

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験

研究分担者 天野 史郎 東京大学

研究要旨

本研究では自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験を行うこととしている。3年計画の2年目に当たる本年度は共同研究者と協力して、学内倫理審査委員会およびヒト幹細胞指針への書類提出の準備、細胞シート輸送技術の開発を行った。

A. 研究目的

従来 of 角膜移植が功奏しない、角膜上皮疾患（Steven-Johnson 症候群や眼類天疱瘡）に対しては、自家角膜および培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性が報告されている。また、本疾患の大多数が両眼性であることから、口腔粘膜上皮細胞を細胞源とした、自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は両眼性疾患の根治療法として期待されているものである。しかしながら、現在までの報告は、いずれも単施設における少数例の研究の成果である。そこで本研究においては、自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の多施設共同臨床試験を行い、本治療法の検証をさらに進めることを目的とする。

B. 研究方法

昨年度までに共同研究者と協力して、臨床プロトコルの作成を行っていた。本年度においては、まず倫理審査委員会およびヒト幹細胞指針への書類提出準備を行った。これについても、共同研究者である西田、大橋、前田、山口、嶋澤らと協力して行った。

また本研究は東京大学で採取した組織を大阪大学へ輸送し、大阪大学で調製した細胞シートを東京大学へ輸送するステップが含まれることから、その手順についても検討を行った。

（倫理面への配慮）

研究プロトコル作成及び試験の実施にあたっては、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日厚生労働省告示第425号）、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」（平成16年7月2日医政研究第0702001号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日厚生労働省告示第415号）「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

C. 研究結果

本学の倫理委員会および「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への書類提出の準備を行った。必要とされる書類の中には細胞輸送に係わる標準手順書も含まれ、それらについて手順を共同研究者と議論した。

さらに輸送容器の開発については、共同研究者の西田、大橋、前田らと共に培養上皮細胞シートの輸送容器に必要とされるスペックについて検討を行い、温度応答性培養皿が相転換を起こす32℃以上での輸送が適切ではないかと考えられた。さらに、新幹線や飛行機での輸送中の温度、気圧のモニタリングが必要であり、輸送中の輸送液についても検討を行う必要があると考えられた。

D. 考察

昨年度までに用意した臨床プロトコール等の必要書類に加えて、ヒト幹細胞指針への提出書類および輸送に関連した標準手順書の作製をすすめた。また、輸送技術の開発について検討を行った。

E. 結論

本年は学内倫理審査委員会およびヒト幹細胞指針への書類提出の準備、細胞シート輸送技術の開発を行った。さらに来年度には倫理委員会及びヒト幹細胞指針の承認を得たうえで、臨床研究を開始する予定としている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, Usui T, Amano S. Selective isolation of young cells from human corneal endothelium by the

sphere-forming assay. *Tissue Eng Part C Methods* 16:803-812, 2010

2. Mimura T, Yamagami S, Uchida S, Yokoo S, Ono K, Usui T, Amano S. Isolation of adult progenitor cells with neuronal potential from rabbit corneal epithelial cells in serum- and feeder layer-free culture conditions. *Mol Vis* 16:1712-1719, 2010

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

難治性角結膜疾患に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による 角膜上皮再生治療法の新規共同臨床試験

研究分担者 前田 直之 大阪大学

研究要旨

自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は、これまでに極めて難治であり治療が困難であった難治性角結膜疾患に対する新規治療法として報告され、良好な治療成績を収めている。本研究においては、この治療法による多施設共同臨床試験を行って、その有効性、安全性についてさらなる評価を行うこととする。3年計画の2年目に当たる本年度は、倫理審査委員会の承認を得たうえで、ヒト幹細胞指針への関係書類提出を行い、臨床研究開始についての承認を得た。また細胞シート輸送技術の開発を行い、航空機による細胞シートの輸送が可能となった。

A. 研究目的

アルカリ腐蝕、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡などの難治性角結膜疾患に対して、これまで有効な治療法がなかった。献眼による角膜移植のみが行われてきたが、拒絶反応のため長期余後は極めて不良であることが知られている。この疾患に対して自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植が行われ、良好な長期余後が報告されている。本研究においては、この治療の新規共同臨床試験を行い、培養口腔粘膜上皮シート移植の有効性と安全性について、さらなる検証を行うことを目的とする。

