



2025年1月14日

慶應義塾大学医学部  
慶應義塾大学病院  
藤田医科大学

## 世界初となる水疱性角膜症に対するヒト iPS 細胞由来 角膜内皮代替細胞移植の第1例目を実施

慶應義塾大学医学部眼科学教室の榛村重人特任教授（研究当時。現在、同教室訪問教授。藤田医科大学臨床再生医学講座教授）、慶應義塾大学医学部眼科学教室の平山雅敏専任講師（研究当時。現在、同教室准教授）らの研究グループは、難治性疾患である水疱性角膜症（注1）に対し、iPS細胞（注2）由来の角膜内皮代替細胞（注3）を眼前房内（注4）に移植する新たな治療法の安全性及び有効性を検討するため、第一種再生医療等提供計画（注5）として臨床研究を実施しました。本研究成果は、2025年1月13日（米国時間）に科学誌 *Cell Reports Medicine* に掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

#### <研究の名称>

水疱性角膜症に対する iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植の安全性及び有効性を検討する探索的臨床研究（臨床研究実施計画番号：[jRCTa031210199](https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTa031210199)）

#### <実施体制>

- ・研究代表者（前実施責任者・現研究分担医師）：  
榛村重人（慶應義塾大学医学部 訪問教授，藤田医科大学 教授）
- ・研究分担者（実施責任者）：  
平山雅敏（慶應義塾大学医学部 准教授）
- ・再生医療等提供機関：  
慶應義塾大学病院

#### <概要>

- ・研究の目的：細胞移植の安全性評価を主とした。副次的に有効性について評価した。
- ・研究対象者：水疱性角膜症の患者（角膜移植後の水疱性角膜症再発例）
- ・症例数：1症例
- ・移植細胞：京都大学 iPS 細胞研究財団（CiRA\_F）にて作製された「再生医療用 iPS 細胞ストック」を慶應義塾大学病院細胞培養加工施設（KHPCPC）で角膜内皮代替細胞に分化させ、移植細胞として使用した。

※再生医療等提供計画の詳細は以下よりご確認ください。

臨床研究等提出・公開システム：<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTa031210199>

#### <移植手術について>

##### (1) 実施内容

実施場所：慶應義塾大学病院

実施時期：2022年10月

術者：慶應義塾大学医学部 眼科学教室特任教授（実施当時） 榛村重人医師 他3名

## (2) 手術方法の概略

局所麻酔のもと、患者の眼前房内に角膜内皮代替細胞を注射器で注入し、細胞を角膜の後面に生着させるために3時間ベッド上でうつ伏せ姿勢を維持した。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回の手術は、水疱性角膜症に対する iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞の移植という、世界で初めての手術です。研究対象者の安全性を最優先するため、水疱性角膜症の患者のなかで、特に重症例（「少なくとも1回の角膜移植治療後の再発例」という、非常に限られた患者を対象としています。本臨床研究の評価期間（移植後52週）において、腫瘍化や強い炎症反応といった安全上の懸念は認められず、視力および角膜厚の臨床的改善が認められました。

## 3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の再生医療実用化研究事業「iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植の First-in-human 臨床研究」の支援によって行われました。また、本件に関する基盤研究は、AMED の再生医療実現拠点ネットワークプログラム 再生医療の実現化ハイウェイ「iPS 細胞を用いた角膜再生治療法の開発」、株式会社セルージェン、および国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の研究開発型スタートアップ支援事業「iPS 細胞由来角膜内皮細胞の非臨床有効性試験」によって、臨床研究の準備は AMED の再生医療実用化研究事業「iPS 細胞由来治療用角膜内皮代替細胞に関する臨床研究」の支援によって行われました。

慶應義塾特定認定再生医療等委員会の指導の下、移植直前の細胞の一部を用いて全ゲノム解析を実施したところ、COSMIC Cancer Gene Census（注6）掲載遺伝子である EP300 遺伝子（注7）上に変異を検出しました。EP300 遺伝子は COSMIC Cancer Gene Census に遺伝子名が登録されているものの、今回見つかった変異の箇所については登録されていません。そのため、本変異のがん発生リスクの可能性を検討するため、本変異を持つ iPS 細胞において発現が変動する遺伝子や分化指向性への影響を調べました。得られたデータを総合的に評価した結果、発がんにつながるような兆候は観察されませんでした。加えて EP300 遺伝子変異を含む細胞の動物移植実験の結果からも異常は認められませんでした。今後も継続的に経過の観察を行い、有効性と安全性について慎重に検討を続けていく予定です。

## 4. 論文

英文タイトル：A first-in-human clinical study of an allogenic iPSC-derived corneal endothelial cell substitute transplantation for bullous keratopathy

タイトル和訳：水疱性角膜症に対する iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞を用いた臨床研究

