

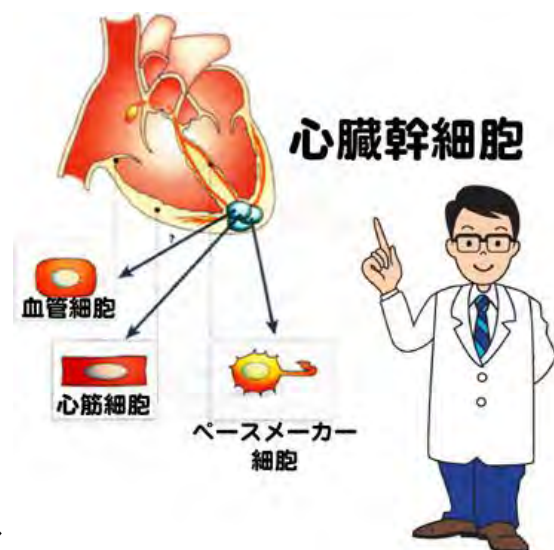
ずれているタイミングを戻しているだけなので、壊れてしまった心筋組織自体を再生させたりするわけではありません。

- 4) 心臓移植術: 心臓の働きが低下して、もう自分の力では体へ送る血液を十分に送り出すことができなくなってしまった患者さんに行われる治療です。傷ついた心臓を傷のない心臓に置き換える、という意味では唯一といってよい完治療法ですが、拒絶反応が起こったり、免疫を抑える薬(免疫抑制剤: 感染に対する抵抗力も弱くなる)を飲み続けなければいけなくなったりなど、色々な問題も抱えています。また、日本では臓器移植法が制定されて10年以上経った現在でも一年で心臓移植を受けられる患者さんは7~8人に留まっており、非常に限られた人しかこの治療を受けることはできません。

このようにそれぞれ一長一短があり、また心不全の進行度(ステージとって、4段階に分類するものが用いられています)によって適切な治療法が変わります。あなたの心不全の進行度はステージDであり、上記の2)、4)の治療法が適応となる状態です。しかしながら2)の方法だけでは働きの弱ったあなたの心臓の機能を十分に回復させることは難しく、また4)の方法のような心臓移植が必要な場合であってもなかなかこの治療を受けられないのが現在の日本の医療の現状です。

#### 4. 新しい治療法の内容とこの臨床試験の目的について

今回計画した治療法は、この問題を改善するために、心不全の進行度がステージDの「重症慢性虚血性心不全」に対して、心筋細胞を増やす能力のある細胞と細胞増殖因子bFGFを含んだ生体吸収性ゼラチンシート(移植した細胞が心臓に留まり、心筋細胞になることを助ける薬剤〜細胞増殖因子〜を含んだ医療材料で、2002年より臨床研究が開始され、既に足の血管を新しく作る治療で多数の患者



さんに使用されて良好な症状の改善と安全性が確認されている材料です)を移植する治療法です。移植する細胞は、心臓幹細胞と呼ばれる細胞です。

心臓は再生しない臓器と長い間信じられてきましたが、心臓の中にも再生能力のある「心臓幹細胞」が存在することが最近明らかになりました。心臓幹細胞とは、心臓内に存在し、心臓、血管、骨、軟骨、脂肪を形成する細胞に変化(=分化)する能力をもつ細胞で、普段は心臓の中で心筋に再生せずにじっと眠っており、虚血のように心臓が障害を受ける状態になった場合でも積極的に心筋に再生しようとしなことが分かっています。しかしながら、この細胞を心臓から取り出し、再生できる状態にしてから移植すると、移植された心臓の中で増殖し、心筋細胞に変化しはじめる可能性があることが分かってきました。

また、この心臓幹細胞はごくわずか(心筋の中でも 0.01%程度)しか存在していませんので、「重症慢性虚血性心不全」の治療に用いるためには量が足りません。したがって、あらかじめあなたの心臓から極少量の心臓組織を取り出して(心筋生検)、体外で細胞培養という方法で数を増やす事が必要になります。

しかし、体外で細胞培養という方法で心臓幹細胞の数を増やして移植した場合でも、本来分化するはずだけれど分化できない細胞も非常に多いということがわかっており、細胞だけの治療では不十分だと言われていました。今回、私たちは心臓幹細胞が移植した心臓組織の中で効率よく分化するためには、ある種の薬剤が有効



