

第1回班会議出席者



患者名：

【被験者：レシピエント】

**選択基準** 以下のすべての項目に該当する患者が対象

↓ おわकारの範囲でチェックしてください。

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
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
3	同意取得時に20歳以上80歳未満の患者
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る患者
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

**除外基準** 以下のいずれかに該当する患者は、対象から除外する

↓ おわकारの範囲でチェックしてください。基準を確認するための新たな検査は不要です。

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
2	治療が必要な冠動脈疾患又は脳血管障害のある患者
3	腎障害、肝障害、血液障害を有する患者
4	糖尿病の治療を受けている、又はHbA1cが6.5%以上の患者
5	活動性の感染症を有する患者
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
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
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拳児を希望している患者
9	授乳中の患者
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
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
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

提供者名：

【提供者：ドナー】

**選択基準** 以下のすべての項目に該当する者が対象

↓ おわりの範囲でチェックしてください。

1	血清 LDL-C が正常値 (<140mg/dL) である者
2	同意取得時に 20 歳以上 70 歳未満の者
3	被験者候補である患者の、親族 (6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族) である者
4	本研究の内容及び本研究に伴う <b>侵襲 (麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取)</b> を理解し、提供者候補 <b>本人の文書による同意</b> が得られている者
5	<b>研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能</b> であると研究責任者又は研究分担者が判断した者

**除外基準** 以下のいずれかに該当する者は、対象から除外する

↓ おわりの範囲でチェックしてください。基準を確認するための新たな検査は不要です

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者
2	冠動脈疾患又は脳血管障害を有する者、又はそれらが疑われる所見のある者
3	腎障害、肝障害、血液障害を有する者
4	HbA1c が 8.0%以上の者
5	活動性の感染症を有する者
6	感染症 (HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルス B19、梅毒トレポネーマのいずれか) を有する者
7	伝達性海綿状脳症及びその疑いのある者
8	妊娠中の者あるいは妊娠中の可能性がある者、又は研究参加期間中に <b>拳児を希望</b> している者
9	授乳中の者
10	スクリーニング時の体重が、男性：50kg 未満、女性：40kg 未満の者
11	登録前 6 か月以内に <b>アルコール中毒症</b> 又は <b>薬物依存症</b> の既往を有する者
12	<b>精神疾患</b> 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者
13	今回の研究における <b>侵襲 (麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取)</b> を実施することに <b>問題がある</b> と研究責任者又は研究分担者が判断した者
14	その他、研究責任者あるい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者

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」

研究班

第2回 班会議

議事録

2015年1月15日

開会：

第一回 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」研究班 班会議は2015年1月15日、15:00より、大阪大学大学院医学系研究科臨床研究棟3階会議室にて開催が宣言された。

出席者（敬称略）：

山下 静也（大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄付講座・循環器内科）

坂田 泰史（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

小関 正博（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

中谷 和弘（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科）

斯波 真理子（国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部）

森山 博由（近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室）

近畿大学、早川堯夫先生の代理出席

西林 章光（大阪大学大学院医学系研究科 形成外科学）

形成外科、細川互先生、富田興一先生の代理出席

市 育代（お茶の水大学大学院人間文化創生科学研究科  
自然・応用科学系ライフサイエンス専攻食品栄養科学コース）

柳 光司 (健保連大阪中央病院 循環器内科)

班会議の依頼で出席

以下、オブザーバーとして出席

砂山 陽子 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター)

小林 久子 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター)

幡生 あすか(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床開発部門)

川瀬 良太 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科)

小林 卓哉 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

嵯峨 礼美 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

小澤 京子 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 研究協力員)

### 1. 研究責任者より現時点での課題の提示

大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 教授 山下静也  
再生医療新法が2014年11月に施行されており、2015年11月までは旧ヒト  
幹指針下での承認の移行措置で実施が認められている。  
2015年11月以降も研究を実施する場合は、再生医療新法に従って再度申請が  
必要。2015年4月ごろから現在申請作業を予定。

