

## 臨床トピックス

# 角膜の再生医療

榛村 重人\*

### はじめに

日本において角膜再生医療が積極的に研究されている理由は主に二つある。一つ目は、国内での角膜移植が深刻なドナー不足に直面している現状である。二つ目は、日本が長年にわたり角膜基礎研究の世界的な先端を走ってきたという伝統があるためである。日本では、角膜疾患による視覚障害で障害者認定を受けている人が約 19,000 人と報告されている。日常生活を送る上で一般に必要とされる矯正視力は 0.1 以上であり、社会復帰には角膜の全層(上皮層, 実質層, 内皮層)が透明に回復することが求められる。しかし、日本で年間に行われる角膜移植手術は約 2,000 件と、必要とされる数の 10 分の 1 にも満たない状況である。このため、限られたドナー角膜をより多くの患者に有効に使う治療法の確立が急務とされ、再生医療に対する期待が高まっている。

### I. 角膜上皮の再生医療

角膜は上皮, 実質, および内皮の 3 層により構成され, いずれも血管を必要としない無色透明な構造である(図 1)。そのため, 肝臓や腎臓などの組織では血管の再構築が大きな目標であるのに対し, 角膜の再生では血管を排除する必要がある。

また, 軟骨再生で見られる線維芽細胞による組織補填は, 角膜ではむしろ瘢痕形成による混濁の原因となる。このように, 機能的な角膜を再生するには, 過度な創傷治癒過程を制御しなければならない。

角膜上皮の再生医療では, 1997 年に Pellegrini らにより自家培養口腔粘膜上皮シートの First in human 移植<sup>1)</sup>が行われた後, 20 年以上を経て 2020 年に日本で自家培養角膜上皮が上市されるに至った。また, 角膜内皮の再生医療では, ドナー角膜由来の角膜内皮細胞を培養増殖させたのち, その細胞懸濁液を ROCK 阻害剤(※)とともに前房内へ注入して移植する他家培養角膜内皮細胞懸濁液移植の臨床研究が報告されている<sup>2)</sup>。

(※) Rho キナーゼ(ROCK)阻害剤は, ヒト角膜内皮細胞の増殖促進作用を有することが知られている。

### II. 角膜シートの登場

スティーブンスジョンソン症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN), 無虹彩症, 眼類天疱瘡, 角膜化学傷・熱傷などに起因する角膜上皮幹細胞疲弊症は, 角膜疾患の中でも最も治療が困難である。1980 年代に入り, 健眼の幹細胞を含む輪部組織を, 幹細胞不全に陥った患眼に移植する角膜輪部移植が報告された。1990 年代には, 両眼とも幹細胞疲弊を来した症例に対し, ドナー角膜由来の輪部移植が試みられるようになった。

