

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

研究進捗状況報告書の概要

1 研究プロジェクト

学校法人名	同志社	大学名	同志社大学
研究プロジェクト名	難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

透明組織である角膜が混濁すると、重症の視覚障害を生じる。本プロジェクトでは、難治性角膜疾患に対する新規治療法の開発を目的として、体性幹細胞を用いた角膜再生医療、および病態解明による治療薬の開発を行う。研究テーマ1「医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進」では、同志社大学において開発した角膜再生医療の基盤技術を用いて2013年に開始された培養角膜内皮細胞移植の臨床研究から抽出された基礎的課題を研究室にフィードバックし、より優れた治療効果を示す培養角膜内皮細胞移植の実現と製品化に向けた技術開発を行う。研究テーマ1「難治性角膜疾患の病態解明と治療薬の開発」では、失明に至る病態不明の難病である Fuchs 角膜内皮ジストロフィ (Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: FECD) に対して、FECD の患者の角膜内皮細胞から疾患モデル細胞株を樹立し、FECD の病態解析と創薬ターゲットの探索、治療に応用可能な化合物の検討を行う。本研究は、今日の医学では十分な治療成績が得られない重症の角膜疾患患者に、新しい個別最適化医療を提供するものであり、患者の Quality of Life 向上に貢献する極めて社会的意義の高い研究である。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

各研究テーマにおいて、以下に示す成果が得られ、3年間の中間目標を達成した。

テーマ1では、医学系教員2名が京都府立医科大学における培養角膜内皮細胞移植の臨床研究に参加し、臨床研究から抽出された課題を同志社大学の研究室にフィードバックすることにより、治療成績のさらなる向上と、企業における製品化を目指した研究を行った。具体的な成果として、細胞老化を制御する新規の細胞培養液の開発、角膜内皮細胞の効率的培養を可能にする細胞培養基質の開発、移植用細胞の品質を非侵襲的な方法で評価するための画像解析システムの開発などを行った。また、角膜内皮移植の動物モデルを用いて3D 蛍光顕微鏡および免疫組織学的手法による移植後の角膜内皮細胞の動態解析法を確立した。本技術を用いて、角膜移植後の角膜内皮細胞および炎症細胞の動態の解析、慢性炎症による角膜内皮障害の機序の解明に関する研究を進めた。さらに角膜内皮疾患治療のための新しい角膜冷凍凝固デバイスを作成し、動物眼を用いた安全性試験を実施した。

テーマ2では、同志社大学において樹立した FECD 疾患モデル細胞を用いて、FECD における細胞外マトリクス産生および小胞体ストレス応答に着目した研究を実施し、病態の解明と治療法の開発に関する重要な知見を得た。また、エルランゲン大学などとの共同研究によりドイツ人および日本人 FECD 患者における TCF4 遺伝子の解析を行った。さらに、難治性眼表面疾患および FECD に対する新規治療薬の開発を行うために、疾患モデル細胞を用いた治療薬スクリーニングを行い、候補化合物を選定した。

上記の内容を含む本プロジェクトの研究成果として、原著論文 47 件、図書(分担執筆) 9 件、学会発表 219 件、特許出願 10 件を行うなど、研究の進捗と顕著な研究成果が得られた。

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

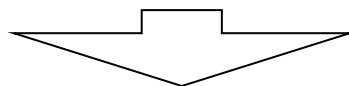
上田 真由美	生命医科学部 チェア・プロフェッサー 准教授	難治性眼疾患の病態解明と治療薬の開発	病態解明と新規治療法を開発
(共同研究機関等)			
木下 茂	京都府立医科大学 視覚機能再生外科学・教授	角膜内皮細胞動態の解明	新しい診断・治療機器の開発 新規治療法の臨床的評価
田代 啓	京都府立医科大学 ゲノム医科学・教授	Fuchs 角膜内皮ジストロフィの遺伝子解析	難治性角膜疾患の病態解明
酒井 敏行	京都府立医科大学 分子標的癌予防医学・教授	角膜治療薬のスクリーニング法の確立	難治性角膜疾患の病態解明
Andrew Quantock	Cardiff 大学・教授	角膜疾患に対する治療デバイスの開発	新しい診断・治療機器の開発
Friedrich Kruse	Erlangen 大学・教授	Fuchs 角膜内皮ジストロフィの病態解明	難治性角膜疾患の病態解明
Keith Baratz	Mayo Clinic・教授	Fuchs 角膜内皮ジストロフィの遺伝子解析	難治性角膜疾患の病態解明

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 26 年 7 月 1 日)



新

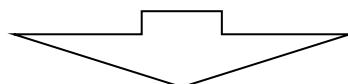
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
同志社大学生命医科学部 医情報学科・教授	同志社大学生命医科学部 医情報学科・教授	廣安 知之	培養角膜内皮細胞の 画像解析システムの開発
京都府立医科大学 ゲノム医科学・准教授	京都府立医科大学ゲノム医科学・ 准教授／同志社大学先端 医工学研究センター・嘱託研究員	中野 正和	Fuchs 角膜内皮ジストロフィの 遺伝子解析

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
難治性眼疾患の病態解明と治療薬の開発	生命医科学部チェア・プロフェッサー准教授	上田 真由美	病態解明と新規治療法を開発

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



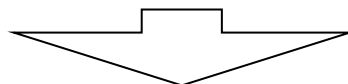
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
生命医科学研究科・教授	Rush 大学・教授／同志社大学先端医工学研究センター・嘱託研究員	井上 望	新規治療法の評価法の確立
生命医科学部チェア・プロフェッサー准教授	京都府立医科大学・准教授／同志社大学先端医工学研究センター・嘱託研究員	中村 隆宏	病態解明と新規治療法を開発

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 27 年 4 月 1 日)



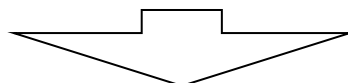
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
日本学術振興会・外国人特別研究員	同志社大学特別研究員 (PD)	Elena Koudouna	角膜移植後の慢性炎症の病態解明と制御法の開発

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 27 年 5 月 1 日)



新

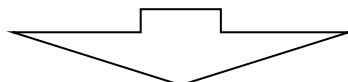
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
京都府立医科大学大学院医学研究科・助教	京都府立医科大学大学院医学研究科・助教／同志社大学先端医工学研究センター・嘱託研究員	佐藤 貴彦	角膜疾患の病態解明と治療薬の開発

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
角膜移植後の慢性炎症の病態解明と制御法の開発	同志社大学特別研究員 (PD)	Elena Koudouna	角膜移植後の慢性炎症の病態解明と制御法の開発

(変更の時期:平成 27 年 12月 1日)



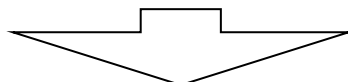
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
同志社大学特別研究員(PD)	カーディフ大学博士研究員／同志社大学先端医工学研究センター・嘱託研究員	Elena Koudouna	角膜移植後の慢性炎症の病態解明と制御法の開発

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 28 年 7月 1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
南カリフォルニア大学 名誉教授	南カリフォルニア大学名誉教授 ／同志社大学先端医工学研究センター・嘱託研究員	EunDuck Park Kay	フックス角膜内皮ジストロフィの病態解明と新規治療薬の開発

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

透明組織である角膜が混濁すると重症の視覚障害を生じる。本プロジェクトでは、**難治性角膜疾患に対する新規治療法の開発を目的として、体性幹細胞を用いた角膜再生医療、および病態解明による治療薬の開発**を行う。研究テーマ 1「**医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進**」では、同志社大学において開発した角膜再生医療の基盤技術を用いて 2013 年 12 月に開始された培養角膜内皮細胞移植の臨床研究から抽出された基礎的課題を研究室にフィードバックし、より優れた治療効果を示す培養角膜内皮細胞移植の実現に向けた基盤技術の開発を行う。具体的には再生医療の産業化に向けた必須の事項である、①ヒト角膜内皮培養プロトコールの GMP 化、②マスター細胞の大量培養とバンク化、③凍結保存と輸送法の確立を行う。一方、角膜移植手術における最大の問題点は、「移植後の角膜内皮減少」であり、再移植を余儀なくされる患者の心身への負担は大きい。角膜内皮減少の機序は不明で、経時的に移植後の角膜内皮細胞の動態を評価する技術の開発が望まれる。本研究では上記に加えて、④動物眼への適応可能な DSAEK 用マイクロケラトーム、接触型スペキュラーマイクロスコープなどの新しい診断・治療機器の開発を行い、従来の角膜移植に対する細胞移植治療の優位性を検証する。研究テーマ 2「**難治性角膜疾患の病態解明と治療薬の開発**」では、失明に至る病態不明の難病である Fuchs 角膜内皮ジストロフィ(Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: FECD)に対して、同志社大学で樹立した FECD 疾患モデル細胞株を用いて、FECD の病態解析と創薬ターゲットの探索、治療に応用可能な化合物の検討を行う。本研究は、現代の医学では十分な治療成績が得られない重症の角膜疾患患者に、新しい個別最適化医療を提供するものであり、患者の Quality of Life 向上に貢献する極めて社会的意義の高い研究である。

(2) 研究組織

研究組織の特徴: 再生医療および創薬研究における研究実績を有する医学系教員が、機械系教員と協調して研究開発を実践できる同志社大学の長を最大限に活用し、先端医工学研究センターを組織し同志社大学に国際的研究拠点を形成する。本研究では積極的に若手研究者(PD)、大学院生を参画させ、シンポジウムの開催等により研究成果を国内外に発信する。研究成果を遅滞なく患者の治療につなげるため、京都府立医科大学および米国、英国、ドイツから共同研究者を招聘する。同志社大学発の研究シーズを産業化するために、製薬企業との産学連携を積極的に進める。

研究代表者の役割: 研究代表者は本プロジェクトにおける医学系教員と機械系教員の連携と知識の共有をはかり、研究全体を統括するとともに共同研究機関との連携強化に努める。

研究プロジェクトに参加する研究者・大学院生・PD の状況: 研究プロジェクトに参加する研究者は、当初予定の 13 名から、特別研究員(PD)および海外研究者を含めたメンバーの補強を行い、2016 年度は 18 名でプロジェクトを遂行した。なお、学内研究メンバーの指導下にある大学院生約 40 名が本プロジェクトに参加している。大学院生 2 名を本プロジェクトの研究のために約 2 週間の海外派遣を行ったほか、多数の大学院生が国際学会における成果発表を行った。また、英国より 2 名の研究員、大学院生を受け入れた。

研究チーム間および共同研究機関などとの連携状況: 研究テーマごとに学内外の研究者、大学院生が参加する研究ミーティングを毎月 1~2 回実施し、研究結果に関するディスカッションを行った。さらに年 2 回(合計 6 回)の先端医工学研究センターシンポジウムを開催し、3 回は研究成果報告会を同時に開催した。

研究支援体制: 本研究センターは同志社大学研究開発推進機構を通じて同志社大学からの研究支援体制を受けている。予算などの事務手続きに関しては、研究センター事務局および生命医科学部事務室などが担当した。さらに、産学連携および知的財産に関しては同志社大学研究開発推進機構に属するリエゾンオフィスおよび知的財産センター、研究全般の支援は研究支援課からのサポートを受けている。

(3) 研究施設・設備等

研究施設の面積と使用者数:

医心館実験室 444m² (使用者数 10 名及び大学院生)、動物実験室 377 m²(使用者数 3 名及び大学院生)

主な研究設備: すでに整備されていた細胞培養実験室、動物実験室、蛍光顕微鏡、リアルタイム PCR、多光子励起顕微鏡システムなど以外に、本プロジェクトにおいて下記の研究設備を整備した。

平成 26 年度購入: セルソーティングシステム(20 時間以上/月)、共焦点レーザー顕微鏡(60 時間以上/月)
角膜形状解析システム(20 時間以上/月)

平成 27 年度購入: ルミノイメージアナライザー(60 時間以上/月)

平成 28 年度購入: 3D デジタル PCR システム(10 時間以上/月)

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

(4)進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

＜現在までの進捗状況及び達成度＞

3年目までの計画としていた主要な研究課題は、下記のとおり予定通り達成しており、一部は予定以上の進展が得られた。

研究テーマ 1:「医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進」

同志社大学では2003年に設置された再生医療研究センターおよび2008年に新設された生命医科学部において角膜内皮再生医療の開発に取り組み、Rhoキナーゼ阻害剤を併用した培養角膜内皮細胞移植の開発を行った。同志社大学で開発したヒト角膜内皮細胞培養技術および細胞注入移植の基盤技術を2012年に京都府立医科大学に技術移転し、世界初の細胞注入治療のFirst-in-Man臨床試験を2013年12月に開始した。本プロジェクトでは、眼科医である医工学科の奥村直毅准教授、小泉範子教授が京都府立医科大学の客員教員として細胞注入治療の臨床研究に参加し、2016年4月までに計31例の細胞注入治療を実施した。さらに、臨床試験から得られた安全性および有効性の向上、企業における製品化に向けた課題を抽出し、同志社大学の研究室へフィードバックした(*57, 65~68, 70, 73, 76, 79~81, 96~104, 110, 111, 113, 116, 118, 150, 153, 154, 157, 166, 175~177, 185, 186, 195, 201~203, 208~211, 214, 216)。

【課題1】移植細胞の細胞密度が細胞注入治療の治療効果に与える影響

細胞注入治療は、生体外で培養した角膜内皮細胞を前房内に注入移植することによって生着させる画期的な治療技術である。本プロジェクトでは、臨床的治療効果と、移植細胞の細胞密度の関連性に着目し、培養角膜内皮細胞およびウサギ水疱性角膜症モデルを用いた検討を行った。その結果、高密度細胞は低密度細胞に比較して、細胞増殖能、細胞接着能が高く、注入移植後に早期に角膜の透明化が得られ、移植後により高密度の角膜内皮層を再建できることが明らかとなった(*12, 63, 87, 89, 90)。以上より、角膜内皮細胞密度は細胞の機能に密接に関連する因子であり、品質規格の基準の一つとして有用であることを示した(*169, 189)。

【課題2】高機能な移植用角膜内皮細胞を効率的に培養するための技術開発

増殖能に乏しいヒト角膜内皮細胞を生体外で培養すると、線維芽細胞様に形質転換するとともに細胞密度が低下し、角膜内皮細胞としての機能が低下する。本プロジェクトでは、細胞培養液と培養基質のそれぞれに関し、新たな細胞培養技術の開発を行った。

- 1) p38MAPキナーゼ阻害剤による細胞老化の抑制:ヒト角膜内皮細胞培養における形質転換や細胞密度の低下は、p38MAPキナーゼ経路の活性化による細胞老化に関連するものであり(*180)、p38MAPキナーゼ阻害剤を培養液中に添加して細胞老化を抑制することにより、高品質なヒト角膜内皮細胞を生産できることを示した(*106, 190, 217, 224, 261)。
- 2) ラミニン511-E8フラグメントを用いた高密度内皮細胞の培養: 正常なヒト角膜内皮細胞の基質を構成するラミニンのサブタイプがLM511および521であることを明らかにし(*58)、LM511-E8フラグメントの組み換えタンパクを用いた効率的なヒト角膜内皮細胞培養が可能であることを示した(*11, 85, 160)。本製品は再生医療用の細胞調整のためのGMP製品がすでに販売されており、臨床用培養角膜内皮細胞の細胞調整に有用である(*11, 167, 181, P-4, P-6, P-7)。

【課題3】移植に適した細胞を同定、分離するための技術の確立

- 1) 培養角膜内皮細胞の形質転換における細胞表面マーカー探索:細胞を用いた再生医療では、移植に適した細胞の品質規格の設定が必要であり、また細胞に対するダメージの少ない方法で細胞を分離する技術の開発が望まれている。フローサイトメトリーを用いた表面抗原の解析により、線維芽細胞様の形質転換細胞と、正常な細胞にそれぞれ特異的に発現しているCDマーカーを複数見出した(*2, 69, P-1)。
- 2) 培養角膜内皮細胞の品質評価のための画像解析ソフトの開発:角膜内皮細胞の健全性を示す指標として、細胞密度、細胞面積の変動率、六角形細胞率が広く用いられている。細胞移植に用いる細胞の品質規格にも同様の指標を用いることが有用であると考えられるが、培養細胞の位相差顕微鏡像は細胞のコントラストが低く、臨床で用いられる画像解析プログラムを適応することは困難であり、熟練した研究者や医師が目視によって解析している。本プロジェクトでは、医情報学科・医療情報システム研究室(廣安知之教授、日和悟助教)との連携のもとで、培養角膜内皮細胞の品質評価のための画像解析ソフトの開発を行った(*72, 117, 151, 152, 156, 203, 229)。本システムでは、3つの品質指標のそれぞれを定量的に計測することが可能であり、さらに細胞の形状および面積についてはカラーマップを作成

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

することで、定量的かつ効率的な評価が可能であり、将来的な角膜内皮再生医療の製品化に向けた有用なツールとなりえる(*P-8)。

- 3) 簡便で細胞へのダメージが少ない細胞分離方法の開発:細胞の分離にはセルソーターが用いられるが、GMP 施設でのセルソーター導入は非常に高価であり、脆弱なヒト角膜内皮細胞をソーティングすることは細胞のロスが多く現実的でない。本プロジェクトでは、細胞毒性の無い密度勾配遠心剤 (OptiPrepTM) を用いることにより高密度細胞と低密度細胞を分離できる方法を開発した(*12、84、159、170)。OptiPrepTM は cGMP 製品が販売されており、臨床用培養角膜内皮細胞の細胞調整に利用可能であると考える。

【課題4】細胞注入治療の製品化に向けた新しい細胞注入液の開発と Rho キナーゼ阻害剤の作用の検討
細胞注入治療の臨床研究では、細胞培養液をベースとする細胞注入液を用いている。本研究では、角膜内皮細胞の接着性を指標に種々の MEM ベースの各種培地からスクリーニングを行い、最も細胞接着を促進した RELAR®培地をもとに、ホルモンや成長因子などの生理活性物質を除去した新規細胞注入液 cell therapy vehicle(CTV)を作製した(*21、107、158、159)。in vitro および in vivo の動物モデル眼を用いた検討により、CTV は従来の注入液と同等あるいはそれ以上の細胞接着能を有しており、Rho キナーゼ阻害剤を併用した細胞注入治療に応用できる可能性が示唆された(*75、88、190、193、194)。また Rho キナーゼ阻害剤の角膜内皮細胞に対する作用を検討した(*3、4、15、17、20、29~31、48~53、108、109、226、227)。さらに、移植用細胞の冷蔵保存の検討を行い、動物眼への移植を行い有用性を検討した(*188)。

【課題5】接触型角膜内皮スペキュラーによる細胞観察技術の確立

臨床診療で広く用いられている非接触角膜内皮スペキュラーでは、角膜中央部の限られた範囲の画像データしか得られず、角膜疾患のある患者や移植後患者では撮影できないことも多い。本プロジェクトでは京都府立医科大学の木下茂教授との連携により、非接触角膜内皮スペキュラーを用いて動物および患者角膜内皮細胞の観察を行い、非接触角膜内皮スペキュラー(接触スペキュラー)による診断技術を確立するとともに、眼科疾患や手術が角膜内皮細胞に与える影響を評価した(*22、195、223、231)。

【課題6】接触型角膜内皮スペキュラーを用いた角膜内皮細胞減少のメカニズムの解明

角膜移植後の患者角膜を接触スペキュラーで撮影し、拒絶反応を生じていない移植後の透明な角膜において、角膜内皮面に炎症細胞様の白色細胞が存在することを見出した。そこで、ウサギ角膜移植モデルを作成し、接触型角膜スペキュラーを用いた観察を行うことにより、他家角膜移植眼では拒絶反応を受けていない透明角膜において、角膜移植後の患者と同様の白色細胞が存在していることを明らかにした(*26、92、161、197、201、224)。さらにバイオマテリアル研究室(森田有亮教授、仲町英治教授)の協力を得て、多光子励起顕微鏡を用いた移植後角膜組織の3D 観察を行った。本研究により、これらの炎症細胞が移植後の角膜内皮細胞減少の原因になっている可能性が示唆された。本研究は、同志社大学特別研究員(PD)の Elena Koudouna が中心となって行った。

【課題7】臨床応用可能な角膜冷凍凝固装置の開発

同志社大学では、初期の角膜内皮障害に対する経角膜冷凍凝固を併用した Rho キナーゼ阻害剤による点眼治療の有用性を報告している(Koizumi N, Cornea 2013 他)。本プロジェクトでは、Andrew J. Quantock 教授との共同研究として、凝固サイズと凝固時間の制御が可能な角膜冷凍凝固装置の開発を行った(*32)。カーディフ大学から大学院生の Alina Akhbanbetova が来日、同志社大学生命医科学研究科の中野新一郎がカーディフ大学に留学するなど、活発な若手研究者、大学院生の交流を行った。

【課題8】角膜上皮、内皮の分化に関する研究と鼻粘膜組織を用いた眼表面の再生医療

京都府立医科大学の中村隆宏准教授、木下茂教授らは、Stevens-Johnson 症候群などの重症疾患による角膜障害に対して、角膜上皮や口腔粘膜などを用いた粘膜上皮シートによる眼表面の再生医療の開発を行っている。本プロジェクトでは、角膜上皮および内皮の幹細胞特性と分化に関する研究を行い(*1、5、14、19、64、74、95、162~164、196、222)、鼻粘膜上皮を用いることにより、ムチンを分泌する機能を持つ粘膜上皮シートの作成法を確立し、動物眼を用いた検討により眼表面の再生医療における有用性を検討した(*9)。本研究には同志社大学大学院生命医科学研究科の大学院生らが参加して行った。

研究テーマ2:「難治性角膜疾患の病態解明と治療薬の開発」

Fuchs 角膜内皮ジストロフィ(FECD)は角膜内皮面に異常な細胞外マトリクス(extracellular matrix: ECM)による滴状の沈着物(guttae)を生じると同時に、角膜内皮細胞の障害が生じる疾患である。FECDによる角膜内皮障害が進行すると角膜内皮機能不全により、角膜が白濁して重症の視力障害を来す。FECDは欧米では有病率が約4%と高く、我が国でも厚生労働省の難治性疾患に指定されているが、病態の詳細は不

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

明であり、現在唯一の治療法は角膜移植である。本研究テーマでは、FECD の病態の解明、および角膜移植に代わる薬物治療法の開発を行う。

【課題 1】細胞外マトリクス産生亢進機序の解明

FECD では、角膜内皮とデスメ膜の間に ECM の沈着により guttae とデスメ膜の肥厚が生じることが特徴であるが、そのメカニズムは不明である。我々は Erlangen 大学(ドイツ)の Friedrich Kruse 教授との共同研究により、ドイツ人 FECD 患者の角膜内皮を角膜移植時に採取し、角膜内皮細胞を培養し不死化することで FECD 疾患モデル細胞を作製した。コントロールとして正常角膜内皮細胞を同様に培養し不死化した。これらの疾患モデル細胞を解析することにより、FECD では上皮間葉系移行に関係する遺伝子である Snail1 および ZEB1 が亢進していることを明らかにした。さらに、TGF- β による刺激に対して、コントロールと比べて、FECD 疾患モデル細胞では Snail1 および ZEB1 の上昇が著明であり、フィブロネクチンや I 型コラーゲンの産生が亢進することを明らかにした(*38, 55, 119, 120, 230)。Snail1 および ZEB1 を siRNA によりノックダウンすることにより ECM の産生が抑制され、Snail1 および ZEB1 の強制発現により ECM の産生が促進された。これらの結果より、FECD における ECM の沈着には上皮間葉系移行に関係する遺伝子が関与し、TGF- β による制御を受けていることが示された(*55, 56)。