### 2. 研究分担者の平成26年度の研究総括と平成27年度の研究予定の報告

今年度の総括に関しては、各担当に書いていただき後日小関が集約する。  
平成27年度の研究継続申請を行ったが、健保連大阪中央病院 柳光司先生、近畿  
大学薬学研究所森山博由先生、和歌山医大 臨床研究センターの下川 敏雄先生  
にも、平成27年度より班員として加わっていただいた。その他の研究計画は  
大きな変更はない。

### 3. 平成27年度スケジュールについて

詳細は別紙参照。

現時点で想定される1例目、2例目実施に向けたスケジュールについて、病

棟坂田先生、CRC 砂山さん、形成外科西林先生から、配慮を要する点について発言があった。

CRC からはキックオフミーティングは、開始のおよそ 1-2 か月前、時間帯は 17 時前後が良いとのこと。

病棟への教育・訓練は、病棟医長の太谷先生と通じて依頼し、4 月の終わりを目途に月曜日のカテカンファの後などに実施すること。

ドライランに関しては、我々の CPC 内での作業がこれまでのものと異なるので、工程管理システムの対応が遅れている。

コールドランは、形成外科の手術予定が変更になり、現時点で 2 月 18 日は手術予定がなくなったとのこと。今後の予定は、3 月中旬を予定。

1 例目の予定は、現時点で 6 月 3 日を予定しているが、提供者、被験者の都合、術者のスケジュールも勘案して最終決定する。平行して、2 例目も比較的早い時期に実施し、今年度中に 2 例実施する予定。

#### 1 例目

平成 27 年 6 月 3 日（水）脂肪採取（2 泊 3 日入院）

平成 27 年 6 月 3 日（水）から 6 月 21 日（水）まで ADMPC 培養

平成 27 年 6 月 24 日（水）ADMPC 移植（約 1-2 週間入院）

平成 27 年 10 月 14 日（水）16 週目免疫抑制剤終了

平成 27 年 11 月 11 日（水）20 週目観察期間終了

#### 4. 1 例目の症例検討

症例選択に関する指針の説明（詳細は別紙参照）。

1. 主要評価項目である安全性が重要であるが、副次評価項目である有効性も同時に評価する必要がある

Homozygous FH (HoFH) と Heterozygous FH (HeFH) の比率

2. CAD の安定度

HeFH では、CAD が再発を繰り返すので（安定していないから）、LDL アフェレーシスを導入して、LDL-C < 100 になるようにしている症例が多い。

3. 他の治験との兼ね合い (Lomitapide)

Lomitapide の治験が同じ患者群に対して進行中である。

4. コンプライアンス

1-2 週間に 1 回の LDL アフェレーシス、1 カ月に 1 回の阪大受診を 20 週間継続していただく必要がある。

## 5. ドナーの有無

配偶者または両親、兄弟が、まずは候補。

ドナーの候補に関しては日本移植学会の指針を参照して設定しているので、今回の臨床研究では第3者は不可である。遺伝性疾患のため、配偶者がいない症例で、両親、あるいは兄弟をドナーとする際は LDL-C が高値の可能性があり要注意。

重症家族性高コレステロール血症で LDL アフェレーシスを実施中の患者 10 名について、大阪大学 山下静也先生、健保連大阪中央病院 柳光司先生、国立循環器病研究センター 斯波真理子先生から、それぞれの担当患者について詳細な患者情報（これまでの心疾患の既往、LDL アフェレーシス実施状況、社会的背景など）が提示・検討された（詳細は別紙参照）。

症例 1 ヘテロ。 ██████████。 ██████████。 CAD の治療歴が頻回。2 週間に 1 回の LDL アフェレーシスでは、CAD が進行し、最近毎週の LDL アフェレーシスを実施しているので、LDL-C がアフェレーシス前値で < 100

症例 2 ヘテロ。症例 3 と姉弟。CAD 安定。 ██████████。

症例 3 ヘテロ。症例 2 と姉弟。CAD 不安定であり、再 CABG、弁置換術を検討しているので除外。

症例 4 ホモ。 ██████████ の治験実施中（今夏終了予定）。治験続行かどうかは相談。実施の場合も、終了時の肝機能、ウォッシュアウト期間を考慮し、来年。

症例 5 ヘテロ。仕事が忙しく、アフェレーシスの回数が 1 回/3 週のため、今回の実施条件に合致しない。アフェレーシスを中止すると心筋梗塞を起こすということをこれまでに繰り返している。既往として心筋梗塞 3 回。

