

201432015A

厚生労働科学研究委託費  
再生医療実用化研究事業

LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種  
脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を用いた細胞移植療法の確立

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 山下 静也

平成27年（2015年）3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（再生医療実用化研究事業）による委託業務として、国立大学法人大阪大学が実施した平成26年度「LDLアフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」研究班の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告(総括)

「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)を用いた細胞移植療法の確立」

山下静也	-----4
①プロジェクトの総合推進	
a. プロジェクト全体の総括	
(資料) 実施計画書	-----16
被験者説明文書	-----81
提供者説明文書	-----100
第1回班会議議事録・全体写真・配布資料	-----116
第2回班会議議事録・配布資料	-----122
FH患者支援団体の会合からの招待状	-----129

### II. 委託業務成果報告(業務項目)

1. 坂田泰史・小関正博・中谷和弘	-----131
①プロジェクトの総合推進	
b. 提供者・被験者が入院する病棟スタッフの教育・管理	
②実施体制の確立と調整	
a. 細胞調整室を使用した習熟訓練	
c. 症例選択会議の開催	
③ADMPCの移植	
a. スクリーニング、登録	
c. ADMPCの単離、培養、出荷	
f. 被験者・提供者の経過観察	
④研究結果の総合解析	
a. 研究結果のとりまとめ	

	b. 研究結果の国民・社会への発表	
2.	荒井秀典	-----136
	①プロジェクト全体の総合推進	
	c. 対象疾患についての最新情報収集	
3.	早川堯夫	-----141
	①プロジェクト全体の総合推進	
	d. 安全性確保に関する助言	
4.	江副幸子	-----150
	①プロジェクト全体の総合推進	
	e. プロジェクト全体のマネージメント	
	③ADMPC移植の実施	
	g. 免疫抑制療法に関する助言	
5.	斯波真理子	----- 154
	②実施体制の確立と調整	
	b. 患者会での広報	
	(資料) 患者会配布資料	----- 160
6.	細川瓦・富田興一	-----168
	③ADMPCの移植	
	b. 脂肪組織吸引採取の最適化と実施	
7.	富山憲幸・大須賀慶悟	-----172
	③ADMPCの移植	
	d. 経皮経肝門脈穿刺術の最適化と実施	
8.	伊藤壽記・川本弘一	-----176
	③ADMPCの移植	
	e. 経門脈細胞移植術の最適化と実施	
9.	市育代	-----179
	③ADMPCの移植	
	h. 血清酸化脂質測定の実施	

<参考(業務計画書に記載した業務項目別実施区分)>

①プロジェクトの総合推進

- a. プロジェクト全体の総括
- b. 提供者・被験者が入院する病棟スタッフの教育・管理
- c. 対象疾患についての最新情報収集
- d. 安全性確保に関する助言
- e. プロジェクト全体のマネージメント

②実施体制の確立と調整

- a. 細胞調整室を使用した習熟訓練
- b. 患者会での広報
- c. 症例選択検討会議の開催

③ADMPG 移植の実施

- a. スクリーニング、登録
- b. 脂肪組織吸引採取の最適化と実施
- c. ADMPG の単離、培養、出荷
- d. 経皮経肝門脈穿刺術の最適化と実施
- e. 経門脈細胞移植術の最適化と実施
- f. 提供者・被験者の経過観察
- g. 免疫抑制療法に関する助言
- h. 血清酸化脂質測定の実施

④研究結果の総合解析

- a. 研究結果のとりまとめ
- b. 研究結果の国民・社会への発表

III. 学会発表等実績

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)

「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、  
同種脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を用いた細胞移植療法の確立」

委託業務成果報告 (総括)

プロジェクトの総合推進  
(プロジェクト全体の総括)

研究結果の総合解析  
(研究結果のとりまとめ)

業務主任者 :

