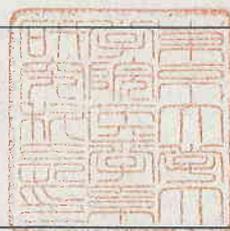


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年12月6日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区本郷7-3-1
	名称	国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	大学院医学系研究科長 宮園 浩平



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 無血清・無フィーダー細胞培養条件による 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート 移植の探索的臨床試験	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座 眼科学科・教授 天野 史郎

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

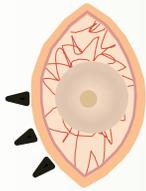
研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験
申請年月日	平成24年12月6日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東京大学大学院医学系研究科 研究責任者：天野 史郎
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	自己角膜輪部上皮細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可から1年間を被験者登録期間とし、実施期間は3年とする。対象症例数は3例。
治療研究の概要	培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植を、動物の血清とフィーダー細胞という助け役をする細胞を用いずに行うことにより、動物に由来する未知の病原菌に感染する危険性を大きく低下させることに成功している。
その他（外国での状況等）	1997年に世界初の角膜上皮再生医療が行われ、2000年代には、キャリアや血清、フィーダー細胞に工夫がこらされるようになってきた。申請者は2008年に血清とフィーダー細胞を排除する方法を報告した。
新規性について	無血清・無フィーダー細胞下に角膜輪部上皮細胞シート移植を行うところ。

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 無血清・無フィーダー細胞培養条件による 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

研究の流れ

【対象疾患】

角膜上皮幹細胞疲弊症（片眼性）



角膜上皮幹細胞に障害のない眼



【目的と意義】他者からの角膜移植で治すことができなかつた障害の克服を可能にする、患者様にとって「より安全・安定・安心」の再生医療を開発することを通じて、患者様に標準治療の確立という希望の光を提供する。

1 黒目の周りの組織を切り取る



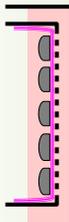
通常、角膜上皮は再生されるが、**上皮幹細胞**が障害されると...

- ・ 角膜の濁り
- ・ 血管の侵入
- ・ 視力の低下、失明

角膜移植しても治らない。
(上皮が再生されない)

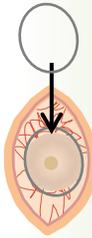
幹細胞の機能回復が必要

2 組織から取り出した細胞を羊膜の上で育てる(培養)



本研究の新規性
・無血清
・無フィーダー細胞

4 できた培養シートを移植する

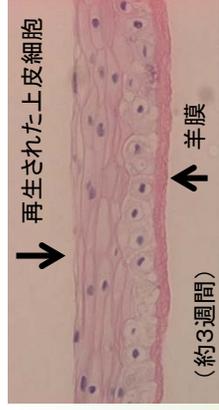


5 安全性・有効性を評価する

観察期間：術後1年

- 主要評価項目(安全性)：脱落の有無・予測される眼合併症の評価、すべての有害事象
- 副次評価項目(有効性)：眼表面の状態判定、視力、角膜混濁、角膜血管新生

3 細胞を増やしてシート状にする



先行ヒト幹細胞臨床研究*の培養法における問題点

* 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応用

1 動物血清を含んだ培地
角膜上皮細胞を育てるためにウシの血清を使うと、細胞への動物由来ウイルス等の感染リスクがある。また、血清の成分は製造ロットごとに異なるので、同一ロットの製品ごとに検査が必要となる。

2 フィーダー細胞の使用

目的の角膜上皮細胞を効率よく増やすために、ネズミのがん細胞をフィーダー(助け役)として使うと、移植の時に除去できないので感染リスクとなる。フィーダー細胞の安全性を保証するためには品質検査に高額な費用と過大な期間がかかる。

無血清・無フィーダー細胞培養が患者様に与える利益

安全な原材料

- ・動物由来の未知成分を培地中に含まないので、異種動物由来感染症のリスクは、きわめて低く、安全性が高まる。

安定した品質

- ・組成の判明している材料だけを使用し、フィーダー細胞を必要としないので、期待された品質の細胞シートが得られ、治療の確実性が高まる。

安心の医療負担

- ・動物由来成分に対するウイルス検査が不要になるので、検査費用が低く抑えられ、結果として患者負担が軽減する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験		
研究機関			
名称	東京大学大学院医学系研究科・医学部		
所在地	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1		
電話番号	03-3815-5411		
FAX番号	03-3817-0798		
研究機関の長			
役職	大学院医学系研究科長		
氏名	宮園浩平		
			
