

induction of Zy/scraping peritonitis limited the peritoneal injuries because the induced peritoneal injuries were severe. The present results suggest that administration of rat ASCs might provide a therapeutic approach to regulate the complement activation system in injured peritoneum under conditions of yeast-related peritonitis.

Acknowledgments

The authors thank T. Mizuno, N. Suzuki, N. Asano, Y. Fujitani and T. Yamada. This work was supported in part by grant-in-aids for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan (#21591054) and for Progressive Renal Diseases Research, Research on Rare and Intractable Disease, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

All authors are responsible for the content and writing of the article.

Disclosure of interest: The authors have no commercial, proprietary, or financial interest in the products or companies described in this article.

References

- Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:533–44.
- Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H. Is technique survival on peritoneal dialysis better in Japan? *Perit Dial Int*. 2006;26:136–43.
- Mizuno M, Ito Y, Tanaka A, Suzuki Y, Hiramatsu H, Watanabe M, et al. Peritonitis is still an important factor for withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:727–37.
- Mactier R. Peritonitis is still the Achilles' heel of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2009;29:262–6.
- Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:729–37.
- Wang AY, Yu AW, Li PK, Lam PK, Leung CB, Lai KN, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:1183–92.
- Kawanishi H, Moriishi M. Epidemiology of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan. *Perit Dial Int*. 2005;25:S14–8.
- Gupta A, Mi H, Wroe C, Jaques B, Talbot D. Fatal *Candida* famata peritonitis complicating sclerosing peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2036–7.
- Mizuno M, Ito Y, Mizuno T, Harris CL, Morgan BP, Hepburn N, et al. Zymosan, but not lipopolysaccharide, triggers severe and progressive peritoneal injury accompanied by complement activation in a rat peritonitis model. *J Immunol*. 2009;183:1403–12.
- Sorenson WG, Shahan TA, Simpson J. Cell wall preparations from environmental yeasts: effect on alveolar macrophage function in vitro. *Ann Agric Environ Med*. 1998;5:65–71.
- Mizuno T, Mizuno M, Morgan BP, Noda Y, Yamada K, Okada N, et al. Specific collaboration between rat membrane complement regulators Crry and CD59 protects peritoneum from damage by autologous complement activation in peritoneal dialysate fluid. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1821–30.
- Mizuno M, Ito Y, Mizuno T, Harris CL, Suzuki Y, Okada N, et al. Membrane complement regulators protect against fibrin exudation in a severe peritoneal inflammation model in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302:F1245–51 [erratum in: *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303:F906].
- Salani S, Donadoni C, Rizzo F, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Generation of skeletal muscle cells from embryonic and induced pluripotent stem cells as an in vitro model and for therapy of muscular dystrophies. *J Cell Mol Med*. 2012;16:1353–64.
- Chang KH, Bonig H. Generation and characterization of erythroid cells from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells: an overview. *Stem Cells Int*. 2011;2011:791604.
- Pawitan JA. Prospect of cell therapy for Parkinson's disease. *Anat Cell Biol*. 2011;44:256–64.
- Zeevi-Levin N, Itskovite-Eldor J, Binah O. Cardiomyocytes derived from human pluripotents stem cells for drug screening. *Pharmacol Ther*. 2012;134:180–8.
- Templin C, Krankel N, Luscher TF, Landmesser U. Stem cells in cardiovascular regeneration: from reservation of endogenous repair to future cardiovascular therapies. *Curr Pharm Des*. 2011;17:3280–94.
- Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells*. 2010;28:585–96.
- Phinney DG, Prockop DJ. Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. *Stem Cells*. 2007;25:2896–902.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7:211–28.
- Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol*. 2005;129:118–29.
- Yoo KH, Jang IK, Lee MW, Kim HE, Yang MS, Eom Y, et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues. *Cell Immunol*. 2009;259:150–6.
- Mizuno M, Nishikawa K, Okada N, Matsuo S, Ito K, Okada H. Inhibition of a membrane complement regulatory protein by a monoclonal antibody induces acute lethal shock in rats primed with lipopolysaccharide. *J Immunol*. 1999;162:5477–82.
- Spiller OB, Hanna SM, Morgan BP. Tissue distribution of the rat analogue of decay-accelerating factor. *Immunology*. 1999;97:374–84.
- Hughes TR, Piddlesden SJ, Williams JD, Harrison RA, Morgan BP. Isolation and characterization of a membrane protein from rat erythrocytes which inhibits lysis by the membrane attack complex of rat complement. *Biochem J*. 1992;284:169–76.
- Saka Y, Furuhashi K, Katsuno T, Kim H, Ozaki T, Iwasaki K, et al. Adipose-derived stromal cells cultured in a low-serum medium, but not bone marrow-derived stromal cells, impede xenobody production. *Xenotransplantation*. 2011;18:196–208.
- Iwashima S, Ozaki T, Maruyama S, Saka Y, Kobori M, Omae K, et al. Novel culture system of mesenchymal stromal

