

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine
- 研究開発課題名： (日本語) 滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮シート移植に関する臨床研究  
(英語) Clinical study on transplantation of autologous iPS cell derived Retinal pigment epithelial cell (iPSC-RPE) sheet in patients with wet age-related macular degeneration
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 網膜再生医療研究開発プロジェクト プロジェクトリーダー 高橋政代
- 所属 役職 氏名： (英語) Masayo Takahashi, M.D., Ph.D. Project leader, Laboratory for Retinal Regeneration, RIKEN Center for Developmental Biology
- 実施期間： 平成 28年 5月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 臨床研究のための細胞製造  
開発課題名： (英語) Cell manufacturing for clinical research (iPS cell-derived RPE)
- 研究開発分担者 (日本語) 理化学研究所 網膜再生医療研究開発プロジェクト プロジェクトリーダー 高橋 政代
- 所属 役職 氏名： (英語) Masayo Takahashi, M.D., Ph.D. Project leader, Laboratory for Retinal Regeneration, RIKEN Center for Developmental Biology
- 分担研究 (日本語) 臨床研究のための細胞製造 (他家 iPS 細胞ストックの提供)  
開発課題名： (英語) Cell manufacturing for clinical research (Allogenic iPS cells with homozygous HLA)
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 所長 山中 伸弥
- 所属 役職 氏名： (英語) Shinya Yamanaka, M.D., Ph.D. Director / Professor  
Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University

分担研究 (日本語) 臨床研究の実施  
開発課題名: (英語) Conducting clinical research  
研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 教授 西田 幸二  
所属 役職 氏名: (英語) Kohji Nishida, M.D., Ph.D Professor and Chairman  
Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of  
Medicine

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

(日本語)

#### ● 自家 iPS 細胞由来 RPE シート移植 (自家シート)

2014 年 9 月に移植手術を行った患者の経過観察 (3 年間モニタリング) を実施中である。特段の有害事象なく順調に経過を経ている。

#### ● 他家 iPS 細胞由来 RPE 懸濁液移植 (他家懸濁液)

再生医療新法の施行に伴い臨床研究の実施体制の見直しが必要となったこと、及び京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) が日本人最頻度のタイプの HLA ホモ iPS 細胞ストックを作製し、他家移植用の細胞を製造する準備が整ったことから、神戸市立医療センター中央市民病院 (中央市民)、大阪大学医学部附属病院 (阪大病院)、CiRA、理化学研究所 (理研) の 4 機関で臨床研究を実施することとし、協定書を締結した。実施体制 (役割分担) としては、CiRA が iPS 細胞を提供し、理研が RPE 細胞を製造、中央市民または阪大病院で移植手術を行う。まず他家懸濁液の再生医療等提供計画について、中央市民の倫理審査委員会、大阪大学特定認定再生医療等委員会の了承を得た後、厚生科学審議会再生医療等評価部に計画を提出した。2017 年 2 月、計画の基準への適合性が確認されたため、被験者募集を開始し、中央市民において適格基準を満たす被験者に対して 3 月 28 日に他家懸濁液 1 例目の移植手術を行った。特段の有害事象等は見られず、現在、術後の経過観察を行っている。他方、2 例目以降の患者スクリーニングも進めている。

#### ● 他家 iPS 細胞由来 RPE シート移植および自家 iPS 細胞由来 RPE 移植

両計画についての申請書類準備や追加データ検証を進めている。

(英語)

#### ● Transplantation of autologous iPSC-RPE sheet

The patient who received autologous iPSC-RPE sheet in September 2014 is being follow up as a part of 3-year post-surgical monitoring period. No serious adverse events have been observed.

#### ● Allogenic transplantation of HLA-matched iPSC-RPE cell suspension

On the condition that 1) the law on regenerative clinical trial was renewed and 2) we prepared iPSC-RPE cells from the homozygote iPS cell line produced by CiRA institute with most frequent HLA type (6 locus) in Japanese population, the contract was made among Kobe City Medical Center General Hospital, Osaka University Hospital, CiRA institute and RIKEN CDB to conduct coming clinical trials. The clinical study plan to use allogenic iPSC-RPE cell suspension was approved by IRB in Kobe City Medical Center General Hospital and Osaka

university approval committee for regenerative medicine and then submitted to MHLW for the final approval. The HLA-matched patient recruitment was started in February 2017, and the first patient underwent allogenic iPSC-RPE transplantation on March 28, 2017. No serious adverse event was observed and the patient is being monitored. The following patients are being tested for enrollment.

