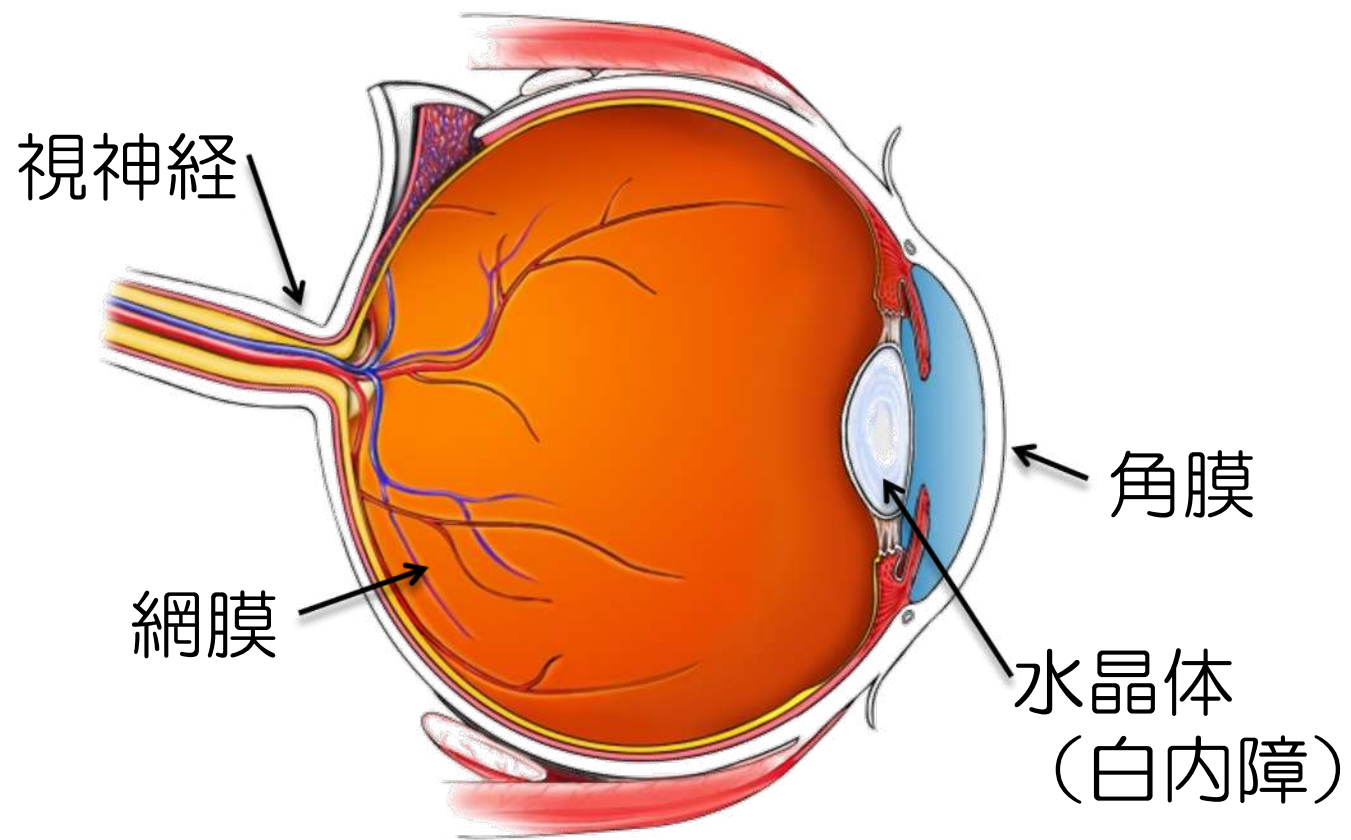


眼科領域における最新再生医療研究

慶應義塾大学医学部眼科学教室
榛村重人

眼の構造



視覚

- ▶ 五感による情報の80%以上
- ▶ 日本における中途失明の三大疾患
 - ▶ 緑内障
 - ▶ 糖尿病網膜症
 - ▶ 網膜色素変性症

一部予防可能だが、進行例は治療不可能



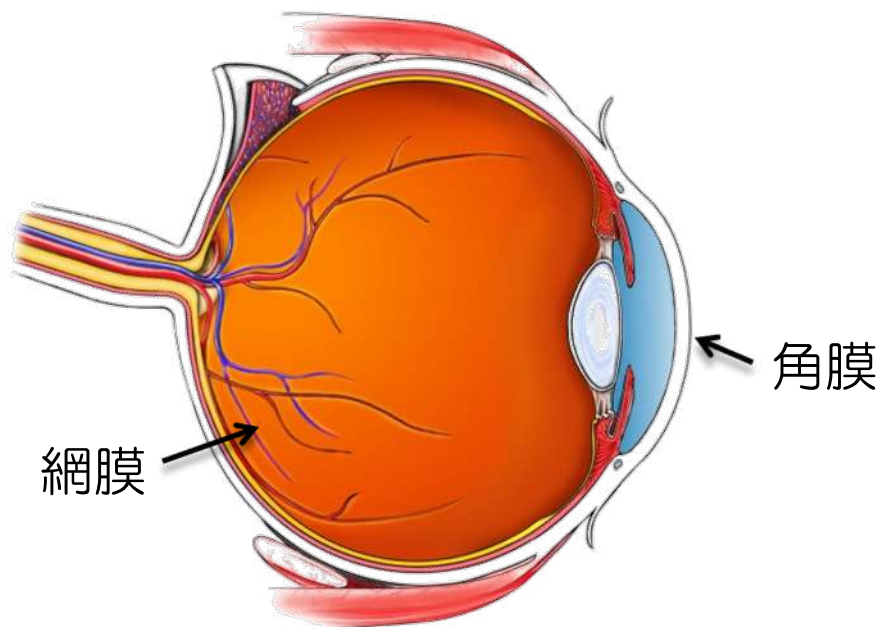
眼科領域の再生医療

治療法のない病気

- ▶ 黄斑変性症
- ▶ 網膜色素変性症

