

Toxic epidermal necrolysis (TEN) 診断基準 2005

中毒性表皮壊死症

概念

広範囲な紅斑と、全身の 10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。

主要所見 (必須)

1. 体表面積の 10%を越える水疱、表皮剥離・びらんなどの表皮の壊死性障害。
2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
5. 粘膜疹を伴う。眼症状は、角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。

サブタイプの分類

- 1 型 : SJS 進展型 (TEN with spots)
- 2 型 : びまん性紅斑進展型 (TEN without spots)
- 3 型 : 特殊型

参考所見

治療等の修飾により、主要項目 1 の体表面積 10%に達しなかったものを不全型とする。

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 診断基準 2005

薬剤性過敏症症候群

概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2 から 3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。

主要所見

- 1) 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
- 2) 原因薬剤中止後も 2 週間以上遷延する
- 3) 38 度以上の発熱
- 4) 肝機能障害
- 5) 血液学的異常：a, b, c のうち一つ以上
 - a. 白血球増多 ($11000/\text{mm}^3$ 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5% 以上)
 - c. 好酸球増多 ($1500/\text{mm}^3$ 以上)
- 6) リンパ節腫脹
- 7) HHV-6 の再活性化

典型 DIHS : 1? 7 全て

非典型 DIHS : 1? 5 全て、ただし 4 に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

参考所見

1. 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は 2 週から 6 週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後にしばしば紅皮症に移行する。顔面の浮腫・紅斑、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。

4. HHV-6 の再活性化は、①ペア血清で HHV-6IgG 抗体価が 4 倍（2 管）以上の上昇、②血清（血漿）中の HHV-6DNA の検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6DNA の増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降（21 日以降で可能な場合も多い）の 2 点にすると確実である。
5. HHV-6 以外に、サイトメガロウイルス、EB ウィルス、HHV-7 の再活性化を認めることもある。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

SJS/TEN 重症度スコア判定

		スコア
① 粘膜疹		
眼病変	上皮の偽膜形成	1点
	上皮びらん	1点
	結膜充血	1点
口唇、口腔内	口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん	1点
	口唇にのみ血痂、出血を伴うびらん	1点
	血痂、出血を伴わないびらん	1点
陰部びらん		
② 皮膚の水疱、びらん 30% 以上		
	10-30 %	2点
	10% 未満	1点
③ 38°C以上の発熱		
1点		
④ 呼吸器障害		
1点		
⑤ 表皮の全層性壊死性変化		
1点		
⑥ 肝機能障害 (ALT>100)		
1点		

6点以上 重症 ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する

- 1) 眼球、眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) 瀰慢性紅斑進展型 TEN

6点未満 中等症

軽症は存在しない

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手術適応、重症度解析に関する研究
—培養粘膜上皮移植の実施、手術適応の検討—

分担研究者 坪田一男 慶応義塾大学医学部眼科学 教授

研究要旨 重症多形滲出性紅斑（以下スティーブンスジョンソン症候群）はウイルスや消炎鎮痛剤が原因と考えられる全身の皮膚粘膜が侵される重篤な疾患である。急性期には高熱にともない皮膚発疹、粘膜症状が生じ、眼症状では角結膜上皮や角膜上皮幹細胞の脱落に伴い、難治性の角膜上皮欠損を生じる。慢性期には涙腺組織の破壊や結膜杯細胞の減少による重症ドライアイをきたす。また、易感染性のため角膜潰瘍の発症や癒痕性角結膜組織による角膜被覆の悪化により、さらに視力低下を引き起こしやすく眼疾患として予後不良である。治療は角膜感染症の併発に留意しながら早期からの消炎により結膜の癒痕形成と瞼球癒着を抑制し、ドライアイの管理を行う。ドライアイに対し涙液保持を目的とした涙点閉鎖は眼表面の改善のみならず、視力の向上に期待できることが指摘されている。一方、癒痕性変化が高度の場合は、角膜上皮幹細胞不全を来すことで、不可逆的に視力が傷害される場合がある。幹細胞を含む培養粘膜上皮移植によって、一部症例で視力の改善が望まれる。今年度は、本術式の適応となる基準について検討をした。

