

G. 研究発表 (平成 16 年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Homma R, Yoshikawa H, Takeno M, Kurokawa MS, Masuda C, Takada E, **Tsubota K**, Ueno S, Suzuki N. : Induction of epithelial progenitors in vitro from mouse embryonic stem cells and application for reconstruction of damaged cornea in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, 45(12):4320-6.
2. Kaido M, Goto E, Dogru M, **Tsubota K**.: Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology.* 2004, 111(5):895-900.
3. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Takano Y, Matsumoto Y, Kaido M, Ohashi Y, **Tsubota K**.: A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, 45(5):1369-74.
4. Koseki M, Maki Y, Matsukubo T, Ohashi Y, **Tsubota K**.: Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes. *Oral Dis.* 2004, 10(2):75-80.
5. Shimazaki J, Shimmura S, **Tsubota K**.: Donor source affects the outcome of ocular surface reconstruction in chemical or thermal burns of the cornea. *Ophthalmology.* 2004, 111(1):38-44.

日本語論文

なし

2. 学会発表

1. 第 58 回日本臨床眼科学会一般講演にて発表  
演題名 スティーブンスジョンソン症候群における実用視力
2. 第 58 回日本臨床眼科学会一般講演にて発表  
演題名 Stevens-Johnson 症候群の他覚的眼所見を評価する臨床スコアの試作

G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

表 1. 経時的視力変化

	基準視力	10 秒視力	20 秒視力	30 秒視力
SJS (n=24)	0.41	0.1	0.1	0.08
SS (n=36)	1.1	0.3	0.15	0.15
正常 (n=10)	1.4	0.6	未検査	未検査
SJS 測定不能者 (n=34)	0.002	測定不能	測定不能	測定不能

表 2. 従来 of 視力検査と実用視力を用いた場合 of 視覚障害認定者数 of 比較

		1 級	2 級	3 級	4 級	5 級	6 級～ 取得できない
SJS 29 名	従来 of 視力	8	3	1	0	2	15
	実用視力	15	0	0	2	7	5
SS 18 名	従来 of 視力	0	0	0	0	0	18
	実用視力	0	0	0	0	3	15
正常 5 名	従来 of 視力	0	0	0	0	0	5
	実用視力	0	0	0	0	0	5

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）  
分担研究報告書

培養粘膜上皮移植の国内移送、実施に関する研究

分担研究者 大橋裕一 愛媛大学医学部眼科学 教授

**研究要旨** 重症多形滲出性紅斑症例に対し、培養角膜上皮シート移植を施行し、その経過につき検討を行った。移送について問題は生じず、現状での術後経過は良好であるが、長期的な予後についてはさらに検討を重ねる必要がある。

**A. 研究目的**

重症多形滲出性紅斑は、急速に発症する皮膚、粘膜の水疱、びらんのみならず、眼表面の強い炎症により偽膜形成、瞼球癒着の進行、また、角膜輪部の疲弊により、角膜びらの遷延が起こり、視力低下をきたす重篤な疾患である。眼表面再建の方法として、過去に角膜移植が試みられてきたが、その経過は不良であった。近年培養角膜上皮シート移植による良好な結果が報告されている。我々の施設でも重症多形滲出性紅斑に対する眼表面再建を行い、その治療効果を検討するとともに、各症例の病歴と経過につき検討することを目的とする。

**B. 研究方法**

我々の施設で経過観察を行っている重症多形滲出性紅斑患者のうち、瞼球癒着や角膜混濁により視力低下をきたしている患者を対象とし、患者の病歴や全身状態、眼所見について再度調査を行った。また、京都府立医大より培養

角膜上皮シートの提供を受け、眼表面再建術を施行し、術後経過につき検討を行った。

**C. 研究結果**

現時点で 2 症例に対し、培養角膜上皮シート移植を施行した。2 症例とも角膜輪部疲弊のため、角膜上皮欠損の遷延、結膜上皮の角膜内への侵入のため角膜混濁を来し、視力低下をきたしていた。