【課題 2】小胞体ストレス応答の解明

FECD の病態に小胞体ストレスが関与することが Johns Hopkins 大学より報告されている。我々は、小胞体ストレスによって角膜内皮細胞に変性タンパク質が蓄積するとの仮説のもと、Erlangen 大学(ドイツ)の Friedrich Kruse 教授との共同研究として、ドイツ人 FECD 患者の角膜内皮の組織学的な検討を行った。その結果、患者角膜内皮において変性タンパク質が蓄積しており、その一部はフィブロネクチンや I 型コラーゲンと共局在していた(*123, 124, 134, 244, 259)。この結果は、FECD 患者において ECM の沈着を来すフィブロネクチンや I 型コラーゲンなどの ECM の一部が変性タンパク質となって蓄積していることを端的に示す成果である。次に、変性タンパク質が小胞体ストレスを介して細胞障害を生じるか、またその機序について Eunduck Kay 教授(University of South California, 同志社大学)と共同して検討した。我々が樹立した疾患モデル細胞においてもコントロールの細胞と比べて変性タンパク質が増加しており、フィブロネクチンや I 型コラーゲンと共局在することが明らかになった。さらに、小胞体の 3 つのストレスセンサーである IRE1、PERK、ATF6 が全て活性化しており、アポトーシスを生じるミトコンドリア経路を活性化していることを明らかにした(*128, 130, 245, 258, 264, 274, 275)。これらの結果より、FECD の病態の本質は「TGF- β シグナルの活性化により細胞外マトリクス関連分子が過剰に産生されることで、変性タンパク質が蓄積し小胞体ストレスによる細胞死が生じること」であるという独自の病態仮説を提唱するに至った(*123, 124, 133~135, 145, 149, 226, 264, 274, 275)。

【課題 3】FECD 患者遺伝子解析

2010 年 Mayo clinic の Baratz らはゲノムワイド関連解析 (GWAS)による解析を行い、TCF4 遺伝子の一塩基多型が Fuchs 角膜内皮ジストロフィと強く関連することを報告した。さらに、2012 年には、同研究チームは TCF4 遺伝子の第 3 イントロンに 3 塩基の繰り返し配列の延長があることを発見した。我々も Keith Baratz 教授、京都府立医科大学ゲノム医科学の田代啓教授、中野正和准教授、眼科学の木下茂教授らとの共同研究により日本人の FECD 患者においても 47 名中 12 名(26%)に TCF4 遺伝子の第 3 イントロンに繰り返し回数の伸長が認められることを報告した(*36, 54, 133, 146, 243)。さらに、ドイツ人患者の血液および角膜内皮を 400 人以上より採取し、血液ゲノムと角膜内皮の cDNA のライブラリーを構築した(*260, 273)。また、京都府立医科大学眼科学の佐藤貴彦博士との共同研究により、マイクロアレイ解析を行い、患者角膜内皮において TGF- β 1/2、TGF 受容体(I 型/II 型)、またフィブロネクチンや I 型コラーゲンなどの細胞外マトリクス関連分子の発現が亢進していることを確認した。このことは、FECD 患者における TGF- β シグナルの亢進を強く示唆するものである。また、TCF4 遺伝子の解析を行うことで、TCF4 遺伝子が FECD 患者において正常者と比べて約 3 倍程度に有意に発現が亢進していることを明らかにした。今後、TCF4 遺伝子の病態への関与について検討を進める予定である。

【課題 4】TGF- β シグナル阻害による細胞障害の抑制効果

我々はこれまでに、TGF- β およびその受容体が患者角膜内皮組織で高く発現しており、また TGF- β により FECD における ECM の沈着に関与する上皮間葉系移行に関係する遺伝子が制御されていることを明らかにしてきた。さらに興味深いことに、TGF- β 刺激により、我々が樹立した FECD 疾患モデル細胞においてのみ細胞死が誘導され、コントロールの細胞では細胞死が生じないことを発見した。さらに、TGF- β 刺激により FECD 疾患モデル細胞においてはコントロールの細胞と比べて、変性タンパク質が多く産生され、小胞体ストレスセンサーが活性化することを明らかにした(*122, 123)。さらに、小胞体ストレスセンサーの中

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

でも PERK が p38 MAPK シグナルを介して CHOP を誘導して、ミトコンドリア経路 (intrinsic pathway) によるアポトーシスを引き起こすことを明らかにした (*271, 275)。そこで、TGF- β シグナル阻害はこれらの経路を阻害することによりアポトーシスを抑制し、角膜内皮の細胞障害を抑制するのではないかと着想を得た。実際に、FECD 疾患モデル細胞において TGF- β シグナルを TGF- β 受容体阻害剤、siRNA、smad3 阻害剤で阻害することで、どの阻害方法においても同様に変性タンパク質を抑制し、それに伴い小胞体ストレスセンサーの活性化を抑制することを明らかにした (*275)。また、CHOP の活性化を抑制し intrinsic pathway の活性化を抑えることが可能であることを示した (*271)。本研究は TGF- β シグナルが FECD の治療ターゲットとなりうる可能性を示したものである (*P-2, P-10)。

【課題 5】 p38 MAPK シグナル阻害による細胞障害の抑制効果

次に我々は、TGF- β シグナルのみならず p38 MAPK シグナルも FECD の治療ターゲットとなりうる可能性があるとの仮説のもと検証試験を行った。具体的には FECD 疾患モデル細胞、複数の小胞体ストレス誘導方法で小胞体ストレスを誘導した培養角膜内皮細胞において、p38 MAPK シグナル阻害あるいは Caspase 阻害が、intrinsic pathway の活性化を抑え、細胞障害を阻害することが可能であることを明らかにした (*147, 264, 265, 271, 272)。p38 MAPK シグナル阻害剤は FECD の治療薬となりうる可能性があり、薬剤としての本格開発に向けての研究を続けている (*P-3, P-9, P-10)。これらのアポトーシスに関する研究は京都府立医科大学分子標的癌予防医学の酒井敏行教授、曾和義広准教授らの支援を受けて実施した。

＜特に優れた研究成果＞

①角膜内皮再生医療の製品化、実用化に向けて開発が望まれる複数の基盤技術を開発した。②原因不明の難病である FECD の病態解明に役立つ研究成果を得るとともに、難治性角膜治療のターゲットとなる複数の経路および治療候補薬剤を見出した。

＜問題点とその克服方法＞

海外の共同研究者とのミーティングは、国際学会などの際にミーティングを行っているが、今後はさらに緊密な情報交換を行うため、Skype なども使用したテレカンファレンスを行う予定である。FECD 疾患モデル細胞を用いた in vitro の検討だけでなく、FECD モデルマウスなどを用いた in vivo での検討を行うことにより、FECD 治療薬の POC を得ることが可能になる。そこで平成 29 年度には、Johns Hopkins 大学で作成された FECD モデルマウスを同志社大学に導入し、治療候補薬剤の薬効評価を実施する予定である。

＜研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見通しを含む。)>

テーマ 1 に関するもの 6 件およびテーマ 2 に関するもの 4 件の特許出願を行った。また、PCT/JP2014/08083 に関して、平成 28 年 5 月に日本革新創薬株式会社との実施許諾契約を締結しライセンスアウトした。

＜今後の研究方針＞

テーマ 1 に関しては、細胞の凍結保存・輸送法の開発を中心に実用化に向けた技術開発を行う。テーマ 2 に関しては、FECD モデルマウスの導入および同志社大学による新規 FECD モデルマウスの作成に重点を置き、創薬ターゲットおよび候補化合物の探索および選定を進める予定である。

＜今後期待される研究成果＞

学術論文および学会発表のみならず、特許出願や企業との連携における製品の实用化など研究成果を社会に還元できる研究成果が期待できる。

＜自己評価の実施結果及び対応状況＞

2017 年 4 月に、内部評価委員 2 名(横川隆一委員長、藤井透委員)による内部評価を受けた。評価項目は 1) 研究プロジェクトの実施組織・体制の形成状況、2) 研究の進捗状況・研究成果等、3) 研究組織としての活動状況の 3 項目について 1(不可)～5(良好)の 5 段階で評価し、A～C の 3 段階で総合評価を行った。項目ごとの評価の平均は 1) 4.75、2) 5.0、3) 5.0 であり、**総合評価は 2 名とも A(着実な進捗がみられる)**と高い評価を得た。工学研究者との連携実績が十分ではないとの指摘があったため、2017 年度には 2 名の工学研究者(学内 1 名、学外 1 名)をメンバーに加え、体制の強化を図る。

＜外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況＞

2017 年 4 月に、専門分野の異なる 3 名の外部評価委員(伊川正人(大阪大学教授・細胞生物学・ゲノム医学領域)、田畑泰彦(京都大学教授・工学領域)、山田昌和(杏林大学教授・眼科学領域))による評価を受けた。評価方法は内部評価と同様であり、項目ごとの評価の平均は、1) 4.7、2) 5.0、3) 4.7 であり、**総合評価は 3 名とも A(着実な進捗がみられる)**と高い評価を得た。

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 再生医療 (2) 創薬 (3) 医工連携
 (4) 国際連携 (5) 角膜内皮細胞移植 (6) _____
 (7) _____ (8) _____

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

【テーマ1】

<2014年度>

1. *Okumura N, Nakamura T, Kay EP, Nakahara M, Kinoshita S, Koizumi N: R-spondin1 regulates cell proliferation of corneal endothelial cells via the Wnt3a/ β -catenin pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55(10): 6861-6869, 2014.
2. *Okumura N, Hirano H, Numata R, Nakahara M, Ueno M, Hamuro J, Kinoshita S, Koizumi N: Cell surface markers of functional phenotypic corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55(11): 7610-7618, 2014.
3. *Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Kinoshita S: New therapeutic modality for corneal endothelial disease using rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea. Suppl 11: S25-31, 2014.*
4. *Okumura N, Kinoshita S, Koizumi N: Cell-based approach for treatment of corneal endothelial dysfunction. *Cornea. Suppl 11: S37-41, 2014.*
5. *Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S: Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol.* 92(6): e447-453, 2014.
6. Frisco H L, Watanabe M, Okumura N, Kusamori K, Takemoto N, Takaya J, Sato S, Yamazoe S, Takakura Y, Kinoshita S, Nishikawa M, Koizumi N, Uesugi M: Synthetic molecules that protect cells from anoikis and their use in cell transplantation. *Angewandte Chemie.* 53(42): 11208-11213, 2014.
7. Yamaguchi T, Inoue N, Sah RL, Lee YP, Taborek AP, Williams GM, Moseley TA, Bae WC, Masuda K. Micro-computed tomography-based three-dimensional kinematic analysis during lateral bending for spinal fusion assessment in a rat posterolateral lumbar fusion model. *Tissue Eng Part C Methods.* 20(7): 578-87, 2014.
8. Fukuta M, Nakai Y, Kirino K, Nakagawa M, Sekiguchi K, Nagata S, Matsumoto Y, Yamamoto T, Umeda K, Heike T, Okumura N, Koizumi N, Sato T, Nakahata T, Saito M, Otsuka T, Kinoshita S, Ueno M, Ikeya M, Toguchida J: Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media. *PLoS One.* 9(12): e112291, 2014.

<2015年度>

9. *Kobayashi M, Nakamura T, Yasuda M, Hata Y, Okura S, Iwamoto M, Nagata M, Fullwood NJ, Koizumi N, Hisa Y, Kinoshita S: Ocular surface reconstruction with a tissue-engineered nasal

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- mucosal epithelial cell sheet for the treatment of severe ocular surface diseases. *Stem Cells Transl Med.* 4(1): 99-109, 2015.
10. Shih YR, Phadke A, Yamaguchi T, Kang H, Inoue N, Masuda K, Varghese S. Synthetic bone mimetic matrix-mediated in situ bone tissue formation through host cell recruitment. *Acta Biomater.* 19:1-9, 2015.
 11. *Okumura N, Kakutani K, Numata R, Nakahara M, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Kinoshita S, Koizumi N: Laminin-511 and 521 enable efficient in vitro expansion of human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56(5): 2933-2942, 2015.
 12. *Okumura N, Kusakabe A, Hirano H, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N: Density-gradient centrifugation enables the purification of cultured corneal endothelial cells for cell therapy by eliminating senescent cells. *Sci Rep.* 7;5: 15005, 2015.
 13. Yamaguchi T, Goto S, Nishigaki Y, Espinoza Oriás AA, Bae WC, Masuda K, Inoue N. Microstructural analysis of three-dimensional canal network in the rabbit lumbar vertebral endplate. *J Orthop Res.* 33(2): 270-6, 2015.
 14. *Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, Kinoshita S, Kanamura N: Autologous transplantation of oral mucosal epithelial cell sheets cultured on an amniotic membrane substrate for intraoral mucosal defects. *PLoS One.* 10(4): e0125391, 2015.
 15. *Okumura N, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Nakagawa H, Kinoshita S, Koizumi N: Effect of the rho kinase inhibitor Y-27632 on corneal endothelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56(10): 6067-6074, 2015.
 16. Jongkhajornpong P, Nakamura T, Sotozono C, Inatomi T, Kinoshita S: Phenotypic investigation of regenerated epithelial cells after gonococcal corneal perforation: a clinical, histological, and immunohistochemical study. *Cornea.* 34(11): 1508-1512, 2015.
 17. *Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Nakano S, Fullwood NJ, Kinoshita S, Koizumi N: Rho-associated kinase inhibitor eye drop (Ripasudil) transiently alters the morphology of corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56(12): 7560-7567, 2015.
 18. Yamaguchi M, Watanabe Y, Otani T, Uezumi A, Mikami N, Nakamura M, Sato T, Ikawa M, Hoshino M, Tsuchida K, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Takeda S, Yamamoto H, Fukada S: Calcitonin receptor signaling inhibits muscle stem cells from escaping the quiescent state and the niche. *Cell Reports.* 13: 302-314, 2015.
- <2016 年度>
19. *Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S: Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering. *Prog Retin Eye Res.* 51: 187-207, 2016.
 20. *Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, Kitano J, Nakano S, Tsujimoto Y, Nakamura S, Ueno M, Hagiya M, Hamuro J, Matsuyama A, Suzuki S, Shiina T, Kinoshita S, Koizumi N: Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep.* 2016: 6: 26113, 2016.
 21. *Okumura N, Kakutani K, Inoue R, Matsumoto D, Shimada T, Nakahara M, Kiyanagi Y, Itoh T, Koizumi N: Generation and feasibility assessment of a new vehicle for cell-based therapy for treating corneal endothelial dysfunction. *PLoS ONE.* 11(6): e0158427. 2016.
 22. *Tanaka H, Okumura N, Koizumi N, Sotozono C, Sumii Y, Kinoshita S: Panoramic view of human corneal endothelial cell layer observed by a prototype slit-scanning wide-field contact

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- specular microscope. Br J Ophthalmol. 308893, 2016. 8.**
23. Kishimoto M, Akeda K, Sudo A, Espinoza Orías AA, Inoue N. In vivo measurement of vertebral endplate surface area along the whole-spine. J Orthop Res. 34(8):1418-30, 2016.
 24. Kitazawa K, Sotozono C, Koizumi N, Nagata K, Inatomi T, Sasaki H, Kinoshita S. Safety of anterior chamber paracentesis using a 30-gauge needle integrated with a specially designed disposable pipette. Br J Ophthalmol. pii: bjophthalmol-2016-309650. 2017.
 25. Iguchi K, Hatano E, Nirasawa T, Iwasaki N, Sato M, Yamamoto G, Yamanaka K, Okamoto T, Kasai Y, Nakamura N, Fuji H, Sakai T, Kakuda N, Seo S, Taura K, Tashiro K, Uemoto S, Ikegawa M: Chronological profiling of plasma native peptides after hepatectomy in pigs: Toward the discovery of human biomarkers for liver regeneration. PLoS One. 12: e0167647, 2017.
 26. * Koudouna E, Okumura N, Okazaki Y, Nakano S, Inoue R, Fullwood NJ, Hori J, Kinoshita S, Koizumi N: **Immune cells on the corneal endothelium of an allogeneic corneal transplantation rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 58(1): 242-251, 2017.**
 27. Horikiri T, Ohi H, Shibata M, Ikeya M, Ueno M, Sotozono C, Kinoshita S, Sato T: SOX10-Nano-Lantern Reporter Human iPS cells; A versatile tool for neural crest research. PLoS One. 12: e0170342, 2017.
 28. Kusakabe A, Okumura N, Wakimasu K, Kayukawa K, Kondo M, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S, Mori K: Effect of trabeculotomy on corneal endothelial cell loss in cases of after penetrating-keratoplasty glaucoma. Cornea. 36(3): 317-321, 2017.
 29. * Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Kakutani K, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N: **Effect of the rho-associated kinase inhibitor eye drop (Ripasudil) on corneal endothelial wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci. 57(3): 1284-1292, 2016.**
 30. * Okumura N, Kinoshita S, Koizumi N: **The role of rho kinase inhibitors in corneal endothelial dysfunction. Curr Pharm Des. 2016.**
 31. * Okumura N, Fujii K, Kagami T, Makiko N, Kitahara M, Kinoshita S, Koizumi N. **Activation of the Rho/Rho kinase signaling pathway is involved in cell death of corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1;57(15):6843-6851,2016.**
 32. * Akhbanbetova A, Nakano S, Littlechild SL, Young RD, Zvirgzdina M, Fullwood NJ, Weston I, Weston P, Kinoshita S, Okumura N, Koizumi N, Quantock AJ: **A surgical cryoprobe for targeted transcorneal freezing and endothelial cell removal. Journal of Ophthalmology. 2017; in press.**
- 【テーマ2】**
- <2014年度>**
33. Tokuda Y, Tanaka M, Yagi T, Tashiro K: The defect of SFRP2 modulates an influx of extracellular calcium in B lymphocytes. BMC Res. Notes, 7: 780, 2014.
- <2015年度>**
34. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, Miyazaki D, Inoue Y, Soma T, Nishida K, Takase H, Sugita S, Mochizuki M, Kinoshita S: Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. Br J Ophthalmol. 99(1): 54-58, 2015.
 35. Aung T, Nakano M, Tashiro K, et al: A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. Nat Genet. 47(4): 387-392, 2015.
 36. * Nakano M, Okumura N, Nakagawa H, Koizumi N, Ikeda Y, Ueno M, Yoshii K, Adachi H, Aleff

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

RA, Butz ML, Highsmith WE, Tashiro K, Wieben ED, Kinoshita S, Baratz KH: Trinucleotide repeat expansion in the TCF4 gene in Fuchs' endothelial corneal dystrophy in Japanese. Invest Ophthalmol Vis Sci. 56(8): 4865-4869, 2015.

37. #Nakagawa H, #Koizumi N, Okumura N, Suganami H, Kinoshita S: Morphological changes of human corneal endothelial cells after rho-associated kinase inhibitor eye drop (Ripasudil) administration: A prospective open-label clinical study. (#Joint first authors) PLoS One. 10(9): e0136802, 2015.

38. ***Okumura N, Minamiyama R, Ho L, Kay EP, Kawasaki S, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Young RD, Quantock AJ, Kinoshita S, Koizumi N: Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in the Fuchs endothelial corneal dystrophy. Lab Invest. 95(11): 1291-1304, 2015.**

39. Li Z, Nakano M, Tashiro K, et al: A common variant near TGFBR3 is associated with primary open angle glaucoma. Hum Mol Genet. 24: 3880-3892, 2015.

40. Adachi H, Tominaga H, Maruyama Y, Yoneda K, Maruyama K, Yoshii K, Kinoshita S, Nakano M, Tashiro K: Stage-specific reference genes significant for quantitative PCR during mouse retinal development. Genes Cells. 20: 625-635, 2015.

41. Nakamura T, Hata Y, Nagata M, Yokoi N, Yamaguchi S, Kaku T, Kinoshita S: JBP485 promotes tear and mucin secretion in ocular surface epithelia. Sci Rep. 5: 10248, 2015.

42. Nagata M, Nakamura T, Hata Y, Yamaguchi S, Kaku T, Kinoshita S: JBP485 promotes corneal epithelial wound healing. Sci Rep. 5: 14776, 2015.

43. Bauskar A, Mack WJ, Mauris J, Argueso P, Heur M, Nagel BA, Kolar G, Tearle H, Gleave ME, Nakamura T, Kinoshita S, Moradian-Oldak J, Panjwani N, Pflugfelder SC, Wilson MR, Fini ME, Jeong S: Clusterin seals the ocular surface barrier in mouse dry eye. PLoS One. 10(9): e0138958, 2015.

<2016 年度>

44. Khor CC, Nakano M, Tashiro K, et al: Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. Nat. Genet. 48: 556-562, 2016.

45. Mori K, Nakano M, Tokuda Y, Ikeda Y, Ueno M, Sotozono C, Kinoshita S, Tashiro K. Stronger Association of CDKN2B-AS1 Variants in Female Normal-Tension Glaucoma Patients in a Japanese Population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1;57(14):6416-6417,2016.

46. Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, Ohtani F, Kandori-Inoue M, Inatomi T, Sotozono C, Nakagawa H, Horikiri T, Ueta M, Nakamura T, Inoue Y, Ohashi Y, Kinoshita S: The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis. Br J Ophthalmol. 101(2): 114-119. 2017.

47. Omi N, Tokuda Y, Ikeda Y, Ueno M, Mori K, Sotozono C, Kinoshita S, Nakano M, Tashiro K: Efficient and reliable establishment of lymphoblastoid cell lines by Epstein-Barr virus transformation from a limited amount of peripheral blood. Sci Rep. 8;7: 43833, 2017.

<図書>

【テーマ1】

<2014 年度>

48. ***Koizumi N, Okumura N, Kinoshita S: Cell Therapy for corneal endothelial dysfunction. Stem Cells in Ophthalmology. (eds. Scorsetti DH, Perez VL, Gomes JAP). 135-148, Jaypee-Highlights Medical Publishers, Inc., Panama, 2014.**

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

49. *奥村直毅: 再生医療による角膜内皮障害の治療. 日本の眼科 85(9): 5-6, 2014.

<2015 年度>

50. *小泉範子: 培養角膜内皮細胞移植. 臨床眼科 69(2): 129-135, 2015.

51. *奥村直毅: Rho キナーゼ (ROCK) 阻害剤の角膜内皮障害への臨床応用. 日本の眼科 87(2): 52-53, 2016.

<2016 年度>

52. *小泉範子: 培養角膜内皮細胞を用いた水疱性角膜症の治療. 日本の眼科 87(9): 34-35, 日本眼科医会, 2016.

53. *Kinoshita S, Koizumi N: Cultivated Corneal Endothelial Cell Transplantation. CORNEA. 4th Edition. (eds. Mannis MJ, Holland EJ) Volume 2. Chapter135, 1501-1504. Elsevier, 2017.

【テーマ 2】

<2014 年度>

54. *奥村直毅: Fuchs 角膜内皮ジストロフィの遺伝背景. あたらしい眼科 32(1): 53-57, 2015.

<2015 年度>

55. *奥村直毅: 角膜内皮の治療. 日本白内障屈折矯正手術学会雑誌 30(1): 53-58, 2016.