A. 研究目的

重症ドライアイであるスティーブンスジョンソン症候群に対する涙点閉鎖は眼表面への涙液供給が可能となり、生体染色の改善が認められ、それとともに不快感、異物感、熱い感じ、羞明感、痛みなどの自覚症状も改善され、さらに、眼表面の改善にともない視力向上も期待できることは既に報告している。一方、重症ドライアイは眼を開け

ることにより急激に眼表面は乾き瞬間的には見えても、開瞼により視力は低下するため持続して見ることができない。このため通常の視力検査ではある程度の視力が出るものの、日常生活において著しい制限を受ける可能性がある。我々は昨年度、スティーブンスジョンソン症候群の視機能評価に、通常の視力検査ではなくて、実用視力をパラメーターとして用いた方がより正確な評

価ができることを報告した。視覚障害認定基準に実用視力を用いた場合、スティーブンスジョンソン症候群患者では視覚障害認定を取得できる、或はより等級が上の認定が受けられることが明らかとなり、この方法によりスティーブンスジョンソン症候群患者に対してさらに救済の道が開かれる可能性が示唆された。本年度は、適正な視力評価の元でも、重度な視力障害を来した症例に対して、培養粘膜上皮シート移植を行う基準について検討を行った。

B. 研究方法

我々の施設で行われた幹細胞移植を retrospective に分析し、培養粘膜上皮移植を含む、幹細胞移植の成績を左右する因子を分析した。これらの、結果をふまえて実用視力・一般視力が低下した症例に対して、培養粘膜上皮シート移植の適応を検討した。また、結膜病変によって将来的に角膜障害、視力低下を来す可能性のある症例も含めて検討をした。5症例のスティーブンスジョンソン症候群患者に対して、自己口腔粘膜培養上皮シート移植を行った。症例の内訳は、男性4名、女性1名であり、平均年齢は 52 ± 15.5 歳だった。症例のシルマー値、涙液クリアランスを表1に示す。全例口腔外科的な異常を有さない症例であり、採取した自己口腔粘膜を酵素処理して細胞を回収した。さらに、羊膜を基質に、自己血清下にて培養した。

培養口腔粘膜シート移植部位は、角膜

のみが2例、球結膜のみが1例、そして角結膜が2例であった。術後は、ステロイド点眼、抗菌剤点眼にて経過観察をし、上皮化の状態、視力、眼圧などの推移を観察した。

C. 研究結果

全症例で重層化した口腔粘膜上皮シートが作成できた。手術中の合併症はなく、全例6ヶ月以上経過観察をした術後も安定した上皮が得られている。術前後の視力を表2に示すが、5例中4例で2段階以上の視力改善が認められた。遷延性上皮欠損、角膜潰瘍、瞼球癒着などの上皮合併症は見られなかった。1例において術後に高眼圧症を認めたが、点眼にて軽快した。

D. 考察

スティーブンスジョンソン症候群は、自己免疫疾患であるため、同種移植の適応は慎重に考えるべきである。自己組織が用いられれば拒絶反応の心配もなく、片眼性の熱傷・化学傷では良好な成績が得られてきた。しかしながら、スティーブンスジョンソン症候群は両眼性であるため、自己角膜幹細胞を採取するのは不可能である。一方で、口腔粘膜から粘膜上皮シート作成することで、自己組織からの細胞シートが可能である。今回手術となった症例では、全例に比較的健康的な口腔粘膜が残っていたため、手術が可能であった。一方で、涙液機能が全く残っていない症例の術後成績が不良で