術後早期より、培養上皮シートは生着し、炎症所見も極めて軽度、視力も著明に改善している。拒絶反応、感染等の所見も認められず、経過は非常に良好である。

**D. 考察**

重症多形滲出性紅斑の眼表面再建術においては、術後早期に健常な上皮細胞を供給することにより、炎症所見の軽減を得ることが可能である。さらに症例を増やすことにより、術後経過に影響を与える危険因子についても検討を行いたい。

## E. 結論

重症多形滲出性紅斑に対する培養角膜上皮シート移植は非常に有用である。長期的な予後についてさらに経過を観察する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表 (平成 16 年度)

### 1. 論文発表

#### 英語論文

1. Wei Zhang, Atsushi Shiraishi, Atsushi Suzuki, Xiaodong Zheng, Toshio Kodama, Yuichi Ohashi: Expression and distribution of tissue transglutaminase in normal and injured rat cornea. *Curr Eye Res.* 2004,28:37-45.
2. Yasuhito Hayashi, Winston W.-Y. Kao, Nobuoki Kohno, Miyuki Nishihara-Hayashi, Atsushi Shiraishi, Toshihiko Uno, Masahiko Yamaguchi, Shigeki Okamoto, Mitsuyo Maeda, Tomohiro Ikeda, Hironobu Hamada, Keiichi Kondo, Yuichi Ohashi: Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, 45:2212-2217.

3. Masahiro Okamoto, Mariko Takagi, Miki Kutsuna, Yuko Hara, Miyuki Nishihara, T. Matsuda, Masahiro Sakanaka, Shigeki Okamoto, Masato Nose, Yuichi Ohashi: High expression of interleukin-1 in the corneal epithelium of MRL/lpr mice is under the control of their genetic background.: IL-1 in the cornea of MRL/lpr mice. *Clin Exp Immunol.* 2004, 136:239-244.

#### 日本語論文

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

分担研究報告書

## 重症多形滲出性紅斑の病態に関する研究

分担研究者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

**研究要旨** 多形滲出性紅斑の重症型（Stevens-Johnson 症候群：以下 S J 症候群）に対する有効な治療法を確立するには、本症候群の病態解明が必須である。平成 16 年度は患者データベースの作成を開始し、これにより臨床所見の解析を行い、皮膚科的見解と眼科的見解との相違について検討した。また本症候群患者から分離した MRSA の遺伝子解析、患者涙液の解析を行い、IkB- $\zeta$  ノックアウトマウスと本症候群の類似性について検討した。その結果、本症候群の病態の特徴として、眼瞼の瘢痕性変化、高度かつ特異な炎症、易感染性が明確に示され、ノックアウトマウスの組織所見もこれらを示唆するものであった。

### A. 研究目的

多形滲出性紅斑の重症型である

Stevens-Johnson 症候群（以下 S J 症候群）は重篤な視覚障害を生ずるにも関わらず、発症頻度が稀であることと致死率が高いことから、その病態は未だ不明であり、有効な治療法が開発されていない。近年、我々が開発した培養角膜上皮シート移植法は本症候群の治療として一定の成果をあげてきたが、治療法を確立するためには症候群の病態を解明することが必要である。本研究は、S J 症候群に対する有効な治療方法を確立するために、その病態を解明することを目的とする。

### B. 研究方法

1) 患者データベースの作成：患者 51 名の

病歴、視機能および眼所見について評価した。眼所見については、本症候群の眼合併症と関係の深い 12 項目について 4 段階（0, 1, 2, 3）のスコアを設定し、眼科医 2 名以上で評価した。

2) 皮膚科診断と眼科診断、各組織の病態に関する検討：橋本公二教授を班長とする厚生労働省研究班と本研究班で合同会議を開催し、本症候群の皮膚科診断と眼科診断の相同性、病期や部位による病態の違いについての討議を行って診断基準案の見直しを行った。

