プレスリリース

平成２６年９月１９日
独立行政法人農業生物資源研究所

# ブタのコラーゲンから角膜再生に適した新素材を開発
## －生体適合性の高い角膜再生素材として期待－

**ポイント**
- **ブタコラーゲンを用いて、透明性と生体適合性に優れた半球面形状の新素材を開発しました。**
- **この新素材を足場としてヒトの細胞を培養することで、角膜組織を再現できました。今後、東京大学医学部附属病院では、この成果を利用して新しい角膜再生医療技術の実用化に取り組みます。**

## 概要

１．　独立行政法人農業生物資源研究所（生物研）は、東京大学医学部附属病院と共同で、ブタコラーゲンから透明性に優れた半球面形状「**アテロコラーゲンビトリゲル膜**[1)]」を開発しました。

２．　この新素材は、ウサギの眼への移植実験では炎症などを起こさず、透明性を維持して良好に定着しました。また、この新素材を足場としてヒトの**角膜内皮細胞**[2)]を培養することで、角膜内皮組織を構築できました。これらのことから、アテロコラーゲンビトリゲル膜は、生体適合性に優れた角膜再生材料として利用できることが明らかとなりました。

３．　今後、東京大学医学部附属病院では、本成果を利用して、角膜移植が必要となる**水疱性角膜症**[3)]などを治療する技術の実現に取り組みます。

４．　この成果は、米国科学誌 Investigative Ophthalmology & Visual Science（電子版）で発表されました。

予算：農林水産省委託プロジェクト　医薬品作物、医療用素材等の開発
「牛等の動物由来の原料を用いた医療用新素材の開発」
特許：特願２０１３―１６８３９３

## 問い合わせ先など

研究代表者：　(独)農業生物資源研究所 理事長　廣近 洋彦
研究推進責任者：(独)農業生物資源研究所 動物科学研究領域長　竹中 昭雄
研究担当者：　(独)農業生物資源研究所 動物科学研究領域
動物生体防御研究ユニット　上級研究員　竹澤 俊明
電話：029-838-6294　E-mail ： t.takezawa@affrc.go.jp
東京大学医学部附属病院　眼科・視覚矯正科
特任研究員　兼　ティッシュ・エンジニアリング部
角膜再生プロジェクト　プロジェクトリーダー　横尾 誠一
電話：03-5800-9891　E-mail：syokoo-tky@umin.ac.jp

東京大学医学部附属病院　角膜移植部　准教授　　山上 聡
電話：03-5800-5109 E-mail ： syamagami-tky@umin.ac.jp
広報担当者：　(独)農業生物資源研究所 広報室長　　谷合 幹代子
電話：029-838-8469

本資料は筑波研究学園都市記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、農政クラブ、農林記者会、農業技術クラブに配付しています。

## 開発の社会的背景

角膜は移植に対する拒絶反応が低いので、古くから角膜移植により、多くの失明患者を回復させています。しかし、世界的に角膜移植に必要な角膜は不足しており、我が国でも年間 700 名程度の患者が移植の順番を待っている状況です。

角膜移植の主な目的は、一度傷つくと自然治癒しない角膜内皮と角膜実質の交換です。特に、角膜内皮の疾病である水疱性角膜症は、角膜移植の要因の約 4 割を占めます。角膜内皮を培養して移植する再生医療が実現すれば、待機患者にもっと早く角膜移植を行えるようになります。

しかし、角膜内皮は角膜の裏側に存在するため、これだけを移植するのは困難でした。また、角膜内皮は一層の細胞なので弱く、移植のための足場となる素材が必要でした。このような素材が開発できれば、角膜の裏側にコンタクトレンズをつける要領で、新しい角膜内皮組織を構築できるようになります。

そのためには、角膜の形状に見合った半球面のもので、透明で、眼内の栄養分や水分を自由に行き来させる透過性や、角膜内皮細胞がしっかりと接着できる素材である必要があります。また、拒絶反応を起こさないものでなければなりません。さらに、将来的に医療機器として認可を得る視点から、規制が厳しい反芻動物由来の原料は予め素材から排除する必要がありました。

## 研究の経緯

私たちはこれまでに、ウシのコラーゲンとウシ血清を含んだ培養液から「コラーゲンビトリゲル®」を開発してきました。「ビトリゲル」は生物研の登録商標です。コラーゲンビトリゲルを再生医療用素材として早期に実用化させるためには、移植部位に適した強度だけでなく、移植後に副作用が起きない素材でなければなりません。将来的な医療機器としての実用化の視点から、医療用のコラーゲンビトリゲルは、規制が厳しい反芻動物由来の原料を含まず、体内で副作用を起こさない原料から作る必要がありました。そこで、私たちは、ブタのアテロコラーゲンとウシ血清を含まない無血清培養液から、医療用素材としてのコラーゲンビトリゲルを作製し、十分な透明性、半球面形状、および移植に耐えうる強度を有する角膜内皮細胞の足場素材を開発しました。

