

# 「網膜色素上皮（RPE）不全症に対する 同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液移植に関する臨床研究」について

## 1. 概要

神戸市立神戸アイセンター病院は、「網膜色素上皮（RPE）不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液移植に関する臨床研究」を計画してきましたが、本臨床研究について、令和3年1月20日に開催された厚生科学審議会 再生医療等評価部会にて、了承されましたのでご報告いたします。

## 2. 臨床研究の概要

### （1）実施内容

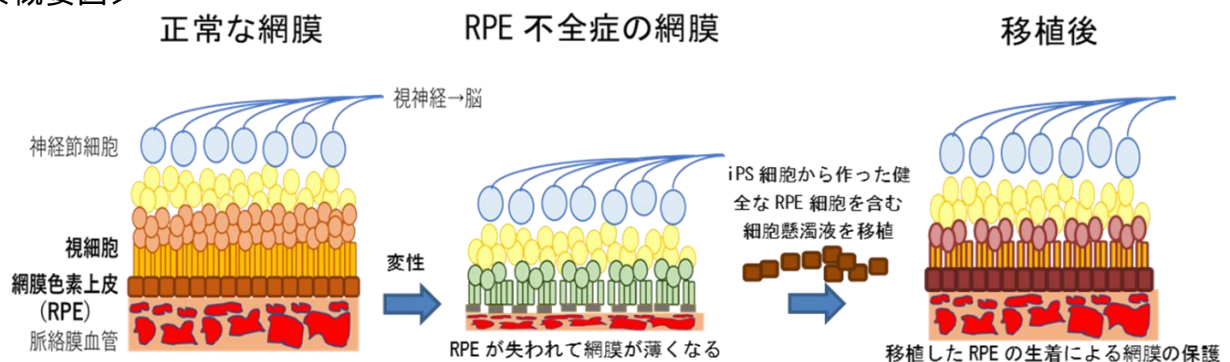
他家（他人の細胞）の iPS 細胞より作製した網膜色素上皮（以下、RPE）細胞を含む液体（懸濁液）を、RPE 不全症（※1）の患者に移植する臨床研究となります。これまでの RPE 細胞移植（※2）では、安全性を確認することを主な目的としていましたが、今回の臨床研究では、移植の対象疾患を拡充し、新しい治療法の有用性（視機能、QOL）や安全性を確認することを目的としています。

本研究での目標症例数は50例、移植後の観察期間は1年間を予定しています。

※1：RPE 細胞の異常が原因で引き起こされる網膜変性疾患の疾患群。加齢黄斑変性の萎縮型、網膜色素変性の一部及びその類縁疾患等が該当する。

※2：滲出型加齢黄斑変性の患者に対し、RPE 細胞の移植を、自家細胞シート1例、他家懸濁液5例をそれぞれ実施し、安全性について確認済み。

### <概要図>



### （2）実施体制

実施医療機関：地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立神戸アイセンター病院

研究責任医師：院長 栗本 康夫

### （3）支援機関

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）

事業名：「再生医療実用化研究事業」

(4) これまでの経緯

令和2年11月12日

大阪大学第一特定認定再生医療等委員会にて承認

令和3年1月20日

厚生労働省 厚生科学審議会 再生医療等評価部会にて了承

【関連資料】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) プレスリリース



## 「網膜色素上皮(RPE)不全症に対する 同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液移植に関する臨床研究」について

### 1. 概要

神戸市立神戸アイセンター病院は、「網膜色素上皮(RPE)不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液移植に関する臨床研究」を計画してきましたが、本臨床研究について、令和 3 年 1 月 20 日に開催された厚生科学審議会 再生医療等評価部会にて、了承されましたのでご報告いたします。

### 2. 臨床研究の概要

#### (1) 実施内容

これまで本研究グループは、加齢による網膜色素上皮(RPE)細胞の異常が原因で、高齢の方に多い眼の病気のひとつである「滲出型加齢黄斑変性」の患者さんを対象に、iPS 細胞(人工多能性幹細胞)から作製した RPE 細胞(iPS 細胞由来 RPE 細胞)を移植する新しい治療法の安全性の確認を主な目的とした臨床研究を行ってきました。