しかし, 移植した幹細胞から増殖する上皮細胞の創傷治癒が遅れると, 炎症が悪化し, 上皮化が

— Key words —  
角膜, 再生医療

\* Shigeto Shimmura: 藤田医科大学東京先端医療研究センター  
臨床再生医学 主任教授

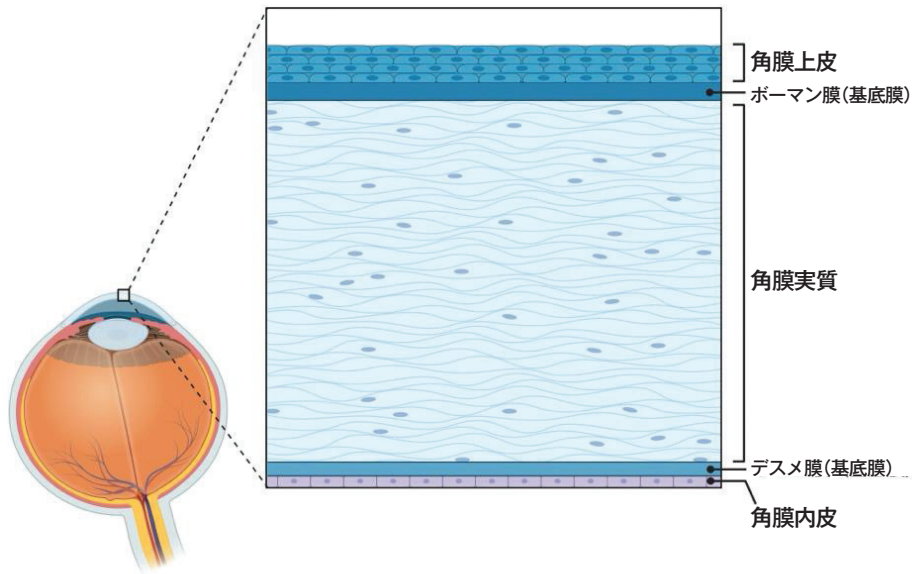


図1 角膜の構造

角膜は三層構造で、外側の角膜上皮、中間の角膜実質、内側の角膜内皮細胞から成る。角膜上皮は幹細胞によって定期的に更新され、眼の円滑な表面を維持する。角膜実質はコラーゲン繊維が光の散乱を防ぎ、透明性を保つ役割を持っている。一方、角膜内皮細胞は水分バランスを調整し、これらの細胞は損傷が修復しにくいいため、不足すると角膜の透明性が損なわれる。

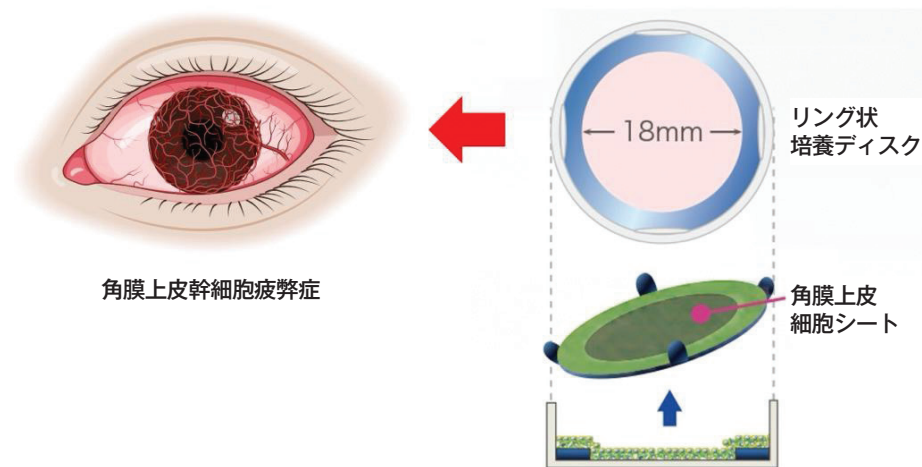


図2 自家培養角膜上皮シート「ネピック®」

片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症の場合は、自己健常眼の角膜輪部から幹細胞を採取し、これを原料に自家培養角膜上皮シートを製造し、角膜上皮幹細胞疲弊症に陥った患眼へ移植する方法が可能となった。(株)ニデックより許可を得て転載。

得られないという悪循環に陥ることがある。最悪の場合、移植組織が無駄になることもある。これに対応するため、組織工学的技術を用いて上皮をシート状に培養した再生角膜を使用する方法が開発され、角膜上皮再生医療の本格的な始まりとなった。片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症には、自

己健常眼の角膜輪部から幹細胞を採取し、これを原料に自家培養角膜上皮シートを製造し、患眼に移植する方法が開発された。自家培養角膜上皮「ネピック®」はすでに市販されており、(株)ニデックから販売されている(図2)。両眼性疾患の場合には、自己の口腔粘膜を採取し、これを原料に自家

