

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

本研究の試験物である自家培養口腔粘膜上皮細胞シートは本学の未来医療センター内のセルプロセッシングセンター(CPC)において調製するため、臨床試験開始前にコールドランを行った。コールドランでは出荷判定基準をすべて満たす上皮細胞シートを作製することができた。

大阪大学においては眼類天疱瘡および特発性角膜上皮幹細胞疲弊症の 2 例の患者治療を行った。患者由来口腔粘膜組織を手術室にて採取し、主要評価項目である 1 年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積の grading は 2 例ともに術前 0 であったが、術後 3 ヶ月の時点で 5 と改善している。また視力は 2 例とも術前 0.01 であったが、術後 3 ヶ月で 0.15 および 0.08p である。角膜混濁は 2 例ともに術前 grade2 であったが、術後 3 ヶ月の時点で 0 および 1 である。角膜血管新生は 2 例ともに術前 grade3 であったが、術後 3 ヶ月で 0 および 2 である。

このことから、現時点において主要評価項目である上皮化については著明な改善を認め、副次評価項目(有効性)についてもおおむね良好な治療成績を収めているといえる。

また安全性評価項目として、現在までに行った 2 例では腫瘍性増殖や眼内炎、角膜感染症をはじめとした重大な有害事象は認めていない。

D. 考察

大阪大学においては、2 例の患者に対して臨床研究を開始して、良好な治療成績を得ている。さ

らに細胞シートおよび組織輸送技術の開発を行ったことから、臨床試験実施施設と細胞調製施設が分かれた臨床試験を行う準備が整ったと考えられた。

E. 結論

3 年計画の 3 年目にあたる本年は、本学においてヒト幹細胞指針への適合性について厚生労働大臣より承認を得たうえで、臨床研究を開始し、良好な治療成績を得ている。

今後は、患者の経過観察およびリクルート・手術を行い、本治療法の有効性および安全性について検証する予定としている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazunori Miyata, Takashi Miyai, Keiichiro Minami, Hiroko. Bissen-Miyajima, Naoyuki Maeda, Shiro Amano: Limbal relaxing incisions using a reference point and corneal topography for intraoperative identification of the steepest meridian. J Refract Surg. 27:339-344, 2011.
- 2) Eriko Ikeda, Tomoyuki Inoue, Seishi Asari, Masahiro Toyokawa, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda: Local treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus conjunctivitis with short-term high-concentrated minocycline ointment. Jpn J Ophthalmol. 55:576-855, 2011.
- 3) Matthew T. Feng, Michael W. Belin, Renato Amb rósio Jr, Satinder. P.S. Grewal, Wang Yan, Mohamed Shafik Shaheen, Chqarlotte A. Jordon, Charles McGhee, Naoyuki Maeda, Tobias H. Neuhann, H. Burlhard Dick,

- Andreas Steinmueller: International values of corneal elevation in normal subjects by rotating Scheimpflug camera. J Cataract Refract Surg. 37:1817-1821, 2011.
- 4) Tomoya Nakagawa, Naoyuki Maeda, Ritsuko Higashiura, Yuichi Hori, Tomoyuki Inoue, Kohji Nishida: Corneal topographic analysis in patients with keratoconus using 3-dimensional anterior segment optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg. 37:1871-1878, 2011.
- 5) Koh S, Maeda N, Nakagawa T, Higashiura R, Saika M, Mihashi T, Fujikado T, Nishida K: Characteristic Higher-Order Aberrations of the Anterior and Posterior Corneal Surfaces in 3 Corneal Transplantation Techniques. Am J Ophthalmol. 153:284-290, 2012.
- 6) Tomoyuki Inoue, Yusuke Oshima, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida: Chandelier illumination for use during Descemet stripping automated endothelial keratoplasty in patients with advanced bullous keratopathy. Cornea 30:S50-S53, 2011.
- 7) Tomoyuki Inoue, Fumihiko Takamatsu, Akira Kubota, Yuich Hori, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida: Human herpesvirus 8 in corneal endotheliitis resulting in graft failure after penetrating keratoplasty to allograft rejection therapy. Arch Ophthalmol. 129:1629-1630, 2011.
- 8) Naoyuki Maeda: Evaluation of Corneal Optical Quality for Premium IOLs with Pentacam HR. In: Elevation based corneal

tomography (Ed, Belin MW, Khachikian SS, Ambrósio R), Jaypee-Highlights Medical Publishers, Inc., Panama, 197-203, 2011.

