

眼の幹細胞研究と再生医療



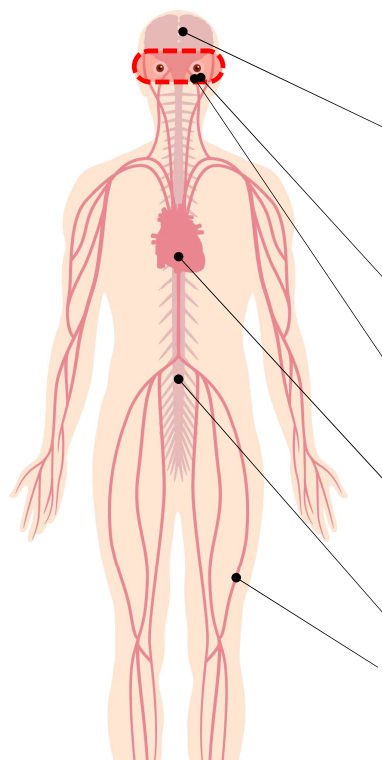
大阪大学大学院医学系研究科
脳神経感覚器外科学（眼科学）・教授

大阪大学 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点
(PRiMe)・拠点長

西田 幸二

iPSC再生医療の実装の正念場

iPS細胞を使った主な臨床研究や治験



対象	移植するもの	患者への初移植	最近の動き
パーキンソン病	神経前駆細胞	18年	京都大 治験終了
			住友ファーマ 承認申請を準備中
網膜の病気	網膜色素上皮	14年	住友ファーマ 治験中
			神戸アイセンター病院 臨床研究中
角膜の病気	角膜上皮	19年	大阪大 臨床研究終了
			レイメイ 治験準備中
虚血性心疾患	心筋シート	20年	大阪大 治験終了
	心筋球	22年	クオリプス 承認申請
脊髄損傷	神経前駆細胞	21年	ハートシード 治験中
血小板減少症	血小板	19年	慶應大 臨床研究中。4人に移植完了
			メガカリオン 治験終了

臨床研究データベース「JRCT」などから。
1型糖尿病、軟骨損傷、頭けい部がん、卵巣がんなどでも取り組まれている

第三幕

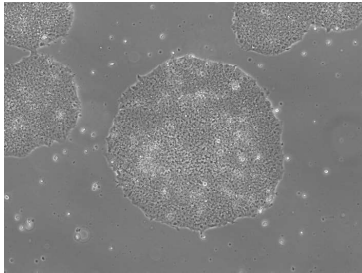
大阪大学 iPS細胞/東北大学 iPS細胞 Osaka University iPS cells/ Tohoku University iPS cells

眼オルガノイド(SEAM)の開発

同心円状の帯状構造の形成

SEAM (self-formed ectodermal autonomous multi-zone)と命名

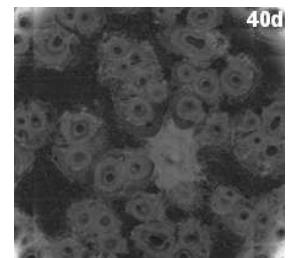
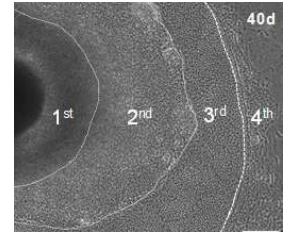
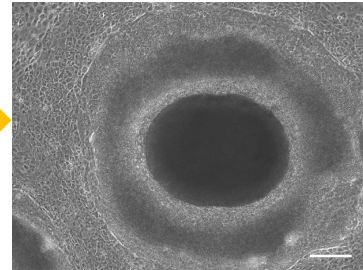
ヒトiPS細胞コロニー



○特別な成長因子を含まない必要最小限の分化培地

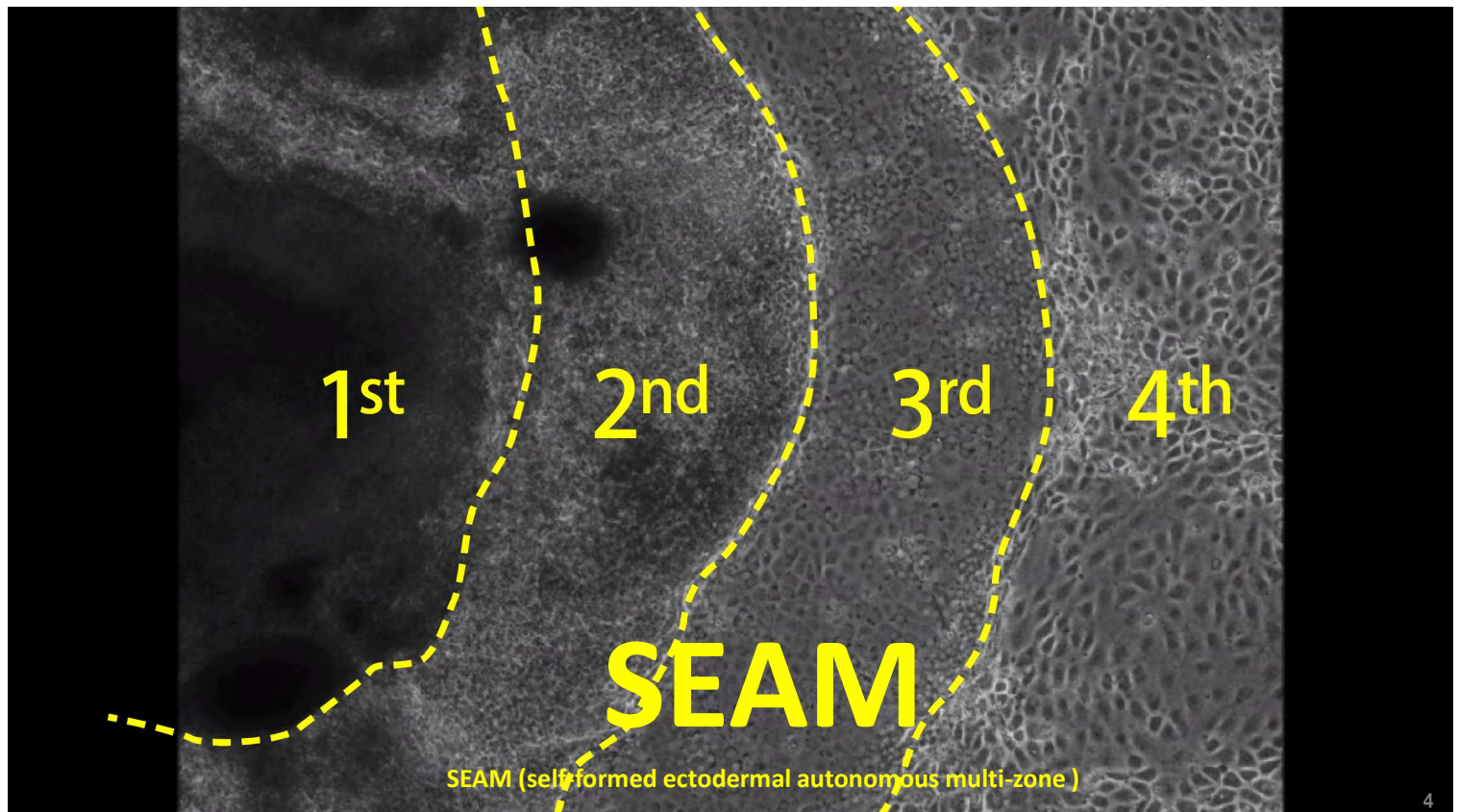
自律的分化(自己組織化)