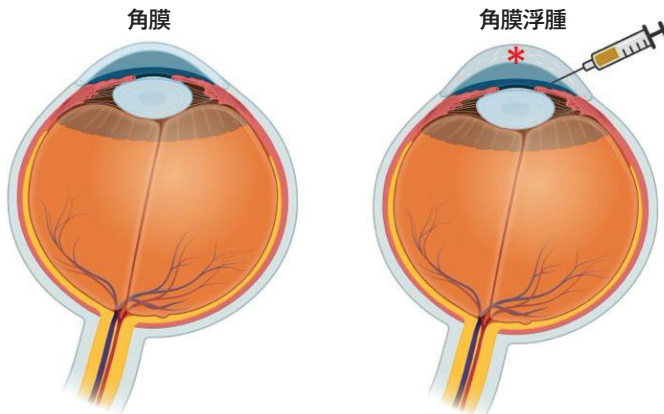


図3 水疱性角膜症に対する細胞療法

角膜内皮細胞が正常に機能していると、角膜の厚みは安定して透明な状態を維持する(左)。疾患などで角膜内皮細胞が不足すると、角膜は浮腫状となり透明性が損なわれる(右の\*印)。細胞懸濁液を前房に注入し、術後数時間うつ伏せの体位制限を課すことで、重力により細胞を角膜に沈着させることで移植可能である。移植組織が小さくなるほど拒絶反応も起きにくくなるため、細胞移植でも拒絶反応は少ないと予想される。また、創部も小さいため合併症も少ないと期待される。

培養口腔粘膜上皮シートを製造し、患眼へ移植する方法も開発されている。他家ドナー眼から、培養角膜上皮細胞シートを製造し移植する方法も試みられている<sup>4)</sup>。他家培養角膜上皮細胞シート移植であれば、両眼性疾患にも対応でき、また、口腔粘膜上皮移植にみられるような移植後血管侵入も、より少ないのではないかと期待される。他家ドナー角膜輪部から効率的に多数の輪部上皮オーガノイドを製造し移植する研究も進められており、次世代の角膜上皮再生医療に位置づけられるかもしれない<sup>5)</sup>。一方、他家移植の場合、拒絶反応のコントロールが必要となる。

大阪大学の研究グループは、他家iPS細胞を原料に角膜上皮細胞シートを分化誘導し移植する臨床研究を開始している。他家角膜上皮細胞シートの場合、拒絶反応が課題である。しかし、京都大学iPS細胞研究財団は、日本国内で頻度の高いHLA型のiPS細胞ストックを複数準備しており、国内患者に対しては、HLA型が一致するiPS細胞を用いて角膜上皮細胞シートを製造するという戦略を取ることができる。ただし、その場合、複数種類のiPS細胞株を原料にしても再現性よく角膜上皮細胞シートが製造できるための、堅牢な製造方法が要求される。また、国内外で、HLAをノックアウトして免疫拒絶反応フリーにしたユニバーサルドナーiPS細胞株の研究開発が進んでおり、将来的にはユニバーサルドナーiPS細胞を原料にした角膜上皮細胞シートという選択肢が実現する可能性もある。

### Ⅲ. 角膜内皮再生医療の進歩

遺伝性角膜内皮変性症や、内眼手術の合併症により、角膜内皮細胞が極端に減少すると、角膜実質と上皮の浮腫を来す水疱性角膜症となる。水疱性角膜症による移植適応症例は、角膜移植全体の半数強をしめている。しかし、全世界的に角膜移植待機患者は約1,300万人に上るが、全世界の角膜移植件数は18万件/年にとどまると報告されている<sup>6)</sup>。そこで、ドナー角膜組織から角膜内皮細胞を採取し、これをin vitroで培養増殖させて、この培養角膜内皮細胞懸濁液を調整し、ROCK阻害剤とともに前房内に注入して移植する、培養角膜内皮細胞懸濁液移植の臨床研究に関する論文が2018年に報告された<sup>2)</sup>。