員会およびヒト幹細胞指針への申請を行った。

また細胞シートを培養期間から、実施機関へと輸送する必要があることから、輸送装置についての開発も行い、東北大学との間で細胞シートの輸送研究を行った。

（倫理面への配慮）

研究プロトコル作成及び試験の実施にあたっては、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 18 年 7 月 3 日厚生労働省告示第 425 号）、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」（平成 16 年 7 月 2 日医政研発第 0702001 号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日厚生労働省告示第 415 号）「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

B. 研究方法

昨年度までに、本研究の臨床プロトコルの作成を西田、大橋、天野、山口、嶋澤と行った。これは Primary endpoint, secondary endpoint、予想される有害事象などの項目を含むものである。本年度はこれらの成果をもとに、学内の倫理審査委

果をもとに、臨床研究を始める予定である。

C. 研究結果

まず学内の倫理審査委員会に書類を提出し、本研究についての承認を得た。さらにヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づいて、厚生労働省へ関係書類を提出した。そして平成 23 年 1 月 4 日づけで、臨床研究を実施して差し支えないとの意見書を受理した。

さらに東北大学および大阪大学の間で、ウサギおよびヒト培養細胞シートの空輸研究を行った。まずウサギ培養細胞シートを用いた空輸実験において、輸送容器が外気の圧変化および温度変化に関わらず、内部変化が極めて小さいこと、液漏れがないなど、基本性能に問題ないことを確認した。また輸送後の細胞シートはシート状に剥離することができ、剥離試験をパスした。輸送前後において生細胞率、細胞純度はおのおの 80% 以上および 95% 以上で同程度であった。続いて、ヒト培養口腔粘膜上皮細胞シートの輸送研究を行ったが、低温処理による細胞剥離は可能であり、輸送前後において生細胞率、細胞純度はおのおの 75% 以上、90% 以上であった。また、免疫染色においても K3/76, p63, MUC-16, ZO-1 の発現パターンは同様であった。

D. 考察

昨年度までの成果をもとに学内倫理委員会およびヒト幹細胞指針の承認を得ることができた。また培養細胞シートの航空機による輸送を可能にすることができた。

E. 結論

3 年計画の 2 年目に当たる本年は、学内倫理審査委員会およびヒト幹細胞指針の承認を得た。また輸送技術の開発を行った。来年度はこれらの成

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Michiko Kandori, Tomoyuki Inoue, Fumihiko Takamatsu, Yoshinao Kojima, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda, Yasuo Tano: Two cases of acanthamoeba keratitis diagnosed only by real-time polymerase chain reaction. *Cornea*. 29:228-31, 2010 .
- 2) Michiko Kandori, Tomoyuki Inoue, Fumihiko Takamatsu, Yoshinao Kojima, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda, Yasuo Tano: Prevalence and Features of Keratitis with Quantitative Polymerase Chain Reaction Positive for Cytomegalovirus. *Ophthalmology*. 117:216-222, 2010.
- 3) Akiko Tominaga, Yusuke Oshima, Tsku Wakabayashi, Hirokazu Sakaguchi, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda: Bacterial contamination of the vitreous cavity associated with transconjunctival 25-gauge microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology*. 117:811-817, 2010.
- 4) Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tomidokoro A, Araie M, Otani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Shirakashi M, Abe H, Takeda H, Sugiyama K, Saito H, Iwase A, Yoshimura N: Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51:465-73, 2010.
- 5) Tomoyuki Inoue, Yusuke Oshima, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda: A chandelier-illuminated anterior chamber maintainer for use during descemet stripping automated endothelial keratoplasty in patients with advanced bullous keratopathy. *Cornea*. 2010 Aug;29(8):917-20.
- 6) Fumihiko Takamatsu, Tomoyuki Inoue, Yingli Li, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda, Yasuo Tano, Kohji

Nishida: New culture technique of human eliminable feeder-assisted target cell sheet production. Biochem Biophys Res Commun. 399: 373-378, 2010

7) Michiki Kandori, Tomoyuki Inoue, Mikiko Shimabukuro, Hitoshi Hayashi, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda, Yasuo Tano: Four Cases of Acanthamoeba Keratitis Treated With Phototherapeutic Keratectomy. Cornea. 29: 1199-1202, 2010

2.学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

角膜上皮幹細胞疲弊症患者に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験

研究分担者 布施昇男 東北大学

研究要旨

自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は、これまでに極めて難治であり治療が困難であった難治性角結膜疾患に対する新規治療法として報告され、良好な治療成績を収めている。本研究においては、この治療法による多施設共同臨床試験を行って、その有効性、安全性についてさらなる評価を行うこととする。3年計画の2年目に当たる本年度は、倫理審査委員会及びヒト幹細胞指針に基づく書類の提出および承認を得た。さらに培養細胞シートの開発技術の開発を行った。