大阪大学医学系研究科総合地域医療学寄附講座

寄附講座教授 山下静也

#### 研究要旨

家族性高コレステロール血症は、主として LDL 受容体の欠損により LDL が肝臓に回収されず、血中 LDL コレステロール値が異常高値を示す疾患であり、ホモ接合体では若年性動脈硬化を合併し、通常は 30 才までに心筋梗塞のために突然死する予後不良な疾患であり、国の難治性疾患に指定されている。有効な根治的治療法がなく、患者は 1-2 週に 1 回約 3 時間を要する LDL アフェレーシス(吸着)療法を必要としている。根治的治療法として、肝臓移植が挙げられるがドナーの制約からほとんど実現していない。本研究では、LDL 受容体を回復するため、肝臓移植の代替的な治療として、他家脂肪組織由来幹細胞移植を行う。具体的には、健常提供者から肝臓の代わりに脂肪組織を吸引採取し、脂肪組織由来多系統前駆細胞 (adipose tissue-derived multilineage progenitor cells ; ADMPC) を分離し、培養した後、被験者に経皮経肝経門脈的に細胞移植を行う。本研究は他家(同種)ADMPC の門脈内投与という点において first in man 試験であり、その安全性を明らかにし、肝臓移植の代替療法として同種(他家)脂肪組織由来幹細胞移植療法を確立させることを目的としている。

## 研究協力者（順不同）

小澤京子	
------	--

### A. 研究目的

家族性高コレステロール血症は、主としてLDL受容体の欠損によりLDLが肝臓に回収されず、血中LDLコレステロール値が異常高値を示す疾患であり、ホモ接合体では若年性動脈硬化を合併し、通常は30才までに心筋梗塞のために突然死する予後不良な疾患である。有効な根治的治療がなく、患者は1-2週に1回約3時間を要するLDLアフェレーシス（吸着）療法を必要としているが、体力的、時間的制約が大きく、LDLの除去効果も一時的であり十分とは言えない。根治的治療として、肝臓移植が挙げられるがドナーの制約からほとんど実現していない。本研究では、LDL受容体を回復する手段として、肝臓移植の代替的な治療として他家脂肪組織由来幹細胞移植を行う。具体的には健常提供者から肝臓の代わりに脂肪組織を吸引採取し、脂肪組織由来多系統前駆細胞（adipose tissue-derived multilineage progenitor cells ADMPC）を分離し、培養した後、被験者に経皮経門脈的に移植を行う。ADMPCは、これまでもGMP

製剤化を意識して、安全性試験、毒性試験等をおこなっており、大阪大学歯学部で歯周病、皮膚瘻の治療に、自己ADMPCを用いた臨床研究が厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究実施計画」の承認を受け進行中である。本研究は他家ADMPCの門脈内投与という点においてfirst in man試験であり、その安全性を明らかにし、肝臓移植の代替療法としての他家脂肪組織由来幹細胞移植療法を確立させる道筋を付けることを目的としている。

この治療法の確立により、肝臓でのLDL取り込み機能を回復し、血清中LDL-C濃度を低下させ、最終的には高コレステロール血症（ホモ接合体）患者の生命予後、生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。本疾患は平成22年から難治性疾患の指定を受け治療費は公費負担されているが、薬物療法との併用でLDLアフェレーシスの頻度を減らす、又は中止する事ができれば、患者負担のみならず社会的医療費負担を大きく軽減することにつながる。さらに、本研究において他家ADMPC移植療法の安全性が確立され

れば、他の遺伝性疾患、肝硬変を含む肝疾患、さらにその他の臓器不全への再生医療の可能性が大きく広がると考えられ、重篤な遺伝性疾患の患者に対する新たな根治的治療法の発展に大きく貢献できると考えられる。

## B. 研究方法

本研究は、我々研究班にとって幹細胞を用いた初めての臨床研究であるため、安全で確実な細胞移植治療実施体制を構築できるよう、慎重に各科専門医の意見を集約し、集学的に、実施計画書・被験者説明文書、提供者説明文書の作成を行った（添付資料参照）。

被験者については、いずれも研究分担者（業務項目担当者）が、従前から診療を担当している患者が10名おり、信頼関係も十分構築されていることから、この中の4名に対し実施する方針とした。第2回班会議で、診療情報を各主治医より開示し、十分に議論を尽くした（詳細は添付資料、第2回班会議議事録を参照）。