同論文では、30歳以下の若いドナーからの、海外輸入角膜から、角膜内皮細胞を採取し、in vitroで培養増殖させ、回収し細胞懸濁液を調整した。手術は、水疱性角膜症患者の角膜中央部、直径8mmの領域の角膜内皮細胞を擦過脱落させ、ROCK阻害剤とともに培養した角膜内皮細胞懸濁液 $1 \times 10^6$ 個を前房内に注入する(図3)。細胞注入後は、患者をうつ伏せの体位で3時間維持し、重力により細胞を角膜後面に沈殿させ生着させる。計11人の水疱性角膜症患者に実施し、術後数か月をかけて徐々に視力が回復していき、術後2年で平均視力は約0.9(平均LogMar視力0.04)まで回復した。この報告により、水疱性角膜症に対する細胞移植療法のProof of Concept (PoC)が確認



されたといえる。実用化にむけて、今後の企業治療の実施が期待される。

また、他家の ES 細胞や iPS 細胞から、角膜内皮様細胞(角膜内皮細胞に特異的なマーカーは未確立であるため、ここでは角膜内皮様細胞とする)を分化誘導する研究も報告されてきている<sup>7)</sup>。細胞移植術であれば、これら他家の幹細胞から誘導した角膜内皮細胞を治療に用いることができれば、完全にドナー依存から脱却することができるだけでなく、原材料となる細胞株が固定されることで品質と生産が安定化すると考えられるので、世界的な水疱性角膜症患者の治療に応えられるようになることが期待される。

## おわりに

角膜上皮の再生医療については、そもそも原疾患が重度の炎症性疾患であることが多いので、移植後の原疾患のコントロールが、視力の維持にとって重要となる。他家移植の場合は、拒絶反応のリスクも加わるので、なおさら炎症のコントロールの重要性が増す。一方、自家移植の場合は、拒絶反応のリスクは減るが、他家移植に比べて、高コスト化は免れ得ない。現在の日本の保険制度においては、高額療養費制度があるため、患者の自己負担限度額を超える分は、患者に払い戻されるが、その分は公的保険が負担することになる。将来的に、もしユニバーサル iPS 細胞株由来で、拒絶反応フリーの他家 iPS 細胞由来角膜上皮シートが実用化されれば、コスト面の改善が期待できるかもしれない。

角膜内皮の再生医療については、拒絶反応が少ない領域であることから、より他家の再生医療に適した環境であるといえる。一方、水疱性角膜症に対しては、すでに角膜移植という既存治療が存在するので、適応に関して既存治療との棲み分けが課題となる可能性がある。また、角膜内皮の再

生医療が、あまりに高額なコストとなる場合には、既存治療とのコスト比較や、コスト・ベネフィットが課題になるであろう。この課題を解決するためには、細胞の大量生産や品質の安定化が必要になると考えられる。

角膜の再生医療は比較的早期から臨床研究がなされている専門分野のひとつである。難治性角膜上皮疾患や、角膜移植医療における慢性的なドナー不足は、全世界の多くの患者の社会復帰を阻んでいる。道のりはまだ長いですが、研究は着実に進んでいるので今後の展開に期待したい。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Pellegrini G, et al : Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 1997 ; 349(9057) : 990-993.
- 2) Kinoshita S, et al : Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 378(11) : 995-1003.
- 3) Tsubota K, et al : Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 1999 ; 340(22) : 1697-1703.
- 4) Shimazaki J, et al : Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002 ; 109(7) : 1285-1290.
- 5) Higa K, et al : Human corneal limbal organoids maintaining limbal stem cell niche function. *Stem Cell Res.* 2020 ; 49:102012.
- 6) Gain P, et al : Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol* 2016 ; 134(2) : 167-173.
- 7) Hatou S, et al : Review : corneal endothelial cell derivation methods from ES/iPS cells. *Inflamm Regen* 2019 ; 39:19.

(Figures created with BioRender.com)