A. 研究目的

アルカリ腐蝕、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡などによって起こる難治性角結膜疾患である角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、これまで有効な治療法がなかった。以前は献眼による角膜移植のみが行われてきたが、拒絶反応のため長期余後は極めて不良であることが知られている。この疾患に対して自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植が行われ、良好な治療成績が報告されている(Nishida K et al. NEJM 2004)。本研究においては、この治療の多施設共同臨床試験を行い、培養口腔粘膜上皮シート移植の有効性と安全性について、さらなる検証を行うことを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、ヒト幹細胞を用いる臨床研究であることから、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいて、臨床試験を開始する前に厚生労働大臣へ書類を提出する必要がある。そこで、

東北大学においては、まず学内の倫理審査委員会へ書類を提出し、さらに厚生労働大臣へ関係書類を提出した。

また細胞シートを培養期間から、実施機関へと輸送する必要があることから、輸送技術の開発を行った。

（倫理面への配慮）

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 18 年 7 月 3 日厚生労働省告示第 425 号）、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」（平成 16 年 7 月 2 日医政研発第 0702001 号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日厚生労働省告示第 415 号）「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

C. 研究結果

本年度は学内の倫理審査委員会への書類提出を行い、承認を得た。さらに厚生労働大臣に関係書類を提出して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会において審査を受けて、承認を得た。

輸送容器については、輸送中に温度、気圧のモニタリングが必要である点、輸送時間として12時間程度が想定される点を確認した。さらに大阪大学との間で、培養口腔粘膜上皮細胞シートの航空機による輸送研究を行い、輸送前後において細胞シートの評価を行った。その結果、輸送前後において、輸送前後において生細胞率、細胞純度はおのおの75%以上、90%以上であった。また、免疫染色においてもK3/76, p63, MUC-16, ZO-1の発現パターンは同様であった。

D. 考察

東北大学の倫理審査委員会およびヒト幹細胞指針による承認が得られたことから、臨床研究を開始する準備が整った。輸送技術についても、航空機を用いて培養細胞シートを運ぶめどが立った。

E. 結論

3年計画の2年目に当たる本年度は、倫理審査委員会及びヒト幹細胞指針に基づく書類の提出および承認を得た。さらに培養細胞シートの開発技術の開発を行った。これらの成果をもとに、来年度には臨床研究を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Fuse N, Mengkegale M, Miyazawa A, Abe T, Nakazawa T, Wakusawa R, and Nishida K.

Polymorphisms in *ARMS2* (*LOC387715*) and *LOXLI* Genes in Japanese with Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 151:550-556, 2011

2) Otomo T, Fuse N, Ishizawa K, Seimiya M, Shimura M, Ichinohasama R. Japanese case of follicular lymphoma of ocular adnexa diagnosed by clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic techniques. *Clin Ophthalmol.* 4:1397-1402, 2010.

3) Watanabe R, Nakazawa T, and Fuse N. Observation of posterior corneal vesicles with in vivo confocal microscopy and anterior segment OCT. *Clin Ophthalmol* 4: 1243-1247, 2010.

4) Fuse N. Genetic bases for Glaucoma. *Tohoku J. Exp. Med.*, 221;1-10, 2010.

5) Nakazawa T, Fuse N, Omodaka K, Aizawa N, Kuwahara S, Nishida K. Different types of optic disc shape on the patients with the advanced stage of open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 54: 291-295, 2010.

6) Omodaka K, Nakazawa T, Otomo T, Nakamura M, Fuse N, Nishida K. Correlation between Morphology of Optic Disc Determined by Heidelberg Retina Tomograph II and Visual Function in Eyes with Open Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol* 4: 765-772, 2010.

7) Omodaka K, Nakazawa T, Yokoyama Y, Doi H, Fuse N, Nishida K. Correlation between peripapillary macular fiber layer thickness and visual acuity in patients with open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 4: 629-635.

8) Fuse N, Miyazawa A, Takahashi K, Noro M, Nakazawa T, Nishida K. Mutation Spectrum of *CYP11B1* Gene for Congenital Glaucoma in the Japanese Population. *Jpn J Ophthalmol.* 54;1-6, 2010.

