

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

(国際水準臨床研究分野)

新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の
治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 典宏

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

総括研究報告	
新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究	
研究事業全体の総括	----- 1
【佐藤 典宏】	
分担研究報告	
1. 研究事業 1 .新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療	---- 5
【寶金 清博】	
2. 研究事業 2 . 臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発	----- 7
【筒井 裕之】	
3. 研究事業 3 . 小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法	----- 10
【井口 晶裕】	
4. 研究事業 4 .常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発	----- 15
【西尾 妙織】	
5. 研究事業 5 .統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究	----- 19
【久住 一郎】	
6. 研究事業 6 .ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症 (FAOD) の治療	----- 22
【白石 秀明】【山口 清次】【石毛 美夏】	
7. 研究事業 7 .重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発	----- 25
【大西 俊介】	
8. 研究事業 8 .HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発	----- 27
【秋田 弘俊】	

新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究

研究代表者 佐藤 典宏 北海道大学病院 高度先進医療支援センター センター長・教授

研究要旨

臨床研究中核病院整備事業で整備中の基盤を活用し、画期的医薬品等の創出を目標とした細胞治療・再生医療（研究事業 1, 2, 7）、小児疾患・難治性疾患に対する治療法の開発（研究事業 3, 4, 6, 8）、最適治療の確立（研究事業 5）を目指した研究を実施した。平成 25 年度は、1 件で医師主導治験、2 件で安全性を評価する探索的臨床試験、1 件で多施設共同検証的臨床試験を開始した。また、3 件の細胞治療・再生医療の医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談を実施、2 件で適応拡大のための PMDA 相談を実施した。以上のように、概ね順調に研究が進んでいる。

A. 研究目的

画期的医薬品等の創出、小児疾患・難治性疾患に対する治療法の開発、最適治療の確立を目指し、臨床研究中核病院整備事業による基盤を活用し、8 つの研究テーマについて治験または臨床試験を実施する。

B. 研究方法

研究事業 1（新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療）

医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談を行い、再生医療製剤の品質および非臨床試験の検討を行った。また、他家ヒト血小板溶解物（PL）の作成及びそれによる骨髄間葉系細胞の培養を検討した。

研究事業 2（臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発）

PMDA 薬事戦略相談を行い、再生医療製剤の品質および非臨床試験の検討を行った。また、健康人末梢血より治療量を想定した細胞を分離・培養し、その品質・機能等の検討を行った。

研究事業 3（小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法）

小児難治性白血病に対するボルテゾミブ治療法の安全性確認と薬物血中濃度の測定のため、探索的臨床試験を実施中である。

研究事業 4（常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発）

巨大肝嚢胞を有する ADPKD 患者を対象に、球状塞栓物質（Embosphere）の安全性と有効性を検討する

臨床試験を開始した。また、その成果を基に、本剤の薬事承認を目指して PMDA 薬事戦略相談を行った。

研究事業 5（統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究）

第二世代抗精神病薬の使用ガイドラインの作成を目標に、多施設共同臨床試験を開始し、登録を進めている。

研究事業 6（ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療）

本剤の本疾患への適応を取得するため、医師主導治験を計画し PMDA 薬事戦略相談を行った。その結果治験実施が可能となり、多施設共同による治験実施体制を整え、登録を開始した。

研究事業 7（重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発）

難治性の重症クローン病に対して、卵膜由来間葉系細胞による新規細胞治療を目指す。基礎研究はほぼ終了しており、製剤化を目指して PMDA 薬事戦略相談を行った。

研究事業 8（HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発）

HER2 陽性が一部の患者で見られる肺癌、稀少癌であるが、HER2 陽性腫瘍への有効性の報告がある唾液腺癌に対して、有効な治療法の開発を目指す。肺癌に対しては HER2 陽性および特異的遺伝子の探索を目的とした臨床研究を検討、唾液腺癌に対しては適応拡大を目的とした治験を検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトを対象とする臨床試験においては、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。非臨床試験においては、動物愛護精神を持って実施した。

C. 研究結果

研究事業 1

PMDA 薬事戦略相談の事前面談及び対面助言を実施し、本製剤の品質を確定した。引き続き、非臨床試験についても相談を行い、試験項目を設定した。PL は、日本赤十字血液センターの協力を得て、品質及び非臨床試験を行うことができる分量を作成、健康人骨髄を用いて間葉系幹細胞の培養を行った。

研究事業 2

PMDA 薬事戦略相談の事前面談及び対面助言を実施し、本製剤の品質を確定した。引き続き、非臨床試験についても相談を行い、試験項目を設定した。また、これと並行して健康人末梢血細胞由来の本製剤の作成を行い、製造の規格および品質試験の内容を決定した。

研究事業 3

探索的臨床試験として、北海道大学病院で 2 例の患者の治療を行った。安全性に問題はなかった。また、それぞれの患者について薬物血中濃度測定 (PK 試験) を行った。

研究事業 4

5 例の ADPKD 患者に対して Embosphere による塞栓治療を行い、重篤な有害事象は認められず、且つ有効性を示唆する所見が得られた。PMDA 薬事戦略相談事前面談において、薬事承認取得のデータパッケージについて議論を行った。その結果、次年度に医師主導治験を実施する方針となった。

研究事業 5

2014 年 3 月末時点で 38 施設が倫理委員会の承認を得て、本研究に参加している。被験者登録は、323 例まで進んでいる。引き続き、登録を進めていく。

研究事業 6

PMDA 薬事戦略相談では、有効性の評価指標と安全性確保の対策が問題となったが、評価資料として利用できる治験実施計画書が立案できた。2014 年 3 月末時点で 2 施設が倫理委員会の承認を得、1 名が登録された。

研究事業 7

PMDA 薬事戦略相談では、まず品質の相談を行った。細胞培養法は概ね問題はなく、ウィンドウピリオドを考慮した感染症への対策の指導を受けた。非臨床

では、造腫瘍性の検討について指導を受けた。これらを基に、次年度には非臨床試験を実施する予定である。

研究事業 8

肺癌に対しては、HER2 陽性の判定と特異的遺伝子の探索を目的とした臨床研究の研究実施計画書を作成、責任機関である北海道大学病院の倫理審査委員会の承認を得た。唾液腺癌に対しては、医師主導治験を計画し、PMDA 薬事戦略相談の事前面談を受け、プロトコルの骨子について決定した。

D. 考察

研究事業 1、2 及び 7 は、PMDA 薬事戦略相談を終了し、次年度に非臨床試験を行う段階となった。

研究事業 3 は、安全性および薬物動態試験を兼ねた臨床試験を実施中であり、その成果を待つ。

研究事業 4 は、安全性評価の探索的臨床試験の 5 例を実施、並行して PMDA 薬事戦略相談を行っている。次年度に医師主導治験を実施する見通しである。

研究事業 5 は、被験者登録は開始され、臨床試験が進んでいる。引き続き、被験者登録を推進していく。

研究事業 6 は、PMDA 薬事戦略相談を経て医師主導治験を開始した。次年度は引き続き治験を継続する。

研究事業 8 は、唾液腺癌に対しては PMDA 薬事戦略相談を行い、次年度に医師主導治験を実施する見通しである。肺癌に対しては臨床研究でデータの蓄積を行う段階である。

E. 結論

各研究事業とも、臨床研究中核病院整備事業の基盤を活用し、一部は医師主導治験が開始されるなど、当初計画にほぼ準じた進捗状況で研究が進んでいる。次年度は、本年度の成果を進め、臨床試験・治験がさらに進行することが期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
分担研究報告書に記載
2. 学会発表
分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
分担研究報告書に記載
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究事業 1. 新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療

研究分担者 寶金 清博 北海道大学病院 脳神経外科 教授

研究要旨

脳梗塞はわが国の主要疾病の一つであり、その後遺症は日常生活に重大な支障を及ぼし、社会的コストは年々増加している。近年、骨髄間質細胞(bone marrow stromal cells; BMSC)を利用した再生医療が、後遺症を改善させる新たな治療法として期待され、自己 BMSC 移植は国内外で臨床試験が開始されつつある。しかし、BMSC の安全で効率的な培養法や移植法は確立されていない。

当院では、『新たな培養・移植・イメージング技術を駆使した自己骨髄間質細胞移植による脳梗塞再生治療 - 治療メカニズムの解明を目的とした臨床試験』(RAINBOW 研究)を、平成 27 年度中の開始をめざし準備中である。本研究では他家ヒト血小板溶解物(platelet lysate: PL)を添加物に用いた BMSC 培養と、細胞を脳内に定位的移植することをプロトコールとしている。現在は、他家 PL を用いて培養されたヒト BMSC の、品質と安全性についての非臨床試験を準備中である。

