

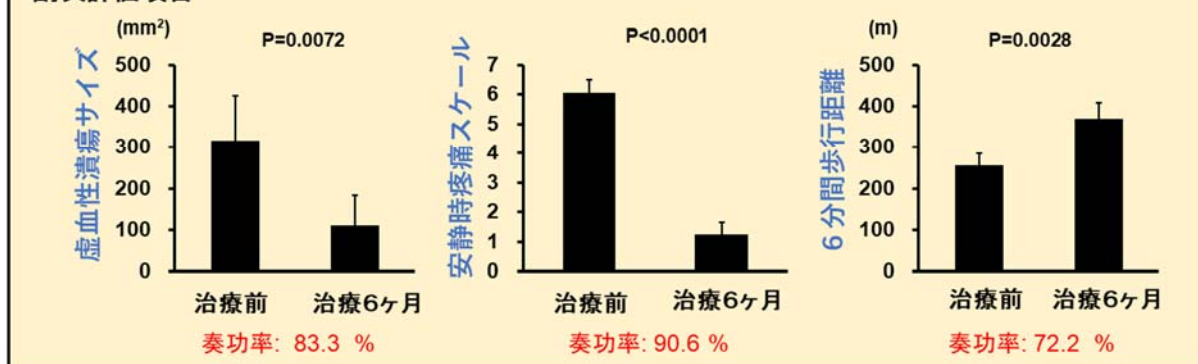
皮下脂肪由来間葉系幹細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法 ～多施設共同研究～  
 (名古屋大学、久留米大学、獨協医科大学、金沢大学、聖マリアンナ医科大学、福岡徳洲会病院、信州大学、千葉大学)

全国8施設において29名(34肢)への再生医療を提供

主要評価項目

- 安全性評価: 総生存率; **100%**, 細胞移植関連有害事象なし
- 有効性評価: 大切断回避率; **94.1%**

副次評価項目



皮下脂肪由来幹細胞で血管病を治療

—皮下脂肪由来幹細胞を利用した再生医療が下肢切断を救う！—

名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学の室原豊明(むろはら とよあき)教授、清水優樹(しみず ゆうき)助教、先進循環器治療学寄附講座の柴田玲(しばた れい)特任教授らの研究グループは、全国7施設との共同研究により「重症虚血肢(CLI)※<sup>1</sup>に対する皮下脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた血管新生療法」の安全性と有効性を検証しました。

皮下脂肪には、多分化能を有する脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs:万能細胞)※<sup>2</sup>が含まれることが明らかとされています。この皮下脂肪由来の万能細胞は、再生医療の供給源として注目を浴び、様々な再生医療分野で臨床応用が検討されています。本研究グループは、下肢切断を余儀なくされるような重症虚血肢患者29名(34肢)を対象に、脂肪吸引法により採取した患者自身の皮下脂肪から万能細胞を分離し、分離した万能細胞を筋肉注射法で虚血肢(患部)に移植しました。その結果、対象患者の90%以上で切断が回避され、ほぼ全ての患者で、創傷部の潰瘍が縮小し、歩行距離も大幅に延長しました。

重症虚血肢を対象とした皮下脂肪由来の万能細胞を利用した多施設共同臨床試験は世界初であり、切断のみしか選択肢が残されていない重症虚血肢患者に対し、本治療が、安全性と有効性、特に四肢救済につながることを証明した形となりました。本研究結果は国際科学誌である「Angiogenesis」電子版(2022年7月8日付)に掲載されました。

## ポイント

- 重症虚血肢は、生活習慣の改善、薬物療法、血行再建術などの集学的治療を行うにもかかわらず、四肢切断を余儀なくされるケースが多く、死亡率も非常に高い。
- 皮下脂肪には、多分化能を有する脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs:万能細胞）が含まれる。
- 今回、下肢切断を余儀なくされるような重症虚血肢患者を対象に、脂肪吸引法により脂肪を採取し、万能細胞を分離し、患部に移植した。
- 脂肪由来の万能細胞の患部への移植は、重症虚血肢患者の切断を回避し、創部の潰瘍を縮小させ、歩行距離も大幅に延長させた。
- 本研究は、世界初の重症虚血肢を対象とした皮下脂肪由来の万能細胞を利用した多施設共同臨床試験である。その上で、本治療の安全性と有効性を示した。