であることを発見しました。それが幹細胞の増殖因子である「塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)」と呼ばれる薬剤です。これは、難治性の皮膚潰瘍の患者さんに対する治療薬として広く使用されている薬剤で、既に多くの患者さんに対して有効性と安全性が確認されています。この薬剤を心臓幹細胞移植のあと、引き続いて長期間(2週間)投与することにより、心臓幹細胞は移植された心臓の中で、新たな心筋細胞へと変化しはじめることがわかってきました。

この薬剤を効率よくそして心臓に長期間(2週間)投与し続けるには、何らかの新しい方法が必要です。その為に使用されるのが、生体吸収性ゼラチンシートです。このシートはブタの皮膚から抽出したコラーゲンから作られており、完全に無菌的な状態にした後、非常に薄いシート状に加工し、さらにしみこませた薬物がゆっくりしみだす(徐放化)ような加工をしています。このシートに bFGF をあらかじめしみこませ、心臓幹細胞を移植した後にこのシートで心臓の表面を覆うことで、bFGF は2週間かけて徐々にあなたの体で溶けていき、最後には完全に吸収されてしまいます。このシートはゼラチンでできているため、アレルギーやアナフィラキシーが起こらない限りは体の中で溶けてアミノ酸という栄養素に分解されてしまうので全く健康には問題ありません(ブタの皮膚はウシの医療材料と異なり、狂牛病の心配もありません)。



### 生体吸収ゼラチン

### ハイドロゲルシート

私たちは、この治療法に用いる細胞(心臓幹細胞)と薬剤(bFGF)含有生体吸収性ゼラチンシートの有効性と安全性を確認するために、十分な予備実験を行いました。まずヒト心臓幹細胞の培養実験を行い、細胞を増殖させ保存することができ、かつ保存した細胞が心筋細胞を造る能力を維持していることを確認しました。続いて人間に近い大きさの動物(ブタ)を用いてヒトの重症慢性虚血性心不全と似た状態を作成し、心臓幹細胞を用いて治療する実験(bFGF 含有生体吸収性ゼラチンシート+心臓幹細胞移植)を行い、良好に心筋組織が再生されることを確認しました。そして治療によって再生された心筋組織により動物の心臓の機能は大きく(心機能評価のための定められた基準(駆出率)で 10%近く)も改善しました。この時、移植された動物には治療に関連した好ましくない事象(副作用)は認められませんでした。今回の臨床試験は、このような予備実験の結果に基づいて計画しました。この工夫により心筋組織再生が促進され、短期間で難治性の心不全を治療するに必要な心筋組織の再生が得られる可能性があります

もちろん、この心筋組織の再生を促す新しい治療方法はまだ研究段階であり、科学的にも有効だと認められていません。したがって、この治療法により本当に人間の体の中で心筋組織が増え、心臓の力が強くなり、心不全が治療できるかどうかについて調べるのが、この臨床試験の目的となっています。

## 5. 臨床試験への参加・辞退について

公平な立場で試験の内容を説明させていただくために、CRC(臨床試験コーディネーター)の同席のもと、試験についてのお話を聞いていただきます。

この臨床試験に参加することに同意された後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが辞退を申し出た時はいつでも自由に辞退することができます。

辞退されてもあなたに最も適した治療を行いますし、あなたが不利な扱いを受けたりすることはありません。また、臨床試験に参加された後に新たに副作用などの情報が得られた場合は、あなたやご家族の方にお知らせします。その場合、この臨床試験を続けるかどうか、あなたの自由な意思で決めていただきます。

あなた自身が体調を崩された場合など、担当医師からあなたに移植手術の延期をお願いする場合があります。その場合は、あなたが臨床試験を継続するかどうかを担当医師が再度確認しますので、あなたの自由な意思で決めて下さい。

## 6. この臨床試験の対象者と臨床試験の予定期間と参加人数

この臨床試験は、京都府立医科大学医学部附属病院のみで行われ、実施予定期間は、2009年10月から2012年8月31日です。期間中に6名の患者さんに参加していただく予定です。また、治療が行われた後、最低1年間はスケジュールにしたがって検査を受けてもらうことになっております。

