

平成 30 年 10 月 22 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10269

研究課題名(和文) 徐放化 basic-FGF 製剤の胸腔内投与による肺気腫に対する再生医療の臨床試験

研究課題名(英文) Clinical trial of intrapleural administration of gelatin-embedded, sustained-release basic fibroblast growth factor for the regeneration of emphysematous lungs

研究代表者

川後 光正 (Kawago, Mitsumasa)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：50644093

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肺気腫合併気胸は肺実質の破壊のため難治性となる。我々は動物実験で徐放性 basic-FGF 製剤を胸腔内に投与し気腫肺の再生が得られることを報告した。瘻孔閉鎖と再発予防を目的に徐放性 basic-FGF 製剤を胸腔ドレーンより投与して肺実質を再生させる第II相臨床試験を行った。高度の肺気腫を伴う難治性気胸患者15例が登録された。全例で気腫は停止し、重篤な副作用はなかった。肺実質再生の効果は胸部CTの lowattenuation areaの割合(LAA%)で評価した。LAA%は治療前 $46.8 \pm 20.9\%$ から治療後 $32.3 \pm 20.5\%$ と有意( $p=0.0215$ )に低下し肺胞再生の可能性が確認された。

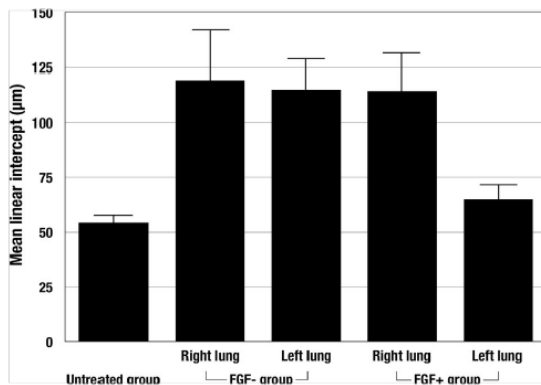
研究成果の概要(英文)：The prognosis of patients with pneumothorax combined with pulmonary emphysema is poor due to destruction of the lung. We reported that intrapleural administration of gelatin-embedded, sustained-release basic fibroblast growth factor induced lung regeneration in an elastase-induced pulmonary emphysema model in rats. Phase II clinical trial was performed to lung regeneration with sustained-release basic fibroblast growth factor for the purpose of closing fistula and preventing recurrence. Fifteen pneumothorax patients with advanced pulmonary emphysema were enrolled. In all cases, air leakage were stopped and there were no serious side effects. The effect of regeneration was evaluated by the ratio of the low attenuation area of chest CT (LAA%). LAA% decreased significantly from  $46.8 \pm 20.9\%$  before treatment to  $32.3 \pm 20.5\%$  after treatment ( $p=0.0215$ ). It was suggested that intrapleural administration of sustained-release basic fibroblast growth factor induced lung regeneration.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺気腫 再生医療 basic-FGF Drug delivery system

### 1. 研究開始当初の背景

肺気腫は進行性の肺胞の破壊をきたす疾患であり、現在のところ根本的な治療法はなく、対症療法のみが行われている。肺気腫の再生を目指した薬物療法の臨床試験はこれまで全てが negative study であった。我々は、徐放性 basic-FGF 製剤を胸腔内に投与することで気腫肺において肺胞の再生が得られることを動物実験にて証明し、すでに報告した<sup>1)</sup>



本薬剤は動物実験において肺胞を再生する効果が確認されており<sup>1-3)</sup>、肺気腫の再生医療としての有効性が期待される。

肺気腫を伴う高齢者の気胸では肺実質が高度に破壊されているため瘻孔が閉鎖せず難治性となりやすい。そこで我々は、瘻孔閉鎖の促進と再発の予防を目的とし、徐放性 basic-FGF 製剤を胸腔ドレーンより投与して肺実質を再生させるという strategy を考え、動物実験による検証の後に臨床試験を開始した。

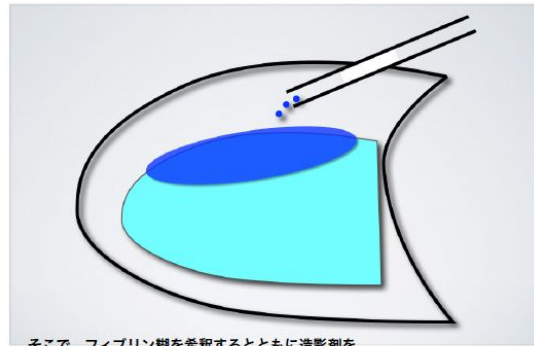
### 2. 研究の目的

瘻孔閉鎖の促進と再発予防を目的とし、徐放性 basic-FGF 製剤を胸腔ドレーンより投与することで、肺実質の再生の有無を臨床試験で検証すること。

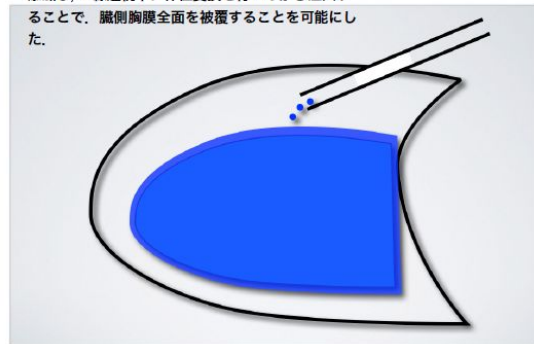
### 3. 研究の方法

2010年12月以降、難治性気胸にて胸腔内希釈フィブリン糊大量注入療法<sup>4)</sup>を受ける患者のうち、本臨床試験に対し同意の得られた15例。効果評価前に誤嚥性肺炎で死亡した1例、非 COPD (術前 LAA% 基準値以下) 2例、治療後 CT 未撮影の1例は除外とした。