A. 研究目的

脳梗塞はわが国の主要疾病の一つであり、その後遺症は日常生活に重大な支障を及ぼし、社会的コストは年々増加している。近年、骨髄間質細胞(bone marrow stromal cells; BMSC)を利用した再生医療が、後遺症を改善させる新たな治療法として期待され、自己 BMSC 移植は国内外で臨床試験が開始されつつある。しかし、BMSC の安全で効率的な培養法や移植法は確立されていない。

今年度の本研究の目的は、他家ヒト血小板溶解物(platelet lysate: PL)を添加物に用いた BMSC 培養について、PL のパリエーション、培養細胞の品質と安全性に関し検討することである。

B. 研究方法

ボランティアから血小板を成分採血し、GMP 準拠の濃厚血小板血漿(PRP)15-20 単位を作成する。院内 CPC で PRP を凍結、解凍し細胞膜を破壊する。遠心分離の後、上清をとり PL を作成する。基本培地に PL、抗生物質を加え細胞培養に用いる。

ボランティアから、局所麻酔下で腸骨稜より約 50mL の骨髄液を採取する。CPC 内に搬入し遠心分離により単核球だけを採集する。

CPC で培養フラスコに単核球の播種を行う。播種 24 時間後に浮遊細胞を除去し、接着細胞のみの培養を開始する。コンフルエントになった時点で継代を行い、全培養細胞数が細胞移植手術に必要な量(1~5 × 10⁷ 個)に達するまで継代培養を行う。

培養終了時に細胞生存率、無菌検査(細菌感染、マイコプラズマ感染、エンドトキシン)、フローサイトメトリー(CD34、CD45、CD44、CD90、CD105、CD166)、グライコムクス解析を行う。さらに、ラット、マーモセットなどの脳内に BMSC を定位的に移植し、一般毒性試験など安全性を検討する。

(倫理面への配慮)

本申請では、健康成人ボランティアから採取した骨髄細胞を利用する計画のため、「北海道大学大学院医学研究科・医学部 医の倫理委員会」に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

今年度は、自家 BMSC 培養の品質と非臨床安全性について PMDA と薬事戦略相談を行った。品質に関する対面助言を 2013/10/25 に、非臨床安全性に関する対面助言を 12/20 に実施した。また、PL 作成に関して日赤北海道ブロック血液センターと共同で 7 名のボランティアから血小板成分採血を行い、PL 作成を行

った。今後、これらについてバリデーションを行い、PL 作成について臨床試験プロトコルを確定する。さらに、当院血液内科と共同でボランティアから骨髓液採取を行った。今後、少なくとも3名のボランティアから採取する予定である。これらの骨髓とPLを用いてBMSCを培養し、品質試験や非臨床安全性試験等を準備している。

D. 考察

本研究では、脳梗塞を対象疾患とした新規治療法の開発を推進しているが、対象となる患者はまず脳梗塞に対する現時点での標準的な急性期治療を行う。その後、亜急性期～慢性期において細胞移植を行うこととなる。よって本研究の成功の鍵のひとつに、急性期の適切な脳梗塞治療があげられる。

同時期に進行している国内の治験(札幌医大、脳梗塞に対する自家骨髓間葉系幹細胞治療)では、対象患者から脳主幹動脈狭窄合併例を除外するといった、試験後の脳梗塞再発に留意したプロトコルとなっている。特に、移植細胞が動脈硬化病変に集積し、主幹動脈狭窄を悪化させる懸念がもたれているからである。今後は本研究でも、適切な急性期治療と対象患者の選択を行ない再生医療の安全性を高めることを目的とした研究に目を向けていく必要がある。

E. 結論

今年度は臨床試験を見据えて、ボランティアからのPL作成、骨髓採取、BMSC培養を開始した。今後はボランティア由来のBMSCを他家PLにより培養し、品質試験、安全性試験を行うとともに、ヒトへの定量的脳内細胞移植の効率性、安全性に関してもさらに検証していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bone Marrow Stromal Cells Rescue Ischemic Brain by Trophic Effects and Phenotypic Change Toward Neural Cells. Shichinohe H, Ishihara T, Takahashi K, Tanaka Y, Miyamoto M, Yamauchi T, Saito H, Takemoto H, Houkin

K, Kuroda S. Neurorehabil Neural Repair. 2014 Mar 14. [Epub ahead of print]

- 2) Bone marrow stromal cell transplantation enhances recovery of motor function after lacunar stroke in rats. Shichinohe H, Yamauchi T, Saito H, Houkin K, Kuroda S. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2013;73(3):354-63.
- 3) 123I-iomazenil single photon emission computed tomography visualizes recovery of neuronal integrity by bone marrow stromal cell therapy in rat infarct brain. Saito H, Magota K, Zhao S, Kubo N, Kuge Y, Shichinohe H, Houkin K, Tamaki N, Kuroda S. Stroke. 2013 Oct;44(10):2869-74.

2. 学会発表

- 1) Saito H, Magota K, Zhao S, Kubo N, Kuge Y, Shichinohe H, Houkin K, Tamaki N, Kuroda S: 123I-iomazenil single photon emission computed tomography visualizes recovery of neuronal integrity by bone marrow stromal cell therapy in rat infarct brain. WFNS XV World Congress of Neurosurgery, Seoul, 2013.9.8-13

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究事業2．臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発

研究分担者 筒井 裕之 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 循環病態内科学分野 教授

研究要旨

わが国では、人口の高齢化、生活習慣病の増加、急性心筋梗塞に対する急性期治療の普及と治療成績の向上などによって、心血管病の患者が増加の一途をたどっている。特に近年の薬物療法・非薬物療法の進歩によって、心不全患者の予後は格段に改善してきたが、重症例の予後は未だに不良であり、患者は増悪による入院を反復し、最終的には死に至る。したがって、心血管病の中でも心不全の新たな治療法の開発に対する医療現場における必要度は極めて高い。

心筋リモデリングの形成・進展には、心筋組織における炎症の遷延化・慢性化が関与する。ナチュラルキラーT (NKT) 細胞は、マクロファージや樹状細胞 (Dendritic cell; DC) などの抗原提示細胞から刺激を受け種々のサイトカインを産生する炎症細胞のひとつであるが、Th1/Th2 バランスを調節し生体における炎症を制御する「炎症調節細胞」としての役割を担っている。近年、 α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) により NKT 細胞を活性化し Th1/Th2 バランスを Th2 へシフトさせることにより自己免疫疾患やがんの予後を改善できることが報告され、慢性炎症制御は新たな治療戦略として期待されている。

A. 研究目的

本研究は、NKT 細胞の炎症制御における基盤的役割に着目し、DC を担体とした α -GalCer (α -GalCer/DC) を用いた NKT 細胞活性化の心不全における有効性を検証し、新たなパラダイムに基づく心血管病、特に心不全の新規治療法を開発しようとするものである。

B. 研究方法

本研究では、 α -GalCer/DC の心血管病治療における有効性を検証し、新規治療法として開発する。その準備として昨年度は、**1) マウス α -GalCer/DC の有効性の確認、2) ヒト α -GalCer/DC の規格決定および品質・安全性試験 (GMP 基準) と効力の確認、3) ヒト α -GalCer/DC (細胞製品) の製造体制の整備 (GLP 基準) の3点について研究を遂行し、その概略は前回報告した通りである。今年度は引き続き下記について研究を遂行した。**

4) ヒト α -GalCer/DC の心筋梗塞後心不全モデルマウスにおける有効性・安全性の確認 (前臨床試験): アフェレーシスによってヒト末梢血単核球を分離し、IL-2 および GM-CSF 添加 AIM-V 培地で6日間培養後、 α -GalCer を添加してヒト α -GalCer/DC を作製した。ヒト α -GalCer/DC の作製は GMP 基準に準拠し、当院セルプロセッシングセンター (CPC) 内にて行ない、

培養細胞を回収洗浄し、フローサイトメトリーを用いて樹状細胞マーカー発現割合をもとに定めた「規格試験」に適合する最終製品あるいは vehicle を、冠動脈を結紮して心筋梗塞を作成したマウスに手術後1日目および4日目に経静脈投与し、4週間飼育した。4週間の生存曲線、4週後の心エコー、血行動態測定、心・肺重量、非梗塞部心筋組織を評価し、ヒト α -GalCer/DC の心不全におよぼす効果を検討した。

C. 研究結果

1) マウス α -GalCer/DC の有効性の確認: マウスの冠動脈を結紮虚血後、結紮解除して再灌流を行った。虚血エリアに対する梗塞サイズの割合は Vehicle 投与群に比し α -GalCer/DC 投与群で有意に抑制された。一方、左室心筋全体に対する虚血エリアは両群で差がなかった。

2) ヒト α -GalCer/DC の規格決定および品質・安全性試験 (GMP 基準) と効力の確認: アフェレーシス施行後に細胞調製し、ヒト末梢血単核球を採取した。IL-2 および GM-CSF 添加 AIM-V 培地で6日間培養後 α -GalCer を添加し、ヒト α -GalCer/DC を作製した。最終製品は培養前に比し樹状細胞マーカー発現が亢進していた。最終製品を 3×10^5 個正常マウスに静脈内投与したところ、血漿サイトカイン濃度の有意な

