

キーワード: iPS細胞、眼発生・再生医学、幹細胞、細胞分化、角膜上皮、再生医療、細胞自律的、移植

【研究成果のポイント】

ヒト iPS 細胞から眼全体の発生再現と角膜上皮組織の作製に成功
～難治性角膜疾患に対する新たな再生医療の開発に期待～

記者発表：3月8日（火）14時@吹田キャンパス

- ヒトiPS細胞から眼全体の発生を再現させる2次元培養系^{※1}を世界で初めて開発
- この培養系で得られる同心円状の帯状構造(SEAM)から機能的な角膜上皮組織を初めて作製
- iPS細胞を用いた角膜上皮再生治療法へのヒトへの応用や、眼の様々な部位の再生医療開発に寄与

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)の西田 幸二教授、林 竜平寄附講座准教授らの研究グループは、ヒト iPS 細胞に対して、細胞自律的^{※2}な分化を促し、眼全体の発生を再現させる2次元培養系を開発しました(図1)。これまでは主に眼の後ろの部分(網膜や網膜色素上皮等)を誘導する技術は報告されていましたが、眼の前の部分(角膜や水晶体等)と後ろの部分(網膜や網膜色素上皮等)の両方を規則正しい配行で誘導できる技術は本成果が世界で初めてとなります。

失明につながるような重篤な角膜上皮疾患に対しては、ドナー角膜を用いた角膜移植術が行われてきましたが、拒絶反応や、ドナー不足の問題も抱えています。これまでにヒト iPS 細胞から角膜上皮細胞自体を分化誘導・単離し、機能的な角膜上皮組織を作り出す技術は確立されていませんでした。

本研究において開発した培養系では、ヒト iPS 細胞から同心円状の4つの帯状構造からなる2次元組織体(self-formed ectodermal autonomous multi-zone: SEAM)を誘導できます。SEAMには発生期の眼を構成する主要な細胞群(角膜上皮、網膜、水晶体上皮等)が特定の部位に出現します。この SEAM の3番目の帯状構造の中から角膜上皮前駆細胞を単離し、機能的な角膜上皮組織を作製することに成功しました。さらに、動物モデルへの移植により、ヒト iPS 細胞由来角膜上皮組織の治療効果を立証できました(図2)。

本研究成果は、iPS細胞を用いた角膜上皮再生治療法のヒトでの応用に大きく貢献すると期待されます。さらに、角膜のみならず、眼の様々な部位の再生医療の開発に寄与する可能性を秘めています。

なお、本研究成果は「Nature」電子版に2016年3月9日(水)18時(英国時間)に掲載予定です。

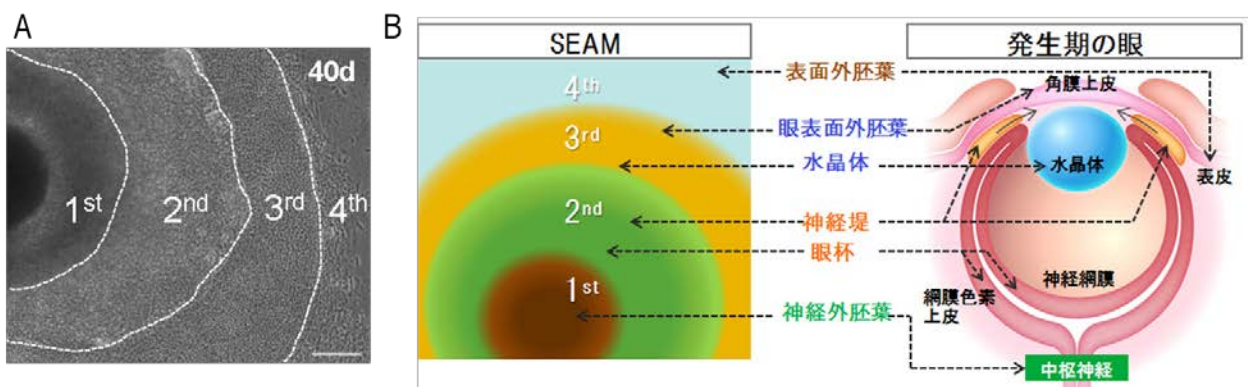


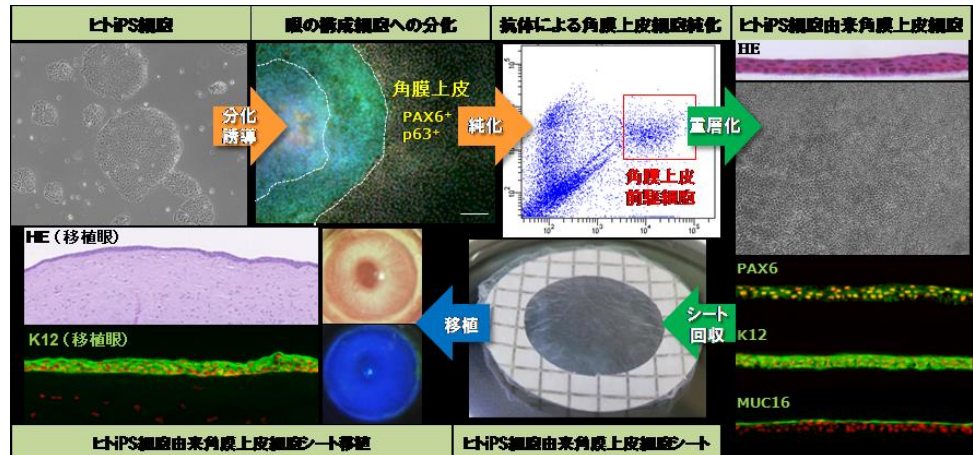
図1 SEAM(self-formed ectodermal autonomous multi-zone)