徐放性 basic-FGF 製剤 (トラフェルミンとして 2500 µg) を希釈フィブリン糊に混和して胸腔内に注入し、胸膜表面に固定させる。

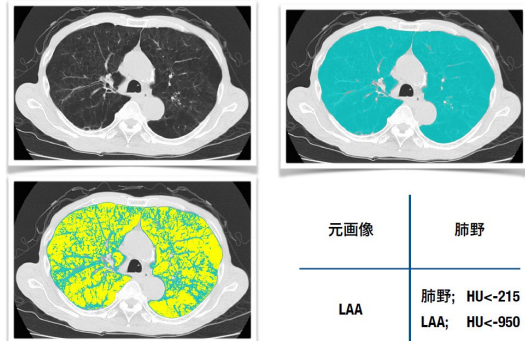


そこで、フィブリン糊を希釈するとともに造影剤を添加し、X線透視下に体位変換を行いながら注入することで、臓側胸膜全面を被覆することを可能にした。



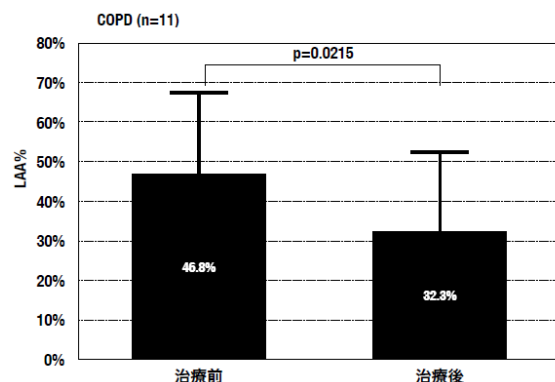
・ CT にて患側の Low attenuation area の割合 (LAA%) で評価した。

Low Attenuation Area の計測



### 4. 研究成果

LAA% は治療前  $46.8 \pm 20.9\%$  に対し治療後  $32.3 \pm 20.5\%$  と有意 ( $p=0.0215$ ) に低下し、肺胞再生の可能性が確認された。



#### 【考察】

気胸は全例で治癒し、退院した。評価可能例において、治療側肺の LAA% の低下が確認されたことから、徐放性 basic-FGF 製剤の胸腔内投与により肺胞の再生が生じている可能性

が示唆された。肺気腫に対する再生医療としては、これまでに2つが報告されているがいずれもnegative studyであった<sup>5,6)</sup>。本臨床試験は、初めてのpositive dataとなる可能性があると考えられた。

<参考文献>

1. Kawago M, Yoshimasu T, Tabata Y, Yamamoto M, Hirai Y, Kinoshita T, Okamura Y. Intrapleural administration of gelatin-embedded, sustained-release basic fibroblast growth factor for the regeneration of emphysematous lungs in rats. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(5):1644-9.

2. Morino S, Nakamura T, Toba T, Takahashi M, Kushibiki T, Tabata Y, Shimizu Y. Fibroblast growth factor-2 induces recovery of pulmonary blood flow in canine emphysema models. Chest. 2005 Aug;128(2):920-6.

3. Mori N, Gotoh M, Chang SS, Igai H, Misaki N, Yamamoto Y, Tabata Y, Yokomise H. Reconstruction of emphysematous lung tissue using slowly released basic fibroblast growth factor from gelatin microspheres. ASAIO J. 2008;54(6):622-6.

4. Kinoshita T, Miyoshi S, Katoh M, Yoshimasu T, Juri M, Maebeya S, Naito Y. Intrapleural administration of a large amount of diluted fibrin glue for intractable pneumothorax. Chest. 2000 Mar;117(3):790-5.

5. Stolk J1 Stockley RA, Stoel BC, Cooper BG, Piitulainen E, Seersholm N, Chapman KR, Burdon JG, Decramer M, Abboud RT, Mannes GP, Wouters EF, Garrett JE, Barros-Tizon JC, Russi EW, Lomas DA, MacNee WA, Rames A. Randomised controlled trial for emphysema with a selective agonist of the -type retinoic acid receptor. Eur Respir J. 2012;40(2):306-12.

6. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, Leroux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled randomized trial of mesenchymal stem cells in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 2013;143:1590-8.

5. 主な発表論文等  
(研究代表者は下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

吉増達也、木下貴裕、田端泰彦、山本雅哉、川後光正、平井慶充、大橋拓矢、矢田由美、房本安矢、尾浦正二、宮坂美和子、青石裕香、西口春香、西村好晴

徐放化 basic-FGF 製剤の胸腔内投与による肺気腫の再生医療

第33回日本DDS学会学術集会

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者  
川後光正 (Kawago Mitsumasa)  
和歌山県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：50644093

(2)研究協力者  
田畑 泰彦 (Tabata Yasuhiko)  
京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授  
研究者番号：50211371

吉増 達也 (Yoshimasu Tatsuya)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号： 60316099