- 9) Naoyuki Maeda: Topcon KR-1W. In: Corneal topography: A guide for clinical application in the wavefront era 2nd Ed. (Ed, M.Wang), SLACK Incorporated, Thorofare, 191-197, 2012.

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年計画の最終年に当たる本年度は、実際の患者2名に培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験を行った。

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

培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験開始のためには、候補となる患者に対して、移植の内容と経過観察の方法につき十分に説明をしようとして同意を得る必要がある。このため、今年度は2名の候補患者に対して移植の内容について分

担研究者から説明を行い、同意を得ることとした。同意が得られた患者から、口腔粘膜をプロトコールに決められた方法で採取し、Cell processing center で培養シートを決められた手順で作成し、シートが移植可能になった時点でプロトコールに決められた方法で移植手術を行うこととした。

(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

本年度はプロトコールの軽微な変更(分担研究者の変更など)が本学倫理委員会で承認された後、2名の候補患者に本移植臨床試験について説明を行い、2名とも臨床試験への参加を承諾された。このため平成24年1月24日に第1例目(原疾患:角結膜アルカリ外傷)、同年2月17日に第2例目(現疾患:Stevens-Johnson症候群)の培養口腔粘膜上皮シート移植を行った。現在術後3か月の時点で両患者ともに主要評価項目である結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積についてはgradingが術前の0に対して5へ上昇している。また矯正視力は2例ともに術前0.01であったが、0.04および0.02へと回復した。角膜混濁は2例ともGrade2からGrade1へと回復した。角膜血管新生は両症例とも術前・術後ともにGrade3であった。また安全性評価項目である腫瘍性増殖や眼内炎、角膜感染症をはじめとした重大な有害事象は認めていない。

D. 考察

2名の患者に対して、培養口腔粘膜上皮シート移植を行い、重篤な合併症が認められていないことから、口腔粘膜の採取、Cell Processing Centerでの口腔粘膜上皮シート作製、ならびに移植手術のいずれに関しても特に問題がないものと考えられた。

E. 結論

3年計画の最終年に当たる本年度は、実際に2名の患者に対して培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験を行うことができた。今後慎重な経過観察を行っていく予定である。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Takano Y, Shi D, Shimizu A, Funayama T, Mashima Y, Yasuda N, Fukuchi T, Abe H, Ideta H, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Nishida K, Nakazawa T, Fuse N. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in Japanese subjects with primary open angle, normal tension, and exfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol.* in press.
- 2) Komatsuzaki S, Sakamoto O, Fuse N, Uematsu M, Matsubara Y, Ohura T. A young male patient with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy. *Neurology* in press.
- 3) Nakazawa T, Shimura M, Ryu M, Himori N, Nitta F, Omodaka K, Doi H, Yasui T, Fuse N, Nishida K. Progression of Visual Field Defects in Eyes With Different Optic Disc Appearances in Patients With Normal Tension Glaucoma. *J Glaucoma.* 2012 Feb 5. [Epub ahead of print]
- 4) Yokoyama Y, Aizawa N, Chiba N, Omodaka K, Nakamura M, Otomo T, Yokokura S, Fuse N, Nakazawa T. Significant correlations between optic nerve head microcirculation and visual field defects and nerve fiber layer loss in glaucoma patients with myopic glaucomatous disk. *Clin Ophthalmol.* 5:1721-1727, 2011.
- 5) Chiba N, Omodaka K, Yokoyama Y, Aizawa N, Tsuda S, Yasuda M, Otomo T, Yokokura S, Fuse N, Nakazawa T. Association between optic nerve blood flow and objective examinations in glaucoma patients with generalized enlargement disc type. *Clin*