- Allogenic iPSC-RPE sheet transplantation and autologous iPSC-RPE transplantation

We are preparing the clinical study plan documentation and collecting the necessary data.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 4 件）

1. Michiko Mandai, Akira Watanabe, Yasuo Kurimoto, Yasuhiko Hirami, Chikako Morinaga, Takashi Daimon, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. N. Engl. J. Med. 2017, 376(11):1038-1046.
2. Hiroyuki Kamao; Michiko Mandai; Wataru Ohashi; Yasuhiko Hirami; Yasuo Kurimoto; Junichi Kiryu; Masayo Takahashi. Evaluation of the Surgical Device and Procedure for Extracellular Matrix-Scaffold-Supported Human iPSC-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Sheet Transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017, 58: 211-220.
3. Sunao Sugita, Yuko Iwasaki, Kenichi Makabe, Hiroyuki Kamao, Michiko Mandai, Takashi Shiina, Kazumasa Ogasawara, Yasuhiko Hirami, Yasuo Kurimoto & Masayo Takahashi. Successful transplantation of retinal pigment epithelial cells from MHC homozygote iPSC cells in MHC-matched models. Stem Cell Reports. 2016, 7(4):635-648.
4. Sunao Sugita, Yuko Iwasaki, Kenichi Makabe, Takafumi Kimura, Takaomi Futagami, Shinji Suegami & Masayo Takahashi. Lack of T-cell response to iPSC cell-derived retinal pigment epithelial cells from HLA homozygous donors. Stem Cell Reports. 2016, 7(4):619-634.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「iPS 細胞による網膜細胞治療」、口頭、高橋政代 第 90 回日本薬理学会年会、2017/03/15、国内
2. [Retinal Cell Therapy Using iPSC Cells]、口頭、高橋政代 APAO2017、2017/03/03、国外
3. [iPSC and Retinal Regeneration]、口頭、高橋政代 10th APVRS Congress 2016/12/09、国外
4. 「滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPSC 細胞由来網膜色素上皮シート移植：2 年の臨床経過」、口頭、栗本康夫、平見恭彦、藤原雅史、森永千佳子、山本 翠、藤田佳奈子、杉田 直、万代道子、高橋政代、第 55 回日本網膜硝子体学会総会、2016/12/02、国内
5. 「iPS 細胞 網膜再生医療」、口頭、高橋政代 第 19 回近畿薬剤師学術大、2016/11/13、国内
6. [Retinal cell therapy using iPSC cells]、口頭、高橋政代 第 16 回アジアカトリック医師会総会、2016/11/11、国内
7. [Retinal cell therapy using iPSC cells]、口頭、高橋政代 New York Stem Cell Foundation (NYSCF) Annual Stem cell Conference、2016/10/27、国外

8. [Retinal cell therapy using iPS cells]、口頭、高橋政代 Till & McCulloch Meetings (TMM2016)、2016/10/25、国外
9. [Application of iPS cells to retinal diseases]、口頭、高橋政代 Biennial International Symposium on AMD2016、2016/10/20、国外
10. [Retinal cell using iPS cells]、口頭、高橋政代 ESGCT-ISSCR-ABCD Stem Cells and Gene Therapy Meeting、2016/10/18、国内
11. [RPE regulation of innate immune activity and functionality in macrophages - RPE cells differentiated from iPS cells possess immune functions similar to primary RPE cells.]、口頭、Sunao Sugita ISER2016、2016/09/25、国内
12. 「iPS 細胞を用いた網膜再生医療と安全性」、口頭、高橋政代 第一回バイオシグナルシグナル研究会、2016/08/30、国内
13. [Retinal Cell Therapy Using iPS Cells]、口頭、高橋政代 2016 Annual Meeting of Korean Society for Stem Cell Research (KSSCR2016)、2016/08/18、国外
14. [Retinal cell therapy using iPS cells]、口頭、高橋政代 ISSCR/ASGCT Workshop on Clinical Translation、2016/06/21、国外
15. 「iPS 細胞を用いた再生医療」、口頭、高橋政代 第 33 回日本呼吸器外科学会総会 2016/05/12、国内
16. [Transplantation of Autologous induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Sheets for Exudative Age Related Macular Degeneration: A Pilot Clinical Study.]、口頭、Kurimoto Y, Mandai M, Sugita S, et al. ARVO2016. 2016/05/01、国外.
17. 「ぶどう膜炎におけるトランスレーショナルリサーチ-網膜色素上皮 iPS 細胞移植の現状」、口頭、杉田 直、第 120 回日本眼科学会総会 2016/04/07、国内
18. [Application of iPS cells to retinal diseases]、口頭、高橋政代 国際人類遺伝学会、2016/04/06、国内
19. [Safety issue about cell therapy using iPS cells]、口頭、高橋政代 ゲノムアーカイブ国際シンポジウム、2016/04/02、国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 市民公開講座「網膜再生医療とアイセンター」、高橋政代、済生会新潟第二病院眼科 市民公開講座、2017/02/25、国内
2. 市民公開講座「網膜の再生医療」、高橋政代、近畿眼科医会連合健康講座、2017/02/12、国内
3. 市民公開講座「いつまでもよく見える喜びのために」、高橋政代、第 70 回日本臨床眼科学会、2016/11/06、国内.