研究責任者			
所属	東京大学大学院医学系研究科・外科学専攻感覚運動機能医学講座眼科学科		
役職	教授		
氏名	天野 史郎		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-5800-6415 / Fax: 03-3817-0798	
	E-mail	amanos-ky@umin.ac.jp	
最終学歴	東京大学医学部		
専攻科目	眼科		
その他の研究者	別紙1「研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等」に記載のとおり		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	/		
所在地	/		
電話番号	/		
FAX番号	/		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	/		
氏名	/		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>角膜上皮幹細胞を含まない従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、無血清・無フィーダー細胞培養条件によって作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの移植を行い、その安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の安全性が示されれば、症例数を増やして有効性を確認し、さらに先進医療として普及させることを目指す。本研究による異種由来感染症のリスクを最小化した、より安全性の高い治療の提供は、角膜上皮幹細胞疲弊症による失明患者の社会復帰を可能とする点で極めて意義が高いと考えられる。</p>														
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>角膜上皮幹細胞疲弊症</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td> <p>角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家移植を行っても拒絶反応が強く、長期予後は不良である。一方、培養上皮細胞シート移植では動物血清やフィーダー細胞の使用による異種動物に由来する感染症のリスクが問題となっている。自己角膜輪部上皮組織を細胞源として、無血清・無フィーダー細胞培養条件により作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植することで、これらの問題が解決でき、より高い安全性が確保ができると考える。</p> </td> </tr> </table>	名称	角膜上皮幹細胞疲弊症	選定理由	<p>角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家移植を行っても拒絶反応が強く、長期予後は不良である。一方、培養上皮細胞シート移植では動物血清やフィーダー細胞の使用による異種動物に由来する感染症のリスクが問題となっている。自己角膜輪部上皮組織を細胞源として、無血清・無フィーダー細胞培養条件により作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植することで、これらの問題が解決でき、より高い安全性が確保ができると考える。</p>										
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症														
選定理由	<p>角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家移植を行っても拒絶反応が強く、長期予後は不良である。一方、培養上皮細胞シート移植では動物血清やフィーダー細胞の使用による異種動物に由来する感染症のリスクが問題となっている。自己角膜輪部上皮組織を細胞源として、無血清・無フィーダー細胞培養条件により作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植することで、これらの問題が解決でき、より高い安全性が確保ができると考える。</p>														
被験者等の選定基準	<p>適格基準は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・片方の眼のみ全周の角膜上皮幹細胞が消失している患者。 ・片方の眼のみ角膜表面全体が結膜組織で被覆されている患者。 ・同意取得時年齢が20歳以上の男女。 ・被験者本人の書面による同意書が得られている患者。 <p>除外規準は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者。 ・感染症（HBV、HCV、HIV、HTLV-1）に罹患している患者。 ・治療に抵抗するシルマー試験1mm以下の涙液減少症の患者。 ・その他、合併症等のため、担当医師が不相当と判断した患者。 <p>(別紙7「臨床研究の実施計画」の「対象患者」参照)</p>														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>角膜輪部上皮細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td> <input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生由来・死体由来 </td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は投与の方法</td> <td> <p>(1)被験者からの組織採取:局所麻酔下にて、角膜上皮幹細胞の疲弊していない方の眼から細胞源となる角膜輪部上皮組織を採取する。</p> <p>(2)羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製:角膜輪部上皮組織から細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて増殖させる。細胞シート基質にはヒト由来羊膜を使用する。増殖後、細胞シートを回収する。</p> <p>(3)被験者への移植:局所麻酔下あるいは全身麻酔下にて、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。 詳細は、別紙3-14「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート作製手順書」参照。</p> </td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 動物種(ヒト)</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無</td> </tr> </table>	種類	角膜輪部上皮細胞	由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生由来・死体由来	採取、調製、移植又は投与の方法	<p>(1)被験者からの組織採取:局所麻酔下にて、角膜上皮幹細胞の疲弊していない方の眼から細胞源となる角膜輪部上皮組織を採取する。