## 研究の内容・意義

1．ブタのアテロコラーゲンと無血清培養液から、透明性に優れた半球面形状のアテロコラーゲンビトリゲル膜の新素材を開発しました（図１）。
2．この新素材は、ウサギの眼への移植試験では炎症などを起こさず、透明性を維持して良好に定着しました（図２）。
3．この新素材は足場として、ヒト細胞の付着性に優れており、ヒトの角膜内皮細胞を培養することで、再生医療に用いるための角膜内皮を再現できました（図３）。したがって、アテロコラーゲンビトリゲル膜は、副作用が無く、生体適合性の高い角膜再生素材として利用できることが分かりました。

## 今後の予定・期待

アテロコラーゲンビトリゲル膜は、強度や高分子タンパク質の透過性にも優れているため、さまざまな医療機器や医薬品の開発に活用できます。

今後は、足場素材にヒトの角膜内皮細胞を培養することで再構築できる角膜内皮組

織の安全性や治療効果のデータを蓄積して、一刻も早い角膜再生医療の実現に向けて取り組む予定です（図４）。

## 発表論文

Junko Yoshida, Ayumi Oshikata-Miyazaki, Seiichi Yokoo, Satoru Yamagami, Toshiaki Takezawa, Shiro Amano, **Development and Evaluation of Porcine Atelocollagen Vitrigel Membrane with a Spherical Curve and Transplantable Artificial Corneal Endothelial Grafts.** Investigative Ophthalmology & Visual Science 55(8):4975-4981 DOI: 10.1167/iovs.14-14211.

## 用語の解説

１）　アテロコラーゲンビトリゲル膜

コラーゲンビトリゲル®は、生体内結合組織に匹敵する高密度コラーゲン線維の新素材で、従来の低密度コラーゲン線維から成るコラーゲンゲルを低温で十分に乾燥することでガラス状の硬く透明な乾燥体とした後に、再水和することで作製できます。コラーゲンビトリゲル®の薄膜は、透明性のみならず強度や高分子タンパク質の透過性にも優れているため、細胞の培養、あるいは薬剤の徐放などに活用できます。

アテロコラーゲンビトリゲル膜とは、アテロコラーゲンを用いて膜状に作製したコラーゲンビトリゲルです。コラーゲン分子の両端にはテロペプチドと呼ばれる部分があり、コラーゲンの主たる抗原部位となっており、このテロペプチドを酵素的に除去したコラーゲンがアテロコラーゲンです。

２）　角膜内皮細胞

ヒトの角膜は角膜上皮組織、角膜実質組織、角膜内皮組織の順に表側から裏側まで３つの組織で構成された厚さ約 0.5mm の器官です。角膜内皮細胞は、角膜の裏側を覆っている細胞で、角膜内皮組織を構成し、余分な水分を汲み出して角膜を透明に保つ働きをしています。

３）　水疱性角膜症

ヒトの角膜内皮細胞は、加齢やコンタクトレンズの誤った使用などで減少し、一旦減少すると再生できません。角膜内皮細胞が過度に減少すると、角膜実質組織に余分な水分が溜まり、視力が極端に低下します。この病気を水疱性角膜症といい、角膜移植が必要となります。

図１　アテロコラーゲンビトリゲル膜で作製した角膜再生素材
左：上から見たところ（白色リングの内側の透明な部分）
右：横から見たところ（透明な部分が半球面をしている）

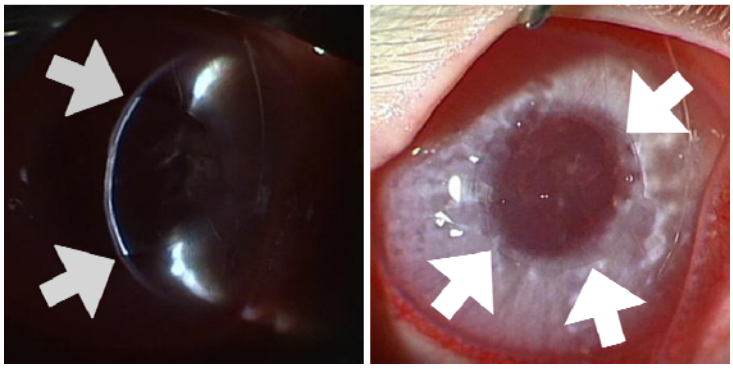

図２　アテロコラーゲンビトリゲル膜を移植したウサギの眼（移植１か月後の様子）
左：角膜の断面を見たところ
右：眼を正面から見たところ（透明性は良好）
矢印の先が角膜とアテロコラーゲンビトリゲル膜との境界線