○適切な足場ECM: Laminin511 ($\alpha 5, \beta 1, \gamma 1$)-E8 fragment

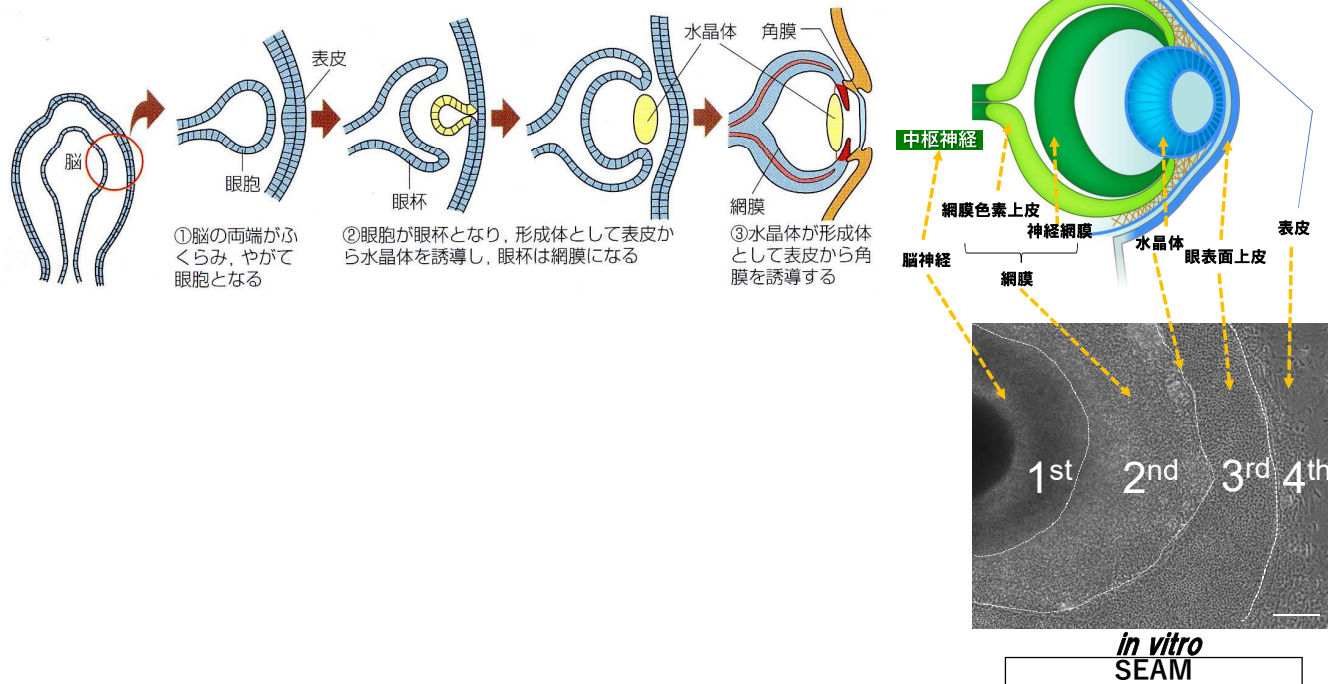


複雑な眼組織発生を模倣した眼オルガノイド

Hayashi R, Nishida K et al.
Nature 2016



眼の発生とSEAM

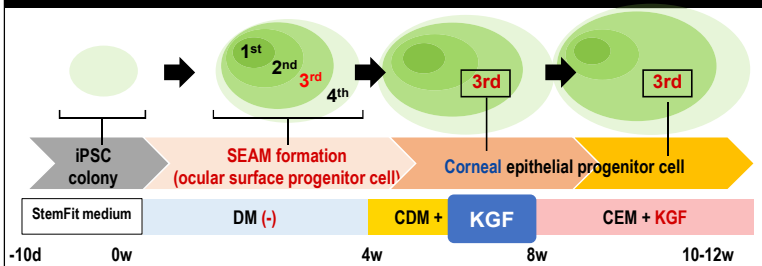


5

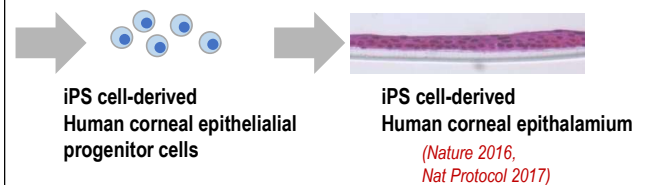
SEAMからヒト角結膜オルガノイドの誘導

Generation of human cornea and conjunctiva organoids from SEAM

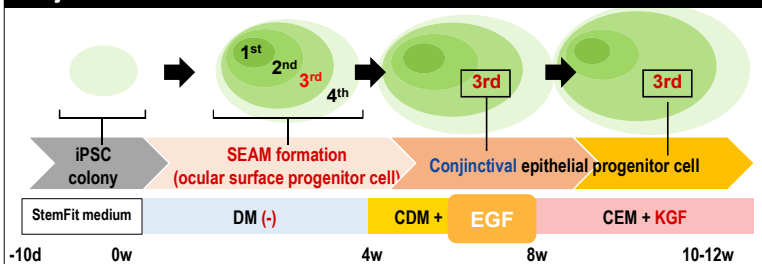
Corneal differentiation induction method