2. 学会発表

1)Fuse N:

Strategic Diagnosis & Treatment for Glaucoma
Management

～Tafluprost protect your vision～

Korea Ophthalmology Meeting, Busan, 2010.4.4.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

臨床試験のデータ管理、プロトコール作成

研究分担者 山口 拓洋 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験における安全性情報の管理について具体的な検討を行い、責任医師・分担医師は移植手術後の1年間、定期的に（1ヶ月ごと）有害事象報告を行い、データセンターは報告された有害事象情報について、定期的に各施設研究責任者にE-mailにて通知することとした。

A. 研究目的

医師主導臨床試験における施設間での安全性情報共有に関して、様々な議論がわきおこっている。角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験における安全性情報の管理について、種々の指針や資料を参照して具体的な検討を行い、プロトコールに反映することとした。

B. 研究方法

「薬事法」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係わる届け出等の取り扱いについて」、「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」などの関連法規や関連指針、各種関連資料を参考とし、当該臨床試験における安全性情報の管理方法を検討した。

（倫理面への配慮）

研究プロトコール作成にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改

正）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

C. 研究結果

C-1. 定期報告

責任医師・分担医師は移植手術後の1年間、記録用紙に必要事項を記載し、定期的（1ヶ月毎）にデータセンターへ報告する。なお、発現した事象が重篤と判断された場合には、さらにC-2.の措置を行う。データセンターは報告された有害事象情報（被験者背景含む）について、定期的に各施設研究責任者にE-mailにて通知する。

C-2. 急送報告・通常報告

責任医師・分担医師が発現した有害事象を重篤と判断した場合、急送報告あるいは通常報告として以下に従い報告する。なお、当該医療機関においては、医療機関の規定に従い必要箇所へ各施設の責任において適切に報告を行う。

有害事象の種類	報告期限と書式 (施設 → 総括責任者等)
① 死亡	【急送報告】 ●一次報告:7日以内 [*] 有害事象報告書 ●二次報告:15日以内 [*] 有害事象詳細報告書 【通常報告】15日以内[*] 有害事象報告書 有害事象詳細報告書
② 死亡につながる恐れのあるもの	
③ 入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの	
④ 障害	
⑤ 障害につながる恐れのあるもの	
⑥ ①～⑤に準じて重篤なもの	
⑦ 後世代における先天性の疾病または異常	

※発生を知り得てから

データセンターは報告書受領後、随時、各施設研究責任者に E-mail にて通知する。なお、報告を受けた研究責任者は、各医療機関における規定に従い適切な対応を行う。

D. 考察

医師主導の臨床試験における安全性情報の管理、特に有害事象報告については、関連指針ごとに方針がずれがあるなど、決定版的な方法はなく、当該試験のような高度医療評価のもとで実施される臨床試験においては、個々の試験ごとに合理的な理由をもって決定せざるをえない。当該試験において一番議論となったのは、重篤でない有害事象情報の施設間共有の必要性についてであり、当該試験においては、特に予測される有害事象を除き基本的にはすべて共有することとした。賛否両論があり、また、「重篤」の定義や既知・未知の別にも異存するのだろうが、今後さらに議論していく必要がある。

E. 結論

本研究班が主体となって実施予定の角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験における安全性情報の管理について具体的な検討を行い、プロトコールに反映することとした。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

臨床試験のプロジェクトマネジメント －多施設共同試験実施に向けた準備－

研究分担者

嶋澤 るみ子 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授

研究要旨

本多施設共同試験は、最終的にヒト幹細胞の調整（自家培養口腔粘膜上皮細胞シートの製造）を一部研究機関で行い、各実施機関に輸送、移植する形で行う予定である。試験開始前には、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への対応等が必要になる。本年度は自施設で上皮細胞シートの製造・移植を行う2施設における倫理審査委員会及び厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の承認が得られ、臨床試験開始の準備が整った。

A. 研究目的

本研究班で実施する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同試験は、一定品質の自家培養口腔粘膜上皮細胞シートを製造し、同一プロトコールによる多施設共同試験を実現することを目標としており、研究の円滑な進行に対してプロジェクトマネジメントが欠かせない。

3年計画の2年目にあたる本年は、来年度の臨床試験開始に向けた準備として、実施施設の倫理審査委員会及び厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会への申請を行い、承認が得られた。