12 H. Kim et al.

- cells from human subcutaneous adipose tissue. *Stem Cells Dev.* 2009;18:533–43.
28. Katsuno T, Ozaki T, Saka Y, Furuhashi K, Kim H, Yasuda K, et al. Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats. *Cell Transplant.* 2013; 22:287–97.
 29. Ludlow A, Yee KO, Lipman R, Bronson R, Weinreb P, Huang X, et al. Characterization of integrin $\beta 6$ and thrombospondin-1 double-null mice. *J Cell Mol Med.* 2005;9: 421–37.
 30. Nishimura H, Ito Y, Mizuno M, Tanaka A, Morita Y, Maruyama S, et al. Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in new rat peritonitis model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:F1084–93.
 31. Lee H, Goetzl EJ, An S. Lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate stimulate endothelial cell wound healing. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278:C612–8.
 32. Watanabe T, Maruyama S, Yamamoto T, Kamo I, Yasuda K, Saka Y, et al. Increased urethral resistance by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cells in rats. *Int J Urol.* 2011;18:659–66.
 33. Matsuo K, Maeda Y, Naiki Y, Matsuoka T, Tamai Y, Yonekawa S, et al. Possible effects of hepatocyte growth factor for the prevention of peritoneal fibrosis. *Nephron Exp Nephrol.* 2005;99:e87–94.
 34. Naiki Y, Matsuo K, Matsuoka T, Maeda Y. Possible role of hepatocyte growth factor in regeneration of human peritoneal mesothelial cells. *Int J Artif Organs.* 2005;28:141–9.
 35. Xiao GH, Jeffers M, Bellacosa A, Mitsuuchi Y, Vande Woude GF, Testa JR. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:247–52.
 36. Tu Z, Li Q, Bu H, Lin F. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H. *Stem Cells Dev.* 2010;19:1803–9.
 37. Rosenbaum AJ, Grande DA, Dines JS. The use of mesenchymal stem cells in tissue engineering. *Organogenesis.* 2008; 4:23–7.
 38. Bernardo ME, Locatelli F, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: a novel treatment modality for tissue repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1176:101–17.
 39. Okura H, Saga A, Soeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Daimon T, et al. Intracoronary artery transplantation of cardiomyoblast-like cells from human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improved left ventricular dysfunction and survival in a swine model of chronic myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;425:859–65.
 40. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:1169–77.
 41. Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, Mewton N, Elmore JB, Kajstura J, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation.* 2012;126:S54–64.
 42. Albarenque SM, Zwacka RM, Mohr A. Both human and mouse mesenchymal stem cells promote breast cancer metastasis. *Stem Cell Res.* 2011;7:163–71.
 43. Khatri M, Saif YM. Influenza virus infects bone marrow mesenchymal stromal cells in vitro: implications for bone marrow transplantation [published online ahead of print September 21, 2012]. *Cell Transplant.*
 44. Martin PG, González MB, Martínez AR, Lara VG, Naveros BC. Isolation and characterization of the environmental bacterial and fungi contamination in a pharmaceutical unit of mesenchymal stem cell for clinical use. *Biologicals.* 2012;40:330–7.

Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.10.011>.

腹圧性尿失禁に対する経尿道的 脂肪組織由来幹細胞注入治療

臨床再生医療と TR 研究^{*1}

山本 徳則^{*2} 後藤 百万

要旨

幹細胞治療の分野では、体細胞に 4 種の遺伝子を挿入し万能性分化を有する iPS 細胞が注目されているが、その臨床的応用にはまだ克服すべき課題が多い。一方、体性幹細胞の 1 つとして多能性幹細胞の骨髄幹細胞は半世紀前から移植の形で臨床的に応用されており、すでに多くの臨床実績があり、実用化という点では優位性がある。また、臨床幹細胞治療において泌尿器科領域は非常にアプローチしやすい分野の 1 つに挙げられている。本稿では、脂肪組織由来幹細胞 (ASC) を用いた TR (translational research) 研究において、保険収載を目標としたわれわれの取り組みについて概説した。

Keyword

腹圧性尿失禁, 尿道括約筋再生, 脂肪由来幹細胞, 細胞治療, TR 研究

1

はじめに

再生医療新法案が 2013 年 11 月 20 日に成立し、具体的指針が開示され産学を含めた流れが 2014 年より促進されている。本教室では、進行性精巣腫瘍に対する末梢血幹細胞移植、腎移植といった移植医療を精力的に行っている。そのノウハウを生かし、下部尿路再生研究の 1 つとして¹⁾脂肪組織由来幹細胞の臨床再生の TR 研究を 2006 年から腹圧性尿失禁症例に対して行っている。

2

腹圧性尿失禁 (SUI) の病態と 幹細胞治療の必要性

腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により、腹圧負荷時に尿が漏れるもので、女性では妊娠・出産・加齢による骨盤底筋群の脆弱化や婦人科的

手術による括約筋障害に起因し、本邦では約 400 万人の患者がいると推定されている。また、男性では前立腺肥大症、前立腺癌の手術における括約筋障害により引き起こされ、女性に比べれば頻度は低いものの、数万人の罹患者がいると推計されている。腹圧性尿失禁は直接生命にかかわることは稀であるが、日常生活の多くの領域で支障を及ぼし、生活の質を著しく障害する。本疾患の治療では、理学療法 (骨盤底筋訓練) が初期治療として行われるが、中等症以上の例には無効である。外科的治療としては、尿道スリング手術が女性腹圧性尿失禁に対して広く行われているが、異物を体内に挿入するという欠点がある。また、男性における腹圧性尿失禁に対しては、2012 年 4 月に人工尿道括約筋移植術が保険適用となったが、やはり異物である機器を体内に移植することが欠点であり、また長期的には移植器機の動作不良・故障が問題となる。したがって、内因性括約筋障害の治療には平滑筋・骨格筋細胞数の増加、血管新生の促進、神経支配の再構築などが必要となり、幹細胞を用いた再生治療は理想的な根本治療となる