症例 6 ホモ。 █████ 歳の男性で未婚。現時点で週一回の LDL アフェレーシス。来院コンプライアンスが懸念される。PCSK9 の Compound Hetero の可能性有り。 ██████████。ドナー候補として、母はヘテロだが、父は LDL-C 値が正常の可能性（要確認）。 ██████████。

症例 7 ホモ。 ██████████ の治験実施中（今夏終了予定）。治験続行かどうかは相談。4 歳から LDL アフェレーシスを実施しており、現時点で冠動脈治療歴がなく、リスク因子が他の方に比べてずっと低いため、治験終了後にはエントリーの可能性大。夫も協力的。挙児希望はないこと確認済。実施の場合も、終了時の肝機能、ウォッシュアウト期間を考慮し、来年。

症例 8 ホモ。コンパウンドヘテロの可能性。心血管イベント、治療歴多い。

HCV 陽性だが本研究では除外要件ではない。[REDACTED]  
症例 9 ホモ。心血管イベント、治療歴多い。劇症肝炎の病歴あり。HCV 陽性だが本研究では除外要件ではない。症例 8 より肝機能高い。[REDACTED]  
[REDACTED]。

症例 10 ホモ。[REDACTED]歳で LMT 完全閉塞。[REDACTED]歳と [REDACTED]歳で CABG。[REDACTED]。  
主婦で時間的な余裕もある。夫も協力的でドナーも確保可能と思われる。  
直接患者を担当していない、坂田先生に症例の選択についての意見を求める。  
坂田先生より、安全性、コンプライアンス等から考えると、症例 1,2,10 の方がより条件の良い候補者になるのではないかと。HCV については、心臓移植では HCV ウィルス陰性であれば実施可能ではある。ただ、考慮が必要。  
小関先生より、各種移植について、C 型肝炎は禁忌ではないが、肝機能評価の面から難しいところがある。また、スタチン等の薬剤による肝臓への負荷も考慮が必要。

本日の検討内容、資料を元に各主治医の先生と相談しながら候補者の絞り込み作業を進めていくこととなった。

本プロジェクトのために遺伝子解析が必要な際は、早急に斯波先生に連絡をする。

## 5. 事務連絡

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 小関正博

平成 26、27 年度分の COI 書類の提出を至急に。不明な点は小関まで。

平成 27 年度の班会議に関しては、原則として来年度のこの時期に予定しているが、1 例目、2 例目の状況次第で必要と判断すれば、秋頃に班会議を実施する可能性がある。

閉会：

班会議は、16:00 に閉会が宣言された。

書記： 小林 卓哉

承認： 山下 静也



2015年1月

番号	氏名	ID	生年月日/年齢	性別	配偶者	型	処理量 [mg]	治療回数	HCV	Lomi	既往歴	年齢 [歳]	処置歴
1				male	有	hetero	5000	1回/毎週			十二指腸潰瘍		CABG
											高コレステロール血症		PCI
											狭心症		CAG
											家族性高コレステロール血症		LDL-A 導入
											両側頸動脈狭窄症		左腎動脈PTRA
											腎血管性高血圧		左頸部ステント留置
											左頸部狭窄症		
2				female	有	hetero	LDL-A 4000	1回/2週			虫垂炎		帝王切開
							DFPP 4000				高コレステロール血症		PCI LDL-A 導入
							家族性高コレステロール血症				シャント造設 PCI(#14)		
							狭心症				CAG		
							シャント閉塞				シャントPTA		
3				male	有	hetero	6000	1回/2週			盲腸		盲腸OP
											家族性高コレステロール血症		PCI
											狭心症		CABG
4				male	有	homo	4000	1回/毎週		(+)	黄色腫出現		CAG LDL-A 導入
											家族性高コレステロール血症		LDL-A 導入
											大動脈弁狭窄症		大動脈弁置換
5				male	有	hetero	6000	1回/3週			高コレステロール血症		大動脈-両腸骨動脈バイパス
											急性心筋梗塞		LDL-A 導入
											家族性高コレステロール血症		PCI (#6)
											ルリッシュ症候群		
											狭心症		
6				male	無	homo	5000	1回/毎月			喘息		LDL-A 導入
											家族性高コレステロール血症		シャント造設
											女性化乳房		両側乳房切除術
											円錐角膜		シャントPTA
											シャント閉塞		
7				female	有	homo	5000	1回/毎週		(+)	家族性高コレステロール血症		ヘルニア OP
											ヘルニア		LDL-A 導入
8				female	有	homo	6000	3回/毎月		(+)	左総頸動脈狭窄・左内頸動脈完全閉塞		黄色腫摘除
											右外頸動脈狭窄・右内頸動脈完全閉塞		左内頸動脈血栓内膜摘除
											家族性高コレステロール血症		LDL-A 導入
											腹部大動脈瘤		CAG
											大動脈弁狭窄症		人工血管留置
											洞機能不全症候群		PPM埋め込み 動脈弁置換 (TAVR)
黄色腫出現	CAG												
9				male	無	homo	5000	1回/毎週		(+)	狭心症		CABG
											家族性高コレステロール血症		血漿交換 導入
											劇症肝炎		インターフェロン治療
											腹部大動脈瘤		人工血管置換留置
											境界型2型糖尿病		PPM埋め込み
											洞機能不全症候群		
10				female	有	homo	6000	1回/毎週			黄色腫出現		血漿交換 導入
											家族性高コレステロール血症		CABG
											狭心症		CAG
											うつ病		
											虫垂炎		虫垂炎OP