B. 研究方法

今回の多施設臨床試験は、自家培養口腔粘膜上皮細胞シート（以下、培養上皮細胞シート）製造を一部施設（東北大・大阪大）で行い、移植施設に輸

送する方法で実施予定である。そのためには培養上皮細胞シートの輸送に関する標準作業手順書（以下、SOP）を新たに作成する必要があり、ある程度の時間を要することが予想される。研究期間内に予定症例数の臨床試験を完了するため、まずは自施設セルプロセッシングセンター（以下、CPC）で自家培養口腔粘膜上皮細胞シート（以下、培養上皮細胞シート）の製造を行う施設（東北大・大阪大）での臨床試験開始を準備することとした。

本年度は、培養上皮細胞シートの輸送なしに移植を行うことができる2施設（東北大・大阪大）での倫理審査委員会と厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会への申請を行った。

また、東京大・愛媛大での臨床試験実施に必要な、培養上皮細胞シートの輸送試験を実施し、輸送SOP作成に取り組んだ。

C. 研究結果

1. 東北大・大阪大における臨床試験準備

東北大・大阪大は自施設 CPC で培養上皮細胞シートを製造し、移植する方法で臨床試験を実施するプロトコール、各種 SOP を準備した。両施設の倫理審査委員会及び厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会での審査が行われ、承認を得た。H23 年度からの症例組み入れ開始に向けて、最終的な準備を進めている。

2. 東京大・愛媛大における臨床試験準備：輸送に関する SOP 作成

東北大で培養上皮細胞シートを製造し、輸送に関する試験を実施し、輸送 SOP の作成を開始した。SOP 完成には、再度輸送試験を実施する必要があるが、輸送が実施できる見通しが立った。

D. 考察

これまでヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会で承認を得た臨床研究で、ヒト幹細胞を調整後に他施設へ輸送し、移植・投与される計画は見当たらないため、輸送に関する SOP 作成は、慎重に進める必要があると考える。多施設共同試験のプロトコール準備と、各施設倫理審査委員会申請までの予定を立てることができた。

E. 結論

倫理審査委員会とヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会に関する承認より、東北大・大阪大における臨床試験開始の目処が立った。残り 2 施設での実施に必要な培養上皮細胞シート輸送も可能であることがわかった。残り 2 施設の倫理審査委員会申請に向けて準備を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究班会議に関する報告書

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

「自家培養口腔粘膜上皮シート移植による
角膜上皮再生治療法が多施設共同臨床試験」班
(H21-臨床研究-一般-014)

平成 22 年度第 1 回班会議
プログラム

日時：平成 22 年 7 月 30 日（金）13：00 - 15：00

場所：大阪大学医学系研究科 臨床研究棟 5F セミナー室

研究代表者

西田 幸二

(大阪大学大学院医学系研究科 眼科学教室)

事務局（大家義則、田中知佳）
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL：06-6879-3456（医局）
FAX：06-6879-3458

プログラム

- 13:00-13:10 開会挨拶
座長：西田 幸二（大阪大学眼科）
進行：大家 義則（東北大学眼科）
- 13:10-13:20 自己紹介
- 13:20-13:40 発表および質疑応答
・多施設臨床研究への進行状況について
西田 幸二（大阪大学眼科）
- 13:40-14:50 多施設共同臨床試験についてのディスカッション
- 14:50-15:00 閉会挨拶

出席者名簿

西田 幸二（大阪大学 眼科学 教授）

天野 史郎（東京大学 眼科学 教授）

白石 敦（愛媛大学 眼科学 准教授）

布施 昇男（東北大学 眼科学 准教授）

嶋澤 るみ子（長崎大学大学院医薬薬学総合研究科 生命医科学講座 准教授）

辻川 元一（大阪大学 眼科学 助教）

林 竜平（大阪大学 眼科学 助教）

林田 康隆（大阪大学附属病院・未来医療センター 特任助教）

高柳 泰（東北大学未来医工学治療開発センター 臨床応用部門 助手）

相馬 剛至（大阪大学医学部附属病院 眼科学 医員）

佐々木 優香（東北大学未来医工学治療開発センター 検証・情報管理部門 データマネージャー）

大家 義則（東北大学附属病院 眼科学 医員）

「自家培養口腔粘膜上皮シート移植による
角膜上皮再生治療法が多施設共同臨床試験」班
(H21-臨床研究-一般-014)
平成 22 年度第 1 回班会議
議事録

出席者：大阪大学：西田幸二、辻川元一、林竜平、林田康隆、相馬剛至

東京大学：天野史郎

愛媛大学：白石敦

東北大学：布施昇男、高柳泰、佐々木優香、大家義則

長崎大学：嶋澤るみ子（敬称略）

日時：平成 22 年 7 月 30 日（金） 13：00～15：30

場所：大阪大学医学系研究科・臨床研究棟 5F セミナー室

書記：大家義則

発表

- ・多施設共同臨床研究への進行状況について

研究代表者の西田幸二より平成下記内容が報告された。

- ・温度応答性培養皿および口腔粘膜上皮細胞を用いた単施設の臨床研究において良好な成績を収めている。スティーブンスジョンソン症候群および眼類天疱瘡による角膜上皮幹細胞疲弊症に対する治療成績が従来法に比べて向上している。