- Ophthalmol. 5:1549-1556, 2011.
- 6) Aizawa N, Yokoyama Y, Chiba N, Omodaka K, Yasuda M, Otomo T, Nakamura M, Fuse N, Nakazawa T. of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. Clin Ophthalmol. 5:1171-1176, 2011.
 - 7) Kunikata H, Uematsu M, Nakazawa T, Fuse N. Successful removal of large intraocular foreign body by 25-gauge microincision vitrectomy surgery. J Ophthalmol. 940323, 2011
 - 8) Tanaka Y, Shi D, Kubota A, Takano Y, Fuse N, Yamato M, Okano T, Nishida K. Irreversible optical clearing of rabbit dermis for autogenic corneal stroma transplantation. Biomaterials. 32: 6764-6772, 2011.
 - 9) Kunikata H, Fuse N, Abe T. Fixating dislocated intraocular lens by 25-gauge vitrectomy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 42:297-301, 2011.
 - 10) Iwao K, Inatani M, Tanihara H; Japanese Steroid-Induced Glaucoma Multicenter Study Group. Success rates of trabeculectomy for steroid-induced glaucoma: a comparative, multicenter, retrospective cohort study. Am J Ophthalmol. 151:1047-1056, 2011.
 - 11) 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.
 - 12) 岡村知世子、大友孝昭、布施昇男、阿部俊明：Behcet 病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ療法の中間成績とその安全性の検討。あたらしい眼科 28:696-701, 2011.
- 2.学会発表
- 1) 高野良真、石棟、中澤徹、西田幸二、布施昇男. 正常眼圧緑内障における TLR4 遺伝子の評価. 第 115 回日本眼科学会総会 2011 年 5 月 12 日
 - 2) 鬼怒川次郎、國方彦志、阿部俊明、新田文彦、安田正幸、布施昇男. 当院における増殖性糖尿病網膜症の悪化因子の検討. 第 115 回日本眼科学会総会 2011 年 5 月 13 日
 - 3) 横山悠、千葉真生、相澤奈帆子、布施昇男、中澤徹. Humphrey 視野計における各検査点の光感度と視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚の相関. 第 115 回日本眼科学会総会 2011 年 5 月 13 日
 - 4) 高野良真、石棟、清水愛、中澤徹、布施昇男. 開放隅角緑内障、偽落屑症候群における TLR4 遺伝子の評価. 第 22 回日本緑内障学会 2011 年 9 月 23 日
 - 5) 溝上志朗、中野匡、布施昇男、岩瀬愛子、松元俊、吉川啓司、I.CHANGE study group. 正常眼圧緑内障に対するトラボプロスト点眼の眼圧下降効果：中間報告. 第 22 回日本緑内障学会 2011 年 9 月 23 日
 - 6) 金澤紘子、安田正幸、志村雅彦、布施昇男、宮田敏男、中澤徹. 全身虚血性疾患合併の緑内障における皮膚 AGE 測定の有用性. 第 22 回日本緑内障学会 2011 年 9 月 24 日
 - 7) 伊藤梓、中澤徹、浅野俊文、津田知世子、横山悠、布施昇男. 緑内障眼における GCC とハンフリー視野検査 30-2 中心 8 点との相関. 第

65回日本臨床眼科学会 2011年10月7日

- 8) 金澤紘子、國方彦志、安田正幸、新田文彦、
鬼怒川次郎、中澤徹、布施昇男、阿部俊明. 特
発性黄斑円孔に対する硝子体手術成績とトリ
アムシノロンアセトニドの影響. 第65回日本
臨床眼科学会 2011年10月9日

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は、2011年11月より大阪大学、東北大学で症例登録が開始された。当該試験におけるデータセンター業務として、プロトコールの作成支援、記録用紙（CRF）の作成、データマネジメント計画書の作成、データベースの構築、臨床試験の患者登録、進捗管理、有害事象定期報告などを行った。