3) MRSA の遺伝子解析：本疾患患者より分離した MRSA の遺伝子解析を行った。

4) 患者涙液の解析：患者より涙液を採取、ELISA 法による解析を行い、抗酸化物

質である thioredoxin (TRX) 及び炎症性サイトカインである interleukin-8 (IL-8) の濃度を解析した。

5) I $\kappa$ B- $\zeta$  ノックアウトマウスの解析：自然免疫応答に重要な Toll like receptor (TLR) のシグナルに関与する I $\kappa$ B- $\zeta$  をノックアウト (KO) したマウス眼表面の組織学的解析を行った。

### C. 研究結果

1) 患者データベースの作成：患者 51 名の病歴、視機能および眼所見について評価した。視力障害の程度は、眼前手動弁から 1.0 まで様々であり、臨床スコアのうち瞼球癒着、角膜角化、角膜混濁が低視力群で高いスコア値を示した。皮膚粘膜移行部の癒痕性変化であるマイボーム腺圧出油脂の異常、皮膚粘膜移行部の位置異常、涙点閉鎖、睫毛乱生は視力に関わらず高いスコア値であった。

2) 皮膚科診断と眼科診断、各組織の病態に関する検討：本症候群の皮膚科診断と眼科診断の相同性、病期や部位による病態の違いについての討議を行って診断基準案の見直しを行った。

3) MRSA の遺伝子解析：本疾患患者より分離した MRSA の遺伝子解析を行ったところ、全てが病院型 MRSA であった。

4) 患者涙液の解析：患者涙液中には極めて高濃度の TRX と IL-8 が存在した。

5) I $\kappa$ B- $\zeta$  ノックアウトマウスの解析：I $\kappa$ B- $\zeta$  をノックアウト (KO) したマウスの眼

所見を経時的に観察したところ、生後 4 週以降に眼瞼を中心に眼表面に炎症を認めた。炎症が生じた眼では、正常マウスと比較して、眼表面上皮から結膜杯細胞が消失し、上皮内および上皮下に炎症性細胞の浸潤が認められた。また炎症性細胞の浸潤が、杯細胞の消失に先行した。免疫組織染色により浸潤細胞は、主として B220+細胞、CD4+細胞からなることが明らかとなった。

### D. 考察

1) 51 症例を対象とした臨床所見の解析より、眼瞼の癒痕性変化が本症候群の特徴であることが明らかとなった。

2) 皮膚科は急性期に関与するのに対して、眼科は主に慢性期に関与することより、診断基準作成には眼所見による診断を考慮する必要があると考えられた。

3) 本症候群より病院型 MRSA を多く分離したことより、その病態に易感染性に関与すると考えられた。

4) 患者涙液中に高濃度の IL-8 が存在したことから、患者眼表面には他疾患にはみられないほど高度の炎症が存在すると考えられた。TRX も極めて高濃度に存在し、臨床的に炎症がない眼表面においても高濃度の TRX を認めた。TRX の患者眼表面における役割については、今後の検討を要する。

5) 結膜杯細胞の消失を認める自然発症の眼表面炎症モデルマウスは、本マウスがはじめてである。本マウスの解析より、自然

免疫の異常が眼表面炎症に深く関与している可能性が示唆された。

#### D. 結論

次年度以降も患者データベースの作成を継続し、病歴、視機能および眼所見についてさらに明らかにする。本症候群の診断基準作成については、眼所見による診断も加える必要がある。高度の炎症と易感染性が本症候群の特徴であることが、患者臨床所見とモデルマウス所見の双方から示された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表 (平成 16 年度)

##### 1. 論文発表

英語論文

1. Kinoshita S, Koizumi N, Sotozono C, Yamada J, Nakamura T, Inatomi T. Concept and Clinical Application of Cultivated Epithelial Transplantation for Ocular Surface Disorders. *The Ocular Surface*. 2(1):21-33, 2004.
2. Nakamura T, Yoshitani M, Rigby H, Fullwood NJ, Ito W, Inatomi T, Sotozono C, Nakamura T, Shimizu Y, Kinoshita S.: Sterilized, freeze-dried amniotic membrane: a useful substrate for ocular surface reconstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 45(1):93-9, 2004.
3. Den S, Sotozono C, Kinoshita S, Ikeda T.: Efficacy of early systemic

betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction. *Acta Ophthalmol Scand*. 82(2):195-9, 2004

