

市川総合病院 角膜センター

プロフィール

1. 教室員と主研究テーマ

講師

比嘉 一成

- 1) オルガノイドにおける上皮幹細胞 ニッチの構築と解析
- 2) 口腔粘膜由来間葉系幹細胞エクソソームの分離と眼表面における効果
- 3) 羊膜由来間葉系細胞エクソソームの分離と眼表面における効果
- 4) ラタプロスト点眼液と高分子量ヒアルロン酸点眼液のラットの房水における濃度の評価
- 6) 羊膜バンクにおける供給実績の分析

コーディネーター 青木 大

- 5) Routine Referral Systemの取り組みについて
- 6) 羊膜バンクにおける供給実績の分析
- 7) DSAEK用ドナー角膜加工法の最適化

コーディネーター 佐々木 千秋

- 5) Routine Referral Systemの取り組みについて
- 6) 羊膜バンクにおける供給実績の分析
- 7) DSAEK用ドナー角膜加工法の最適化

コーディネーター 西迫 宗大

- 5) Routine Referral Systemの取り組みについて
- 6) 羊膜バンクにおける供給実績の分析
- 7) DSAEK用ドナー角膜加工法の最適化

2. 成果の概要

1) オルガノイドにおける上皮幹細胞 ニッチの構築と解析

ヒト角膜上皮の幹細胞はこれまでに角膜中央部で幹細胞に匹敵する細胞の存在は報告されておらず、角膜周辺の輪部に限局し、角膜へ上皮を供給していると考えられる。我々はこれまでに角膜輪部組織から幹細胞と幹細胞を維持する環境であるニッチを分離し、マトリゲルを使ったオルガノイド培養を行うことで輪部機能を維持した長期培養を可能にしてきた。角膜中央部の上皮でも角膜上皮再生の細胞源として有用であるか検討するため、角膜中央部からオルガノイドの作成を試みたところ、培養1ヶ月後において、角膜からでも輪部オルガノイドに類似した細胞塊を形成することを報告してきた。今回はオルガノイドの機能を確認するため、ウサギへのオルガノイドの移植を行ったところ、角膜へ上皮を供給することがわかってきた。今後はさらに、オルガノイドの機能の解析を行って行く予定出る。

2) 口腔粘膜由来間葉系幹細胞エクソソームの分離と眼表面における効果

間葉系に属する細胞へ分化する能力を持つ間葉系幹細胞は様々な組織でもその存在の報告がなされており、近年、再生医療でも注目されている。我々はこれまでに、口腔粘膜の上皮下組織から間葉系細胞を分離・培養し、解析を行ってきた。また、我々は眼表面疾患モデルにおける細胞治療の効果を調べるため、口腔粘膜由来間葉系幹細胞の眼表面疾患モデルへの移植を行ってきた。さらに、昨年度において、口腔粘膜由来間葉系幹細胞の培養上清による点眼効果を検討したところ、培養上清の点眼によっても上皮の創傷治癒を促進することがわかった。本年度においては、口腔粘膜由来間葉系幹細胞から放出された何らかの因子が上皮の創傷治癒に効果をもたらすことが推察されたことから、細胞外小胞体であるエクソソームに注目して解析を行っているところである。

3) 羊膜由来間葉系細胞エクソソームの分離と眼表面における効果

羊膜は創傷治癒促進効果や抗炎症作用があるだけでなく血管のない免疫寛容組織として欠損組織の代替えに移植されるなど、数多く臨床の場で使用されてきた。しかし、その効果や作用のメカニズムについて不明な点が多い。我々はこれまでに羊膜から分離した間葉系細胞を骨芽細胞や神経細胞へ分化誘導させることに成功し、その間葉系細胞の培養上清が角膜上皮の創傷治癒を促進することを報告してきた。これらのことから、間葉系細胞から放出される因子は角膜上皮の創傷治癒を促進することが推察される。これまでに羊膜由来間葉系細胞から CD63、CD9 ならびに TSG101 が発現したエクソソームを分離することが可能であることがわかってきた。本年度においては羊膜間葉系幹細胞由来エクソソーム

点眼によってウサギ角膜創傷モデルにおいても、角膜上皮の創傷治癒を促進することがわかってきた。今後はさらに創傷治癒モデルを用いてエクソソームの効果の解析を行う予定である。