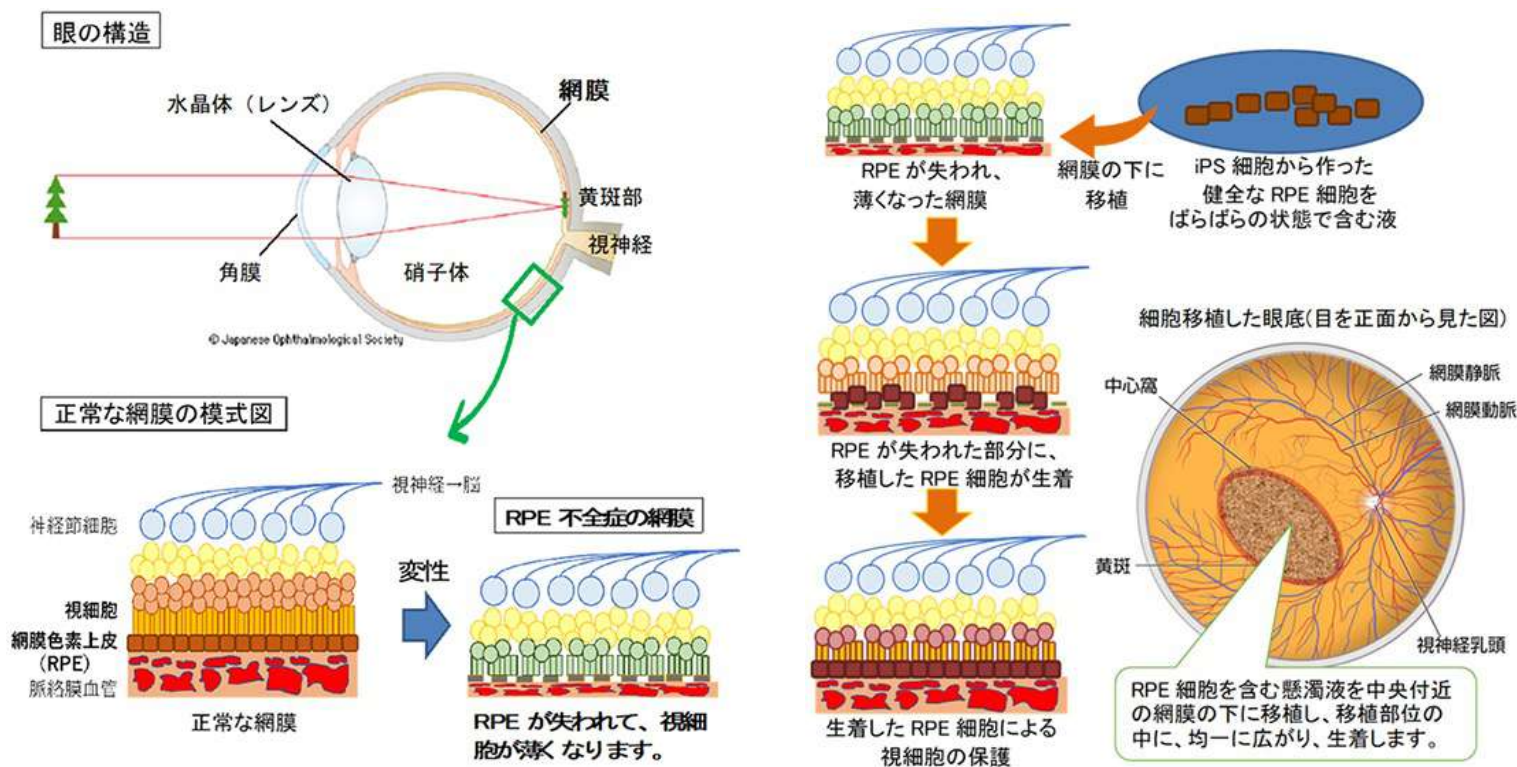
既存療法のある病気

- ▶ 角膜上皮幹細胞疲弊症
- ▶ 水疱性角膜症



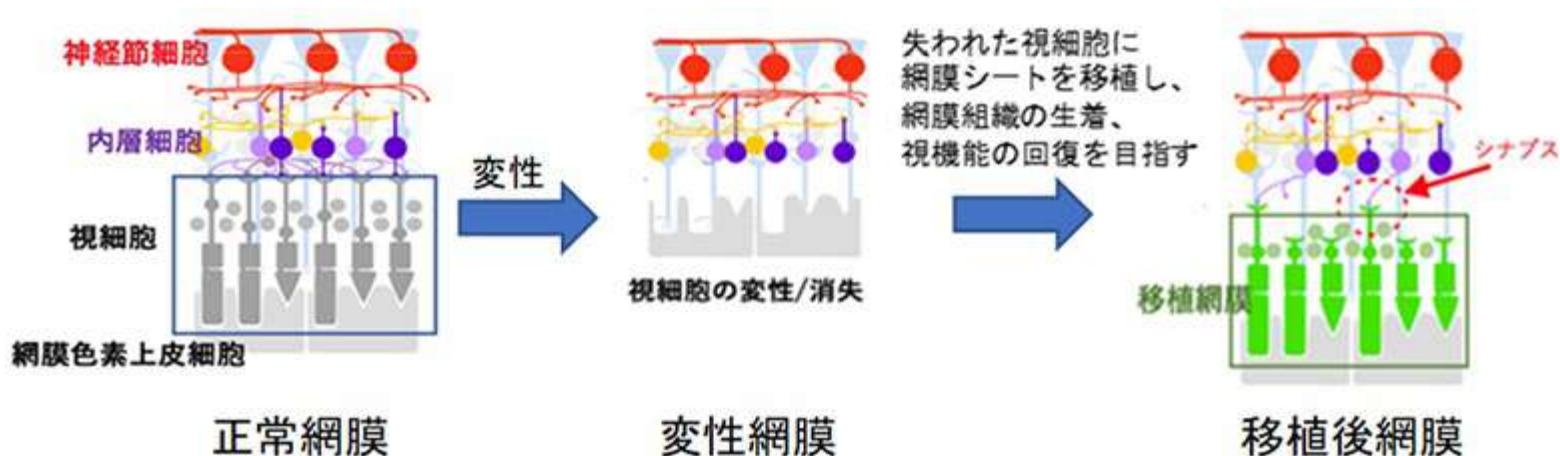
黄斑変性症

- ▶ 理化学研究所・神戸市立神戸アイセンター病院
- ▶ 同種（ヒト）iPS細胞由来網膜色素細胞懸濁液移植



網膜色素変性症

- ▶ 神戸市立神戸アイセンター病院
 - ▶ 網膜色素変性に対する同種（ヒト）iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

