

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	糖尿病性潰瘍に対するハイブリッド型生体外増幅血管内皮前駆細胞による新しい血管再生治療の開発
研究機関・部局・職名	順天堂大学・医学部・准教授
氏名	田中 里佳

## 【研究目的】

糖尿病虚血性疾患の発症要因として血管幹細胞の数の低下と機能異常が知られている。糖尿病患者を対象とした血管再生治療は糖尿病環境が大きく影響するため、現在実施されている自己細胞における血管再生治療では、糖尿病患者において十分な有効性が期待できない。本研究の主なテーマは糖尿病難治性潰瘍患者に対して低侵襲的（採血）に幹細胞を採取でき、少量の細胞からより多くの質の高い細胞を生産、移植できる再生治療を開発することである。副テーマとしては、糖尿病血管幹細胞機能障害改善のメカニズム解明と増幅効果 Key 因子の同定である。

**（1）主テーマ：糖尿病難治性潰瘍患者に対する「ハイブリッド型生体外培養増幅移植による新血管再生治療の開発」**

本研究の主テーマは、糖尿病患者の少量の血液から多くの機能的な末梢血血管幹細胞を増幅できる、実用的な新しい血管再生治療であるハイブリッド生体外培養増幅法 (Hybrid Quality and Quantity Culture: Hybrid QQc) の開発である。

**（2）副テーマ1：糖尿病血管幹細胞機能障害改善のメカニズム解明**

Hybrid QQc による糖尿病血管幹細胞機能改善メカニズムのカギとなるいくつかの遺伝子を同定することを目的とする。

**（3）副テーマ2：EPC 増幅効果 Key 因子の同定**

Hybrid QQc により EPC が増幅される主要因子を同定することを目的とする。

## 【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

## 【所見】

## ① 総合所見

当初のハイブリッド型生体外増幅培養法から、より現実的な臨床応用に向けた新しい末梢血単核球を用いた生体外増幅培養法を開発した点は高く評価できる。また研究

の副産物である糖尿病血管幹細胞機能障害の遺伝子分析による解明、増幅効果責任因子の解明に向けての新しい研究テーマが立ち上がったことも高く評価される。本研究を、単なるマウスの糖尿病潰瘍治療の研究に終わらせないために、臨床研究が計画されていることは高く評価される。

研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

目的としてハイブリッド型生体外培養増幅法の確立、in vitro での糖尿病患者における有効性の確立、動物を用いた検討、臨床応用について in vitro での有効性まで達成されている。具体的な目標設定もその都度若干の変更がなされながら研究が進んだと評価される。当初はやや研究の進行が遅かったが、3年目にスピードアップしていた。目標は年度毎に達成され、臨床治験がうまくいかなかった場合の次の手も考慮している。少なくともCD+/CD-混合培養法と、血管内皮細胞の増殖に対する至適混合比が解明されている。健常人末梢血単核球培養においても効果が認められている。

平成 25 年度は臨床応用の実現に向けた目標が建てられていたが、平成 26 年 6 月にヒト幹細胞倫理指針に基づいた臨床研究のプロトコルを確立させ厚生労働省に申請し、7 月末日に条件付承認を得て、平成 26 年度中に臨床研究を開始できる準備が整った。新規治療法の開発に結び付く可能性は高いと考えられる。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

糖尿病患者の虚血性疾患の新しい治療法として、自己の血管幹細胞である未分化血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell= EPC) 移植による再生治療が研究され臨床研究がはじまっている。研究者らの検討では、自己末梢血中の EPC 移植による血管再生療法の臨床研究では、糖尿病患者では本質的に末梢血中 EPC (CD34+細胞) の数、内皮細胞分化能の低下を認め、十分な移植治療効果が得られていない。また、現在行われている血管幹細胞移植の細胞採取方法には G-CSF (顆粒球増殖刺激因子) 動因末梢血単核球をアフエレーシス後に採取する方法、骨髄から採取する方法があるが、どれも患者に対する侵襲が懸念される。本研究では、糖尿病患者の末梢血 200cc から移植効果の高い質と量を兼ねそろえた細胞を培養増幅できる技術である EPC ハイブリッド分化増幅法: Hybrid Quality and Quantity Culture 法 (Hybrid QQc) (特許申請中) を確立した。本方法が確立されることで採血のみでの自己細胞を用いた組織・血管再生治療が可能であ

り、世界で初めての技術開発となる。「EPC ハイブリッド分化増幅法」による血管幹細胞移植療法の利点は、小数の血管幹細胞でも血管再生能が改善した十分量の血管幹細胞が保証されること、採取血管幹細胞の分割凍結保存により随時増幅／複数回移植療法が可能となり患者の身体的負担を軽減できることで、より効果的な組織・血管再生療法が開発されることになる。本技法は血管再生治療の問題点とされている課題をすべて解決する新しい治療法となり血管再生治療のブレークスルーと呼べる研究結果と考える。本研究が実現可能となると糖尿病患者の血管合併症治療、下肢切断の回避、患者 QOL の向上、介護費の軽減というライフイノベーションがもたらせ、社会的意義は大きい。

Hybrid QQc 法は DM 末梢血中の EPC の質と量を増やすだけでなく、抗炎症系 M2 マクロファージを増加させ M1 細胞を抑制し血管・組織再生・抗線維化をもたらす。しかし、20%の DM 患者では本技法にて本制御ができず、低い細胞移植効果・組織抗炎症効果に相関していることから、末梢血炎症性細胞制御が DM 慢性炎症の根本的治療となる可能性が示唆され、末梢血単核球の質が DM 慢性炎症のバイオマーカーとなり組織再生治療の適応を事前に調べるバイオマーカーとなる可能性が高い。

#### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

( 見込まれる ・ 見込まれない )

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

( 見込まれる ・ 見込まれない )

研究課題の成果は、関連する研究分野の進展に寄与する可能性が高い。臨床応用の可否にかかわらず、本研究から創出された新しいハイブリッド分化増幅法は、組織再生治療の進展に寄与することが期待される。糖尿病の難治性潰瘍は生活の質を極めて低下させ、医療費もかかるが有効な治療法がないのが現状である。治療法の開発が進めば、多くの患者が利益となるとともに、医療経済的にも意義がある。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが ( 行われた ・ 行われなかった )

研究実施マネジメントは概ね適切である。指摘事項に対処している。

論文 (掲載済) 発表 25 件、学会・会議発表 59 件がされている。新聞、一般誌などへの掲載歴もあり、ホームページ上の公開も適切に行われている。知的財産は 1 件の出願がある。市民公開講座やシンポジウムなどが行われている。