

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スイス研究交流）

1. 研究課題名：「角膜再生医療の新規基盤技術開発を目指した角膜幹細胞の細胞動態の解明」
2. 研究期間：平成21年4月～平成24年3月
3. 支援額： 総額19,000千円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	木下 茂	京都府立医科大学	教授
研究者	西川 伸一	理化学研究所	副センター長
研究者	中村 隆宏	同志社大学	准教授
研究者	永田 健二	京都府立医科大学	大学院生
研究者	永田 真帆	京都府立医科大学	病院助教
研究者	平田 香菜	京都府立医科大学	大学院生
参加研究者 のべ 6 名			

スイス側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Yann Barrandon	スイス連邦工科大学ローザンヌ校	教授
研究者	Ariane Rochat	スイス連邦工科大学ローザンヌ校	プロジェクトリーダー
研究者	Freddy Radtke	スイス連邦工科大学ローザンヌ校	准教授
研究者	Stéphanie Claudinot	スイス連邦工科大学ローザンヌ校	博士研究員
研究者	Basile Salmon	スイス連邦工科大学ローザンヌ校	大学院生
研究者	Andrea Zaffalon	スイス連邦工科大学ローザンヌ校	大学院生
参加研究者 のべ 6 名			

5. 研究・交流の目的

本研究交流は、角膜幹細胞および細胞外環境に関する分子動態を解明し、安全性の高い角膜幹細胞の移植技術を新規に開発することを目的とする。具体的には、日本側の角膜再生医療の臨床経験と、スイス側の卓越した各種幹細胞の培養技術を組み合わせ、生体外で移植可能な人工の角膜幹細胞を再現する。日本とスイスが本研究交流を通じて相互補完的に取り組むことで、難治性角膜疾患に対するヒト角膜幹細胞移植技術が広く一般に普及することが期待される。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

角膜は上皮、実質、内皮の3層構造をしているが、特に角膜上皮幹細胞疲弊症など、上皮が障害された結果失明している患者が国内外で多く生じているのが現状である。日本側研究チームは、角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、世界に先駆けて羊膜を基質に用いた培養上皮細胞シートによる角膜再生医療技術を開発し、1999年より臨床応用を行ってきた。しかしながら現行法ではマウス由来のフィーダー細胞やウシ胎児血清等を培養操作過程で使用

しなければならず、今後安全性や倫理的課題を考慮すれば、さらなる次世代の新しい再生医療の技術開発ならびに臨床応用の実現化が急務である。また、培養に用いる幹細胞の生物学的特性に対する新しい知見も深める必要がある。今回の共同研究成果で、日本側の角膜再生医療の臨床経験と、スイス側の卓越した上皮幹細胞培養技術を組み合わせ、角膜上皮幹細胞に関しては ROCK 阻害剤 (Y27632) および B27 がその培養条件下での恒常性維持機構に極めて重要な働きを担うことが判明した。さらに、角膜上皮幹細胞に関しては Hes1 を含む Notch シグナル関連分子が、また角膜内皮幹細胞に関しては、SHHシグナル関連分子が、in vivo および in vitro においてその恒常性維持機構に重要な働きを担うことを突き止めた。これらの画期的な新規の幹細胞に関する知見ならびに培養技術は、次世代の安全性や倫理面が担保された角膜再生医療の極めて重要な基盤技術になると考えられた。

6-2 人的交流の成果

・研究交流の経過としては、日本側研究チームメンバーが、スイス連邦工科大学、ローザンヌ大学病院に複数回にわたり滞在し、スイス側研究チームと主に上皮幹細胞の分子機構の解明の共同研究プロジェクトに関して研究打ち合わせ、意見交換を行った。また若手研究者の人材育成を念頭に、実際に先方の大学院生に日本側研究チームが開発した角膜移植技術等の技術講習トランスファーを行った。さらに、細胞培養、動物実験等を実際に共同でおこない、共同研究プロジェクトを推進させた。

・スイス側研究チームメンバーは、博士学生が日本に長期滞在し、日本側共同研究チームと新規角膜再生医療技術の開発に関する共同研究プロジェクトを推進した。長期にわたる研究交流を通じて、人的交流のみならず、技術交流が強化された。

・また、二国間交流の国際シンポジウムやワークショップを京都、ローザンヌ双方で開催した。講演会は、全世界規模で研究が精力的に進められている幹細胞の生物学とそれにつながる再生医療に焦点をあて、この分野の最先端をすすまれている講師陣により開催した。幹細胞の分子機構、再生医療の今後の展望に関して最新の知見を発表し、また有益な意見交換を行った。

・これら、一連の研究代表者レベルから実務者レベルにいたる幅広く密な、人的・技術的交流を通じて、本件研究課題である角膜再生医療の研究分野では、世界的な研究発信拠点となることができ、世界的な leading scientist を育成する上でも、大変貴重な機会であった。

・本共同研究後、スイス連邦工科大学ローザンヌ校、京都府立医科大学・同志社大学とは角膜再生医療研究コンソーシアムを形成し、特に幹細胞研究に関して人材レベル、技術レベルで引き続き相互に交流することで合意した。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手国側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Takaoka M, Nakamura T, Sugai H, Bentley AJ, Nakajima N, Yokoi N, Fullwood NJ, Hyon SH, Kinoshita S: Novel Sutureless Keratoplasty with a Chemically Defined Bioadhesive. Invest Ophthalmol Vis Sci. 50(6):2679-2685, 2009.	
論文	Nakamura T, Sotozono C, Bentley AJ, Mano S, Inatomi T, Koizumi N, Fullwood NJ, Kinoshita S: Long-term phenotypic study after allogeneic cultivated corneal limbal epithelial transplantation for severe ocular surface diseases. Ophthalmology. 117(12):2247-2254, 2010.	
論文	Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S: Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 95(7): 942-946, 2011.	
論文	Nakamura T, Kinoshita S. New hopes and strategies for the treatment of severe ocular surface disease. Curr Opin Ophthalmol. 22(4): 274-278, 2011.	
論文	Nakamura Y, Nakamura T, Tarui T, Inoue J, Kinoshita S: Functional role of PPAR δ in corneal epithelial wound healing. Am J Pathol. 180(2):583-598, 2012.	