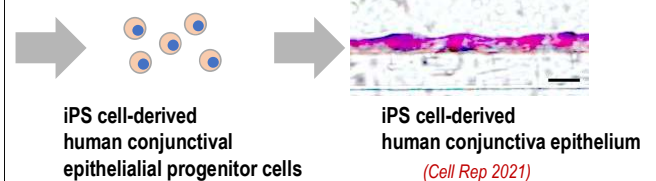
human corneal organoid



Conjunctival differentiation induction method



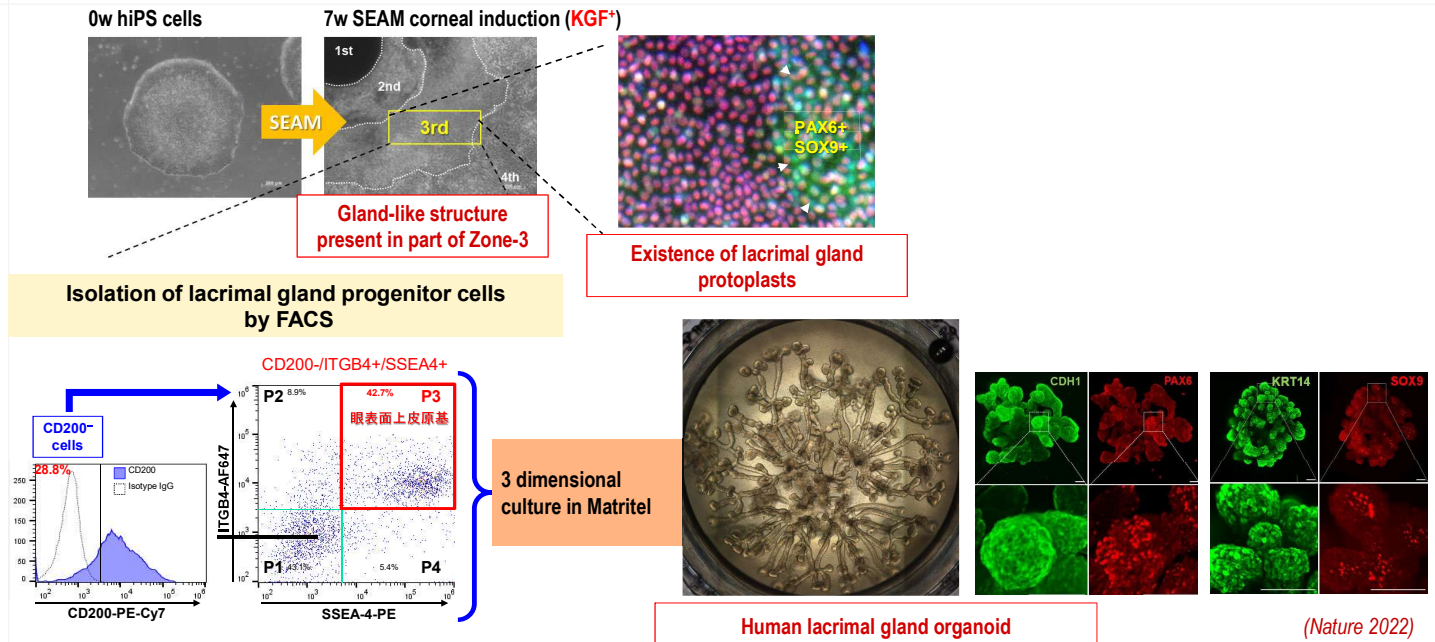
human conjunctiva organoid



6

SEAMからのヒト涙腺オルガノイドの作製

Generation of human lacrimal gland organoid from SEAM



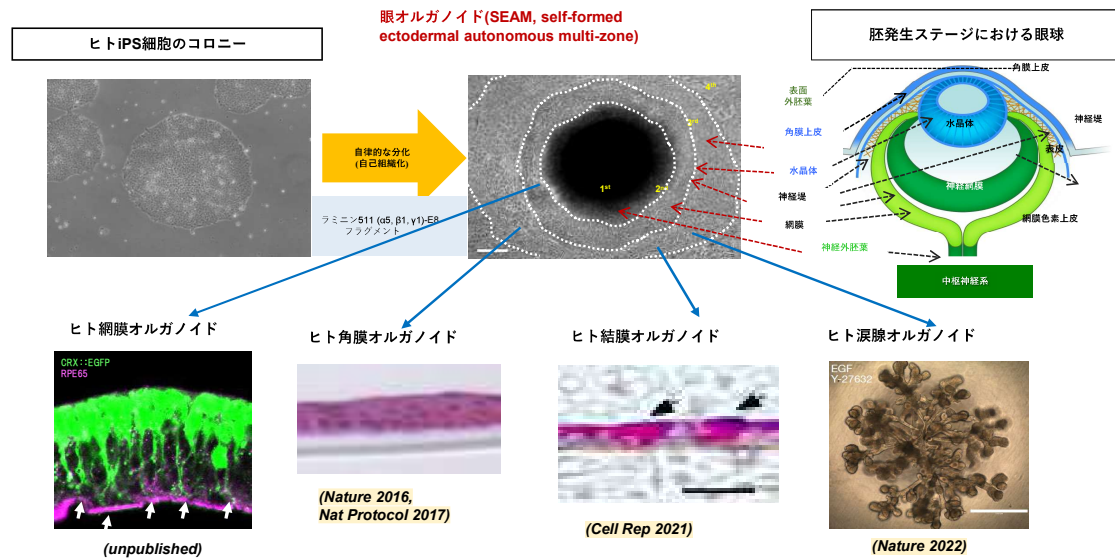
EGF+Y27632

0 700 μm
3.26 x 2.40 mm, 7.84 mm²

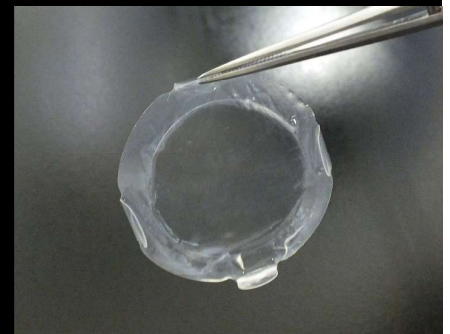
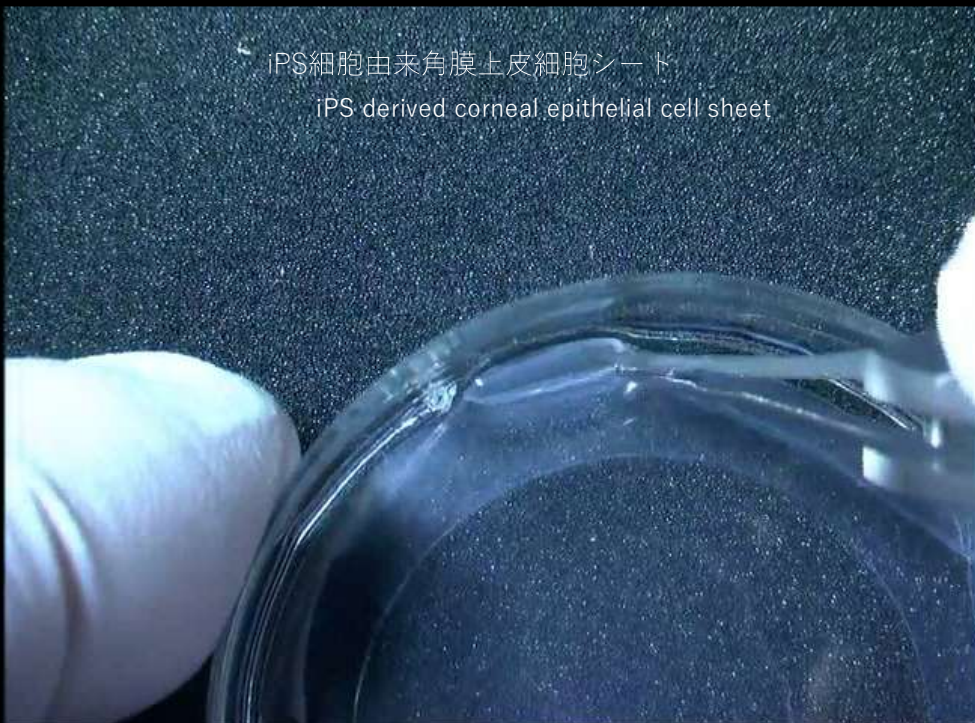
day 0, 0:00

眼オルガノイド研究の展開

世界で初めてヒト角膜オルガノイド、ヒト結膜オルガノイド、ヒト涙腺オルガノイドの作製に成功



iPS細胞由来角膜上皮細胞シート
iPS-derived corneal epithelial cell sheet



世界初のヒト臨床試験 2019～2022

July 25, 2019

Transplant in first case