<2016 年度>

56. *奥村直毅: Fuchs 角膜内皮ジストロフィ治療の未来像. あたらしい眼科 33(4): 511-516, 2016.

<学会発表>

【テーマ 1】

<2014 年度>

57. *Koizumi N: Cell based approach for treatment of corneal endothelial dysfunction. World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology 2014, Tokyo, Japan, 2014.4.3. (Invited)

58. *Kakutani K, Okumura N, Numata R, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse F, Kinoshita S, Koizumi N: The efficiency of laminin-511 and laminin-521 as extracellular matrix for human corneal endothelial cell culture. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.5.

59. Niu M, Yokoi N, Kato H, Sakai R, Komuro A, Sonomura Y, Koizumi N, Kinoshita S: The comparison of 3 different methods used for the evaluation of precorneal tear film breakup time. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.5.

60. Asada K, Toda M, Ueno M, Ujihara M, Mukai A, Hagiya M, Okumura N, Koizumi N, Hamuro J, Kinoshita S: Distinct energy metabolism between cultured mature human corneal endothelial cells and their phenotype transitioned cells. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.5.

61. Toda M, Ueno M, Ujihara M, Asada K, Hagiya M, Nakamura T, Okumura N, Koizumi N, Hamuro J, Kinoshita S: Identification of differentiated mature cultured human corneal endothelial cells and their distinct cell propensity from other immature subpopulations. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.5.

62. Ueno M, Asada K, Toda M, Hagiya M, Okumura N, Koizumi N, Hamuro J, Kinoshita S: The integral analysis of senescence-associated secretory pathway and microRNA secretion of cultured human corneal endothelial cells relating to their functions, cell senescence, and epithelial-mesenchymal

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- transition. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.5.
63. ***Okumura N**: Modulating cell adhesion property enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.7.
 64. ***Nakamura T**: Lrig1 controls corneal maintenance through the Stat3-Dependent inflammatory pathway. ISER XXI Biennial meeting, San Francisco, California, USA, 2014.7.21.
 65. ***Koizumi N**: Cell based approach for the treatment of corneal endothelial dysfunction. The International Society for Eye Research XXI Biennial Meeting, San Francisco, California, USA, 2014.7.24. (Invited)
 66. ***Okumura N**: Development of cell therapy for treating corneal endothelial dysfunction. Seminar in the Catholic University of Korea, Seoul, Korea, 2014.9.23. (Invited)
 67. ***Koizumi N**: Cell-injection therapy as a new therapeutic modality for corneal endothelial dysfunction. The 2nd Asia-Pacific Glaucoma Congress -The 10th International Symposium of Ophthalmology–Hong Kong(APGC-ISOHK 2014 Hong Kong), Wanchai, Hong Kong, 2014.9.26. (Invited)
 68. ***Okumura N**: Regenerative medicine for the treatment of corneal endothelial dysfunction. TERMIS-AP 2014, Daegu, Korea, 2014.9.26. (Keynote lecture)
 69. ***Hirano H, Okumura N, Nakahara M, Ueno M, Kinoshita S, Koizumi N**: Cell surface markers for normal and fibroblastic phenotypes of corneal endothelial cells. The 2nd Asia-Pacific Glaucoma Congress -The 10th International Symposium of Ophthalmology–Hong Kong (APGC-ISOHK 2014 Hong Kong), Wanchai, Hong Kong, 2014.9.26.
 70. ***Okumura N**: Cultivated corneal endothelial cell injection for the treatment of bullous keratopathy. Seminar in Kyungpook National University Hospital, Seoul, Korea, 2014.9.27. (Invited)
 71. Oka Y, Watanabe A, Yokoi N, Wakimasu K, Koizumi N, Kinoshita S: Quantitative evaluation of tear meniscus before and after in a half year blepharoptosis surgery. The 2nd Asia-Pacific Glaucoma Congress -The 10th International Symposium of Ophthalmology–Hong Kong (APGC-ISOHK 2014 Hong Kong), Wanchai, Hong Kong, 2014.9.28.
 72. ***Hiroyasu T, Sekiya S, Koizumi N, Okumura N, Yamamoto U**: Cell segmentation using binarization and growing neural gas. The 18th Asia Pacific Symposium on Intelligent and Evolutionary Systems (IES2014), Nanyang, Singapore, 2014.11.11. (Proceedings, Vol.2, pp.179-190)
 73. ***Koizumi N**: Ex vivo expansion of human corneal endothelial cells and its clinical application for cell - injection therapy. The 4th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society 2014, Taipei, Taiwan, 2014.12.12. (Invited)
 74. ***Nakamura T**: Holoclone-type stem cells control corneal homeostasis. Asia-ARVO 2015, Yokohama, Japan, 2015, 2.16.
 75. ***Nakano S, Okumura N, Kitano J, Kinoshita K, Koizumi N**: Investigation of the efficacy of Descemet's membrane removal during cultivated corneal endothelial cell injection in a rabbit mode. Asia-ARVO 2015, Yokohama, Japan, 2015, 2.16.
 76. ***Okumura N**: Cell therapy for the treatment of corneal endothelial dysfunction. Asia-ARVO 2015, Yokohama, Japan, 2015.2.18. (Invited)

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

77. Kitazawa K, Hikichi T, Ikeda T, Nakamura T, Ueno M, Kawasaki S, Masui S, Kinoshita S: Direct conversion of fibroblasts to human corneal epithelial-like cells by defined factors. Asia-ARVO 2015, Yokohama, Japan, 2015, 2.16.
78. Nakai Y, Ueno M, Fukuta M, Ikeya M, Okumura N, Koizumi N, Toguchida J, Kinoshita S: Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media. Asia-ARVO 2015, Yokohama, Japan, 2015.2.18.
79. *Koizumi N: Cell-injection therapy as a new therapeutic modality for corneal endothelial diseases. Asia-ARVO 2015, Yokohama, Japan, 2015.2.19. (Invited)
- <2015 年度>
80. *Okumura N: Cell therapy for the treatment of corneal endothelial dysfunction. The 30th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Guangzhou, China, 2015.4.3. (Invited)
81. *Okumura N, Kinoshita S: Cultured corneal endothelial injection for bullous keratopathy. The 30th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Guangzhou, China, 2015.4.4. (Invited)
82. Yang Z, Yokoi N, Georgiev GA, Niu M, Kato H, Koizumi N, Kinoshita S: Assessment of the impact of saccade on corneal topography using video-topographer. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
83. Oda R, Mori K, Yoshii K, Ikeda Y, Ueno M, Yoshikawa H, Maruyama Y, Koizumi N, Kinoshita S: Rotation angle of the optic disc and clinical features in normal Japanese eyes. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
84. Toda M, Ueno M, Hiraga A, Asada K, Nakamura T, Hagiya M, Okumura N, Koizumi N, Hamuro J, Kinoshita S: The different binding properties of cultured human corneal endothelial cell subpopulations to Descemet's membrane components. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
85. *Kakutani K, Okumura N, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse FE, Kinoshita S, Koizumi N: The feasibility of recombinant human laminin-511 E8 fragments for human corneal endothelial cell cultivation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
86. Tanaka H, Ueno M, Toda M, Hamuro J, Yoshii K, Koizumi N, Okumura N, Kinoshita S, Montoya M, Iliakis B: Investigation of the donor tissue information on the phenotypes of cultivated human corneal endothelium. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
87. *Kusakabe A, Okumura N, Hirano H, Koizumi N, Kinoshita S: Purification of high cell density cultured corneal endothelial cell by density-gradient centrifugation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
88. *Koizumi N, Okumura N, Nakano S, Kitano J, Kinoshita S: Feasibility of Descemet's membrane removal during cultivated corneal endothelial cell injection in rabbit and monkey models. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
89. *Okumura N, Nakano S, Kusakabe A, Inoue R, Okazaki Y, Kakutani K, Kinoshita S, Koizumi N: Effect of the cell density of cultivated corneal endothelial cells on tissue engineering for the treatment of corneal endothelial dysfunction. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
90. *Okumura N: Clinical research of cultured corneal endothelial transplantation. The Association

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.4.**
91. Ueno M, Toda M, Hiraga A, Tobita N, Nakagawa H, Sotozono C, Koizumi N, Asada K, Hamuro J, Kinoshita S: Analysis of cytokines in serum and aqueous humor in patients with bullous keratopathy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.6.
 92. *Koudouna E, Okumura N, Nakano S, Inoue R, Fullwood N, Okazaki S, Kinoshita S, Koizumi N: Existence of inflammatory cells on donor corneal endothelium in a Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty rabbit model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.6.
 93. Sato T, Yamamoto T, Sehara A: miR-195/497 induce postnatal quiescence of skeletal muscle stem cells. International Society for Stem Cell Research annual meeting, Stockholm, 2015.6.24.
 94. Yoshida S, Hatou S, Okumura N, Koizumi N, Kinoshita S, Tsujikawa M, Hayashi R, Nishida K, Tsubota K, Shimmura S: An allogeneic transplantation trial of cynomolgus monkey iPSC-derived corneal endothelial-like cells. The International Society for Stem Cell Research, Stockholm, Sweden, 2015.6.24.
 95. *Nakamura T: Holoclone-type stem cells controls corneal homeostasis. Chulalongkorn Eye Center (CEC) and Kyoto Prefectural University of Medicine (KPUM) Joint Meeting, Bangkok, Thailand, 2015.8.19.
 96. *Okumura N: Development of cell therapy for the treatment of corneal endothelial dysfunction. Chulalongkorn Eye Center, Bangkok, Thailand, 2015.8.19. (Invited)
 97. *Okumura N: How to make cornea endothelial cells. 6th EuCornea Congress, XXXIII Congress of the ESCRS, Barcelona, Spain, 2015.9.5. (Invited)
 98. Kubota R, Morita Y, Nakamachi E: Evaluation of Lubrication property of chondrocyte-agarose gel construct considering extracellular matrix structure. The 8th International Biotribology Forum and the 36th Biotribology Symposium, Yokohama, Japan, 2015.9.21.
 99. *Okumura N: Endothelial cell transplantation and regeneration. DOG congress 2015, Berlin, Germany, 2015.10.4. (Invited)
 100. *Koizumi N: New therapeutic modality for corneal endothelial disease using rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drops. Harvard Medical School Department of Ophthalmology Cornea Center of Excellence, Boston, USA, 2015.10.15. (Invited)
 101. Inoue T, Morita Y, Nakamachi E: Effects of compressive stimulation on extracellular matrix structure of chondrocyte-agarose construct. 6th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues, Hawaii, USA, 2015.12.9.
 102. *Okumura N: Cultivaled corneal endothelial cell transplantation. The 31st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO 2016), Taipei, Taiwan, 2016.3.24. (Invited)
 103. *Koizumi N: New therapeutic modality for corneal endothelial disease using rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drops. the 31st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO 2016), Taipei, Taiwan, 2016.3.26. (Invited)
 104. *Koizumi N: Cell-based therapy for corneal endothelial regeneration. The 31st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO 2016), Taipei, Taiwan, 2016.3.27. (Invited)
- <2016 年度>
105. Maekawa H, Hieda O, Nakamura Y, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S: Comparison of the correction effect to suppress the progression of myopia between two types of orthokeratology lenses. Annual

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.2.
106. *Hongo A, Okumura N, Nakahara M, Koizumi N: The effect of p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor on cell density and phenotype of cultivated human corneal endothelial cells. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
107. *Matsumoto D, Okumura N, Inoue R, Okazaki Y, Kinoshita S, Koizumi N: Feasibility of cell preservation as a form of cell suspension for a cell-based therapy in a rabbit corneal endothelial dysfunction model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
108. *Koizumi N, Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Nakano S, Suganami H, Fullwood N, Nakagawa H, Kinoshita S: Effect of rho-associated kinase inhibitor eye drop (ripasudil) on morphology of corneal endothelial cells in humans and rabbits. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
109. *Shimada T, Okumura N, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N: Effect of the rho-associated kinase inhibitor eye drop ripasudil on corneal endothelial wound healing in a rabbit corneal endothelial damage model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
110. *Koizumi N: Cell-injection therapy for the treatment of corneal endothelial dysfunction. Nordic Congress of Ophthalmology (NOK) 2016, Aarhus, Denmark, 2016.6.11. (Invited)
111. *Okumura N: Translational research for corneal endothelial disease. Lecture in Cardiff University, Wales, UK, 2016.8.10. (Invited)
112. *Okumura N: Cell-based therapy for treating corneal endothelial dysfunction. TERMIS-AP 2016 Annual Conference, Taipei, Taiwan, 2016.9.5. (Invited)
113. *Okumura N: Cell-based therapy for treating corneal endothelial dysfunction. The 11th Catholic International Stem Cell Symposium, Seoul, Korea, 2016.9.10. (Invited)
114. Kojima R, Nakamachi E, Yamamoto K, Morita Y: Quantitative evaluation of ecm structure of articular cartilage with multiphoton microscopy. 11th International Symposium on Advanced Science and Technology in Experimental Mechanics, Ho Chi Minh, Vietnam, 2016.11.1.
115. Saito T, Morita Y, Nakamachi E: Effect of the gradient magnetic field stimulation on extracellular matrix synthesis of chondrocyte. ASME 2016 International Mechanical Engineering Congress & Exposition, Phoenix, USA, 2016.11.11.
116. *Koizumi N: Translational research for corneal endothelial regeneration. The 5th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society (ACS 2016), Seoul, Korea, 2016.12.10. (Invited)
117. *Hiroyasu T, Goto Y, Okumura N, Koizumi N, Hiwa S, Furutani H: Automatic quality evaluation of the cultured in-vivo corneal endothelial cell - Panorama generated by the partial image. 22nd International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB2017), Oita, JAPAN, 2017.1.19.
118. *Koizumi N: Cultivated endothelium:is there a future? XXI National Meeting of Italian Cornea Transplant Society (SITRAC2017), Milano, Italy, 2017. 2. 18. (Invited)

【テーマ 2】

<2014 年度>

119. *Okumura N, Minamiyama R, Kay EP, Kawasaki S, Young R, Quantock A, Schlotzer-Schrehardt U, Friedrich EK, Kinoshita S, Koizumi N: The involvement of transforming

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- growth factor beta in endoplasmic reticulum stress of corneal endothelial cells in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.5.
120. * Koizumi N, Okumura N, Ho L, Kay EP, Kawasaki S, Tourtas T, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse F, Kinoshita S: The involvement of transforming growth factor beta on excessive extracellular matrix production of corneal endothelial cells in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.6.
121. * Fujii K, Okumura N, Kay EP, Nakahara M, Odajima A, Ueno M, Kinoshita S, Koizumi N: ROCK-inhibitor suppressed apoptosis of corneal endothelial cells by inhibiting membrane blebbing. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Florida, USA, 2014.5.6.
122. * Okumura N, Minamiyama R, Kay EP, Ho L, Kawasaki S, Young R, Quantock A, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse F, Kinoshita S, Koizumi N: Involvement of transforming growth factor beta in extracellular matrix deposition and endoplasmic reticulum stress in FUCHS' corneal dystrophy. The International Society for Eye Research XXI Biennial Meeting, San Francisco, California, USA, 2014.7.22.
123. * Minamiyama R, Okumura N, Kawasaki S, Kruse FE, Kinoshita S, Koizumi N: TGF- β induced endoplasmic reticulum stress in the corneal endothelial cells of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. The 2nd Asia-Pacific Glaucoma Congress -The 10th International Symposium of Ophthalmology – Hong Kong(APGC-ISOHK 2014 Hong Kong), Wanchai, Hong Kong, 2014.9.26.
124. * Kitahara M, Okumura N, Kawasaki S, Kinoshita S, Kruse FE, Koizumi N: Involvement of mitochondria dysfunction in the corneal endothelial cells of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. The 2nd Asia-Pacific Glaucoma Congress -The 10th International Symposium of Ophthalmology – Hong Kong(APGC-ISOHK 2014 Hong Kong), Wanchai, Hong Kong, 2014.9.26.
125. Koizumi N: Diagnosis and treatment for cytomegalovirus corneal endotheliitis. The 2nd Asia-Pacific Glaucoma Congress -The 10th International Symposium of Ophthalmology – Hong Kong(APGC-ISOHK 2014 Hong Kong), Wanchai, Hong Kong, 2014.9.27. (Invited)
126. Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Imai K, Yoshii K, Sato R, Sato F, Nakano M: Evaluation of intraocular-pressure and reduction slope over a 16-year time course in Japanese glaucoma patients. AAO 2014, Chicago, USA, 2014.10.18.
127. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, Adachi H, Ueno M, Imai K, Sato R, Omi N, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K: Genome-wide association study of exfoliation syndrome/exfoliation glaucoma in a Japanese population. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, USA, 2014.10.18.
128. * Okumura N: ROCK inhibitor suppresses apoptosis of corneal endothelial cells by inhibiting MLC phosphorylation. 4th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society, Taipei, Taiwan, 2014.12.11. (Invited)
129. Koizumi N: Diagnosis and treatment of CMV corneal endothelitis. The 4th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society 2014, Taipei, Taiwan, 2014.12.12. (Invited)
130. * Koizumi N: New therapeutic modality for corneal endothelial disease using rho-associated kinase inhibitor eye drops. Asia-ARVO 2015, Yokohama, Japan, 2015.2.16. (Invited)

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

131. Nakano M: Genetics study of exfoliation syndrome/exfoliation glaucoma. Kyoto International Workshop in Visual Science 2015, Kyoto, 2015.2.20.
132. Tashiro K: Genetics study of POAG. Kyoto International Workshop in Visual Science 2015, Kyoto, 2015.2.20.
- <2015 年度>
133. *Okumura N: Fuchs corneal dystrophy in Asia. The 30th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Guangzhou, China, 2015.4.4. (Invited)
134. *Kitahara M, Okumura N, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse FE, Young RD, Quantock AJ, Kinoshita S, Koizumi N: Morphological and functional evaluation of mitochondria in a Fuchs' endothelial corneal dystrophy cell model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
135. *Fujii K, Okumura N, Odajima A, Ueno M, Kinoshita S, Koizumi N: Rho-associated protein kinase inhibitor suppresses corneal endothelial cell apoptosis by suppressing cell contraction via inhibiting myosin light chain phosphorylation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.5.
136. Koizumi N: CMV Keratitis: Features of a "rare" disease on the move. European Society of Ophthalmology 2015 Congress, Vienna, Austria, 2015.6.6. (Invited)
137. Mori K, Ikeda Y, Ueno M, Yoshii K, Sato R, Sato F, Nakano M, Kinoshita S: Detection of intraocular pressure seasonality in various types of glaucoma patients. 6th World Glaucoma Congress, Hong Kong, 2015.6.6.
138. Ikeda Y, Nakano M, Mori K, Ueno M, Imai K, Tokuda Y, Adachi H, Sato R, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S: New susceptible genetic variants of exfoliation syndrome/exfoliation glaucoma in a Japanese population. 6th World Glaucoma Congress, Hong Kong, 2015.6.6.
139. Sannohe C, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yoshii K, Kinoshita S, Yamada H, Tsuzaki S, Nakano M: Female risk factors for primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. 6th World Glaucoma Congress, Hong Kong, 2015.7.6.
140. Mori K, Ikeda Y, Ueno M, Yoshii K, Sato R, Sato F, Nakano M, Kinoshita S: Short-term fluctuation of intraocular pressure after automated perimetry measurement. AAO 2015, Las Vegas, USA, 2015.11.14.
141. Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Imai K, Yoshii K, Sato R, Sato F, Nakano M, Kinoshita S: Comparison of general characteristics among primary open angle glaucoma patients and normal healthy control subjects. AAO 2015, Las Vegas, USA, 2015.11.14.
142. Koizumi N: CMV endotheliitis. the 31st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO 2016), Taipei, Taiwan, 2016.3.27. (Invited)
- <2016 年度>
143. Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yamamoto Y, Yoshii K, Imai K, Maruyama Y, Sato R, Sato F, Nakano M, Tashiro K, Kinoshita S, Sotozono C: Association analysis between the clinical factors of primary open-angle glaucoma and the risk allele of CDKN2B-AS1 variant. 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.3.
144. Koizumi N: Diagnosis and treatment for cytomegalovirus corneal endotheliitis. 10th KPro Study Group Meeting, Kyoto, Japan, 2016.4.23. (Invited)
145. *Okumura N, Hashimoto K, Kitahara M, Nakahara M, Kinoshita S, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Koizumi N: Unfolded protein accumulation induced

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- endoplasmic reticulum stress of corneal endothelial cells in Fuchs endothelial corneal dystrophy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.3.
146. *Ogata K, Okumura N, Hayashi R, Nakahara M, Nakano M, Tashiro K, Kinoshita S, Schlötzer-Schrehardt U, Tourtas T, Kruse F, Koizumi N: Trinucleotide repeat expansion and TCF4 gene expression in Fuchs endothelial corneal dystrophy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.3.
147. *Onishi T, Okumura N, Kusakabe A, Kitahara M, Hashimoto K, Nakahara M, Ueda E, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Koizumi N: p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor suppresses apoptosis in a Fuchs endothelial corneal dystrophy cellular model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
148. Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yamamoto Y, Maruyama Y, Yoshii K, Imai K, Sato R, Sato F, Nakano M, Yoshikawa H, Sotozono C, Tashiro K, Kinoshita S: Clinical phenotype association analysis factors for the risk allele of CDKN2B-AS1 variant in primary open-angle glaucoma patients and normal control subjects. 12th European Glaucoma Society Congress, Plague, 2016.6.19.
149. *Okumura N: Sustained activation of unfolded protein response induces cell death in Fuchs endothelial corneal dystrophy. The 5th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society (ACS 2016), Seoul, Korea, 2016.12.9. (Invited)
- <学会発表・国内>
- 【テーマ1】
- <2014年度>
150. *小泉範子: 臨床応用可能なヒト角膜内皮治療法. 第118回日本眼科学会総会, 東京, 2014.4.4. (シンポジウム)
151. *関谷駿介, 布川将来人, 小泉範子, 奥村直毅, 山本詩子, 廣安知之: 細胞領域分割のための画像処理 GP における学習領域決定法の検討. 2014年度人工知能学会全国大会 (第28回) (JSAI2014), 愛媛, 2014.5.14.
152. *松浦秀行, 上堀聖史, 山本詩子, 廣安知之: 専門家が良好と判断する角膜内皮細胞画像生成システム—専門家によるシステム評価実験に関する検討—. 2014年度人工知能学会全国大会 (第28回) (JSAI2014), 愛媛, 2014.5.15.
153. *奥村直毅: 角膜内皮障害克服に向けて～新規治療法開発への挑戦～. 第4回 Ocular Surface Seminar in Kanagawa. 横浜, 2014.5.22. (特別講演)
154. *小泉範子: 体性幹細胞を用いた角膜内皮再生医療の開発. 第67回日本酸化ストレス学会学術集会, 京都, 2014.9.5. (シンポジウム)
155. 小田莉恵, 森和彦, 吉井健吾, 池田陽子, 上野盛夫, 吉川晴菜, 丸山悠子, 小泉範子, 木下茂: 日本人健常者における視神経乳頭サイズと乳頭回転角の検討. 第25回日本緑内障学会, 大阪, 2014.9.19.
156. *松浦秀行, 山本詩子, 小泉範子, 奥村直毅, 廣安知之: 専門家が良好と判断する角膜内皮細胞画像生成システム—データベースを利用したシステム構築の検討—. 進化計算シンポジウム 2014, 広島, 2014.12.20.
157. *小泉範子: 水疱性角膜症を点眼や細胞注入で治せる日がくるかもしれない. 角膜カンファレンス 2015 第39回日本角膜学会総会・第31回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.11. (シンポジウム)
158. *井上亮太, 奥村直毅, 沼田諒平, 羽室淳爾, 木下茂, 小泉範子: 角膜内皮細胞に対するアミ

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

ノ酸の影響. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.12.