上昇を認めた (IL-4 は投与 3 時間後、IFN- は投与 12 時間後に最高値)。

3) ヒト -GalCer/DC (細胞製品) の製造体制の整備 (GLP 基準): 複数の健常人より分離作製したヒト -GalCer/DC データより、工程内管理試験の基準となる細胞数・胞生存率・単核球割合、規格試験の基準となる樹状細胞マーカー発現割合を定めた。

4) ヒト -GalCer/DC の心筋梗塞後心不全モデルマウスにおける有効性・安全性の確認 (前臨床試験): アフェレーシス施行後に細胞調製し、ヒト末梢血単核球を採取した。IL-2 および GM-CSF 添加 AIM-V 培地で 6 日間培養後 -GalCer を添加し、-GalCer/DC を作製した。規格試験に適合する最終製品 (ヒト -GalCer/DC) 3×10^6 個あるいは vehicle を心筋梗塞後心不全マウスに静脈内投与したところ、最終製品投与群では vehicle 投与群に比し心筋梗塞作成後 4 週間までの死亡率が有意に改善した。さらに、最終製品投与群で生存したマウスの左室拡張末期径および収縮末期径は縮小し、左室短縮率は有意に増加し、また左室拡張末期圧も有意に低下していた。

D. 考察

これまでの研究より、ヒト -GalCer/DC の規格決定および品質・安全性に加えて、規格試験に適合したヒト -GalCer/DC (最終製品) の心不全モデルに対する有効性・安全性が確認された。現在マウスを用いた非臨床安全性試験 (反復投与毒性試験および安全性薬理試験、造腫瘍性試験) の準備を進めているが、今後はこれらの試験結果をもとに PMDA 医薬品薬事戦略相談 (事前面談・対面助言) による臨床試験計画策定に関する指導・助言を受けながら、試験計画の策定 (臨床試験準備) を進めてゆく予定でいる。

E. 結論

これまでの本研究の結果から、ヒト -GalCer/DC を用いて NKT 細胞を活性化することにより、モデルマウスにおいて心筋リモデリングが抑制される結果を得た。これらの基礎的研究の成果をふまえ、ヒト -GalCer/DC を生体内投与して NKT 細胞を活性化し、Th1/Th2 バランスの適正化を図って心筋リモデリングを抑制するという我々独自の発想に基づいた治療パラダイムが、実際の心不全治療として臨床応用に繋がるのが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokota T, Kinugawa S, Yamato M, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Harada K, Morita N, Oyama-Manabe N, Kikuchi Y, Okita K, Tsutsui H: Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 36:1341-1346, 2013
2. Homma T, Kinugawa S, Takahashi M, Sobirin MA, Saito A, Fukushima A, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Masaki Y, Furihata T, Taniguchi M, Nakayama T, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H: Activation of invariant natural killer T cells by -galactosylceramide ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol* 62:179-188, 2013
3. Takada S, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Yokota T, Takahashi M, Fukushima A, Homma T, Ono T, Sobirin MA, Masaki Y, Mizushima W, Kadoguchi T, Okita K, Tsutsui H: Angiotensin II receptor blocker improves the lowered exercise capacity and impaired mitochondrial function of the skeletal muscle in type 2 diabetic mice. *J Appl Physiol* 114:844-857, 2013
4. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Abe T, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Katsuyama R, Oba K, Okita K, Tsutsui H: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 168: e142-4, 2013
5. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Abe T, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Okita K, Matsushima S, Tsutsui H: Increased plasma soluble (pro)renin receptor levels are correlated with renal

dysfunction in patients with heart failure.

Int J Cardiol 168:4313-4314, 2013

2. 学会発表

1. Tsutsui H: Role of Innate Immunity in Cardiac Inflammation. American Heart Association 2013, 2013年11月20日, Dallas Convention Center (Dallas, America)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

樹状細胞を含有する医薬およびその製造方法

(特願 2014-036070)

平成 26 年 2 月 26 日特許出願

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究事業3．小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法

研究分担者 井口 晶裕 北海道大学病院 小児科 助教

研究要旨

寛解導入不能あるいは第一再発以降の小児難治性急性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法の有効性と安全性を検証し薬事承認に繋げることを目的とした医師主導治験を計画した。

治療レジメンは米国の Therapeutic Advances in Childhood Leukemia(TACL)の試験に加えて UK の R3 試験のレジメンを追加した。いずれも従来型の寛解導入療法であるピンクリスチン、デキサメサゾン、アントラサイクリン、L-アスパラギナーゼの骨格にボルテゾミブの4回投与を併用する内容とした。

治験を開始する前にボルテゾミブ併用化学療法の安全性評価のための探索的臨床試験を先行して開始しており既に2症例に投与した。この臨床試験により小児急性白血病におけるボルテゾミブの安全性を評価するとともに小児における薬物動態を確認することとしている。

治験及び探索的臨床試験の実施と併行して、ボルテゾミブの白血病に対する作用機序を明らかにするために今後ユビキチン化タンパク、プロテアソームタンパク、及びアポトーシス関連遺伝子などの遺伝子解析を行う。

A．研究目的

寛解導入不能あるいは第一再発以降の小児難治性急性リンパ性白血病(ALL)に対するボルテゾミブ併用化学療法の有効性と安全性を検証し薬事承認に繋げることを目的に、日本小児白血病/リンパ腫研究グループ(JPLSG)と協力し、医師主導治験、探索的臨床試験、及びプロテアソームタンパクに関連する遺伝子解析を行う。

B．研究方法

治験は JPLSG にて行う。それに先立って安全性探索試験及びプロテアソームタンパクに関連する遺伝子解析については北大で行う。

安全性探索試験

(1)研究の種類・デザイン

非対照、非盲検の探索的臨床試験

(2)対象

既存の治療では有効率が低いと考えられる寛解導入不能例(初回寛解導入不能例は2回以上の異なる治療を施行した症例のみ)、早期再発例、造血細胞移植後再発例、頻回再発例などの小児難治性 ALL を対象に以下の選択基準及び除外基準を満たす小児患者を対象とする。

(3)選択基準

初回寛解導入不能(2回以上の異なる治療を施行した症例、あるいは第1再発以降の髄外単独再発を除いた小児ALL (B前駆細胞型及びT細胞性) の患者。

骨髄に25%以上の白血病細胞浸潤を認める患者。
初発診断時の年齢が1歳以上18歳未満かつ本試験登録時の年齢が20歳未満である患者。

登録時に米国 Eastern Cooperative Oncology Score (ECOG) performance status(PS)スコアが0-2である患者。

登録時にステロイドを除いた前回治療より2週間以上経過しており、骨髄抑制を除き、前回治療の有害事象が解決している患者。

造血幹細胞移植後の症例では移植後6ヶ月以上経過しており、その時点で活動性のあるGVHDを認めていない患者。ただし免疫抑制剤は投与中であっても減量中であること。

十分な肝・腎・心機能を有し、下記の基準を全て満たしている患者。検査値は症例登録日より14日以内の値とする。

- ・血清総ビリルビン値 2.0mg/dl 以下
- ・クレアチンクリアランス 70 ml/min/1.73m²以上

・心電図にて治療を要するような異常を認めない
本臨床試験への参加について本人又は代諾者
(被験者が16歳以上の未成年者である場合には、
本人及び代諾者)から文書で同意が得られている
患者。

(4)除外基準

tyrosine kinase inhibitor (TKI) による治療
を一度も受けていないPh1陽性ALLの患者。

ダウン症候群の患者。

治療遂行に支障を来すCTCAE ver4.0 Grade3以上
の中樞神経出血や白質脳症を伴う患者。

過去にてんかん、ギランバレー症候群、脳炎、
脳症の既往がある。難治性てんかんである患者。

コントロール困難な感染症(活動性の結核、HIV
感染症を含む)を伴う患者。

妊娠中、又は妊娠している可能性がある患者。

先天性、あるいは後天性免疫不全症群の既往が
ある患者。

過去の治療などにより、本治療計画に含まれる
薬剤の1つ以上が全く使用できない患者。

末梢神経障害CTCAE ver4.0 Grade2以上の既往が
ある患者。

マンニトール及びホウ素にアレルギーがある患
者。

過去にアンスラサイクリン系薬剤がドキソルビ
シン換算で350mg/m²以上投与されている患者。

過去の治療経過中に間質性肺炎の既往がある、
あるいは治療開始時にCTで間質性の異常陰影が
ある患者。

再発ALL以外に二次がんを合併している患者。

その他、担当医が本臨床試験に参加することが
不相当と判断する場合。

(5)治療スケジュール

TACL レジメン

BZM: day1、4、8、11 に 1.3mg/m² をゆっ
くり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m² をゆっ
くり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1~14 に 10mg/m² を分2 で経口投
与し、その後 1 週間以上かけて漸減
し中止する。腫瘍崩壊症候群が懸念
される症例については 最大 5 日間
の DEX の先行投与を許容する。経口
投与が困難な場合は注射剤に変更し