著者名：平山雅敏、羽藤晋、野村真樹、外間梨沙、平山オサマイブラヒム、稲垣絵海、麻生久美、佐矢野智子、土肥浩美、花谷忠昭、高須直子、岡野栄之、根岸一乃、榛村重人

掲載誌：Cell Reports Medicine

DOI：10.1016/j.xcrm.2024.101847

### 【参考】

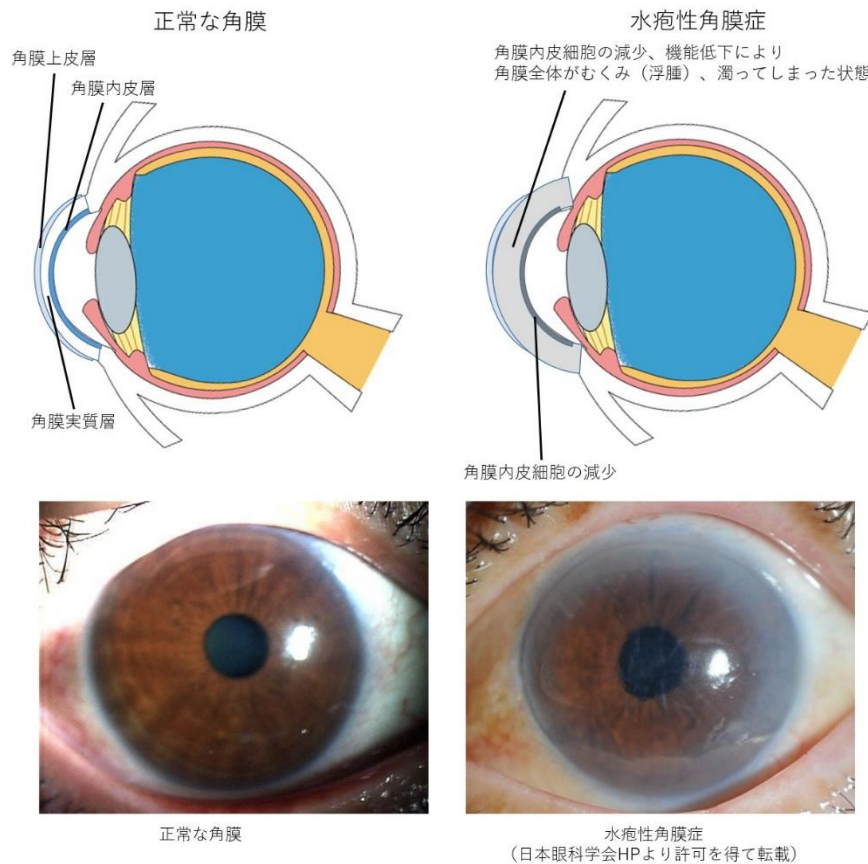
・2021年6月8日プレスリリース

「水疱性角膜症に対する iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植の安全性及び有効性を検討する探索的臨床研究」を慶應義塾特定認定再生医療等委員会が承認

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2021/6/8/210608-1.pdf>

## 【用語解説】

(注 1) 水疱性角膜症：角膜は、眼を構成する層状の組織の一つであり、体の中で唯一透明な直径約 1 cm の組織です。主に外側から上皮層、実質層、内皮層の 3 層で構成されています。このうち、内皮層にある角膜内皮細胞は角膜を透明に保つためのポンプ機能とバリア機能を持っています。この角膜内皮細胞が様々な理由によりダメージを受けて、細胞数が一定の数より減ってしまうと、ポンプ機能とバリア機能を十分に果たすことができなくなり、角膜内に目の中の水（房水（ぼうすい））が入り込んだままの状態（浮腫状（ふしゅじょう））となり、角膜が白く濁ってしまいます。この状態を水疱性角膜症と呼び、角膜が白く濁ることにより、透明性が失われ視力が低下します（下図）。



【図】 今回の臨床研究で対象となった水疱性角膜症

- (注 2) iPS 細胞：体を構成するさまざまな種類の細胞（脳、心臓、骨など）になることができる細胞
- (注 3) 角膜内皮代替細胞：iPS 細胞から製造した、角膜内皮細胞と同様の働きを持つ細胞
- (注 4) 眼前房内：角膜内皮面と直接接している眼球内の空間
- (注 5) 第一種再生医療等提供計画：再生医療臨床研究のうち、ES 細胞・iPS 細胞や、他人の幹細胞を利用する臨床研究計画。これまでヒトに実施されたことが極めて少ないため、より厳密な審査が行われる。
- (注 6) COSMIC Cancer Gene Census：専門家により選定されたがん関連遺伝子のカタログであり、基礎研究から応用研究まで幅広く使用されている。
- (注 7) EP300 遺伝子：染色体を構成するヒストンをアセチル化（修飾）する酵素を作り出す遺伝子。修飾された周辺の遺伝子を活性化することで、細胞の恒常的な活動に関与することが知られている。