(A) ヒト iPS 細胞から誘導した SEAM は眼全体の発生の再現で、同心円状の4つの帯状構造からなる。

(B) SEAM の特定の部位に発生期の眼を構成する主要な細胞群(角膜上皮、網膜、水晶体上皮等)が出現する。

図 2. SEAM からの機能的な角膜上皮組織の作製

ヒト iPS 細胞から誘導した SEAM から、角膜上皮前駆細胞を単離した後に、重層化したヒト角膜上皮組織を作製。動物への移植により、ヒト iPS 由来角膜上皮組織が治療効果を持っていることが確かめられた。



❖ 研究の背景

外傷や病気により角膜上皮の幹細胞が失われると、周辺の結膜組織が血管を伴い角膜へ侵入するため、角膜透明性が失われ、失明に至ります。このような重篤な角膜上皮疾患に対しては、同種(他人由来)ドナー角膜(アイバンク眼)を用いた他家角膜移植術が行われてきましたが、拒絶反応のため治療成績は限定的で、またドナー不足の問題も抱えています。西田教授らはこれまで、この問題解決のために、口腔粘膜の上皮細胞を代替細胞として移植する再生治療法(自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植:COMET)を開発し、臨床応用を行ってきました。本治療法により、従来の角膜移植術に比較して良い成績が得られるようになりました。しかし、一方で、長期間観察により、角膜と口腔粘膜の性質差に起因すると考えられる事象が生じるために、COMET の効果は限定的であることが明らかとなりました。例えば、角膜内への血管侵入が生じて角膜が再混濁する例があることなどです。

患者さん自身の細胞から角膜上皮細胞を作成することができれば、この問題を解決できます。ヒト iPS 細胞はあらゆる細胞系列へ分化可能な多能性を持ち、かつ、免疫拒絶を回避可能な自家細胞源にもなりうるため、難治性角膜疾患に対する再生医療のための細胞源として期待されています。しかしながら、これまでヒト iPS 細胞から角膜上皮細胞自体を分化誘導・単離し、機能的な角膜上皮組織を作り出す技術は確立されていませんでした。そこで西田教授らは、角膜上皮細胞自体を得るために、ヒト iPS 細胞を用いた新規角膜再生治療法の開発に取り組んできました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

本研究成果は、iPS 細胞を用いた角膜上皮再生治療法のヒトでの応用に大きく貢献すると期待されます。さらに、SEAM は、これまで不明であった、ヒト眼珠の発生の仕組みを詳細に解析することを可能にするとともに、角膜のみならず、眼の様々な部位の再生医療の開発に寄与する可能性を秘めています。

❖ 特記事項

本研究成果は「Nature」電子版に 3 月 9 日(水)18 時(英国時間)に掲載予定です。

論文タイトル:Co-ordinated ocular development from hiPSCs and recovery of corneal function

著者:林 竜平、石川 幸、佐々本 弦、香取 良祐、野村 直樹、市川 達也、荒木 さおり、相馬 剛至、川崎 諭、関口 清俊、Andrew J. Quantock、辻川 元一、西田 幸二

また、本研究は主に、文部科学省、科学技術振興機構、日本医療研究開発機構による「再生医療実現拠点ネットワークプログラム 再生医療の実現化ハイウェイ」の支援のもと実施されました。

Press Release

❖ 用語説明

- ※1 **2次元培養系**: 培養皿上で細胞を単層で培養する手法を2次元培養(2D culture)といいます。これに対して、縦方向の厚みを持たせて細胞を培養する手法を3次元培養(3D culture)といいます。
- ※2 **細胞自律的**: 細胞に何か(分化や増殖など)が起こるのに、他の細胞やその他の因子の助けが必要ではなく、その細胞自身だけで「ことが起こる」ことを、細胞自律的といいます。

❖ 記者発表のお知らせ

本件に関して **3月8日(火)14時から大阪大学吹田キャンパス医学系研究科附属最先端医療イノベーションセンター棟4階会議室C**にて記者発表を行います。 **是非とも取材方よろしくお願ひ申し上げます。**

発表者:大阪大学大学院医学系研究科 西田 幸二教授、辻川 元一寄附講座教授、林 竜平寄附講座准教授

スケジュール :14時00分～研究内容報告(スライドを用いて説明いたします。)

14時30分～質疑応答



<記者発表会場>
最先端医療イノベーション
センター棟
4階会議室C

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)教授 西田 幸二(にしだ こうじ)

TEL: 06-6879-3451

E-mail: knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

教室ホームページ: <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/>

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 戦略推進部 再生医療研究課

TEL:03-6870-2220

E-mail:saisei@amed.go.jp