てもよい。ただし注射剤に変更する
場合の用量は経口剤×0.825とする。
DOX: day1、2 に 60mg/m² を 1 時間以上か
けて点滴静注する。

L-ASP: day2、5、8、11、15、18、22、25
に 10000U/m² を 6 時間かけて点滴静
注又は筋注する。5%ブドウ糖に溶解
する。Day15、18、22、25 投与時は
投与前にステロイドホルモン、抗ヒ
スタミン剤を使用する。

IT MTX: day1 に MTX を髄注する。1 歳 8mg、
2 歳 10mg、3 歳以上 12mg。但しこの
治療研究開始前 1 週間に髄注を施行
している患者は省略する。

IT Triple¹: 全例 day15 に MTX、Ara-C、
HDC を髄注する。

Ara-C 1 歳 20mg、2 歳 26mg、3 歳以
上 30mg

HDC 1 歳 6mg、2 歳 8mg、3 歳以上 10mg

IT Triple²: 研究開始時 CNS 陽性患者の
み day8、15、21 に MTX、Ara-C、HDC
を髄注する。用量は上記と同様。

R3 レジメン

BZM: day1、4、15、18 に 1.3mg/m² をゆっ
くり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m² をゆっ
くり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1~5、15~19 に 10mg/m² を分 2
で経口投与し、その後漸減し中止す
る。腫瘍崩壊症候群が懸念される症
例については 最大 5 日間の DEX の先
行投与を許容する。経口投与が困難
な場合は注射剤に変更してもよい。
ただし注射剤に変更する場合の用量
は経口剤×0.825とする。

MIT: day1、2 に 10mg/m² を 1 時間かけて
点滴静注する。

L-ASP: day2、5、9、12、16、19、23、26
に 10000U/m² を 6 時間かけて点滴静
注又は筋注する。5%ブドウ糖に溶解
する。Day9、12、23、26 投与時は投
与前にステロイドホルモン、抗ヒス
タミン剤を使用する。

IT MTX: day1 に MTX を髄注する。1 歳 8mg、

2歳 10mg、3歳以上 12mg。但しこの治療研究開始前1週間に髄注を施行している患者は省略する。

IT Triple¹: 全例 day15 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。

Ara-C 1歳 20mg、2歳 26mg、3歳以上 30mg

HDC 1歳 6mg、2歳 8mg、3歳以上 10mg

IT Triple²: 研究開始時 CNS 陽性患者のみ day8、15、21 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。用量は上記と同様。

(6) エンドポイント

探索的臨床試験

プライマリーエンドポイント

有害事象（用量制限毒性：dose limiting toxicity、DLT）の発生の有無

セカンダリーエンドポイント

治療反応率（完全寛解と部分寛解の和）

完全寛解率

DLT 以外の有害事象発生率

4か月無イベント生存率

C. 研究結果

治験については JPLSG を中心とした多施設共同試験で行う。治療内容は R3 レジメンを骨格とし、ボルテゾミブの有無によるランダム化試験とするデザインとすることに決定し、治験開始に向けて PMDA と協議している。

探索的臨床試験は多施設共同の臨床試験として、北海道大学、福島県立医科大学、及び神奈川県立こども医療センターにて患者のエントリーを行う。治療レジメンは米国で報告された TACL レジメンに加えて、今後治験で行う予定の UK の R3 レジメンの2つのレジメンで行い安全性を評価する。

これまで TACL レジメンに2例がエントリーされ予定の治療を終了している。この2例に DLT は生じていない。

VCR 及び DOX などの薬剤耐性細胞株を作成し、薬剤非耐性細胞株に比べて NF-κB が恒常的に活性化されていること、及び薬剤耐性細胞株では MDR1 の蛋白発現を確認した。今後ボルテゾミブ使用例でプロテアソームタンパク遺伝子解析を含む検討を進める予定である。

D. 考察

小児難治性 ALL に対して効果があると考えられ、かつ作用機序の異なる抗腫瘍効果を有するボルテゾミブをデキサメサゾン、ビンクリスチン、アントラサイクリン、L-アスパラギナーゼの4剤と併用する治療の安全性と有効性を確認することで、小児難治性 ALL の治療成績向上と新規治療の導入に繋がるものと考えられる。

E. 結論

小児難治性 ALL に対するボルテゾミブの有効性と安全性を確立することで、ボルテゾミブ併用化学療法が本疾患に対する新たな治療戦略となることが期待される。またプロテアソームタンパク遺伝子解析によりボルテゾミブの小児難治性 ALL に対する作用機序が明らかとなることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, Ogawa S. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet.* 92:431-8, 2013
- (2) Sarashina T, Yoshida M, Iguchi A, Okubo H, Toriumi N, Suzuki D, Sano H, Kobayashi R. Risk factor analysis of bloodstream infection in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 35:76-80, 2013
- (3) Toriumi N, Kobayashi R, Yoshida M, Iguchi A, Sarashina T, Okubo H, Suzuki D, Sano H, Ogata M, Azuma H. Risk Factors for Human Herpesvirus 6 Reactivation and its Relationship With Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion After Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013, in press
- (4) Asai D, Imamura T, Suenobu S, Saito A,

Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Matsumoto K, Kawasaki H, Hori H, Iguchi A, Kosaka Y, Kato K, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M; Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). IKZF1 deletion is associated with a poor outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Cancer Med.* 2:412-9, 2013

(5) Noris P, Favier R, Alessi MC, Geddis AE, Kunishima S, Heller PG, Giordano P, Niederhoffer KY, Bussel JB, Podda GM, Vianelli N, Kersseboom R, Pecci A, Gnan C, Marconi C, Auvrignon A, Cohen W, Yu JC, Iguchi A, Miller Imahiyerobo A, Boehlen F, Ghalloussi D, De Rocco D, Magini P, Civaschi E, Biino G, Seri M, Savoia A, Balduini CL. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood.* 122:1987-9, 2013

(6) Shimizu Y, Tha KK, Iguchi A, Cho Y, Yoshida A, Fujima N, Tsukahara A, Shirato H, Terae S. Isolated posterior fossa involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiol J.* 26:514-9, 2013

2. 学会発表

(1) Iguchi A, Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Ariga T. Neurological complications in stem cell transplantation of childhood.

39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), April, 2013 (London, UK)

(2) Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Iguchi A, Ariga T. Sterilization of catheters using povidone-iodine decreases the incidence of catheter-associated bloodstream infection.

55th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, December, 2013 (New Orleans, USA)

(3) Ohshima J, Sugiyama M, Terashita Y, Sato T,

Cho Y, Iguchi A, Ariga T. Clinical presentation and complication of children with hyperleukocytosis at onset of acute leukemia. 第75回日本血液学会学術集会, 2013年10月、札幌

(4) 佐藤篤、井口晶裕、出口隆生、橋井佳子、松本公一、河崎裕英、斎藤明子、遠藤幹也、堀浩樹、原純一、八木啓子、堀部敬三、小田慈
JACLS ALL02 プロトコール治療における再発症例の検討。

第55回日本小児血液・がん学会学術集会、2013年11月、福岡

(5) 仁平寛子、杉山未奈子、寺下友佳代、大島淳二郎、佐藤智信、長祐子、井口晶裕、有賀正、高桑恵美、松野吉宏。

左上腕部腫瘍で発症した芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)の3歳女児例。

第55回日本小児血液・がん学会学術集会、2013年11月、福岡

(6) 望月慎史、小川千登世、佐野秀樹、木下明俊、篠田邦大、宮下恵実子、今村俊彦、吉岡宏樹、井口晶裕、吉田咲子、西川拓朗、西真範、豊田秀実、熊本忠史、中村和洋、西内律雄、菊田敦、後藤裕明、足立壮一、水谷修紀。

本邦におけるボルテゾミブ併用化学療法を行った小児再発難治性急性リンパ性白血病24例の後方視的検討。

第55回日本小児血液・がん学会学術集会、2013年11月、福岡

(7) 井口晶裕、杉山未奈子、寺下友佳代、大島淳二郎、佐藤智信、長祐子、植木将弘、山崎康博、竹崎俊一郎、山田雅文、小林一郎、小林良二、有賀正。原発性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植の臨床的検討

第36回日本造血細胞移植学会総会、2014年3月、沖縄

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究事業 4. 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発