A. 研究目的

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いて、研究者の支援とデータの適切な品質管理を目的として、データセンターを構築、データ管理と統計解析を主とした研究支援を行う。

B. 研究方法

「薬事法」、「臨床研究に関する倫理指針」、「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データセンター業務の検討を行い実施した。

（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. 試験準備

以下の業務について検討を行い実施した。

- ・ プロトコール作成支援

主任研究者や他の臨床試験専門家、CRCなどと議論しながら、主としてデータ管理及び統計学的事項の部分についてプロトコールの実際の作成及び作成支援を行った。

- ・ CRF等書類作成

プロトコールに沿う形で、CRF、登録票、記入の手引きなど開始時配布用書類を作成した。

- ・ データマネジメント計画書等運用に係る書類の作成

データマネジメント計画書、CRF記載内容の確認用チェックリストを作成した。

- ・ データベース（DB）構築

電助システムズの臨床試験データ管理システム DEMAND を用いた。DBを構築し、バリデーションを実施、報告書を作成した。

C-2. 試験運用

- ・ 症例登録

2011年11月より大阪大学、東北大学で症例登録が開始された。

- ・ 進捗管理

内部用に進捗管理表を作成し、進捗状況のモニタリング、参加登録状況の把握などを行っている。

- ・ 有害事象定期報告：定期報告書（月1回）

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。

これに従い、2012年2月度より報告を実施している。

- ・ データ入力・クリーニング

データ入力、およびチェックリストによるデータ確認を行い、必要に応じDCF (Data Clarification Form)などを作成した。

D. 考察

試験は始まったばかりであり、今後、特に安全性情報の管理などが重要になってくると思われる。試験の進捗状況などを常に把握したうえで、よりタイムリーなデータマネジメントが実施できるようプロセスのチェックと改善を続けていく予定である。

E. 結論

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データセンター業務として、プロトコルの作成支援、記録用紙（CRF）の作成、データマネジメント計画書の作成、データベースの構築、臨床試験

の患者登録、進捗管理、有害事象定期報告などを行った。

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 ーセルプロセッシングセンター作業手順書の改訂ー

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

研究協力者

高柳 泰 東北大学未来医工学治療開発センター 助手

研究要旨

本多施設共同試験は、最終的にヒト幹細胞の調製（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。本年度は自施設で上皮細胞シートの製造・移植を行う 2 施設における臨床試験が開始された。臨床試験の実施時に、これまで作成・使用してきたセルプロセッシングセンターの標準作業手順書（SOP）からの逸脱例が認められた。逸脱管理手順に従って、逸脱処理を実施し、この逸脱に伴う SOP の改訂作業を行った。

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 3 年目にあたる本年は、臨床試験実施により、セルプロセッシングセンター（以下、CPC）の標準作業手順書（以下、SOP）からの逸脱事例が出てきた。そのため、臨床試験段階における柔軟性を考慮した効率的な SOP 改訂を検討し、製造工程の改善につなげることを目標とした。

B. 研究方法

臨床試験時などの研究開発期間中に SOP 改訂が行われるのは、自主的な変更によるもの、あるいは SOP からの逸脱により必要になった場合のどちらかである。承認医薬品の製造とは異なり、研究開発段階では、SOP の変更と逸脱が発生しやすい時期である。またヒト幹細胞を用いる実験や試験物製造の機会は限定されており、変更を行う場合に必要な起こりうる品質への影響を実験により評価することを頻回に行うのも難しい。このような状況を踏まえると、試験物製造段階で起きた逸脱の原因を調査し、次回製造への改善・改良につなげることが重要である。

