

---

## 網膜オルガノイドシートの機能的な生着メカニズムを探る

---

### 1. 概要

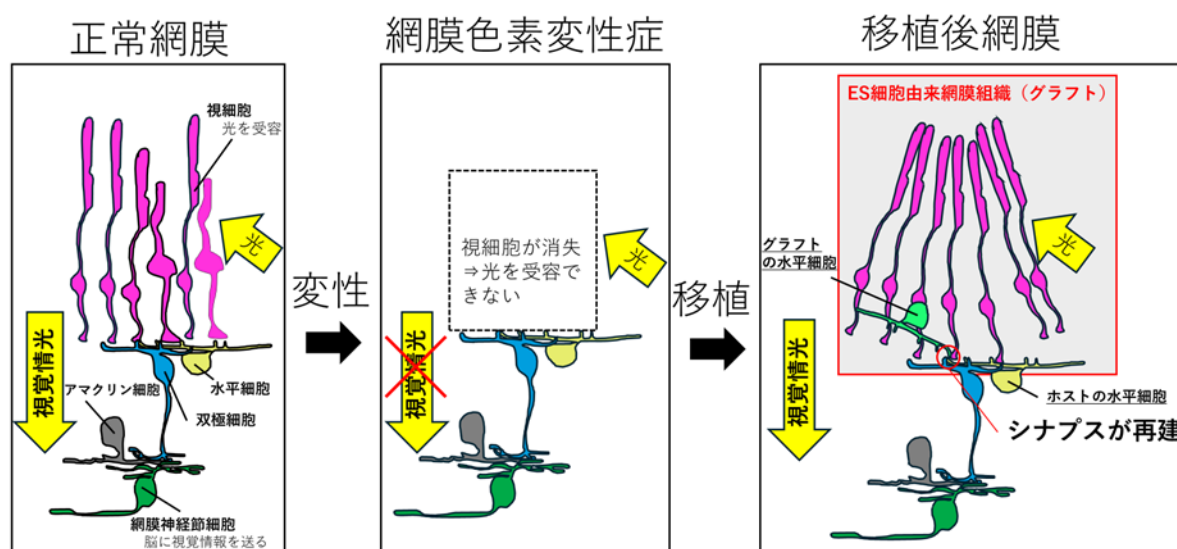
網膜再生医療において、移植した視細胞がどの様にホスト網膜に組み込まれるか、という機序の解明は、より良い移植の効果を追求する上でも非常に重要です。特に機能的に組み込まれるためにはホストの双極細胞と移植した視細胞が効率よく質の良いシナプスを形成することが重要な要素となりますが、この視細胞のシナプス形成には水平細胞という網膜細胞がシナプス形成の鍵を担うことが、発生段階において報告されています。

そこで今回、神戸市立神戸アイセンター病院（以下、当院）研究センター長・万代医師らの研究チームは、1) 変性網膜における水平細胞の状態、2) ホスト側及びグラフト側の水平細胞がそれぞれどのように移植後のホスト-グラフトのシナプス形成及び移植後機能回復に寄与するか、を調べました。その結果、グラフト内の水平細胞があれば、ホスト側の水平細胞が無い状態でも、移植後のホスト-グラフトシナプスの形成と網膜機能回復がみられること、しかしホストの水平細胞が残存している変性段階の方がより良い移植後効果が得られることがわかり、この成果論文が、科学学術雑誌『Stem Cell Reports』オンライン版（6月26日）に掲載されましたので、以下の通りお知らせいたします。

【URL】 <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2025.102545>

本研究は、水平細胞が消失する様な非常に進行した段階の網膜変性であっても、iPS細胞やES細胞由来の網膜オルガノイドシート移植によりある程度の視機能が回復する可能性があること、しかしより良い効果を得るためにはホスト側の水平細胞が維持されている段階での移植の方がより良い効果が期待できる可能性があるという、移植に適切な病態やタイミングなど、今後の臨床応用においても重要となる知見を示しました。

## <概要図>



正常網膜：視細胞は光を受容し、神経情報へ変換します。この神経情報は、視細胞から双極細胞、さらに網膜神経節細胞へと伝達され、最終的に脳に送られて視覚として認識されます。

網膜色素変性症：網膜色素変性症では、視細胞が徐々に失われていきます。視細胞の消失が進むと光を受容できなくなり、その結果、視覚情報を脳に伝えることができなくなって失明に至ります。