4. Hirata M, Sakaguchi M, Mochida C, Sotozono C, Kageyama K, Kuroda Y, Hirose M.: Lidocaine inhibits tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor and suppresses proliferation of corneal epithelial cells. *Anesthesiology*. 100(5):1206-10, 2004.
5. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S.: Successful primary culture and autologous transplantation of corneal limbal epithelial cells from minimal biopsy for unilateral severe ocular surface disease. *Acta Ophthalmol Scand*. 82(4):468-71, 2004.
6. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S.: Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 88(10):1280-4, 2004.

日本語論文

1. 外園千恵 : 瘢痕性角結膜上皮症における MRSA 結膜炎. あたらしい眼科 21 (9) : 1197-1198, 2004.
2. 小泉範子、外園千恵 : 培養角膜上皮移植の臨床経験. 眼科 46 (8) : 1047-1055,

- 2004.
3. 脇舩耕一、外園千恵、清水有紀子、稲富勉、佐野洋一郎、西田幸二、横井則彦、木下 茂：角膜移植術後の角膜感染症に関する検討。日眼会誌 108：354-358, 2004
  2. 学会発表
    1. 外園千恵：Stevens-Johnson 症候群の手術治療。第 27 回日本眼科手術学会総会（東京）2004. 1. 30
    2. 稲富 勉、中村隆宏、東原尚代、小泉範子、日比野佐和子、外園千恵、木下茂：自己培養口腔粘膜上皮移植術による新しい手術法：結膜嚢再建術。第 27 回日本眼科手術学会、東京、2004. 1. 30.
    3. 稲富 勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、金村成智、木下 茂：自家培養口腔粘膜上皮移植術の眼表面再建への応用。第 28 回角膜カンファレンス、第 20 回日本角膜移植学会、米子、2004. 2. 21.
    4. 谷岡秀敏、福岡秀記、川崎諭、山崎健太、中村隆宏、稲富勉、外園千恵、木下茂：重篤な眼表面の疾患 (SJS および OCP) の結膜組織における免疫組織学的検討。第 108 回日本眼科学会総会、東京、2004. 4. 17
    5. 外園千恵、稲垣香代子、木村直子、木下茂、小森敏明、桑原京子、平松啓一：眼科患者より分離された MRSA の分子生物学的解析と薬剤感受性。第 41 回日本眼感染症学会、札幌、2004. 7. 9.
    6. 外園千恵：日本眼感染症学会学術奨励賞 [三井賞] 臨床部門 受賞記念講演「MRSA、MRSE 角膜感染症」2004. 7. 10
    7. 外園千恵、東原尚代、小泉範子、稲富勉、横井則彦、木下 茂、山田昌和、海道美奈子、村戸ドール、坪田一男：Steven-Johnson 症候群の他覚的眼所見を評価する臨床スコアの試作。第 58 回日本臨床眼科学会、東京、2004. 11. 11.
    8. 稲富 勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、木下 茂：自家組織による培養口腔粘膜上皮移植術の新しい試みと有用性。第 58 回日本臨床眼科学会、東京、2004. 11. 11.
    9. 若山美紀、稲富 勉、外園千恵、中村隆宏、小泉範子、渡辺彰英、荒木美治、横井則彦、木下 茂：癩痕性角結膜疾患に対する眼表面再建術と眼瞼形成術の併用の有用性。第 58 回日本臨床眼科学会、東京、2004. 11. 11.
    10. 山岸哲哉、稲富 勉、外園千恵、中村隆宏、小泉範子、木下 茂：培養上皮移植症例の白内障手術をどうするか？第 58 回日本臨床眼科学会、東京、2004. 11. 11.
    11. 外園千恵：細菌性角膜炎—特に MRSA 感染症に対する治療—。第 58 回日本臨床眼科学会 インストラクションコース「やさしい角結膜感染クリニック」, 東京、2004. 11. 14.