この臨床試験の対象となる方は、

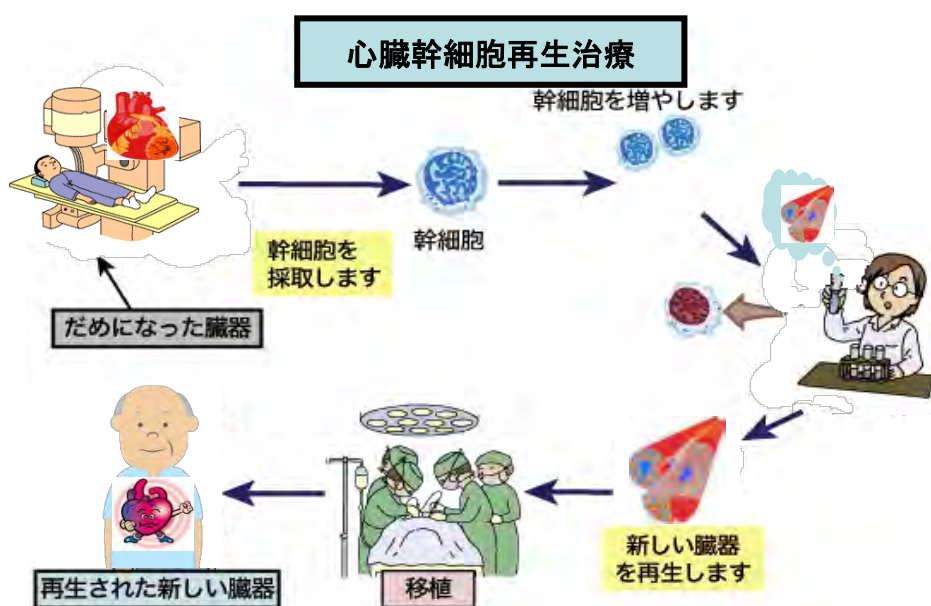
- ・20才以上 80才以下
- ・重症の虚血性心疾患をもち、冠動脈バイパス術の適応がある
- ・慢性心不全の病気進行度がステージ D(もつとも重症)
- ・心不全症状の分類でステージ 3 もしくは 4(4 がもつとも症状が重い)
- ・術前の検査で心機能が低く、定められた基準(駆出率 15%以上、35%以下)に当てはまる方

この基準にあてはまる方でも、下のいずれかにあてはまる方は対象となりません

- ・妊娠中、授乳中および妊娠の可能性のある方
- ・新たな心筋梗塞、不安定狭心症発症後 28 日以内の方
- ・障害を受けている心筋の部位が大きく、左心室を切除する手術や心臓の人工弁手術(弁形成術や弁置換術)が必要である
- ・心筋組織を取る検査(心筋生検)をすることができない
- ・現在治療中の悪性新生物がある、もしくは 3 年以内に悪性新生物が見つかった
- ・血液透析を行っている
- ・肝硬変がある
- ・コントロールの悪い糖尿病(HbA1c>8.0)がある
- ・5cm 以上の大動脈瘤(解離性大動脈瘤を含む)がある
- ・心原性ショック状態である
- ・活動性感染症(治療を必要とする感染)がある
- ・薬物依存症(アルコールを含む)である
- ・HIV 抗体陽性である
- ・活動性出血性疾患(消化管出血、外傷その他)がある
- ・ゼラチンやゼラチンを含む薬や食品でアレルギーが起きたことがある(事前に良くお話を聞いて、皮膚でゼラチンアレルギーを確かめる検査(パッチテスト)やゼラチン IgE の検査も行って確認します。)
- ・遺伝子に核型の異常がある

## 7. 臨床試験の方法について

この臨床研究は、重症慢性虚血性心不全の治療に関して豊富な経験を持つ循環器内科医と心臓外科医と、ヒト幹細胞の培養に関して十分な知識・技術をもつ研究者の共同で行われ、細胞培養は京都府立医科大学医学部附属病院における専門施設である再生医療・細胞治療研究センターにおいて厳密な管理のもとに以下の手順で行われます。臨床試験全体を添付した図に示し、以下その内容を説明します。