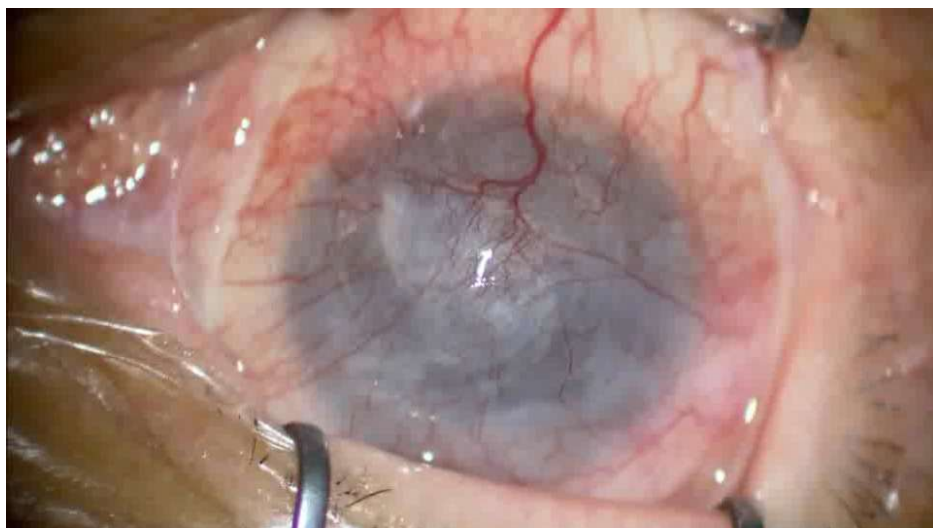


角膜上皮幹細胞疲弊症 4例
Limbal Stem Cell Deficiency LSCD

経過観察期間：1年

主要評価硬膜：安全性

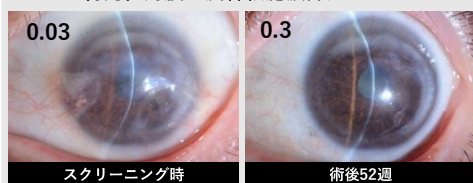
副次評価硬膜：有効性



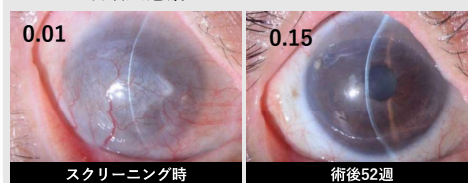
11 / 26

臨床研究の結果：移植後1年(52週)

症例1 **HLA不適合+免疫抑制剤あり**
特発性角膜上皮幹細胞疲弊症



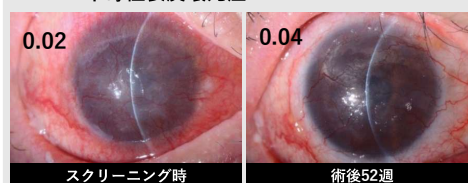
症例2 **HLA不適合+免疫抑制剤あり**
眼類天疱瘡



症例3 **HLA不適合+免疫抑制剤なし**
特発性角膜上皮幹細胞疲弊症



症例4 **HLA不適合+免疫抑制剤なし**
中毒性表皮壊死症



拒絶反応、腫瘍形成、角膜感染症などの重篤な合併症なし

安全性、有効性を示す結果が得られた

2026年4月に治験開始予定

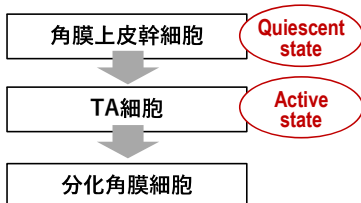
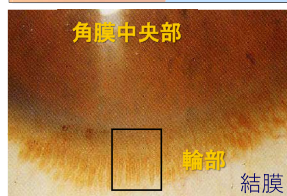
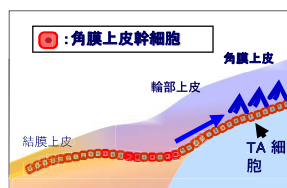
第四幕
Act 4

