

角膜内皮再生医療の新しい数値指標の開発に成功

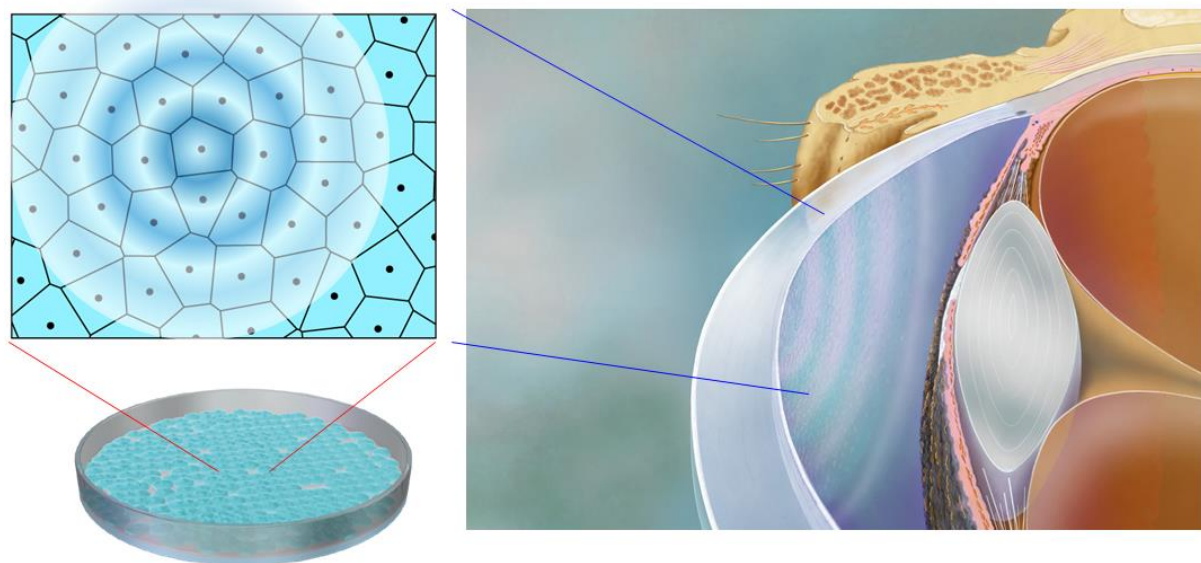
—物理マーカーで予後の予測を可能に—

概要

京都大学高等研究院 医学物理・医工計測グローバル拠点 田中求 特任教授（ドイツ・ハイデルベルク大学教授）と山本暁久 同特定助教は、京都府立医科大学眼科学教室 外園千恵 教授、上野盛夫 同学内講師らの研究グループと共に、角膜など再生医療に用いる「培養している移植用細胞の品質」と「移植してからの組織の予後」の両方を統合的に評価できる、新しい数値指標を開発しました。

京大グループはこれまで注目されてこなかった『細胞の集団としての秩序（そろい方）』に着目、微粒子などを扱う「コロイド物理」を駆使し、隣り合った細胞だけでなく全ての細胞ペアの相互作用の強さを数値化することに成功しました。この新しい評価手法を用いると、細胞のロスをなくして培養コストを大きく削減できるほか、眼科検査で撮影した画像から治療の予後評価を数値化することができます。今回の研究では移植後6か月の角膜の画像から2年後の予後を予測することができたので、悪くなる前（未病）の段階で治療を行う『先制医療』への展開が大きく期待されます。

本研究成果は、2019年7月23日に英国の国際学術誌「*Nature Biomedical Engineering*」にオンライン掲載されました。



図：『コロイド物理』の学理を活かして、再生医療に用いる「培養している移植用細胞の品質」と「移植してからの組織の予後」の両方を統合的に評価するだけでなく、予後予測による先制医療を可能にする新たな物理マーカーを開発