### (4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮シート移植  
に関する臨床研究  
(英語) Transplantation of autologous iPSC derived RPE cell sheet in subject  
with exudative AMD

研究開発担当者 (日本語) 神戸市立医療センター中央市民病院 眼科部長 栗本康夫  
所属 役職 氏名： (英語) Yasuo Kurimoto, Director, Department of Ophthalmology,  
Kobe city medical center general hospital

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) iPS 細胞由来 RPE 懸濁液および RPE シートの移植  
開発課題名： (英語) Transplantation of iPSC derived RPE cell suspension and cell sheet

研究開発分担者 (日本語) 神戸市立医療センター中央市民病院 眼科部長 栗本康夫  
所属 役職 氏名： (英語) Yasuo Kurimoto, Director, Department of Ophthalmology,  
Kobe city medical center general hospital

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立研究開発法人理化学研究所 網膜再生医療研究開発プロジェクトプロジェクトリーダー 高橋政代 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 1 件）

1. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, Fujihara M, Akimaru H, Sakai N, Shibata Y, Terada M, Nomiya Y, Tanishima S, Nakamura M, Kamao H, Sugita S, Onishi A, Ito T, Fujita K, Kawamata S, Go MJ, Shinohara C, Hata KI, Sawada M, Yamamoto M, Ohta S, Ohara Y, Yoshida K, Kuwahara J, Kitano Y, Amano N, Umekage M, Kitaoka F, Tanaka A, Okada C, Takasu N, Ogawa S, Yamanaka S, Takahashi M: Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. N Engl J Med 2017, 376, 1038-1046.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 人工多能性幹細胞による網膜色素上皮シート移植術（シンポジウム），口頭，栗本康夫，第 120 回日本眼科学会，2016/4/7，国内
2. Transplantation of autologous induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets for exudative age related macular degeneration : A pilot clinical study, 口頭，Kurimoto Y, Hirami Y, Fujihara M, Morinaga C, Yamamoto M, Fujita K, Sugita S, Mandai M, Takahashi M, Fujita K, Sugita S, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016 Annual Meeting, 2016/5/1-5, 国外.
3. Transplantation of autologous iPS cell-derived RPE cell sheets for exudative AMD: A pilot clinical study, 口頭，Kurimoto Y, XXII Biennial meeting of the international society for eye research, 2016/9/25-29, 国内
4. 滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮シート移植: 2年の臨床経過. 口頭，栗本康夫，平見恭彦，藤原雅史，森永千佳子，山本 翠，藤田佳奈子，伊都知子，杉田 直，万代道子，高橋政代，第 55 回日本網膜硝子体学会，2016/12/2-4，国内
5. 加齢黄斑変性に対する他家人工多能性幹細胞由来網膜色素上皮細胞移植の臨床研究実施計画，口頭，栗本康夫，平見恭彦，高木誠二，小田稔彦，坂口裕和，岡田潔，高須直子，土肥浩美，小出直史，森永千佳子，北島裕幸，杉田直，万代道子，西田幸二，山中伸弥，高橋政代，第 16 回日本再生医療学会総会，2017/3/7-9，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. iPS 細胞を用いた網膜の再生医療，栗本康夫，関西ニュービジネス協議会 夏のビッグイベント 2016 講演会，2016/8/29，国内

(4) 特許出願

なし