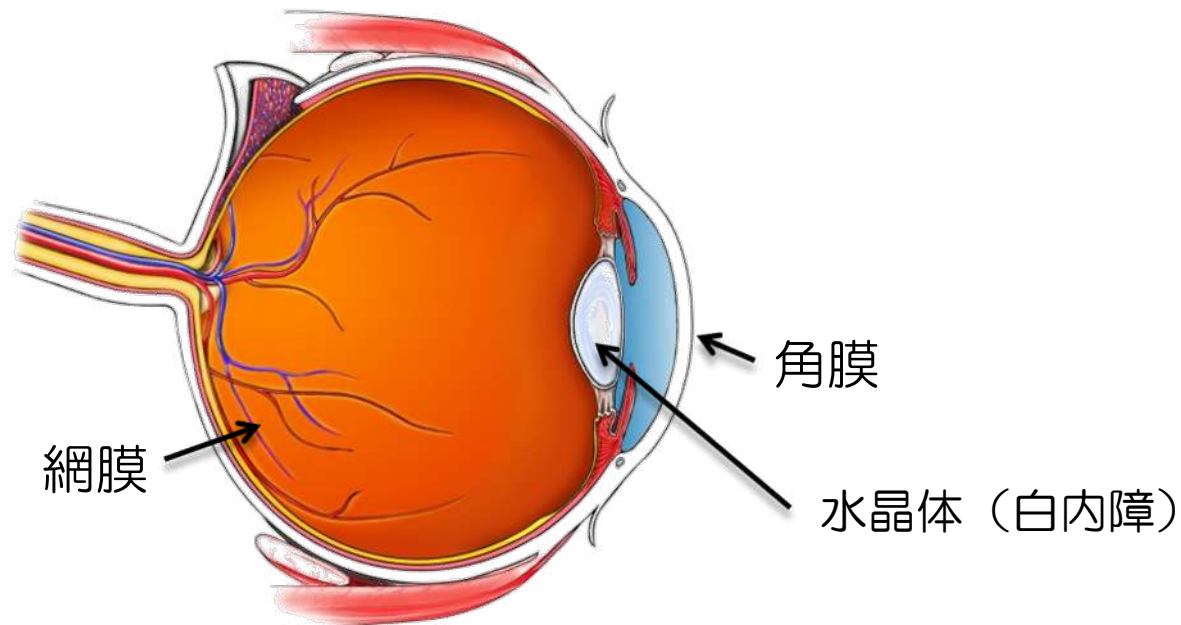
眼科領域の再生医療

治療法のない病気

- ▶ 黄斑変性症
- ▶ 網膜色素変性症

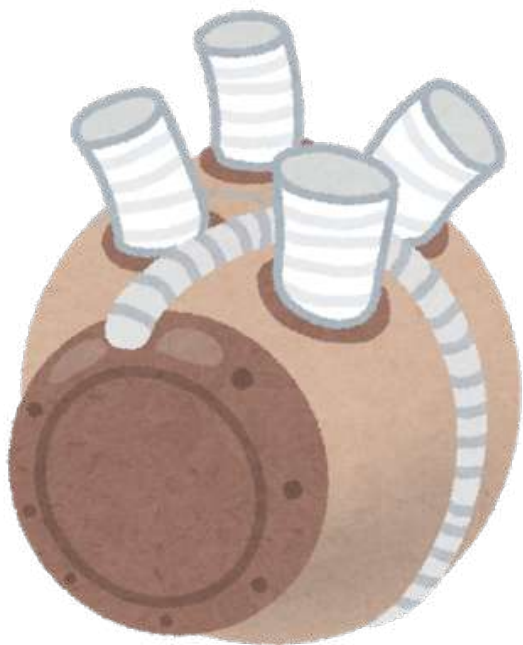
既存療法のある病気

- ▶ 角膜上皮幹細胞不全
- ▶ 水疱性角膜症

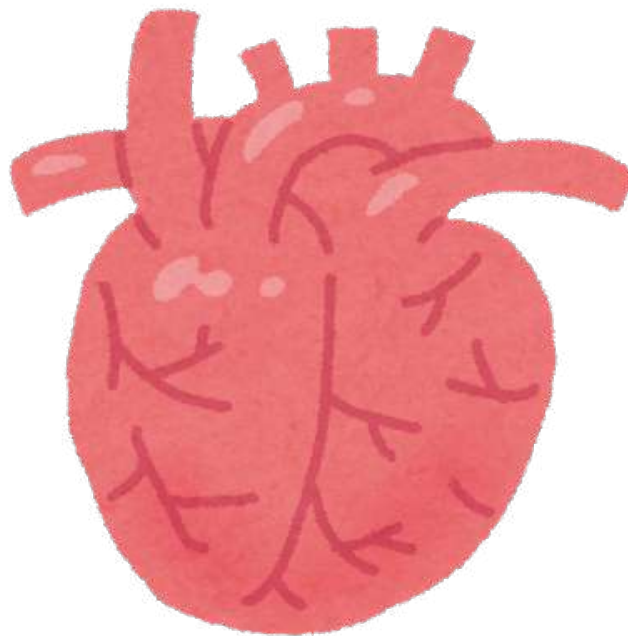


未来の医療

人工臓器



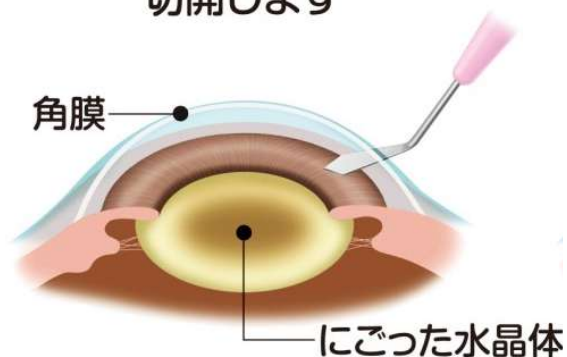
再生医療



白内障の人工水晶体

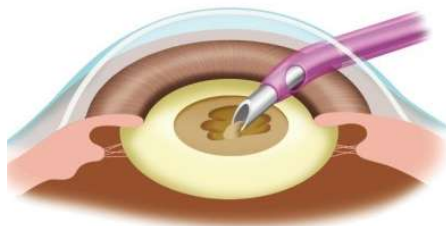
1

切開します



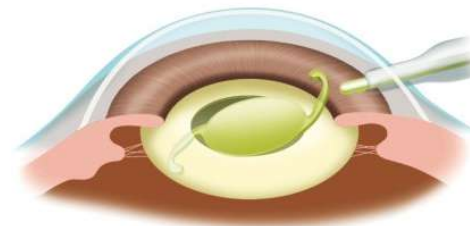
2

にごった水晶体を碎いて
吸い出します



3

眼内レンズを挿入します



眼内レンズとは？

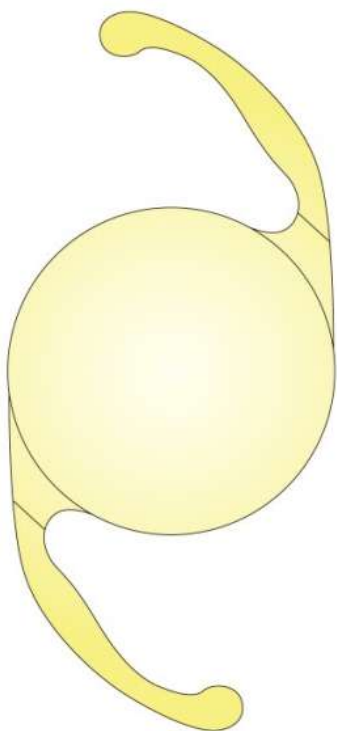
吸い出した水晶体の
代わりとなる人工水晶体です

水晶体の働き

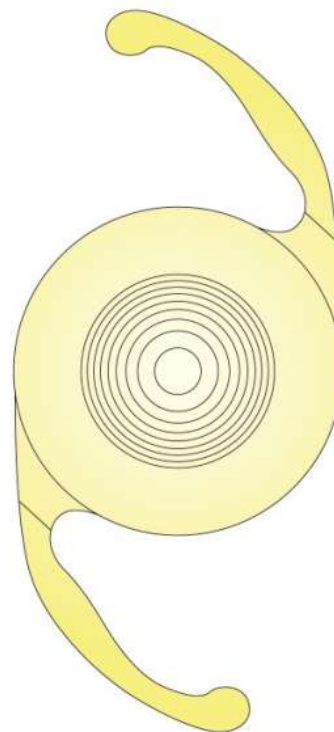
1. ピントをあわせる（屈折）
2. ピントの距離をかえる（調節）

人工水晶体（眼内レンズ）