^{*1} Transurethral injection of adipose-derived stem cells for stress urinary incontinence

^{*2} Tokunori Yamamoto and Momokazu Gotou : 名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 (〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65)

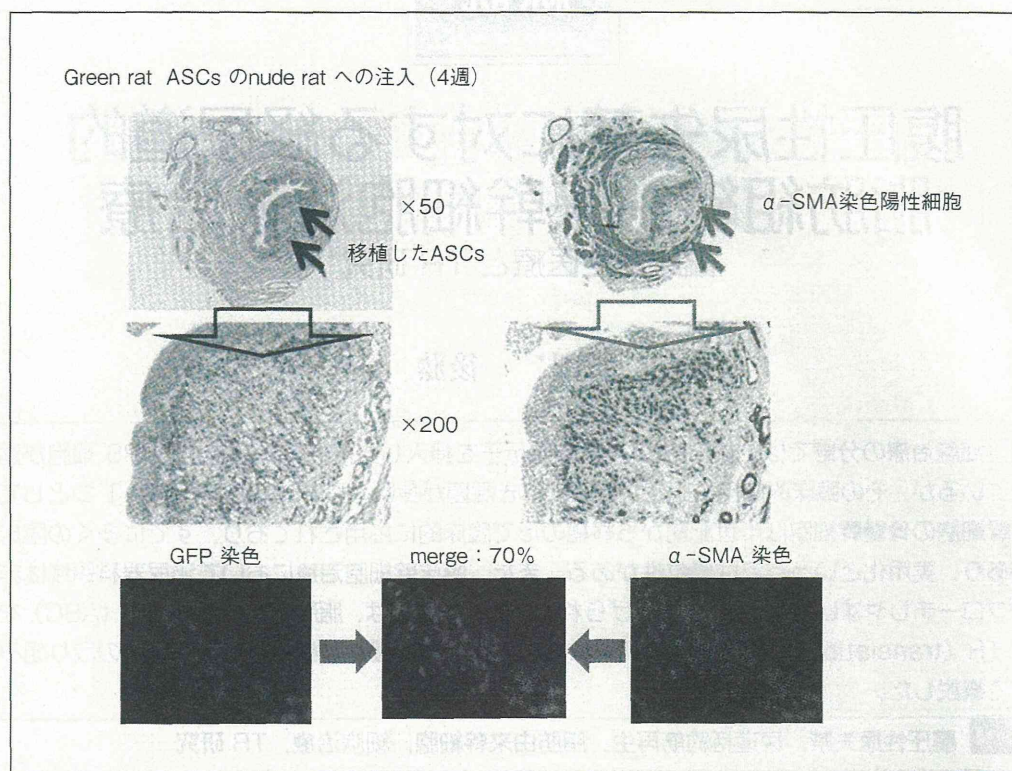


図 1 脂肪組織由来幹細胞の平滑筋分化を検討した

グリーンラット ASCs をヌードラット膀胱周囲に注入し、4 週間後に GFP (green fluorescent protein) 染色と α-SMA (alpha smooth muscle actin) 染色を行った。Bulking mass 内部に GFP 陽性細胞と α-SMA 陽性細胞を多数認め、約 70% が二重染色され、平滑筋への分化がうかがえた。

(Watanabe T, et al : Int J Urol 18 : 659-666, 2011¹¹⁾ から引用改変)

可能性を秘めている²⁾。

本疾患は罹患率が非常に高く、QOL を障害するものであること、また低侵襲で治療効果の高い治療法が現存しないことから、新規治療法の開発が急務である。SUI に対する再生治療としては、自己骨格筋幹細胞から培養した myoblast と fibroblast の膀胱道注入治療の臨床試験が欧米において行われつつある³⁾。しかし、幹細胞移植は GMP (good manufacturing practice) に基づいた設備や管理体制が必要であり、今後短期間に、多くの患者がどこでも受けられる治療に発展することが難しい。

筆者らは自己脂肪由来幹細胞を、細胞培養を用いずに採取し、経尿道的内視鏡下に括約筋部に注入する治療法を開発し、女性および男性 SUI に対する細胞治療として臨床研究を実施中である⁴⁾。本稿では、脂肪組織由来幹細胞 (ASCs) の first

in man⁵⁾ の TR 臨床研究の保険収載を目標としたわれわれの取り組みについて述べる。

3 脂肪組織由来幹細胞

中胚葉性幹細胞 (mesenchymal stem cells : MSCs) は多能性を有する細胞で、培養下に増殖し、さまざまな中胚葉性細胞表現型に分化しうる。実地臨床では通常骨髄から採取する自己組織由来 MSCs が用いられ、化学療法後の血液細胞再生をはじめとして心筋再生、下肢虚血における血管再生などにおいて、さまざまな臨床応用が行われている。他方、骨髄採取は侵襲的で、高齢者には困難であり、細胞ソースとしてさまざまな制限を有し、採取量も限界があり、さらに健常人では MSCs は有核骨髄細胞の 0.01% 以下である。また治療に必要な幹細胞数を得るには体外培養を必要とする欠点がある。

