

# 生体内吸収性高分子担体と細胞増殖因子を用いた 難治性虚血性疾患に対する新しい再生医療の開発： オーダーメイド医療の実現に向けた検討

所 属 京都大学医学部附属病院  
臨床研究総合センター  
分担研究者 清水 章

## 研究要旨

難治性虚血性疾患の新たなオーダーメイド治療法として、生体吸収性の高分子担体であるゼラチンハイドロゲルと細胞増殖因子である塩基性繊維芽細胞増殖因子の組み合わせによる再生医療を開発、実用化するため、難治性下肢虚血に対する先進医療B制度の下での臨床試験（第3項先進医療）の実施、結果の取り纏め（総括報告書作成および論文出版）ならびに治験準備の支援を行った。更にこの方法を虚血性心疾患に応用するための臨床試験の実施に向け、試験計画の立案・設計、非臨床データの収集に対する支援を行った。

## A. 研究目的

難治性虚血性疾患に対して、生体吸収性の高分子担体と細胞増殖因子を用いた新たな再生医療を開発することにより、同疾患に対する、オーダーメイド医療の実現に向けた検討を行う。このために行う臨床試験の準備、実施、結果の取り纏めなどについて、これを実施する医師・研究者に必要な支援を行い、試験の円滑な実施と結果の取り纏めを目指す。

## B. 研究方法

医学部附属病院の研究者などが、難治性下肢虚血患者を対象とし、先進医療B制度の下での臨床試験結果の取り纏め、論文化、治験における評価基準の策定等について実践的支援を行うとともに、虚血性心疾患を対象とした臨床試験を開始するために必要な支援活動を行う。

（倫理面への配慮）

上記の臨床試験（難治性下肢虚血を対象とする第3項先進医療）の申請・実施に必要な倫理審査を受け、承認された。実施ならびに結果についても必要な報告などを行うとともに、虚血性心疾患に応用するための臨床試験について、改訂された医学研究倫理指針に適合した試験計画の策定を支援した。

## C. 研究結果

昨年度に完成、提出した、難治性下肢虚血に対する先進医療B制度の下での臨床試験の総括報告書（治験のものに準じて作成された）において記載、解析されたデータをもとにこれを分化する支援を行った。またこの結果を踏まえ、医薬品としての承認を目指す治験について、その予定主要評価項目の妥当性を裏付ける既報論文等の資料収集とその論文化に向けた支援を行った。

難治性下肢虚血に対する臨床試験の結果を虚血性心疾患にも応用し、新たな臨床試験を開始するため、安全性等必要となる非臨床データの取得ならびに改訂後の医学研究倫理指針に沿った試験計画の立案を支援した。

## D. 考察

新規・先端医療の開発・実用化における、試験の立案・遂行・取り纏めとその報告についてノウハウを得るとともに、適切な支援活動は必須であることを再認識できた。

## E. 結論

臨床試験の基盤を形成し、完遂を促進することならびに的確な成果の取り纏めを行うには、

十分なノウハウを持ってこれを支援することが不可欠であり、本研究によりその実をあげつつある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kumagai, M., Marui, A., Tabata, Y., Takeda, T., Yamamoto, M., Yonezawa, A., Tanaka, S., Yanagi, S., Ito-Ihara, T., Ikeda, T., Murayama, T., Teramukai, S., Katsura, T., Matsubara, K., Kawakami, K., Yokode, M., Shimizu, A. and Sakata, R. Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia. *Heart and Vessels* **30** 2015 online, doi 10.1007/s00380-015-0677-x.
2. Nakagawa, T., Kumakawa, K., Usami, S., Hato, N., Tabuchi, K., Takahashi, M., Fujiwara, K., Sakaki, A., Komune, S., Sakamoto, T., Hiraumi, H., Yamamoto, N., Tanaka, S., Tada, H., Yamamoto, M., Yonezawa, A., Ito-Ihara, T., Ikeda, T., Shimizu, A., Tabata, Y. and Ito, J. A randomized control clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Med.* 2014 **12**, 219.
3. Ohashi, S., Kikuchi, O., Tsurumaki, M., Nakai, Y., Kasai, H., Horimatsu, T., Miyamoto, S., Shimizu, A., Chiba, T. and Muto, M. Preclinical validation of talaporfin sodium-mediated photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* 2014 **9** e103126.
4. Huang, B., Takahashi, K., Jennings, E. A., Puntang-on, P., Kiso, H., Togo, Y., Saito, K., Sugai, M., Akira S., Shimizu, A. and Bessho, K. Prospective signs of cleidocranial dysplasia in Cebpb deficiency. *J. Biomed Sci* 2014 **21** 44.
5. Kiso, H., Takahashi, K., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B., Sugai, M., Shimizu, A., Tabata, Y.,

Economides, A. N., Slavkin, H. C. and Bessho, K. Interactions between BMP-7 and USAG-1 (uterine sensitization-associated gene-1) regulate supernumerary organ formation. *PLoS ONE* 2014 **9** e96938.

6. Ariyasu, H., Iwakura, H., Yukawa, N., Murayama, T., Yokode, M., Tada, H., Yoshimura, K., Teramukai, S., Ito, T., Shimizu, A., Yonezawa, A., Kangawa, K., Mimori, T. and Akamizu, T. Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Endocrine J.* 2014 **61** 735-742.
7. Naito-Matsui, Y., Takada, S., Kano, Y., Iyoda, T., Sugai, M., Shimizu, A., Inaba, K., Nitschke, L., Tsubata, T., Oka, S., Kozutsumi, Y. and Takematsu, H. Functional evaluation of activation-dependent alterations in the sialoglycan composition of T cells. *J. Biol. Chem.* 2014 **289**, 1564-1579.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特になし