あるため、一定の涙液機能が残っていることも必要であると考えられた。長期成績については今後さらに経過観察を必要とする。

E. 結論

スティーブンスジョンソン症候群に培養口腔粘膜上皮移植を施行する際には、比較的健全な口腔粘膜が残っていることと、涙液機能が温存されている必要がある。同種組織を用いる場合には、より適応を慎重に選ぶ必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 17 年度）

1. 論文発表

英語論文

1. Asano-Kato N, Fukagawa K, Okada N, Kawakita T, Takano Y, Dogru M, **Tsubota K**, Fujishima H. TGF-beta1, IL-1beta, and Th2 cytokines stimulate vascular endothelial growth factor production from conjunctival fibroblasts. *Exp Eye Res.* 80(4):555-560, 2005.
2. Asano-Kato N, Fukagawa K, Okada N, Dogru M, **Tsubota K**, Fujishima H. Trypsin increases proliferative activity of human conjunctival fibroblasts through protease-activated receptor-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46(12):4622-4626, 2005.
3. Dogru M, Asano-Kato N, Tanaka M, Igarashi A, Shimmura S, Shimazaki J, Okada N, Takano Y, Fukagawa K, **Tsubota K**, Fujishima H. Ocular Surface and MUC5AC Alterations in Atopic Patients with Corneal Shield Ulcers. *Curr Eye Res.* 30(10):897-908, 2005.
4. Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, Tanaka M, Igarashi A, Takano Y, Fukagawa K, Shimazaki J, **Tsubota K**, Fujishima H. Atopic Ocular Surface Disease: Implications on Tear Function and Ocular Surface Mucins. *Cornea.* 24(8 Suppl 1):S18-S23, 2005.
5. Dogru M, Stern ME, Smith JA, Foulks GN, Lemp MA, **Tsubota K**. Changing trends in the definition and diagnosis of dry eyes. *Am J Ophthalmol.* 140(3):507-508. No abstract available, 2005.
6. Dogru M, **Tsubota K**. Current concepts in ocular surface reconstruction. *Semin Ophthalmol.* 20(2):75-93, 2005. Review.
7. Dogru M, **Tsubota K**. Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol.* 140(2):305-306, 2005.
8. Fujishima H, Fukagawa K, Okada N, Takano Y, **Tsubota K**, Hirai H, Nagata K, Matsumoto K, Saito H. Prostaglandin D2 Induces Chemotaxis in Eosinophils Via Its Receptor CRTH2 and Eosinophils May Cause Severe Ocular Inflammation in Patients With Allergic Conjunctivitis. *Cornea.* 24(8 Suppl 1):S66-S70, 2005.
9. Higa K, Shimmura S, Miyashita H, Shimazaki J, **Tsubota K**. Melanocytes in the corneal limbus interact with K19-positive basal epithelial cells. *Exp Eye Res.* 81(2):218-223, 2005.
10. Higa K, Shimmura S, Shimazaki J, **Tsubota K**. Hyaluronic acid-CD44 interaction mediates the adhesion of lymphocytes by amniotic membrane