### （倫理面への配慮）

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨、床研究に関する指針」を遵守して実施するよう準備してきた。具体的には、本研究計画は、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（医政発 0930 第 1

号）」（平成 25 年 10 月 1 日全部改正）に基づいて作成され、大阪大学医学部附属病院内に設置された「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」にて審議され、平成 26 年 1 月 8 日承認された。さらに、厚生労働省に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究実施計画」を申請し平成 26 年 6 月 24 日了承され、科学技術部会において平成 26 年 8 月 19 日に了承された。

また、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成 25 年法律第 85 号）の施行を踏まえて、引き続き、法律を遵守して実施するべく準備を進める。

## C. 研究結果

平成26年12月3日から、研究資金が執行可能となり、第1回班会議を12月16日（火）に開催した。症例検討を主目的とした第2回班会議を1月15日（木）に実施した。

採択後ただちに、ヒトに投与する細胞の培養で使用可能なBSEが発生していない国の牛から作成されたFBSを発注し、ガンマ線照射ののちに納品（1.5ヵ月）、このFBSを含有したADMPC用カスタムメディウム400本の作成をただちに発注し2月末にようやく納品され、超低温フリーザーに保管した。3月は、カスタムメディウムのロットの性能確認を兼ねたコールドラン実



施のための、吸引脂肪組織が供与してもらえない乳房形成術の予定がなかったため、やむを得ず次回手術予定日である4月15日（水）からカスタムメディウム（CUM）の性能確認、及びコールドランを行う予定とした。

再生医療新法の施行に当たり、遅滞なく臨床研究が実施できるように、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づいた、臨床研究の申請の準備も行った。

研究結果のとりまとめについては、大阪大学未来医療開発部データセンターに依頼して症例報告書にさらに修正を加えて完成させ、統計解析については、次年度より現山梨大学（和歌山県立医大教授に就任予定）の下川敏雄先生に研究班員に加わっていただき、研究結果を取りまとめることを決定した。

また、研究結果の国民・社会への発表については、将来の国際的な展開を想定して、世界中の家族性高コレステロール血症患者の診療を担当する医師が集結する、3月の米国と欧州での国際学会で本臨床研究についての学会発表を行った。このうち欧州動脈硬化学会では、サテライト会合で家族

性高コレステロール血症患者支援団体の会合に招待され、本臨床研究の実施について講演したが、これまで、脂質代謝領域に再生医療を治療法として提唱した意義は大きく、反響は非常に大きかった。

#### D. 考察

年度の途中で研究課題が採択され、限られた期間での研究ではあったが、可能な範囲で研究全体を前進させることができた。

#### E. 結論

次年度も、First in Human 試験実施に向けて、粛々と必要な準備をすすめる。次年度前半のうちに2例の移植術終了が完了できる準備を整えることができている。

#### F. 健康安全情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

(英文原著)

1. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura,

- Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 8 Metabolic Syndrome; Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, *J Atheroscler Thromb* 21(1):1–5, 2014
2. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Japan Atherosclerosis Society. Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Atsushi Nohara, Takao Ohta, Shinichi Oikawa, Tomoo Okada, Tomonori Okamura, Akihiko Wakatsuki, Koutaro Yokote, Shizuya Yamashita; Committee for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. Mariko Harada-Shiba, Hidenori Arai, Hideaki Bujo, Takao Ohta, Shinichi Oikawa, Shizuya Yamashita, Shun Ishibashi; The Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, Committee Report 9, Familial Hypercholesterolemia; Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, *J Atheroscler Thromb* 21(1):6–10, 2014
  3. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 10 Other Types of Primary Hyperlipoproteinemia (Hyperlipidemia) Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, *J Atheroscler*

- Thromb 21(2):82-5, 2014
4. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 11 Coronary Artery Disease. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, J Atheroscler Thromb 27;21(2):86-92, 2014
  5. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Kotaro Yokote; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis, Committee Report 12 Diabetes mellitus. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, J Atheroscler Thromb Feb 27;21(2):93-98, 2014
  6. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 13 Chronic Kidney Disease. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, J Atheroscler Thromb 21(3):173-174, 2014
  7. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko

- Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 14 Cerebrovascular Diseases. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, *J Atheroscler Thromb* 21(3):175–179, 2014
8. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 15 The Elderly. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, *J Atheroscler Thromb* 21(3):180–185, 2014
9. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 16 Women. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, *J Atheroscler Thromb* 21(4):291–295, 2014
10. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report 17 Diagnosis of Atherosclerosis. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012 Version, *J Atheroscler Thromb* 21(4):296–298, 2014

11. Tamio Teramoto, Jun Sasaki, Shun Ishibashi, Sadatoshi Birou, Hiroyuki Daida, Seitaro Dohi, Genshi Egusa, Takafumi Hiro, Kazuhiko Hirobe, Mami Iida, Shinji Kihara, Makoto Kinoshita, Chizuko Maruyama, Takao Ohta, Tomonori Okamura, Shizuya Yamashita, Masayuki Yokode, Koutaro Yokote, Committee Report Appendix Statements, *J Atheroscler Thromb* 21(4):299–303, 2014
12. Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the international FH foundation, *Int J Cardiol* 171(3):309–25, 2014
13. Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *J Clin Lipidol* 8(2):148–172, 2014
14. Atsushi Hirayama, Narimon Honarpour, Masayuki Yoshida, Shizuya Yamashita, Huang F, Scotte M Wasserman, Tamio Teramoto, Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk, *Circ J* 78(5):1073–1082, 2014
15. Gerald F. Watts, Samuel Gidding, Anthony S. Wierzbicki, Peter P. Toth, Rodrigo Alonso, W. Virgil Brown, Eric Bruckert, Joep Defesche, Khoo Kah Lin, Michael Livingston, Pedro Mata, Klaus G Parhofer, Frederick J. Raal, Raul D. Santos, Eric J. G. Sijbrands, William G. Simpson, David R. Sullivan, Andrey V. Susekov, Brian Tomlinson, Albert Wiegman, Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *J Clin Lipidol* 8(2):148–172, 2014

- Shizuya Yamashita, John J. P. Kastelein, Executive Summary Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *J Atheroscler Thromb* 21(4):368–374, 2014
16. Hidenori Arai, Yu-An Ding, Shizuya Yamashita, Correspondence Impact of the Integrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia, *J Atheroscler Thromb* 21(4):366–367, 2014
17. Daisaku Masuda, Makoto Nishida, Toshihiko Arai, Hiroyuki Hanada, Hiroshi Yoshida, Keiko Yamauchi-Takahara, Toshiki Moriyama, Norio Tada, Shizuya Yamashita, Reference interval of apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals, *J Atheroscler Thromb* 21(6):618–627, 2014
18. Manabu Okubo, Hiroyuki Hanada, Masahiko Matsui, Yoh Hidaka, Daisaku Masuda, Yasushi Sakata, Shizuya Yamashita, Serum apolipoprotein B-48 concentration is associated with a reduced estimated glomerular filtration rate and increased proteinuria, *J Atheroscler Thromb* 21(9):974–982, 2014
19. Masayuki Kuroda, Adriaan G. Holleboom, Erik S.G. Stroes, Sakiyo Asada, Yasuyuki Aoyagi, Kouju Kamata, Shizuya Yamashita, Shun Ishibashi, Yasushi Saito, and Hideaki Bujo, Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial LCAT deficiency, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(8):1756–1762, 2014
20. Ryuya Edahiro, Yasuhiko Sakata, Daisaku Nakatani, Shinichiro Suna, Masaya Usami, Sen Matsumoto, Masahiko Hara, Tetsuhisa Kitamura, Hiroshi Sato, Shizuya Yamashita, Shinsuke Nanto, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, Masatsugu Hori, Toshimitsu Hamasaki, Issei Komuro, on behalf of the OACIS Investigators, Association of lifestyle-related factors with circadian onset patterns of acute myocardial infarction: a prospective observational study in Japan, *BMJ Open* 4(6):e005067, 2014
21. Mina Fujitani, Shigenobu Matsumura, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Tohru Fushiki, Kazuo Inoue, CD36, but not GPR120, is required for

efficient fatty acid utilization during endurance exercise, *Biosci Biotechnol Biochem* 78(11):1871-1878, 2014