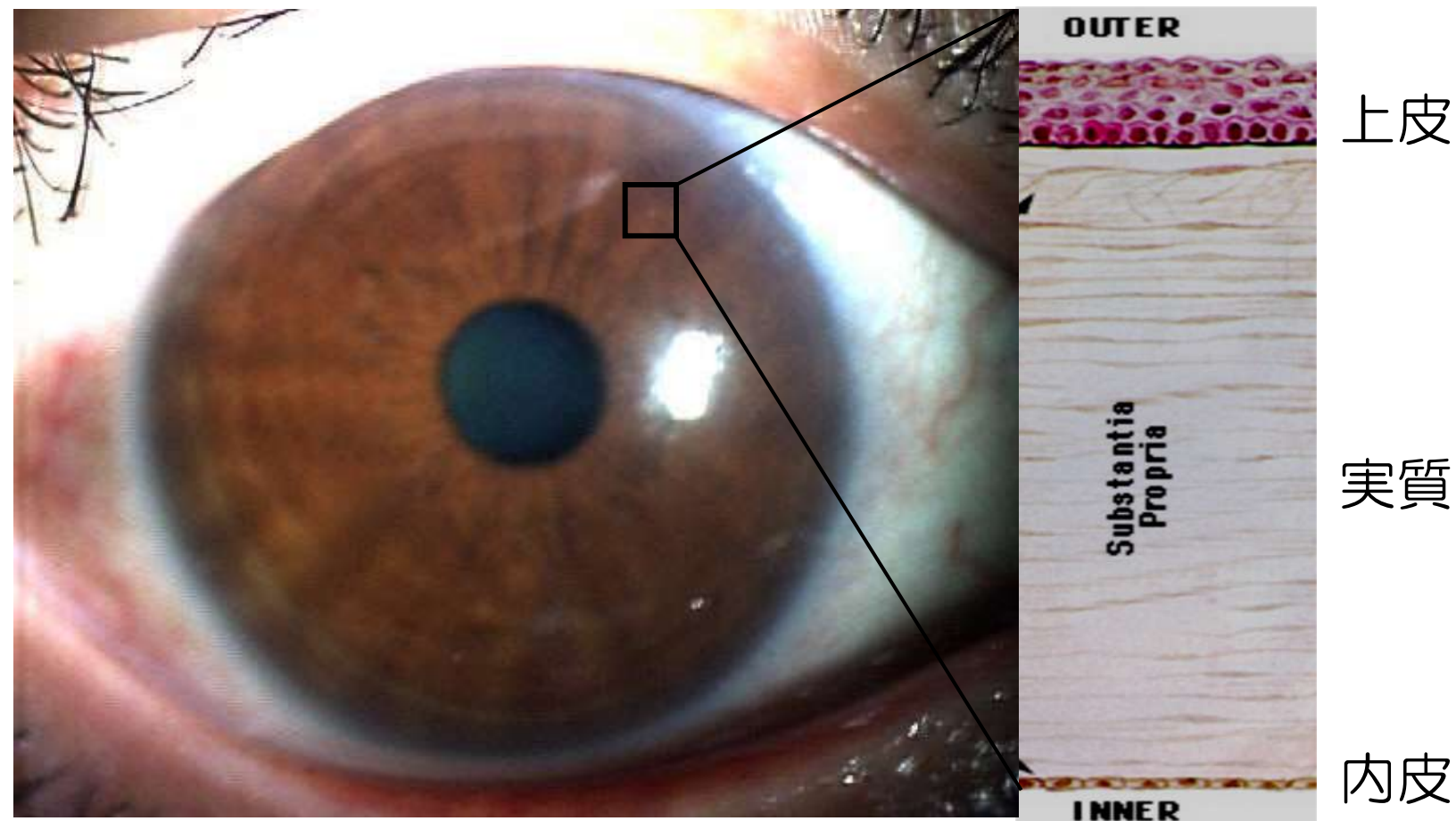
単焦点 ピントが合う距離が1つ



多焦点 ピントが合う距離が複数



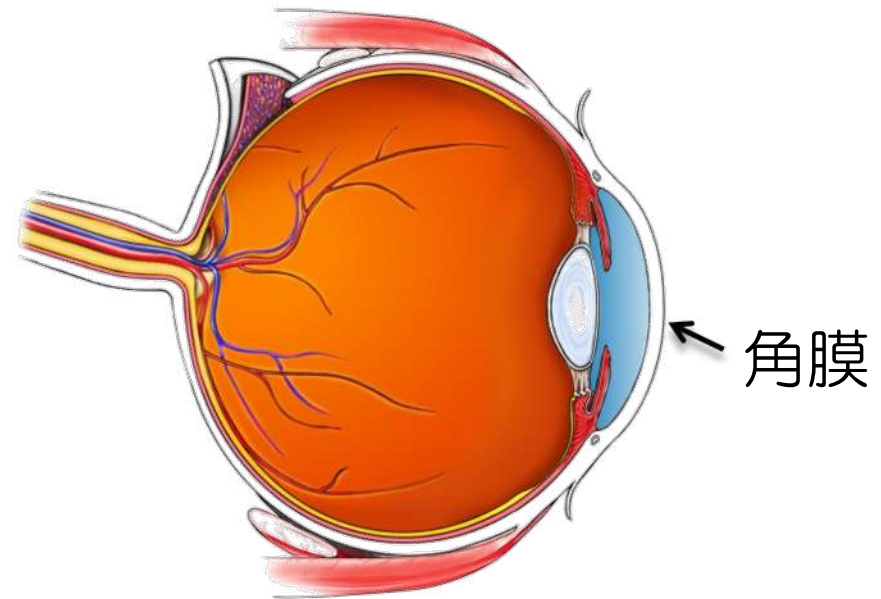
角膜は人工的にできない？



▶ 角膜は3層構造をもつ複雑な組織

角膜失明者

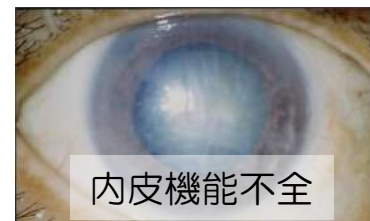
- ▶ 世界中で約1千万人
- ▶ 網膜・神経が正常であれば、治療可能
- ▶ 角膜移植は最も頻繁に行われている移植医療



角膜疾患

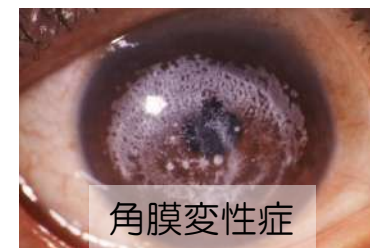
▶ 角膜内皮機能不全

- ▶ 水疱性角膜症



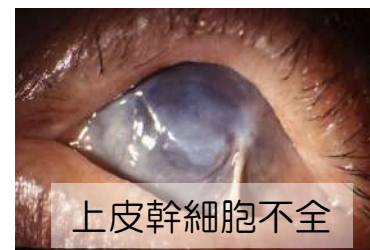
▶ 角膜実質混濁

- ▶ 手術・外傷
- ▶ 遺伝疾患
- ▶ 感染後



▶ 角膜上皮幹細胞不全

- ▶ 遺伝疾患
- ▶ 自己免疫疾患
- ▶ 化学傷・熱傷



▶ 重症ドライアイ（涙腺機能不全）

- ▶ 自己免疫疾患
- ▶ シェーグレン症候群

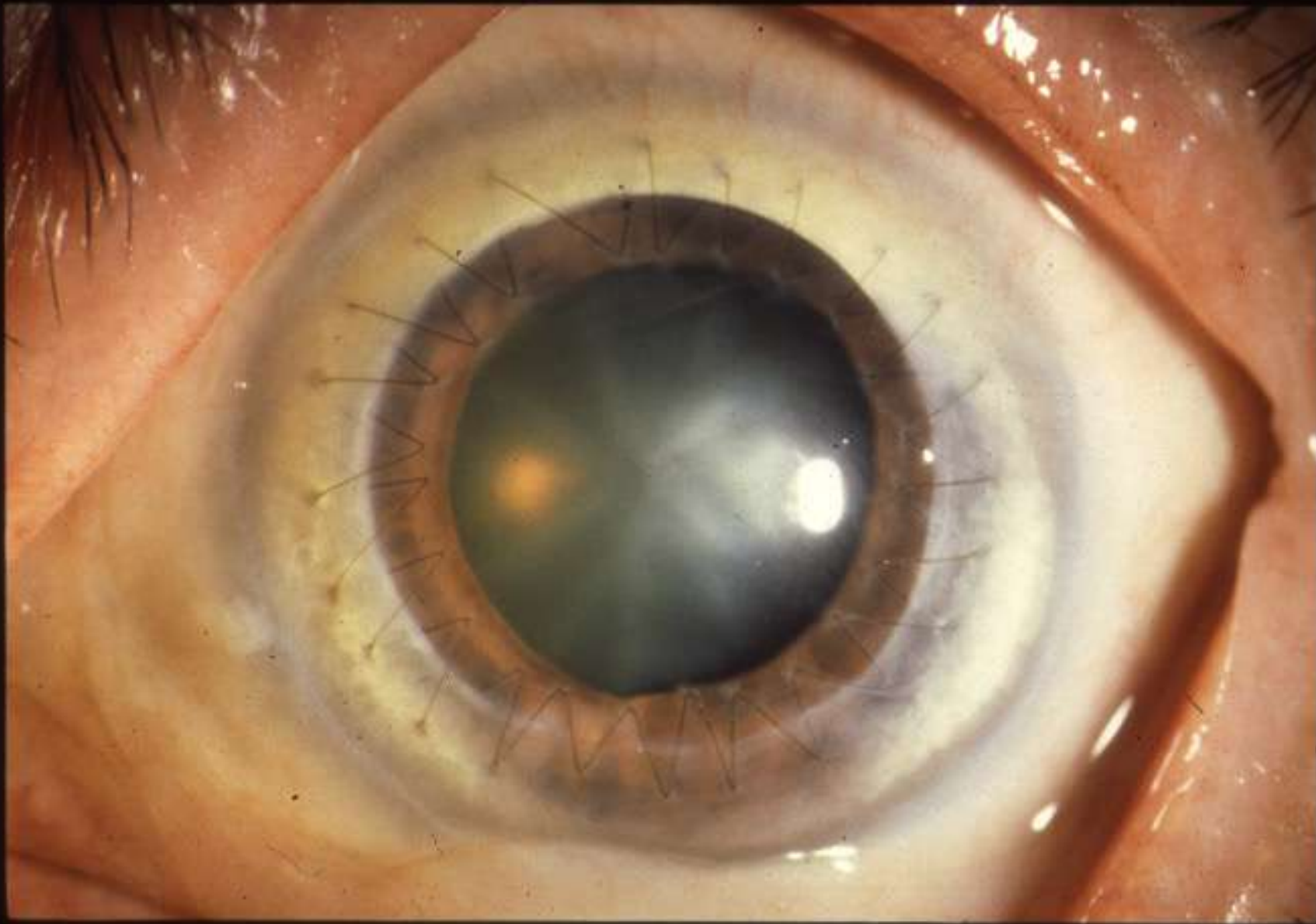


Eduard Zirm (1887-1944)