研究分担者 西尾 妙織 北海道大学病院 内科 助教

研究要旨

多発性肝嚢胞は、嚢胞が肝に多数生じる病気で、嚢胞そのものは良性病変だが、特に常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease）に併発した場合には、時間が経つにつれ嚢胞は徐々に大きくなり、腹部膨満を生じる。進行すると腫大した肝により消化管（胃、腸）が圧迫され、食物の通過障害を生じ、さらに進行すると体動制限による ADL 低下、肺や心臓の圧迫による呼吸障害を生じる。現在金属コイルを用いた肝動脈の塞栓術の報告があるが、再発も多く、長期的な治療効果の持続を得るため球状塞栓物質（Trisacryl gelatin microspheres (Embosphere™)）を用いた試験を行った。

A. 研究目的

本試験は、巨大肝嚢胞を有する常染色体優性多発性嚢胞腎患者あるいは多発性肝嚢胞患者に対しての球状塞栓物質を用いた TAE 治療の有用性と安全性の検討を行うことを目的としている。

B. 研究方法

以下の適格基準を満たす巨大肝嚢胞を有する患者 5 例に対して肝動脈にカテーテルを挿入し、Embosphere® Microspheres で塞栓を行い、安全性と治療効果を検討する。

<適格基準>

- 1) 20 歳以上である。
- 2) Computed Tomography (CT)、Magnetic resonance imaging (MRI)あるいは超音波検査で多嚢胞肝と診断され、これに起因する腹部膨満・圧迫症状、行動障害、摂食障害、呼吸障害、腹痛、背部痛などのいずれかの自覚症状がある。
- 3) Child-Pugh score が 6 点以下である。
- 4) 主要臓器（骨髄、心など）機能が保持されている。
- 5) 一般状態（Performance Status (ECOG)）が 0、1、2 の症例。

（倫理面への配慮）

本試験に関与するすべての者は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示 415 号）」に従って本試験を実

施する。

C. 研究結果

本年度は予定の 5 例すべての症例で塞栓治療を終了し、4 名に関しては 1 年間の観察期間も終了した。現在解析できている 6 ヶ月までの結果について報告する。

<主要評価項目>

安全性の評価を行った結果、すべての症例において TAE 施行直後から次の日に疼痛、発熱、CRP 上昇などの有害事象が起こったが、いずれも通常の塞栓治療の後に発生する塞栓後症候群の範囲内であり、それ以外の重篤な有害事象は発生しなかった。すべての症例が TAE 後 2 週間前後で退院しており、それ以降の有害事象はなかった。

<副次評価項目の評価>

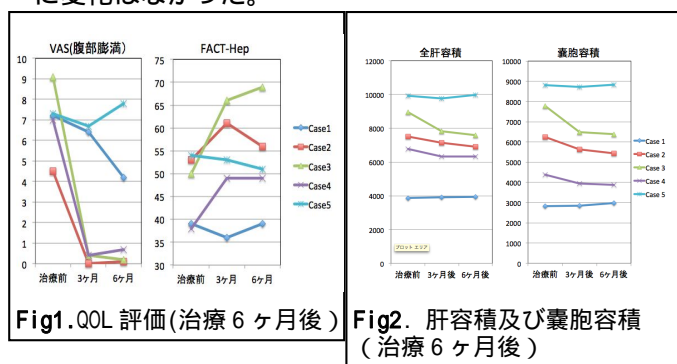
QOL の改善に関しては VAS (Visual Analog Scale) を用い、腹部膨満、疼痛、摂食障害について評価を行った。腹部膨満の治療前中央値は 7.2cm(4.5-9.1cm)であり、治療後 6 ヶ月後には 0.7 cm (0.1-7.8 cm) に改善した (Fig.1 左)。同様に摂食障害は治療前中央値 3.6cm(0.2-6.8cm)から 0.8cm(0-7.8cm)に、疼痛は治療前中央値 3cm(0.6-7.8cm)から 0.8cm(0-7.6cm)に改善した。更に今回身体的・社会的・感情的・機能的満足度を評

価する FANLTC と肝臓特異的 QOL を評価する FACT-Hep を用いて評価したところ FANLTC は治療前中央値 58(50-82)から治療 6 ヶ月後に 69(50-81)、FACT-Hep 治療前中央値 50(38-54)から 51(39-69) (Fig.1 右) に改善している。

肝容積に関しては治療前の肝容積中央値は 7518cm³(3874-9915cm³)、嚢胞容積中央値は 6250cm³(2817-8801cm³)であったものが治療 6 ヶ月後には肝容積が 6908cm³(3940-9982cm³)、嚢胞容積が 5438cm³(2985-8826cm³)と縮小していた (Fig.2)。

技術的成功度は 100%であった。

肝機能、血小板数は治療前と治療 6 ヶ月後では特に変化はなかった。



D. 考察

今回の自主臨床試験にて Embosphere® Microspheres の多発性肝嚢胞の治療における安全性は示された。5 例中 3 例については著明に効果を認めたと、2 例については有効性が乏しかった事に関しては、今回の試験では安全性が確認できていなかったために右肝動脈、あるいは左肝動脈のみを塞栓するというように治療方法を限定したために、反対側の肝嚢胞が大きい症例に関しては効果が薄かった可能性が示唆される。また、5 例目に関しては過去に金属コイルにて塞栓治療を受けた既往があり、肝動脈以外の副側血行路が嚢胞を栄養しているために効果がでなかった可能性も考えられる。今回効果があまり認められなかった 2 例に関しては、今後追加治療を行い、最初の塞栓後の血行がどうなっているかを確認するとともに反対側の肝動脈の塞栓も行い、安全性と有効性を確認する予定である。

E. 結論

多発性肝嚢胞患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療は安全でかつ有効である

可能性が示唆される。今後他施設共同の医師主導治療を計画しており、今後 Embosphere® の適応追加を目指す予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Successful delivery in a patient with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. Oshima M, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Shimizu M, Nishio S, Imura J, Yokoyama H, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. **Intern Med.** 2013;52(14): 1605-9.

2. 学会発表

1. Daigo Nakazawa, Utano Tomaru, Satoshi Jodo, Saori Nishio, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu: Abundant neutrophil extracellular traps (NETs) in thrombus of patient with MPO-ANCA associated vasculitis (MPO-AAV). The Sixteenth International Vasculitis & ANCA Workshop. 2013 年 4 月 14-17 日 Paris, France
2. Daigo Nakazawa, Utano Tomaru, Masaharu Yoshida, Saori Nishio, Haruki Shida, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu. Enhanced formation and disordered regulation of neutrophils extracellular traps in patients with MPO-AAV. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013. 2013 年 11 月 8 日 Atlanta, USA
3. Tasuku Nakagaki, Saori Nishio, Yasunobu Ishikawa, Sekiya Shibasaki, Akira Nishiyama, Stefan Somlo, Hiroyuki Kobori, Tatsuya Atsumi. Aliskiren Ameliorates Cyst Progression by Suppressing the Intrarenal Renin-Angiotensin System Activity in Autosomal Dominant Polycystic Kidney. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013. 2013 年 11 月 8 日 Atlanta, USA
4. Yasunobu Ishikawa, Saori Nishio, Tomotsune

Miyamoto, Sekiya Shibasaki, Hisashi
Hashimoto, Yuko Wakamatsu, Tatsuya Atsumi.
Deletion mutant of *Pkd1* and *Pkd2* gene cause
cyst formation in transgenic Medaka.

American Society of Nephrology, Kidney Week
2013. 2013年11月8日 Atlanta, USA

5. Naoko Matsuoka, Yasunobu Ishikawa, Sekiya
Shibasaki, Osamu Manabe, Keiichiro Yoshinaga,
Saori Nishio, Tatsuya Atsumi. Analysis of
coronary endothelial and smooth muscle
function using ¹⁵O-labeled water PET in early
stage autosomal dominant polycystic kidney
disease. American Society of Nephrology,
Kidney Week 2013. 2013年11月9日 Atlanta, USA
6. Saori Nishio, Yusuke Sakuhara, Naoko
Matsuoka, Junya Yamamoto, Tasuku Nakagaki,
Daigo Nakazawa, Daisuke Abo, Sekiya
Shibasaki, Tatsuya Atsumi. Transcatheter
Arterial Embolization with Embosphere:
valuation of technical safety and Outcome.
American Society of Nephrology, Kidney Week
2013. 2013年11月9日 Atlanta, USA
7. Yusuke Sakuhara, Saori Nishio, Takeshi
Soyama, Bunya Takahashi, Daisuke Abo,
Hidefumi Mimura, Kohsuke Kudo. Initial
Experience with Use of Tris-acryl Gelatin
Microspheres for Transcatheter Arterial
Embolization for Enlarged Polycystic Liver,
European Congress of Radiology 2014 (ECR
2014), 2014年3月6-11日, Vienna, Austria

