

# 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  
早期臨床試験部  
分担研究者 横出 正之

## 研究要旨

標記研究の一環として、第3項先進医療(現 先進医療 B)「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法」の実施経験に基づき、大学間の連携推進がもたらす臨床研究の推進への役割につき検証を行った。

## A. 研究目的

本研究の目的は、京都大学医学部附属病院単施設による先進医療 B「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法」の実施経験に基づき、大学間の連携推進の意義につき、京都大学が構築している「開花プロジェクト」参加大学との意見交換を通して検証をおこなうことである。

## B. 研究方法

「開花プロジェクト」参加大学(岐阜大学、滋賀医科大学、長崎大学、大阪市立大学、福井大学、和歌山県立医科大学、鳥取大学、京都府立医科大学、山口大学、三重大学、岡山大学、徳島大学、鹿児島大学、熊本大学、奈良県立医科大学)と合同で平成26年度に集合形式の情報交換会を1回、インターネット回線による遠隔会議を全体会議として5回、特定のテーマにつき3回開催した。さらに参加大学において、本プロジェクトに関する講演を10大学で実施し、その中で多数寄せられた意見、質問を抽出した。さらにその結果として得られた成果につき解析した。

(倫理面への配慮)

世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、臨床研究に関する倫理指針、第3項先進医療に関する

諸通知等を遵守して、本研究を遂行した。

## C. 研究結果

参加大学からは ICH-GCP 準拠の臨床研究を実施する上での情報共有、平成27年4月1日施行予定の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に対する準備に関する情報提供要請、各機関において臨床研究を実施・運営するための経費獲得に関する現状報告と情報交換の必要性などが多く寄せられた。

研究費に関しては、参加大学と京都大学の連携により、日本医師会治験促進センターのA研究(治験の計画に関する研究)、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)、橋渡しシーズC、それぞれ各1件を本プロジェクトの連携により獲得することができた。

## D. 考察

わが国ではこれまで早期探索的臨床試験拠点、臨床研究品質確保体制整備病院などの整備が進んできたが、平成27年度に予定されている医療法に基づく臨床研究中核病院制度においては、拠点となる医療機関と他の機関の連携強化をさらに推進することが求められており、今回の「開花プロジェクト」での意見交換、情報共有に加えて、拠点以外の大学の研究費の獲得を含めた臨床研究の展開を促進すると期待される。

## E. 結論

「開花プロジェクト」に参加する大学間の連携は意見交換、情報共有を通じた各施設の臨床研究の基盤構築推進と共に、研究費獲得などを通じて更なる研究の発展につながる事が期待できると考えられた。

## 参考文献

- 1) Marui et al. A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J* 2007;71:1181-1186.
- 2) Aronow WS et al. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;74:64-65.
- 3) McDermott et al. Recruiting participants with peripheral arterial disease for clinical trials: experience from the Study to Improve Leg Circulation (SILC). *J Vasc Surg.* 2009;49:653-659.e4.
- 4) Hobbs et al. The Exercise vs Angioplasty in Claudication Trial (EXACT): reasons for recruitment failure and the implications for research into and treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2006;44:432-433.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ashida N, Kishihata M, Tien DN, Kamei K, Kimura T, Yokode M. Aspirin augments the expression of Adenomatous Polyposis Coli protein by suppression of IKK $\beta$ . *Biochem Biophys Res Commun.*2014; 446(2):460-464.
- 2) Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*

2014;23(4):398-405.

- 3) 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, Akamizu T. Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Endocr J.* 2014;61(7):735-742.
- 4) Tien DN, Kishihata M, Yoshikawa A, Hashimoto A, Sabe H, Nishi E, Kamei K, Arai H, Kita T, Kimura T, Yokode M, Ashida N. AMAP1 as a negative-feedback regulator of nuclear factor- $\kappa$ B under inflammatory conditions. *Sci Rep.* 2014;4:5094.
- 5) Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C in vivo. *Sci Rep.* 2014;4:5312.
- 6) Tsusaka T, Guo T, Yagura T, Inoue T, Yokode M, Inagaki N, Kondoh H. Deacetylation of phosphoglycerate mutase in its distinct central region by SIRT2 down-regulates its enzymatic activity. *Genes Cells.* 2014;19(10):766-777.
- 7) Mikawa T, LLeonart ME, Takaori-Kondo A, Inagaki N, Yokode M, Kondoh H. Dysregulated glycolysis as an oncogenic event. *Cell Mol Life Sci.* 2015.
- 8) Ono K, Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Yokode M, Kita T, Kimura T. MicroRNA-33a/b in Lipid Metabolism. *Circ J.* 2015.

### 2. 学会発表

#### 国際会議

- 1) Yasui M, Minami M, Yokode M. Role of EP4 signaling in obesity-related inflammation (Poster presentation). The 18th International Vascular Biology Meeting (IVBM2014), 4.14-17 (4.14), 2014, Kyoto, Japan.

- 2) Baba O, Horie T, Kuwabara Y, Chujo Y, Watanabe S, Kinoshita M, Horiguchi M, Nakamura T, Chonabayashi K, Hishizawa M, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33 deficiency reduces atherosclerotic plaque progression in apoE knockout mice. The 18th International Vascular Biology Meeting, 2014 April 14th, Kyoto.
- 3) Yasui M, Minami M, Yokode M. EP4 receptor regulates obesity-related Inflammation and insulin sensitivity (Poster presentation). The 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014), 9.12-14 (9.13), 2014, Kyoto, Japan.
- 4) Fujikawa R., Minami M, Higuchi S, Yasui M, Ikedo T, Nagata M, Yokode M. EP4 receptor-associated protein (EPRAP) in microglia promotes inflammation in the brain. (Poster presentation). Neuroscience2014 (Annual Meeting of Society for Neuroscience), 11.15-19 (11.18), 2014, Washington, DC, USA.
- 5) Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Ide Y, Nakazeki F, Koyama S, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33b Knock-in Mice for an Intron of Sterol Regulatory Element-Binding Factor 1 (Srebf1) Exhibit Reduced HDL-C in vivo. American Heart Association Annual Scientific Sessions 2014, November 15-19, Chicago, Illinois.

## 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

なし

## 国内会議

- 1) 安井 美加、南 学、横出 正之. 肥満による脂肪組織の炎症およびインスリン抵抗性における EP4 受容体の役割 第 37 回 日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 25-27 日(11 月 26 日) 横浜.
- 2) 藤川 理沙子、南 学、樋口 聖、横出 正之. EPRAP 欠損マウスは行動異常を示す ブレインサイエンス研究会、2014 年 6 月 28-29 日 沖縄.
- 3) 藤川 理沙子、樋口 聖、南 学、安井 美加、池堂 太一、永田 学、横出 正之. EPRAP exerts anti-inflammatory effects through dephosphorylation by PP2A 第 88 回日本薬理学会年会 2015 年 3 月 18-20 日 愛知.