比嘉 一成 (東京歯科大学市川総合病院 角膜センター)、木本玲緒奈、石渡三冬、平山雅敏、山口剛史、島崎潤. ヒト羊膜 fibroblasts 由来細胞外小胞体の分離と角膜上皮への効果. 第 22 回日本再生医療学会総会 京都市 2023. 3.23-25

比嘉 一成 (東京歯科大学市川総合病院 角膜センター)、木本玲緒奈、石渡三冬、平山雅敏、山口剛史、島崎潤. ヒト羊膜由来繊維芽細胞から分離した細胞外小胞体の角膜上皮への効果. 第 47 回日本角膜学会総会・第 39 回日本角膜移植学会プログラム・抄録集 Page56 (2023.02)

4) ラタノプロスト点眼液と高分子量ヒアルロン酸点眼液のラットの房水における濃度の評価
緑内障治療のための点眼薬は点眼薬の主成分である・ブロッカーにより細胞障害があり、角膜上皮細胞への影響が報告されている。最近の調査により、高分子量ヒアルロン酸が血管新生と免疫を抑制する働きをすることが分かっており、高分子量ヒアルロン酸を配合した抗緑内障薬点眼液製品存在するが、その評価はなされていない。そこで、房水におけるラタノプロストの濃度を調べることで、薬の眼球への浸透性の評価をラットを用いて行なった。防水中におけるラタノプロストの濃度は高分子量ヒアルロン酸を配合したラタノプロスト濃度の低い点眼薬でも比較的高濃度に浸透性が認められたことから、高分子量ヒアルロン酸を配合した抗緑内障薬は眼表面へのダメージを少なく利用できることが推察された。近々論文作投稿予定である。

5) Routine Referral Systemの取り組みについて

院内死亡例数は、2019 年度 562 例、2020 年度 472 例、2021 年度 448 例であった。連絡率は COVID-19 流行に関わらず、95%以上を維持できていた。病棟内死亡例(病棟例)と救急外来死亡例(救急外来例)における出勤率は、病棟例では 2019 年度 49.8%、2020 年度 43.7%、2021 年度 41.1%であった一方、救急外来例ではそれぞれ 96.3%、37.0%、71.6%と変化がみられており、COVID-19 が否定できない症例への対応の変化が要因と考えられた。献眼者数は流行前に比べ半数以下となったが、提供率でみると病棟例では 2019 年度 8.6%、2020 年度 6.7%、2021 年度 8.0%、救急外来例ではそれぞれ 8.4%、0%、4.1%と改善傾向となった。COVID-19 流行期間においても、感染状況に応じた適切なスクリーニングのもと RRS を通じて献眼意思確認を継続することは重要である。

佐々木 千秋(東京歯科大学市川総合病院 角膜センター)、平山 雅敏、青木 大、西迫 宗大、島崎 潤.COVID-19 感染症流行期間での当院における献眼の動向. 移植(0578-7947)57 巻 総会臨時 Page276(2022.10)

6) 羊膜バンクにおける供給実績の分析

東京歯科大学市川総合病院羊膜バンクは2014年の設立から2021年12月末時点で、計67名のお母様から羊膜のご提供を受け、当院眼科を含む19施設に853枚の羊膜の供給を行った。今後も安定した供給を続けていくために、2020年7月からは産婦人科の先生方のさらなるご協力のもとに、帝王切開でご出産するお母様に、羊膜バンクのコーディネーターが直接面会をさせていただき、羊膜バンクに関する情報提供を行うシステムを開始した。

武田太郎、坂本ゆり、原祐子、坂根由梨、竹澤由起、三谷垂里沙、井上英紀、白石敦、安久万寿子、石垣理穂、岡部素典、吉田淑子、川村真理、佐々木千秋、多田まや子、長井一浩、星陽子、横手典子。わが国における羊膜バンクの活動報告と移植状況 2020 年版. あたらしい眼科 Vo.39 No.3: 384-386, 2022 別冊.

