

特集：再生医療とコンピュータサイエンス**加齢黄斑変性に対する再生医療**

香 留 崇

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部眼科学分野

(平成26年3月7日受付) (平成26年3月7日受理)

はじめに

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) は先進国の視覚障害原因疾患の上位を占める (表1)。近年, 抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 薬による治療によって良好な視力を得ることも可能となっている。しかし, 加齢黄斑変性の原因となる脈絡膜新生血管が線維性瘢痕を形成し, 網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium; RPE) の変性, さらに視細胞が変性した状態を改善することはできない。これらに対しては障害された細胞を新しい細胞で置き換える再生治療が必要となる。

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell; iPS細胞) は, 体細胞が遺伝子導入によるリプログラミングによって, 自己複製能と分化多能性をもった多能性幹細胞になるという画期的な報告であった¹⁾が, 同時に多様な細胞を自己の細胞から作り出して疾患の治療に用いることができるという可能性を示したものであり, 以前より使用されてきた胚性幹細胞 (Embryonic stem cell; ES細胞) とともに, iPS細胞は再生医療における細胞源として近年最も注目を集めている。

本稿では再生医療のなかでも臨床応用の実現が近いとされる, AMDを対象にした再生医療について概説する。

表1 日本における視覚障害者手帳交付の原因疾患

第一位	緑内障
第二位	糖尿病網膜症
第三位	網膜色素変性
第四位	黄斑変性症
第五位	高度近視

(平成17年度総括・分担研究・報告書42. わが国における視覚障害の現状より)

細胞工学を用いた網膜の再生医療に関して

再生医療とは, 疾病や外傷により障害された組織・臓器の機能を回復させようとする治療であるが, 体内に損傷した組織・臓器を回復させられるだけの細胞源が存在しない場合には, 体外から細胞や組織を移植して治療することが必要になる。このとき, 細胞培養技術や組織工学を用いて細胞を大量に増殖させ, 組織を形成させて移植に利用できれば, 少ない細胞源からでも多数の患者の治療が可能になる。

眼球の網膜は中枢神経組織であり, 内在性の幹細胞の存在は示唆されているが大量に増殖させることは現状では難しく²⁾, 疾患の治療に使用できるほどの量の細胞を得るには他の細胞源が必要となると考えられる。iPS細胞やES細胞には生体を構成するあらゆる細胞や組織に分化する多能性があると同時に, 無限に増殖させることができる自己複製能も有しているため, 中枢神経組織の再生医療における細胞源として適している。さらに, iPS細胞による利点として本人の細胞を利用する自家移植のため, 理論的には免疫拒絶反応がおこらない。

AMDの概説と再生医療の可能性

AMDは, 感覚網膜下のRPE細胞やブルッフ膜の加齢に伴う変化が主因と考えられており, 日本人に多くみられる滲出型AMDでは, 網膜下に生じた脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization; CNV) からの出血, 滲出性変化により黄斑部網膜が障害され, 物がゆがんでみえる変視の症状や視力低下, 中心視野の障害の原因となっている (図1)。

以前は滲出型加齢黄斑変性に対する有効な治療法はなく, 一度発症すると確実に高度の視力低下をきたすのを観察するだけの時代が続いた。1980年代になり脈絡膜新



図1 典型的な滲出性加齢黄斑変性の眼底写真と OCT（光干渉断層計）画像
 a. 眼底写真 黄斑部に網膜下出血を認める
 b. OCT（光干渉断層計）画像（水平断・緑矢印）
 網膜色素上皮上に脈絡膜新生血管を認める

生血管に対してレーザー光凝固治療が行われるようになった。しかし、熱凝固では新生血管の上に位置する神経網膜も凝固されるため治療部分の視覚は犠牲になることや、不十分な凝固ではかえって新生血管の増殖を誘発する点や治療の適応症例が加齢黄斑変性全体の10%程度と限られていることなどの問題点があった。

現在では、光線力学療法（photo-dynamic therapy; PDT）や抗 VEGF 薬の投与が標準的な治療法であり、新生血管を退縮させ滲出性変化を抑制することによって視力が維持され良好な治療成績が得られている一方で、治療が奏効しても退縮した新生血管が黄斑部網膜下に線維性の瘢痕を形成し、瘢痕上の網膜が変性や萎縮に陥り、最終的に視力不良に至る症例もある。

滲出性 AMD に対する手術治療としては、過去には CNV の抜去術や黄斑移動術が多数行われていたこともある。CNV の抜去術を行った症例では病巣を除去した後に網脈絡膜萎縮が起こり、視力の改善は困難である。

以上の問題点を克服するため、iPS 細胞から作製した RPE 細胞シートを用いることにより、CNV の除去に加えて健全な RPE 細胞シートを移植することでバリア機能を回復し、視細胞を保護することができれば、網膜の再生治療として視力の改善も得られる可能性があると考えられる（図2）。