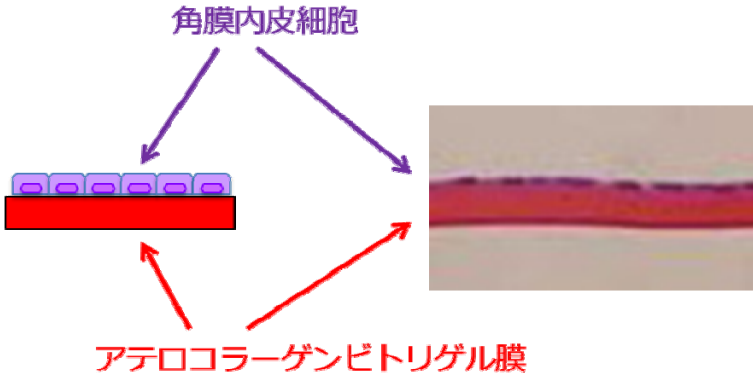


図３　アテロコラーゲンビトリゲル膜にヒトの角膜内皮細胞を培養して再構築した角膜内皮組織

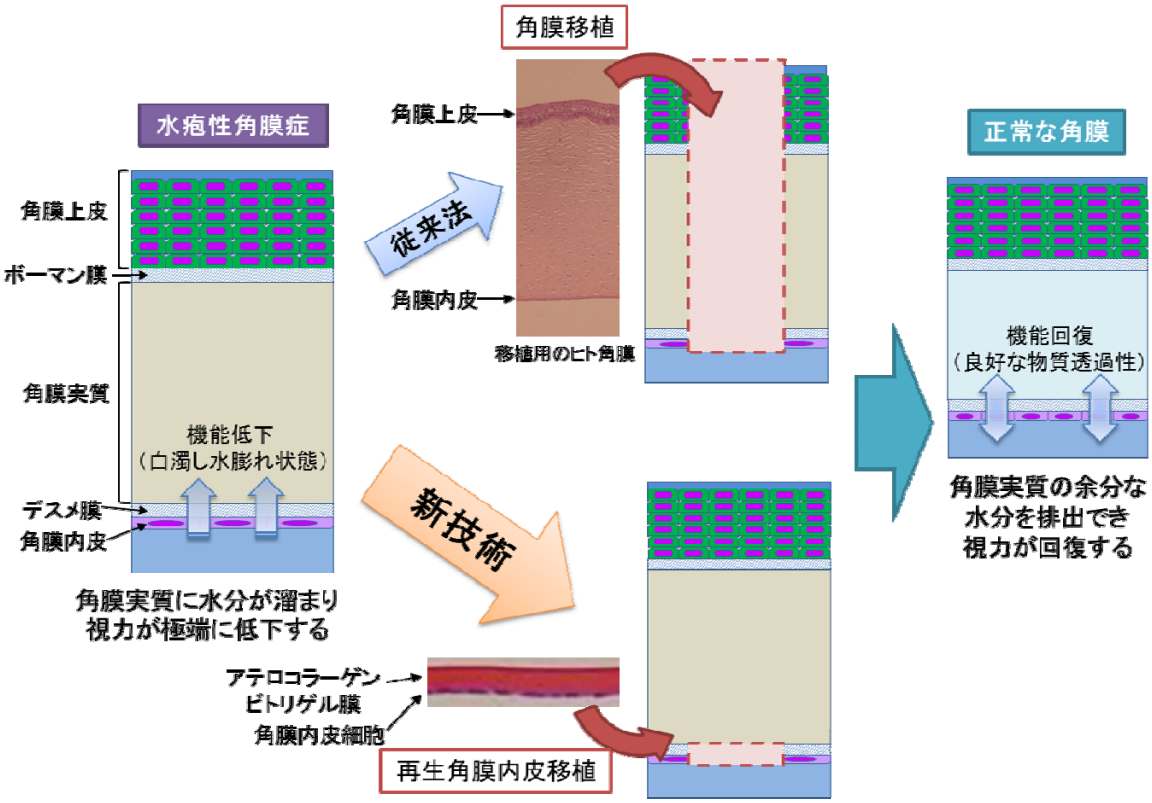


図４　アテロコラーゲンビトリゲル膜を水疱性角膜症の治療に用いる場合の模式図