

## 研究課題別中間評価結果

### 1. 研究課題名：細胞移植による網膜機能再生

### 2. プロジェクトマネージャー：高橋 政代（財団法人先端医療振興財団 先端医療センター研究所 グループリーダー）

### 3. 研究概要

多能性幹細胞からの網膜色素上皮（RPE）細胞の産生に関しては、高橋らが世界ではじめて報告した方法を用いて、効果的に行うことが可能であり、ヒト iPS 細胞からも①生体内で機能する成熟した細胞を、②移植して機能回復に必要な量を通常の培養で、③100%純化した状態で得ることができる。

細胞移植による網膜機能再生に関し、移植細胞としてiPS細胞由来網膜色素上皮細胞とES細胞又はiPS細胞由来視細胞、網膜色素上皮細胞の移植形態として浮遊液とシート、それぞれについて臨床研究の実施を目指す。

### 4. 評価結果

#### （1）研究の進捗状況及び成果の現状

安全な iPS 細胞の樹立条件確立するため、複数の iPS 細胞の樹立法に関する報告を比較検討し、京都大学 CiRA より技術支援を受けながら、iPS 細胞樹立ベクターの選択、樹立・培養条件の検討、発現遺伝子の解析を行い、樹立後の維持培養条件の検討が残っているが網膜色素上皮細胞へ分化する細胞源の樹立条件を確立した。

臨床研究用 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の分化誘導法を確立するため、iPS 細胞から網膜色素上皮細胞を分化誘導する SDIA 法および SFEB 法について、それぞれの分化誘導法に使用している試薬の製造法、成分、それぞれ動物由来原料の情報について検証を行って原料を調査し、それらの情報をまとめ、臨床に使用する分化誘導法を決定した。また、ステージⅡで計画していた細胞自身が産生する基底膜を備えた細胞シート作製にも成功した。

次に、iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の品質規格化技術の確立のため、網膜色素上皮細胞の品質規格試験系の検討及び規格（形態、色素の数値化、各種成長因子の産生量、特異遺伝子の発現、貪食能、シートのバリア機能など）を設定した。自家細胞由来製品であるため製品毎のばらつきが大きく、規格化は難しい面もあるが、ヒト幹細胞臨床研究に関する指針第4章の第1の5に示されるように、暫定的な規格値を設定し、臨床研究の進展に応じて適切に見直しを行っていくこととした。

iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞浮遊液移植のための臨床研究プロトコル作成については、標準作業手順書（SOP）を作成し、臨床研究プロトコル作成のための情報収集とデータ蓄積して行った。臨床研究の実施計画については、先端医療センター病院と連携し、万全の実施体制を構築することになる。この点については、既に J-TEC をプロジェクト内の重要な位置を占めるパートナーとして招くことで、大きな効果を上げている。

一方、網膜細胞シート移植のためのデバイス基礎技術を確立すべく、プロトタイプを用いて、網膜色素上皮細胞シートの移植を行い、改良を重ねることにより、操作性が向上した改良品を作製した。現在、異なる原理のデバイス開発を並行して進めている。

また、網膜細胞移植後の機能解析が世界的に十分行えていないが、ES/iPS 細胞由来視細胞移植の移植技術開発のため、遺伝子導入によるシナプス形成の確認や移植細胞機能検出の検討・予備実験を行っている。

本研究課題は、上述のようにほぼ計画通りまたは大幅に計画を上回って進捗しており、今後実

施予定の臨床研究の成果が大いに期待される。

(2) 今後の研究に向けて

色素上皮細胞シート培養が計画よりも早期に実現し、前倒しの進捗となっており、臨床ステージへの前臨床研究は当初計画よりも早期に達成することが見込まれる。再生医療製品の開発経験を有する企業から関連情報やノウハウが提供されることにより、研究機関の研究者らの開発経験不足を補いながら進捗した形となっている。このように、産学協同の研究開発体制が臨床応用への大きな推進力を生み高い相乗効果が得られたと言える。今後、全参加機関の一層の連携・協働によりさらなる進展が期待される。

(3) 総合評価

本研究課題は、プロジェクトマネジメントも的確に行われており研究開発は順調に進んでいる。ES細胞を使った複数の治験も進行中であり、今後の臨床試験については万全の態勢で進めていただき、日本がリードするiPS細胞技術を世界に示されんことを期待する。以上の結果から、総合評価をAとする。