本研究グループが行った、自家 iPS 細胞(患者さんご自身の細胞から作成した iPS 細胞)由来 RPE 細胞と同種 iPS 細胞(他人の細胞から作成した iPS 細胞)由来 RPE 細胞に関する臨床研究において、腫瘍の発生や、他人の細胞を移植することによる免疫拒絶反応に対する安全性が一定の範囲で確認され、移植を受けた患者さんの視力も変わらずに保たれていることが示されました。今回の臨床研究では、加齢黄斑変性だけでなく、RPE 細胞が変性したり、機能が落ちることで目が見えにくくなる様々な病気が含まれる網膜色素上皮(RPE)不全症の患者さんを対象に移植を行い、効果と安全性を調べていく予定です(RPE 不全症については図 1、RPE 細胞移植については図 2 もご覧ください)。

#### 【研究計画】

今回の研究でも、京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)で、免疫拒絶反応を起こしにくいタイプの HLA (ヒト白血球抗原)を持つ人の細胞から作製された同種 iPS 細胞を RPE 細胞に変化させたものを使用します。そして、その細胞を含む液体である細胞懸濁液を患者さんの眼に移植します。

対象となる患者さんは、20 歳以上の男女で、視力 0.3 以下、または視野検査において視野欠損が認められる RPE 不全症に含まれる網膜変性疾患と診断されている方です。また、移植の前に患者さんの HLA が、移植する細胞の HLA と一致するかを調べる検査を行いますが、HLA が合わない場合でも、免疫抑制剤等を投与し、また拒絶反応が起きていないかを検査することで、研究に参加していただくことが可能です(拒絶反応の検査については図 3 をご覧ください)。

目標症例数は 50 例、移植後の観察期間は 4 年間です。臨床研究の主な目的は、RPE 不全症に含まれる病気のうち、どの病気に RPE 細胞移植の効果が期待できるかを調べることと、移植の効果を調べるために行う検査について評価します。また、移植した RPE 細胞が患者さんの眼の中で生着し RPE 細胞としての機能を果たすかや、免疫拒絶反応などの安全性の評価も行います。

実施医療機関(再生医療等提供機関)は神戸市立神戸アイセンター病院で、理化学研究所で製造した RPE 細胞を使って、神戸アイセンター病院 網膜再生細胞手動調製室(fRRM)において、

細胞懸濁液を作ります。なお、今回の臨床研究では、移植した RPE 細胞が広い範囲で均一に生着しやすくなるように、移植方法の工夫として、細胞と一緒に移植する液体の改良と、手術が終わった直後から3時間、仰向けで安静にします。