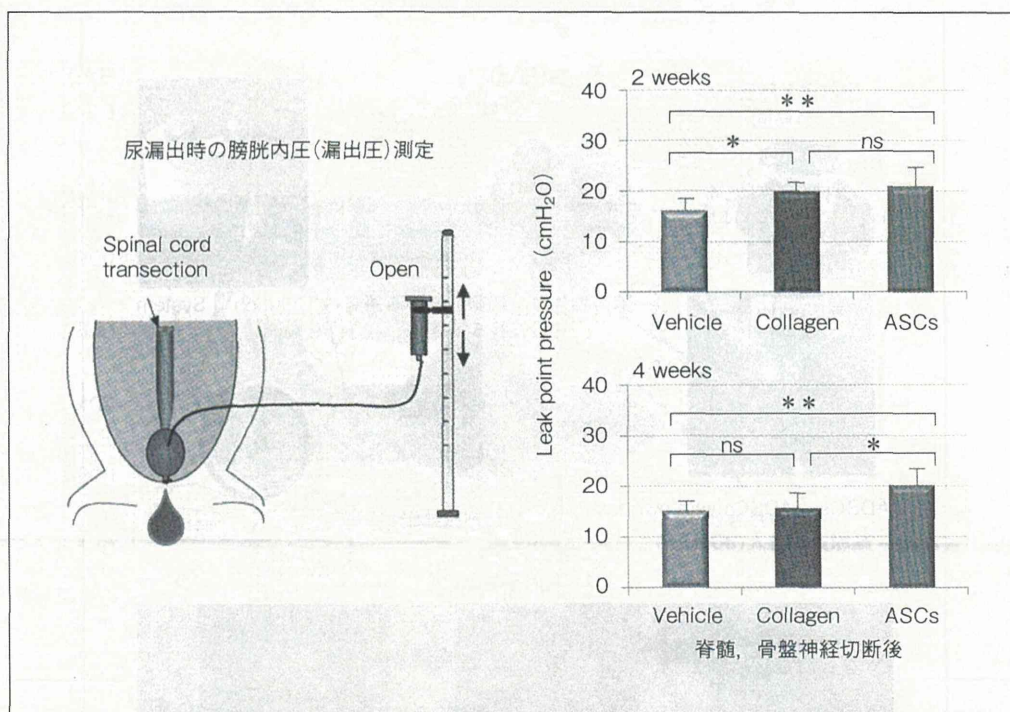


図 2 ラット皮下脂肪を培養し、傍尿道注入後尿漏出測定による尿道抵抗の変化を検討した
ASCs 群は 2 週間ではコラーゲン群と同様コントロールより有意に増加した。4 週間では、ASCs 群のみが有意に増加した。 α -SMA: alpha smooth muscle actin, GFP: green fluorescent protein, ASCs: adipose derived stem cells (Watanabe T, et al: Int J Urol 18: 659-666, 2011¹¹⁾ から引用改変)

近年、脂肪組織には骨髓に比べて 100 倍以上の MSCs 類似の多能性幹細胞を含むことが示された。脂肪組織は骨髓に比べて採取が低侵襲で容易であること、人体には大量の脂肪組織（通常体重の 15~20% 以上）が存在することから、細胞治療のための細胞ソースとして脂肪組織が注目されるようになった。2005 年から尿失禁モデルの⁶⁾ ASCs による括約筋機能障害治療のための基礎実験が行われた。多くの研究は培養 ASCs を尿道に注入し、注入部の組織学的検討、尿道閉鎖圧、尿漏出圧、膀胱機能などを検討したもので、いずれも ASCs の SUI 治療への有用性を示唆するものである。また、われわれは基礎的研究では、この臨床研究に用いた非培養⁷⁾と今後のステップのための低血清培養法⁸⁾について行っている。低血清培養法を用いれば 1 g の脂肪組織から 2 週間で細胞治療に必要な ASCs を得ることが可能である⁸⁾。

4 前臨床基礎的検討

ASCs は培養下に骨、軟骨、脂肪、神経、血管、また平滑筋、骨格筋に分化することが示され⁹⁾、さらに、培養下で肝細胞増殖因子 HGF、血管内皮増殖因子 VEGF などのさまざまなサイトカインを産生することも示されている¹⁰⁾。筆者らの基礎的検討¹¹⁾でも、ラット皮下脂肪組織の培養によって得られた ASCs が平滑筋に分化すること（図 1）、また VEGF や HGF などのサイトカインを多量に分泌すること、尿道への注入により尿道抵抗を上昇させることを確認した（図 2）。さらに、大動物（ブタ）による検討でも、臨床試験で用いているのと同様に、自己皮下脂肪から抽出（Celudon™ system）した ASCs を含む脂肪由来再生細胞の傍尿道注入により平滑筋組織への分化を確認している。