(英文総説)

1. Shizuya Yamashita, Yuji Matsuzawa, Low HDL and high HDL syndromes, *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Editor-in-Chief: Luciano Martini) (Elsevier) revision, in press 2015

(英文著書)

1. Shizuya Yamashita, Daisaku Masuda, Akifumi Matsuyama, Chapter 29. Cholesterol absorption inhibitor - ezetimibe: Risk-benefits and role in treating dyslipidemias, *Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and management* (Springer Science and Business Media) Editor: Abhimanyu Garg, in press, 2015

(和文著書)

1. 山下静也, 第22章 脂質異常症用薬, 治療薬 Up-To-Date 2014:341-356, 2014 (メデイカルレビュー社)
2. 山下静也, 第2章 脂質異常症の病態と治療法【A】 原発性高脂血症, 金原出版株式会社 『脂質異常症診療と動脈硬化』,

3. 山下静也, III. 疾患の分子病態学 B. 脂質異常症・生活習慣病 2. 脂質異常症, 図説 分子病態学 改訂5版:170-181, 2014 (中外医学社)
4. 山下静也, 第3章 リポ蛋白の構成・修飾因子 序, 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 上巻:347-355, 2015 (株式会社 エル・アイ・シー)
5. 山下静也, 第3章 リポ蛋白の構成・修飾因子 第7節 コレステロールエステル転送タンパク (CETP)、リン脂質転送タンパク (PLTP), 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 上巻:416-428, 2015 (株式会社 エル・アイ・シー)
6. 山下静也, 第2章 第17節 ATGL, 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 上巻:290-298, 2015 (株式会社 エル・アイ・シー)
7. 山下静也, 第4章 慢性炎症関連因子 第6節 CD36, 疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 下巻 (株式会社 エル・アイ・シー), in press
8. 山下静也, C. 特殊な脂質異常症の治療方針 (診断基準も含めて) 2. その他の家族性高脂血症, *Jmed* 第31号 あなたも名医! パターンで把握する脂質異常症治療 押さえておきたい処方のバリエーション:139-146, 2014 (日本医事新報社)

9. 山下静也, 1. 生化学検査/E. 脂質関係, コレステロール, 最新医学 別冊 診断と治療の ABC 101 高 LDL-C 血症・低 HDL-C 血症: 212-224, 2015 (最新医学社)
10. 山下静也, 第 4 章 管理・治療, CETP 阻害薬の現状, 最新医学 別冊 診断と治療の ABC 101 高 LDL-C 血症・低 HDL-C 血症: 212-224, 2015 (最新医学社)
11. 山下静也, 第 2 2 章 脂質異常症用薬, 治療薬 Up-To-Date 2015:300-312, 2015 (メデイカルレビュー社)

## G-2. 学会発表

(国際学会)

1. Yamashita S, Comprehensive risk management for prevention of cardiovascular complications of type 2 diabetes, 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA 2014)2014 年 9 月 12 日、京都
2. Koseki M, Hsieh J, Yakushiji E, Welch C, Iqbal J, Hussain MM, Tall AR, Sakata Y, Yamashita S, Ttc39b deficiency has a beneficial role on cholesterol and triglyceride absorption in enterocytes, Scientific Sessions 2014 of the American Heart Association 2014 年 11 月 19 日シカゴ、米国
3. Masuda D, Kobayashi T, Okubo M, Okada
6. S. Yamashita  
Speaker (invited)  
The 83<sup>rd</sup> EAS Congress 2015 , FH

T, Nakaoka H, Kawase R, Nakatani K, Ohama T, Koseki M, Hanada H, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S Proteomic analysis of chylomicron remnants isolated by apolipoprotein B-48 immunoprecipitation, Scientific Sessions 2014 of the American Heart Association 2014 年 11 月 19 日シカゴ、米国

