

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	ヒト角膜内皮細胞の増殖を可能にする革新的基盤技術の開発と角膜再生医療への応用
研究機関・部局・職名	同志社大学・生命医科学部・教授
氏名	小泉 範子

【研究目的】

透明組織である角膜が混濁すると、重症の視覚障害を生じる。ヒトやサルなどの霊長類の角膜内皮細胞は生体内ではほとんど増殖しないことが知られており、外傷や疾病などによって角膜内皮細胞が障害されると、水疱性角膜症となって重症の視力障害を来す。水疱性角膜症に対する唯一の治療法は角膜移植であるが、移植後の長期成績が不良であり、献眼者の数も圧倒的に不足している。そのため、より有効で実際的な新治療法の提供が望まれている。本研究の目的は、ヒト角膜内皮細胞の増殖制御機構を解明し、水疱性角膜症に対する再生医学的治療法を開発することである。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

順調に進められ、当初の目的はほぼ達成された。
研究目的は社会的、経済的にも重要な課題であり、その達成のための研究計画は適切に組み立てられ、着実に成果を得たと見える。基盤技術の開発における最大の研究成果は、通常では増殖しない細胞であるヒト角膜内皮細胞を増殖させるための細胞培養法を確立したことである。特に、角膜内皮の組織幹細胞の探索を行い、LGR5が角膜内皮未分化性維持に関わる重要な因子であることを世界で初めて報告している。新規治療法開発に関する成果として、培養角膜内皮細胞注入治療に関して厚生労働省「ヒト幹指針」の承認を得て、First-in-Man臨床研究を開始した。また、世界初の角膜内皮治療薬を企業治験へと進めるための臨床データを得ている。

研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。知的財産権の出願も数多くされている。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

当初の研究目的である角膜内皮細胞の増殖・適正分化のための基盤技術の開発、培養ヒト角膜内皮細胞を用いた新規治療法の開発に向け、ROCK阻害薬の作用機序解明、培養角膜内皮細胞の注入治療法の開発、角膜内皮疾患治療薬の開発など計画の全般にわたって研究成果が出たといえる。

I. 増殖しにくい霊長類角膜内皮細胞を増殖させ、適切に分化させるための基盤技術の開発

基盤技術の開発における最大の研究成果は、通常では増殖しない細胞であるヒト角膜内皮細胞を増殖させるための細胞培養法を確立したことである。

(ア) 霊長類の角膜内皮幹細胞の未分化性維持に関わる因子の解明

3T3フィーダーやMSC馴化培地を用いることによる角膜内皮幹細胞の人為的ニッチ環境の作成法を確立した (Nakahara et al. Plos One, in press)。エルランゲン大学との共同研究により、角膜内皮基底膜の構造解析を行い、角膜内皮細胞の未分化性維持の分子的制御機構の解明を進めている (投稿準備中)。さらに角膜内皮の組織幹細胞の探索を行い、LGR5が角膜内皮未分化性維持に関わる重要な因子であることを世界で初めて報告した (Tominaga-Hirata, et al. Stem Cells, 2013)。上記成果に対して2件の特許を出願したことから、計画以上の進捗が得られたと考える。

(イ) ROCK阻害剤の作用機序の解明による角膜内皮の細胞増殖の制御

ROCK阻害剤の角膜内皮細胞の増殖、接着、アポトーシスに対する分子メカニズムを解明し、角膜内皮細胞の効率的培養法を開発した。さらにY-27632以外のROCK阻害剤、および他の化合物による新規角膜内皮治療薬の候補薬剤を見出したことから、計画以上の進捗が得られている。

(ウ) 角膜内皮細胞の上皮間葉移行(EMT: Epithelial-Mesenchymal Transition)の制御

角膜内皮細胞における内皮細胞機能の喪失は、TGF- β シグナルによるEMTによるものであることを証明し、TGF- β シグナルの各種阻害剤による形質転換抑制技術を開発した (Okumura et al. Plos One, 2013)。本技術は特許出願し、計画以上の進捗が得られた。