5 臨床試験

脊椎麻酔下に 250 g の皮下脂肪吸引を行い、そ

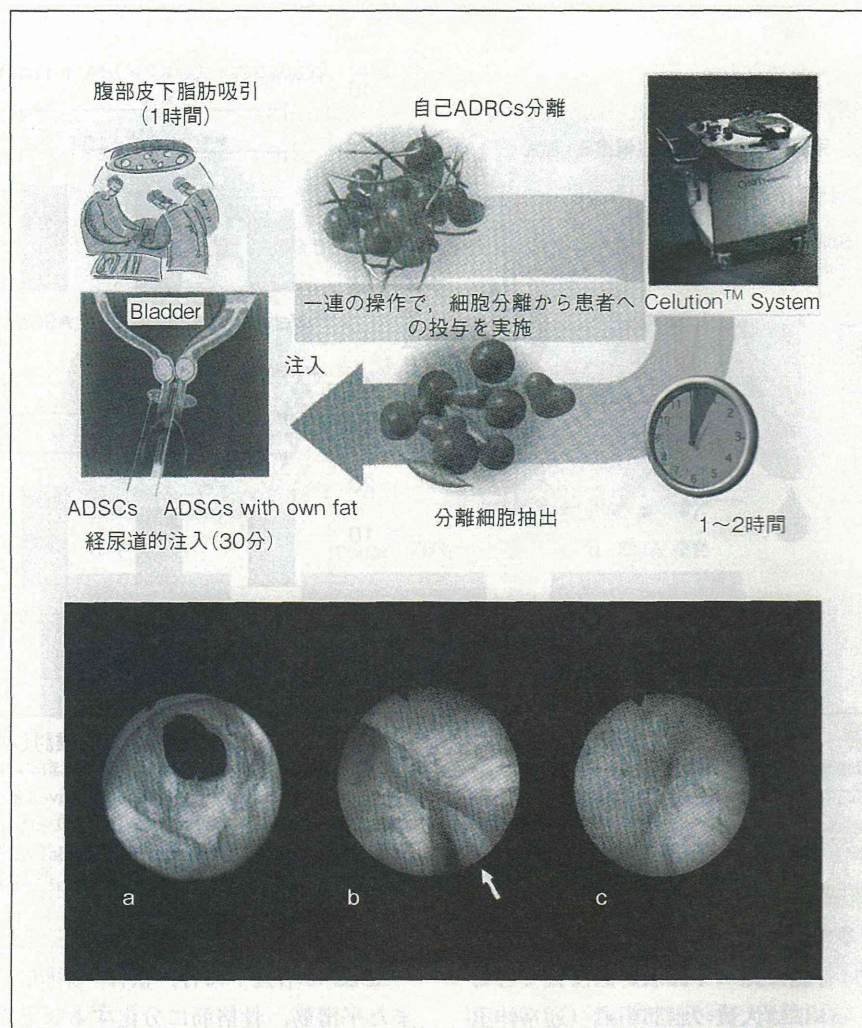


図 3 自己皮下脂肪組織由来再生細胞の傍尿道注入治療のプロセス (上段) と細胞注入時の内視鏡的所見 (下段)

a: 注入前, b: ADRCs と脂肪組織の混和物を 4 時の方向に注入 (矢印), c: 括約筋部尿道の閉鎖。

(Gotoh M, et al : Int J Urol 21 : 294-300, 2013⁴⁾ から引用改変)

の脂肪組織から幹細胞を高率に含む間質細胞、脂肪組織由来再生細胞 (adipose driven regeneration cells : ADRCs) を抽出 (Celution™ system) する。これを経尿道的内視鏡下に注入する。ADRCs の注入は、ADRCs 単独の外尿道括約筋部への注入、および脂肪組織と ADRCs 混和の尿道括約筋粘膜下注入として実施し、脂肪吸引、ADRCs 抽出、尿道注入までを 3 時間以内の一連の操作で実施することができる (図 3)。2011 年 3 月にヒト幹細胞臨床研究指針に基づいた厚生労働省の承認を得て、同年 5 月より臨床試験を開始し、組織括約筋

機能改善と尿失禁改善において良好な成績を得ている (図 4)。

24 時間パッドテスト (尿失禁後のパッドの重さと乾いたパッドの重さの差) により、24 時間の尿失禁量を 4 日間測定した。各症例において、4 日間の尿失禁量の平均を尿失禁量とし、術前、6 か月、12 か月および最終評価時の尿失禁量を算出した。尿失禁量 (平均値) は術前 288.1 g から最終評価時 (6 か月~3 年) 202.3 g に減少した。尿失禁量は 11 例中 8 例で改善し、そのうち 1 例で尿失禁が消失した。各症例における尿失禁量の推移