1. 背景

- 眼の最前面をおおう透明な組織である角膜はその内皮細胞の数が老化や病気・怪我などで減少すると、角膜が混濁しはじめ視力が低下する水疱性角膜症という状態に陥ります。欧米には約 20 万人以上、日本には約 1 万人の患者がいると推定されており、高齢化社会において解決すべき重要な医療問題の一つです。
- ヒトの角膜内皮細胞は生体内では増殖できないので、これまで水疱性角膜症に対する治療法は侵襲性の高いドナー角膜を用いた角膜移植しかありませんでした。今現在、世界では年間約 20 万件の角膜移植手術が行われています。
- 京都府立医科大学・眼科グループは、体外で培養したヒト角膜内皮細胞を眼の中に注入して角膜内皮を再生するという、角膜移植に代わる新たな治療法を提案し、現在医師主導治験を行っています。
- この新しい再生医療の実用化のために非常に重要になるのが「移植前の培養細胞の品質をどう管理するか」「細胞の品質と移植後の角膜の予後をどうつなげるか」ということです。
- 現在、培養細胞の品質評価は細胞表面のタンパク質発現パターン等から行っていますが、その評価のたびに 10 万個の細胞が失われます。一方、臨床現場での角膜内皮の画像診断には経験に則って求められた指標（細胞の密度、細胞サイズのばらつき、六角形の細胞の割合）が現在使われていますが、培養細胞の評価基準とのつながりはありません。
- 本研究は、角膜再生医療に深く携わってきた府立医大・上野学内講師が留学先のウェールズからの帰途、幼馴染の田中教授のドイツ・ハイデルベルク大の研究室を訪問し議論をしたことがきっかけで始まりました。

2. 研究手法・成果

- 京大・田中教授、山本助教のグループは、これまで注目されていなかった『細胞の集団としての秩序（そろい方）』に着目、微粒子などを扱う「コロイド物理」の手法を用いて、隣接した細胞だけでなく全ての細胞ペアの相互作用の強さを評価しました。
- 「移植前の培養細胞の品質管理」と「治療後の再生角膜の予後評価」を統一して同じ式を使って行える、新しい物理マーカーを確立しました
- 今回用いた指標は、細胞の輪郭さえわかれば計算可能なので、移植前の細胞は培養皿を顕微鏡にのせるだけで簡単に撮れる画像を、また移植後の角膜の評価には眼科検査で撮影した画像を用いるため、細胞のロスも患者さんへの負担もありません。

3. 波及効果、今後の予定

- 全層角膜移植データを用いて、移植後 6 か月の画像から 2 年後に悪くなるケースを予測できました。今後、この指標の精度をさらに高めて、悪くなる前（未病）の段階で治療を行う『先制医療』へ大きく展開していきたいと思います。

4. 研究プロジェクトについて

- 本研究は公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団の第一回特別研究助成を受けてスタートしました。田中教授は同財団の第一回長期大型研究助成のもと、昨年から高等研究院において特別寄附部門を率いています。参考 URL: http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/events_news/department/koto-kenkyu-in/news/2017/180126_1.html
また、本研究の解析対象である角膜内皮再生医療は京都府立医科大学・眼科が日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて推進しています。

<研究者のコメント>

● 物理学と再生医療の連携というあまり例のない組み合わせで、再生医療で重要な「材料」である細胞の品質と、再生組織という「製品」の両方を評価できる新たな数値指標（物理マーカー）です。角膜内皮に限らず他の上皮系組織やその培養細胞の品質管理に大きく展開していきたいと思えます。

（左：田中求 教授、右：上野盛夫 学内講師）



<論文タイトルと著者>

タイトル：**A physical biomarker of the quality of cultured corneal endothelial cells and of the long-term prognosis of corneal restoration in patients**（培養細胞と再生ヒト角膜内皮の予測的診断のための非侵襲的物理解バイオマーカーの開発）

著者：Akihisa Yamamoto, Hiroshi Tanaka, Munetoyo Toda, Chie Sotozono, Junji Hamuro, Shigeru Kinoshita, Morio Ueno*, Motomu Tanaka*

掲載誌：***Nature Biomedical Engineering***,

DOI：10.1038/s41551-019-0429-9