佐々木 千秋(東京歯科大学市川総合病院 羊膜バンク)、青木 大、西迫 宗大、比嘉 一成、杉山 重里、高松 潔、島崎 潤、白石 敦、堀 裕一. 当院羊膜バンクの更なる発展に向けた取り組み. 日本組織移植学会雑誌(1347-6491)20 巻 1 号 Page32(2022.07)

7) DSAEK用ドナー角膜加工法の最適化

自動加圧式・機械式マイクロケラトームシステム(ACP/OUP-A)を用いたDSAEKグラフト作製における精度およびカット誤差に影響を及ぼす要因について検討し、クラフト作製の最適化を試みた。ACP/OUP-Aを用いたカットは目標値より±25 μmの誤差範囲内で62%の精度での作製が可能であった。因子解析より、心疾患のドナー角膜ではそれ以外の死因の場合よりも深くカットされる事(20.66 μm, $P = 0.007$)が示された。これらの結果より、ドナー死因をランダム効果としたlinear mixed-effect modelを用いてモデル化し、グラフトの厚みを予測するノモグラムを作成したところ、83%の確率で上記誤差範囲内での予測が可能であった。得られた結果は、角膜移植患者の予後向上に貢献するものとして国際誌で発表された。

Nishisako S, Yamaguchi T, Kusano Y, Higa K, Aoki D, Sasaki C, Shimazaki J. The predictability of graft thickness for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty using a mechanical microkeratome system. Sci. Rep. 2022 Dec;12, 22210, doi:10.1038/s41598-022-26679-w. (Impact Factor =4.996)

3. 学外共同研究

担当者	研究課題	学外研究施設		
		研究施設	所在地	責任者
比嘉一成 島崎潤	ヒトiPS細胞由来角膜内皮様細胞のウサギ角膜への移植	慶應義塾大学医学部眼科学教室	東京都新宿区	羽藤晋 榛村重人
比嘉一成 島崎潤	ラタノプロスト点眼液と高分子量ヒアルロン酸点眼液のマウス眼表面における評価	慶應義塾大学医学部眼科学教室	東京都新宿区	小島隆司 村戸ドール

4. 科学研究費補助金・各種補助金

研究代表者	研究課題	研究費
比嘉一成 島崎潤 島崎潤	オルガノイドにおける上皮幹細胞ニッチの構築と解析 羊膜由来間葉系細胞エクソソームの分離と眼表面における効果 ラタノプロスト点眼液と高分子量ヒアルロン酸点眼液のラットの房水における濃度の評価	日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(C) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(C) i.com medical GmbH

5. 研究活動の特記すべき事項

学術学会に相当しない団体が開催するセミナー・研究会・カンファレンス等における発表・講演

講演者	年月日	演題	会合の名称	開催地
青木大	2022.11.18 -20	組織提供について	第21回日本移植コーディネーター協議会(JATOCO)総合研修会	Web

6. 教育講演等教育に関する業績、活動

教育に関する講演(医学・歯学における教育をテーマとするものに限る)

講演者	年月日	演題	学会・研究会・会議名	開催地
青木 大	2022.10.13 -10.15	組織移植コーディネーターの環境と処遇待遇の現状. 移植ドナーコーディネーターの処遇改善には何が必要か.	第 58 回日本移植学会総会・学術集会 男女共同参画委員会画 「日本移植学会男女共同参画委員会 令和4年度医学生、研修医等をサポートするための会」(共催: 日本医師会・日本移植学会)	名古屋市
青木 大	2022.12.15	「我が国における移植の現状・アイバンク・当アイバンクの活動」	東京歯科大学 第 3 学年	Web
比嘉一成	2022.12.15	眼科学「再生医療について・幹細胞について・角膜の再生」	東京歯科大学 第 3 学年	Web

教育ワークショップ・FD 研修

講演者	年月日	ワークショップ名	役割	開催地
青木 大	2021. 5.26	組織バンクと組織移植コーディネーターの役割 (公社)日本臓器移植ネットワーク新人コーディネーター研修会	講師	Web
佐々木千秋	2022.11.16	角膜提供について. 千葉県警察学校講義	講師	東金市
青木 大	2022. 8. 3- 9.25	2022 年度第 1 回 日本組織移植学会認定医セミナー(E-learning) 組織移植のコーディネーション	講師	Web

他の大学・研究機関等における学生・大学院生を対象とする講義

担当者名	年月日	テーマ・演題	大学・機関	所在地
青木 大	2022. 7.23	移植医療における感染制御	杏林大学保健学部	Web
比嘉一成	2022. 7.23	細胞培養と移植の安全性	杏林大学保健学部	Web
佐々木千秋	2022. 7.23	アイバンクと角膜移植	杏林大学保健学部	Web

7. 社会的貢献・社会に対する活動

その他メディア等への掲載・出演

氏名	年月日	タイトル	掲載誌・放送局番組名・URL
島崎 潤	2022.11. 7	角膜移植 コロナ禍で減少	読売新聞