- stroma. *Cornea*. 24(2):206-212, 2005.
11. Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M, Goto E, **Tsubota K**. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 139(2):253-258, 2005.
 12. Kojima T, Dogru M, Matsumoto Y, Goto E, **Tsubota K**. Tear film and ocular surface abnormalities after eyelid tattooing. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 21(1): 69-71, 2005.
 13. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, **Tsubota K**. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: A prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 139(2):242-246, 2005.
 14. Miyashita H, Shimmura S, Kobayashi H, Taguchi T, Asano-Kato N, Uchino Y, Kato M, Shimazaki J, Tanaka J, **Tsubota K**. Collagen-immobilized poly (vinyl alcohol) as an artificial cornea scaffold that supports a stratified corneal epithelium. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 76B:56-63, 2005.
 15. Okada N, Fukagawa K, Takano Y, Dogru M, **Tsubota K**, Fujishima H, Matsumoto K, Nakajima T, Saito H. The implications of the upregulation of ICAM-1/VCAM-1 expression of corneal fibroblasts on the pathogenesis of allergic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 46(12):4512-4518, 2005.
 16. Onguchi T, Takano Y, Dogru M, **Tsubota K**, Shimazaki J. Clinical evaluation of the accuracy of intraocular pressure measurement by Tono-Pen XL in eyes with amniotic membrane patching. *Am J Ophthalmol*. 139(3):570-571, 2005.
 17. Shimmura S, Miyashita H, Konomi K, Shinozaki N, Taguchi T, Kobayashi H, Shimazaki J, Tanaka J, **Tsubota K**. Transplantation of corneal endothelium with Descemet's membrane using a hydroxyethyl methacrylate polymer as a carrier. *Br J Ophthalmol* 89(2):134-137, 2005.
 18. Shimmura S, Shimazaki J, Omoto M, Teruya A, Ishioka M, **Tsubota K**. Deep lamellar keratoplasty (DLKP) in keratoconus patients using viscoadaptive viscoelastics. *Cornea*. 24(2):178-181, 2005.
 19. Shiraishi K, Tsuzaka K, Yoshimoto K, Kumazawa C, Nozaki K, Abe T, **Tsubota K**, Takeuchi T. Critical role of the fifth domain of E-cadherin for heterophilic adhesion with alphaEbeta7, but not for homophilic adhesion. *J Immunol*. 175(2):1014-1021, 2005.
 20. Takahashi Y, Igaki M, Suzuki A, Takahashi G, Dogru M, **Tsubota K**. The effect of periocular warming on accommodation. *Ophthalmology*. 112(6):1113-1118, 2005.
 21. Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, **Tsubota K**, Bryce TJ. Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol*. 89(7):803-805, 2005.
 22. Yoshida S, Shimmura S, Shimazaki J, Shinozaki N, **Tsubota K**. Serum-free spheroid culture of mouse corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 46(5):1653-1658, 2005.
2. 学会発表
 1. 第29回角膜カンファランスで発表
TSAS, 実用視力計を用いたドライアイ患者の見え方の評価.
 2. 第29回角膜カンファランスで発表
口腔粘膜培養上移植後のバリアー機能の

評価.

3. 第59回臨床眼科学会で発表

3. その他：なし

スティーブンスジョンソン症候群 (SJ) における実用視力と臨床所見、VFQ25.

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

表 1. 各症例の涙液機能

症例	シルマー	クリアランス	TFI
1	15	8	120
2	13	2	26
3	0	8	0
4	3	8	24
5	2	8	16

表 2. 各症例の術前後視力

症例	術前	術後
1	0.05	0.2
2	手動弁	0.02
3	手動弁	手動弁
4	0.03	0.2
5	0.01	0.2

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非常に良好である。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、角膜びらんの遷延が起こり、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、その経過は良好なものとはいえない。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 3 症例に対し、培養角膜上皮シート移植を施行した。3 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、培養上皮シートの生着は良好であり、炎症所見も極めて軽度、視力も著明に改善している。また、現在術後平均経過観察期間は 12.3 ヶ月(9～16 ヶ月)であるが、拒絶反応は認められず、経過中も難治性感染は認められていない。

D. 考察

重症多形滲出性紅斑の眼表面再建術においては、術後早期に健全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

過に影響を与えう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今後も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. Atsuko Toshino, Atsushi Shiraishi, Atsushi Suzuki, Wei Zhang, Toshio Kodama
Yuichi Ohashi: Expression of keratinocyte transglutaminase in cornea of vitamin A-deficient rats. **Curr Eye Res.** 30:731-739, 2005..
2. Atsuko Toshino, Toshihiko Uno, **Yuichi Ohashi**, Naoyuki Maeda, Tetsuro Oshika
Transient keratectasia caused by intraocular pressure elevation after laser in situ keratomileusis. **J Cataract Refract Surg** 31:200-204, 2005.
3. Takashi Suzuki, Yoshiaki Kawamura, Toshihiko Uno, **Yuichi Ohashi**, Takayuki