</p> <p>(2)羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製:角膜輪部上皮組織から細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて増殖させる。細胞シート基質にはヒト由来羊膜を使用する。増殖後、細胞シートを回収する。</p> <p>(3)被験者への移植:局所麻酔下あるいは全身麻酔下にて、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。 詳細は、別紙3-14「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート作製手順書」参照。</p>	調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 動物種(ヒト)	複数機関での実施	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	他の医療機関への授与・販売	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
種類	角膜輪部上皮細胞														
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生由来・死体由来														
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>(1)被験者からの組織採取:局所麻酔下にて、角膜上皮幹細胞の疲弊していない方の眼から細胞源となる角膜輪部上皮組織を採取する。</p> <p>(2)羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製:角膜輪部上皮組織から細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて増殖させる。細胞シート基質にはヒト由来羊膜を使用する。増殖後、細胞シートを回収する。</p> <p>(3)被験者への移植:局所麻酔下あるいは全身麻酔下にて、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。 詳細は、別紙3-14「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート作製手順書」参照。</p>														
調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無														
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 動物種(ヒト)														
複数機関での実施	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無														
他の医療機関への授与・販売	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>本臨床研究の安全性に関しては、組織採取や細胞シート移植を行う施設、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを調製する施設、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの特性、などを多角的に検討し、その安全性を確認した。詳細は施設については、別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートに関する安全性は、別紙4「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの安全性についての評価」参照。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>本治療法の元となる羊膜上培養自己角膜上皮細胞移植は、すでに国内外の臨床研究において良好な成績が報告されており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。しかし、その細胞培養にはウシ血清や、マウス3T3細胞などのフィーダー細胞が使用されており、品質検査基準を厳しくしたとしても異種動物感染症のリスクを完全に除くことはできない。申請者らは、角膜再生治療および研究の豊富な経験があり、培養工程から動物血清およびフィーダー細胞を排除した無血清・無フィーダー細胞培養条件を開発し、これまでと同等以上の品質の羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを作製することに成功した。 (詳細は、別紙5「ヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」を参照)</p> <p>東京大学医学部附属病院は、本研究を実施するための医療機関として設備・体制が整っており、被験者の安全性と倫理性の確保にも万全の体制をとっている。また、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製を行う細胞プロセッシングセンターは同じ附属病院内にあり、細胞調製施設としての設備体制が整っている。 (詳細は、別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」を参照)</p> <p>また、東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会においても厚生労働大臣に意見を求めることが承認された。ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会での審議内容に関しては、別紙6「倫理委員会関係書類」に詳記した。</p> <p>以上により、東京大学医学部附属病院において無血清・無フィーダー細胞培養条件にて羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを作製し、移植手術を実施する本臨床研究の計画は実施可能であると判断した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>被験者は、片方の眼のみ全周に及び角膜上皮幹細胞が疲弊しており、その角膜表面全体が結膜組織で覆われている患者3名である。まず、局所麻酔にて被験者の障害のない方の眼から細胞培養シートの元となる角膜輪部上皮組織を採取する。角膜輪部上皮組織から角膜輪部上皮細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを作製する。そして、局所麻酔あるいは全身麻酔の下で、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。</p> <p>観察期間は移植後1年とし、2週間後、1か月後、3か月後、6か月後、1年後に評価を行う。主要な評価項目は安全性として、細胞シート脱落の有無、予測される眼合併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象の有無を評価する。副次的な評価項目は有効性として、眼表面の状態判定(結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積が0%であるものをグレード0、100%であるものをグレード5とした6段階の等級付けを行い、等級の上昇により有効性を評価)、矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管を評価する。