
ヒト多能性幹細胞由来網膜オルガノイドにおける 網膜層構造形成を担う細胞亜集団とシグナル機構を同定

1. 概要

神戸市立神戸アイセンター病院の医師らが、理化学研究所生命機能科学研究センターの研究者らと協力して行った研究において、ヒト多能性幹細胞(ES細胞/iPS細胞)から作製される網膜オルガノイドにおいて、単一細胞 RNA シーケンス解析を通じて、網膜層構造の形成を担う細胞集団の特徴をゲノムレベルで明らかにしました。

その結果、網膜層構造形成に重要な網膜前駆細胞亜集団を同定し、特に WNT シグナルの時間的制御が層形成に重要であることを見出しました。網膜シート移植後の高次視機能改善のためには、網膜層構造の再構築が必須であり、本研究成果は、将来的な視機能回復に向けた重要な知見として、科学学術雑誌 Stem Cell Reports オンライン版(2026年3月5日)に掲載されました。

【URL】 [https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(26\)00042-1](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(26)00042-1)

(*1) 『Stem Cell Reports』は、幹細胞分野で国際的かつ主導的立場を担う国際幹細胞学会(International society for stem cell research)の公式学会誌。

2. 研究成果

網膜色素変性症をはじめとする網膜変性疾患に対する細胞移植治療では、移植後に正常な網膜層構造を再構築し、視細胞や神経回路を適切に形成することが、高次視機能の回復に極めて重要と考えられています。本研究では、ヒト多能性幹細胞(ES細胞/iPS細胞)から誘導した網膜オルガノイドに含まれる網膜前駆細胞に着目し、その中に層構造形成能の異なる細胞亜集団が存在する可能性について検討しました。

その結果、再凝集後に良好な網膜層構造を形成する組織(WL-spheroid)と、網膜層構造形成が不十分な組織(NL-spheroid)とで、細胞の増殖動態および遺伝子発現パターンに明確な差があることを見出しました。層構造不良組織では細胞周期からの早期離脱が認められた一方、良好な層構造を示す組織では増殖能が長く維持され、WNT2B-FZD7を介する canonical WNT シグナルの一過性活性化に続いて、WNT5Aを中心とした non-canonical WNT シグナルが段階的に発現することが明らかとなりました。これらの結果から、内在性 WNT シグナルの時間的・段階的活性化が、網膜層構造形成を制御する重要な分子基盤である可能性が示されました。

さらに、形態学的差異が認められた両組織を網膜変性ラットへ移植したところ、いずれも宿主網膜内で良好な層構造を形成しました。このことは、網膜の形態形成が細胞内在性シグナルによって制御される一方で、移植後の組織再構築には宿主網膜環境が重要な役割を果たすことを示しており、より高品質な移植用網膜組織の作製と、将来的な視機能回復を目指した再生医療の実用化に向けた重要な知見と考えられます。

【研究概要図（※掲載論文より引用）】

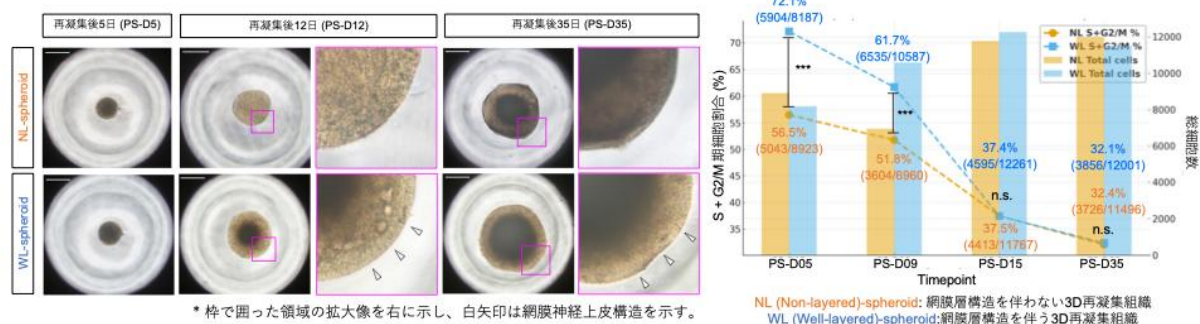


図 1：網膜層構造形成能の異なる 2 種類のスフェロイド

ヒト多能性幹細胞由来網膜前駆細胞を再凝集培養したところ、良好な層構造を形成する WL-spheroid と、層構造形成が不十分な NL-spheroid の 2 種類の組織が認められました。再凝集後 5 日では両群に大きな差は認められませんでした。経時的観察により、WL-spheroid では再凝集後 12 日頃から神経上皮様の層構造が維持される一方、NL-spheroid では構造形成が不十分でした。