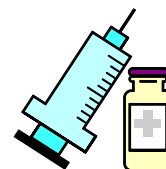


① 患者さんの同意書への署名

② 登録前検査: 患者さんの試験参加の決定

③ 自己血清作成のための末梢血採血: 心筋採取の1~2週間前

採血直前に貧血のチェックを行った後に、肘の静脈から血液を約400cc採血します。採血後、血清と呼ばれる成分を検査室で取り出します。血清は細胞を培養する際に、必ず必要な成分です。分離された血清は細胞培養時まで保存します。この間に感染の危険性がありますが、



検査を行い感染予防の対策を行います。

採取直前に貧血のチェックをして、基準値より低い場合は、採取を1週間延期します。

2度目の採取日にも基準値より低い場合は、試験中止となります。



④ 心筋組織の採取(15～20mg):移植手術 6～8週間前

心筋組織採取のため、あらかじめ循環器病棟に入院していただきます。検査棟にある血管造影検査室において、ふとももの付け根(鼠径部)の局所麻酔のもとで、静脈からカテーテルを挿入します。そのカテーテルから心臓の右心室と呼ばれる部屋から非常に少量の心筋組織を小さなはさみ(生検鉗子)でつまみとります。1ヶ所から2～3mg採取して、合計5～6ヶ所から合計15～20mg採取します。採取後はカテーテルを抜去し、穿刺部を手で圧迫止血して心筋組織採取は終了です。その後約5～6時間、固定帯で鼠径部を圧迫固定して問題がなければ固定を外します(詳しくは心臓カテーテル検査の説明書も御参照下さい)。術後、問題が無ければ3日後に退院可能です。つまみとった心筋組織は、再生医療・細胞治療研究センターに運ばれ、その中から心臓幹細胞が取り出されます。



⑤ 細胞培養:移植手術 6～8週間前より

細胞培養とは、細胞をプラスチック容器の中で分裂させて増やす技術です。心筋組織から取り出された心臓幹細胞は再生医療・細胞治療研究センターで、あなたの血清を含む栄養液(培養液と呼びます)により、移植に必要な数になるまで培養します(約3～6週間)。必要な量の細胞を培養できたら、手術日の7日以上前に再入院していただき、対応表に基づいてあなたの細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断したのち、あなたの体調に合わせて手術を行います。万が一、あなたの体調が優れなかった場合は、細胞を凍結させ、専用容器に管理責任者の管理のもと再生医療・細胞治療研究センターで保存します。凍結した細胞は30日以内であれば、再度解凍して

移植が可能ですので、体調が整い次第、手術の7日以上前にあなたの細胞を解凍し、対応表に基づいてあなたの細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断したのち、あなたの体調に合わせて手術を行います。

※培養中に予期せぬ事が起こり、培養した細胞が移植に使えなくなった場合、試験を続けるためには再度心筋組織を採取することが必要となります。担当医師があなたの意思を確認しますので、その際に自由意思で同意するかどうかを決めて下さい。



#### ⑥ 移植手術当日 (bFGF シート・心臓幹細胞移植)

手術予定日の7～10日前に心臓血管外科病棟に入院していただきます。手術は、全身麻酔のもとに、機能の低下した心筋組織に培養した心臓幹細胞を30回に分けて移植(筋肉注射)します。細胞移植が終了したら、bFGFを含んだ5×5cmの大きさのシートを細胞移植した心臓表面を覆うように3点で心臓に縫いつけます。シートは通常の心臓手術に用いる人工心膜と呼ばれる材料で覆われますので、約2週間かけてあなたの心臓表面でゆっくり溶けていきます。この人工心膜が原因であなたの心臓の動きが妨げられることはありません。シートを縫いつけた後、あなた自身の心膜を閉じて手術は終了です。術後は感染予防のための抗生物質の点滴を行います。



#### ⑦ 移植手術後当日～3日後

手術後は集中治療室に入室し、経過を観察させていただきます。麻酔は通常、集中治療室に入ってから覚めますが、人工呼吸の管が外れるのはあなたの心臓と全身の状態が安定したと主治医が判断した後に行われます。これらの経過中、出血、血圧の低下などに充分留意し、必要であれば薬剤の投与や輸血などが行われる場合があります。予定される集中治療室での期間は手術後およそ3日間です。