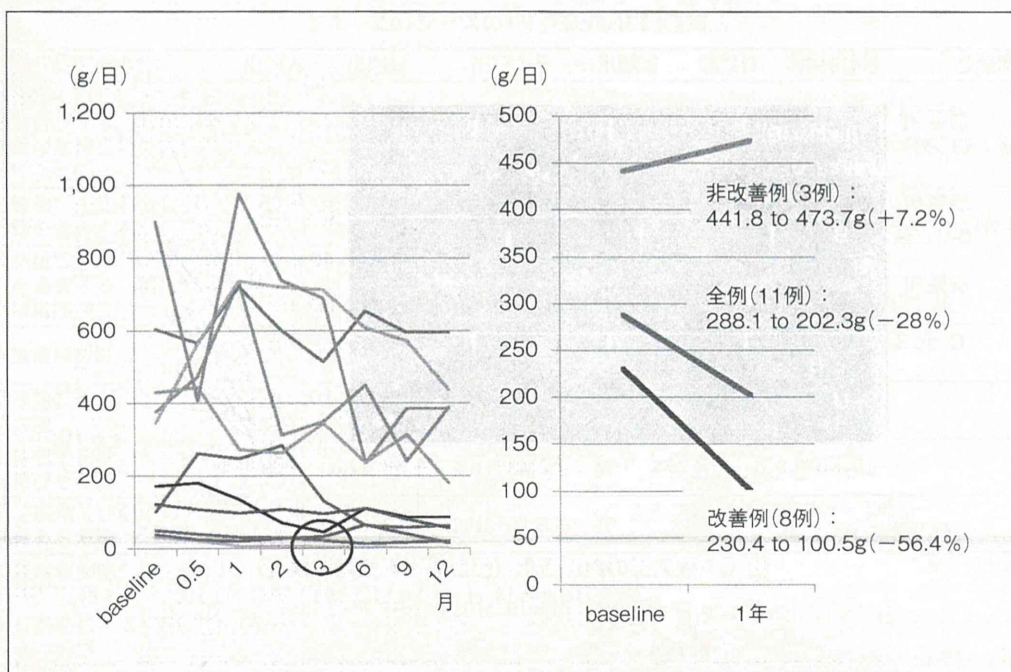


図 4 尿失禁量の 1 年間の変化

(Gotoh M, et al : Int J Urol 21 : 294-300, 2013⁴⁾ から引用改変)

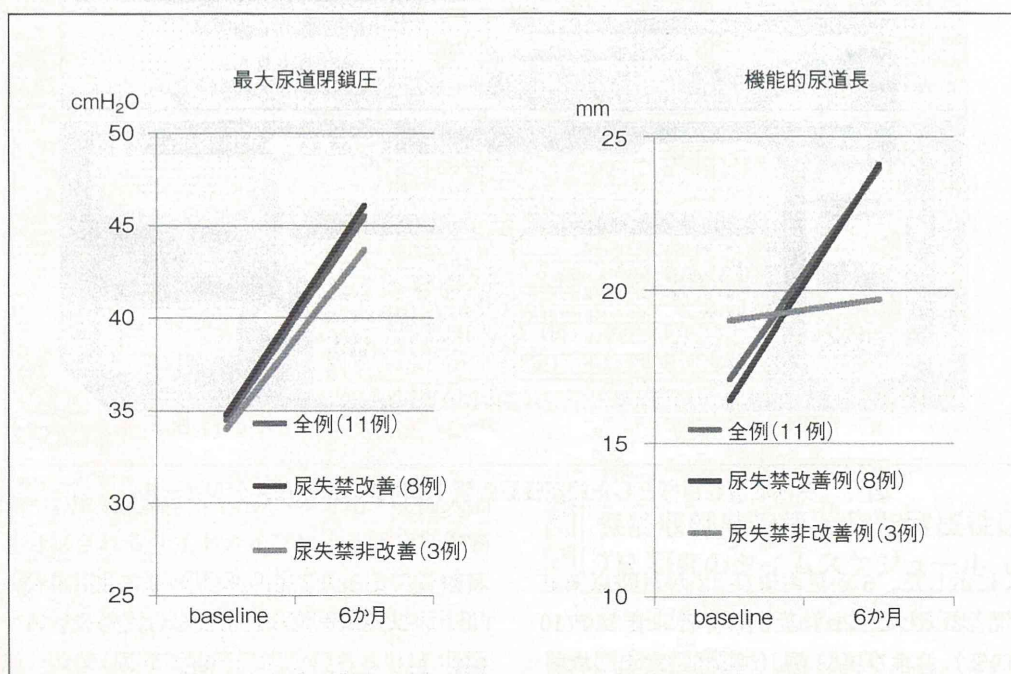


図 5 尿道括約筋機能の改善を示す最大尿道閉鎖圧 (MUCP)・機能的尿道長 (FPL) の変化

(Gotoh M, et al : Int J Urol 21 : 294-300, 2013⁴⁾ から引用改変)