159. *日下部綾香, 奥村直毅, 平野浩惇, 木下茂, 小泉範子: 密度勾配遠心分離による高密度培養角膜内皮細胞の純化. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.12.
160. *角谷和哉, 奥村直毅, 沼田諒平, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 木下茂, 小泉範子: ラミニン 511-E8 フラグメントの角膜内皮細胞の基質接着性に対する影響. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.12.
161. *中野新一郎, 奥村直毅, 北野絢嗣, 木下茂, 小泉範子: ウサギ角膜内皮障害モデルを用いた培養角膜内皮細胞移植の術式検討. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.12.
162. *奥村直毅, 中村隆宏, Kay Eun Duck, 中原マキ子, 木下茂, 小泉範子: R-spondin1 の角膜内皮細胞増殖に対する影響. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.12.
163. *大倉翔貴, 中村隆宏, 畑友衣子, 岩本美優, 永田真帆, 小泉範子, 木下茂: ヒト角膜上皮細胞に対する R-spondin1 の機能解析. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.12.
164. *岩本美優, 中村隆宏, 畑友衣子, 大倉翔貴, 永田真帆, 奥村直毅, 小泉範子, 木下茂: MAP キナーゼ阻害剤によるヒト角膜上皮細胞の未分化性維持に関する検討. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.13.
165. 吉田悟, 羽藤晋, 奥村直毅, 小泉範子, 木下茂, 辻川元一, 林竜平, 坪田一男, 西田幸二, 榎村重人: サル iPS 細胞から誘導した角膜内皮様細胞の同種移植試験. 角膜カンファレンス 2015 第 39 回日本角膜学会総会・第 31 回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.13.
166. 久保田遼, 森田有亮, 仲町英治: 軟骨細胞-アガロースゲル複合体の細胞外基質構造と潤滑特性評価. 第 35 回バイオトライボロジシンポジウム, 博多, 2015.3.14.
167. 井上拓, 森田有亮, 久保田遼, 仲町英治: 圧縮刺激下における軟骨細胞 - アガロースゲル複合体の細胞外基質構造の評価. 平成 26 年度関西学生会学生員卒業研究発表講演会, 京都, 2015.3.14.
168. *木下茂, 上野盛夫, 中川紘子, 奥村直毅, 小泉範子, 外園千恵, 戸田宗豊, 萩屋道雄, 羽室淳爾: 水疱性角膜炎に対する培養ヒト角膜内皮細胞移植. 第 14 回日本再生医療学会総会, 横浜, 2015.3.19.
169. *奥村直毅, 中野新一郎, 角谷和哉, 北野絢嗣, 木下茂, 小泉範子: 培養角膜内皮細胞移植におけるラミニン 511 の有用性の検討. 第 14 回日本再生医療学会総会, 横浜, 2015.3.20.
170. *日下部綾香, 奥村直毅, 平野浩惇, 木下茂, 小泉範子: 密度勾配遠心分離を用いた高密度角膜内皮細胞の純化の試み. 第 14 回日本再生医療学会総会, 横浜, 2015.3.20.

<2015 年度>

171. *奥村直毅, 中野新一郎, 日下部綾香, 井上亮太, 岡崎友吾, 角谷和哉, 木下茂, 小泉範子: 培養角膜内皮細胞移植における移植細胞の細胞密度が治療効果に与える影響. 第 119 回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4.16.
172. 外園千恵, 上田真由美, 今井浩二郎, 角栄里子, 萩野頭, 小泉範子, 吉村長久, 木下茂: 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する新規医療器具の医師主導治験. 第 121 回京都眼科学会, 京都, 2015.6.14.

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

173. 佐藤貴彦: 成体骨格筋幹細胞の形成に関する転写後調節機構. 第1回日本筋学会学術集会, 東京, 2015.8.8.
174. 小田莉恵, 森和彦, 吉井健悟, 池田陽子, 上野盛夫, 吉川晴菜, 丸山悠子, 小泉範子, 木下茂: 正常眼圧緑内障患者における視神経乳頭サイズと乳頭回転角の検討. 第26回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.9.12.
175. 後藤優大, 奥村直毅, 小泉範子, 廣安知之: 角膜内皮細胞の生体内増殖における品質評価方法. 生体医工学シンポジウム 2015, 岡山, 2015.9.25.
176. 前川ほのか, 稗田牧, 中村葉, 小泉範子, 木下茂: 小学生におけるオルソケラトロジーの近視進行抑制効果の検討. 第51回日本眼科学学会総会, 岡山, 2015.9.26.
177. *Okumura N: Cell-based regenerative therapy for treating corneal endothelial dysfunction. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10.22. (シンポジウム)
178. *奥村直毅: 角膜内皮細胞の最新治療, 培養角膜内皮細胞移植. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10.22. (シンポジウム)
179. *奥村直毅: 培養角膜内皮細胞移植の臨床応用. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10.22. (シンポジウム)
180. 外園千恵, 上田真由美, 今井浩二郎, 手良向聡, 羽室淳爾, 角栄里子, 荻野顕, 小泉範子, 吉村長久, 木下茂: 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する新規医療器具の医師主導治験. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10.22.
181. 大家義則, 奥村直毅, 平見恭彦, 羽藤晋: 再生医療ナナメヨミ. 第69回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.10.22. (インストラクションコース)
182. *奥村直毅, 中野新一郎, 日下部綾香, 井上亮太, 岡崎友吾, 角谷和哉, 木下茂, 小泉範子: 培養角膜内皮細胞移植における移植細胞の細胞老化が治療効果に与える影響. 第37回日本バイオマテリアル学会, 京都, 2015.11.10.
183. *角谷和哉, 奥村直毅, 井上亮太, 岡崎友吾, 中野新一郎, 小泉範子: 培養角膜内皮細胞移植におけるラミニン 511-E8 フラグメントの有用性. 第37回日本バイオマテリアル学会, 京都, 2015.11.10.
184. 高山了, 池谷真, 堀田秋津, 佐藤貴彦, 趙明明, 金森陽子, 中佐昌紀, 櫻井英俊: iPS細胞を用いた筋ジストロフィーに対する細胞移植治療法の開発. 第38回日本分子生物学会年会, 神戸, 2015.12.3.
185. 堀切智子, 佐藤貴彦: 骨格筋細胞の形成に関する新規転写後調節機構. 第38回日本分子生物学会年会, 神戸, 2015.12.4.
186. 今井浩二郎, 濱口真英, 森和彦, 矢田宏一郎, 大洞昭博, 出口富美, 池田陽子, 上野盛夫, 奥村直毅, 小泉範子, 中川正法, 木下茂, 外園千恵, 小島孝雄: IVAN 血管計測システムを用いた網膜血管の季節変動の検討. 日本総合健診医学会第44回大会, 東京, 2016.1.30.
187. *小泉範子: 角膜内皮再生医療. 第39回日本眼科手術学会学術総会, 福岡, 2016.1.31. (シンポジウム)
188. *小泉範子: 培養細胞を用いた角膜内皮再生医療. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18. (シンポジウム)
189. *井上亮太, 奥村直毅, 岡崎友吾, 小泉範子: 移植用培養角膜内皮細胞の冷蔵保存の試み. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
190. *角谷和哉, 奥村直毅, 井上亮太, 岡崎友吾, 鬼柳由美子, 伊藤丈洋, 小泉範子: 培養角膜内皮細胞移植の実用化を目指した細胞注入液の開発. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- 学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
191. *日下部綾香, 奥村直毅, 平野浩惇, 井上亮太, 岡崎友吾, 角谷和哉, 木下茂, 小泉範子: 培養角膜内皮細胞移植の治療効果に対する細胞密度の影響. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
192. *本郷茜, 奥村直毅, 中原マキ子, 小泉範子: p38 MAP キナーゼ阻害剤のヒト角膜内皮細胞培養における有用性の検討. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
193. *奥村直毅, 岡崎友吾, 井上亮太, 中野新一郎, 木下茂, 小泉範子: 角膜内皮障害モデルにおける Ripasudil の有用性の検討. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
194. *藤井佳大, 奥村直毅, 各務貴斗, 上野盛夫, 木下茂, 小泉範子: Rho キナーゼ阻害剤の角膜内皮細胞における細胞基質間接着の促進機序. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
195. *田中寛, 中川紘子, 奥村直毅, 小泉範子, 外園千恵, 木下茂: 接触型広域スペキュラーマイクロスコプにより細胞密度比較. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
196. *岩本美優, 中村隆宏, 永田真帆, 村越友衣乃, 奥村直毅, 外園千恵, 小泉範子, 木下茂: ヒト角結膜上皮細胞に対するラミニン511の細胞生物学的効果に関する検討. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.19.
197. *岡崎友吾, 奥村直毅, Elena Koudouna, 中野新一郎, 井上亮太, 木下茂, 小泉範子: ウサギ角膜移植モデルにおけるドナー角膜内皮に対する炎症細胞浸潤. 角膜カンファレンス 2016 第40回日本角膜学会総会・第32回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.20.
198. 齊藤朋子, 森田有亮, 井上拓, 仲町英治: 軟骨細胞の基質産生に及ぼす勾配磁場刺激の影響. 日本機械学会関西支部関西学生会平成27年度学生員卒業研究発表講演会, 大阪, 2016.3.10.
199. *小泉範子: 水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植の開発. 第15回日本再生医療学会総会, 大阪, 2016.3.18. (シンポジウム)
- <2016年度>
200. 上野盛夫, 戸田宗豊, 平賀朝子, 小泉範子, 奥村直毅, 浅田和子, 外園千恵, 羽室淳爾, 木下茂: 水疱性角膜症患者の血清中および前房水中サイトカインプロファイルの検討. 第120回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.4.10.
201. *島田知輝, 奥村直毅, Elena Koudouna, 井上亮太, 岡崎友吾, 木下茂, 小泉範子: ウサギ角膜移植モデルを用いたドナー角膜内皮における免疫細胞の存在の検討. 第37回日本炎症・再生医学会, 京都, 2016.6.10.
202. 中山知倫, 渡辺彰英, 田中寛, 後藤田遼介, 山中行人, 外園千恵, 中川正也, 小泉範子, 木下茂: 涙道内視鏡併用涙管チューブ挿入術の術後成績. 第122回京都眼科学会, 京都, 2016.6.19.
203. *石田直也, 奥村直毅, 小泉範子, 日和悟, 廣安知之: 培養角膜内皮細胞の画像による品質評価 ~定量的評価指標の自動抽出~. 日本医用画像工学会第35回大会, 千葉, 2016.7.23.
204. 東岡航基, 堀切智子, 佐藤貴彦: ヒトiPS細胞におけるMYOGENIN欠損による骨格筋分化への影響. 日本筋学会, 東京, 2016.8.6.
205. *小泉範子: 水疱性角膜症の克服を目指した角膜内皮再生医療の開発. 兵庫県西部地区眼科医会講演会, 兵庫, 2016.8.6. (特別講演)
206. *小泉範子: 水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植の開発. 筑前筑後移植再生医療研

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- 研究会, 福岡, 2016.8.10. (特別講演)
207. *小泉範子: 基礎から臨床へ, 患者さんに届ける角膜内皮の最新治療. Keio University OPTHALMIC RESIDENT SEMINAR, 東京, 2016.9.3. (特別講演)
208. 前川ほのか, 稗田牧, 中村葉, 小泉範子, 外園千恵, 木下茂: オルソケラトロジーの近視進行抑制効果と波面収差の関係の検討. 第52回日本眼光学学会, 東京, 2016.9.3.
209. 竹林陸, 稗田牧, 中村葉, 小泉範子, 外園千恵, 木下茂: 学童近視の低矯正眼鏡が近視進行に与える影響. 第52回日本眼光学学会, 東京, 2016.9.3.
210. 森本佐恵, 渡辺彰英, 山中行人, 横井則彦, 服部裕基, 後藤田遼介, 小泉範子, 外園千恵: 眼瞼下垂症術前後における涙液クリアランスの検討. 第31回日本眼窩疾患シンポジウム, 福島, 2016.9.10.
211. 中川正也, 渡辺彰英, 山中行人, 横井則彦, 服部裕基, 後藤田遼介, 森本佐恵, 小泉範子, 外園千恵: 涙管チューブ挿入術前後における涙液貯留量の変化. 第31回日本眼窩疾患シンポジウム, 福島, 2016.9.10.
212. *小泉範子: 基礎から臨床へ、角膜内皮トランスレーショナル研究. 第5回奈良県眼科医会光明会, 奈良, 2016.9.24. (特別講演)
213. *奥村直毅: 角膜内皮再生医療. 第38回大阪眼科セミナー, 大阪, 2016.9.24. (特別講演)
214. *奥村直毅: 角膜内皮疾患におけるトランスレーショナルリサーチ. 第18回横浜緑内障ミーティング, 横浜, 2016.10.7. (特別講演)
215. *小泉範子: 水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植. 第10回 Midland Seminar of Ophthalmology 学術講演会, 愛知, 2016.10.8. (特別講演)
216. 大家義則, 奥村直毅, 羽藤晋, 平見恭彦: 再生医療ナナムヨミ. 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.4. (インストラクションコース)
217. 東岡航基, 堀切智子, 小泉範子, 佐藤貴彦: ヒト iPS 細胞を用いた MYOGENIN 欠損時の骨格筋分化探索. 第4回若手による骨格筋細胞研究会, 愛知, 2016.11.14.
218. *奥村直毅: 角膜内皮障害におけるトランスレーショナルリサーチ. 第153回和歌山眼科学会, 和歌山, 2016.12.18. (特別講演)
219. 井上拓, 森田有亮, 山本浩司, 仲町英治: 圧縮刺激下における培養軟骨の組織形成の評価. 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会, 名古屋, 2017.1.19.
220. *奥村直毅: 水疱性角膜症治療の低侵襲化～過去10年間の進化とそして未来～. 第2回MIOSの会, 東京, 2017.1.28. (特別講演)
221. *本郷茜, 奥村直毅, 中原マキ子, 小泉範子: ヒト角膜内皮細胞培養における p38 MAP キナーゼ阻害剤の細胞老化抑制の検討. 角膜カンファレンス 2017 第41回日本角膜学会総会・第33回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.16.
222. *各務貴斗, 奥村直毅, 中原マキ子, 小泉範子: 角膜内皮細胞の adherens junction における nectin-afadin 系の関与. 角膜カンファレンス 2017 第41回日本角膜学会総会・第33回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.16.
223. *松本大輝, 奥村直毅, 岡崎友吾, 島田知輝, 小泉範子, 外園千恵, 木下茂, 森和彦: 線維柱帯切除術が角膜内皮密度に与える影響. 角膜カンファレンス 2017 第41回日本角膜学会総会・第33回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17.
224. *島田知輝, 奥村直毅, Elena Koudouna, 井上亮太, 岡崎友吾, 木下茂, 小泉範子: 全層角膜移植後のドナー角膜内皮における免疫細胞の存在の検討. 角膜カンファレンス 2017 第41回日本角膜学会総会・第33回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17.

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

225. 楊政昊, 横井則彦, Georgiev Georgi A, 牛夢茜, 加藤弘明, 小泉範子, 木下茂: トポグラフィーを用いた衝動性眼球運動が涙液層動態に及ぼす影響の検討. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17.
226. *小泉範子: 角膜内皮に対する ROCK 阻害薬の作用. GYP Forum 2017, 三重, 2017.2.25. (特別講演)
227. *小泉範子: ROCK 阻害薬を用いた新しい角膜内皮治療法の開発. KOWA Ophthalmic Seminar in Gifu, 岐阜, 2017.2.26. (特別講演)
228. *本郷茜, 奥村直毅, 中原マキ子, 小泉範子: p38 MAP キナーゼ阻害剤の角膜内皮の細胞老化への影響. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017.3.7.
229. *石田直也, 奥村直毅, 本郷茜, 日和悟, 小泉範子, 廣安知之: 培養角膜内皮細胞の品質評価を目指した自動画像解析ソフトウェアの開発. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017.3.7.
- 【テーマ 2】
- <2014 年度>
230. *奥村直毅, 南山竜輝, Leona Ho, 川崎諭, Theofilos Tourtas, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 木下茂, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィにおける小胞体ストレスに対する TGF- β シグナルの影響. 第 118 回日本眼科学会総会, 東京, 2014.4.4.
231. *中川紘子, 稲富勉, 小泉範子, 外園千恵, 横井則彦, 木下茂: フックス角膜内皮ジストロフィの臨床所見の検討. 第 118 回日本眼科学会総会, 東京, 2014.4.6.
232. 堀場正寛, 小泉範子, 田畑泰彦: 抗真菌薬の徐放のための生体吸収性高分子粒子の作製. 第 60 回高分子研究発表会, 神戸, 2014.7.25.
233. 堀場正寛, 奥村直毅, 田畑泰彦, 小泉範子: 抗真菌薬の徐放のための生体吸収性高分子粒子の作製. 日本バイオマテリアル学会 第 9 回関西若手研究発表会, 京都, 2014.8.5.
234. 中野正和: 大規模データに基づくゲノム医科学研究. 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) バイオインフォマティクス勉強会, 筑波, 2014.9.17.
235. 上野盛夫, 池田陽子, 森和彦, 中野正和, 大見奈津江, 佐藤隆一, 佐藤史子, 吉井健悟, 田代啓, 木下茂: CDKN2B-AS1 ジェノタイプと原発開放隅角緑内障の量的形質との相関解析. 第 25 回日本緑内障学会, 大阪, 2014.9.19.
236. 池田陽子, 森和彦, 上野盛夫, 今井浩二郎, 吉井健悟, 佐藤隆一, 佐藤史子, 中野正和, 田代啓, 山崎俊秀, 木下茂: 広義原発開放隅角緑内障の過去 16 年間の経時的眼圧推移. 第 25 回日本緑内障学会, 大阪, 2014.9.19.
237. 三戸千賀子, 池田陽子, 森和彦, 山田裕美, 津崎さつき, 長谷川志乃, 上野盛夫, 中野正和, 吉井健悟, 木下茂: 原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障に関連する全身的要因の検討. 第 25 回日本緑内障学会, 大阪, 2014.9.19.
238. 田代啓, 中野正和, 池田陽子, 徳田雄市, 上野盛夫, 今井浩二郎, 佐藤隆一, 大見奈津江, 足立博子, 森和彦, 木下茂: 落屑症候群/落屑緑内障のゲノムワイド関連解析. 第 87 回日本生化学会大会, 京都, 2014.10.15.
239. 徳田雄市, 田中雅深, 八木知人, 田代啓: Sfrp2 の欠損による B リンパ球のカルシウムシグナリングへの影響. 第 87 回日本生化学会大会, 京都, 2014.10.15.
240. 大見奈津江, 徳田雄市, 池田陽子, 中野正和, 田代啓: 微量血液からの不死化 B 細胞株樹立における過剰抗凝固剤の影響の検討. 第 87 回日本生化学会大会, 京都, 2014.10.15.
241. 池田陽子, 森和彦, 上野盛夫, 今井浩二郎, 中野正和, 徳田雄市, 吉井健悟, 佐藤隆一, 田代啓, 木下茂: 1000K マイクロアレイによる落屑緑内障のゲノムワイド関連解析. 第 68 回日本臨床眼

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- 科学会, 神戸, 2014.11.13.
242. 堀場正寛, 奥村直毅, 田畑泰彦, 小泉範子: 抗真菌薬の徐放のための生体吸収性高分子粒子の作製. 第36回日本バイオマテリアル学会大会, 東京, 2014.11.18.
243. *中川紘子, 中野正和, 奥村直毅, 小泉範子, 池田陽子, 上野盛夫, 田代啓, Baratz Keith H., Wieben Eric D., 木下茂: フックス角膜内皮ジストロフィの日本人患者における TCF4 遺伝子の CTG 反復配列. 角膜カンファレンス 2015 第39回日本角膜学会総会・第31回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.13.
244. *南山竜輝, 奥村直毅, 川崎諭, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 木下茂, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィにおける変性タンパク質. 角膜カンファレンス 2015 第39回日本角膜学会総会・第31回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.13.
245. *北原美優, 奥村直毅, 川崎諭, 中野新一郎, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 木下茂, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィにおけるミトコンドリア障害の検討. 角膜カンファレンス 2015 第39回日本角膜学会総会・第31回日本角膜移植学会, 高知, 2015.2.13.
246. 堀場正寛, 奥村直毅, 田畑泰彦, 小泉範子: 抗真菌薬の徐放のための生体吸収性高分子粒子の作製. 第14回日本再生医療学会総会, 横浜, 2015.3.21.
- <2015 年度>
247. 池田陽子, 森和彦, 上野盛夫, 今井浩二郎, 吉井健悟, 佐藤隆一, 佐藤史子, 中野正和, 田代啓, 木下茂: 広義原発開放隅角緑内障における長期眼圧変動. 第119回日本眼科学会, 札幌, 2015.4.16.
248. 小泉範子: 不思議な角膜感染症「CMV 角膜内皮炎」: 発見の経緯と臨床研究の現状. 第56回日本臨床ウイルス学会, 岡山, 2015.6.13. (シンポジウム)
249. 中野正和: 遺伝子からゲノムへ -ポストゲノム時代のゲノム医学研究-. 東京理科大学長万部キャンパス「現代科学セミナー」, 北海道, 2015.7.4.
250. 岡崎友吾, 奥村直毅, 中野新一郎, 井上亮太, 木下茂, 小泉範子: 角膜内皮障害モデルにおける ROCK 阻害剤点眼の有用性の検討. 第36回日本炎症・再生医学会, 東京, 2015.7.21.
251. 堀場正寛, 奥村直毅, 田畑泰彦, 小泉範子: 抗真菌薬の徐放のための生体吸収性高分子粒子の作製. 日本バイオマテリアル学会 第10回関西若手研究発表会, 大阪, 2015.8.5.
252. 三戸千賀子, 池田陽子, 森和彦, 山田裕美, 津崎さつき, 長谷川志乃, 上野盛夫, 中野正和, 吉井健悟, 木下茂: 原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障に関連する女性における全身的要因の検討. 第26回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.9.11.
253. 池田陽子, 森和彦, 上野盛夫, 今井浩二郎, 吉井健悟, 佐藤隆一, 佐藤史子, 中野正和, 田代啓, 木下茂: 問診による広義原発開放隅角緑内障の背景因子の病型別比較解析. 第26回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.9.11.
254. 堀場正寛, 奥村直毅, 小泉範子, 田畑泰彦: 抗真菌薬徐放のための PLGA マイクロ粒子の作製. 第37回日本バイオマテリアル学会, 京都, 2015.11.9.
255. 足立博子, 富永洋之, 丸山悠子, 米田一仁, 丸山和一, 木下茂, 中野正和, 田代啓: マウス血管内皮細胞株を用いた管腔形成能評価系の確立. 第5回4大学連携研究フォーラム, 京都, 2015.11.25.
256. 足立博子, 富永洋之, 丸山悠子, 米田一仁, 丸山和一, 木下茂, 中野正和, 田代啓: 血管新生関連候補遺伝子が血管内皮細胞の管腔形成能に与える影響の解析. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 2015.12.1.
257. 小泉範子, 宮崎大, 井上智之, 大谷史江, 稲富勉, 外園千恵, 中川紘子, 井上幸次, 大橋裕一,