## 1. 背景

重症虚血肢（CLI）は、末梢性動脈疾患(PAD)<sup>\*3</sup>の中でも最も重症な病態（Fontaine 分類 Ⅲ度・Ⅳ度）です。CLI に対しては、生活習慣の改善、薬物療法、血行再建術などの集学的治療が適応となりますが、それでもしばしば四肢の切断に至る難治性疾患です。切断を余儀なくされた CLI 患者は、生活の質（QOL）が著しく低下するだけでなく、心血管合併症による死亡率も高くなることが報告されています。

2002 年に骨髓単核球（BM-MNC）を用いた細胞移植による血管新生療法（TACT）試験が報告されて以来、細胞移植による血管新生療法は世界中の様々な虚血性疾患に対して有効であることが証明されています。しかし、その後の長期解析の検討により、同治療においては特定の非反応群の存在が明らかとなりました。また、約 1,000mL の自家骨髓を採取するプロトコール<sup>\*4</sup>は、これらの患者にとって身体的負担となる処置であるという臨床的課題が残されておりました。

ヒトの皮下脂肪組織には、BM-MSC と同様の性質を持つ間葉系幹細胞（MSCs）が存在し、多系統の細胞に分化する能力を有することが発見されて以降、動物実験などからも様々な病態モデルにおける組織再生に寄与することが証明されてきました。私たちはこの脂肪由来幹/再生細胞（ADSCs または ADRCs）に着目し、重症虚血肢患者への血管新生療法のための新しい細胞源として治療開発を進めてきました。ADRC は、比較的容易に、初代細胞として、あるいは複数回継代培養した細胞として大量に入手することが可能である特徴を有します。さらに、皮下脂肪組織の採取は、局所麻酔または全身麻酔下で脂肪吸引などの確立された技術で行うことができ、骨髓採取よりも身体的負担の少ない処置と考えられています。

過去の名古屋大学からの報告（Scientific Reports 2020）を含めたこれまでの先行研究（パイロットスタディ）により、CLI に対する ADRC 移植による治療的血管新生は、サンプルサイズが小さく単施設試験という限られた条件下では安全である可能性が報告されています。しかし、自己 ADRC 移植が CLI 患者に対して安全で、実行可能で、効果的であるかという臨床的検証を“多施設試験の場”で実施した試験はこれまでありませんでした。

そこで、CLI 患者を対象に、非培養自己 ADRC を移植する血管新生療法の普遍的な安全性、実施可能性、および有効性を検証するために、名古屋大学が統括機関となり日本の異なる地域の全国

8施設（名古屋大学、久留米大学、獨協医科大学、金沢大学、聖マリアンナ医科大学、福岡徳洲会病院、信州大学、千葉大学）で、「TACT-ADRC 多施設試験」として実施されました。



## 2. 研究成果

全国6施設において、29症例（34対象肢）に対して本治療が施行され、全例で治療を完遂することができました。主要評価項目の安全性評価として、周術期および観察期間6ヶ月の間で、死亡者および細胞移植関連有害事象は認められませんでした。

主要評価項目の有効性判定として、室原教授らの研究グループによる自己骨髄単核球細胞（MNC）を用いた血管新生治療の最初の研究である TACT-bone marrow（BM）試験との比較を行うと、従来の血管新生療法を受けた患者の総死亡率は4%（47人中2人が死亡）、足指切断の救済率は75%（20人中15人が救済）と報告（Lancet 誌 2002 年発表）であったのに対し、今回の研究である TACT-ADRC において、6ヶ月後の総死亡率0%（29人中の死亡者0）、大腿切断回避率94.1%（34対象肢中32肢が救済）という同等以上の良好な結果を得ることができました。また、副次評価項目として、QOLスコアの数値評価尺度の改善（治療反応率：90.6%、改善度平均：治療前6→治療6ヶ月1）、潰瘍サイズの縮小（治療反応率：83.3%、改善度平均：治療前317mm<sup>2</sup>→治療6ヶ月109mm<sup>2</sup>）、下肢病変の患者における6分間歩行距離の延長（治療反応率：72.2%、改善度平均：治療前255m→治療6ヶ月369m）が認められました。

これらの結果から、自己ADRCの移植は、多施設共同研究において、重大な有害事象がなく良好な生存率を維持し、安全かつ効果的に血管新生を達成することができることが示されました。