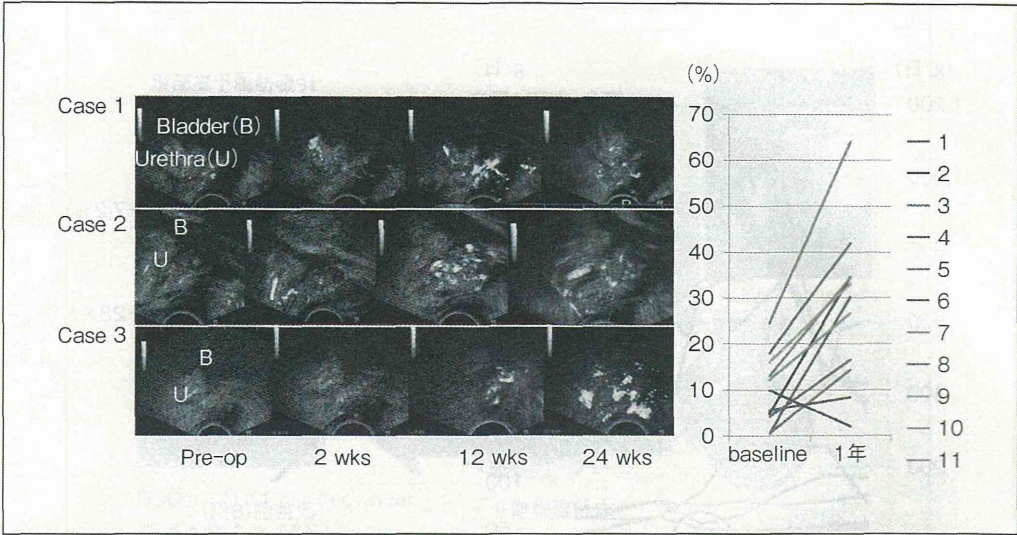


図 6 注入部の血流変化（経直腸造影超音波検査）
(Gotoh M, et al : Int J Urol 21 : 294-300, 2013⁴⁾ から引用改変)

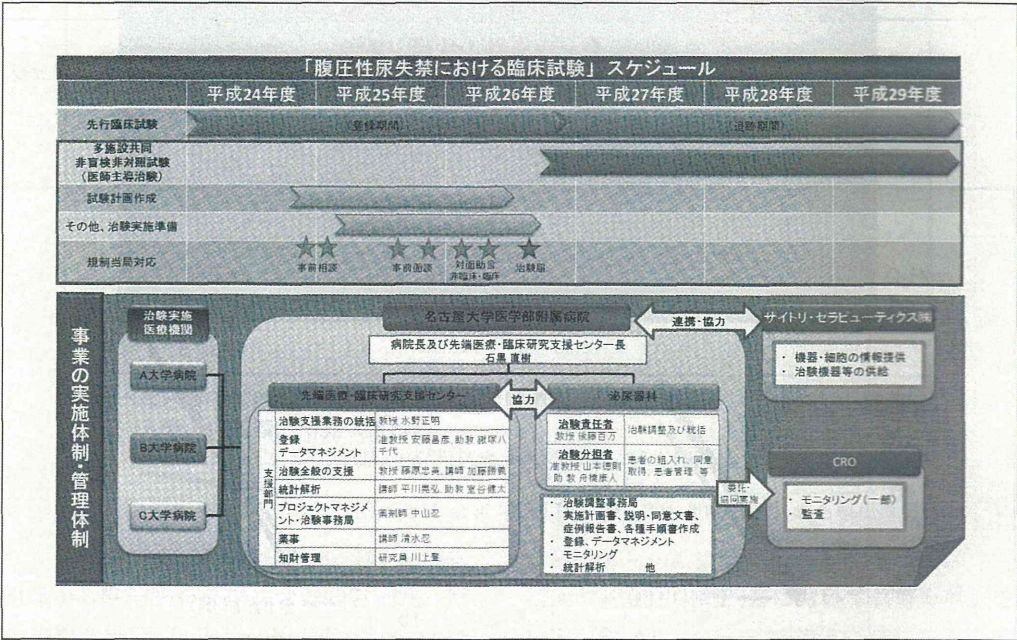


図 7 保険収載を目標とした腹圧性尿失禁 TR 試験のタイムスケジュール

を図 4 に示した。6 か月および 12 か月時点で減少率が 50% 以上であった症例は、それぞれ 3/10 例 (30.0%) および 5/8 例 (62.5%) であった。その結果、全症例最大尿道閉鎖圧 (MUCP) の上昇と機能的尿道長 (FPL) の延長の尿道括約筋機能が改善した (図 5)。また、全症例、細胞注入液の真菌、細菌、エンドトキシン、マイコプラズマ

は陰性であった。脂肪吸引の際に生じる可逆性皮下出血以外は重篤な合併症はなかった。

6 尿失禁改善メカニズム

尿失禁ラットモデルによる基礎的検討結果から、本法の尿失禁改善機序として、①尿道粘膜下への注入細胞による尿道閉鎖効果 (bulking

表 1 このシーズの知財ならびに関連知財

	発明の名称	出願人	出願日	出願番号	出願国	登録日	特許番号	登録国
1	脂肪組織由来間葉系幹細胞を含有する、勃起不全又は尿意障害用の細胞製剤	名古屋大学	2010/9/7	PCT/JP2010/065271	US, EP, JP	2012/3/23	4953335	JP 登録 (US, EP : 審査中)
2	脂肪組織由来多分化能幹細胞を含有する細胞製剤	名古屋大学	2007/8/7	PCT/JP2007/065431	US, JP	2013/4/12	5240715	JP 登録 (US : 審査中)
3	脂肪組織由来間葉系幹細胞を含有する、前立腺癌治療用細胞製剤	名古屋大学	2010/12/3	PCT/JP2010/071633	JP	2012/7/13	5035737	JP 登録
4	血流観測装置	名古屋大学	2009/2/18	2009-035451	JP			
5	生体組織検査装置及び検査方法	名古屋大学	2010/5/25	2010-119036	JP			
6	生体組織を活性化する方法及びその装置	名古屋大学	2011/12/15	2011-274984	JP			
7	細胞製剤及び細胞の活性を高める方法	名古屋大学	2013/1/21	2013-008355	JP			
8	高濃度脂肪組織由来間葉系幹細胞含有脂肪による声門閉鎖不全の治療	名古屋大学	2014/2/4	2014-019425	JP			