</p> <p>研究の詳細は、別紙7「臨床研究の実施計画」参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>研究担当医師は患者本人に説明文書を用いて口頭で本臨床試験の詳細について十分な説明を行い、同意を得る。同意文書には説明を行った医師及び被験者が各自日付を記入し、記名(自署)を行う。参加するかどうかは自由な意思で決めてよいこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただく。また、同意の意思はいつでも撤回できることを明確に伝える。</p> <p>被験者の同意に関係する新たな情報が得られた場合には速やかに当該情報に基づき関係書類を改訂し、倫理委員会等の承認を得て変更するとともに研究への継続参加について改めて患者の同意を文書により得る。また、組織採取、培養細胞シート移植の際はその都度説明を行い、再同意を得る。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<p>〔説明の具体的内容(書面は別紙8「インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式」を参照)〕</p> <p>以下の内容を書面で説明し、同意を得る。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに: 自主臨床研究について 2. この研究の目的 3. この研究の方法 4. この研究の予定参加期間 5. この研究への予定参加人数について 6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益 7. この研究に参加しない場合の他の治療方法 8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について 9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること 10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡すること 11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること 12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること 13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと 14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと 15. 患者さんの費用負担について 16. 知的財産権と利益相反について 17. 担当医師 18. 相談窓口
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
理由	研究が必要不可欠である
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>重大な事態が発生した場合は、診療に携わる研究分担者は研究責任者に事態を報告するとともに、東大病院眼科・視覚矯正科は救急部等と密に連携し、速やかに最善かつ適切な対処を取る。診療に携わる研究分担者は有害事象に関する記載を齟齬なくカルテに記載する。研究責任者は情報を整理し、直ちに東京大学大学院医学系研究科長に報告し、重篤有害事象報告書の写しを東京大学医学部附属病院長に送付する。さらに、東京大学大学院医学系研究科長は厚生労働省に報告する。</p> <p>研究責任者または東京大学大学院医学系研究科長は、必要に応じて、他の患者の治療・移植あるいは新規の患者登録を中断あるいは中止する。東京大学大学院医学系研究科長は、その後、厚生労働大臣に報告し、総括報告書の写しを提出する。中断の場合、再開の際には独立データモニタリング委員会に諮り研究継続の可否の確認を受ける。詳細に関しては、別紙7「臨床研究の実施計画」の「10. 有害事象発生時の取扱」および別紙7-2「有害事象発生時の対応マニュアル」を参照。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	① 無
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合の補償制度として、保険会社による臨床研究保険へ加入する。本治療と因果関係のある健康被害のうち、医薬品副作用被害救済制度における後遺障害2級以上のものについての治療費用は保険によって支払われる。</p> <p>詳細に関しては、別紙9「補償・賠償制度の概要」を参照。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの製造に係わる資料、容器に関しては、東大病院内で管理され、検査の外部委託目的で院外に出るものを除き、同細胞プロセッシングセンター・組織バンク内で管理される。同細胞プロセッシングセンター・組織バンクは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはしない。製造中に必要な検査を外部に委託する場合にのみ、連結可能な匿名化を行い、患者の個人情報を保護する。再生角膜の製造では、その製造上の特徴から細胞採取日を使用して記号化し、連結可能な匿名化を行う。
その他	臨床研究に関する資料は、東大病院細胞プロセッシングセンター、ならびに眼科教授室で管理される。東大病院細胞プロセッシングセンターは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはしない。眼科教授室も限られた人員以外の入室が制限されている。研究期間中に得られたデータや資料、解析結果は保管責任者が責任者となり厳重に管理する。資料は関係者以外は立ち入り禁止の専用の鍵付冷蔵庫ならびにキャビネットで厳重に保管する。 研究の成果は、さらに臨床研究を推進するために使用され、また、学術雑誌などに発表されることがあるが、その際患者の名前や身分は明らかにしないようにする。総括報告者など、病院外に提出する書類には匿名化患者識別コードを用いる。研究責任者や研究分担者に患者のプライバシーに対する守秘義務を厳守すべく徹底する。臨床研究の目的以外に、データを使用することはない。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究にかかる費用は、研究費より支出する。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>羊膜上培養自己角膜上皮細胞シート移植はすでに国内外において臨床研究が行われており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。この細胞シート作製工程を無血清・無フィーダー細胞培養条件で行うことによって、これまでと同等以上の品質を有する羊膜上培養自己角膜輪部上皮シートでありながら、異種動物に由来する感染症リスクを最小化した点で新規性が認められる。 詳細は別紙10「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」参照。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類