G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kinoshita S, Nakamura T.	Development of cultivated mucosal epithelial sheet transplantation for ocular surface reconstruction.	Artif Organs.	28(1)	22-27	2004
Kinoshita S, Koizumi N, Sotozono C, Yamada J, Nakamura T, Inatomi T.	The concept and the clinical application of cultivated epithelial transplantation for ocular surface disorder.	The Ocular Surface	2(1)	21-33	2004
Amemiya T, Nakamura T, Oseko F, Yamamoto T, Fukushima A, Nakanishi A, Kinoshita S, Kanamura N	Human oral epithelial and periodontal ligament cells sheets cultured on human amniotic membrane for oral reconstruction.	J Oral Tissue Engin.	1(1)	89-96	2004
Kinoshita S, Koizumi N, Nakamura T.	Transplantable cultivated mucosal epithelial sheet for ocular surface reconstruction.	Exp Eye Res.	78(3)	483-491	2004
Nakamura T, Yoshitani M, Rigby H, Fullwood NJ, Ito W, Inatomi T, Sotozono C, Nakamura T, Shimizu Y, Kinoshita S.	Sterilized, freeze-dried amniotic membrane – A useful substrate for ocular surface reconstruction.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	45	93-99	2004
Cooper LJ, Fullwood NJ, Koizumi N, Nakamura T, Kinoshita S.	An investigation of removed cultivated epithelial transplants in patients after allo-cultivated corneal epithelial transplantation.	Cornea	23(3)	235-42	2004
Yamada J, Maruyama K, Sano Y, Kinoshita S, Murata Y, Hamuro J.	Promotion of corneal allograft survival by the induction of oxidative macrophages.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	45	448-454	2004

Ishino Y, Sano Y, Nakamura T, Connon CJ, Rigby H, Fullwood NJ, Kinoshita S.	Amniotic membrane as a carrier for cultivated human corneal endothelial cell transplantation.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	45	800-806	2004
Endo K, Kawasaki S, Nakamura T, Kinoshita S.	The Presence of Keratin 5 as an IgG Fc binding protein in human corneal epithelium.	Exp Eye Res.	78	1137-1141	2004
Endo K, Nakamura T, Kawasaki S, Kinoshita S.	Human amniotic membrane, like corneal epithelial basement membrane, manifests the $\alpha 5$ chain of type IV collagen.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	45	1771-1774	2004
Terai K, Sano Y, Kawasaki S, Endo K, Adachi W, Hiratsuka T, Ihiboshi H, Nakazato M, Kinoshiita S.	Effects of Dexamethasone and Cyclosporin A on Human $\beta$ -Defensin in Corneal Epithelial Cells.	Exp Eye Res.	79	175-180	2004.
Naruse S, Yamada J, Hamuro J, Kobayashi T, Mori K, Kinoshita S.	APC0576 Decreases Production of pro-Inflammatory Chemokine and Extra-cellular Matrix by Human Tenon's Capsule Fibroblasts.	Exp Eye Res.	79	223-231	2004
Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S.	Successful primary culture and autologous transplantation of corneal limbal epithelial cells from minimal biopsy for unilateral severe ocular surface disease.	Acta Ophthalmol Scan	82(4)	468-471	2004
Kinoshita S, Nakamura T.	Regenerative medicine for the cornea.	JMAJ.	47(7)	317-321	2004
Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S.	Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders.	Br J Ophthalmol.	88	1280-1284	2004

