9月21日（水）　第337回　関西眼疾患研究会

「Perspectives on Corneal Endothelial Proliferation」

Dr. Nancy C. Joyce （Harvard Medical School）

ヒトの角膜内皮細胞（HCEC）は、in vivoでは分裂することはないと一般的にいわれている。角膜内皮細胞が非常に少なくなった場合は水疱性角膜症となり視力は低下する。PKPやDSEAKなどの角膜移植により視力を改善させることはできるが、拒絶反応の問題、再移植の問題、近年のドナー不足の問題があるため、新しい治療の開発が求められている。今回、新しい治療のアプローチとして、角膜内皮を増殖させるメカニズムについてご講演いただきました。

　まず細胞のcell周期についてお話いただきました。細胞はG0（静止期）から始まりG1期、S期、G2期、M期と進行し分裂・増殖していく。その制御因子として、Cyclin D/CDK4、E2F/pRb、E2F、Cyclin A/CDK2などがある。角膜内皮細胞はもともと増殖能力が備わってはいるが、in vivoではCell-Cell Contactがあること（これはG1期阻害剤であるp27Kip1によって調節されている）、前房水中のgrowth factor が少ないこと、TGFβ2によってS期への移行を抑制されていること、などによりG1期で停止している。したがって、角膜内皮細胞を増殖させるには、1)細胞間接着を外す、2)growth factor シグナルのdown-regulationを抑制する、3)G1期調節阻害を抑制する、4)G1期停止状態を乗り越える、ことが必要となる。また、HCECの増殖能力はドナー年齢や細胞分布によっても異なる。若年者と高齢者（50歳以上）のドナー角膜を用いて、HCECの増殖能を検討したところ、高齢者では細胞周期活性が有意に低かった。さらにG1期阻害剤の発現を検討したところ、p27Kip1は両群に有意な差はなかったが、p16INK4aとp21Cip1は高齢者群で発現が有意に増加していた。これにより高齢者では増殖活性が低下していることがわかった。また、DNAの鋭敏な複製マーカーであるMCM-2（mini-chromosome maintenance-2）を用いて検討すると、高齢者では中心部でも周辺部でも若年者より発現が有意に低下していた。以上のメカニズムからヒト角膜内皮細胞増殖の治療戦略として以下の方法が考えられる。

1. EDTAによって細胞間接着による増殖阻害を解放させる
2. PTP活性を阻害してEGF刺激を増強させる
3. ADVベクターを用いてE2Fを遺伝子導入する
4. siRNAによってG1期阻害剤であるP21Cip1とp16INK4aの発現を低下させる

次に細胞老化と細胞増殖との関連についてお話された。細胞老化には通常の老化とストレスによる早期老化の2つのタイプがある。角膜は常に酸化ストレスにさらされており、高齢者のドナーでは中心部の角膜内皮細胞は酸化ストレスによるDNA傷害を受けている。そして、この酸化ストレスが多くなるほど角膜内皮細胞増殖能の低下を示した。これは傷害をうけたDNAが複製されないようにしているためである。したがって、酸化ストレスをブロックすることでHCECの増殖能の低下を抑制できるかもしれない。また別のアプローチとして、幹細胞を機能的な角膜内皮細胞に分化させる方法をみつけることができるかもしれない。

（文責　北澤耕司）