II. 培養ヒト角膜内皮細胞あるいは薬剤を用いた水疱性角膜症に対する新規治療法の開発

新規治療法開発に関する成果として、培養角膜内皮細胞注入治療に関して厚生労働省「ヒト幹指針」の承認を得て、First-in-Man 臨床研究を開始した。また、世界初の角膜内皮治療薬を企業治験へと進めるための臨床データが得られた。

論文が掲載25件であり、知的財産権の出願は15件である。

③ 研究の成果
<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/>創出された ・ <input type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)
<p>本研究は、当初の目的以外にも成果が得られており、先進性・革新性・優位性が認められる。</p> <p>1. 革新的基盤技術の開発：</p> <p>これまでヒト角膜内皮細胞の培養法およびそれらを用いた基礎研究の報告はあるが、臨床応用可能なヒト角膜内皮細胞の大量拡大培養法に成功しているグループは他にはなく、研究者らが世界に先駆けて開発した技術である（特許出願中）。</p> <p>2. 培養角膜内皮細胞移植の開発：</p> <p>大学倫理委員会および厚生労働省「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の指針」の承認を得て、世界初の角膜内皮再生医療である、培養角膜内皮細胞注入治療の First-in-Man 臨床研究を開始した。</p> <p>3. 角膜内皮疾患治療薬の開発：</p> <p>ROCK 阻害剤 Y-27632 を用いた研究によりフックス角膜内皮ジストロフィ等の角膜内皮疾患が治療可能であることを示した。「ヒト角膜内皮細胞は増殖しない」という従来の概念を覆す新しい試みであり、角膜内皮疾患による視覚障害者に薬物による新しい治療の可能性を示すものである。これらの培養角膜内皮細胞移植および角膜内皮治療薬の開発は、いずれも研究者のグループが世界に先がけて開発した技術であり、極めて先進的な治療技術であり高い優位性を持つ。</p>

④ 研究成果の効果
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<p>本研究の成果は視覚障害患者のQOLを改善することにより、視覚再生研究によるライフ・イノベーションの推進に大きく貢献する事業である。</p> <p>1. 他の眼疾患治療への成果の応用と波及効果</p> <p>本研究では、基盤技術を角膜内皮以外の眼疾患治療にも応用できることが期待されるが、すでに我々は細胞のEMT制御による新しい網膜硝子体疾患の治療の可能性を示しており、今後はこれらの技術の実用化が期待できる。</p> <p>2. 眼科以外の基礎医学領域への波及効果</p> <p>これまでに、ROCK阻害剤が角膜内皮細胞の基質接着性を促進し、効率的な角</p>

膜内皮細胞培養が可能になることを見出した。さらに、培養した角膜細胞を ROCK阻害剤とともに眼内へ注入することにより、基質接着性の促進により角膜内皮面に効率的に生着することを確認した。本技術は角膜内皮に限らず、多くの他疾患に対する細胞移植による再生医療に応用可能であり、その波及効果は大きい。

3. 多能性幹細胞を用いた角膜再生医療の開発への波及効果

カニクイザルの水疱性角膜症モデルは、ヒトと同様に角膜内皮細胞の増殖能が乏しいという特徴を有することから角膜再生医療の研究において貴重な研究データを得ることができる。本研究で開発した培養角膜内皮細胞の注入治療法は、その基盤技術をES/iPSを用いた多能性幹細胞再生医療に速やかに応用することが可能であり、その波及効果は大きい。

4. 社会に対する波及効果

水疱性角膜症患者の多くは高度の視力障害をきたし、就学や就労に障害を来している。本研究の成果により、これらの患者が視力を回復し、社会活動に積極的に参加することができるようになれば、日本社会の文化的、経済的發展に貢献できる人材となることが期待できる。また、水疱性角膜症による角膜移植対象者が減少することにより、医療費や社会福祉に要する国家予算の削減につながり、ドナー角膜を他の患者に有効に配分することが可能となる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究実施マネジメントは適切である。指摘事項に対する対応も適切である。論文 25 件が掲載されており、学会発表は 134 件ある。知的財産権の出願は 15 件である。新聞・一般雑誌には 8 件の掲載がある。研究成果の発信は適切に行われている。同志社大学の HP に成果を公開し、逐次トピックスを掲載している。オープンキャンパスなどを通じて高校生にも研究内容を紹介し国民との対話に努めている。