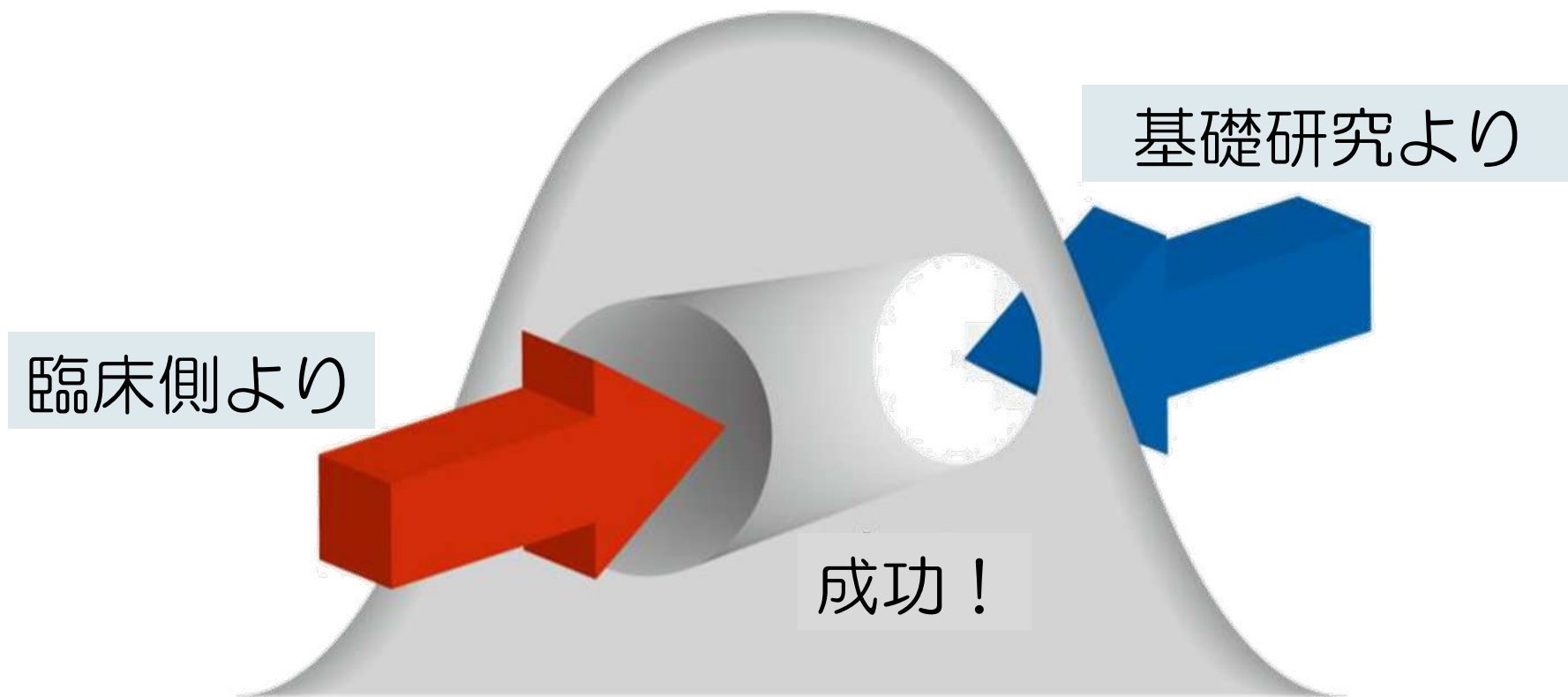
1905に最初の全層角膜移植に成功！（日露戦争の頃）





▶ 全層角膜移植：100年以上もあまり技術は進歩していなかった！

再生医療実現化への戦略



今期待されている角膜の再生医療

角膜
上皮

培養細胞
シート移植

培養細胞
iPS細胞

角膜
内皮

培養細胞注入

培養細胞
iPS細胞



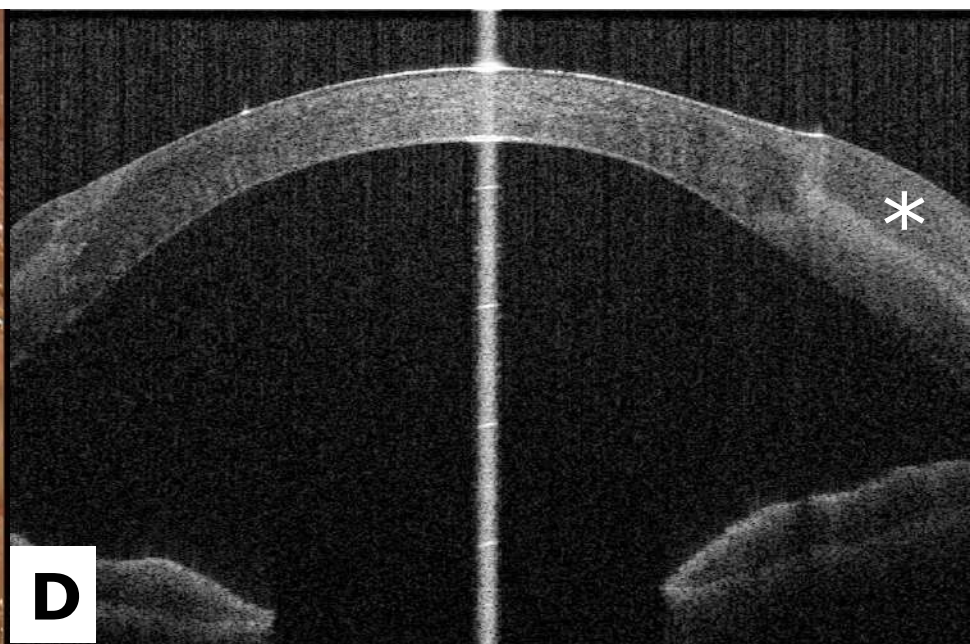
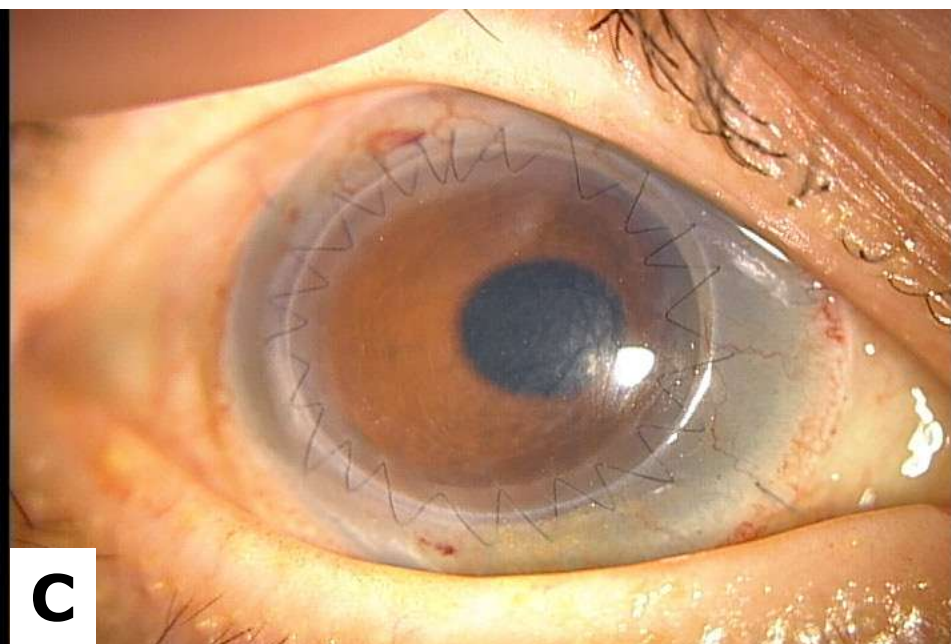
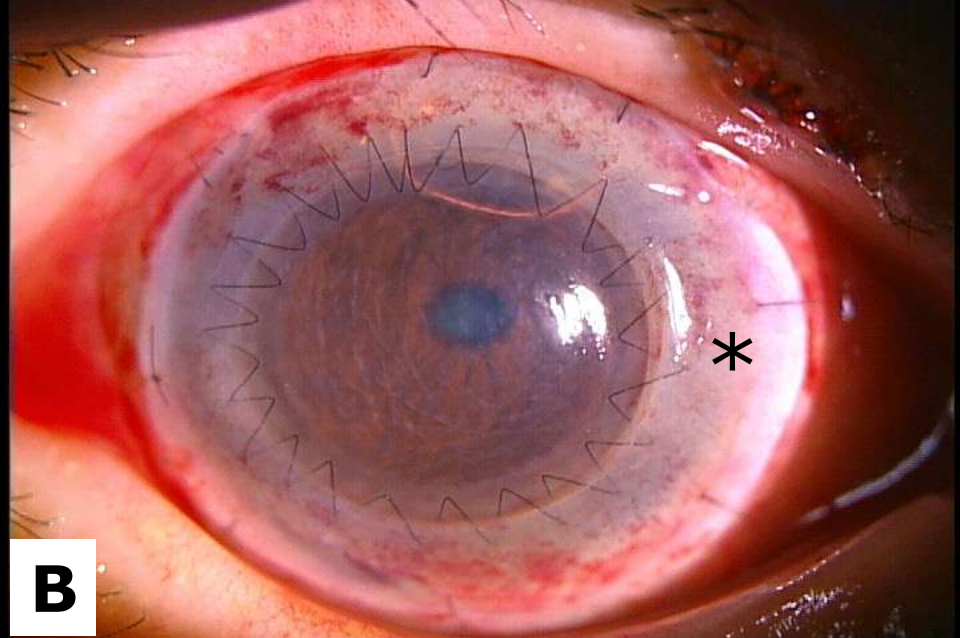
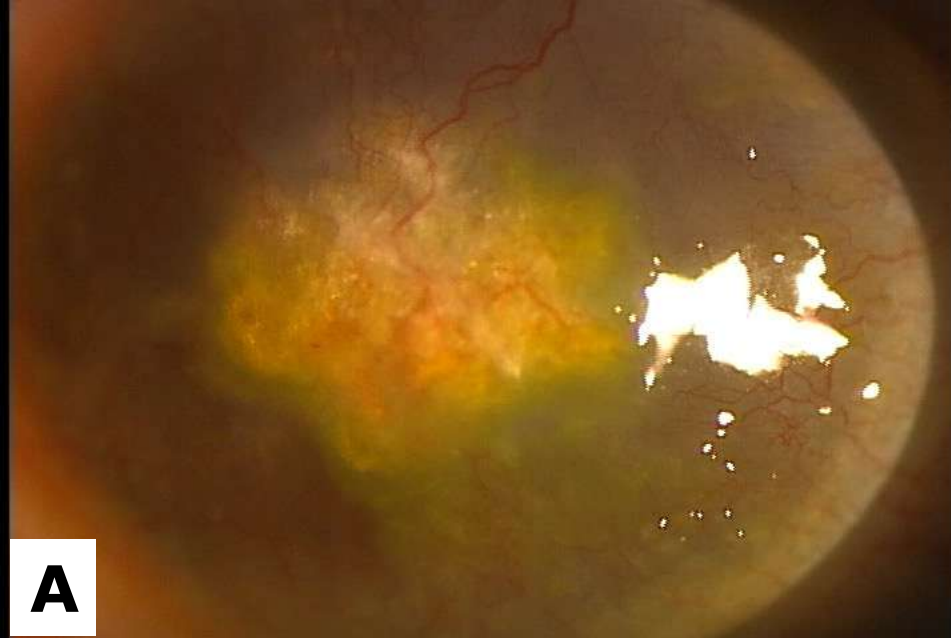
角膜上皮