大阪大学 体性幹細胞システム Osaka University

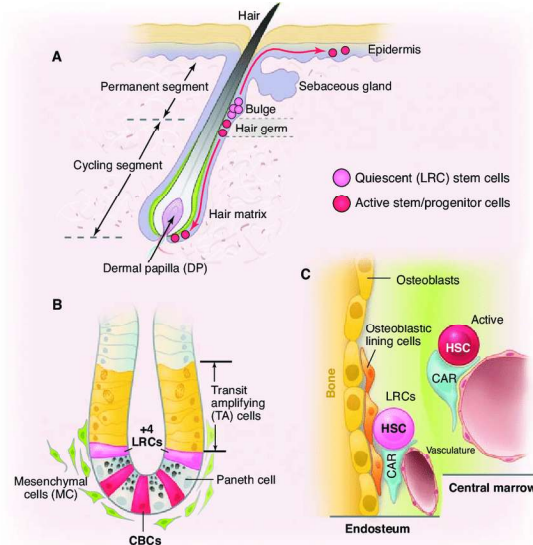
体性幹細胞システム—2つの幹細胞集団

Tissue stem cell systems - Two stem cell populations

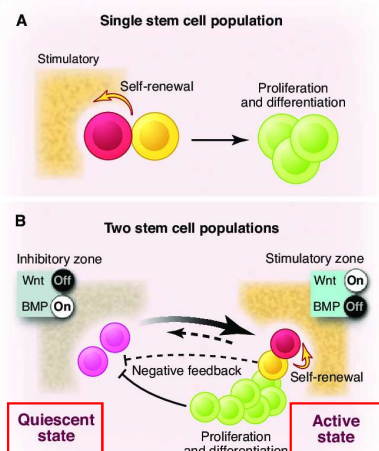
角膜上皮幹細胞システム



他の体性幹細胞システム



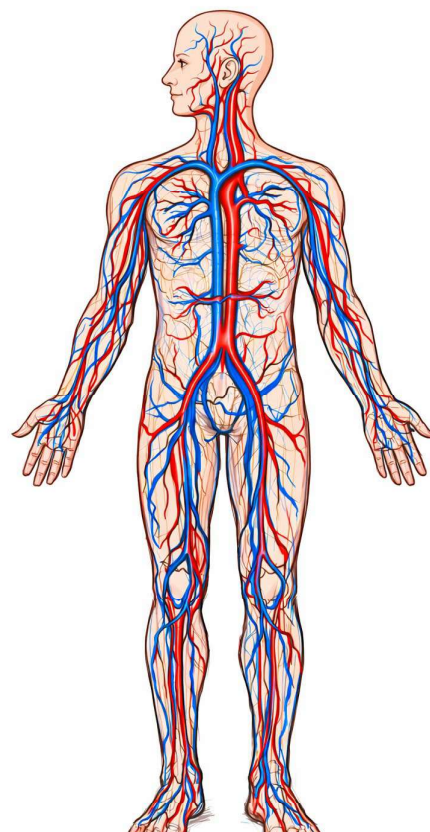
(Linheng Li and Hans Clevers Science 2010)



上皮系・造血系 Fast remodeling

15

・ 血管系は、心臓、動脈、静脈、毛細血管で構成される広大なネットワークであり、全身の細胞・組織・臓器へ酸素や栄養を供給し、老廃物を回収する「生命維持の基盤」です。

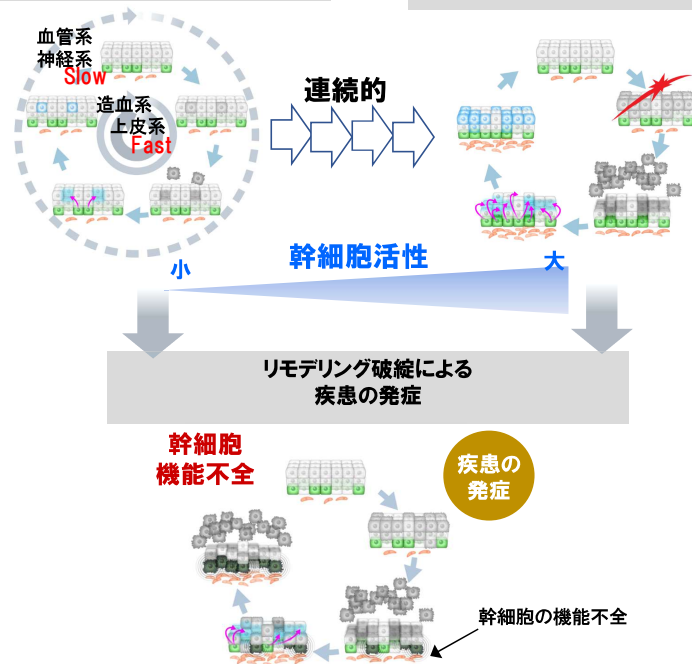


仮説 眼組織における時間軸の異なる4次元組織リモデリング

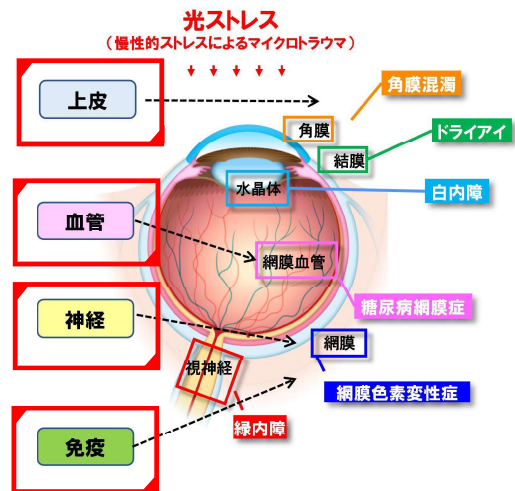
定常時 恒常的リモデリング
(慢性的な外的・内的ストレス)