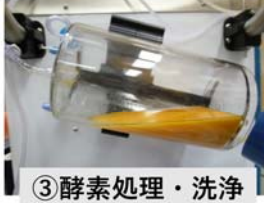
## 脂肪組織由来間葉系前駆細胞 移植治療プロトコール



①脂肪吸引術 約300mL



②吸引脂肪混濁液



③酵素処理・洗浄



④遠心分離



⑤細胞抽出



⑥細胞移植

(約2時間)

ADRC分離細胞数 約 $1 \times 10^7$ -8個

### 3. 今後の展開

今回の研究からは、CLI 患者の治療戦略として、本治療が治療選択肢の一つとなりうることが示されました。今後は、本臨床研究で実施した術前プロトコールを簡略化（全身スクリーニング検査の簡素化）し、適切な時期を逃さず低コストで実施できるように選択基準を改善していきたいと考えております。また、本治療を病期早期の患者（Fontaine 分類Ⅱb）へ提供した際の治療効果の検証を行なったのちに、適応拡大に取り組みたいと考えております。さらには、他の従来療法（血管形成術やバイパス術など）との併用療法でも実施可能となるように、本治療提供の拡充を目指していきたいと考えております。将来的には、先進医療を含めた保険収載に向けての手続きを進めていきたいと考えております。

### 4. 用語説明

※1 CLI; Critical Limb Ischemia (重症虚血肢)

PAD の病状が進行した状態で、安静時にも痛みが持続し、末梢組織の潰瘍や壊死などの症状を呈します。最悪の場合には下肢の切断といった治療が必要となり、生活の質（Quality of Life: QOL）が著しく低下します。

※2 ADRCs; adipose-derived regenerative cells(脂肪組織由来間葉系前駆細胞)

皮下脂肪組織中に存在する多分化能を有する幹/前駆細胞です。様々な疾患に対する再生医療の細胞供給源として注目されています。

※3 PAD; peripheral artery disease (末梢動脈疾患)

末梢動脈の動脈硬化症が進行し、血管内腔が狭くなり、手足への血流が悪化する病態を呈します。

その結果として、しびれ・疼痛、間欠性跛行、潰瘍、壊死などの症状が生じます。

※4 プロトコール（研究計画書）

臨床試験のフレームワークで、それがどのように実施されるか、また研究に必要な基準の全てを提供する、概要です。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Angiogenesis

論文タイトル : Therapeutic angiogenesis for patients with No-Option Critical limb ischemia by Adipose-derived Regenerative Cells: TACT-ADRC multicenter trial

著者 : Yuuki Shimizu<sup>1</sup>; Kazuhisa Kondo<sup>1</sup>; Ryo Hayashida<sup>1</sup>; Ken-ichiro Sasaki<sup>2</sup>; Masanori Ohtsuka<sup>2</sup>; Yoshihiro Fukumoto<sup>2</sup>; Shin-Ichiro Takashima<sup>3</sup>; Oto Inoue<sup>3</sup>; Soichiro Usui<sup>3</sup>; Masayuki Takamura<sup>3</sup>; Masashi Sakuma<sup>4</sup>; Teruo Inoue<sup>5</sup>; Tokuichiro Nagata<sup>6</sup>; Yoshihiro J. Akashi<sup>7</sup>; Yoshihiro Yamada<sup>8</sup>; Tamon Kato<sup>9</sup>; Koichiro Kuwahara<sup>9</sup>; Kaoru Tateno<sup>10</sup>; Yoshio Kobayashi<sup>10</sup>; Rei Shibata<sup>11</sup>; Toyoaki Murohara<sup>1</sup>; on behalf of the TACT-ADRC multicenter trial Group

所属名 :

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup> Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

<sup>3</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>4</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Dokkyo Medical University, Mibu, Japan

<sup>5</sup> Nasu Red Cross Hospital, Dokkyo Medical University, Japan

<sup>6</sup> Department of Cardiovascular Surgery, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki City, Kanagawa, Japan

<sup>7</sup> Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki City, Kanagawa, Japan

<sup>8</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Fukuoka Tokushukai Medical Center, Fukuoka, Japan

<sup>9</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

<sup>10</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>11</sup> Department of Advanced Cardiovascular Therapeutics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI : 10.1007/s10456-022-09844-7

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Ang\\_220714en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ang_220714en.pdf)