< 国内学会・研究会 >

1. 中沢大悟、山本準也、松岡奈央子、豊山貴之、
佐藤亜樹子、中垣祐、石川康暢、柴崎跡也、森
田研、塚口裕康、西尾妙織、渥美達也：INF2
変異を認めた腎移植希望の家族性巣状系球体
硬化症の1例 第46回日本臨床腎移植学会
2013年1月31日 浦安市
2. 中沢大悟、外丸詩野、石川康暢、柴崎跡也、西

尾妙織、渥美達也、吉田雅治、石津明洋：
MPO-ANCA の affinity と NETs 誘導率は
MPO-ANCA 関連血管炎の疾患活動性を反映する
第39回北海道リウマチ研究会 2013年3月2
日 札幌市

3. 中沢大悟、外丸詩野、浄土 智、西尾妙織、渥
美達也、石津明洋：顕微鏡的多発血管炎(MPA)
患者に合併した深部静脈血栓における過剰な
NETs 形成 第58回日本リウマチ学会総会・学
術総会 2013年4月20日 京都市
4. 中垣祐、西尾妙織、山本準也、石川康暢、柴崎
跡也、小堀浩幸、西山成、渥美達也
Aliskiren inhibits renal cystic disease
progression by suppression of the intrarenal
renin-angiotensin system in ADPKD 第56回日
本腎臓学会学術総会, 2013年5月10日 東京都
5. 山本準也、石川康暢、中垣祐、柴崎跡也、西尾妙
織、佐田通夫、渥美達也：分岐鎖アミノ酸は
ADPKD モデルマウスにおいて嚢胞形成を促進す
る。第56回日本腎臓学会学術総会, 2013年5月
10日 東京都
6. 松岡 奈央子, 中沢 大悟, 山本 準也, 豊山
貴之, 佐藤 亜樹子, 中垣 祐, 石川 康暢, 柴
崎 跡也, 西尾 妙織, 渥美 達也 本邦での
HIV 感染患者におけるCKDの予後とリスクファ
クターの解析 第56回日本腎臓学会学術総会,
2013年5月12日 東京都
7. 中垣祐、西尾妙織、山本準也、石川康暢、柴崎
跡也、小堀浩幸、西山成、渥美達也
ADPKD モデルマウスにおける、アリスキレン投
与による腎嚢胞形成抑制及び腎内 RAS 関与の
解析 第2回日本高血圧学会臨床高血圧フォ
ーラム, 2013年5月25日 東京都
8. 西尾妙織、作原祐介、阿保大介、曾山武士、山
本準也、松岡奈央子、柴崎跡也、渥美達也：多
発性肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動
脈塞栓術治療の安全性および有効性の検討 第
268回日本内科学会北海道地方会 2013年9月
7日 旭川市

9. 作原祐介，西尾妙織，曾山武士，高橋文也，阿保大介，三村秀文，工藤與亮：多発性肝嚢胞に対する Embosphere を用いた肝動脈塞栓術の初期経験 第 26 回日本インターベンショナルラジオリジロジー学会 北日本地方会 2013 年 9 月 7 日 札幌市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究事業5．統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究

研究分担者 久住 一郎 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座 精神医学分野 教授

研究要旨

統合失調症ならびに双極性障害患者において抗精神病薬使用時に誘発されうる糖脂質代謝障害を早期に発見し、有効に予防するためのガイドライン作成を目的に、全国多施設共同研究を平成25年4月1日から開始した。症例登録促進を目的に、平成25年11月3日に東京にて、平成26年1月18日に札幌にて研究進捗会議を開催した。当初の計画では目標症例数は3000例であったが、中間解析により必要症例数を再検討して、1200例に修正した。新規症例登録期間は平成26年3月31日までの予定であったが、症例集積が不十分であるため、平成27年3月31日までに延長した。さらに、研究参加施設を当初の全国21施設から38施設に増やして、引き続き積極的に症例集積を進める予定である。

A．研究目的

統合失調症患者では一般人口に比して糖尿病の合併が多いことが知られている上、薬物療法の主流となっている第二世代抗精神病薬による体重増加や糖脂質代謝障害の誘発が問題となっている。また、双極性障害に対する第二世代抗精神病薬の適応拡大が進んでいるが、双極性障害患者におけるこれら抗精神病薬による糖脂質代謝障害誘発の影響はこれまでほとんど検討されていない。

本研究では、わが国で提案された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドンス」(村崎ら, 2008)に準拠したモニタリングを行うことで、統合失調症ならびに双極性障害患者において糖脂質代謝障害の早期検出と発現予防にどれだけ寄与できるかを検証する。さらには、糖脂質代謝障害進展の促進因子と防御因子を抽出して、抗精神病薬使用時の統合失調症ならびに双極性障害患者の糖脂質代謝障害予防のためのガイドライン作成を目的としている。

B．研究方法

対象は、全国38施設（平成24年度登録：北海道

大学、国立精神・神経医療研究センター、東京女子医科大学、千葉大学、聖マリアンナ医科大学、杏林大学、順天堂大学、北里大学、三重大学、奈良県立医科大学、関西医科大学、徳島大学、愛媛大学、産業医科大学、国立病院機構肥前精神医療センター、岡山県精神医療センター、桶狭間病院藤田こころケアセンター、慈圭病院、細木ユニティ病院、青森県立中央病院、札幌市精神医療センター、以上21施設；平成25年度登録：札幌花園病院、倶知安厚生病院、北海道立向陽ヶ丘病院、苫小牧緑ヶ丘病院、函館渡辺病院、恵愛病院、林下病院、飯田病院、市立稚内病院、市立釧路総合病院、国立機構帯広病院、札幌鈴木病院、手稲病院、市立室蘭総合病院、石金病院、八雲総合病院、本田記念病院、以上17施設）に入院又は通院中の統合失調症、統合失調感情障害ならびに双極性障害患者のうち、わが国で当該疾患に適応の認められている抗精神病薬を新たに開始される患者で、研究の趣旨を説明して、文書同意の得られた者である。

「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドンス」に準拠したモニタリングを1年間継続し、「正常型」「境界型」「糖尿病を疑う型」3

型の経時的変化や抗精神病薬ごとの解析などを行う。

各施設での症例登録は原則連続サンプリングとして、得られたデータは全て個人情報を匿名化、暗号化の上、EDC (electronic data capture) システムに入力され、データセンター(北海道大学病院 高度先進医療支援センター)で集計・解析が行われる。

平成 25 年 4 月 1 日から平成 25 年 10 月 14 日までに登録された症例の性別、年齢、病名、抗精神病薬の内訳について中間解析した。

C. 研究結果

(1) 中間解析

上記対象期間内に登録された症例数は 179 例であり、男性 78 例(44%)、女性 101 例(56%)であった。同意取得時年齢は、30 歳代(23%)と 40 歳代(23%)をピークにほぼ正規分布し、平均は 41.9 歳であった。病名は、統合失調症 80%、統合失調感情障害 13%、双極性障害 7%であった。

使用されている抗精神病薬が単剤の場合が 52%、併用の場合が 48%で、ほぼ半々の割合であった。併用を含めた延べの使用頻度では、クエチアピン(23%)が最も多く、以下、リスペリドン(14%)、アリピプラゾール(13%)、オランザピン(13%)、プロナンセリン(7%)、レボメプロマジン(6%)、パリペリドン(4%)と続き、それ以外の抗精神病薬の割合は合計で 19%であった。単剤使用されている抗精神病薬の頻度は、アリピプラゾール(29%)が最も多く、リスペリドン(16%)、クエチアピン(12%)、オランザピン(12%)、パリペリドン(8%)、ハロペリドール(5%)、ペロスピロン(5%)と続いており、その以外の抗精神病薬が 13%を占めた。

(2) 目標症例数・症例登録期間の再検討

本研究では、主要な第二世代抗精神病薬を単剤で使用した場合の正常型から他型への移行率を評価する。われわれの既報(Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011)によると、1年間の観察期間における正常型から境界型もしくは糖尿病を強く疑う型への移行率は約15%

であった。仮に、主要な第二世代抗精神病薬を単剤で使用した場合の移行率が15%であると仮定すると、95%信頼区間が±5%となるような精度で評価するためには、各薬剤単剤での使用者を196例観察する必要がある。

主要な第二世代抗精神病薬の使用割合は、今回の中間解析に基づけば、われわれの既報よりも増加し、全体の4割程度である。また、単剤で12ヶ月使用できる割合は CATIE Stud (Lieberman, JA, et al: N Engl J Med 353: 1209-1223, 2005)によると、多いもので全体の5割であること、また、本研究では第一世代抗精神病薬の使用者も含まれること(全体の1割)を考慮すると、 $((196/0.4)/0.5)/0.9=1089$ 例必要となる。単剤継続例の見込み違いなどを加味し、目標症例数を1200例と再設定した。

平成 26 年 3 月 31 日時点での症例登録数は 323 例であり、修正した目標症例数の 26.9%にとどまっていることから、さらに1年間の症例登録期間の延長が必要であると考えられた。