### LDLアフェレーシス患者検査データ

	TC(前/後)	LDL-C(前/後)	HDL-C(前/後)	TG(前/後)	T-bil	Alb	AST(GOT)	ALT(GPT)	γ-GTP	BUN	クレアチニン	eGFR	空腹糖	HbA1c	HBV	HCV	Lomi
1	157 / 67	91.8 / 33.4	15 / 13	251 / 103	0.2	3.8	14	11		18	0.96	61	121	5.5	(-)	(-)	(-)
2	193 / 61	134.2 / 25.8	41 / 29	89 / 31	0.7	3.5	24	26	27	13	0.54	90			(-)	(-)	(-)
3	276 / 89	210.4 / 45	29 / 22	183 / 110		3.9	17	18	32	15	0.74	87.3	128	5.6	(-)	(-)	(-)
4	239 / 83	157.8 / 31	58 / 49	116 / 15	0.5	3.7	26	17		11	0.72	94.4	96	4.9	(-)	(-)	(+)
5	131 / 42	89.8 / 13.4	28 / 24	66 / 23	0.4	3.6	17	12		11	0.59	114.4	115	5.7	(-)	(-)	(-)
6	617 / 186	524.4 / 144.4	32 / 29	303 / 63	0.5	4	15	9		18	0.73	103.1			(-)	(-)	(-)
7	390 / 85	322.6 / 41.4	47 / 34	102 / 48	0.3	3.4	14	10		13	0.62	87.2	83	4.8	(-)	(-)	(+)
8	201 / 42	167.2 / 27	13 / 11	104 / 20	0.4	3.6	44	28	25	9	0.60	77.4	124	5.8	(-)	(+)	(-)
9	359 / 96	291.8 / 68.8	21 / 18	231 / 71	0.4	4.1	70	41	295	18	0.71	86.3	186	8.3	(-)	(+)	(-)
10	465 / 82	407.6 / 55.4	28 / 20	147 / 33	0.3	4.3	29	22		14	0.58	90.3	110	5.2	(-)	(-)	(-)
	単位:mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	g/dl	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mL/min	mg/dL				

Prof Shizuya Yamashita  
Japan  
shizu@cardiology.med.osaka-u.ac.jp

Wednesday, February 25, 2015

**Invitation to a meeting of FH Patient Advocacy groups & KOLs as part of EAS 2015 Glasgow, 21-22 March, 2015**

Dear Prof Yamashita,

The European Atherosclerosis Society (EAS) is pleased to invite you to attend a meeting between representatives of Familial Hyperdyslipidaemia (FH) patient advocacy groups, from Europe and also from the USA, and opinion-leading clinicians in the field.