- ・本厚生労働科研においては、本治療法をより多くの施設において安全性及び有効性を検証することを目的とする。

- ・平成 21 年度の成果としては臨床プロトコルの作製、セルプロセッシングセンターの準備、細胞シートバリデーション技術の確立、輸送容器の開発、倫理委員会への提出書類の準備を行った。

議題および決定事項

- ・患者選択基準について「角膜全周で幹細胞機能が消失し、角膜上皮が消失している・・・」とする。

- ・患者選択基準の除外基準に「極端な涙液減少症の患者」を追加する

- ・主要評価項目の評価の仕方を下記の表のように変更する。Grade2 の Fair 以上を改善と判定する。

結膜化がなく、かつ、 上皮欠損のない面積(x)	Grading	判定
----------------------------	---------	----

$75\% \leq x \leq 100\%$	5	Excellent
$50\% \leq x < 75\%$	4	Very good
$25\% \leq x < 50\%$	3	Good
$10\% \leq x < 25\%$	2	Fair
$0\% \leq x < 10\%$	1	Poor
0%	0	Bad

- ・面積の評価については前眼部写真を10倍および16倍のdiffuserおよびスリットおよびフルオで撮影し、結膜化せず、上皮欠損がない部分の面積を計算する(プロトコールにも明記する)。
- ・角膜上の結膜化についての判定は血管新生および混濁を伴った上皮を結膜とすること及びフルオレセインのパターンによるバリア機能の低下および表面の凹凸で判断する。
- ・口腔粘膜シートの培養機関において口腔組織の受け入れ基準について決定する必要がある。(東北大学CPCの口腔粘膜組織の受け入れ基準を参考にして作成する。)
- ・JALの大阪-愛媛便が廃止になる可能性がある。→ANAを用いた輸送について可能であるかどうかを確認する。愛媛については電車を用いた輸送も考える。
- ・輸送容器の開発については今後の海外などへの展開も考えて空輸に耐えうるものを開発するように行う。
- ・可能であれば、輸送容器のクリーンボックスに入れる1枚を実施施設における確認用として分ける。
- ・次回のヒト幹指針の審査は11月位になるかと思われる。それに間に合うように書類提出を行うように目指す。
- ・東大、愛媛大についても、まずはIRBへ書類を提出し、輸送容器の開発の部分が解決したら、そのデータを追加する方針とする。→東北大のIRB書類に輸送の部分を追記して東大、愛媛へ送る。
- ・多施設研究のデータセンターをどこにするかは未定である。(現在未来医療センターとも交渉中である。)
- ・本研究の経過観察期間である1年間は角膜移植を行わないこととする。
- ・予測される事象に「腫瘍性増殖」を追加する。腫瘍性増殖があった場合にはすみやかに中止して、適切な治療をおこなうこととする。
- ・口腔粘膜上皮細胞シートのバリデーションは製造施設で行う。実施施設においては、移植前に

位相差顕微鏡における観察を行う。

- ・バリデーションの生細胞率、上皮細胞純度の判定基準の数値に追加して、医師の判断で不適切と考えられるものについては除外することとする。
- ・上皮細胞シートは6枚作製する。(1枚は保存、1枚はバリデーション、4枚送る、そのうち1枚確認用)
- ・東大および愛媛大における臨床研究開始前には手術法の確認及び対象となる症例の検討を行う。
- ・実施施設における手術準備のSOPを作製する。(インキュベーターの取り扱いなど)

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

「自家培養口腔粘膜上皮シート移植による
角膜上皮再生治療法が多施設共同臨床試験」班

(H21-臨床研究-一般-014)

平成 22 年度第 2 回班会議
プログラム

日時：平成 23 年 1 月 29 日（土）18：00 － 20：00

場所：国立京都国際会館 1F Room101

研究代表者

西田 幸二

(大阪大学大学院医学系研究科 眼科学教室)

事務局（大家義則、田中知佳）
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL: 06-6879-3456 (医局)
FAX: 06-6879-3458