今回は、フィーダー細胞の製造部分で起きた SOP からの逸脱について、①逸脱の管理、および②①の結果から実施した SOP 改訂の結果につ

いて報告し、この実例を踏まえた研究開発段階の製造方法がバリデートされていない状況を考慮した SOP 作成と改訂、について考察する。

C. 研究結果

1. フィーダー細胞製造工程における逸脱管理

発生した逸脱については、逸脱管理の手順に従って処理した。まず逸脱内容の記録を行い、次に品質への影響を評価した。この逸脱によるフィーダー細胞の品質には影響はなく、よって最終的な自家培養口腔粘膜上皮細胞シートの品質に影響を及ぼすことはなかった。

2. SOP 改訂の検討

今回の逸脱を機に、これまでのフィーダー細胞製造記録の見直しをCPC以外の実験室で行った製造記録にまで遡って行った。結果、凍結細胞を起こしてから継代を行うまでの工程は、細胞の増殖速度にバラツキが大きく、これまでの SOP 記載の作業内容では、フィーダー細胞収量の管理が難しいことがわかった。継代後の細胞の増殖速度は比較的安定しているため、継代時に細胞数を合わせることで、フィーダー細胞の収量管理が行えると考えた。

上記方針に沿って SOP の改訂作業を行い、今後は改訂した手順に則り製造作業を実施する。その上で製造状況を確認し、SOP 改訂の適格性を検証する予定である。

D. 考察

臨床試験段階のように未完成な製造工程では逸脱が発生しやすく、逸脱を適切に処理することによって、製造工程の完成度を上げていくことが重要である。

結果的に今回発生した逸脱は、フィーダー細胞の製造工程であり、最終的な自家培養口腔粘膜上皮細胞シートの品質に影響を及ぼさない軽微な逸脱であった。

製造の SOP では工程の正常性を示すパラメーターとして、収量を範囲として規定しており、製造の実収量が期待収量の範囲を逸脱したときは、工程に異常がある可能性が高い。今回の製造では、SOP での工程スケジュールから逸脱して製造を行っているため、結果としてフィーダー細胞の実収量は期待収量の範囲になっていた、

これまでのフィーダー細胞の製造記録を遡ることにより、今回の逸脱は、フィーダー細胞の初期製造工程の細胞増殖速度のバラツキが大きく、不安定な工程であることを、SOP 作成時に盛り込むことができなかつたために起こった事態であると結論し、SOP 改訂を行うこととした。

本研究の自家培養口腔粘膜上皮細胞シートのようにヒト幹細胞を使用する製品は、品質の検討のために製造する機会は限られており、臨床試験段階の製造工程はバリデートされていない未完成の状況である。よって SOP に、収量や作業時間などを記載すると逸脱が起こりやすい。一方、研究開発段階は、製品ライフサイクルの中で、得られた知識に基づきプロセス設計をする段階であり（Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, 2011）、プロセスバリデーションのために知識管理を適切に行うことが必要である。

SOP の変更管理・逸脱管理は、その手順自体が手順書によって管理されるものであり、確実な運用はそのまま知識管理のシステムになる。よって、変更・逸脱が起こりやすいとしても SOP の詳細な作業規定が、将来的な製造プロセスの確定にも重要であると考えられる。

E. 結論

今回の逸脱管理においては、過去の製造記録を使った検証から、SOP の改訂を行うことになった。来年度は、改訂後 SOP に則り製造作業を実施し、改訂の適格性を検討する。

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

知的財産に関する一覧表

発明の名称	出願番号	出願日	発明者	出願人
角膜内皮前駆細胞の単離・培養法	特願 2011-156641	2011年7月15日	原進 林竜平 景山智文 西田幸二	国立大学法人大阪大学
細胞輸送容器	特願 2011-179491	2011年8月19日	野崎貴之 西田幸二 森圭祐 大家義則 林竜平	国立大学法人大阪大学
包装容器およびそれを用いた試料観察方法	特願 2011-179492	2011年8月19日	野崎貴之 西田幸二 森圭祐 大家義則 林竜平	国立大学法人大阪大学

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の多施設共同臨床試験」班

(H21-臨床研究-一般-014)