The aims of the meeting are:

- To provide a forum for exchange of information between FH patient advocacy groups themselves, and also with top experts in the field, about current and future strategies in the management of FH
- To structure a pan-European umbrella organisation for FH patient advocacy as a means to facilitate communication and to foster collaborative efforts
- To share information about development of a pan-European FH registry

Leading representatives from FH patient advocacy groups from European countries and the USA, together with clinical key opinion leaders from each country, are invited to attend a meeting as part of the 83rd Congress of the European Atherosclerosis Society, Glasgow, March 2015.

The meeting will be coordinated by Professor Kausik Ray, of the University of Cambridge, UK, and myself. The meeting programme is expected to start late afternoon on **Saturday 21 March 2015**, it will also be a session in the morning of **Sunday 22 March 2015** immediately preceding the EAS 2015 Glasgow Congress. We are pleased to cover the following expenses related to your attending the meeting:

- Travel: we will reimburse the cost of a standard return journey to Glasgow
- Accommodation will be provided for you in a 4\* hotel close to the Congress centre, 21-25 March (4 nights), for the meeting & Congress
- Registration to the EAS 2015 Congress is complimentary

I hope that you will join us in this much-needed effort to support and share the excellent work already ongoing in many FH patient advocacy groups. Please reply by email to [office@eas-society.org](mailto:office@eas-society.org) at your earliest convenience to let me know whether you will attend.

On behalf of the EAS Executive Committee,  
Yours sincerely,



**Alberico L. Catapano**  
President, EAS

Professor of Pharmacology  
Director SISA Center for the Study of Atherosclerosis  
Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences  
University of Milan  
Milan, Italy  
[alberico.catapano@unimi.it](mailto:alberico.catapano@unimi.it)



**EUROPEAN  
ATHEROSCLEROSIS  
SOCIETY**

Administrative Office  
Kronhusgatan 11  
SE-411 05, Gothenburg  
SWEDEN  
Tel: +46(0)31 724 27 95  
Fax: +46(0)31 724 27 01

Email: [office@eas-society.org](mailto:office@eas-society.org)  
Web: [www.eas-society.org](http://www.eas-society.org)

EAS is a non-profit organisation  
registered in Sweden.  
Organisation number: 802418-042



The European Atherosclerosis Society  
 Familial Hypercholesterolaemia  
 Studies Collaboration

[www.eas-society.org/fhsc](http://www.eas-society.org/fhsc)

[info@eas-fhsc.org](mailto:info@eas-fhsc.org)

Twitter #fhscglobalregistry

## FH Patients Advocacy Group Representatives Meeting

Invitation to participate as a **PANELIST**

**SATURDAY, 21 MARCH, 2015, 8.30-9.30 PM**

Chairs: Prof Kausik Ray and Prof Alberico L. Catapano

Dear Dr Masahiro Koseki

The overall goal of the EAS FH Studies Collaboration is to improve the clinical community's awareness of the burden of FH worldwide, and the impact of current management of FH on the global burden of disease. Our additional aim is to empower the medical community to seek change in their respective countries or organizations regarding how FH is detected and managed, with a view to promoting early diagnosis and more effective treatment of this condition.

We have invited a group of more than fifty persons from 30 countries, clinicians and representatives of FH patient advocacy groups. The detailed programme for the meeting's three sessions is included on the following pages. We aim to encourage open discussion on the management of FH patients, ultimately to promote a uniform, evidence-based standard of care.

Your contribution to the programme in the **panel discussion on Saturday at 8.30-9.30 pm** would be much appreciated. **Please confirm that you agree to take part as a Panelist by sending an email to [office@eas-society.org](mailto:office@eas-society.org), by Monday 09 March.**

Looking forward to hearing from you, and to your participation in this exciting new initiative,

Alberico L. Catapano  
 President, EAS

Kausik Ray  
 Lead FHSC

*Acknowledgement: this meeting is organised with financial support in the form of educational grants from Sanofi-Regeneron and Amgen. Supporting companies are in no way involved in the planning of the meeting or the programme. Company representatives will not participate in the meeting*

Invitation to participate as a PANELIST in the programme - FH patient advocacy group representatives meeting FINAL

Page 1 of 4

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(業務項目)

プロジェクトの総合推進

(提供者・被験者が入院する病棟スタッフの教育・管理)

実施体制の確立と調整

(細胞調整室を使用した習熟訓練)