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

- 木下茂: サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対する 0.15% ガンシクロビルゲル点眼の有用性. 角膜カンファレンス 2016 第 40 回日本角膜学会総会・第 32 回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
258. *北原美優, 奥村直毅, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Theofilos Tourtas, Friedrich E. Kruse, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィにおけるミトコンドリア障害の病的意義. 角膜カンファレンス 2016 第 40 回日本角膜学会総会・第 32 回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
259. *橋本佳祐, 奥村直毅, 南山竜輝, 木下茂, Theofilos Tourtas, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者の角膜内皮における変性タンパク質の凝集. 角膜カンファレンス 2016 第 40 回日本角膜学会総会・第 32 回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
260. *尾形佳祐, 奥村直毅, 辻本勇氣, 中原マキ子, 中野正和, 田代啓, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, Theofilos Tourtas, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者における TCF4 遺伝子の発現解析. 角膜カンファレンス 2016 第 40 回日本角膜学会総会・第 32 回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.18.
261. *本郷茜, 奥村直毅, 中原マキ子, 小泉範子: p38 MAP キナーゼ阻害剤のヒト角膜内皮細胞培養における有用性の検討. 第 15 回日本再生医療学会総会, 大阪, 2016.3.17.
262. 堀場正寛, 奥村直毅, 小泉範子, 田畑泰彦: W/O/W エマルション法による抗真菌薬徐放粒子の作製. 第 15 回日本再生医療学会総会, 大阪, 2016.3.19.
- <2016 年度>
263. 池田陽子, 森和彦, 上野盛夫, 山本雄士, 丸山悠子, 吉井健悟, 今井浩二郎, 佐藤隆一, 佐藤史子, 中野正和, 田代啓, 木下茂, 外園千恵: 広義原発開放隅角緑内障における CDKN2B-AS1 のリスクアレルとフェノタイプの解析. 第 120 回日本眼科学会, 山形, 2016.4.7.
264. *奥村直毅, 北原美優, 橋本佳祐, Theofilos Tourtas, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィにおける変性タンパク質と小胞体ストレス応答. 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.4.10.
265. *大西貴子, 奥村直毅, 日下部綾香, 北原美優, 橋本佳祐, 中原マキ子, 上田江美, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, 小泉範子: フックス角膜内皮ジストロフィにおける p38 MAPK 阻害剤のアポトーシス抑制効果の検討. 第 37 回日本炎症・再生医学会, 京都, 2016.6.10.
266. 小泉範子, 稲富勉, 中川紘子, 外園千恵, 木下茂, 宮崎大大谷史江, 井上幸次, 井上智之, 大橋裕一: サイトメガロウイルス角膜内皮炎に対する 0.15% ガンシクロビルゲル点眼の有用性. 第 122 回京都眼科学会, 京都, 2016.6.19.
267. 小泉範子: 角膜薬物治療の最先端. 眼科臨床実践講座 2016, 東京, 2016.7.18. (特別講演)
268. 小泉範子: 角膜内皮疾患の診断と治療に関する新しい話題. 豊中市眼科医会 学術研究会, 大阪, 2016.10.15. (特別講演)
269. 中野正和: 緑内障を最新ゲノム解析技術で解き明かす. 第 11 回緑内障若手研究者の会, 京都, 2016.11.15.
270. 足立博子, 富永洋之, 丸山悠子, 米田一仁, 丸山和一, 外園千恵, 木下茂, 中野正和, 田代啓: 新規生理的血管新生関連候補遺伝子が血管新生に与える影響の解析. 第 6 回 4 大学連携研究フォーラム, 京都, 2016.12.7.
271. *大西貴子, 奥村直毅, 橋本佳祐, 小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィの小胞体ストレスにおける p38 MAPK 経路の関与. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

<p>日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.16.</p> <p>272. *遠藤眞子, 奥村直毅, 小泉範子: 角膜内皮障害におけるカスパーゼ阻害剤の有効性の検討. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.16.</p> <p>273. *林良祐, 奥村直毅, 尾形佳祐, 中野正和, Theofilos Tourtas, Friedrich E. Kruse, Ursula Schlötzer-Schrehardt, 小泉範子: フックス角膜内皮ジストロフィ患者角膜内皮における TCF4 遺伝子の発現量解析. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17.</p> <p>274. *奥田浩和, 奥村直毅, 北原美優, 橋本佳祐, 小泉範子: 角膜内皮における小胞体ストレス応答による細胞死. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17.</p> <p>275. *奥村直毅, 上田江美, Theofilos Tourtas, Friedrich E. Kruse, Ursula Schlötzer-Schrehardt, 小泉範子: フックス角膜内皮ジストロフィにおける小胞体ストレスに対する TGF-β シグナルの影響. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17.</p>

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

* 詳細はホームページで公開 <http://tissue-engineering-doshisha.jp/center/>

- 2015年2月21日 第1回先端医工学研究センターシンポジウム(The 1st Advanced Biomedical Engineering Research Center Symposium)・2014年度成果報告会
- 2015年6月24日 第2回先端医工学研究センターシンポジウム
- 2016年3月4日 第3回先端医工学研究センターシンポジウム・2015年度成果報告会
- 2016年9月12日 第4回先端医工学研究センターシンポジウム
- 2017年2月3日 第5回先端医工学研究センターシンポジウム
- 2017年4月15日 第6回先端医工学研究センターシンポジウム・2016年度成果報告会

*参照:添付資料1(第1回～第6回先端医工学研究センターシンポジウムプログラム)

<これから実施する予定のもの>

2017年度以降も年2回のシンポジウム、年1回の成果報告会を実施予定。

14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付してください。

- 企業との産学連携:本研究プロジェクトに関して、千寿製薬株式会社、株式会社 JCR ファーマ、興和株式会社、株式会社細胞科学研究所、日本革新創薬などの企業との共同研究を実施した。
- 同志社大学先端医工学研究センター研究成果報告書の冊子および論文集の作成:共同研究者および関連の研究機関、大学院生、日本角膜学会理事・評議員等に送付した。冊子の一部を抜粋、資料として添付する(添付資料2)。
- 特許出願:下記の10件の特許出願を行った。
 - *P-01「角膜内皮細胞マーカー」PCT/JP2014/070412 2014年7月
発明者:小泉範子, 奥村直毅, 平野浩惇, 木下茂, 上野盛夫
出願人:同志社大学, 京都府立医科大学, 千寿製薬株式会社
 - *P-02「角膜内皮の小胞体細胞死関連疾患治療薬」PCT/JP2014/079513 2014年10月

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

<p>発明者：小泉範子, 奥村直毅, 木下茂 出願人：同志社大学, 京都府立医科大学, 千寿製薬株式会社</p> <p>*P-03 「細胞増殖促進または細胞障害抑制による角膜内皮治療薬」 PCT/JP2014/080831 2014年11月 発明者：小泉範子, 奥村直毅, 木下茂 出願人：同志社大学</p> <p>*P-04 「ラミニンの角膜内皮細胞培養への応用」 PCT/JP2014/081917 2014年11月 発明者：小泉範子, 奥村直毅, 木下茂 出願人：同志社大学, 京都府立医科大学, 千寿製薬株式会社</p> <p>*P-05 「角膜内皮細胞を含有する移植用組成物」 特願 2015-005492 2015年1月 発明者：小泉範子, 奥村直毅, 木下茂, 萩屋道雄, 細田勇喜, 渡部俊介 出願人：同志社大学, 京都府立医科大学, JCR ファーマ株式会社</p> <p>*P-06 「ラミニンによる角膜の新規治療」 PCT/JP2015/005473 2015年10月 発明者：小泉範子, 奥村直毅, 木下茂 出願人：同志社大学, 京都府立医科大学, 千寿製薬株式会社</p> <p>*P-07 「ラミニンによる網膜および神経の新規治療」 PCT/JP2015/005474 2015年10月 発明者：小泉範子, 奥村直毅, 木下茂 出願人：同志社大学, 京都府立医科大学, 千寿製薬株式会社</p> <p>*P-08 「角膜内皮細胞品質評価支援システム」 特願 2016-120512 2016年6月 発明者：廣安知之, 小泉範子, 奥村直毅, 日和悟, 石田直也 出願人：同志社大学</p> <p>*P-09 「TGF-β シグナルに起因する障害を治療または予防するための医薬およびその応用」 PCT/JP2016/005215 2016年12月 発明者：小泉範子, 奥村直毅 出願人：同志社大学</p> <p>*P-10 「カスパーゼ阻害剤を含む、TGF-β に起因する障害を治療または予防するための医薬および応用」 PCT/JP2016/005216 2016年12月 発明者：小泉範子, 奥村直毅 出願人：同志社大学</p>
--

15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

<p><「選定時」に付された留意事項> なし</p> <p><「選定時」に付された留意事項への対応> 該当せず</p>

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 負 担	私 学 助 成	共同研 究機関 負担	受託 研究等	寄付金	その他()	
平成 26 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	53,004	20,301	32,703				セルソーティングシステム、共焦点レーザー顕微鏡、角膜形状解析システム
	研究費	26,000	13,000	13,000				
平成 27 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	8,543	2,913	5,630				ルミノイメージアナライザー
	研究費	27,000	13,500	13,500				
平成 28 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	5,481	5,481	0				3DデジタルPCRシステム
	研究費	32,000	21,343	10,657				
総 額	施 設	0	0	0	0	0	0	0
	装 置	0	0	0	0	0	0	0
	設 備	67,028	28,695	38,333	0	0	0	0
	研究費	85,000	47,843	37,157	0	0	0	0
総 計	152,028	76,538	75,490	0	0	0	0	

17 施設・装置・設備の整備状況 (私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施 設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)

(千円)

施 設 の 名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
医心館(IN503、523,525,301,326)	H20	444m ²	5	10名			
医心館 動物実験室	H20	377m ²	1	3名			

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

_____ m²

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)

(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)							
細胞培養室(クリーンベンチ、CO2インキュベータ、冷凍庫)	H19	MCY-B131F.MCO-18AIG.MPR-214F	1式	100h/月			
蛍光顕微鏡システム	H19	DM6000B	1式	20h/月			
動物実験機器(スリットランプカメラシステム他)	H22	SL-D7	1式	50h/月			
リアルタイムPCRシステム	H22	QS3-96F-TIP	1式	50h/月			
HSオールインワン蛍光顕微鏡	H23	BIOREVO BZ-9000	1式	20h/月			
多光子励起顕微鏡	H25	TCS SP8 MP	1式	20h/月			私学助成
(研究設備)							
セルソーティングシステム	H26	SH800EC	1式	20h以上/月	21,420	13,216	私学助成
共焦点レーザー顕微鏡	H26	TCS SPE DMI 400B 405RGB	1式	60h以上/月	10,584	6,530	私学助成
角膜形状解析システム	H26	ペンタカムHRコンプリート	1式	20h以上/月	21,000	12,957	私学助成
ルミノイメージアナライザー	H27	AmershamImager 600RGB	1式	60h以上/月	8,446	5,630	私学助成
3DデジタルPCRシステム	H28	QS3D-PF	1式	10h以上/月	5,481	0	法人負担
(情報処理関係設備)							

18 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成	26 年度	テーマ1
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	7,275	薬品材料費、文具雑品費	7,275
光熱水費			
通信運搬費	2	郵便料、電信電話料	2
印刷製本費			
旅費交通費	363	研究旅費	363
報酬・委託料	3,981	その他委託費	3,981
(その他)	2,423	備品費機、修繕費等	2,423
計	14,044		14,044
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	819	アルバイト人件費	819
教育研究経費支出	441	アルバイト人件費	441
計	1,260		1,260
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	1,696	教研機器	1,102
		教研備品	594
計	1,696		1,696
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		0

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

(千円)

年 度	平成 26 年度			テーマ2
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,065	薬品材料費、文具雑品費	7,065	研究に必要な薬品、実験材料
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	279	郵便料	279	サンプル送付料
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	831	研究旅費	831	学会参加研究成果発表のための出張旅費
報 酬 ・ 委 託 料	138	その他委託費	138	実験委託
(その他)	434	会費、雑費等	434	学会参加費、論文掲載料、輸入通関料等
計	8,747		8,747	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出	253	アルバイト人件費	253	実験補助 時給1000円 年間時間数 253時間
計	253		253	実人数4人
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0		0	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0		0	

(千円)

年 度	平成 27 年度			テーマ1
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,034	薬品材料費、文具雑品費	7,034	研究に必要な薬品、実験材料
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	911	研究旅費	911	学会参加研究成果発表のための出張旅費
報 酬 ・ 委 託 料	5,728	謝礼、その他委託費	5,728	人材派遣料、資料分析委託
(その他)	670	備品費機、修繕費、会費等	670	研究に必要な備品、実験器具の修理、学会参加費等
計	14,343		14,343	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	2,793	アルバイト人件費	2,793	研究事務補助 時給890円 年間時間数 1540時間 時給900円 年間時間数 1251時間 実人数2人
教育研究経費支出	364	アルバイト人件費	364	実験補助 時給1000円 年間時間数 364時間
計	3,157		3,157	実人数2人
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0		0	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	2,872		2,872	学内 1人
研究支援推進経費				
計	2,872		2,872	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

(千円)

年 度	平成 27 年度	テーマ2		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,961	薬品材料費、文具雑品費	7,961	研究に必要な薬品、実験材料
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	181	郵便料	181	サンプル送付料
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	762	研究旅費	762	学会参加研究成果発表のための出張旅費
報 酬 ・ 委 託 料 (その他)	418	会費、雑費等	418	学会参加費、輸入通関料等
計	9,322		9,322	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出	178	アルバイト人件費	178	実験補助 時給1000円 年間時間数 177.5時間
計	178		178	実人数1人
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0		0	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0		0	

(千円)

年 度	平成 28 年度	テーマ1		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	6,692	薬品材料費、文具雑品費	6,692	研究に必要な薬品、実験材料
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	606	研究旅費	606	学会参加研究成果発表のための出張旅費
報 酬 ・ 委 託 料 (その他)	5,430	その他委託費	5,430	人材派遣料
	688	会費、備品費機、修繕費等	688	学会参加費、実験に必要な備品、実験器具の修理等
計	13,416		13,416	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	2,680	アルバイト人件費	2,680	研究事務補助 時給900円 年間時間数 2575時間 実人数2人
教育研究経費支出	601	アルバイト人件費	601	実験補助 時給1000円 年間時間数 601時間
計	3,281		3,281	実人数4人
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	803	教研機器	803	ガウスメータ
図 書				
計	803		803	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0		0	

法人番号	261010
プロジェクト番号	S1411029

(千円)

年 度	平成 28 年度		テーマ2	
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	13,247	薬品材料費、文具雑品費	13,247	研究に必要な薬品、実験材料
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	295	郵便料	295	サンプル送付料
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	338	研究旅費	338	学会参加研究成果発表のための出張旅費
報 酬 ・ 委 託 料	263	謝礼	263	講演講師謝礼、専門的知識供与
(その他)	253	会費、備品費機、雑費等	253	学会参加費、実験に必要な備品、輸入通関料等
計	14,396		14,396	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出	104	アルバイト人件費	104	実験補助 時給1000円 年間時間数 104時間
計	104		104	実人数2人
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0		0	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0		0	



第1回 同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム

The 1st Advanced Biomedical Engineering Research Center Symposium

2015. 2.21(土) 13:00 ~ 17:15 同志社大学京田辺キャンパス 医心館N-A,408

13:00 Opening remarks
Noriko Koizumi Director, Advanced Biomedical Engineering Research Center

Session 1 : Tissue Engineering of Cornea

13:05 Cell-injection therapy as a new therapeutic modality for corneal endothelial dysfunction
Noriko Koizumi Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

13:25 Investigation of the efficacy of Descemet's membrane removal during cultivated corneal endothelial cell injection in a rabbit model
Shinichiro Nakano Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

13:40 What causes continuous corneal endothelial cell loss after corneal transplantation?
Elena Koudouna Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

13:55 Image filter development for corneal endothelial tissue engineering
Tomoyuki Hiroyasu Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

14:15 Ocular surface reconstruction with a tissue-engineered nasal mucosal epithelial cell sheet for the treatment of severe ocular surface diseases
Takahiro Nakamura Research Center for Inflammation and Regenerative Medicine, Doshisha University

14:35 Translational research for corneal regeneration
Shigeru Kinoshita Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

14:55 Coffee Break and Poster Session (Room408)

Session 2 : Pathophysiology and Drug Development for Corneal Diseases

15:30 Development of pharmaceutical treatment for corneal endothelial dysfunction
Naoki Okumura Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

15:50 Differential diagnosis of Fuchs dystrophy and PEX endotheliopathy - clinically relevant?
Ursula Schlötzer-Schrehardt Department of Ophthalmology, University of Erlangen-Nürnberg

16:10 Involvement of mitochondria dysfunction in the corneal endothelial cells of Fuchs' endothelial corneal dystrophy
Miu Kitahara Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

16:25 Genetics study of Fuchs' endothelial corneal dystrophy: What we have learned from glaucoma genetics study
Masakazu Nakano Department of Genomic Medical Sciences, Kyoto Prefectural University of Medicine

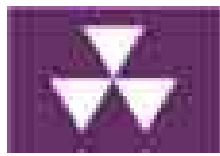
16:45 "Molecular-targeting prevention and therapy" of cancer
Yoshihiro Sowa Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine

17:05 Closing remarks

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業

「難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成」

-
- 1 The effect on human corneal endothelial cells substrate adhesion by recombinant human laminin 511-E8 fragments
Kazuya Kakutani, Noriko Koizumi Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 2 Effect of amino acids on corneal endothelium
Ryota Inoue, Noriko Koizumi Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 3 Cell surface markers of functional phenotypic corneal endothelial cells
Hiroatsu Hirano, Noriko Koizumi Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 4 Purification of high cell density cultured corneal endothelial cells by density-gradient centrifugation
Ayaka Kusakabe, Noriko Koizumi Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 5 3D evaluation of regenerated tissue structure with multi photon microscopy
Ryo Kubota, Yusuke Morita Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 6 Indicators measurement system for corneal endothelial cells
Shunsuke Sekiya, Tomoyuki Hiroyasu Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 7 Panorama image producing method from pieces of corneal endothelial cell images
Yudai Goto, Tomoyuki Hiroyasu Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 8 Functional analysis of R-spondin1 in corneal epithelium
Syoki Okura, Takahiro Nakamura Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 9 Maintenance of human corneal epithelial stem/progenitor cells by mitogen-activated protein (MAP) kinase inhibitor
Miyu Iwamoto, Takahiro Nakamura Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 10 ROCK-inhibitor suppressed apoptosis of corneal endothelial cells by inhibiting phosphorylation of MLC
Keita Fujii, Naoki Okumua Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 11 The involvement of TGF- β on ER stress of corneal endothelial cells in Fuchs endothelial corneal dystrophy
Ryuki Minamiyama, Naoki Okumua Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 12 Preparation of biodegradable microspheres for controlled release of pimaricin
Masahiro Horiba, Naoki Okumua Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
-
- 13 Gene-Gene interaction between EP3 and TLR3
Mayumi Ueta Research Center for Inflammation and Regenerative Medicine, Doshisha University
-



第2回 同志社大学

先端医工学研究センターシンポジウム

The 2nd Advanced Biomedical Engineering Research Center Symposium

「低酸素応答に支配される網膜」

講師：慶應義塾大学医学部眼科学教室
光生物学研究室 特任講師
栗原俊英 先生

栗原先生は眼科領域の若手を代表する、まさに新進気鋭の研究者です。

本講演会では、低酸素誘導因子(HIF)の網膜における機能解析から、低酸素応答が生体内の恒常性維持に寄与する役割についてご講演いただきます。

先生はCre/loxP systemを用いたin vivo分子機能解析を中心にこれまで研究を進めてこられました。

神経細胞(Development. 2010, Cell. 2014, J Clin Invest. 2015)、アストロサイト(J Cell Biol. 2011)、網膜色素上皮細胞 (J Clin Invest. 2012)における輝かしい研究成果は、数々のトップジャーナルに掲載されています。

低酸素応答の研究の最前線と今後のperspectiveをお聞かせいただく貴重な機会と思っておりますので奮ってご参加いただけますと幸いです。

2015年6月24日 (水)

同志社大学

京田辺キャンパス

医心館N-A

16:00~17:00

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業

「難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成」

【お問合せ】先端医工学研究センター事務局(今村) Email: jo-sei13@mail.doshisha.ac.jp TEL: 0774-65-6125
センター長 小泉範子 Email: nkoizumi@mail.doshisha.ac.jp TEL: 0774-65-6125



第3回 同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム

The 3rd Advanced Biomedical Engineering Research Center Symposium

2016. 3.4 **金** 13:00 ~ 17:10 同志社大学今出川キャンパス 良心館103, 102

13:00 ~ 13:05 開会の挨拶 **小泉 範子** 同志社大学先端医工学研究センター長

シンポジウム 1：医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進

13:05 ~ 13:30 「実用化を目指した培養角膜内皮細胞移植の開発」
小泉 範子 同志社大学生命医科学部医工学科ティッシュエンジニアリング研究室

13:30 ~ 14:00 「弱いストレスが惹起するもの：細胞老化とホルミーシス」
石川 冬木 京都大学大学院生命科学研究科細胞周期学分野

14:00 ~ 14:30 「再生医療等製品の審査のあり方」
許斐 健二 独立行政法人医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部

14:30 ~ 15:30 ポスターセッション (2015年度研究成果報告会：良心館102)

シンポジウム 2：難治性角膜疾患の病態解明と治療薬の開発

15:30 ~ 16:00 「薬物治療開発を目指したFuchs角膜内皮ジストロフィの病態解明」
奥村 直毅 同志社大学生命医科学部医工学科ティッシュエンジニアリング研究室

16:00 ~ 16:30 「独自の発想によるスクリーニング法を用いたfirst-in-class MEK阻害剤 trametinib (商品名Mekinist) の発見」
酒井 敏行 京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的癌予防医学

16:30 ~ 17:00 「アカデミアの知財戦略～出口戦略の成功に向けて」
駒谷 剛志 山本特許法律事務所

17:00 ~ 17:10 閉会の辞
集合写真撮影

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業
「難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成」

[事前申し込み不要] お問い合わせ：小泉範子 Email : nkoizumi@mail.doshisha.ac.jp TEL : 0774-65-6125

角膜内皮障害モデルにおけるROCK阻害剤点眼の有用性の検討

- 1 **岡崎 友吾**¹, 奥村 直毅¹, 井上 亮太¹, 角谷 和哉¹, 中野 新一郎¹, 木下 茂², 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学感覚器未来医療学

Rhoキナーゼ阻害剤の角膜内皮細胞における細胞基質間接着の促進機序

- 2 **藤井 佳大**¹, 奥村 直毅¹, 各務 貴斗¹, 上野 盛夫², 木下 茂³, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学視覚機能再生外科学, ³ 京都府立医科大学感覚器未来医療学

