

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成果報告書

平成26年 6月 2日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 京都大学大学院医学研究科

職名・学年 医学専攻博士課程三年生

氏 名 孫 嘉楠

㊟

助成の種類	平成26年度・若手研究者在外研究支援・国際研究集会発表助成		
研究集会名	The 2014 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting		
発表題目	iPS由来の網膜色素上皮細胞の変性網膜(rd1マウス)における移植による保護効果を、間葉系幹細胞(MSC)や神経幹細胞(NSC)の保護効果と比較する		
開催場所	アメリカ、フロリダ州、オーランド		
渡航期間	平成26年 5月 2日 ~ 平成26年 5月 9日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要/報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )		
会計報告	交付を受けた助成金額	250,000 円	
	使用した助成金額	250,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	航空運賃	170,000円
		宿泊費	35,000円
学術集会参加関連費		30,000円	
交通費		15,000円	
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 財団からの助成のおかげで、初めて国際学会で発表することができました。このような機会を与えてくださった貴財団に深謝し、また本事業が今後も継続されることを願っております。		

成果報告書および成果の概要は、財団に郵送(あるいは持参)するとともに、Excel・Wordファイルでメール送信して下さい。メール送信分の印鑑は不要です。

## 成 果 の 概 要

京都大学医学研究科 博士後期課程 3 年

孫 嘉楠

学術集会名: The 2014 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)  
Annual Meeting

開催場所: アメリカ合衆国、オーランド

平成 26 年度京都大学教育研究振興財団国際研究集会発表助成(第 I 期)を交付いただき、上記学術集会に参加しましたので、ここに成果の報告をさせていただきます。

### 1 学術集会の概要

私は 2014 年 5 月 4 日から 8 日まで米国フロリダ州オーランドで開催された視覚科学学会国際学会(ARVO)に参加した。本学会は、80 カ国、10000 人以上の眼科医、視覚関連の多岐にわたる専門的研究者が集い、大規模な、かつ先進的な情報交換および交流の場となっている。

### 2 発表内容

現在の報告内容は「iPS 由来の網膜色素上皮細胞の変性網膜(rd1 マウス)における移植による保護効果を、間葉系幹細胞(MSC)や神経幹細胞(NSC)の保護効果と比較する」というもので、rd1 という非常に変性の早い、激しい変性モデルにおける細胞移植による保護効果を比較検討した。MSC や NSC は実際に海外で網膜色素変性や加齢黄斑変性に対する保護治療として移植の臨床試験が行われている。網膜色素上皮細胞は PEDF (pigment epithelium-derived factor) を分泌し、この PEDF は様々な神経障害モデルで保護作用をもつことが報告されている。そこで、我々は iPS-由来網膜色素上皮を rd1 マウスの網膜下に移植することで、MSC や NSC 以上の視細胞保護効果が得られないか調べた。移植後 2 週、3 週の時点で、網膜色素上皮移植群では他の MSC や NSC 移植群に比べて有意に視細胞保護効果を示した。また、移植細胞自体も、MSC や NSC は移植後 3 週間ではほとんど消失するのに対し、網膜色素上皮細胞ではアポトーシスや炎症細胞の浸潤も少なく、有意に長期間である 3 ヶ月以上の生着がみられた。更に実際の PEDF の分泌能を調べたところ、移植後 2 週、3 週において眼内の PEDF 濃度は  $1 \mu\text{g/ml}$  をこえており、保護効果を呈する有効濃度に達していると思われた。これらの結果より、iPS 由来網膜色素上皮細胞は他の現行の治療で用いられている細胞に比べても、長期に生着

し、より有望な視細胞保護効果を呈すると考えられ、その保護効果には高濃度の PEDF を分泌する事が寄与している一つの要因と考えられた。また、この他にも我々が移植に用いた網膜色素上皮は TGF-beta 等も分泌しており、免疫系細胞の集積の抑制等に関与している事が示唆された。

### 3 学会参加のフィードバックと成果

今回の発表に関しては、機能検証についての質問があり、今後検討を要すると思われた。また、現在再生医療をテーマとした細胞の移植治療は世界的にも注目を集めており、様々な細胞ソースからの分化方法や臨床応用を前提とした移植研究の世界の潮流を総じて勉強する良い機会となった。万能細胞からの分化のみならず、直接分化転換等の研究もすすめられており、より良い臨床応用の形を考えていく上で、今後注目を要すると思われた。また、具体的な手技として、栄養因子に関しては ELISA 半定量アレイを用いてして複数の栄養因子を培地、血液、眼内液などから同時に定量する方法があり、今後の私たちの実験でも効率的で有用な方法だと思われた。また、IPS 由来細胞の免疫原性について、あるグループは、IPS 由来平滑筋細胞を筋肉内に、また iPS 由来網膜色素上皮細胞を眼内に、それぞれヒト化マウスを宿主として移植した時に、後者では前者にくらべ T 細胞の浸潤が少ない事を報告し、これは網膜色素上皮が眼内において免疫的攻撃を受けにくいという我々の知見とも一致する結果であり、移植応用への有望性を示していると思われた。また、網膜色素上皮の移植にあたっては、もともとそこにある生体内の既存の色素上皮が生着の邪魔になるという指摘もあり、網膜下の網膜色素上皮をプロリンループを用いて擦過除去する方法が他研究所から報告されており、移植前処理として今後もう少しこの方法を洗練させれば、移植した網膜色素上皮細胞のより良い生着が臨めるようになる事が期待される。

本学会ではさらに、iPS 由来網膜色素上皮細胞を用いた研究に携わる人達と意見交換をすることができ、網膜色素上皮の分化条件についての情報や、生体内の生理的酸素濃度に近い低酸素の培養条件での栄養因子の分泌などについても情報を得ることができ、これらの情報は今後の私達の研究にとっても有用なものと思われた。

### 謝辞

最後に今回の学会の参加により、色素上皮の移植のみならず、広く網膜再生医療という立場からの知見を得られた事、そして今後の研究の方向性について色々なアイデアを得る事が出来た事、また今後も有意義な議論を交わせる研究者達との有意義な出会いの場を得る事が出来た事を心より感謝いたします。貴財団のますますのご繁栄を心よりお祈り申し上げます。