

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) 臨床研究治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植
(英語) Autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation for severe ocular surface diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 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 外園千恵
- 所属 役職 氏名： (英語) Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Ophthalmology
Professor, Chie Sotozono
- 実施期間： 平成 26 年 5 月 13 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 培養自家口腔粘膜上皮シートの製造と研究開発、臨床試験実施支援
開発課題名： (英語) Manufacture, research and development of cultivated autologous oral mucosal epithelial sheet、and support of clinical trial
- 研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人先端医療振興財団、再生医療製品開発室 室長 郷 正博
所属 役職 氏名： (英語) Foundation for Biomedical Research and Innovation, Division for Regenerative Medical Product Development.
Division Chief, Masahiro Go

II. 成果の概要 (総括研究報告)

角膜疾患のうち難治性眼表面疾患と呼ばれる疾患群は、角膜上皮ステムセルの疲弊により重篤な視力障害を招く。しかし従来型の角膜移植では効果を得られず、視力改善に有効な治療法がなかった。研究開発代表者らは難治性眼表面疾患の新規治療法として培養自家口腔粘膜上皮シート移植を開発、2002年に世界で初めて移植に成功した。初回から2008年12月までの全72例86手術を対象

としたレトロスペクティブ調査により、難治性眼表面疾患に有用であることを明らかとした（先行臨床研究）。本研究では ICH-GCP 準拠の臨床試験実施計画を策定、ヒト幹細胞臨床研究の承認、さらに先進医療 B の承認を得て、先進医療 B かつ前向き ICH-GCP 準拠の臨床試験として培養自家口腔粘膜上皮シート移植を実施した。最重症の三疾患（重症熱・化学外傷、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡）において、角膜再建、結膜嚢再建ともに効果を得た。そこで医師主導治験の実実施計画書を作成し、平成 28 年 9 月 13 日に PMDA 対面助言（臨床）を実施した。先進医療 B 臨床試験における全ての移植用培養自家口腔粘膜上皮シートを先端医療振興財団の細胞培養センターにて製造し、治験に対応可能な原材料及び製造・品質管理方法の検討を行った。

Among various corneal diseases, a group of diseases collectively known as ‘corneal stem cell deficiency’ can lead to severe loss of vision. In such cases, conventional corneal transplantation procedures have proved unsuccessful, and there is currently no effective treatment to rescue the remaining vision. We developed autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation (COMET) as a novel treatment modality and succeeded in the transplantation for the first time in the world in 2002. As a preclinical trial, 86 transplantations for 72 cases were performed, and our retrospective study of those cases demonstrated the remarkable efficacy of COMET for treating severe and devastating ocular surface diseases. In this project, based on our previous results, an ICH-GCP-compliant clinical trial was formulated and subsequently approved by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare as a prospective human stem cell clinical study. During the period in this project, thermal and chemical burn, Stevens-Johnson syndrome and ocular cicatricial pemphigoid have been treated using COMET as advanced medicine B, and the results showed COMET was effective for booth corneal reconstruction and conjunctival reconstruction. With regard to clinical trial, the PMDA consultation was conducted on September 13, 2016. All COMET sheets were produced at cell procession center in the Foundation for Biomedical Research and Innovation. As a non-clinical study, raw materials, production system for cultivation and the methods for quality assurance were investigated.

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 2 件、国際誌 3 件）

1. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta, M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmologica*. 2014.92(6) :e447-53,.
2. 外園千恵、稲富勉、中村隆宏、小泉範子、羽室淳爾、木下茂. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験. *日本臨床*, 2015, 73(suppl.5), 447-451.
3. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S: Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering. *Prog Retin Eye Res*, , 2016. 51:187-207

4. Nakamura T, Yokoo S, Bentley AJ, Nagata M, Fullwood NJ, Inatomi T, Sotozono C, Yamagami S, Kinoshita S. Development of functional human oral mucosal epithelial stem/progenitor cell sheets using a feeder-free and serum-free culture system for ocular surface reconstruction. Sci. Rep. 2016. 6 : 37173,
5. 外園千恵. 難治性眼表面疾患に対する新規治療とその実用化. 京府医大誌、2017, 126(3), 145-155.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表.

1. Treatment of Ocular Surface Disorders: Stevens-Johnson Syndrome, 口頭, 木下茂, World Ophthalmology Congress (WOC) , 2014.4.4, 国内
2. Corneal Regeneration using Tissue-specific Epithelial and Endothelial Cells. From Cells to Tissues: Stem Cells, Tissue Repair & Tissue Engineering for Diabetes, Eye Disease & Neurodegenerative Diseases, 口頭, Nakamura T, From Cells to Tissues: Stem Cells, Tissue Repair & Tissue Engineering for Diabetes, Eye Disease & Neurodegenerative Diseases. Dublin, Ireland, 2014.9.18. 国外
3. Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation for Stevens-Johnson Syndrome, 口頭, 木下茂, APGC-ISOHK 2014.9.26, 国外
4. Management of Stevens-Johnson syndrome, 口頭, 外園千恵, AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting, 2014.11.30, 国内
5. Cultivated Oral Mucosa Epithelial Transplantation, 口頭, 外園千恵, ACS The 4th Biennial Scientific Meeting, 2014.12.11, 国外
6. Strategies for Visual Improvement in Chronic SJS/TEN. 口頭, 外園千恵, The 56th annual meeting of the Ophthalmological Society, Taipei, Taiwan, 2015.11.29. 国外
7. Holoclone-type Stem Cells Controls Corneal Homeostasis. 口頭, 中村隆宏, Chulalongkorn Eye Center (CEC) and Kyoto Prefectural University of Medicine (KPUM) Joint Meeting, Bangkok, Thailand. 2015.8.19. 国外
8. 幹細胞と創傷治癒. 中村隆宏, 第19回眼創傷治癒研究会, 姫路, 2015/8/22. 国内
9. 角膜の未来医療を考える. 中村隆宏, 第4回石川オキュラーサーフェス研究会, 金沢, 2015.11.5. 国内
10. 眼科領域の再生医療, 口頭, 外園千恵, 第64回日本輸血・細胞治療学会総会, 京都, 2016.4.26, 国内.
11. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植, 口頭, 外園千恵, 第3回弘前医療技術イノベーションシンポジウム, 青森, 2016.11.13, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

角膜の再生医療, 外園千恵, オープンキャンパス模擬授業, 2016/8/2, 国内.

(4) 特許出願

該当なし

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) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植
(英語) Autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation for severe ocular surface diseases

研究開発担当者 (日本語) 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 外園千恵

所属 役職 氏名： (英語) Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Ophthalmology
Professor, Chie Sotozono

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) 培養自家口腔粘膜上皮シートの製造と研究開発、臨床試験実施支援
開発課題名： (英語) Manufacture, research and development of cultivated autologous oral mucosal epithelial sheet, and support of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人先端医療振興財団、再生医療製品開発室 室長 郷 正博
所属 役職 氏名： (英語) Foundation for Biomedical Research and Innovation, Division for Regenerative Medical Product Development.
Division Chief, Masahiro Go

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：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・外園千恵
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 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
- (4) 特許出願