上皮

実質

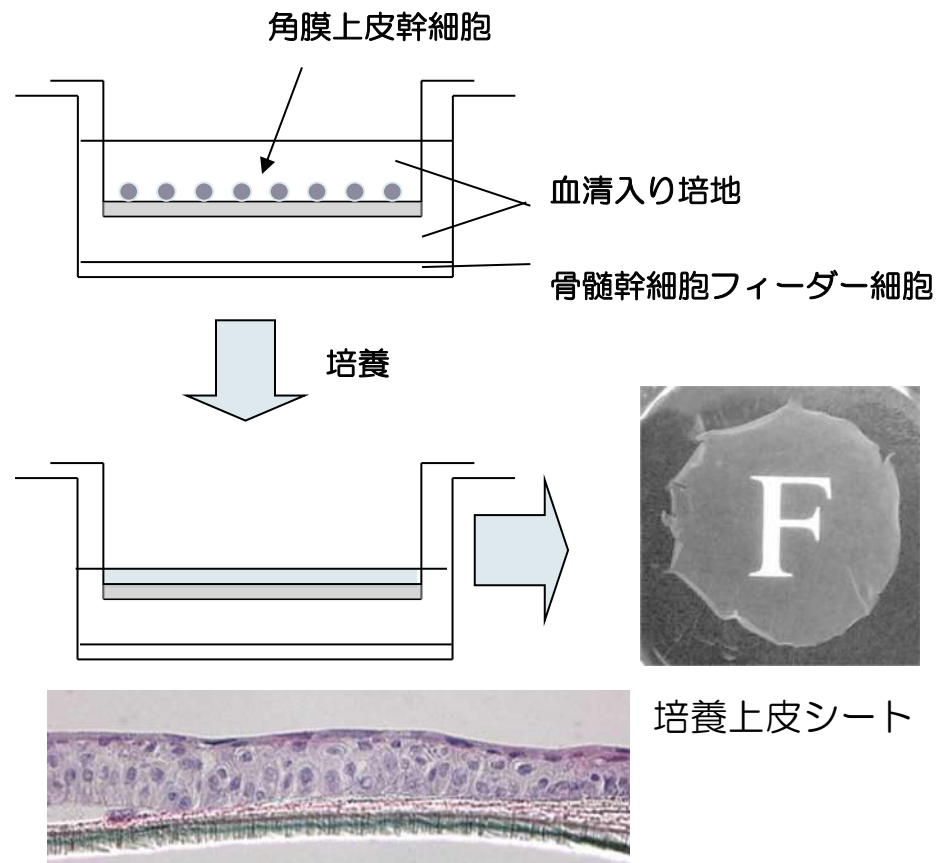
内皮



角膜移植＋幹細胞移植

Tsubota, , Shimmura et. al. N Eng J Med 1999

角膜上皮幹細胞疲弊症



細胞調整室(CPC)



一次更衣室



二次更衣室



監視カメラ



2人体制で培養



手指細菌検査

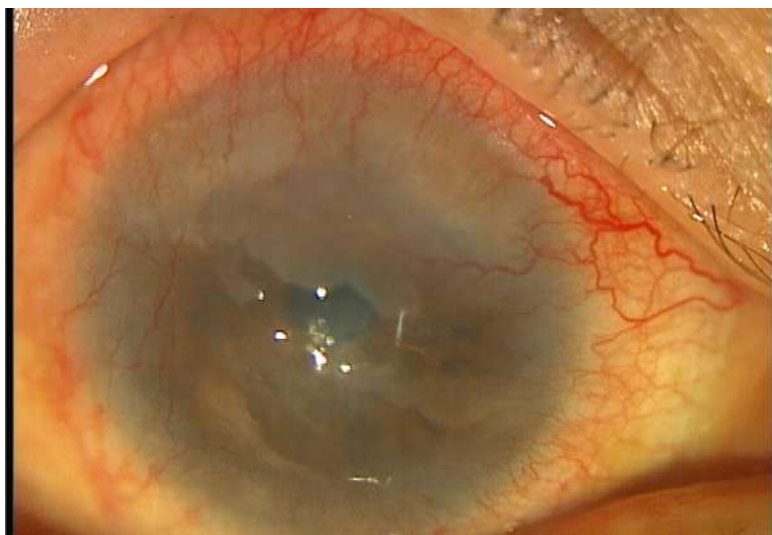


落下菌検査

培養角膜上皮シート移植

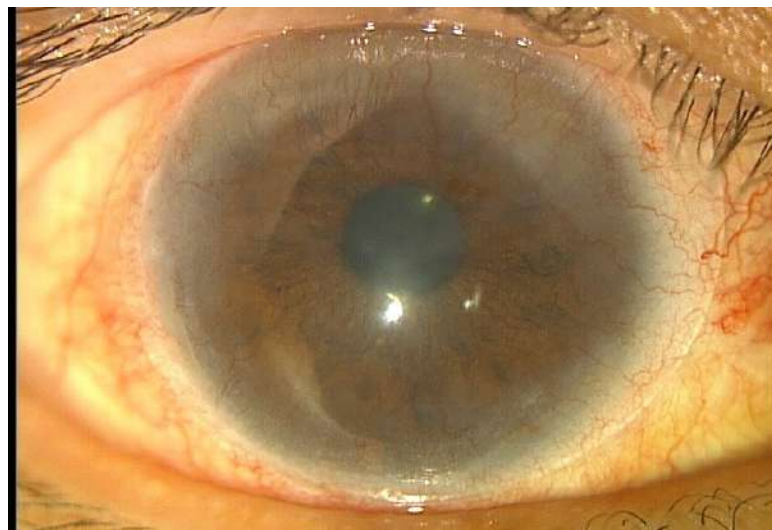
術前

視力(0.07×+4.25)



術後

視力(1.0× c-1.00 Ax75°)