平成 23 年度第 1 回班会議
プログラム

日時：平成 23 年 8 月 23 日（火） 16：00 － 18：00

場所：大阪大学医学系研究科 共通棟 3F 小会議室 2

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

- 16 : 00-16 : 10 開会挨拶
座長：西田 幸二（大阪大学眼科）
進行：大家 義則（大阪大学眼科）
- 16 : 10-16 : 30 発表および質疑応答
・多施設臨床研究の進行状況について
西田 幸二 （大阪大学眼科）
- 16:40-17:50 多施設共同臨床試験についてのディスカッション
- 17:50-18:00 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)

山口 拓洋 (東北大学 医学統計学分野 教授)

白石 敦 (愛媛大学 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)

相馬 剛至 (大阪大学医学部附属病院 眼科学 医員)

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 CPC 管理担当)

伊藤 経夫 (東北大学未来医工学治療開発センター 臨床応用部門 CPC 管理担当)

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 (大阪大学医学部附属病院 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の多施設共同臨床試験」班
(H21-臨床研究-一般-014)
平成23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、相馬剛至、大家義則
東京大学：天野史郎
愛媛大学：白石敦
東北大学：山口拓洋、伊藤経夫、高柳泰、佐々木優香
長崎大学：嶋澤るみ子（敬称略）

日時：平成23年8月29日（土） 16：00～18：00
場所：大阪大学医学系研究科 共通棟 3F 小会議室2

書記：大家義則

内容

- ・多施設共同臨床研究への進行状況について
西田幸二、大家義則より下記内容が報告された。
- ・大阪大学および東北大学のCPCにおいてコールドランが行われ、いずれの施設においても出荷判定時の品質検査（性状観察、剥離試験、総細胞数、生細胞率、上皮細胞率、重層化、未分化細胞保持、上皮細胞分化、バリア機能）をすべて満たすような培養上皮細胞シートの作製が可能であった。また細菌、真菌、マイコプラズマ、エンドトキシン検査についてもすべて陰性であった。
- ・口腔粘膜組織及び培養上皮細胞シートの輸送について試験結果が示された。まず口腔粘膜組織の輸送試験を行った。輸送後の組織中の細胞形態が正常であること、輸送後組織中の基底部分には幹細胞マーカーであるp63陽性細胞が存在することを確認した。さらに輸送したウサギ口腔粘膜組織を用いて培養上皮細胞シートの作製が可能であり、K3/76、p63、ZO-1の発現を確認することができた。次に輸送容器を用いて培養ヒト口腔粘膜上皮細胞シートの空輸試験を行った。まず輸送中の輸送容器内外の温度および圧変化であるが、容器外の温度変化に関わらず、輸送容器内は安定して32℃以上の温度を保持していた。また気圧変化についても上空で気圧低下に関わらず、輸送容器内の気圧は輸送工程全体を通して1000hPa以上を維持していた。位相差顕微鏡によって輸送前後の細胞シートに含まれる細胞の形態を評価したところ、輸細胞形態に変化がないことが確認できた。さらに20℃30分の低温処理によって輸送前および後の細胞シートはシート状の剥離が可能であった。細胞シート中の生細胞率、上皮細胞純度も輸送前後において同等であった。

免疫染色での評価では、輸送前後の細胞でK3/76（分化マーカー）、p63（幹細胞マーカー）、ZO-1（タイトジャンクション関連蛋白）、MUC16（眼表面特異的膜貫通型ムチン）の発現のパターンは同様であった。以上の結果より、航空機を用いて輸送した細胞シートは出荷後12時間以内であれば、移植に用いることができると考えられた。

- ・ 東京大学、愛媛大学分の倫理審査について、愛媛大学の学内倫理審査が終了している。
- ・ 大阪大学において細胞調整を行うことについての審査が9月7日にある。
- ・ 東京大学の申請について9月14日に東京大学眼科、東京大学TRセンター、大阪大学眼科の関係者が集まってミーティング予定である。

研究成果の刊行に関する一覧表