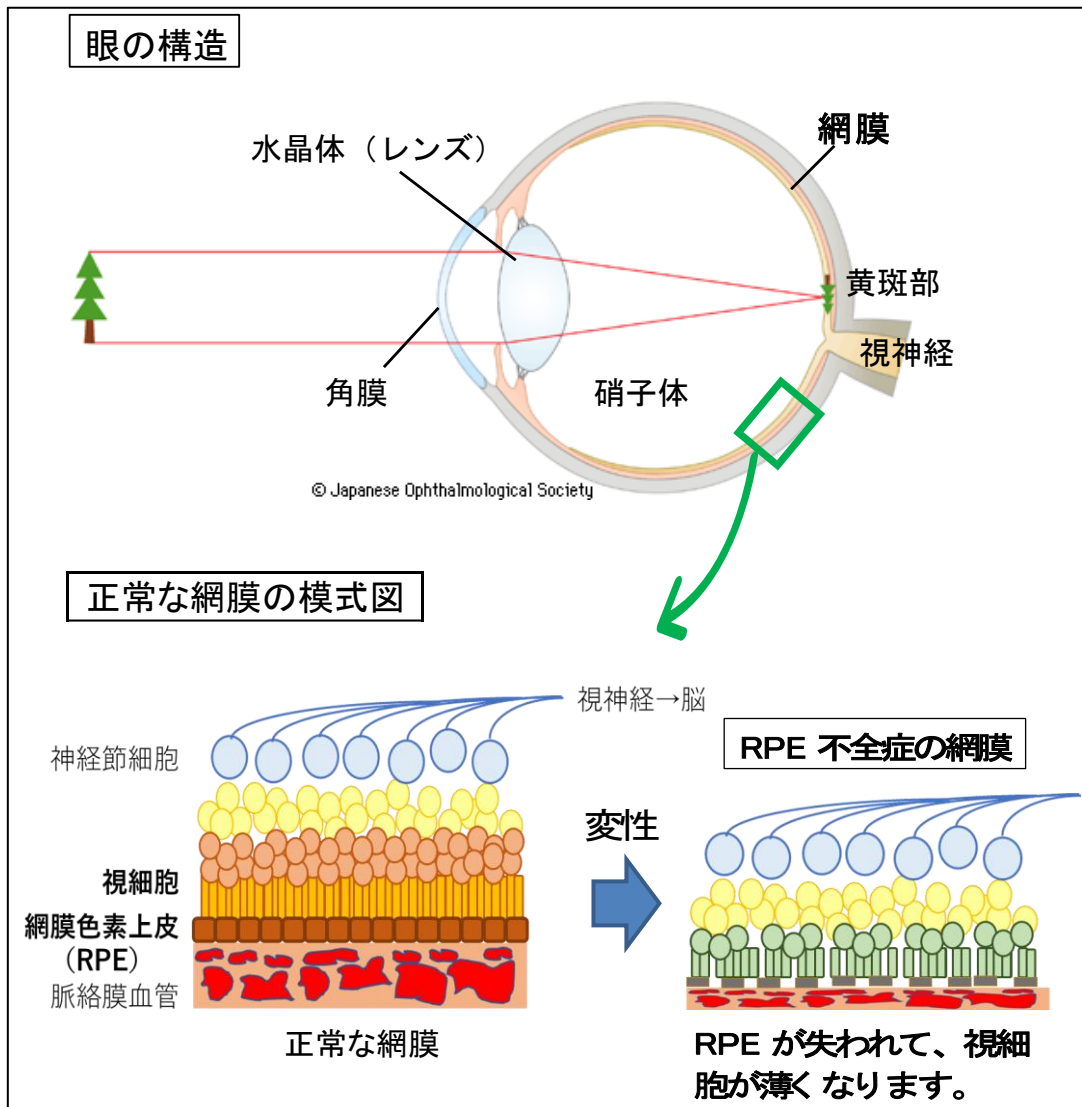


図 1 正常な眼の構造と網膜色素上皮不全症

私たちの目は、カメラととてもよく似た構造をしています。目の中に入ってきた光は、目の奥にある網膜で光から電気の信号に変換され、神経を伝わって脳まで届くことで、視覚（目が見える感覚のこと）として認識されます（図1：眼の構造を参照）。網膜は眼球内の後ろの方を覆う薄い膜で、何種類かの神経細胞が層状に重なった構造をしています。

その一番外側にあり、目の中に入ってきた光を受け取って、脳に伝えるための電気信号に変換する役割を持つのが、視細胞です。そして、その視細胞のすぐ外側に、視細胞を支えるように存在するのが RPE 細胞です。

RPE 細胞は、視細胞を保護する役目を持つ細胞です。視細胞に栄養を与えたり、老廃物を処理したりして、視細胞を元気に保つ働きがあります。私たちの視覚は、視細胞と RPE 細胞と一緒に協力して働くことにより維持されています。

RPE 不全症は、RPE 細胞の遺伝子に異常があったり、近視がとても強かったり、加齢によるストレス、または炎症が起きたりすることで RPE 細胞が働かなくなり、続いて、RPE に保護されなくなった視細胞も働かなくなるために、目が見えにくくなってしまい、いろいろな種類の病気が含まれています。