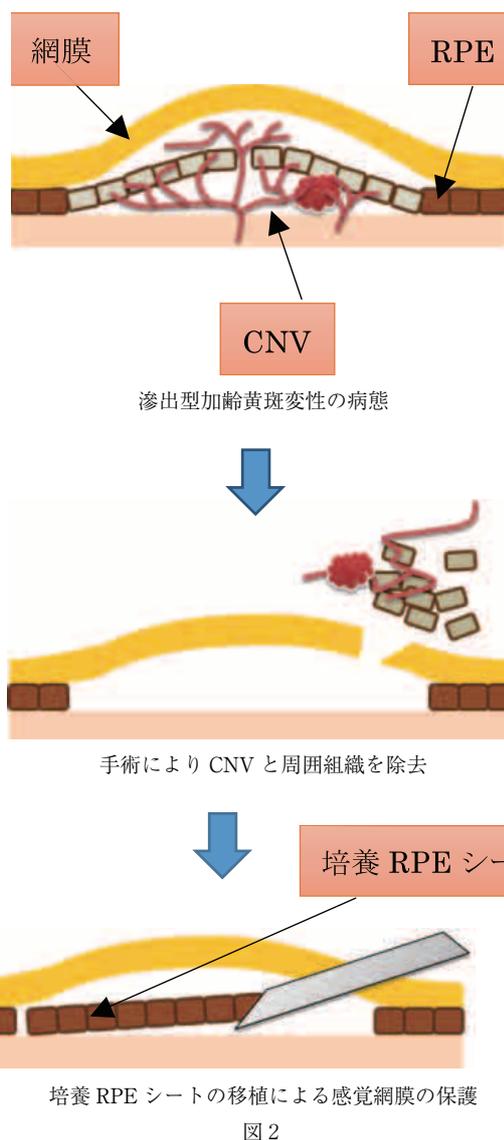


図2

現在の iPS 細胞を用いた AMD 治療の問題点

iPS 細胞由来の細胞の再生医療への臨床応用にあたって最も懸念されているのは、移植細胞の腫瘍化に関する点であると思われる。iPS 細胞を作製する際にレトロウイルスを使用する場合、ランダムな遺伝子の活性化が起こることで移植細胞が腫瘍化する可能性がある。iPS 細胞の作製については、レトロウイルスを使用せずプラスミドベクターにより遺伝子導入を行うことで、腫瘍化の危険は回避できると考えられている。

また、現在予定されている臨床試験では自己 iPS 細胞誘導から行うため、皮膚組織を採取してから実際に移植治療を行うまで1年近い歳月を必要とする。しかし実際

にはこれだけ時間がかかると病態や病期も変わってしまうこともあり、最適な治療時期を逸する可能性もあるため、今後の課題となると思われる。

実際の AMD の病態においては RPE のみならず網膜そのものも障害されていることもあり、その場合には視細胞組織の再建も必要となるが、近年ヒト ES 細胞から網膜組織が分化培養できることが報告されており³⁾、臨床応用が期待される。

いずれにせよ、iPS 細胞由来の細胞による治療の臨床応用においてまず優先されるのは安全性である。臨床試験による移植細胞の安全性が確認されることにより、今後の iPS 細胞を利用した治療法の開発全般についても弾みがつくことになるであろう。

おわりに

iPS 細胞を用いた AMD 治療の開発について簡潔に紹介した。治療対象となる滲出型 AMD は、既存の治療法が存在するため、当初は既存の治療では難治の症例に対して行われることになり、視力の大幅な改善は期待できないと思われる。

しかし、治療の安全性が確認され、将来的に治療の適応が拡大することにより、症例によっては大幅な視力向上も期待できる治療になる可能性がある。また視細胞と RPE 細胞を組み合わせた網膜の再生医療が可能になれば、より多くの疾患が治療適応となることが期待される。

文 献

- 1) Takahashi, K., Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126 : 663-676, 2006
- 2) Ooto, S., Akagi, T., Kageyama, R., *et al.* : Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 101 : 13654-13659, 2004
- 3) Eiraku, M., Takata, N., Ishibashi, H., *et al.* : Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*, 472 : 51-56, 2011
- 4) 平見恭彦：網膜色素上皮の再生医療。眼科手術：566-571, 2013

Regeneration therapy for age-related macular degeneration

Takashi Katome

Department of Ophthalmology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Age related macular degeneration (AMD) is one of major cause of blindness in developed country. A clinical trial using induced Pluripotent Stem (iPS)-derived retinal pigment epithelial (RPE) sheet transplantation for exudative AMD is now going to start. The basic aim of the RPE transplantation therapy is completely different from that of the current standard anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in a sense that the former is the radical treatment whereas the latter is basically a symptomatic treatment with certain limitations. In anti-VEGF therapy, subfoveal scar tissue or scarred choroidal neovascular membrane may induce gradual vision decrease without exudative changes. The purpose of the current clinical trial is to confirm the safety of the use of iPS-derived RPEs. Pre-clinical researches using iPS-derived photoreceptors for retinal degeneration are also under way.

Key words : Age related macular degeneration, induced Pluripotent Stem, retinal pigment epithelial sheet