

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植
申請年月日	平成21年8月27日
実施施設及び研究責任者	実施施設：島根大学医学部附属病院 研究責任者：竹谷 健
対象疾患	重症低ホスファターゼ症
ヒト幹細胞の種類	同種骨髄由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から平成25年3月31日まで 10症例
治療研究の概要	本研究は、アルカリホスファターゼ欠損により骨を作ることが障害される低ホスファターゼ症の中で、致死的な経過をとる乳幼児の患者に対して、同種骨髄間葉系幹細胞を移植するものである。ドナーは、患者の家族（2親等以内）の中でこの病気ではない人から選定する。間葉系幹細胞は、HLAクラス1の発現がないため拒絶反応が起きにくい、造血幹細胞移植および臓器移植に準じて、免疫抑制剤を6か月間使用する。
その他（外国での状況等）	この疾患の重症型は、現在の段階では、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などの対症療法が行われる。これまで、同施設の経験症例を含めて3人の患者が骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行され救命された。なお、2008年からアメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっている。
新規性について	本研究では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、同種間葉系幹細胞のみを用いた比較的low侵襲な移植をすることに新規性が認められる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植
研究機関	
名称	島根大学医学部附属病院
所在地	〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
電話番号	0853-23-2111
FAX番号	0853-20-2215
研究機関の長	
役職	島根大学医学部附属病院 病院長
氏名	小林 祥泰 印
研究責任者	
所属	島根大学医学部附属病院 輸血部
役職	講師
氏名	竹谷 健 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 0853-20-2219 /Fax: 0853-20-2215
E-mail	ttaketani@med.shimane-u.ac.jp
最終学歴	平成8年3月 島根医科大学医学部医学科 卒業
専攻科目	小児科学、血液学、腫瘍学、分子生物学
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	独立行政法人 産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46
電話番号	06-6494-7807
FAX番号	06-6494-7861
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	独立行政法人産業技術総合研究所理事長
氏名	野間口 有

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>低ホスファターゼ症とは、骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼ (ALP) という酵素が生まれつき正常に働かないことにより、骨を作ることが障害される遺伝性の病気である。この病気の重症の患者は、全身の骨が徐々に菲薄化して骨折しやすくなり、特に呼吸筋を支える肋骨などが骨折するために呼吸不全で乳幼児期に死亡する。この病気に対しては、これまで有効な治療法がなかった。しかし、近年、致死型の低ホスファターゼ症の患者に、健常人 (提供者) の骨髄および骨、骨をつくる骨芽細胞や骨芽細胞のもと (起源) の細胞である間葉系幹細胞を移植することによりその提供者の細胞が患者の骨に到達 (生着) して骨を作り、患者が救命されていることが報告されている。このことから、我々は2004年に同じ疾患の患者に骨髄移植、骨移植、間葉系幹細胞移植を行い、救命することができた。なお、その症例では複数回の移植をおこなったが、間葉系幹細胞のみの移植時にも呼吸改善がみられた。したがって、臨床研究の目的は、根治療法のない重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、骨髄や骨移植を伴わない同種間葉系幹細胞のみの移植という低侵襲の移植治療研究を行なう。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症低ホスファターゼ症
選定理由	<p>この疾患の重症型は、現在の段階では、細胞治療でしか救命できた患者が少ないため。現在は対症療法のみで、具体的には、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などである。2008年から、アメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっており、ある程度の効果が出ている。</p>
被験者等の選定基準	<p>被験者は以下の4つすべてを満たすこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生後6か月以内の発症 2. 呼吸障害を合併 3. ALP活性の低いALP遺伝子変異を有している 4. 骨髄間葉系幹細胞の骨形成能低下
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来間葉系幹細胞
由来	自己 非自己 ・株化細胞 <u>生体由来</u> ・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>骨髄提供者からの腸骨から9～15mLの骨髄を骨髄針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取には無菌での操作が必要であるため、手術室あるいは無菌室で担当医師が行う。採取された骨髄は産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送され培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては培養担当医師がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した医師名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/mL硫酸ゲンタマイシンと15%牛胎児血清を含んでいる液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、培養容器を用いて炭酸ガス培養器(5%CO₂、37℃)内で行う。培養容器底面に間葉系幹細胞が接着し細胞が増殖する。移植に必要な細胞数を得るために、培養細胞をプロテアーゼ(トリプシンに代わる動物由来成分不含の細胞解離剤: GIBCO recombinant Protease)を用いて培養容器より剥がし、あらたな培養容器で継代培養(2次培養)する。培養期間および継代回数は安全性を考え、1ヶ月以内で継代回数3回(3次培養)までとする。その後、細胞を剥離しPBSで懸濁し細胞数および生存率を測定を行なう。細胞生存率が80%以上あり移植必要細胞数(体重あたり10⁶個/kg以上を目標とする)が確保できていれば、細胞を新たなPBSで懸濁し滅菌試験管に移す。移植用の間葉系幹細胞は、クーラーボックスを使用して島根大学付属病院に搬送される。搬送された間葉系幹細胞は島根大学付属病院手術室で、注射器により経静脈的に全身投与される。また、移植免疫を回避し間葉系幹細胞の機能を長期間維持するために、免疫抑制剤投与をおこなう。呼吸状態の悪化、骨折、体重増加不良など症状の悪化がみられた場合に、同じ方法で再移植を複数回行うことがある。なお、骨髄および移植細胞の輸送は、島根大学⇄出雲空港 30分(車)、出雲空港⇄大阪空港 50分(飛行機)、大阪空港⇄産総研 30分(車)で行う。</p>