4. M. Koseki, K. Nakatani, A. Saga, T. Okada, K. Tomita, K. Osuga, S. Ezoe, Y. Sakata, S. Yamashita AN OPEN-LABEL, PHASE I TRIAL OF TRANSPLANTATION THERAPY WITH ALLOGENEIC ADIPOSE TISSUE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS IN HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS Deuel Conference on Lipids 2015 2015 年 3 月 3 日~6 日, Monterey, CA, US
5. M. Koseki, K. Nakatani, A. Saga, K. Tomita, K. Osuga, S. Ezoe, Y. Sakata, S. Yamashita AN OPEN-LABEL, PHASE I TRIAL OF TRANSPLANTATION THERAPY WITH ALLOGENEIC ADIPOSE TISSUE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS IN HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENT The 83<sup>rd</sup> EAS Congress 2015(欧州動脈硬化学会) 2015 2015 年 3 月 22 日~25 日, Glasgow, Scotland

Patients Advocacy Group  
Representatives Meeting 2015 年 3 月  
21 日



H. 知的財産権の出願・登録状況

H-1. 取得特許

なし

H-2. 実用新案登録

なし

H-3. その他

【政策への提言】

なし

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

### 「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」

研究責任者：山下 静也

所属機関名 : 大阪大学医学部附属病院

所属科・部署 : 循環器内科

所属機関名 : 大阪大学大学院医学系研究科

所属科・部署 : 総合地域医療学寄附講座

第 1.5 版

作成年月日：2015 年 3 月 3 日

改訂履歴表

版数	作成年月日	改訂内容	改訂理由
1.0	2013/10/10	制定	
1.1	2013/11/13	修正	除外基準の修正、評価項目の修正、観察・検査スケジュールの変更、記載整備
1.2	2014/1/8	修正	統計学的考察の追加、誤記修正
1.3	2014/07/01	修正	「背景と根拠」の加筆修正、検査項目の一部削除、門脈圧モニタリングの追記、実施体制の変更、誤記の修正
1.4	2014/10/15	修正	実施体制の変更、誤記の修正、記載整備等
1.5	2014/3/3	修正	主要評価項目の修正、記載整備

概要

項目	内容
目的	LDL アフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）患者を対象とした経門脈的脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）移植療法の安全性の評価及び有効性の探索を目的とする。
対象疾患	LDL アフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
被験者（レシピエント）の選択基準	<p>以下の全ての項目に該当する患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) LDL 受容体活性測定あるいは LDL 受容体遺伝子解析により診断された LDL アフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）の患者</li> <li>2) 薬物治療（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）を行っているが、LDL-C のコントロールが不良であり、LDL アフェレーシスを 2 週間に 1 回以上の頻度で定期的に行っている患者。あるいは副作用等の理由で薬物治療を行えない患者で、LDL アフェレーシスを 2 週間に 1 回以上の頻度で定期的に行っている患者</li> <li>3) 同意取得時に 20 歳以上 80 歳未満の患者</li> <li>4) 研究の内容を理解し、同意能力があり、患者本人の文書による同意が得られている患者</li> <li>5) 提供者の適格基準に合致し、提供者となることについて文書による同意が得られている親族（6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族）がいる患者</li> </ol>
被験者の除外基準	<p>以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は 5 年以内にその既往がある患者</li> <li>2) 治療が必要な冠動脈疾患又は脳血管障害のある患者</li> <li>3) 腎障害、肝障害、血液障害を有する患者</li> <li>4) 糖尿病の治療を受けている、又は HbA1c が 6.5% 以上の患者</li> <li>5) 活動性の感染症を有する患者</li> <li>6) HBV に感染している、又は HBV キャリアである、又は HBV 既感染の患者</li> <li>7) 試験治療後から研究参加終了までの期間に、肝臓の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置等）を行うことが必要な患者</li> <li>8) 妊娠中の患者、妊娠中の可能性がある患者、又は研究参加期間中に挙児を希望している患者</li> <li>9) 授乳中の患者</li> <li>10) 登録前 6 か月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者</li> <li>11) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した患者</li> <li>12) その他、研究責任者又は研究分担者の判断により、当研究への参加が不適当と考えられる患者</li> </ol>
提供者（ドナー）の選択基準	<p>以下の全ての項目に該当する者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清 LDL-C が正常値（&lt;140mg/dL）である者</li> </ol>