- 別紙1 研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割
 - 別紙1-1 研究者の略歴及び研究業績
- 別紙2 研究の流れを示した図
- 別紙3 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙4 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの安全性についての評価
- 別紙5 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 別紙6 倫理審査委員会関連書類
- 別紙7 臨床研究の実施計画
- 別紙8 インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- 別紙9 補償・賠償制度の概要
- 別紙10 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 別紙11 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- 別添論文集

別紙 1 1 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて

記載した要旨 (第 0.4 版)

作成日・承認日・改訂日

2012年 6月29日 書類案 第0.1版作成

2012年 7月11日 書類案 第0.2版作成

2012年 8月20日 書類案 第0.3版作成

2012年11月27日 書類案 第0.4版作成

2012年12月 5日 東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査
委員会承認

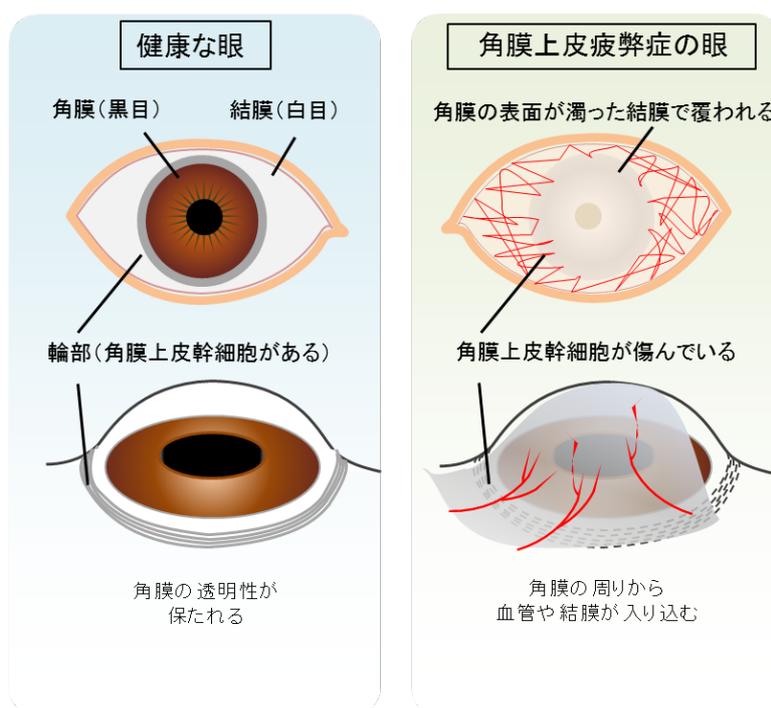
研究課題名

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による
羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

背景

角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。

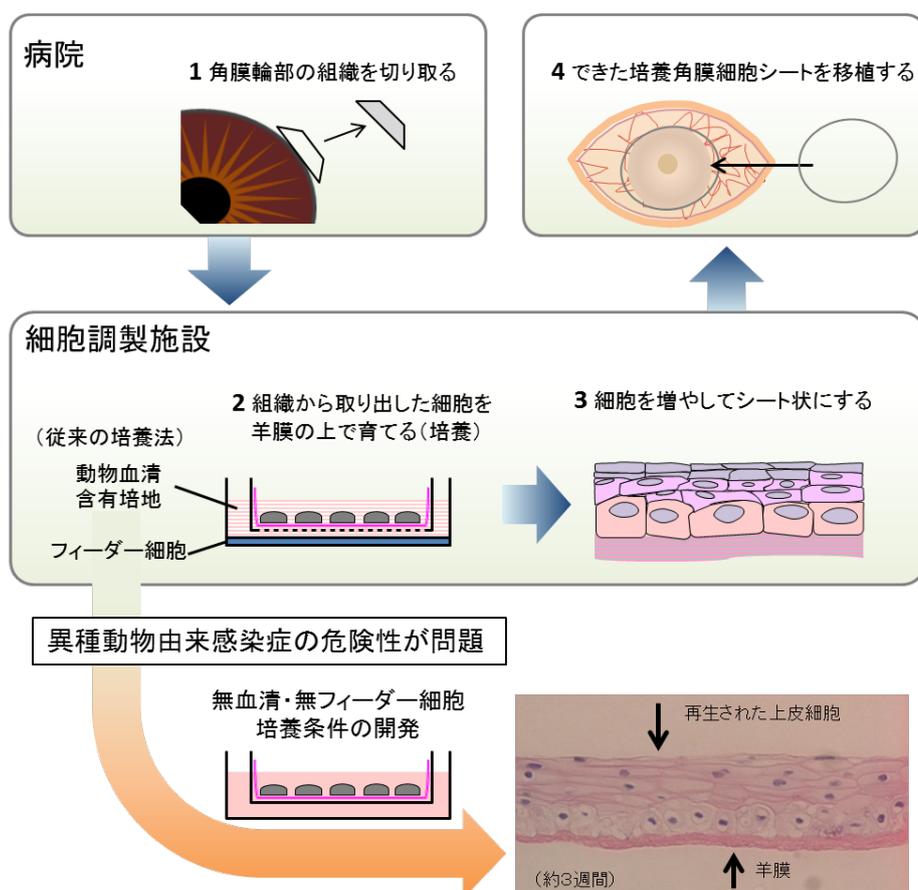
健康な眼では黒目と白目の境界部分で輪部(りんぶ)と呼ばれる部分に角膜上皮の幹細胞が存在する。角膜上皮幹細胞は角膜上皮(角膜の一番表面の層)細胞の供給元の細胞があるが、角膜上皮細胞疲弊症では、眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、角膜上皮幹細胞が広範囲に傷んでしまい、再生が起こらない状態となる。角膜上皮幹細胞の機能が失われると、その周囲の結膜から血管を含む異常組織が角膜上へ侵入し、角膜の透明性が失われ、ついには視力も失われる。



