

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等克服研究事業）

総括研究報告書

小児重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した  
骨格筋芽細胞シートの開発と実践

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 教授 澤 芳樹

#### 研究要旨

既に、成人の心不全患者に対して開発が進められている自己由来骨格筋芽細胞シート移植を、小児重症拡張型心筋症患者へ適応することを目的とする。小児患者に対する本再生細胞治療法の安全性と有効性を検証し、医師主導治験実施と保健医療化を目指し、小児重症心不全患者に対する新たな治療法を確立する。

#### 研究分担者

宮川 繁

大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授(常勤)

松山 晃文

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター招聘教授

早川 堯夫

近畿大学薬学総合研究所 所長・特任教授

#### A. 研究目的

小児拡張型心筋症は予後不良な難治性疾患であり、重症例に対しては心臓移植が究極の治療である。2010年に臓器移植法が改正されたものの、それ以後の小児ドナーからの臓器提供は未だに少なく、心臓移植の実施例は欧米諸国と比べると稀有である。そのため、心臓移植待機期間は長期間におよび、我が国では心臓移植に到達するまでの橋渡しとして、新たな治療法を開発する必要がある。

自己由来骨格筋芽細胞シート移植治療は、当科において既に成人の心不全患者に対する再生治療として開発してきた。本治療法を小児患者に対して応用することにより、小児重症心不全に対する新たな治療戦略を確立することが可能と考えられる。

本研究の目的は、小児重症拡張型心筋症に対する自己由来骨格筋芽細胞シート移植の安全性と有効性を検証し、医師主導治験・保険診療化を目指すことである。

#### B. 研究方法

1) 幼若動物を用いた、骨格筋芽細胞シート移植における非臨床安全性試験

本治療法の医師主導治験を実施するため、非臨床安全性試験の追加試験を実施した。幼若ミニブタ虚血性心疾患モデルを作成し、骨格筋芽細胞シート移植前後での心室性不整脈の発生頻度を確認した。心電図解析の方法は、Medtronic社製植込み型心電計 Reveal®をシート移植前に、モデル動物の前胸部に植込み、プロトコル治療終了後に心電計を取り出し不整脈に発生状況を検証した。

2) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症心筋症患者に対する臨床研究

平成25年に厚生労働省より実施承認を受けた、小児重症心筋症に対する骨格筋芽細胞シート移植のヒト幹細胞臨床研究(HM1401号)を実施した。プロトコルに沿って、患者選定ならびに1例の被

験者登録とシート移植術を施行し、6カ月のフォローアップを終了した。

### 3) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症拡張型心筋症患者に対する医師主導治験

前年度末(平成26年3月27日)に、医師主導治験を実施するための、薬事戦略相談(対面助言)をPMDAと行った。その結果を受け、医師主導治験実施のための準備を行った。

(倫理面への配慮)

1) 動物実験においては、本学動物実験規程に従って行った。

2) 臨床研究の実施に際しては、研究計画書、試験薬概要書、手順書など臨床研究に必要な文書は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して作成し、院内ヒト幹細胞臨床研究審査委員会での承認を受けた。その後、厚生労働大臣の承認を受け実施を行った。本研究の対象は小児であるために、同意説明には十分に配慮を行い、容易な文章を用いて作成した補助文書(アセント)などを使用し、可能な限り患者本人への説明も十分に行ったうえで、代諾者へのinformed consentを行い、同意を得て実施した。

3) 医師主導治験においては、各種法令・告示・通知に基づき実施し、研究計画書(プロトコル)に関してPMDAでの審査、院内治験審査委員会での承認を受け、再生医療新法に基づき実施を予定する。

## C. 研究結果

### 1) 幼若動物を用いた、骨格筋芽細胞シート移植における非臨床安全性試験

骨格筋芽細胞シート移植に伴う、重篤な有害事象として心室性不整脈の増悪が懸念されている。幼若ミニブタ虚血性心筋症モデルを用いた筋芽細胞シート移植において、治療前後での心室性不整脈の発生頻度、重症度に関して、有意な変化は認められなかった。

### 2) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症心筋

## 症患者に対する臨床研究

小児拡張型心筋症患者1例に対して、骨格筋芽細胞シート移植術を行い、プロトコルに沿って6カ月間のフォローアップを完遂した。フォローアップ期間中、シート移植治療が原因となる重篤な有害事象は認めなかった。左室収縮能は、増悪を認めず、拡張能に関しては軽度の改善を認めた。臨床症状の改善(NYHA 度から 度へ)と、6分間歩行において、運動耐容能の改善を認めた。

### 3) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症拡張型心筋症患者に対する医師主導治験

前年度実施した対面助言の結果を受け、プロトコルの改正等を行って、平成26年6月16日フォローアップ面談を実施した。非臨床安全性試験を追加する必要があるということで助言を受け、前述の幼若動物を用いた、骨格筋芽細胞シート移植前後での心室性不整脈発生頻度について検証を行った。治験文書の作成、CROとの業務契約などを行い、院内IRB申請準備と実施体制の整備を行った。

## D. 考察

非臨床安全性試験では、幼若動物においても懸念されていた骨格筋芽細胞シート移植後の心室性不整脈の増悪は認められなかった。既に実施されている成人患者に対する本治療法による臨床研究でも、シート移植前後での不整脈の増悪は認められず、その安全性は担保されつつある。小児患者に対する細胞シート移植後も、心室性不整脈が増悪しない可能性が示唆された。

臨床研究では、1例の小児拡張型心筋症患者に対して、本治療法が適応された。細胞シート移植後の6カ月フォローアップ期間中、重篤な有害事象は報告されず、安全性を示すことができた。本症例の経時的推移としては、心機能ならびに臨床症状の改善が認められ、有効性も示唆される所見が得られた。安全性及び有効性評価に関しては、さらなる症例数の蓄積が必要であり、今後も被験者選定とリクルートを継続する。

医師主導治験実施を予定しており、実施体制の整備と必要な安全性試験の実施を行うことができた。平成 27 年度以降、院内での治験審査委員会での承認、治験届の提出等、治験実施に向けての準備を継続する予定である。

#### E. 結論

本研究は、自己骨格筋芽細胞シート治療による新たな小児心不全治療体系の確立を目的として実施された。非臨床試験と臨床研究実施での本治療法の安全性が示唆されたため、今後、医師主導治験へと展開することが可能であり、保険診療化を目指した開発が進むものと思われる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart.

Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y.

Mol Ther. 2015 Feb;23(2):374-86. doi: 10.1038/mt.2014.225. Epub 2014 Nov 25.

2. Targeted delivery of adipocytokines into the heart by induced adipocyte cell-sheet transplantation yields immune tolerance and functional recovery in autoimmune-associated myocarditis in rats.

Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y.

Circ J. 2014;79(1):169-79. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0840. Epub 2014 Nov 5.

3. Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure due to Ischemic Heart Disease.

Yoshiki Sawa, MD, PhD1, Yasushi Yoshikawa, MD, Koichi Toda, MD, PhD1; Satsuki Fukushima MD, PhD1, Kenji Yamazaki, MD, PhD2; Minoru Ono, MD, PhD3; Yasushi Sakata, MD, PhD4; Nobuhisa Hagiwara, MD, PhD5; Koichirou Kinugawa, MD, PhD6; Shigeru Miyagawa, MD, PhD1

Circ J. 2014 in press.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 特記事項なし
2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他