(3) 進捗会議の実施

平成 25 年 11 月 3 日に研究参加施設が東京に集まり、進捗会議を開催した。会議では、プロトコルの再確認、事前アンケートに基づく研究実施要領の確認ならびに見直しの検討、症例登録が進んでいる施設からの実施方法の紹介、各施設からの実施状況報告などが行われた。平成 25 年度に新たに施設登録した研究参加施設を中心に、平成 26 年 1 月 18 日に札幌でスタートアップ会議ならびに進捗会議を開催し、上記と同様の内容を検討した。

(4) 研究計画書の改訂

平成 25 年 11 月 3 日の東京における進捗会議での検討を基にして、平成 25 年 11 月 18 日に研究計画書の改訂を行った。主な改訂点は以下の通りである。

- ・ 目標症例数:当初の3000例から1200例に修正する
- ・ 症例登録期間:当初の平成26年3月31日までから平成27年3月31日までに延長する

(5) 研究の進捗状況

平成 26 年 3 月末日現在で、登録症例は 323 例であり、目標症例数 1200 例に対する達成率は 27% である。

D. 考察

統合失調症患者における糖脂質代謝障害予防のためのガイドラインは国際的にもいくつか提案されているが、わが国で作成された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイダンス」は検査時の測定値に応じて、その後の検査頻度が変わるというユニークな特徴を有している。また、双極性障害を対象とした糖脂質代謝障害予防のガイドラインは国際的にも例を見ない。本研究は、北海道地区でパイロット的に統合失調症患者を対象に「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイダンス」を試行した多施設共同研究 (Kusumi et al: Psychiatry Clin Neurosci, 2011; Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011) を基にして、対象施設を日本全国に広げ、対象疾患も双極性障害に拡大して、より精密な方法で再検討しようというものである。データ収集は、欠損を最小限にするために、EDC 入力システムを開発した上で行われ、1200 例という大規模なサンプルを用いることで有意義な結果が得られることが期待される。さらには、本研究の結果を基にして、関連学会の合同ガイドライン作成を目指すものである。

平成 25 年 4 月 1 日から症例登録を開始したが、当初の予想よりも進捗がおもわしくないため、登録施設の追加、目標症例数の再検討、症例登録促進のための様々な対策を試みた。平成 26 年度内に目標症例数に到達できるように、引き続き努力を続けて行く予定である。

E. 結論

全国 38 施設にて、統合失調症ならびに双極性障害患者を対象に、抗精神病薬開始時から 1 年間の血糖モニタリングを行い、糖脂質代謝障害予防のための有効なガイドライン作成を目指す多施設共同研究を開始した。データ欠損を最小限にするための EDC 入力システムを開発し、参加施設による進捗会議を 2 度にわたって行い、目標症例数 1200 例の達成に向けて、引き続き症例集積を続けている。

F. 研究発表

1. 論文発表

久住一郎：「向精神薬による糖脂質代謝障害のモニタリング」、『臨床精神薬理』, 17: 21-26 (2014)

久住一郎：「向精神薬の副作用モニタリング-クロザピンをモデルとして--」, 『精神神経誌』, 116: 116-122 (2014)

2. 学会発表

久住一郎：「向精神薬の副作用モニタリング：クロザピンをモデルとして」, シンポジウム：向精神薬の適正使用と副作用モニタリング. 第 109 回日本精神神経学会学術総会 (2013.5.24, 福岡)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究事業6. ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院 小児科 助教
研究協力者 山口 清次 島根大学医学部 小児科 教授
研究協力者 石毛 美夏 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 助教

研究要旨

ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症例に対する、ベザフィブラート投与に関し、医師主導治験を開始した。国内症例の調査、治験対象症例の評価の結果、国内8施設で症例の候補が見出され、そのうち2014年3月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院で2例の症例登録を行った。症例の内訳は（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症2例）であった。治験に先立ち、各施設に於いて倫理委員会申請を行い、その許可を得た。主要評価項目として、筋症状の発作の発生頻度、副次評価項目として、クレアチニンキナーゼ値（CPK）、アシルカルニチン（AC）濃度、QOL 評価の変化を設定している。

A. 研究目的

本研究の目的はベザフィブラートのミトコンドリア脂肪酸代謝異常（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症、その他）患者に対する効果を確認することである。本疾患に対するベザフィブラートの適応拡大の為に医師主導治験を施行する。

B. 研究方法

本研究は、既に効果が報告されている結果について確認する検証的臨床試験である。ベザフィブラート錠の開発および製造販売会社であるキッセイ薬品工業株式会社と共に、平成25年7月に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に薬事戦略相談を行い、医師主導試験としての試験デザインの妥当性について相談を行い合意を得た。酵素学的もしくは遺伝学的に確定診断をされている患者を対象として、薬物の効果の有無を検討する。

対象患者は、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院、駿河台日本大学病院、岐阜大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、市立八幡浜総合病院、鹿児島市立病院、久留米大学病院の8施設において、症例の候補が見出され、そのうち2014年3月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合西北中央病院で2例の症例登録を行った。治験に先立ち、IRB 申請を行い、承認を得た。対

象患者には、十分な説明と、それに対して同意を取得し、書面で記載し保管を行った。本薬剤はすでに成人領域にて広く使用されているが、本治験に於いては、適応外使用及び用量での効果を検討する形式となるために、安全性に十分に配慮しながら実施している。

試験デザインについては、投薬前後の主要評価項目および副次評価項目について評価を行う。効果判定は主要評価項目である筋症状の発作頻度の改善、副次検査項目である血液検査結果（CPK、AC）、QOL 調査の改善により判定する。効果判定および副作用の確認のために、定期的な診察と採血を実施する（図1）。

C. 研究結果

2013年12月27日付けで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に初回治験届を提出した。

現在2例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症2例）において、治験を開始した。残りの実施医療機関についても、IRB 承認が得られ次第、治験届を行い、症例登録を進める予定である。

D. 考察

市販薬の適応拡大のために、医師主導治験を開始した。本薬剤の治験は世界初の試みであり、本治験における知見に全世界が注目している。これまで有

効な治療薬がなかった本疾患において、治療の可能性を見出す事が可能になることが予想され、本疾患に罹患患者の健康と将来の可能性に対して福音をもたらす可能性が考えられている。

E. 結論

ベザフィブラートによる脂肪酸代謝異常症に対する効果を実証するために、医師主導治験を開始した。世界に先駆けて、本疾患に対するベザフィブラートの有効性を証明し、疾患治療薬としての地位を確認したい。本治験の成果をもって、疾患に苦しむ患者さんの健康増進に寄与したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev 36: 21-27, 2014

2. 尾崎 勇, 井口義信, 白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学 41: 57-70, 2013

2. 学会発表

1. 白石秀明、竹内文也、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子、香坂 忍、高橋香代子、中根進児: 「脳磁場計測を用いた乳児・小児障害脳における言語機能獲得の予後評価」 第43回日本臨床神経生理学会 2013年10月7日(高知)

2. 白石秀明、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子: 「機能画像を組み合わせた症候性局在関連てんかん術前検討」 第22回北海道PET・SPECT研究会 2013年10月26日(札幌)

3. 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」 第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日(広島・広島国際会議場・招待講演)

4. 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス

2013年4月17日(八王子・八王子ホテルニューグランド・招待講演)

5. 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日(大分・iichiko総合文化センター・招待講演)

6. 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日(新潟市・朱鷺メッセ・招待講演)

7. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program : Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Grand Hilton Hotel Seoul, Seoul, South Korea・招待講演)

8. 白石秀明 「てんかん治療の連携を目指して - 診療連携・地域連携における問題点 - 」第7回東北てんかんフォーラム 2013年7月20日(仙台市・向陽グランドホテル・特別講演)

9. 白石秀明「てんかん治療・診断の新知見」第38回鹿児島てんかん研究会 2013年7月12日(鹿児島市・城山観光ホテル・特別講演)

10. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日(札幌市・京王プラザホテル・招待講演)

11. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日(印西市・日本医科大学千葉北総病院・招待講演)

12. 白石秀明「てんかん治療の新時代」第3回滋賀県のとんかんを考える会 2013年8月3日(草津市・クサツエストピアホテル・特別講演)

13. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」イーケプラ学術講演会 2013年8月24日(新潟市・朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター・特別講演)

14. 白石秀明「てんかん治療の新時代」Ekeppra学術講演会 2013年9月5日(前橋市・前橋テルサ・特別講演)

15. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」 釧

- 路てんかん治療懇話会 2013年9月13日(釧路市・釧路プリンスホテル・特別講演)
16. 白石秀明「自動車運転をめぐる臨床的課題」日本てんかん協会全国大会 2013年10月6日(旭川市・大雪クリスタルホール・招待講演)
17. 白石秀明「てんかんと地域医療・北海道におけるてんかん診療連携」第47回日本てんかん学会・シンポジウム4 2013年10月11日(北九州市・北九州国際会議場・シンポジスト)
18. 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日(北九州市・北九州国際会議場・招待講演)
19. 白石秀明「てんかん診断の見極め・治療について」後志てんかんネットワーク講演会 2013年12月7日(札幌市・札幌東急イン・招待講演)
20. 白石秀明「てんかん治療の最新動向」北海道重症心身障害医療講演会 2014年1月18日(札幌市・アートホテルズ札幌・招待講演)
21. 白石秀明「北海道てんかんネットワークの取り組みについて」Epilepsy Network in 北見 2014年1月24日(北見市・北見ピアソンホテル・招待講演)
22. 白石秀明「中心前回皮質下白質に限局性皮質病変を持つ小児例」第37回日本てんかん外科学会イブニングセミナー(症例検討会) 2013年2月6日(大阪市・大阪国際会議場・招待講演)
23. 白石秀明「小児てんかん治療の最新動向」学術講演会 2014年2月13日(越谷市・越谷コミュニティセンター・特別講演)
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

期間	ベザフィブラート導入前	ベザフィブラート観察期間(6ヶ月)					中止時
		14日	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	
同意							
患者背景							
筋症状の発作の発生頻度							
血液生化学検査	(CKのみ)						
血中アシカルニチン測定							
服薬状況							
有害事象							

図1 ベサフィブラート投与試験における観察項目

研究事業7．重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発

研究分担者 大西 俊介 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 消化器内科学分野 助教

研究要旨

羊膜由来間葉系幹細胞(MSC) をクローン病に臨床応用するため、臨床試験を行うためのヒト羊膜 MSC 製剤の作製法、品質ならびに非臨床試験項目について PMDA の助言を受けて決定した。また、決定された製法によって作製されたヒト羊膜 MSC 製剤について、炎症性腸疾患モデルに対して投与し、有効性が確認された。

A．研究目的

間葉系幹細胞(MSC)は骨髄など多くの組織に存在し、新しい再生医療材料として注目されている。最近、MSC の抗炎症作用が明らかとなり、骨髄移植後移植片対宿主病に対する同種 MSC 投与の臨床試験が国内外で行われている。一方、クローン病は難治性炎症性腸疾患であり、近年の分子標的薬の登場により一定の効果をあげているが、二次無効の問題も生じている。

我々はこれまでに、出産時に廃棄される卵膜からの MSC の分離・培養に成功し、炎症性腸疾患モデルの症状や大腸の炎症所見が、ヒト卵膜由来 MSC の静注によって改善することを確認した。そこで本研究では、重症クローン病患者に対し、同種卵膜由来 MSC の静脈内投与を行い、その安全性および忍容性を評価することを目的とする。

B．研究方法

臨床試験を開始する前に、細胞の規格決定および非臨床安全性試験を行う必要があるため、今年度は医薬品医療機器総合機構(PMDA)の薬事戦略相談を活用し、品質および非臨床安全性試験の項目について検討した。また、本臨床試験で実施予定の細胞製造法について、共同研究機関である国立循環器病研究センターにおいて製造法を決定し、作成された細胞を用いて炎症性腸疾患モデルに対する効果を検討した。

（倫理面への配慮）

北海道大学産科において帝王切開による分娩時に、通常は廃棄される卵膜を母親の同意を得て提供いただき、動物実験等に用いることについて、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て実施した。

C．研究結果

平成 25 年 8 月 30 日に PMDA 事前面談を実施し、12 月 13 日に品質試験についての対面助言、12 月 20 日に非臨床試験についての対面助言を実施した。これにより、品質試験として必要な項目および基準を決定することができ、非臨床試験として必要な項目および方法を確認することができた。

国立循環器病研究センターで確立された羊膜 MSC の分離・培養法について、これを用いて dextran sulfate sodium (DSS) 誘発腸炎モデルラットに対する効果を検討したところ、体重減少や疾患活動性、腸の長さに改善が認められ、有効性が確認された。また、国立循環器病研究センターから北海道大学へ技術移転を開始し、北海道大学で同じ細胞製剤を作製できるよう準備を進めている。

D．考察

今年度は臨床試験の実施にむけて 3 度の PMDA 相談を実施し、品質および非臨床試験の項目が概ね決定した。今後は引き続き PMDA を活用しながら品質試験ならびに非臨床試験を実施するとともに、臨床試験のプロトコル・コンセプトならびにフルプロトコルを作成し、倫理審査委員会を経て臨床試験の実施を目指す。また、細胞の製法に関して、国立循環器病研究センターからの技術移転を完成させ、北海道大学病院細胞プロセッシングセンターにおける細胞製剤作製技術の確立を目指す。

E. 結論

羊膜 MSC を用いた重症クローン病に対する臨床試験の開始へむけて、品質および非臨床試験の項目について PMDA の助言を得て決定することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ohnishi S, Onishi R, Higashi R, Yamahara K, Watari M, Kobayashi W, Katsurada T, Takeda H, Sakamoto N. Transplantation of human amnion-derived mesenchymal stem cells improves severe colitis via attenuation of macrophage activity in rats. International Society for Stem Cell Research 2013. Boston. June 2013.
2. Onishi R, Ohnishi S, Higashi R, Watari M, Kobayashi W, Katsurada T, Takeda H, Sakamoto N. Transplantaion of human fetal membrane-derived mesenchymal stem cells improves severe colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. Digestive Disease Week 2013. Orlando. May 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「羊膜間葉系幹細胞の高純度簡便分離培養法、治療剤および至適凍結保存法」(特願 2013-170008) について、北海道大学・兵庫医科大学を加えた 4 者共同出願へ移行予定。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究事業 8．HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発

研究分担者 秋田 弘俊 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 腫瘍内科学分野 教授

研究要旨

非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌で、病理組織学的解析（IHC、DISH）あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析を用い、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍、あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍にターゲットを絞り、標準治療無効患者を対象として、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し、適応拡大をめざす。

非小細胞肺癌では第 Ⅲ 相臨床試験を実施する。唾液腺癌は全国的にみても発生頻度が非常に低い疾患であるが、有効な治療法が確立しておらず、少数例での医師主導試験を実施し、適応拡大をめざす。

A. 研究目的

複数の癌種において、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の個別化治療が著効を示すことが示されている。一方、癌種を超えて、特定の遺伝子異常がドライバー遺伝子となっており、そのドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬が著効を示す可能性が示唆されている。そこで、癌種に拘わらず、ドライバー遺伝子を標的とする至適な分子標的治療薬による個別化治療を行うことによって、より効果的な癌分子標的治療を開発することが期待される。本研究では非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌を対象として、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の腫瘍で、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し適応拡大することを目的とする。

B. 研究方法

非小細胞肺癌について、病理組織学的解析（IHC、DISH）あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の標準治療無効・進行再発癌患者に対して、トラスツズマブ治療の第 Ⅲ 相臨床試験を行う。

唾液腺癌については、病理組織学的解析（IHC、DISH）にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性の進行再発唾液腺癌に対するトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法の有効性および安全性を評価するための第 Ⅲ 相臨床試験（医師主導試験）を行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCP 等の臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・試験を実施する。

C. 研究結果

非小細胞肺癌については、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）の審査承認を経て、平成 25 年 12 月から HER2 過剰発現・遺伝子増幅あるいは遺伝子変異の解析登録を開始しており、平成 26 年 3 月までに 11 症例を登録し解析を進めている。今後、トラスツズマブ治療の第 Ⅲ 相臨床試験に向けて、さらに登録・解析を進めていく。

唾液腺癌については、医師主導試験に向けて、施設内で準備を進めるとともに、PMDA 薬事戦略相談として、平成 25 年 12 月に事前面談を実施し、平成 26 年 4 月には対面助言を予定している。

D. 考察

ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の個別化治療の開発は、難治癌を克服する上で意義が大きく、期待される。非小細胞肺癌および唾液腺癌ではドライバー遺伝子・異常 HER2 を標的とするトラスツズマブの効果が期待される。

非小細胞肺癌については、今後さらに、HER2 過剰発現・遺伝子増幅あるいは遺伝子変異の解析を進め、トラスツズマブ治療の第 Ⅲ 相臨床試験を実施する予定である。

唾液腺癌については、医師主導試験に向けて、平

成 26 年 4 月の PMDA 対面助言を経て、治験プロトコールの固定、研究調整事務局の整備等、医師主導治験実施体制を構築・整備する予定である。

E. 結論

HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍、あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍を対象とした分子標的治療薬を用いた個別化治療を臨床開発するために、非小細胞肺癌については北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）の審査承認を経て研究を開始した。唾液腺癌については、医師主導治験に向けて、施設内で準備を進めるとともに、PMDA 薬事戦略相談を行っている。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の編 集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	なし				