

再生医療の実現化ハイウェイ中間評価報告書

研究課題名	重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹 (ES) 細胞製剤に関する臨床研究
代表機関名	独立行政法人国立成育医療研究センター
研究代表者名	梅澤 明弘

1. 研究概要

本課題は、重症高アンモニア血症を発症する小児先天性代謝異常症の患者に対し、ヒト ES 細胞由来肝細胞の安全性・有効性に関する検討を行う。低体重やドナー適応者不在等の理由により即時的な生体肝臓移植手術が困難な患者に対する橋渡しの治療法として、ES 細胞由来の分化肝細胞移植治療を行い、その安全性評価を行うとともに根治的生体肝臓移植手術が施行可能となるまで高アンモニア血症による脳障害の予防や全身状態の管理を目的とした臨床研究への到達を目指す。

2. 評価結果

現在までの進捗・成果

a) 進捗状況について

ヒト ES 細胞の培養技術及び、ES 細胞から肝細胞への分化プロトコルを作成した点、また、適応判定基準や臨床プロトコル等を作成した点は評価できる。

しかしながら、疾患モデルを用いた ES 細胞から分化された肝細胞投与による有効性の Proof of Concept (POC) が確立されているとは思われず、課題 B の要件である「5～7 年目までに臨床研究に到達すること」の達成の見通しが明らかではない。本来は、現時点において、ES 細胞由来の分化肝細胞が完成し、臨床試験を目指した標準作業手順書 (SOP) の確立及び、SOP に従って製造した肝細胞の安全性・有効性の前臨床試験の準備段階に入っていることが望まれる。

以上により、本課題の進捗は当初計画・目標からやや下回っていると判断される。

b) 成果について

ヒト ES 細胞から分化・誘導した肝細胞を用いて、安全性試験及び特性解析、*in vitro* での代謝酵素遺伝子発現解析及び、培地中のアンモニア除去活性の解析を実施し、さらに、移植細胞の生着率検討や継代数によるゲノムコピー異常、網羅的遺伝子発現解析、癌遺伝子増幅試験等を実施しているものの、安全性試験等に関する結果や成果について具体的に示されておらず、評価することができない。

以上により、本課題の成果はやや不十分であると判断される。

c) 研究体制、運営等について

臨床研究・治験を念頭に入れている施設として臨床症例数・設備・技術は問題のない水準にあるものの、慶応義塾大学における臨床プロトコルの作成及び妥当性の検討、東京大学におけるゲノムの安全性に関する検討、DNA チップ研究所におけるゲノム異常検出の検討等、各分担機関の検討項目を代表研究機関がどう連携・統合する研究体制となっているのか不明確であり、これらを明確にした上で研究を進める必要がある。

以上により、本課題の研究体制、運営等はやや不十分であると判断される。

総合評価

我が国で唯一ES細胞の臨床応用を目指すチャレンジングな研究に取り組んでいる点は評価できるものの、必ずしもPOCが確立されたとは思われないまま大動物実験(投与ルートや移植細胞数、有害事象の検討等)を進めており、方針を再検討する必要がある。現状では、課題Bの目標である「5～7年目までに臨床研究に到達」が実現されることは難しいと考えられる。また、研究開始から2年半が経過し、その間に多額の研究費を使用したにもかかわらず、得られた成果は限定的である。更に、発表論文において本事業への謝辞のないものが多い。

以上により、本課題の進捗・成果はやや不十分であると判断される。