移植後網膜：ES細胞由来の網膜組織を移植することで、失われた視細胞の機能を再生することが期待されます。本研究では、グラフト由来およびホスト由来の水平細胞が、それぞれ視細胞と双極細胞の間のシナプス再建に寄与していることが明らかになりました。

## 2. 研究成果

網膜変性症では光受容細胞である視細胞が失われることで視覚情報の伝達が途絶え、視力が低下・消失します。これまでの当院の研究では、網膜オルガノイド移植によって、ホスト双極細胞と移植視細胞の間にシナプス（神経接続）が形成され、光に対する反応が回復することが報告されてきました。しかし、発生段階において視細胞のシナプス形成と機能的成熟に必須とされる網膜の水平細胞が、移植視細胞のシナプス形成にどの様に寄与しているか、その役割については、ほとんどまだわかっていませんでした。

本研究では以下の内容が報告されました。1) 視細胞変性マウス (rd1 マウス) においては、視細胞変性後に徐々に水平細胞も変性消失していくことがわかりました 2) 視細胞がほぼ消失した rd1 マウスに ON 双極細胞を欠失させたゲノム編集型網膜オルガノイド (gRO) を移植すると、部位により、ホスト由来またはグラフト由来水平細胞がそれぞれホスト-グラフトシナプス形成に寄与することがわかりました 3) ゲノム編集型網膜オルガノイド (gRO) を水平細胞の欠損した網膜変性マウス (rd1-

dHC マウス) と通常の網膜変性マウス (rd1 マウス) にそれぞれ移植しました。ホスト側の水平細胞が欠損していても、移植された網膜オルガノイド由来の水平細胞がホスト-移植片間のシナプス形成に寄与し、ホストの網膜神経節細胞の光応答を回復させることが明らかになりました。また、ホスト-グラフト間に形成されたシナプスの数は、ホストの水平細胞の有無により差はみられませんでした。一方で、ホスト側の水平細胞が残存している方が、gR0 移植後の網膜機能としては、より高い光感度が得られました。3) 電子顕微鏡による解析では、移植片由来の水平細胞が、ホストに水平細胞が存在しない状況下でも視細胞終末に陥入し、正常網膜同様の典型的な視細胞シナプス構造 (トライアドシナプス) を作っている様子が確認されました。

これらの結果から、網膜オルガノイド移植は、網膜が高度に変性して水平細胞が失われている場合でも、機能的な回復をもたらす可能性があること、一方で、ホスト側に残存する水平細胞がある網膜変性の進行段階の方が、より効果的な視機能回復が期待できることが示されました。本研究は、将来的な網膜再生医療の臨床応用においても参考となる重要な知見となります。

#### 【今回の研究で得られた知見・ポイント】

- 水平細胞の欠損を伴う網膜変性マウス (rd1-dHC) においても、網膜オルガノイド移植によってシナプス形成と光応答の回復が確認された。
- 移植された網膜オルガノイド由来の水平細胞が、視細胞終末部に入り込みシナプス構造を形成していた。
- 水平細胞欠損マウスにおいても網膜神経節細胞の光応答が回復したが、ホスト水平細胞が存在する場合の方が光感度は高かった。
- 移植片水平細胞の働きにより、高度に変性した網膜でも機能的統合が可能であることが示唆された。

### 3. 主な研究体制及び関連事項

- ・神戸市立神戸アイセンター病院  
渡邊 美樹也 (筆頭著者、立命館大学大学院薬学研究科)  
万代 道子 (責任著者、国立研究開発法人理化学研究所)
- ・大阪大学蛋白質研究所  
古川 貴久  
Tu Hung-Ya  
茶屋 太郎
- ・国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター  
岡山 聡子  
尾上 健太  
米村 重信  
山田 貴佑記

- ・立命館大学総合科学技術研究機構システム視覚科学研究センター  
小池 千恵子  
立花 政夫

○支援機関

- ・日本学術振興会 科研費 22K09826 (万代)
- ・日本学術振興会 科研費 20K18403 (Tu)
- ・ムーンショット型研究開発事業 (JPMJMS2022) (米村)
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) CREST 研究開発課題 (21gm1510006) (古川)
- ・ムーンショット型研究開発事業 (JPMJMS2024) (古川)
- ・科学技術振興機構 (JST) COI-NEXT (JPMJPF2018) (古川)

○掲載論文情報

Graft-derived horizontal cells contribute to host-graft synapses in degenerated retinas after retinal organoid transplantation  
Stem Cell Reports <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2025.102545>

以上