(症例選択会議の開催)

ADMPC の移植

(スクリーニング、登録)

(ADMPC の単離、培養、出荷)

(被験者・提供者の経過観察)

研究結果の総合解析

(研究結果の国民・社会への発表)

担当責任者：

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

教授 坂田泰史

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

特任研究員 小関正博、中谷和弘

#### 研究要旨

同種 ADMPC 移植療法の安全性を検討する臨床研究が、より安全に、より確実にい行い得るよう、関連する病棟スタッフ、培養スタッフ等の教育・訓練を行う。

被験者・提供者の選定に際しては、直接患者を主治医として担当していない公平な立場から、患者選定の助言を行う。

研究協力者（順不同）

川瀬良太	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
岡田健志	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
嵯峨礼美	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
小林卓哉	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

A. 研究目的

同種 ADMPC 移植療法の安全性を検討する臨床研究の実施に際しては、ADMPC を被験者へ経門脈的に移植するため、門脈塞栓症などの特殊な合併症がおりうる。病棟スタッフには、本臨床研究について十分に教育を行い、万全の態勢で、提供者からの脂肪採取、被験者への ADMPC 移植術に臨む。

ADMPC の分離・培養・出荷までの工程では多くの物品が必要である。これらの品質管理にも十分配慮しながら、必要な物品・試薬を発注し準備する。

また、提供者の脂肪組織を吸引採取したのち、約 3 週間臨床用の細胞培養室（GPC）内での培養作業が必要である。細胞培養は、専用の自動培養装置等とは規格が合わないため、全行程をすべて人の手で行うが、日常の非臨床の実験で行う細胞培養操作とは異なり、防護服を完全に着込んだ状態で操作を行うため、相当の習熟訓練が必要である。培養担当者が、万一、感染症等に罹患し GPC に入室できなくなっても、研究中止にならないよう、十分なバックアップ体制を構築する。

被験者・提供者の選定に際しては、直接患者を主治医として担当していない公平な立場から、患者選定の助言を行う。

B. 研究方法

病棟スタッフへの教育は、4 月に人事異動があることから、その後に行うこととした。

ADMPC の分離・培養・出荷までの工程で必要な物品についてはリストを作成し、品質保証期限に留意しながら発注を進めた。培養液については、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で作成された FBS（ガンマ線照射済）を発注した。次に、この FBS を含む ADMPC 用カスタムメEDIUMの作成を発注した。、2015 年 3 月中は、カスタムメEDIUMのロットの性能確認を兼ねたコールドランを実施するための、吸引脂肪組織が供与してもらえらる乳房形成術の予定がなかったため、性能確認のためやむを得ず、凍結保管されている ADMPC を用いて性能確認を行った。

培養スタッフの習熟訓練については、上記、研究協力者一人一人について、まず、

研究室内で ADMPC の培養訓練を行い、次に GPC 内でコールドランを 2 回実施し、最終的に、培養スタッフについては、上記、研究協力者の誰が担当しても工程に支障が出ないように訓練した。

被験者・提供者の選定に際しては、直接患者を主治医として担当していない公平な立場から、患者選定に意見を述べた。

研究結果の国民・社会への発表については、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。

### C. 研究結果

患者選定に関する助言については、業務責任者の項に記載した。

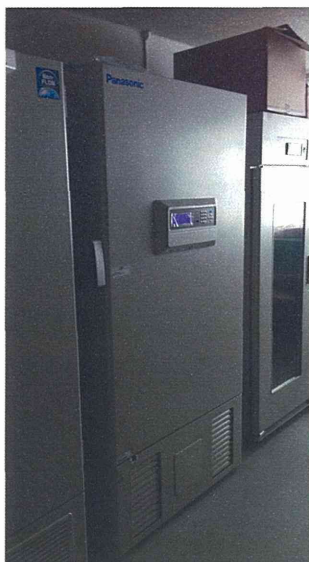
病棟スタッフへの教育は、4 月 1 日付けで研究分担者中谷和弘の病棟スタッフへの移動を含む、人事異動が予定されたことか

