

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

統括研究報告書

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

研究代表者：木下 茂

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

研究要旨

我々は、「再生医療の実現化ハイウェイ」の支援を受け、霊長類モデルを用いた前臨床研究等により水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞(cHCEC)移植の有効性と安全性に係る概念実証(POC)を獲得した。本課題では、水疱性角膜症患者を対象にcHCEC移植のヒト幹対応臨床研究を実施した。角膜内皮障害による角膜混濁は重篤な視覚障害を生じる。cHCEC $5.0\sim 10.0\times 10^5$ 個とRhoキナーゼ(ROCK)阻害剤を含む懸濁液を前房内に注入し、角膜裏面に一層の角膜内皮細胞層の再構築を図った。本医療概念は、角膜移植が唯一の治療法であった水疱性角膜症に対して、角膜移植医療の抱える多くの問題点を克服できる世界初の革新的再生医療として、国際的に大きな期待をされている。

平成25年度には移植を3例実施し、短期間の観察期間であるが有害事象と安全性、主要・副次的有用性の偵察的評価、科学的妥当性を超える品質上の問題の有無などを確認した。この結果をもとに今後本研究過程で臨床課題の早期抽出と基礎科学的ソリューションを行う。さらに早期の臨床治験開始を目指し、連携企業と緊密に協力し、CPC生産品と保管品のGMP対応品質管理法の実践的評価と改善、マスター細胞作成の試行、品質規格を投映する臨床評価指標の設定を行う。

本臨床研究は平成25年3月29日ヒト幹指針に基づく臨床研究として実施が認められた。本臨床研究は、臨床研究・治験デザインや生物統計の専門家と共同で実施する。本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、患者の倫理面に十分に配慮して実施した。

A．研究目的

本研究の目的は、水疱性角膜症患者に対する培養ヒト角膜内皮細胞移植の臨床試験を実施し、有効性・安全性・安定性を確認し、最終的に我が国発の新医療技術として定着化させることである。

角膜内皮細胞は角膜の透明性の維持に必須の細胞で、傷害されると角膜は混濁し水疱性角膜症と呼ばれる病態に陥り、重篤な視覚障害を生じる。現在、水疱性角膜症に対する唯一の治療法はドナー角膜を用いた角膜移植術であり、水疱性角膜症は角膜移植の原因疾患の60%以上を占めている。しかしドナー角膜の不足や移植後の角膜内皮の再傷害による不良な長期予後などの問題があり、新規治療法の開発が切望されている。

我々は生体外で培養したヒト角膜内皮細胞を、細胞の基質接着を促進するROCK阻害剤とともに眼内に注入することでキャリアを用いない細胞移植が可能であることを発見した。本技術は低侵襲で、さらに正常な解剖学的構造の再建を可能とする。培養角膜内皮細胞の前房内注入により角膜内皮組織を再生する概念は、世界をリードする先駆的技術であり角膜内皮再生医療のパラダイムシフトをもたらす独創的なものである。

平成25年度にはヒト幹臨床研究を3例実施した。有害事象と安全性の評価、主要・副次的有用性の評価、ヒト検体の採取と基礎研究との連携、科学的妥当性を超える品質・安全性上の明らかな問題の有無を検討した

B．研究方法

水疱性角膜症患者に対して、「再生医療の実現化ハイウェイ」の支援により開発したROCK阻害剤を併用した培養ヒト角膜内皮細胞移植を実施した。局所麻酔下で、角膜内皮剥離用シリコンニードルにてレシピエントの角膜内皮細胞を剥離した。次いで培養ヒト角膜内皮細胞 5.0 ないし 10.0×10^5 個をROCK阻害剤(Y-27632)を最終濃度 $100 \mu\text{M}$ で添加して懸濁液 $200 \mu\text{L}$ を前房内に注入した。手術終了直後より3時間以上のうつむき姿勢をとった。角膜移植における薬剤投与レジメンに準じて、術後炎症の制御と拒絶反応予防の目的でステロイド剤等を投与した。

臨床研究計画として、平成25年度には、ヒト幹臨床研究を京都府立医科大学附属病院において3例実施した。有害事象と安全性の評価、主要・副次的有用性の評価、ヒト検体の採取と基礎研究との連携を行った。本臨床研究は平成25

年3月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されている。

C. 研究結果

1. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って培養ヒト角膜内皮細胞を生産・出荷した。
2. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って患者選定を行い、3例の培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を実施した。
3. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における有効性を確認した。
4. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における安全性を確認した。
5. 臨床研究の患者検体を用いてサイトカインプロファイル測定および血液生化学的検査を実施した本臨床試験の安全性を裏付けた。
6. 培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の手術手技を最適化した。
7. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究の同意説明における補助資料の作成を行い研究協力者の理解促進を進めた。

D. 考察

培養細胞の眼内への注入による角膜内皮再生医療は、キャリアを用いないために正常な解剖学的構造の再構築による高い視機能回復を低侵襲に行うことが可能である。また、ドナー角膜不足の解決、若年者由来のドナー角膜を用いることで得られる良好な長期予後など、既存の角膜移植に対して優位性を有することが期待されていた。平成25年度に3例の臨床研究を実施し、少数例かつ短期間のかんさつではあるが、その有効性と安全性を確認できた。

企業との開発早期よりの連携、知財戦略、出口戦略の設定により、開発した細胞培養生産方法により採算性が担保できることを確認しており、本邦発のシーズの世界市場をターゲットとした産業化のモデルケースとすることで厚生労働行政の施策への活用が期待される。将来的にはアイバンクにCPCを併設することでアイバンクの有する医療機関へのネットワークを活用することが可能となり、世界的に培養角膜内皮移植が普及することが予測される。

眼科領域は再生医療の臨床応用が迅速に行われる分野であり、難治性疾患に対

する既存治療を超える再生医療の有用性を臨床で実証することは、再生医療研究開発に関する政策形成の過程に直結するものである。さらには、iPS細胞・ES細胞による角膜およびその他の組織の再生医療を実現するために、有効性、安全性評価、臨床研究デザイン、産業化への橋渡し、知財管理など全てのノウハウを共有しそれらを普遍化することは厚生労働行政の課題の一つである、安全性の担保された新しい医療技術の迅速な開発に貢献すると考える。

E．結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を3例実施し、短期間の観察期間であるが有害事象と安全性、主要・副次的有用性の偵察的評価、科学的妥当性を超える品質上の問題の有無などを確認した。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

- 1．論文発表：該当なし
- 2．学会発表：該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

- 1．特許取得：該当なし
- 2．実用新案登録：該当なし

I．参考文献

該当なし