

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：加工ヒト細胞包埋製剤を用いた非臨床試験
2. 研究開発代表者：麻生 雅是（セルジェンテック株式会社）
3. 研究開発の成果

「家族性 LCAT (レシチン:コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 欠損症治療用 LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞」(以下「当該再生医療等製品」)は「遺伝子導入した細胞・組織加工製品であり再生医療等製品」に分類される。本症は、治療法がなく、根治療法のない予後不良の遺伝病であり、2015年7月1日厚生労働省より難病指定(指定番号 259)を受けている。

当該再生医療等製品は、過去、医薬品医療機器総合機構対面助言、薬事戦略相談対面助言(品質試験)を実施し、治験届に向けて非臨床試験を実施している。また2013年5月千葉大学医学部附属病院での遺伝子治療臨床研究の実施が厚生労働省より承認され、現在、再生医療等安全性確保法下、第一種再生医療臨床研究の実施承認に向けて審議を進めている。

さて加工ヒト細胞医薬品の研究開発において、異種動物への移植による免疫拒絶を回避しつつ再生医療等製品の安全性及び有効性を予測する目的で、同様な加工を加えた非ヒト細胞を用いた非臨床試験を実施する試みがなされているが、加工ヒト細胞と非ヒト細胞での特性や性能の差異から臨床での安全性や有効性の予測を十分に行うことは困難である。そのような課題を解決し、加工ヒト細胞を非臨床で直接的に検討する評価方法は未確立であるが、本事業では、免疫排除から保護するため包埋した LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞を病態モデルを含む異種動物に移植する以下の探索的な非臨床試験を行った。

LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞を包埋した中空糸をシャーレ内で培養 (*in vitro*) ならびに疾患モデルマウスに移植 (*in vivo*) したのち回収、酵素処理後、中空糸内を加圧し包埋細胞を回収した。得られた細胞の DNA 濃度を測定することにより *in vitro* および *in vivo* における細胞残存率の測定法を確立した。

LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞を包埋した中空糸を病態モデルマウスに移植し、移植後の LCAT の血中分泌と脂質プロファイルの改善効果が確認でき包埋製剤の有効性が確認できた。当該細胞を包埋した中空糸を健常マウスに移植する安全性評価試験では、一般症状に異状は観察されず、また細胞の形態変化(がん化)は認められなかった。以上から、中空糸に包埋した LCAT 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞を異種動物に移植する非臨床試験を通じて当該細胞の安全性及び有効性を評価できることが示唆された。

本事業を通じて本評価手法が再生医療等製品等の承認審査や産業化に向けた新たな非臨床評価技術、また製品化されつつある後続の再生医療等製品等の実用化基盤として期待できる。