角膜内皮細胞におけるp38 MAPキナーゼ阻害剤の有用性の検討

- 3 **本郷 茜**, 奥村 直毅, 中原 マキ子, 小泉 範子 同志社大学大学院生命医科学研究科

密度勾配遠心分離による高密度角膜内皮細胞の純化の試み

- 4 **日下部 綾香**¹, 奥村 直毅¹, 平野 浩惇¹, 井上 亮太¹, 岡崎 友吾¹, 角谷 和哉¹, 木下 茂², 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学感覚器未来医療学

培養角膜内皮細胞移植の実用化を目指した細胞注入液の開発

- 5 **角谷 和哉**¹, 奥村 直毅¹, 井上 亮太¹, 岡崎 友吾¹, 鬼柳 由美子², 伊藤 丈洋², 木下 茂³, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 株式会社細胞科学研究所, ³ 京都府立医科大学感覚器未来医療学

移植用培養角膜内皮細胞の冷蔵保存の試み

- 6 **井上 亮太**¹, 奥村 直毅¹, 岡崎 友吾¹, 松本 大輝¹, 島田 知輝¹, 木下 茂², 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学感覚器未来医療学

Fuchs角膜内皮ジストロフィにおけるミトコンドリア障害の病的意義

- 7 **北原 美優**¹, 奥村 直毅¹, 奥田 浩和¹, Ursula Schlötzer-Schrehardt², Theofilos Tourtas², Friedrich E. Kruse², 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² Department of Ophthalmology, University of Erlangen-Nürnberg

Fuchs角膜内皮ジストロフィにおける変性タンパク質の発現検討

- 8 **橋本 佳祐**¹, 奥村 直毅¹, 遠山 佳秀¹, 南山 竜輝¹, 木下 茂², Theofilos Tourtas³, Ursula Schlötzer-Schrehardt³, Friedrich E. Kruse³, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学感覚器未来医療学, ³ Department of Ophthalmology, University of Erlangen-Nürnberg

Fuchs角膜内皮ジストロフィにおけるTCF4遺伝子の発現解析

- 9 **尾形 佳祐**¹, 奥村 直毅¹, 辻本 勇氣¹, 中原 マキ子¹, 中野 正和², 田代 啓², Ursula Schlötzer-Schrehardt³, Friedrich E. Kruse³, Theofilos Tourtas³, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学ゲノム医科学, ³ Department of Ophthalmology, University of Erlangen-Nürnberg

Genetic Study of Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy in Japanese

- 10 **Hiroko Adachi**¹, Hiroko Nakagawa², Yuichi Tokuda¹, Yoko Ikeda², Kengo Yoshii³, Naoki Okumura^{2,4}, Noriko Koizumi⁴, Morio Ueno², Shigeru Kinoshita², Masakazu Nakano¹, and Kei Tashiro¹
¹ Department of Genomic Medical Sciences, ² Department of Ophthalmology, ³ Department of Medical Statistics, Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁴ Department of Biomedical Engineering, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University

接触型スペキュラーマイクロスコープによる培養角膜内皮細胞画像の状態評価システム

- 11 **後藤 優大**, 日和 悟, 奥村 直樹, 小泉 範子, 廣安 知之 同志社大学大学院生命医科学研究科

培養角膜内皮細胞画像における品質指標抽出

- 12 **石田 直也**, 日和 悟, 奥村 直樹, 小泉 範子, 廣安 知之 同志社大学生命医科学部

ヒト角結膜上皮細胞に対するラミニン5 1 1の細胞生物学的効果に関する検討

- 13 **岩本 美優**¹, 中村 隆宏², 永田 真帆³, 村越 友衣乃³, 外園 千恵³, 木下 茂², 奥村 直毅¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学感覚器未来医療学, ³ 京都府立医科大学視覚機能再生外科学

多光子励起顕微鏡を用いた関節軟骨における細胞外基質構造の評価手法の開発

- 14 **小島 良太郎**, 中原 海渡, 森田 有亮, 仲町 英治 同志社大学大学院生命医科学研究科

SHGイメージングによる培養軟骨におけるコラーゲン分布の評価手法の開発

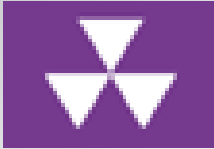
- 15 **井上 拓**, 齊藤 朋子, 森田 有亮, 仲町 英治 同志社大学大学院生命医科学研究科

転写因子SOX10を指標としたヒトiPS細胞由来神経堤細胞の単離解析

- 16 堀切 智子¹, 大井 宏美², **佐藤 貴彦**¹ ¹ 京都府立医科大学視覚機能再生外科学, ² 同志社大学生命医科学部

W/O/Wエマルジョン法による抗真菌薬内包粒子の作製

- 17 **堀場 正寛**^{1,2}, 奥村 直毅¹, 小泉 範子¹, 田畑 泰彦² ¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都大学再生医科学研究所



第4回 同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム

Advanced Biomedical Engineering
Research Center Symposium

2016年 9月12日 (月) 16:00~18:00

会場：同志社大学京田辺キャンパス 医心館N-A

「眼における自然炎症について」

講 師：九州大学大学院医学研究院眼科学

教授 園田 康平 先生

園田教授は眼における炎症の研究を長年リードされている研究者です。本講演会では、自然炎症という観点から眼炎症研究の概要、最先端の研究成果についてご講演いただきます。

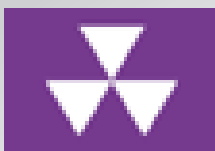
免疫反応はTリンパ球を中心とした「獲得免疫」と、より早期に反応する「自然免疫」に大きく2つに分類されます。自然免疫の研究が進む過程で、通常細胞内にあるDAMPs（ダメージ関連分子パターン）が炎症を誘発することが注目されてきました。これらは感染性の「炎症」と区別して、非感染性の「自然炎症」と呼ばれています。ご講演では眼における自然炎症について掘り下げたお話をしていただける予定です。

進歩の著しい分野でご活躍される先生のご講演をお聞きできる機会ですのでご参加いただけますと幸いです。

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業

「難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成」

【お問合せ】 先端医工学研究センター事務局（高野） Email：jt-ksie6@mail.doshisha.ac.jp TEL：0774-65-6508
センター長 小泉範子 Email：nkoizumi@mail.doshisha.ac.jp TEL：0774-65-6125



第5回 同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム

Advanced Biomedical Engineering
Research Center Symposium

2017年 2月 3日 (金) 16:00~17:30

会場：同志社大学京田辺キャンパス 医心館N-A

「骨・軟骨の形態形成機序および機能発現に関する研究 ～遺伝子改変マウスを用いた発生学的アプローチ～」

講師：同志社大学 生命医科学部 医工学科

准教授 山本浩司 先生



山本先生は機械工学と生命科学という2つの領域で高い専門性をお持ちの研究者です。2016年に同志社大学に着任されるまでの期間、2009年より京都大学において整形外科学領域を中心として2つの専門を活かしたご研究をされてきました。

本講演では、先生のご研究内容を学生、大学院生にも分かりやすくお話頂く予定です。また、先生はマウスを用いての研究も長年行って来られました。そこで、マウスを用いた基礎研究の考え方、実際の研究手法についてもご紹介頂くようお願いさせていただきました。

多くの皆様のご参加をお待ちしています。

(事前申し込み不要です)

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業

「難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成」

【お問合せ】 先端医工学研究センター事務局 (高野) Email : jt-ksie6@mail.doshisha.ac.jp TEL : 0774-65-6508
センター長 小泉範子 Email : nkoizumi@mail.doshisha.ac.jp TEL : 0774-65-6125

The 6th Advanced Biomedical Engineering Research Center Symposium

第6回 同志社大学先端医工学研究センター
シンポジウム 2016年度研究成果報告会

2017. 4 / 15 (土) 13:30 ~ 18:00

同志社大学京田辺キャンパス 医心館 4階 N-A, N-B

第6回 同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム 2016年度研究成果報告会

Schedule スケジュール

- | | | | |
|---------------|-----------|-------|--|
| 13:30 | 開会のご挨拶 | 横川 隆一 | 同志社大学副学長・研究開発推進機構長 |
| 13:40 ~ 14:30 | テーマ2 成果報告 | 奥村 直毅 | 同志社大学生命医科学部 准教授
「難治性角膜疾患の病態解明と治療薬の開発」 |
| 14:30 ~ 15:30 | 特別講演 | 伊川 正人 | 大阪大学微生物病研究所 教授
「ゲノム編集マウスを用いた生命科学研究の進歩と課題」 |
| 15:30 ~ 16:30 | ポスターセッション | | |
| 16:30 ~ 17:20 | テーマ1 成果報告 | 小泉 範子 | 同志社大学生命医科学部 教授
「医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進」 |
| 17:20 | 閉会のご挨拶 | 小泉 範子 | 先端医工学研究センター長 |



伊川 正人 教授

終了後に全員で集合写真撮影を行います

2017.

日 時

4 / 15 (土)

時間 13:30 ~ 18:00

同志社大学京田辺キャンパス
医心館 4階 N-A, N-B

お問い合わせ

先端医工学研究センター事務局 (高野)

Email : jt-ksie6@mail.doshisha.ac.jp

TEL : 0774-65-6508

センター長 小泉 範子

Email : nkoizumi@mail.doshisha.ac.jp

TEL : 0774-65-6125

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業

「難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成」

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成事業 2016年度研究成果報告会 ポスターセッション

医心館N-B 15:30~16:30

角膜内皮障害におけるカスパーゼ阻害剤の有効性の検討

- 1 遠藤 真子¹, 平井 真紀¹, 奥村 直毅¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

角膜内皮における小胞体ストレス応答による細胞死

- 2 奥田 浩和¹, 奥村 直毅¹, 北原 美優¹, 橋本 佳祐¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

Fuchs角膜内皮ジストロフィの小胞体ストレスにおけるp38 MAPK経路の関与

- 3 大西 貴子¹, 奥村 直毅¹, 橋本 佳祐¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

フックス角膜内皮ジストロフィ患者角膜内皮におけるTCF4遺伝子の発現量解析

- 4 林 良祐¹, 奥村 直毅¹, 尾形 佳祐¹, 中野 正和², Theofilos Tourtas³, Friedrich E. Kruse³, Ursula Schlötzer-Schrehardt³, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学ゲノム医科学, ³ Department of Ophthalmology, University of Erlangen-Nürnberg

日本人フックス角膜内皮ジストロフィー患者の遺伝学的解析

- 5 足立 博子¹, 徳田 雄市¹, 中川 紘子¹, 池田 陽子¹, 上野 盛夫², 外園 千恵², 木下 茂³, 中野 正和¹, 田代 啓¹
¹ 京都府立医科大学ゲノム医科学, ² 京都府立医科大学視覚機能再生外科学, ³ 京都府立医科大学感覚器未来医療学

Fuchs角膜内皮ジストロフィにおけるTCF4アイソフォーム発現の検討

- 6 松本 紗季¹, 奥村 直毅¹, 上田 江美¹, 渡辺 恭子¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

CRISPR/Cas9システムを用いた角膜内皮細胞におけるTCF4遺伝子の機能の解明

- 7 佐藤 正和¹, 奥村 直毅¹, 中原 マキ子¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

ヒト角膜内皮細胞培養におけるp38 MAPキナーゼ阻害剤の細胞老化抑制の検討

- 8 本郷 茜¹, 奥村 直毅¹, 中原 マキ子¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

培養角膜内皮細胞の扁平率による画像による細胞品質評価

- 9 小林 溪太郎¹, 日和 悟¹, 廣安 知之¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

全層角膜移植後のドナー角膜内皮における免疫細胞の存在の検討

- 10 島田 知輝¹, 奥村 直毅¹, Elena Koudouna^{1,2}, 井上 亮太¹, 岡崎 友吾¹, Fullwood Nigel J³, Andrew J. Quantock², Robert D. Young², 堀 純子⁴, 木下 茂⁵, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² Cardiff University, ³ Lancaster University, ⁴ 日本医科大学眼科, ⁵ 京都府立医科大学感覚器未来医療学

線維柱帯切除術が角膜内皮密度に与える影響

- 11 松本 大輝¹, 奥村 直毅¹, 岡崎 友吾¹, 島田 知輝¹, 小泉 範子¹, 外園 千恵², 木下 茂³, 森 和彦²
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学視覚機能再生外科学, ³ 京都府立医科大学感覚器未来医療学

角膜内皮細胞のadherens junctionにおけるnectin-afadin系の関与

- 12 各務 貴斗¹, 奥村 直毅¹, 中原 マキ子¹, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科

O/Wエマルション法によるピマリシン徐放のためのPLGA粒子の作製

- 13 福井 佑弥¹, 奥村 直毅¹, 小泉 範子¹, 田畑泰彦²
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都大学ウイルス・再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料分野

新規角膜上皮治療剤の開発を目指した遷延性角膜上皮欠損モデルマウスの確立

- 14 山際 晋平¹, 中村 隆宏², 永田 真帆³, 石田 学³, 村越 友衣乃³, 木下 茂², 外園 千恵³, 小泉 範子¹
¹ 同志社大学生命医科学部, ² 京都府立医科大学感覚器未来医療学, ³ 京都府立医科大学視覚機能再生外科学

ヒトiPS細胞を用いた骨格筋発生研究の一例

- 15 東岡 航基^{1,2}, 小泉 範子¹, 佐藤 貴彦²
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 京都府立医科大学視覚機能再生外科学

多光子励起顕微鏡を用いたSHG観察による培養軟骨内コラーゲン線維の評価手法の開発

- 16 齊藤 朋子¹, 山本 浩司², 仲町 英治², 森田 有亮²
¹ 同志社大学大学院生命医科学研究科, ² 同志社大学生命医科学部



同志社大学先端医工学研究センター

発行 / 2017年4月

同志社大学先端医工学研究センター

検索



私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

難治性角膜疾患に対する
トランスレーショナル研究の推進と
国際的研究拠点の形成

2014～2016年度研究成果報告書

CONTENTS
目次

02	——	ごあいさつ
03	——	研究センターへのメッセージ
04	——	研究センター設置の目的と研究テーマ
05	——	研究成果の概要
		テーマ1、医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進
12	——	テーマ2、難治性角膜疾患の病態解明と治療薬の開発
15	——	研究体制
		研究センターメンバー・共同研究者
17	——	海外共同研究者からのメッセージ
20	——	研究業績一覧
		英文原著論文
22	——	教科書・総説
23	——	国際学会発表
28	——	国内学会発表
33	——	その他特別講演など
34	——	特許出願
35	——	研究成果公開シンポジウム
36	——	謝辞

ごあいさつ

同志社大学

先端医工学研究センター センター長

小泉 範子



■ 先端医工学研究センターについて

先端医工学研究センターは、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業および同志社大学の支援を受けて、2014年に同志社大学研究開発推進機構に設置された研究センターです。本研究センターでは研究課題「難治性角膜疾患に対するトランスレーショナル研究の推進と国際的研究拠点の形成」の実現に向けて、同志社大学に研究拠点を形成し、医工連携、国際連携によるトランスレーショナル研究を行います。本事業は5年間のプログラムであり、2016年度末で3年目の区切りを迎えることになりましたので、研究成果の中間報告として本冊子を作成いたしました。

■ 先端医工学研究センターの特徴

本研究センターの特徴は、同志社大学を中心とする“3つの連携”です。一つ目は専門領域や大学の枠を超えた医工連携です。本課題は数年前に生命医科学部医工学科から提案し、趣旨に賛同した医学系、工学系教員が研究センターに参画し、研究室の枠を超えた大学院生の共同指導などを通じて、将来の医学や医療の発展に役立つ新たな研究成果を創生しようとしています。また、同志社大学と研究・教育に関する包括協定を締結し、様々な交流を行っている京都府立医科大学からも、眼科学、ゲノム医科学、分子標的癌予防医学の各分野のエキスパートの先生方に学外メンバーとして参加していただき、医療機器の開発や臨床研究、角膜疾患の遺伝子解析、治療薬の開発にご協力を



いただいております。二つ目に国際連携です。本研究センターの使命は、優れた研究成果を国内外に発信し、同志社大学に難治性角膜疾患研究の国際的研究拠点を形成することです。そこで、すでに研究者レベルでの交流があった米国メイヨークリニック、英国カーディフ大学、ドイツエルランゲン大学の先生方に本研究センターに参画していただき、同志社大学と世界トップレベルの研究機関との国際的な連携関係の構築を進めております。三つ目は社会との連携、すなわち産学連携です。本研究センターで開発する新しい診断・治療技術や治療薬は、企業と連携して製品化することで世界中の病気に苦しむ多くの患者や医療者に届けることができます。そのため本研究センターでは、研究開発推進機構のもとにあるリエゾンオフィスや知的財産センターの協力を得て、企業との共同研究を実施しながら、同志社独自の知的財産権の確保に努めております。

皆様のご協力のもと、本研究センターは順調に研究成果を出しながら3年目を終えることができました。何よりも研究センターを核とした新たな共同研究体制が生まれ、大学院生や海外からのポスドク、研究者との交流が進んだことが最大の成果であると考えます。

これからも皆様のご理解とご協力をいただき、同志社大学の優れた研究成果を世界に向けて発信できるよう、研究センター関係者一同努力してまいります。今後ともどうぞよろしくご協力申し上げます。

2017年4月1日



研究センターへのメッセージ

同志社大学 副学長
研究開発推進機構 機構長
横川 隆一



再生医療というと iPS 細胞を思い浮かべますが、その臨床応用には時間が必要でしょう。しかし、たくさんの人々が今、角膜の疾患に苦しんでいます。iPS 細胞という一つの治療法にとどまらず、いろいろな視点からの解法が求められます。本センター長である小泉範子教授は、「角膜内皮細胞は再生しない」という医学の常識を覆し、その再生化に成功されました。これまで他の治療に使われている薬を応用することによって、その画期的な手法が確立されたという点においても、臨床応用に最も近い治療法です。研究力はもちろんのこと、常識に対して疑問をもち、立ち向かう勇氣にも、敬意を表します。

本センターの特徴の一つである医学と工学の連携は、再生医療を効果的に進める上で重要な要素の一つです。しかし、実質的に連携し、研究を進めることのできる環境を構築することは非常に難しく、簡単には進みません。本センターの中核となる研究者が所属する本大学生命医科学部医工学科は、その点で最適な環境です。研究だけではなく、教育の面でも日ごろから議論しあえる環境が、研究者間の信頼関係をさらに密にしています。センター長のお人柄とリーダーシップで、研究グループをまとめ、医工連携を国際的にも展開され、目覚ましい研究成果を上げられています。製薬企業や自治体など社会との連携をさらに強め、角膜の難病に苦しむ人々の目が再び希望の光で輝くように、さらなる研究成果を期待しています。



研究センター設置の目的

- 重症の視覚障害の原因となる難治な角膜疾患の病気のメカニズムを明らかにし、新しい治療法を開発します。
- 角膜再生医療の基盤技術の開発実績を持つ同志社大学に研究センターを設置し、医工連携、産学連携による国際的トランスレーショナル研究拠点を形成します。
- 大学院生や若手研究者を育成し、同志社大学における次世代中核研究者の育成、研究基盤の形成に貢献します。

研究テーマ

テーマ1 医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進

(グループリーダー：小泉 範子)

同志社大学では、角膜内皮細胞が障害されることによって角膜の濁りと視力障害を来す水疱性角膜症に対する再生医療の開発に取り組み、細胞注入治療による世界初の角膜内皮再生医療の開発に貢献しました。本研究センターでは、下記の課題に取り組むことで、角膜再生医療の実用化と国際的な普及に向けた研究開発を行います。

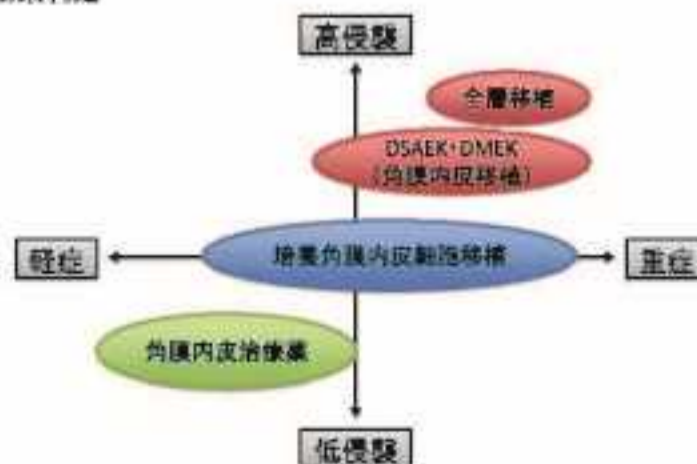
1. 企業治験に適用可能なヒト角膜内皮培養法の開発
2. 細胞外マトリクスを用いた細胞移植治療の高効率化
3. 角膜移植後の慢性炎症の病態解明と制御法の開発
4. 角膜内皮疾患治療のための診断・治療デバイスの開発

テーマ2 難治性角膜疾患の病態解明と治療薬の開発

(グループリーダー：奥村 直毅)

角膜移植以外に有効な治療法のない難治性疾患である“フックス角膜内皮ジストロフィ”を主たるターゲットとし、疾患の発症および進行のメカニズムを解明し、点眼薬による新しい治療法を開発します。フックス角膜内皮ジストロフィは角膜移植の原因の主たるものであり、本研究センターでは、下記の課題に取り組み、角膜移植に代わる薬物療法の開発を目指した研究開発を行っています。

1. フックス患者より樹立した疾患モデル細胞などを用いた病態のメカニズムの解明
2. フックス患者由来ゲノム、角膜内皮組織の解析による遺伝的背景の解析
3. 疾患モデル細胞を用いた薬剤の効果、作用機序の解明
4. 疾患モデルマウスの作成および、薬剤の効果判定



再生医療および病態解明に基づいた創薬ターゲットの同定により、低侵襲かつ治療効果の高い新規角膜治療法を開発を行う。本研究センターの究極の目的は、サイエンスを基に社会のニーズに応じた真の医療を開発することである。

研究成果の概要

研究テーマ1 医工連携・産学連携による角膜再生医療の開発と産業化の推進

同志社大学では2003年に設置された寄付教育研究プロジェクト・再生医療研究センター（2011年より炎症・再生医療研究センターに改称）および2008年に新設された生命医科学部において角膜内皮再生医療の開発に取り組み、Rhoキナーゼ阻害剤を併用した培養角膜内皮細胞移植の開発を行った。本プロジェクト開始までに、文部科学省、厚生労働省、JSTなどからの公的研究費を得て、英文医学論文153編、特許出願16件を行うなどの実績を有する。さらに、これらの成果を臨床医学に還元するため、ヒト角膜内皮細胞培養技術および細胞注入移植のノウハウなどの基礎技術を2012年に京都府立医科大学に技術移転した。これらの基礎研究データおよび動物を用いた前臨床試験データをもとに、世界初の細胞注入治療のFirst-in-Man臨床試験が2013年12月に開始された。

本プロジェクトでは、眼科医である医工学科の奥村直毅准教授、小泉範子教授が京都府立医科大学の客員教員として細胞注入治療の臨床試験に参加し、2017年4月までに約30例の細胞注入治療を実施した。さらに臨床試験から得られた安全性および有効性の向上、企業における製品化に向けた課題を抽出し、同志社大学の研究室へフィードバックした。