Ueta M, Nochi T, Jang M-H, Eun J. Park, Igarashi O, Hino A, Kawasaki S, Shikina T, Hiroi T, Kinoshita S, Kiyono H.	Intracellularly Expressed TLR 2s and TLR4s Contribution t o an Immunosilent Environm ent at the Ocular Mucosal E pithelium.	J Immunol	173	3337-347	2004
Den S, Sotozono C, Kinoshita S, Ikeda T.	Efficacy of early systemic betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction.	Acta Ophthalmol Scand.	82(2)	195-9	2004
Hirata M, Sakaguchi M, Mochida C, Sotozono C, Kageyama K, Kuroda Y, Hirose M	Lidocaine inhibits tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor and suppresses proliferation of corneal epithelial cells.	Anesthesiology.	100(5)	1206-10	2004
Dai X, Yamasaki K, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K.	All-trans-retinoic acid induces interleukin-8 via the nuclear factor-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways in normal human keratinocytes.	J Invest Dermatol.	123	1078-85	2004
Shirakata Y, Ueno H, Hanakawa Y, Kameda K, Yamasaki K, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K.	TGF-beta is not involved in early phase growth inhibition of keratinocytes by Ialpha, 25(OH)2vitamin D3.	J Dermatol Sci.	36	41-50	2004
Niiya H, Azuma T, Jin L, Uchida N, Inoue A, Hasegawa H, Fujita S, Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M.	Transcriptional downregulation of DC-SIGN in human herpesvirus 6-infected dendritic cells.	J Gen Virol.	85	2639-42	2004

Dai X, Yamasaki K, Yang L, Sayama K, Shirakata Y, Tokumara S, Yahata Y, Tohyama M, Hashimoto K.	Keratinocyte G2/M growth arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is caused by Cdc2 phosphorylation through Wee1 and Myt1 regulation.	J Invest Dermatol.	122	1356-64	2004
Homma R, Yoshikawa H, Takeno M, Kurokawa MS, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N.	Induction of epithelial progenitors in vitro from mouse embryonic stem cells and application for reconstruction of damaged cornea in mice.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	45(12)	4320-6	2004
Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K	Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome.	Ophthalmology.	111(5)	895-900	2004
Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Takano Y, Matsumoto Y, Kaido M, Ohashi Y, Tsubota K.	A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	45(5)	1369-74	2004
Kosei M, Maki Y, Matsukubo T, Ohashi Y, Tsubota K.	Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes.	Oral Dis.	10(2)	75-80	2004
Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K.	Donor source affects the outcome of ocular surface reconstruction in chemical or thermal burns of the cornea.	Ophthalmology	111	38-44	2004
Zhang W, Shiraishi A, Suzuki A, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y.	Expression and distribution of tissue transglutaminase in normal and injured rat cornea.	Curr Eye Res.	28	37-45	2004

Hayashi Y, Winston W.-Y . Kao, Kohno N, Nishihara-Hay ashi M, Shiraishi A, Uno T, Yamaguchi M, Okamoto S, Maeda M, Ikeda T, Hamada H, Kondo K, Ohashi Y.	Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normal and dry eye patients.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	45	2212-2217.	2004
Okamoto M, Takagi M, Kutsuna M, Hara Y, Nishihara M, Matsuda T, Sa kanaka M, Okamoto S, Nose M, Ohashi Y.	High expression of interleukin- 1 in the corneal epithelium of MRL/lpr mice is under the control of their genetic background.: IL-1 in the corneaof MRL/lpr mice.	Clin Exp Immunol.	136.	239-244	2004
中村隆宏 木下茂	培養口腔粘膜上皮シートに よる眼表面再建術	炎症再生	24(1)	43-46	2004
外園千恵	癬痕性角結膜上皮症におけ る MRSA 結膜炎.	あたらしい眼科	21(9)	1197-1198	2004
小泉範子, 外園千恵	培養角膜上皮移植の臨床経 験	眼科	46	1047-1055	2004
脇舛耕一、 外園千恵、 清水有紀子、 稲富勉、 佐野洋一郎、 西田幸二、 横井則彦、 木下 茂	角膜移植術後の角膜感染症 に関する検討.	日眼会誌	108	354-358	2004