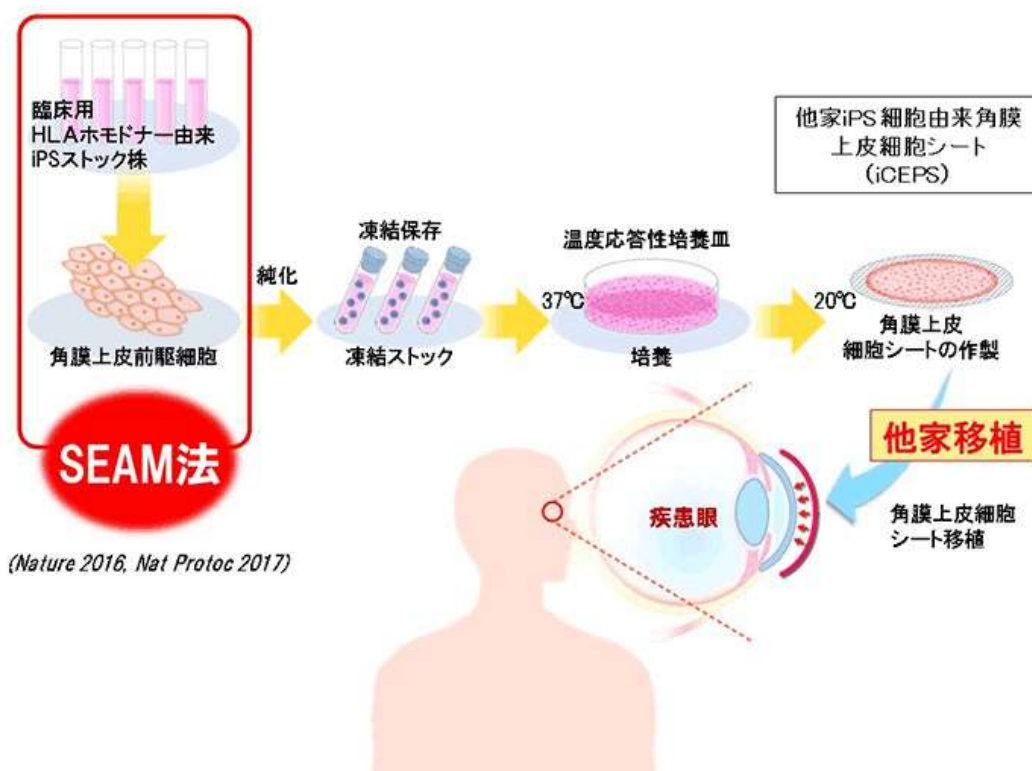


ヒト幹細胞臨床研究指針承認

- H21年1月21日大臣意見・厚労省発医政0191004号
- H25年1月31日大臣意見・厚労省発医政1031第4号

角膜上皮幹細胞疲弊症

- ▶ 大阪大学眼科学教室
 - ▶ 同種（ヒト）iPS細胞由来角膜上皮シート移植



角膜内皮



上皮

実質

内皮

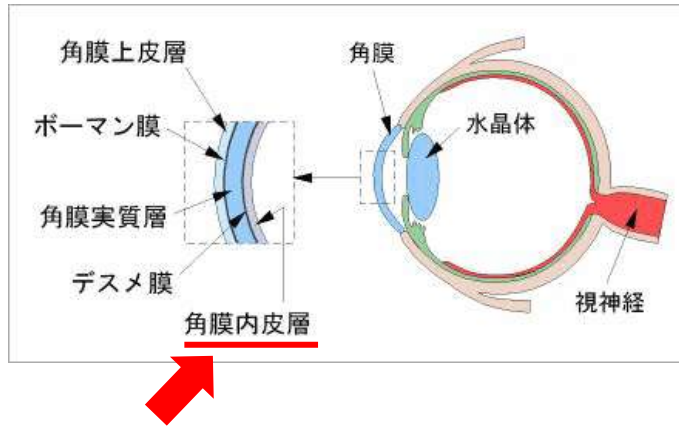
角膜内皮障害

- ▶ 水疱性角膜症
 - ▶ 医原性
 - ▶ 再移植
 - ▶ フックス角膜変性症
 - ▶ その他

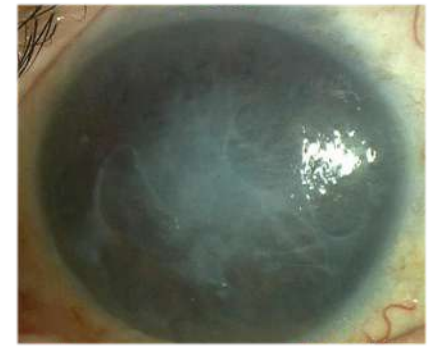
- ▶ 米国症例数
 - ▶ 28,950例
 - ▶ 日本はドナー不足によりおよそ1/10未満
 - ▶ 日本における角膜移植の総数は年間2,500 – 3,000件



水疱性角膜症：角膜移植適応症例の**50%以上**を占める代表的な**角膜失明**疾患



正常



水疱性角膜症患者

原因

遺伝：Fuchs角膜内皮変性症
内眼手術：白内障・緑内障など

水疱性角膜症

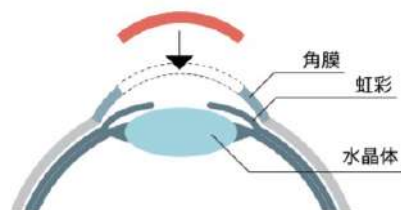
角膜内皮細胞減少に伴うポンプ機能・
バリア機能低下により、浮腫性混濁
(写真右) をきたした状態

角膜内皮は生後再生能がなく、角膜移植が唯一の治療法
全世界で移植待機患者は**1,300万人** (Gain, P. *JAMA Ophthalmol.* 2016)

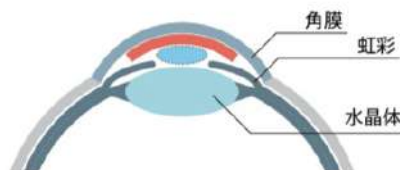
既存治療との比較：より簡便・低侵襲な手技

既存治療

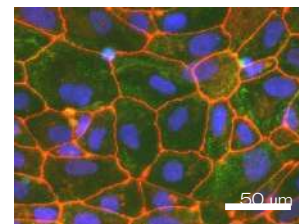
全層角膜移植



角膜内皮移植

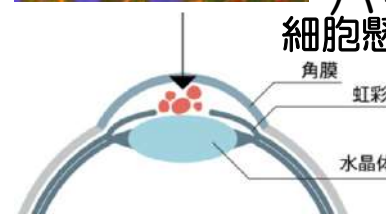


CLS001 細胞懸濁液移植



ATP1A1;
ポンプ機能
ZO-1;
バリア機能

細胞懸濁液注入
8x10⁵
cells/eye



手技： 移植片を全周縫合

移植片を内圧で接着

代替細胞を重力で生着

合併症： 拒絶反応 8-40%
緑内障 27%
感染症 2-12%

拒絶反応 <10%
緑内障 0-54%
感染・ドナー汚染≒1%*

拒絶反応 <10% (想定)