これまで、角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、有効な治療法がなかった。亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家(たか)角膜移植では、本人のものではない組織を移植したことによる拒絶反応が起こり、長期予後も良くないことが知られていた。一方、自分の健康な角膜を使う自家(じか)角膜移植では、拒絶反応は起こらないが、採取できる組織の量に制限があり、移植角膜輪部から角膜上皮細胞が供給されて角膜全体を覆うまでの期間に感染の危険性があること、などの問題があった。近年、これらの問題を解決する方法が開発された。**培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植**である。

培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植とは、患者さん自身の障害のない方の眼の角膜輪部上皮を採取し、細胞を調製する施設で人工的に増やして、角膜全体を覆うことのできる大きさの角膜輪部上皮細胞シートを作製し、移植する方法である。この細胞シート移植は良好な成績を収め、角膜上皮幹細胞疲弊症に対して有望な治療法になると考えられた。しかし、この治療における細胞培養では、目的の細胞を増やすために動物(ウシ)の血清と、助け役をするフィーダー細胞(ネズミ等)という、患者本人の細胞ではない別の細胞を使う必要があった。動物の血液の液体成分である血清には、まだ同定されていない成分も多く含まれており、作製される細胞シートに、動物に由来する未知の病原菌が感染する危険性があり得る。また、フィーダー細胞も培養工程で細胞シートに紛れる可能性が考えられ、こうした異種動物由来感染症のリスクが、この治療法を広く普及させる点で障害となっていた。

そこで申請者らは、動物の血清を使わず、また、助け役のフィーダー細胞も必要としない培養条件を開発し、これまでと同等以上の品質の細胞シートを作ることに成功した。今回、この**無血清・無フィーダー細胞培養条件**を、これまでの培養自己角膜輪部上皮シート作製に適用することで、異種動物由来の感染症の心配がなく、安定した品質の細胞シートの作製が可能であると考え、臨床応用するに至った。



目的と意義

この臨床研究の目的は、無血清・無フィーダー細胞培養条件によって作製した培養自己角膜輪部上皮細胞シートをごく少数の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者に移植し、第一に副作用や有害事象がないかどうか（安全性）を確認し、二次的に、角膜上皮が再生するかどうか（有効性）、視力の回復や角膜の透明性（有効性）などを確認することである。

この臨床研究によって、今回開発した治療法の安全性が示されれば、症例数を増やして有効性の確認を進める。そして、安全性と有効性が示されれば、視力障害・視覚障害のために極めて低い QOL（生活の質）に留まるしかなかった角膜上皮疲弊症の患者に標準治療*の確立という希望の光を与えることができる。さらに、無血清・無フィーダー細胞培養条件での再生角膜の実現は、従来の再生医療の認識を越えるものであり、他の再生組織研究の開発を促進する原動力になり得る。

*科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される治療

実施方法

被験者は、片方の眼のみ全周に及び角膜上皮幹細胞が疲弊しており、その角膜表面全体が結膜組織で覆われている患者 2 名である。まず、局所麻酔にて被験者の障害のない方の眼から細胞培養シートの元となる角膜輪部上皮組織を採取する。角膜輪部上皮組織から角膜上皮幹細胞を単離し、約 3 週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて角膜輪部上皮細胞シートを作製する。そして、局所麻酔あるいは、全身麻酔で作製した細胞シートを移植する。

評価

観察期間は移植後 1 年とし、1 か月後、3 か月後、6 か月後、1 年後に評価を行う。主要な評価項目は安全性として、細胞シート脱落の有無、予測される眼合併症、および、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象の有無を評価する。副次的な評価項目は有効性として、角膜上皮再生率（結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積が 0%であるものをグレード 0、100%であるものをグレード 5 とした 6 段階の等級付けで評価し、等級の上昇による有効性）、矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管、を評価する。