障害時 修復時リモデリング
(急性障害)

血管系・神経系: Slow remodeling
上皮系・造血系: Fast remodeling



様々な組織の集合体である
目を研究モデルとして扱う



17

血管幹細胞システム

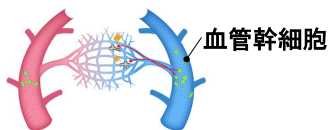
FACSによる解析

定常時

野生型8週令 マウス

成果

網膜血管に幹細胞が存在するか
→ 視神経組織に血管内皮幹細胞が豊富に含まれていることをはじめて同定



血管内皮幹細胞マーカー

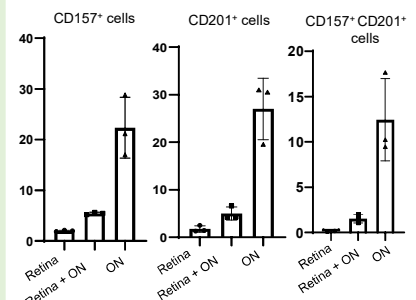
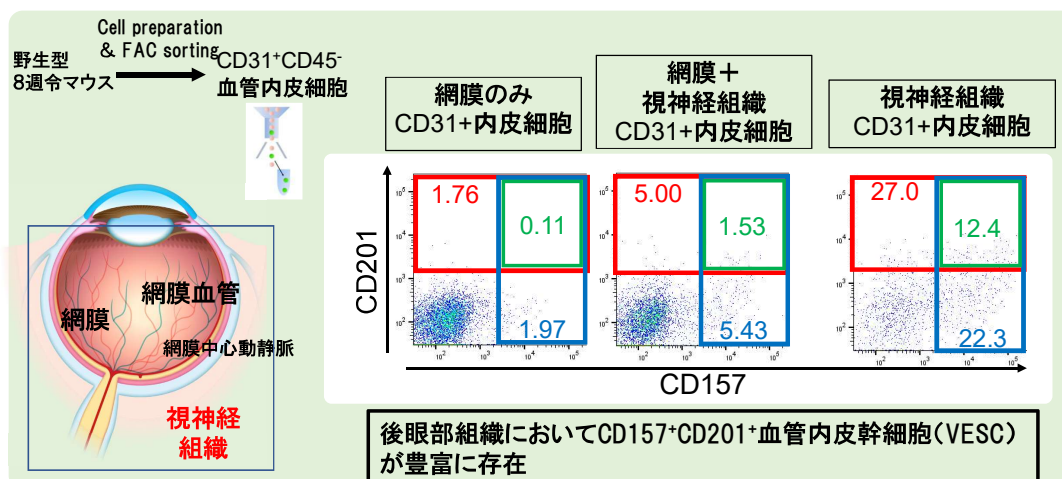
◆ CD157

Wakabayashi and Naito et al.
Cell Stem Cell 2018.

既に血管内皮幹細胞マーカーの同定に成功

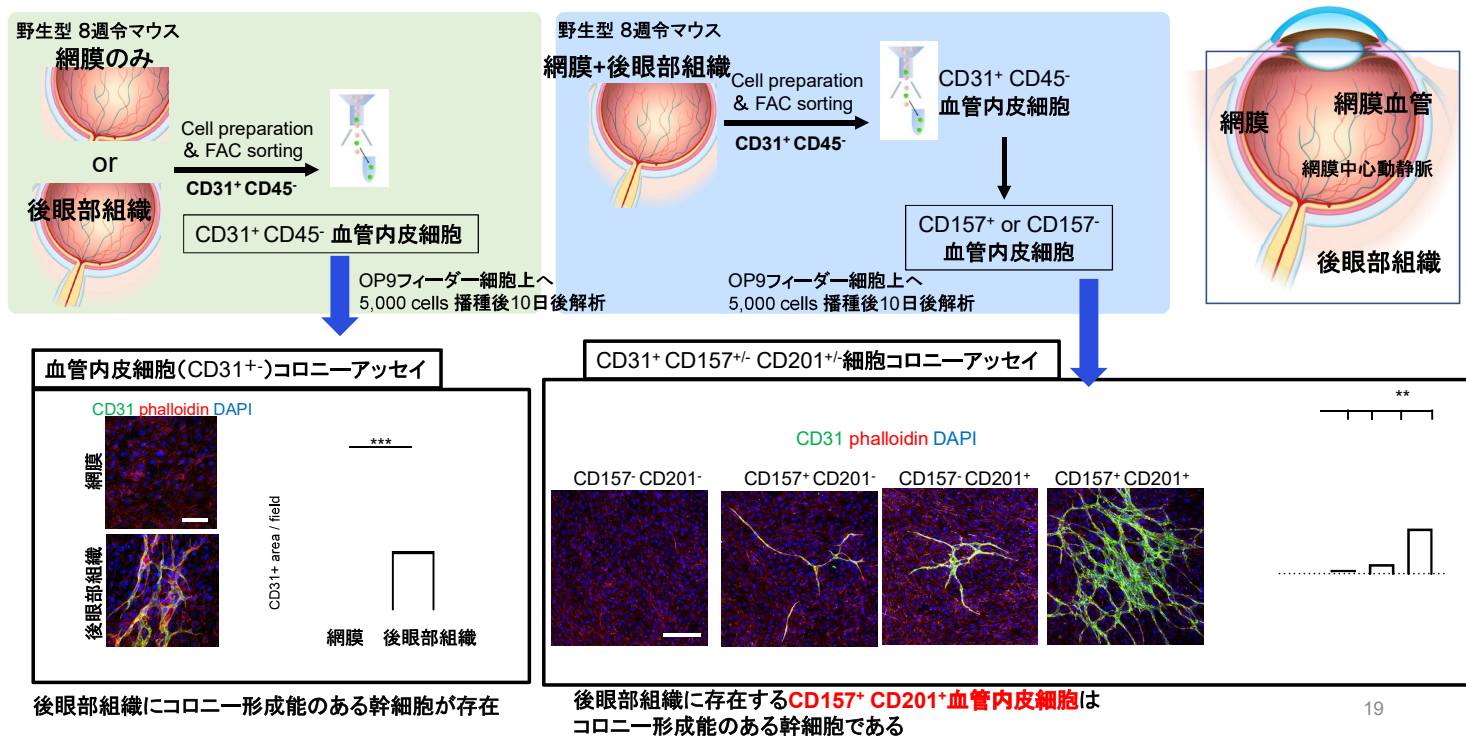
◆ CD201

Yu et al.
Cell Research 2016.