さらに細胞周期解析では、層構造が明瞭になるまでの時期において WL-spheroid で S 期および G2/M 期細胞の割合が高く維持されており、細胞増殖能が長く保たれていることが示されました。この結果は、網膜層構造の形成には、前駆細胞の増殖維持が重要であることを示唆しています。

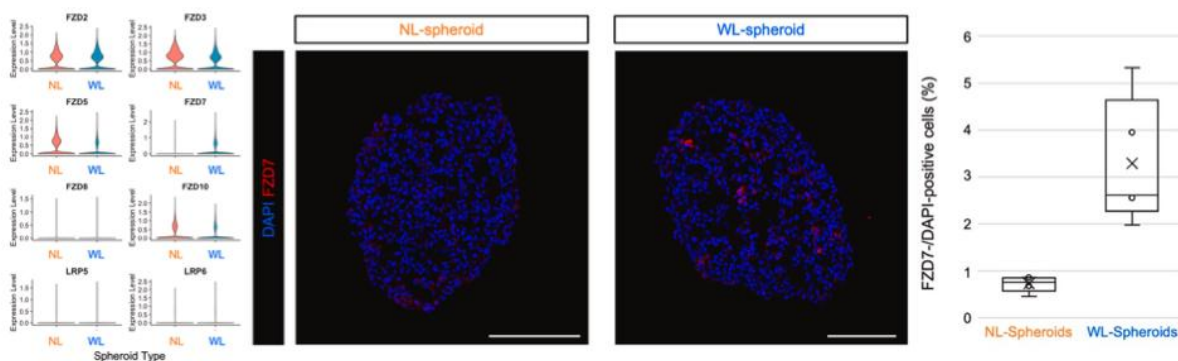


図 2：WNT シグナル関連分子 FZD7 の発現差

既報および予備実験から、WNT2B シグナルの活性化が網膜層構造形成に重要である可能性が示唆されてきました。本研究では、表現型の違いが現れる前である再凝集後 5 日の時点で単一細胞 RNA シーケンス解析を行ったところ、WL-spheroid では WNT シグナル関連分子の受容体である FZD7 の発現が高いことが明らかとなりました。免疫染色でも、WL-spheroid において FZD7 陽性細胞が有意に多く認められ、定量解析でも NL-spheroid と比較して高値を示しました。

また、その後 WL-spheroid では WNT5A を中心とした non-canonical WNT シグナルが有意に発現していることも本研究から明らかとなりました。これらの結果から、WNT2B-FZD7 を介した初期シグナル活性化に続いて、WNT5A を中心としたシグナルが段階的に活性化されることが、良好な網膜層構造形成を支える重要な分子機構である可能性が示されました。

本研究は科学的知見に加え、iPS 細胞由来網膜組織を臨床応用していく上で、品質管理における形態の重要性を示唆するものであり、臨床的にも意義のあるものと考えます。

3. 主な研究体制

- ・神戸市立神戸アイセンター病院
岩間 康哲(筆頭著者)、高橋 政代、万代 道子(責任著者)
- ・理化学研究所 生命機能科学研究センター
増田 智浩 (現 Vision Care 株式会社)、大東 揚子 (現 Vision Care 株式会社)、芳村 美佳、二階堂 愛
- ・大阪大学 脳神経感覚器外科学 (眼科学)
西田 幸二

○当院の支援機関

- ・国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)
再生医療実現拠点ネットワークプログラム
(疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点 A))
「視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点」

○掲載論文情報

Iwama Y, Masuda T, Yoshimura M, Watanabe M, Ohigashi Y, Friedlander M, Nishida K, Takahashi M, Nikaido I, Mandai M.
Genomic characterization of sub-populations in human pluripotent stem cell-derived retinal progenitor cells driving retinal lamination.
Stem Cell Reports. 2026
DOI: 10.1016/j.stemcr.2026.102831 ※Epub ahead of print.
PMID: 41791386

以上