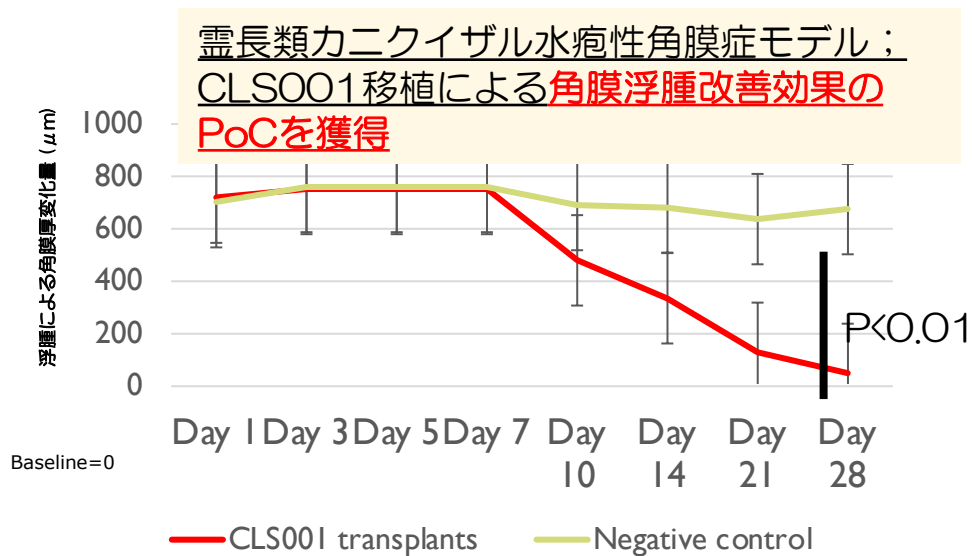
その他： 乱視≒100%

接着不全 1-26%

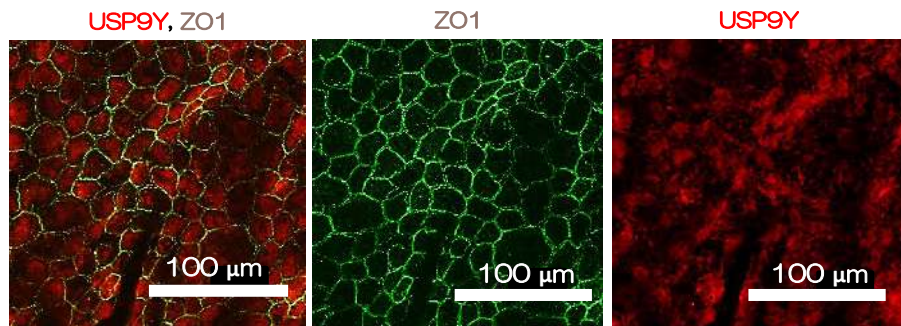
術後3時間うつ伏せ

*Fontana, L. Br J Ophthalmol, 2019

凍結保存のCLS001による前臨床試験



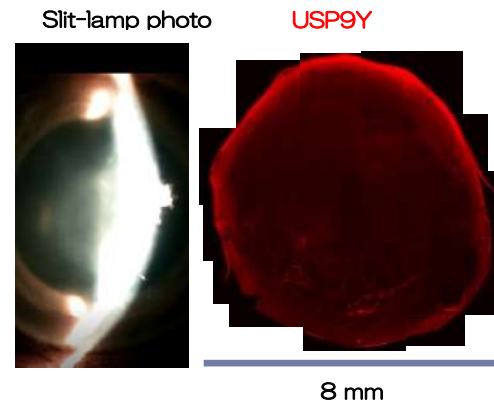
CLS001 移植眼 Day 28



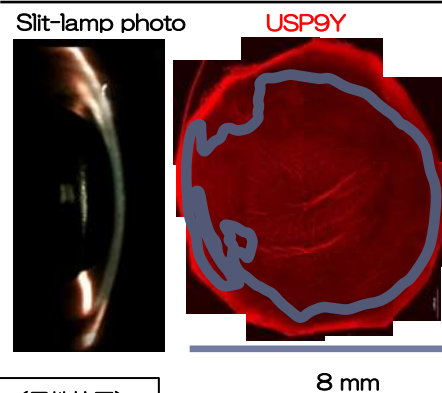
生着した細胞のZO1染色（バリア機能）を確認

USP9Y：移植細胞マーカー（男性抗原）

陰性対象 Day 28



CLS001 移植眼 Day 28



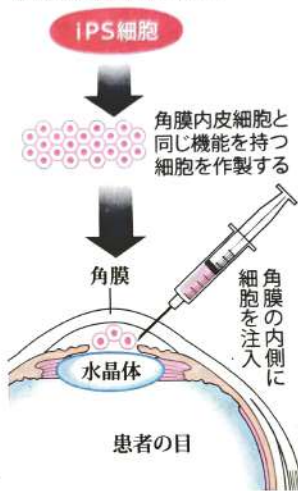
Hatou, Shimmura et al, 2021 *Stem Cell Res*

iPS由来角膜内皮代替細胞

iPS角膜 移植了承

厚生労働省の再生医療等評価部会は30日、iPS細胞（人工多能性幹細胞）から作った角膜内皮細胞とつくる細胞を作製する「水疱性角膜症」の患者に移植し、視力の回復を図る慶応大の臨床研究計画を大筋で了承した。この病気の患者にiPS細胞由来の細胞を移植するのは世界初という。来春にも患者に移植される予定だ。慶応大の研究チームが6月に申請していた。水疱性角膜症は、外傷などで角膜内皮細胞が減少して角膜が濁り、視力が低下する病気だ。患者は国内に約1万人いるとされる。チームによると、根本的な治療は角膜移植しかない。計画では、京都大から提供を受けた第三者のiPS細胞から、角膜内皮細胞と同じ機能を持つ細胞を作製し、患者の角膜の内側に約80万個を注入する。角膜の濁りが取れ、視力回復が見込まれる。患者3人を対象に実施し、1年間かけて安全性や有効性を確認する。既存の角膜移植に比べ、合併症を減らせる可能性もあるという。

iPS細胞を使った
水疱性角膜症の治療



慶大チーム申請に厚労省

【岩崎歩】

iPS角膜治療 来春実施へ
慶大計画、厚労省部会が了承
人工多能性幹細胞（iPS細胞）から作った目の角膜の細胞を、角膜が混濁して視力が低下する水疱性角膜症の患者に移植し治療する慶応大の榎村重人准教授らの臨床研究について、厚生労働省の部会は30日、計画を了承した。チームは、来春に最初の移植を実施したいとしている。

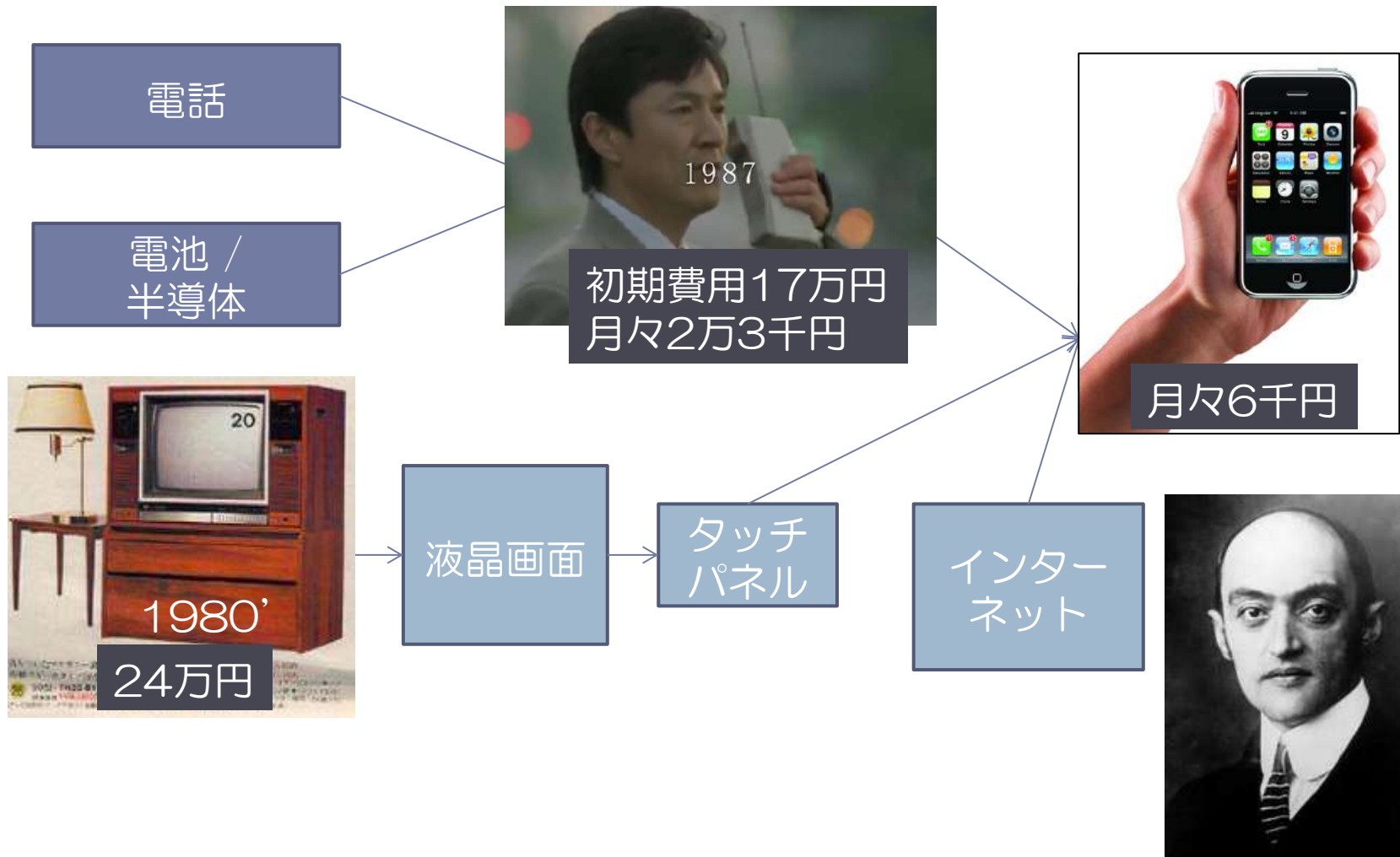
角膜は、目の内側の表面に角膜内皮細胞が薄い膜をつくり、目の内部から角膜にしみ込む水分を排出するポンプの役割を果たしている。水疱性角膜症は、この細胞が減少し、角膜が過剰に水分でむくみ濁る病気。治療法は角膜移植だが、提供数が少ない上、効果がないケースもある。臨床研究の対象は、角膜移植を行っても再発した重症患者3人。京都大が健康者の血液を採取し作製したiPS細胞から、角膜内皮細胞とほぼ同じ機能を持つ細胞を作り、角膜の下に注射する。1年程度かけて安全性や有効性を確認する。角膜移植に比べ、患者の体の負担が少ないという。計画は、5月に慶応大の有識者委員会による事前審査で了承され、6月に厚生労働省の部会に申請していた。

移植があるのに、なぜiPS細胞？



意志のあるところには方法がある（リンカーン）

Trend is fate, that cannot be changed (否定してもトレンドは変えられない)



角膜再生医療の将来

- ▶ 患者さんごとに病気の状態を把握する
- ▶ ドナーに依存しない細胞供給源を確保
 - ▶ 幹細胞バンク
 - ▶ iPS細胞
- ▶ 手術
 - ▶ 侵襲が少ない術式を選択
 - ▶ 細胞移植



謝辞

角膜細胞生物学グループ

羽藤晋	許斐健二
比嘉一成	宮下英之
稲垣絵海	吉田悟
清水翔太	大本雅弘
ロベルト・ルシュ	久保田みゆき
坂倉早紀	山添克弥
佐矢野智子	山崎梨沙
庭野博子	藤井翔太
麻生くみ	平山雅敏
谷口ヒロ子	山下和哉
	安田実幸
	関口友美

慶應義塾大学眼科学教室

坪田一男
小川葉子
清水映輔
佐藤真理

木下茂（京都府立医科大）
西田幸二（大阪大学）
小泉範子（同志社大学）
奥村直毅