ら、新体制に移行した 4 月にキックオフミーティングを行うことが決まった。

ADMPC の分離・培養・出荷までの工程で必要な物品についてはリストを作成し、品質保証期限に留意しながら発注を進め、順調に納品された。

必要試薬の中では、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（納期 1.5 ヶ月）された。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（納期 1 ヶ月）、超低温フリーザーに保管した。（写真は、超低温ディープフリーザーと納品された FBS 含有カスタムメディウム：2 月末撮影）。

納品されたフリーザー



γ線照射済 FBS



FBS 含有カスタムメディウム



2015年3月中は、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を実施するための、吸引脂肪組織が供与してもらえる乳房形成術の予定がなかったため、性能確認のため、凍結保管されている ADMPC を用いて性能確認を行った。良好に ADMPC が培養できることが確認できた。

培養スタッフの習熟訓練については、上記、研究協力者一人一人について、まず、

### <1<sup>st</sup> Cold Run>



研究室内で ADMPC の培養訓練を行った。次回手術予定日である 4 月 15 日（水）から、CPC 内であらためてカスタムメディウムの性能確認、及びコールドランを実施する。これにより誰が担当しても工程に支障が出ないように訓練する。



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、反響は非常に大きな反響を得たかった。

#### D. 考察

実際の ADMPC 移植療法実施に必要な準備を順調に進めることができています。

#### E. 結論

次年度前期に 1, 2 例目の臨床研究を行う準備が概ね整いつつある。

#### F. 健康安全情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

なし



## G-2. 学会発表

(国際学会)

1. 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
2. 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 PATIENTS 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

3. M. Koseki  
Panelist (invited)  
The 83<sup>rd</sup> EAS Congress 2015 SateFH 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。

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(業務項目)

プロジェクトの総合推進

(対象疾患についての最新情報収集)

担当責任者：

独立行政法人国立長寿医療研究センター

副院長 荒井秀典

#### 研究要旨

家族性高コレステロール血症ホモ接合体のような重症高コレステロール血症患者への治療は、既存の薬物治療では十分な効果が得られないため、LDL アフェレーシスによるコレステロール低下治療に依存しているのが現状である。しかしながら、本治療法は患者負担が大きいため、より負担の少ない治療法の開発が求められている。本研究においては重症高コレステロール血症に対する新規治療法に関する最新のエビデンスを収集し、将来の combination therapy 実現に向けて、まとめることを目的とした。結果、アポBのアンチセンスである mipomersen や MTP 阻害薬である lomitapide は、その効果が確認され、欧米ですでに家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する治療薬として承認されている。また、PCSK9 抗体薬に関しても、臨床試験の結果、著明な LDL コレステロール低下作用が示され、今後重症高コレステロール血症患者に対する治療薬として承認されることが期待されている。

#### 研究協力者（順不同）

なし	
----	--

## A. 研究目的

家族性高コレステロール血症ホモ接合体のような重症高コレステロール血症患者への治療は、既存の薬物治療では十分な効果が得られないため、LDL アフェレシスによるコレステロール低下治療がなされているが、本治療法は患者への負担が大きく、より負担の少ない治療法の開発が求められている。本研究では、既存の薬物治療及びLDL アフェレシス以外の治療薬の開発状況をまとめることを目的とした。

## B. 研究方法

Pubmed 等の検索により、新規高コレステロール血症治療薬の開発状況をまとめた。

### 倫理的配慮

今回は該当なし

## C. 研究結果

現在開発中の薬剤に関する情報をまとめた。

### 1) PCSK9阻害薬

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) はLDL受容体の分解に関わる蛋白であり、そのloss of function変異を持つ人はLDL受容体の分解が起こりにくくなるため、血中のLDLコレステロールが低下し、冠動脈疾患罹患率も低くなる。従って、PCSK9の機能を阻害する薬剤の開発が進められてきた。現在開発中のPCSK9阻害薬はすべて、遺伝子組換え技術によって作成された抗PCSK9モノクローナル抗体である。SanofiとRegeneronによって開発された