18

CD157⁺CD201⁺ 内皮幹細胞 (VESC) は後眼部組織に存在しコロニー形成能を有する



血管幹細胞システム

定常時

CD201-tomatoマウス 8週令

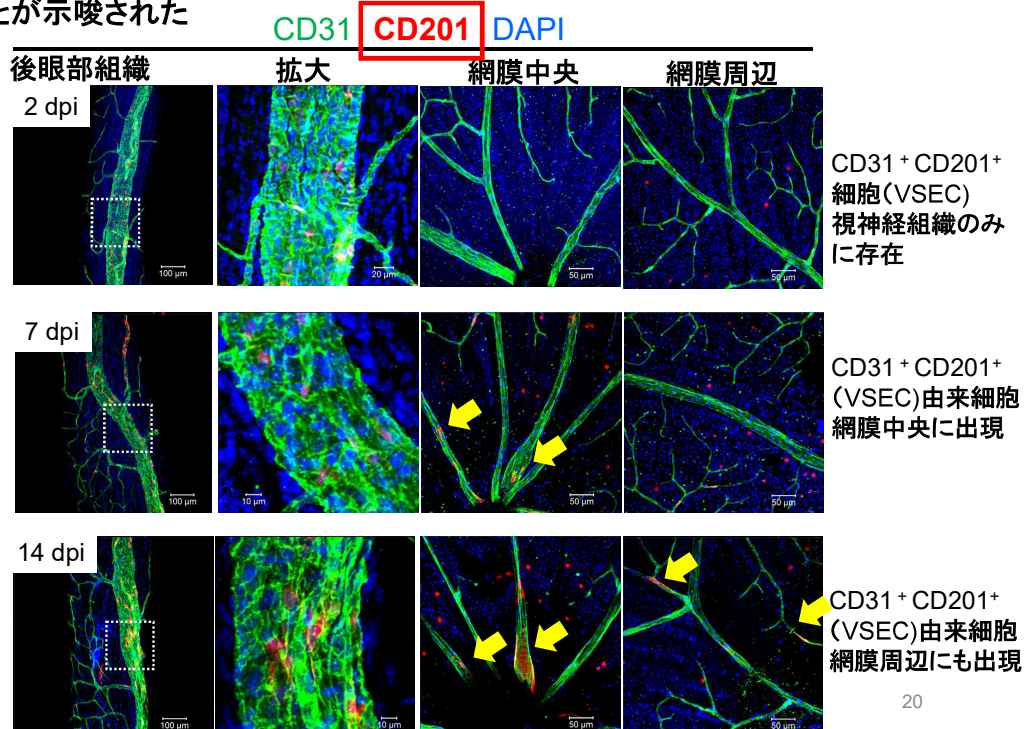
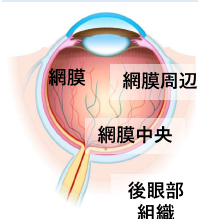
成果

定常状態で、CD31⁺CD201⁺細胞は視神経組織血管に存在し、網膜へ血管内皮細胞を徐々に供給することが示唆された

定常時の網膜血管内皮幹細胞

定常時

CD201::Cre x R26::CAG-tdTomatoマウス
タモキシフェン
8週令マウス 2日 7日 14日 dpi
CD201⁺血管内皮幹細胞(VESC)による
生理的血管リモデリングを検討



血管幹細胞システム

定常時

まとめ

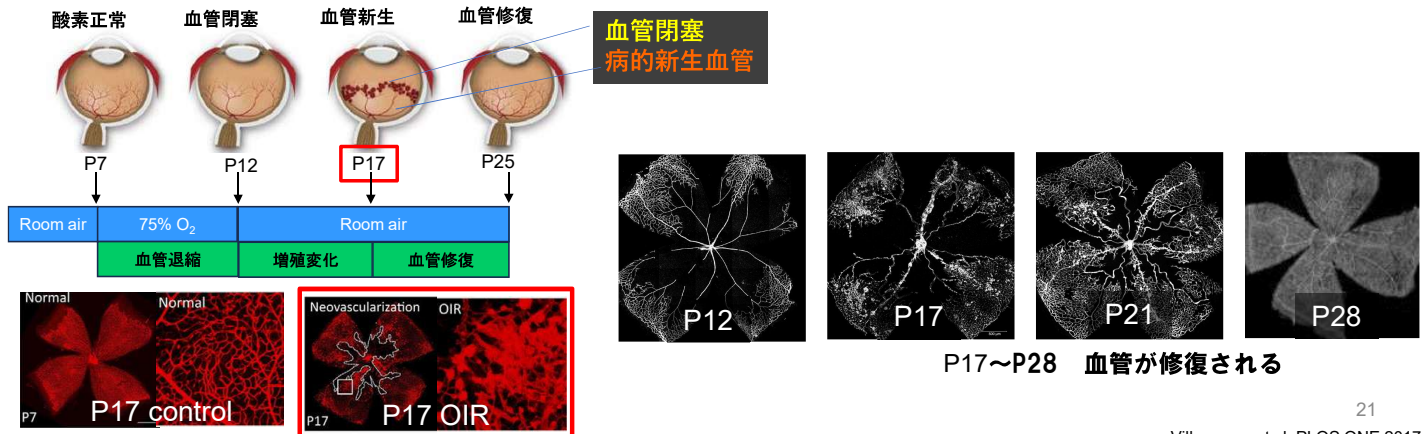
網膜血管内皮幹細胞 (VESC) は視神経組織に存在し、
定常時に網膜血管へ新生血管内皮細胞をゆっくりと供給していることが示唆された
→定常時にもリモデリングされている(恒常的リモデリング、動的平衡)



修復時

血管修復機構への幹細胞システムの関与を明らかにするため、以下のモデルを使用

Oxygen induced retinopathy (酸素誘導性網膜症モデル) : OIR model
⇒虚血性網膜症モデルのひとつ 重症糖尿病網膜症のモデル P7マウスを用いる