表 2 このシーズの具体的臨床試験の概要および進捗状況

試験の枠組み：
・医師主導治験（又は先進医療 B における臨床試験）
試験の段階：
・検証的臨床試験
プロトコル骨子：
・PMDA 薬事相談に基づいて策定
・現在進行中のヒト幹承認臨床研究に準ずる
企業との連携・利益相反状況
・Cytori Therapeutics 社（本社，サンディエゴ，米国）との連携
・利益相反なし
規制当局対応状況
・厚労省医政局先進医療 B に関する相談（済） 平成 25 年 6 月 7 日
→医師主導型治験での実施の指導
・PMDA に薬事戦略相談事前面談（済） 平成 25 年 11 月 12 日
・PMDA と 2 回目の事前面談（予定） 平成 26 年 2 月
PMDA：Pharmaceutical and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

effect)，②注入細胞の平滑筋への分化，③注入細胞から分泌されるサイトカインによる尿道括約筋細胞の分化増殖や血流促進，が考えられる。臨床試験における検討でも，最大尿道閉鎖圧や機能的尿道長の改善（尿道括約筋機能改善あるいは bulking 効果による尿道括約筋機能改善），および造影超音波検査による注入部の血流改善（図 6）が確認されている。

7 保険収載を目標とした腹圧性尿失禁 TR 研究のタイムスケジュール（図 7）

2012 年に厚労省から名古屋大学医学部附属病院は臨床支援病院として認可された。その環境整備のために年間 5 億円，計 5 年間，その新規臨床再生治療として重点的なシーズとして，この研究に年間 1 億円，計 5 年間の助成を得ている。この TR 研究の具体的タイムスケジュールとして，名

古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターと合同で保険収載を目標とした、前向き試験についての相談を行い2年が経過しようとしている。その新規治療の開発中に名古屋大学の知財として、主要特許2件(1, 2)と関連特許6件(3~8)を確保している(表1)。表2に具体的にこのシーズの臨床試験の概要、および進捗状況を示す。再生医療新法案では、この研究は第二種再生医療(体性幹細胞等)に分類される。今回述べた後ろ向きの研究結果をもとに、前向きな研究の有用性安全性のデザインをPMDA(Pharmaceutical and Medical Devices Agency)と事前相談を行っている。

8 おわりに

自己脂肪由来幹細胞を用いたSUIに対する保険収載を目標としたTR研究は中期に入ろうとしている。この自己組織由来細胞を用いること、体外での細胞培養操作を必要としないことから、脂肪吸引・幹細胞抽出・尿道注入までを3時間以内の一連の操作で実施でき、低侵襲、安全な有望な治療法と考えられる。また次への段階またはオプションとして、骨髓幹細胞同様、体外培養幹細胞を用いる培養法を用いれば1gの脂肪組織から2週間で細胞治療に必要なASCsを得ることが可能であり、より低侵襲で応用範囲の広い細胞治療方法となり、臨床再生医療への期待できる。

文 献

- 1) Yamamoto T, Gotoh M: Editorial comment to regenerative therapy, tissue engineering, urology,

lower urinary tract, stem cells. *Int J Urol* **20** : 675, 2013

- 2) 山本徳則, 後藤百万: 排尿障害の再生 分担. 日本再生医療学会(監), 山中伸弥, 中内啓光(編): 幹細胞(再生医療叢書), 朝倉書店, 東京, pp176-188, 2012
- 3) Carr LK, Robert M, Kultgen PL, et al: Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *J Urol* **189** : 595-601, 2013
- 4) Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, et al: Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients *Int J Urol* **21** : 294-300, 2013 Aug 29. doi: 10.1111/iju.12266. [Epub ahead of print]
- 5) Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, et al: Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: report of 3 initial cases. *Int J Urol* **19** : 652-659, 2012
- 6) Jack GS, Almeida FG, Zhang R, et al: Processed lipoaspirate cells for tissue engineering of the lower urinary tract: implications for the treatment of stress urinary incontinence and bladder reconstruction. *J Urol* **174** : 2041-2045, 2005
- 7) Katsuno T, Ozaki T, Furuhashi K, et al: Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats *Cell Transplantation* **22** : 287-297, 2013
- 8) Yasuda K, Ozaki T, Saka Y, et al: Autologous cell therapy for cisplatin induced acute kidney injury by using non-expanded adipose tissue derived cells. *Cytotherapy* **14** : 1089-1100, 2012
- 9) Meliga E, Strem BM, Duckers HJ, et al: Adipose-derived cells. *Cell Transplant* **16** : 963-970, 2007
- 10) Rehman J, Traktuev D, Li J, et al: Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* **109** : 1292-1298, 2004
- 11) Watanabe T, Maruyama S, Yamamoto T, et al. Increased urethral resistance by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cell in a rat. *Int J Urol* **18** : 659-666, 2011