AlirocumabやAmgenによるEvolocumabの前臨床試験の報告がある。最近発表されたLAPLACE-2試験によると、2067名の高コレステロール血症患者を中強度スタチン群（アトルバスタチン10mg、シンバスタチン40mgまたはロスバスタチン5mg）と高強度スタチン群（アトルバスタチン80mg、ロスバスタチン40mg）に分け、Evolocumabを隔週で140mgずつ投与する群と月に1回420mg投与する群に分けて、12週間投与した。その結果、プラセボと比べて、LDLコレステロールは隔週投与群で66%から75%、月1回投与群で63%から75%低下した。副作用としては背部痛、関節痛、頭痛、筋痙攣、四肢疼痛があったが、いずれも発現頻度は2%未満であった。一方、77名のFH患者を対象に行われたAlirocumabの試験では、すべての患者が高用量のスタチンを投与され、うち71%がエゼチミブを服用していたが、Alirocumabの用量依存性にLDLコレステロールは29%から68%低下し、プラセボ群では11%であった。最も効果の高い用量は150mgの隔週投与であった。その際にアポBは50%、Lp(a)は23%低下した。

### 2) mipomersen

アポB-100は、LDLの構成成分であるが、このアポB-100の発現を抑制すると血中LDLコレステロールが低下する。mipomersenは、20ヌクレオチド鎖長のアポB-100遺伝子のアンチセンスである。スタチンが内服できない33名の患者を対象としてプラセボとの無作為化比較試験が行われた。その結果、26週間後にLDLコレステロールは47%減少し、アポBとLp(a)はそれぞれ46%、27%低下した。また、別のRCTにおいては、最大用量のスタチンにより治療中の脂質異常症患者

104名に対して、毎週200mgの mipomersen を皮下注射する群とプラセボを投与する群に分けて、26週間治療を行ったところ、 mipomersen 群で LDL コレステロールは 36.9% 低下したのに対し、プラセボ群では、4.5% の低下にとどまった。また、アポBが 38%、Lp(a) が 24% 低下した。副作用としては感冒様症状が実薬群で 34%、プラセボ群で 21% に認められた。本薬剤は FH ホモ接合体に対する治療薬として 2013 年 1 月 FDA により承認された。

### 3) lomitapide

Aegerion が開発したロミタピド (lomitapide) は microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 阻害剤であり、ホモ接合体家族性高コレステロール血症を対象としたコレステロール低下剤である。6 例のホモ FH 患者に 4 週間本剤を投与した結果、LDL コレステロールは 50.9% 低下し、アポB も 55.6% 減少した。副作用として肝酵素の上昇と脂肪肝が認められた。また、29 名の FH ホモ接合体患者が参加した他施設共同試験において、1 日 5 から 60mg の lomitapide により治療が行われたが、26 週後の LDL コレステロールは平均 50% 低下した。副作用としては消化器系の副作用が最も多く、93% の患者で副作用が認められた。うち、3 名が副作用のため試験を中止した。また、5 名の患者で肝酵素が正常上限の 5 倍以上に上昇した。肝内脂肪蓄積が最も重大な副作用と考えられている。本薬剤は FH ホモ接合体に対する治療薬として 2012 年 12 月 FDA により承認され、欧州でも 2013 年認可された。

### D. 考察

脂質異常症の治療はスタチンが発売されたのち、大きく変化した。心血管疾患の予

防効果がスタチンにより示されることにより、多くの患者が脂質低下療法による恩恵を受けるに至り、ハイリスク患者の管理に脂質管理は欠かせないものとなった。しかしながら、家族性高コレステロール血症のような重症高コレステロール血症患者の治療はまだまだ不十分な点もあり、現在開発中の薬剤がその期待に応えてくれることを切望する。

### E. 結論

重症高コレステロール血症に対する治療薬の開発は進んでおり、前臨床試験では副作用は認めるものの、著明な血中コレステロール低下効果を認めることが報告されている。本臨床研究との combination therapy に関しては、治療が進んでいる PCSK9 阻害薬については、ADMPG 移植療法との組み合わせ効果が推察でき、LDL アフェレーシスを中断するレベルまでの LDL-C 低下効果が期待できる可能性がある。同時に安全性が高く、効果に持続性のある治療法の開発を進めるべきである。

### F. 健康安全情報

なし

### G. 研究発表

#### G-1. 論文発表

- 1) Woo J, Arai H, Ng TP, Sayer AA, Wonga M, Syddall H, Yamada M, Zeng P, Wu S, Zhang TM. Ethnic and geographic