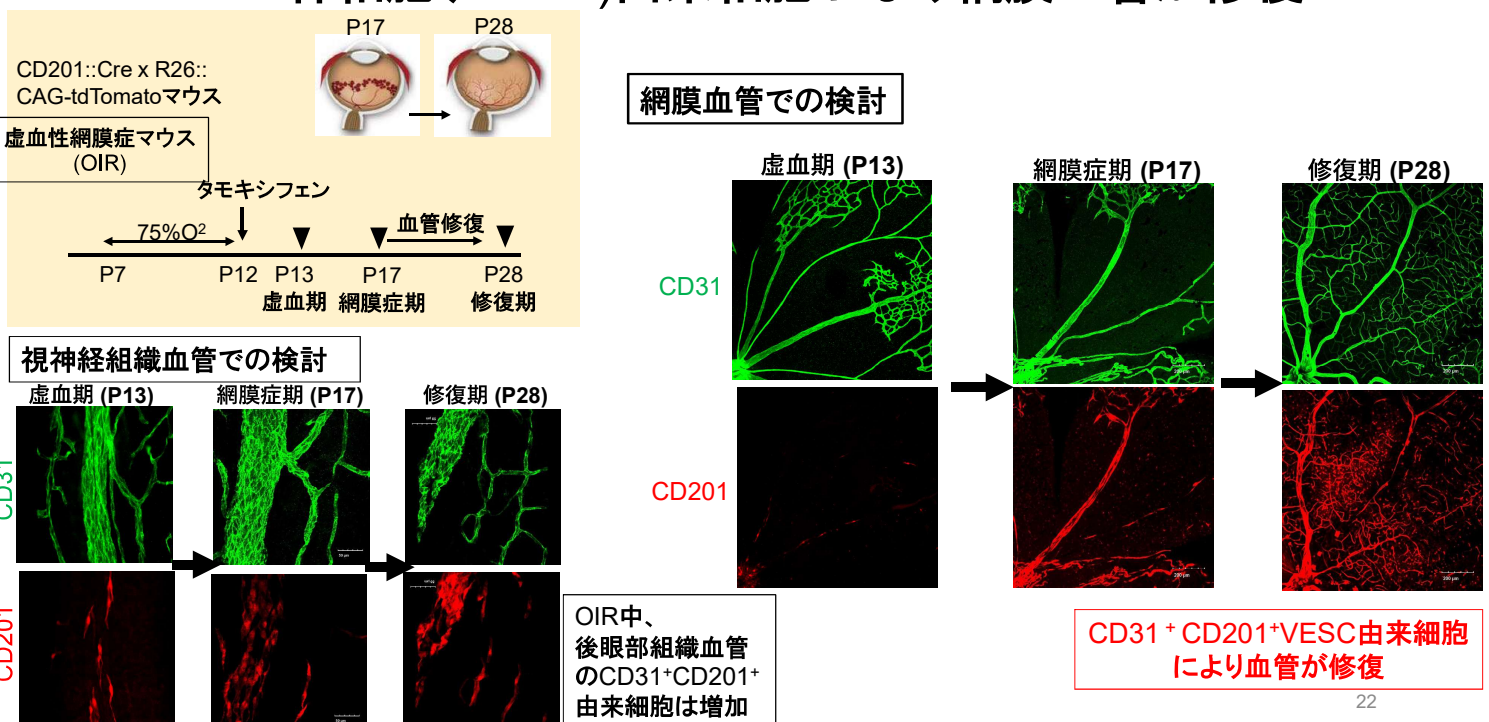
血管幹細胞システム

成果

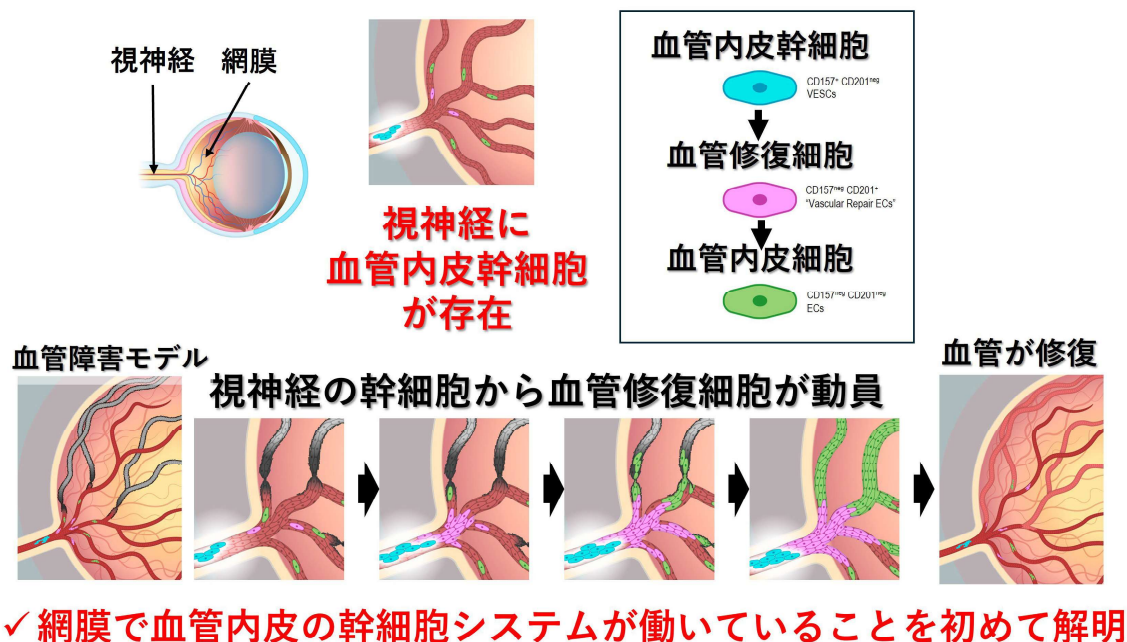
修復時

CD201-tomatoマウス OIRモデル

CD201+幹細胞(VSEC)由来細胞 により網膜血管が修復



血管形成・血管修復の新しいコンセプト



23

糖尿病網膜症における網膜血管障害

糖尿病網膜症（眼底写真）



血管画像



網膜虚血の進行により失明に至る

- Wakabayashi T, Nishida K. IOVS 2017
- Wakabayashi T, Nishida K. Retina 2017
- Wakabayashi T, Nishida K. IOVS 2018