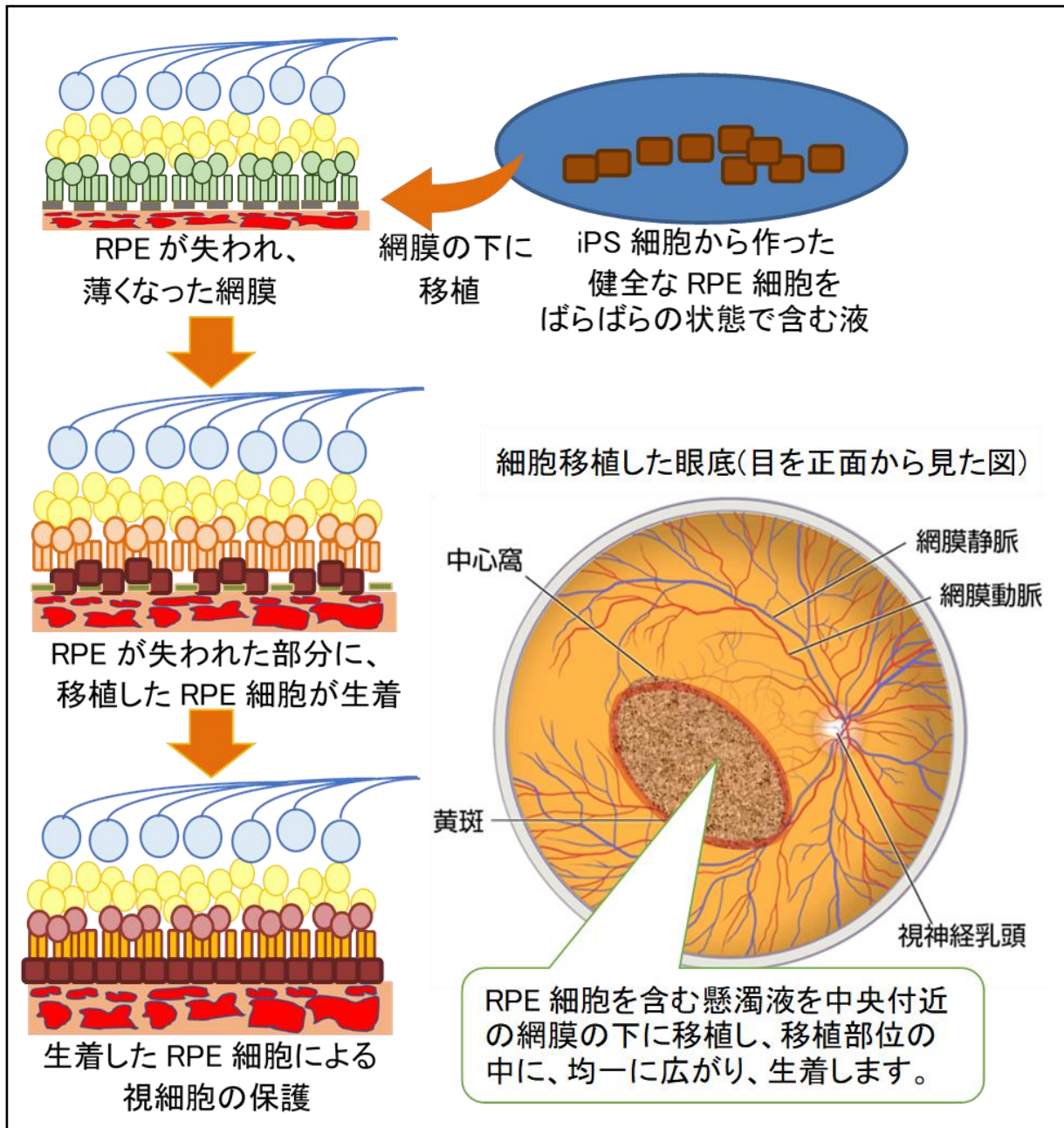


図 2 RPE 不全症に対する RPE 細胞移植

iPS 細胞から作った健全な RPE 細胞をバラバラの状態を含む液体である RPE 細胞懸濁液を、RPE が失われ薄くなった網膜の下に移植します。

患者さんの、RPE 細胞が失われた部分に、移植した RPE 細胞が生着し、視細胞が保護されます。

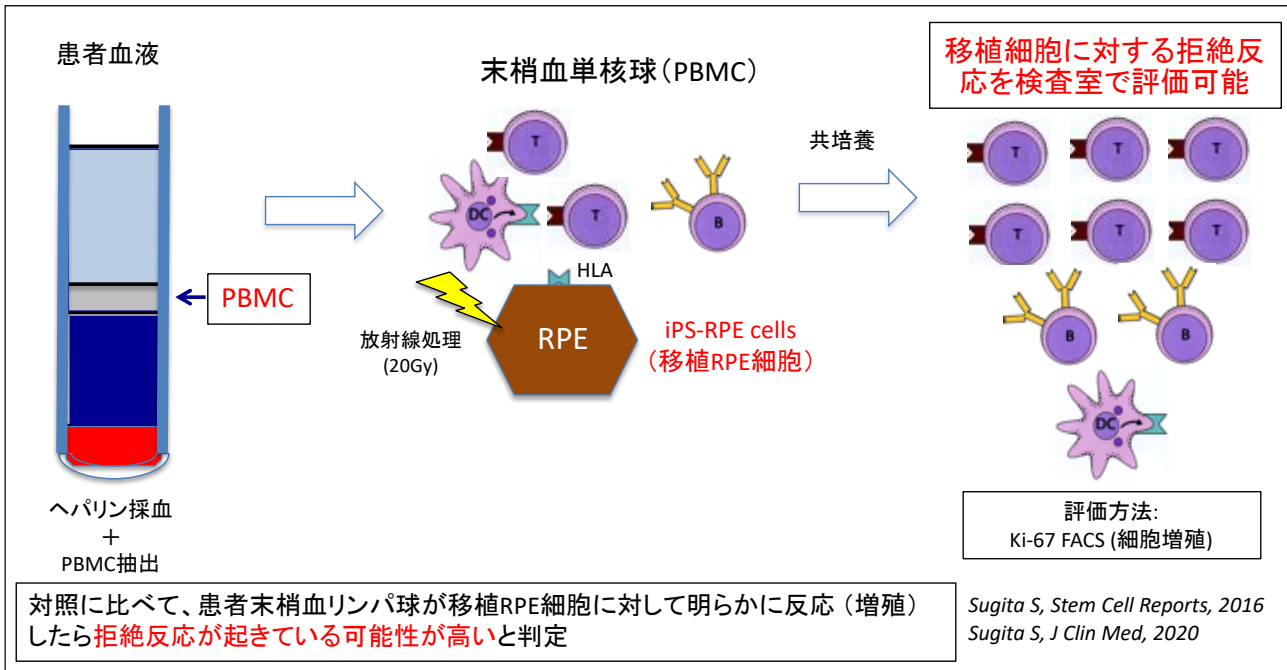


図3 拒絶反応の検査方法:リンパ球-グラフト免疫反応試験

RPE 不全症にはとても稀な網膜の病気にかかっている患者さんも含まれることから、移植する細胞とHLAを一致させるのが困難となる可能性があります。そのため、HLAが一致しなくても、安全にRPE細胞移植が行われるように、定期的に拒絶反応リスク診断としてリンパ球-グラフト免疫反応試験(LGIR)を実施します。LGIRは本研究メンバーである杉田が確立した、拒絶反応のリスクを判定する方法です。患者さんから提供いただいた血液から免疫細胞を取り出して、培養皿で、移植するRPE細胞と同じ品質のRPE細胞と一緒に培養して、患者さんの免疫細胞の増殖や、拒絶反応に関わる物質の分泌を計測し、リスクを判定します。この検査方法は先の同種iPS細胞由来RPE細胞移植においても有用性が確認されており、本研究でも定期的実施することで、RPE細胞移植の安全性を確保します。

(2)実施体制

実施医療機関: 地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立神戸アイセンター病院  
研究責任医師: 院長 栗本 康夫

(3)支援機関

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)  
事業名:「再生医療実用化研究事業」

(4)これまでの経緯

令和2年11月12日 大阪大学第一特定認定再生医療等委員会にて承認  
令和3年1月20日 厚生労働省 厚生科学審議会 再生医療等評価部会にて了承