2016年度までに行った主たる研究実績を以下に示す。これらの研究の一部は、製薬企業などとの共同研究である。

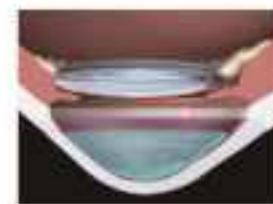
角膜内皮再生医療の概要図



培養角膜内皮細胞
+
ROCK阻害剤



うつむき姿勢



ROCK阻害剤の
細胞接着促進効果による
角膜内皮の再生

京都府立医科大学に技術移転し、医師主導型臨床研究として2013年に世界初となるヒトにおける培養角膜内皮細胞注入を実施。
現在(2017年4月)までに30名を超える患者で安全性、有効性を確認しつつある。

【課題1】移植細胞の細胞密度が細胞注入治療の治療効果に与える影響

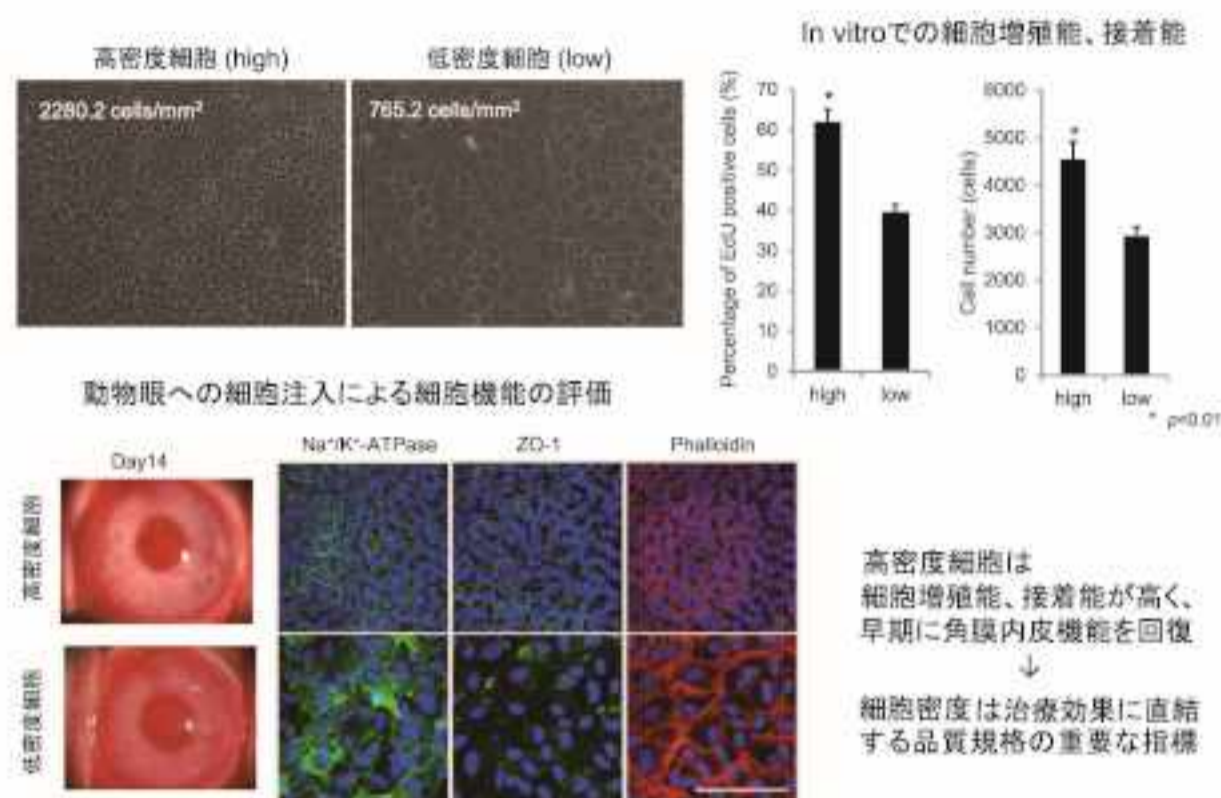
細胞注入治療は、生体外で培養した角膜内皮細胞を前房内に注入移植することによって生着させる画期的な治療技術である。基質を用いない移植であるため、角膜の生理的な構造が維持され、角膜乱視が少なく透明性の高い角膜の再生が期待されている。これまでの臨床研究においても、手術後に角膜が透明化し、良好な視力回復が得られている。

一方で、移植された細胞が生体内で機能を発揮し、角膜が透明化するまでには数週間の時間がかかることは解決すべき課題である。また、移植後に長期間にわたって良好な視力を維持するためには、高密度の角膜内皮細胞が生着することが望まれる。

そこで本プロジェクトでは、これらの臨床的治療効果と、移植前の培養角膜内皮細胞の細胞密度の関連性に着目した。まず、高密度と低密度の培養角膜内皮細胞の細胞増殖能、細胞接着能をin vitroの系で比較し、さらにウサギ水疱性角膜症モデルに移植を行ってin vivoでの

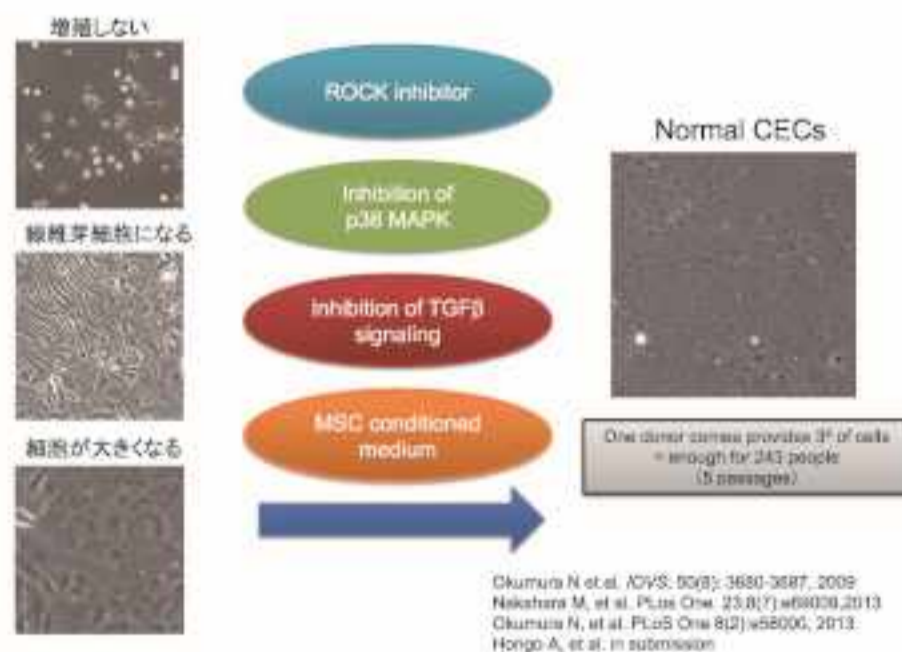
機能および最終的な生体内での細胞密度を比較した。その結果、高密度細胞は低密度細胞に比較して、細胞増殖能、細胞接着能が高く、注入移植後に早期に角膜の透明化が得られ、移植後により高密度の角膜内皮層を再建できることが明らかとなった。以上の結果より、角膜内皮細胞密度は細胞の機能に密接に関連する因子であり、品質規格の基準の一つとして有用であることを示した。

- Okumura N, Kusakabe A, Hirano H, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N: Density-gradient centrifugation enables the purification of cultured corneal endothelial cells for cell therapy by eliminating senescent cells. *Sci Rep.* 7;5: 15005, 2015.



【課題 2】 高機能な移植用角膜内皮細胞を効率的に培養するための技術開発

正常な角膜内皮細胞は六角形を主とする多角形単層細胞からなる。しかし増殖能に乏しいヒト角膜内皮細胞を生体外で培養すると、線維芽細胞様に形質転換するとともに細胞密度が低下し、角膜内皮細胞としての機能が低下する。本プロジェクトでは、細胞培養液と培養基質のそれぞれに関し、新たな細胞培養技術の開発を行った。

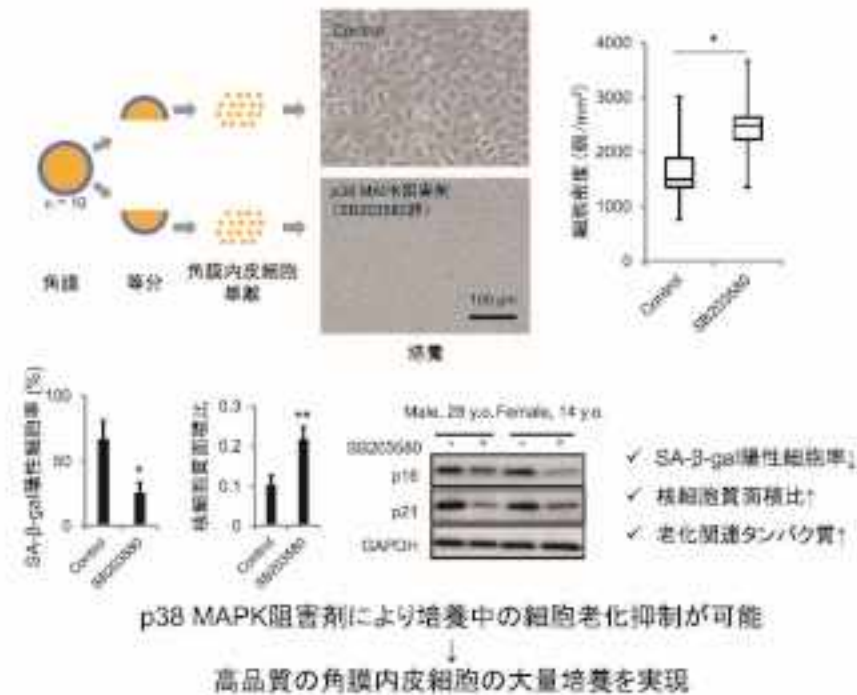


複数の基盤技術の開発により角膜内皮細胞の大量培養法の確立

■ p38MAP キナーゼ阻害剤による細胞老化の抑制

ヒト角膜内皮細胞培養における形質転換や細胞密度の低下は培養によるストレスによって生じる p38MAP キナーゼ経路の活性化による細胞老化に関連するものであり、p38 MAP キナーゼ阻害剤を培養液中に添加して細胞老化を抑制することにより、高品質なヒト角膜内皮細胞を生産できることを示した。

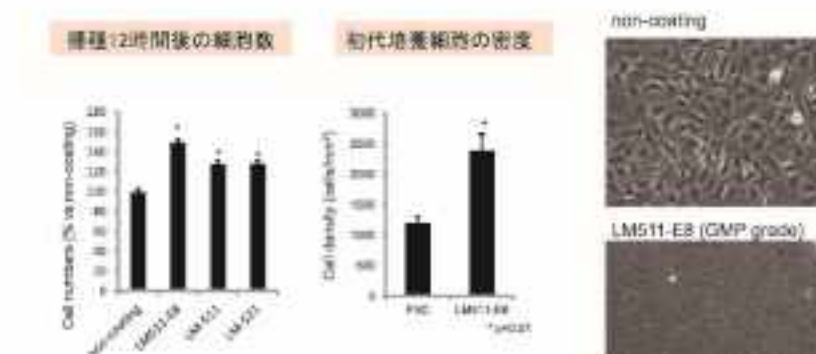
- ・本郷茜, 奥村直毅, 中原マキ子, 小泉範子: p38 MAP キナーゼ阻害剤の角膜内皮の細胞老化への影響, 第 16 回日本再生医療学会総会 2017
- ・Hongo A, Okumura N, Koizumi N, et al. in revision



■ ラミニン 511-E8 フラグメントを用いた高密度内皮細胞の培養

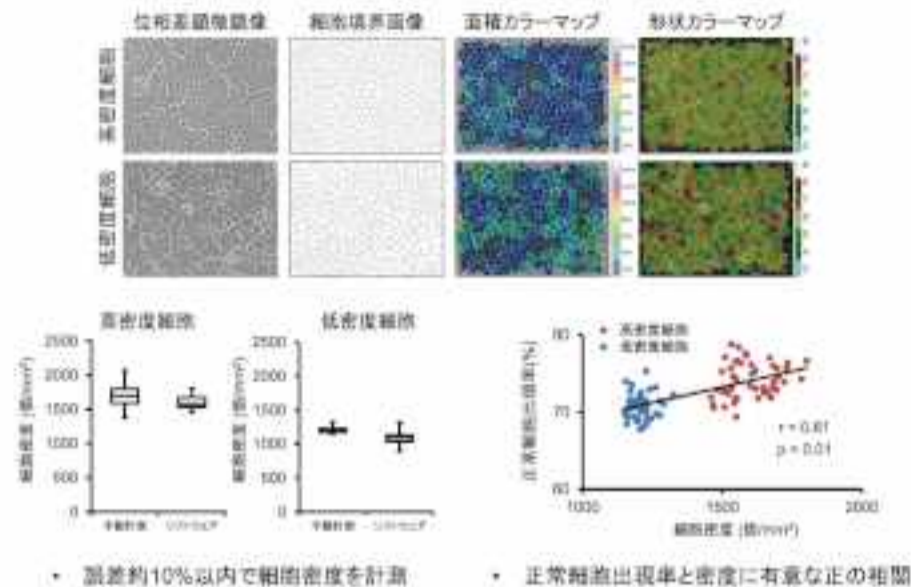
正常なヒト角膜内皮細胞の基質を構成しているラミニンのサブタイプを PCR および免疫染色により同定し、ラミニン (LM)511 および 521 であることを明らかにした。さらにそれらのラミニンでコーティングをした培養皿で培養することにより、高密度で良好な形態を示すヒト角膜内皮細胞の培養が可能であった。さらに、インテグリン結合能を有する LM511-E8 フラグメントの組み換えタンパクを用いた効率的なヒト角膜内皮細胞培養が可能であることを示した。本製品は再生医療用の細胞調整のための GMP 製品がすでに販売されており、臨床用培養角膜内皮細胞の細胞調整に有用であると考えられた。本研究はドイツ Erlangen 大学との共同研究である。

- ・Okumura N, Kakutani K, Inoue R, Matsumoto D, Shimada T, Nakahara M, Kiyonagi Y, Itoh T, Koizumi N: Generation and feasibility assessment of a new vehicle for cell-based therapy for treating corneal endothelial dysfunction. PLoS ONE. 11(6): e0158427. 2016.



- ・ヒト角膜内皮にはラミニン511、ラミニン521が発現
- ・LM511-E8は培養初期の細胞接着を促進し、高密度のヒト角膜内皮細胞の培養が可能に
- ・GMP grade LM511-E8 (Matrix-511, Nippi) の有用性

角膜内皮基底膜成分の同定とGMP gradeラミニンフラグメントによる培養の効率化



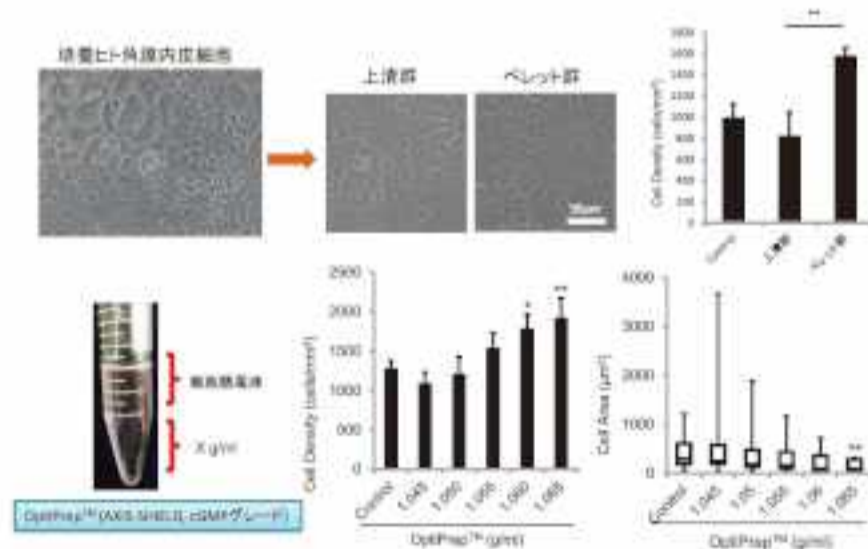
細胞密度、形態を測定するソフトウェアの開発

↓
移植細胞の非破壊的な品質評価が可能に

■ 簡便で細胞にやさしい細胞分離方法の開発

一般的に細胞の分離にはセルソーターが用いられるが、GMP施設でのセルソーター導入は非常に高価である。また、非常に脆弱なヒト角膜内皮細胞をソーティングすることは実際には困難である。本プロジェクトでは、血球細胞の分離などに用いられている細胞毒性の無い密度勾配遠心剤 (OptiPrep™) を用いることにより高密度細胞と低密度細胞を分離できる方法を開発した。OptiPrep™ は cGMP 製品が販売されており、臨床用培養角膜内皮細胞の細胞調整に利用可能であると考えられる。

- Okumura N, Kusakabe A, Hirano H, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N: Density-gradient centrifugation enables the purification of cultured corneal endothelial cells for cell therapy by eliminating senescent cells. *Sci Rep.* 7;5: 15005, 2015.



GMPグレードの試薬を用いた遠心分離により簡便に高密度細胞を純化

【課題 4】 細胞注入治療の製品化に向けた新しい細胞注入液の開発

2013年から厚生労働省の承認を得て実施されている細胞注入治療の臨床試験では、細胞培養液をベースとする細胞注入液を用いている。我々は将来的な細胞治療薬の製品化を行うために、より安全で治療効果の高い細胞注入液の開発が課題であると考えた。本研究では、角膜内皮細胞の接着性を指標に種々のMEMベースの各種培地からスクリーニングを行い、最も角膜内皮細胞の細胞接着を促進したRELAR®培地をもとに、ホルモンや成長因子などの生理活性物質を含まない新規細胞注入液 cell therapy vehicle (CTV) を作製した。

CTVはin vitroおよびin vivoの動物モデル眼を用いた検討により、従来の注入液と同等あるいはそれ以上の細胞接着能を有しており、細胞注入治療に応用できる可能性が示唆された。本研究は株式会社細胞科学研究所との共同研究である。

- Okumura N, Kakutani K, Inoue R, Matsumoto D, Shimada T, Nakahara M, Kiyonagi Y, Itoh T, Koizumi N: Generation and feasibility assessment of a new vehicle for cell-based therapy for treating corneal endothelial dysfunction. PLoS ONE. 11(6): e0158427. 2016.



新規細胞注入液の開発により、移植細胞の保存、輸送が可能になる。

【課題 5】 接触型角膜内皮スペキュラーによる細胞観察技術の確立

眼科の臨床診療における患者の角膜内皮細胞の観察には、短時間で簡便に測定できる非接触型の角膜内皮スペキュラー観察装置が用いられる。しかし非接触型角膜内皮スペキュラーでは角膜中央部の限られた範囲の画像データしか得られず、角膜疾患のある患者や移植後患者では撮影できないことも多い。本プロジェクトでは京都府立医科大学の木下茂教授との連携により、接触型角膜内皮スペキュラーを用いて動物および患者角膜内皮細胞の観察を行い、接触型角膜内皮スペキュラー（接触スペキュラー）による診断技術を確立するとともに、眼科疾患や手術が角膜内皮細胞に与える影響を評価した。現在、京都府立医科大学において、細胞注入治療後の患者角膜内皮細胞の変化に関する研究が行われている。

- Tanaka H, Okumura N, Koizumi N, Sotozono C, Sumii Y, Kinoshita S: Panoramic view of human corneal endothelial cell layer observed by a prototype slit-scanning wide-field contact specular microscope. Br J Ophthalmol. 308893, 2016.

【課題 6】 接触型角膜内皮スペキュラーを用いた角膜内皮細胞減少のメカニズムの解明

我々は角膜移植後の患者角膜を接触スペキュラーで撮影し、拒絶反応を生じていない移植後の透明な角膜において、角膜内皮面に炎症細胞様の白色細胞が存在することを見出した。そこで、ウサギ角膜移植モデルを作成し、接触型角膜スペキュラーを用いた観察を行うことにより、他家角膜移植眼では拒絶反応を受けていない透明角膜において、角膜移植後の患者と同様の白色細胞が存在していることを明らかにした。さらに同志社大学生命医科学部医工学科バイオマテリアル研究室（森田有亮教授、仲町英治教授）の協力を得て、多光子顕微鏡を用いた移植後角膜組織の3D観察を行った。本研究により、これらの炎症細胞が移植後の角膜内皮細胞減少の原因になっている可能性が示唆された。本研究は、同志社大学特別研究員 (PD) の Elena Koudouna が中心となって行った。

- Koudouna E, Okumura N, Okazaki Y, Nakano S, Inoue R, Fullwood NJ, Hori J, Kinoshita S, Koizumi N: Immune cells on the corneal endothelium of an allogeneic corneal transplantation rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 58(1): 242-251, 2017.

【課題 7】 臨床応用可能な角膜冷凍凝固装置の開発

同志社大学では、Fuchs 角膜内皮ジストロフィなどによる初期の角膜内皮障害に対して、経角膜冷凍凝固による部分的な角膜内皮細胞除去を行い、Rho キナーゼ阻害剤の点眼を行うことによって角膜内皮機能を再生させる治療法を報告した (Koizumi N, et al. *Cornea*, 2013; Okumura N, et al. *IOVS*, 2013)。本プロジェクトでは、英国カーディフ大学の Andrew J. Quantock 教授との共同研究として、凝固サイズと凝固時間の制御が可能な角膜冷凍凝固装置の開発を行った。本研究に必要な技術交流のために、学部間連携を行っているカーディフ大学から大学院生の Alina Akhbanbetova が同志社大学特別研究学生として来日、同志社大学大学院生命医科学研究科の中野新一郎がカーディフ大学特別研究学生として留学するなど、活発な若手研究者、大学院生の交流を行った。

- Akhbanbetova A, Nakano S, Littlechild SL, Young RD, Zvirgzdina M, Fullwood NJ, Weston I, Weston P, Kinoshita S, Okumura N, Koizumi N, Quantock AJ. A surgical cryoprobe for targeted transcorneal freezing and endothelial cell removal. *Journal of Ophthalmology* 2017; in press.

【課題 8】 鼻粘膜組織を用いた眼表面の再生医療

京都府立医科大学の中村隆宏准教授、木下茂教授らは、Stevens-Johnson 症候群などの重症疾患による角膜障害に対して、角膜上皮や口腔粘膜などを用いた粘膜上皮シートによる眼表面の再生医療の開発を行い、すでに多数の症例の治療を実施している (Nakamura T, et al. *Br J Ophthalmol*, 2004; Nakamura T, et al. *Prog Retin Eye Res*, 2016)。これらの眼表面再生医療において、重症ドライアイを合併する症例では、移植後の粘膜上皮シートの細胞の維持が困難であり、逸応外となる場合がある。そこで、本プロジェクトでは、鼻粘膜上皮を用いることにより、ムチンを分泌する機能を持つ粘膜上皮シートの作成法を確立し、動物眼を用いた検討により眼表面の再生医療における有用性を検討した。本研究は中村准教授の指導のもと、同志社大学大学院生命医科学研究科の大学院生らが参加して行った。

- Kobayashi M, Nakamura T, Yasuda M, Hata Y, Okura S, Iwamoto M, Nagata M, Fullwood NJ, Koizumi N, Hisa Y, Kinoshita S: Ocular surface reconstruction with a tissue-engineered nasal mucosal epithelial cell sheet for the treatment of severe ocular surface diseases. *Stem Cells Transl Med.* 4(1): 99-109, 2015.



