

要 旨

外界からの情報の80%以上を視覚から得ている我々人間にとって、視覚の維持に資する眼研究は極めて重要である。眼の最も前方に位置している透明組織である角膜は、外傷や炎症性疾患、遺伝性疾患など様々な要因により、混濁すると機能不全となり、失明に至る。

このような難治性の眼疾患の克服を目指し、本質的な基礎研究を進めるとともに、その成果を応用研究、臨床研究へと一貫的に発展させてきた。細胞シート工学による世界初の角膜再生医療技術（自家培養角膜上皮細胞シート移植及び自家培養口腔粘膜上皮シート移植）を開発し、ヒト臨床試験、治験を経て、それぞれ「ネピック」「オキュラル」という再生医療等製品として、2019年、2021年に承認され、標準医療にまで発展している。さらに基礎研究として、ヒトiPS細胞から眼全体の発生を時空間的に再現させる眼オルガノイド系の開発に世界で初めて成功した（self-formed ectodermal autonomous multi-zone：SEAMと命名）ことに加え、SEAM形成の分子メカニズムを解明し、細胞密度依存的なYAPの細胞内局在により細胞分化が制御されていることを明らかにした。SEAMは眼を構成する様々な組織の再生医療に応用可能であるとともに、ヒト眼の形態形成や先天的な眼異常の分子機構の解明に応用可能な革新的な発見である。この成果をもとに、iPS細胞由来角膜移植の世界初のヒト臨床試験を2019年に開始し、2022年に完了させた。iPS細胞由来角膜移植は角膜疾患で失明している世界中の患者の視力回復に寄与する技術となることが大いに期待される。

また、iPS細胞からヒト結膜及びヒト涙腺を作製し、ヒト眼の形態形成機構の解明へと研究を広げ、今回、それらの成果について報告したい。

参考文献

1. Hayashi R, Okubo T, Kudo Y, Ishikawa Y, maizumi T, Suzuki K, Shibata S, Katayama T, Park SJ, Young RD, Quantock AJ, **Nishida K**. Generation of 3D lacrimal gland organoids from human pluripotent stem cells. *Nature*. 605(7908):126-131, 2022.
2. Nomi K, Hayashi R, Ishikawa Y, Kobayashi Y, Katayama T, Quantock AJ, **Nishida K**. Generation of functional conjunctival epithelium, including goblet cells, from human iPSCs. *Cell Rep*. 34(5):108715. 2021.

3. Shibata S, Hayashi R, Okubo T, Kudo Y, Katayama T, Ishikawa Y, Toga J, Yagi E, Honma Y, Quantock AJ, Sekiguchi K, **Nishida K**. Selective Laminin-Directed Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells into Distinct Ocular Lineages. *Cell Rep.* 25(6):1668-79.e5. 2018.
4. Hayashi R, Ishikawa Y, Katori R, Sasamoto Y, Taniwaki Y, Takayanagi H, Tsujikawa M, Sekiguchi K, Quantock AJ, **Nishida K**. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells. *Nat Protoc.* 12(4):683-96. 2017.
5. Hayashi R, Ishikawa Y, Sasamoto Y, Katori R, Nomura N, Ichikawa T, Araki S, Soma T, Kawasaki S, Sekiguchi K, Quantock AJ, Tsujikawa M, **Nishida K**. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. *Nature.* 531(7594):376-80. 2016.
6. **Nishida K**, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E, Nagai S, Kikuchi A, Maeda N, Watanabe H, Okano T, Tano Y. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med.* 351(12):1187-96. 2004.