Fuchs 角膜内皮ジストロフィ (Fuchs endothelial corneal dystrophy: FECD) は角膜内皮面に異常な細胞外マトリクス (extracellular matrix: ECM) による湾状の沈着物 (guttae) を生じると同時に、角膜内皮細胞の障害が生じる疾患である。FECD による角膜内皮障害が進行すると角膜内皮機能不全により、角膜実質内の水分量の調節が破綻し、多量の水分が貯留することにより角膜は白濁して重症の視力障害を来す。

FECD は欧米では有病率が約 4% と高く、我が国でも厚生労働省の難治性疾患に指定されている疾患である。FECD は有病率が高く、角膜移植の原因疾患として特に欧米では最も多いものである。一方で、病態の詳細は不明であり、現在唯一の治療法は角膜移植である。本研究テーマでは、FECD の病態の解明、および角膜移植に代わる薬物治療法の開発を行う。



FECD患者は欧米では約4%とされ、角膜移植の主たる原因である。薬物治療が可能になれば、多くの患者を重篤な視力障害が救うことが可能になり、社会的意義が大きい。

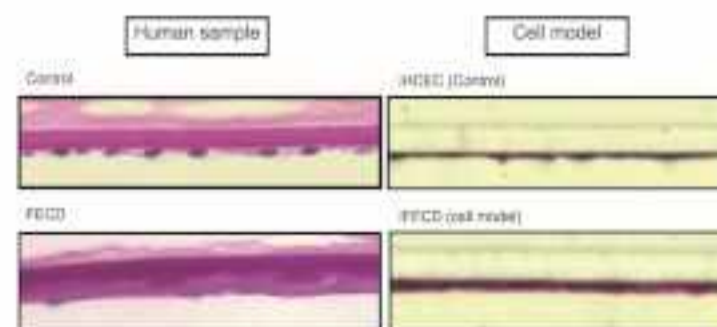
【課題 1】細胞外マトリクス産生亢進機序の解明

FECD において、角膜内皮とデスメ膜の間に ECM の沈着により guttae とデスメ膜の肥厚が生じる。この ECM の沈着は、臨床的にも組織学的にも FECD に典型的なものである一方、その産生亢進メカニズムは不明であった。

我々は Erlangen 大学 (ドイツ) の Friedrich Kruse 教授、Ursula Schlötzer-Schrehardt 教授との共同研究により、ドイツ人 FECD 患者の角膜内皮を角膜移植時に採取し、角膜内皮細胞を培養し不死化することで FECD 疾患モデル細胞を作製した。コントロールとして FECD に罹患していないドナーより採取した角膜内皮細胞を同様に培養し不死化した。これらの疾患モデル細胞を解析することにより、FECD においては上皮間葉系移行に関係する遺伝子である Snail1 および ZEB1 が亢進していることを明らかにした。さらに、TGF-β による刺激に対して、コントロールと比べて、FECD 疾患モデル細胞では Snail1 および ZEB1 の上昇が著明であり、フィブロネクチンや 1 型コラーゲンの産生が亢進することを明らかにした。Snail1 および ZEB1 を siRNA によりノックダウンすることにより ECM の産生が抑制された。反対に、Snail1 および ZEB1 の強制発現により ECM の産生が促進された。

これらの結果より、FECD における ECM の沈着には上皮間葉系移行、あるいは少なくとも上皮間葉系移行に関係する遺伝子が関与し、TGF-β による制御を受けていることが示された。

- Okumura N, Minamiyama R, Ho L, Kay EP, Kawasaki S, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Young RD, Quantock AJ, Kinoshita S, Koizumi N: Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in the Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Laboratory Investigation*. 95, 1291-1304, 2015.



FECD患者由来の疾患モデル細胞の樹立に成功

本モデル細胞を用い病態解明が飛躍的に加速

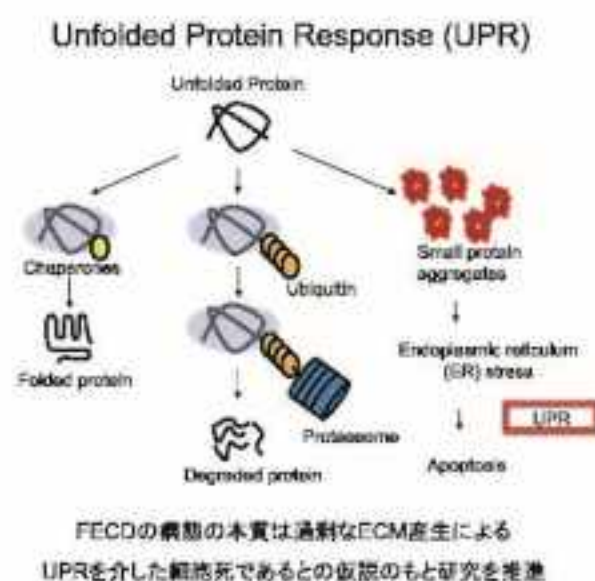
【課題 2】小胞体ストレス応答の解明

これまでに Johns Hopkins 大学の Engler らは FECD の病態に小胞体ストレスが関係する可能性を報告してきた。我々は、小胞体ストレスが関係するのであれば角膜内皮細胞に変性タンパク質が蓄積するとの仮説のもと、Erlangen 大学（ドイツ）の Friedrich Kruse 教授との共同研究として、患者組織においてドイツ人 FECD 患者の角膜内皮を角膜移植時に採取し、組織学的な検討を行った。その結果、患者角膜内皮において変性タンパク質が蓄積しており、その一部はフィブロネクチンや 1 型コラーゲンと共局在することを明らかにした。この結果は、FECD 患者において ECM の沈着を来すフィブロネクチンや 1 型コラーゲンなどの ECM の一部が変性タンパク質となって蓄積していることを端的に示す成果であった。

そこで、このような変性タンパク質が小胞体ストレスを介して細胞障害を生じるのか、またそうであればどのような機序であるのかというのを、細胞レベルで詳細に Eunduck Kay 教授（University of South California、同志社大学）と共同して検討した。我々が樹立した疾患モデル細胞においてもコントロールの細胞と比べて変性タンパク質が増加しており、フィブロネクチンや 1 型コラーゲンと共局在することが明らかになった。さらに、小胞体の 3 つのストレスセンサーである IRE1、PERK、ATF6 が全て活性化しており、アポトーシスを生じるミトコンドリア経路を活性化していることを明らかにした。

これらの結果より、FECD の病態の本質は「TGF- β シグナルの活性化により細胞外マトリックス関連分子が過剰に産生されることで、変性タンパク質が蓄積し小胞体ストレスによる細胞死が生じること」であるという独自の病態仮説を提唱するに至った。

• Okumura N, Kitahara M, et al. in revision.



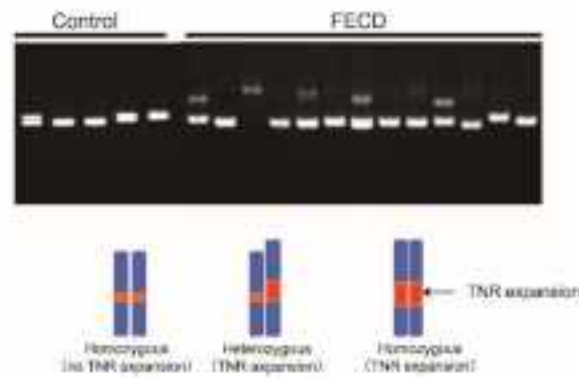
【課題 3】FECD 患者遺伝子解析

FECD は 50 代で発症し、20-30 年かけてゆっくりと進行する。一方で、より早期に発症する家系の報告があるために early onset と late onset として分類される。いわゆる FECD は late onset であり、ごく一部の患者では SLC4A11 や ZEB1 の遺伝子変異が発症の原因となりうる可能性が報告されたが、やはり依然として大多数の患者では原因遺伝子についてはまったく不明である。しかし、2010 年 Mayo clinic の Baratz らはゲノムワイド関連解析 (GWAS) による解析を行い、TCF4 遺伝子の一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) (rs613872) が Fuchs 角膜内皮ジストロフィと強く関連することを報告した。さらに、2012 年には、同研究チームは TCF4 遺伝子の第 3 イントロンに 3 塩基の繰り返し配列の延長があることを発見した。我々も Keith Baratz 教授、京都府立医科大学ゲノム医学の田代啓教授、中野正和准教授、眼科学の木下茂教授らとの共同研究により日本人の FECD 患者においても 47 名中 12 名 (26%) に TCF4 遺伝子の第 3 イントロンに繰り返し回数の伸長が認められることを確認した。

さらに、ドイツ人患者の血液および角膜内皮を 400 人以上より採取し、血液ゲノムと角膜内皮の cDNA のライブラリーを構築した。京都府立医科大学眼科学の佐藤貴彦博士との共同研究により、マイクロアレイ解析を行い、患者角膜内皮において TGF- β 1/2、TGF 受容体 (I 型 / II 型)、またフィブロネクチンをはじめとする細胞外マトリックス関連分子の発現が亢進していることを確認した。このことは、FECD 患者における TGF- β シグナルの亢進を強く示唆するものである。また、TCF4 遺伝子の解析を行うことで、TCF4 遺伝子が FECD 患者において正常者と比べて約 3 倍程度に有意に発現が亢進していることを明らかにした。今後、TCF4 遺伝子の病態への関与について検討を進める予定である。

• Nakano M, Okumura N, Nakagawa H, Koizumi N, Ikeda Y, Ueno M, Yoshii K, Adachi H, Aleff R, Butz M, Highsmith E, Tashiro K, Wieben E, Kinoshita S, Baratz K: Trinucleotide Repeat Expansion in the TCF4 Gene in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy in Japanese. Invest Ophthalmol Vis Sci.56(8):4865-4869, 2015.

• Okumura N, Hayashi R, et al. in preparation.



日本人FECD患者の20-80%においてTCF4の第3イントロンにトリプレットリピートの伸長を有することを報告。現在、国内外の複数の遺伝機関とFECD患者遺伝子の解析プロジェクトを進行中。

【課題 4】 TGF- β シグナル阻害による細胞障害の抑制効果

TGF- β およびその受容体が患者角膜内皮組織で高く発現しており、また TGF- β により FECD における ECM の沈着に関与する上皮間葉系移行に関係する遺伝子が制御されていることを明らかにしてきた。さらに興味深いことに、TGF- β 刺激により、我々が樹立した FECD 疾患モデル細胞においてのみ細胞死が誘導され、コントロールの細胞では細胞死が生じないことを発見した。この現象を詳しく解析することにより、TGF- β 刺激により FECD 疾患モデル細胞においてはコントロールの細胞と比べて、変性タンパク質が多く産生され、それに伴い小胞体ストレスセンサーが活性化することを明らかにした。さらに、小胞体ストレスセンサーの中でも PERK が p38 MAPK シグナルを介して CHOP を誘導して、ミトコンドリア経路 (intrinsic pathway) によるアポトーシスを引き起こすことを明らかにした。

そこで、TGF- β シグナル阻害はこれらの経路を阻害することによりアポトーシスを抑制し、角膜内皮の細胞障害を抑制するのではないかと着想を得た。実際に、FECD 疾患モデル細胞において TGF- β シグナルを TGF- β 受容体阻害剤、siRNA、smad3 阻害剤で阻害することで、どの阻害方法においても同様に変性タンパク質を抑制し、それに伴い小胞体ストレスセンサーの活性化を抑制することを明らかにした。また、CHOP の活性化を抑制し intrinsic pathway の活性化を抑えることが可能であることを示した。TGF- β シグナルは FECD の治療ターゲットとなりうる可能性を示したものである。現在、in vivo のモデル動物を用いての有用性の検討を開始している。

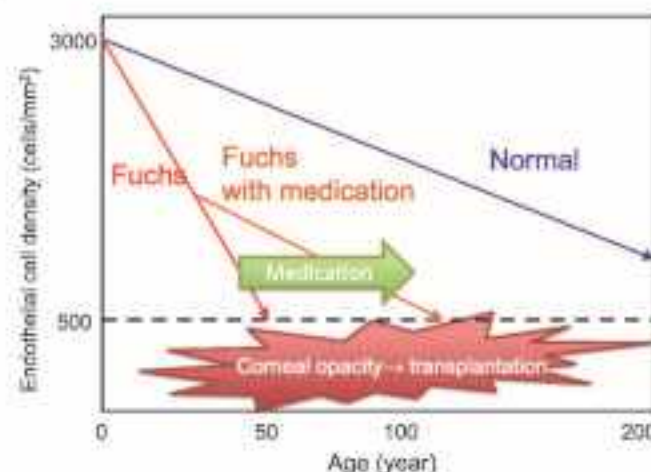
• Okumura N, Hashimoto K, et al. in revision.

【課題 5】 p38 MAPK シグナル阻害による細胞障害の抑制効果

FECD 疾患モデル細胞において小胞体ストレスセンサーが活性化した際に、PERK が p38 MAPK シグナルを介して CHOP を誘導して、ミトコンドリア経路 (intrinsic pathway) によるアポトーシスを引き起こすことを明らかにした。そこで、TGF- β シグナルのみならず p38 MAPK シグナルも FECD の治療ターゲットとなりうる可能性があるとの仮説のもと検証試験を行った。

具体的には FECD 疾患モデル細胞、複数の小胞体ストレス誘導方法で小胞体ストレスを誘導した培養角膜内皮細胞全てにおいて、p38 MAPK シグナル阻害が、CHOP を抑制することにより intrinsic pathway の活性化を抑え、細胞障害を阻害することが可能であることを明らかにした。p38 MAPK シグナル阻害剤は FECD の治療薬となりうる可能性があるために、薬剤としての本格開発に向けての研究を続けている。これらのアポトーシスに関する研究は京都府立医科大学分子標的癌予防医学の酒井敏行教授、曾和義広准教授らの支援を受けて実施した。

• Okumura N, Onishi T, et al. in revision.



現在、早期発見されたとしても、進行し高度な視力障害を生じてから角膜移植を行う。研究テーマ2では、早期発見後に薬物治療を開始することで角膜移植を回避することを可能にする技術の開発をゴールとする。

研究センターメンバー・共同研究者



小泉 範子(センター長)

・生命医科学部医工学科
ティッシュエンジニアリング研究室 教授



奥村 直毅(副センター長)

・生命医科学部医工学科
ティッシュエンジニアリング研究室 准教授



井上 望

・米国ラッシュ大学 医学部 整形外科 教授
・同志社大学 嘱託研究員



仲町 英治

・生命医科学部医工学科
バイオマテリアル研究室 教授



森田 有亮

・生命医科学部医工学科
バイオマテリアル研究室 教授



廣安 知之

・生命医科学部医情報学科
医情報システム研究室 教授



Elena Koudouna

・2015年度 同志社大学 特別研究員
・米国カーティフ大学 博士研究員
・同志社大学 嘱託研究員



EunDuck Park Kay

・2016年度 同志社大学 客員教授
・南カリフォルニア大学 名誉教授
・同志社大学 嘱託研究員



中村 隆宏

・京都府立医科大学
感覚器未来医療学講座 准教授
・同志社大学 連携准教授



中野 正和

・京都府立医科大学大学院
医学研究科ゲノム医科学 准教授
・同志社大学 嘱託研究員



佐藤 貴彦

・京都府立医科大学大学院
医学研究科視覚機能再生外科学 助教
・同志社大学 嘱託研究員



上田 真由美

・京都府立医科大学
感覚器未来医療学講座 准教授
(2014年度メンバー)



木下 茂

・京都府立医科大学
感覚器未来医学講座 教授
・同志社大学 連携教授



田代 啓

・京都府立医科大学大学院
医学研究科ゲノム医学 教授



酒井 敏行

・京都府立医科大学大学院
医学研究科分子細胞の基幹医学 教授



Andrew J. Quantock

・Cardiff 大学
School of Optometry and Vision Sciences 教授



Friedrich E. Kruse

・Erlangen 大学医学部眼科 教授



Keith Baratz

・米国 Mayo Clinic 眼科 教授

研究に参加した大学院生

同志社大学大学院 生命医科学研究科 医工学・医情報学専攻

▶ 医工学コース

平野 浩惇
辻本 勇氣
井上 亮太
日下部 綾香
小田 莉恵
林 良祐
大西 貴子
中原 海渡

南山 竜輝
小田嶋 愛
岩本 美優
橋本 佳祐
尾形 佳祐
東岡 航基
島田 知輝

中野 新一郎
藤井 佳大
角谷 和哉
本郷 茜
岡崎 友吾
各務 貴斗
井上 拓

岡 雄太郎
久田 晋之介
岸本 麻帆
前川 ほのか
楊 政昊
松本 大輝
小島 良太郎

大倉 翔貴
堀場 正寛
北原 美優
仲川 諒
遠藤 眞子
奥田 浩和
齊藤 朋子

▶ 医情報学コース

林沼 勝利

田中 那智

後藤 優大

石田 直也

岡田 雄斗

研究員・研究補助員

中原 マキ子

渡辺 恭子

上田 江美

矢野 修一

事務局

高野 恵

白石 有里

海外共同研究者からのメッセージ



Andrew J. Quantock, PhD.

Professor, Structural Biophysics Research Group,
School of Optometry and Vision Sciences,
Cardiff University, Wales, UK

It gives me huge pleasure that the collaboration between my team of corneal researchers in Cardiff University, UK and the highly impressive scientists in Doshisha University, led by Professor Noriko Koizumi and Dr Naoki Okumura, continues to be active, successful, and productive. Our bilateral staff and student exchanges have been highly fulfilling, and we are delighted that our involvement in some of Prof Koizumi's projects has helped lead to some important discoveries in the field of corneal endothelial biology, a research area in which Drs Koizumi and Okumara are world leaders. I truly hope and fully believe that this mutually beneficial collaboration will continue to burgeon and grow in the coming years as we commit ourselves to more fully understand corneal physiology and the tissues response to wounding, disease and surgery.



Keith H. Baratz, MD.

Professor, Department of Ophthalmology,
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

It is such an honor to be able to collaborate with Dr. Noriko Koizumi and her colleagues at Doshisha University. Her research team is simply the gold standard in regards to corneal research. Their attention to the fundamental processes in the cornea has led to many discoveries which will translate to improvement in clinical care. Our collaboration on the genetics of Fuchs endothelial dystrophy has highlighted the differences between this common disease in Japan versus the United States. Although the condition is extremely common in both countries and around the world and is one of the most frequent indications for corneal transplantation, the pathogenesis of the disease appears to be diverse, with multiple genetic mutations responsible for this common condition. In addition to identifying the genetic causes for the disease, Dr. Koizumi's team has been successful in studying the biochemical abnormalities of the condition, which will help to identify therapeutic options to treat the disease. Their research on corneal regenerative medicine and alternatives to allograft transplantation has also identified opportunities which are certain to revolutionize the approach to corneal tissue replacement. The potential to cure these corneal conditions without the need for donor tissue will not only be a benefit to these patients but will also make available more tissue to help alleviate the worldwide shortage of corneal donors. In addition to Dr. Koizumi's expertise, the collegiality and congeniality of her team has been wonderful. The opportunity to interact and collaborate with my friends in Kyoto will always remain one of the highlights of my career.



Friedrich E. Kruse, MD.

Professor, Department of Ophthalmology,
Friedrich Alexander University in Erlangen, Germany

With great pride I can declare that the Department of Ophthalmology at Friedrich Alexander University in Erlangen, Germany is carrying out a long standing research collaboration with the renowned scientists at Doshisha University, led by Professor Noriko Koizumi and Dr Naoki Okumura. Based on the common interest in limbal and endothelial cell biology our groups have been exchanging not only ideas and scientific thoughts but also personal and conducted numerous joint meetings both in Kyoto and in Erlangen. The results of our cooperation have been published in high impact journals to augment the biological knowledge and to develop strategies to combat blinding eye diseases. For us the cooperation with Doshisha University has been extremely important and fruitful. I truly hope that we will be able to extend this cooperation to even higher levels in the future and that it continues to stimulate and fertilize the work in our respective laboratories.



EunDuck P. Kay, DDS, PhD.

Visiting Professor at Doshisha University (2016)
Professor Emeritus, University of Southern California,
Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

When I was invited to join your laboratory in 2012, there were two reasons for me to accept the offer. As a basic scientist, I always wanted to do clinical research to prove that the findings I made would be useful for human welfare. And your laboratory is in Kyoto. Who would refuse living in Kyoto for 1 year? At that time, I was working closely with your laboratory professionals.

But during my second visit, I had chance to work with your students. They were more like my grand- children. Yet they were my students. I tried to understand the strength and weakness of each student. All of them respected my teaching and they tried very hard to understand the strange language of cell biology (none of them have cell biology background) in English! How much I loved their hard work and steadiness! I knew each of them has potential to perform more than they can be.

Thanks, Noriko, for giving me such wonderful opportunities twice.



Elena Koudouna, PhD.

Post Doctoral Fellow at Doshisha University (2014-2015)
Structural Biophysics Research Group,
School of Optometry and Vision Sciences,
Cardiff University, Wales, UK

I am sincerely grateful for the opportunity that I had to conduct my Post Doctoral fellowship studies at Prof. Koizumi's research group, at Doshisha University. It was really one-of-a-kind experience and I have benefited in so many ways including enhancement of my research knowledge, as well as, cellular and biomedical skills. My Post Doctoral fellowship at Doshisha University enabled me to expand my professional network and publication opportunities. I was able to fully get involved in the dynamic academic life and the inspiring intellectual ambiance of one of the leading academic institutions in Japan. During my stay at Doshisha University, I made lifelong friendships and had an unrivalled opportunity to go places and have experiences that I never imagined. Overall, my Post-Doctoral fellowship was a valuable opportunity for me to develop as a researcher and provides an excellent stepping stone to future academic endeavours. I am truly thankful for having been given this opportunity.



Alina Akhbanbetova

学部間協定校からの同志社大学特別研究学生 (2014)
Structural Biophysics Research Group,
School of Optometry and Vision Sciences,
Cardiff University, Wales, UK

I was fortunate enough to spend four weeks in the autumn of 2014 in Doshisha University to conduct research as part of a collaboration between my group in Cardiff University and that of Professor Noriko Koizumi and Dr Naoki Okumura. Broadly, the work concerns the regeneration of the corneal endothelium to treat diseases such as Fuchs endothelial corneal dystrophy. The specific experiments were to treat in vitro rabbit corneas with a scrape or UV injury followed by incubation in a selective ROCK inhibitor, with which Professor Koizumi's group has great expertise. ROCK-treated corneas were compared to control tissue by immunohistochemistry. This collaboration was very productive and the work has led to a joint paper, which is about to be published;

Akhbanbetova A, Nakano S, Littlechild SL, Young RD, Zvirgzdina M, Fullwood NJ, Weston I, Weston P, Kinoshita S, Okumura N, Koizumi N, Quantock AJ. A surgical cryoprobe for targeted transcorneal freezing and endothelial cell removal. *Journal of Ophthalmology* 2017; in press.

同志社大学先端医工学研究センター

Advanced Biomedical Engineering Research Center, Doshisha University



📄 ホームページ

<http://www.tiasue-engineering-doshisha.jp/center/>

同志社大学先端医工学研究センター

検索