Ezaki: Prevalence of Staphylococcus epidermidis strains with biofilm-forming ability in isolates from conjunctiva and facial skin. **Am J Ophthalmol** 40:844-850, 2005

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

培養粘膜上皮シート作成技術の開発

分担研究者 小泉範子 同志社大学研究開発推進機構 助教授

研究要旨 重症多形滲出性紅斑に対する培養粘膜上皮シート移植術の治療成績の向上を目指して、角膜上皮幹細胞培養における基質の検討を行った。現在京都府立医科大学で作成している羊膜上皮を搔爬した羊膜基質(上皮なし羊膜)と、近年角膜上皮幹細胞を温存する可能性が示唆されている羊膜上皮付きの羊膜基質(上皮あり羊膜)を用いてヒト角膜上皮幹細胞を cell-suspension 法によって培養した。その結果、上皮なし羊膜を用いた場合には重層化、分化した角膜上皮シートを作成することが可能である一方で、上皮あり羊膜を用いた場合には cell-suspension 法では重層化した角膜上皮シートを作成できないことが明らかとなった。本研究結果より、重症多形滲出性紅斑に対する眼表面再建術に用いる培養角膜上皮シート作成の基質として、上皮なし羊膜が適していると考えられた。

A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑における眼合併症では、眼表面の炎症が遷延して角膜上皮幹細胞の障害や角膜上への結膜侵入などを生じ、重篤な視力低下を生じる。近年羊膜を基質とした培養粘膜上皮シート移植(培養角膜上皮シート移植および培養口腔粘膜上皮シート移植)による良好な結果が報告されている。京都府立医科大学では、粘膜上皮培養の基質として羊膜上皮を搔爬して基底膜を露出させた羊膜上皮なしの羊膜(上皮なし羊膜)を用いており、良好な臨床成績が得られているが、その一方で explant 法を用いた細胞培養研究により、羊膜上皮をつけたままの羊膜(上皮あり羊膜)

に角膜上皮幹細胞を温存する効果があり、眼表面再建術のための培養粘膜上皮シートの基質として優れている可能性があることが報告されている (Grueterich M et al. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002)。今回我々は、重症多形滲出性紅斑に対してより有用で安全な培養粘膜上皮シート作成法を開発するため、上皮あり羊膜と上皮なし羊膜を基質としてヒト角膜輪部上皮培養を cell-suspension 法で培養し、作成したシートの形態学的な観察と基質と角膜上皮シートの接着に関する検討を行った。

B. 研究方法

-80°Cで1ヶ月以上凍結保存した後に自然解凍し、0.02%EDTA処理と機械的搔爬により羊膜上皮細胞を除去して上皮なし羊膜を作成した。ヒト角膜輪部組織から角膜上皮幹細胞をDispaseを用いて回収した後に細胞懸濁液を作成し、上皮ありおよび上皮なし羊膜を基質としてcell-suspension法によって培養した。3T3細胞との共培養およびair-liftingを行い、重層化した角膜上皮シートの作成を試みた。4週間培養後に、培養角膜上皮シートの光学顕微鏡および電子顕微鏡による観察を行い、基底膜に関連するcollagen type-VII、integrin- α 6、- β 4、laminin 5の免疫組織学的検討を行った。

C. 研究結果

上皮なし羊膜の上で作成した培養角膜上皮シートは4-5層に重層化して形態学的に分化しており、角膜上皮細胞間および角膜上皮細胞と基底膜との間に良好な接着を形成していた。一方、上皮あり羊膜の上で培養した培養角膜上皮シートは重層化が不良で角膜上皮細胞間および角膜上皮細胞と基底膜との十分な接着が形成されていなかった。基底膜におけるcollagen type-VII、integrin- α 6、- β 4、laminin 5の発現には差が認められなかった。

D. 考察

重症多形滲出性紅斑における角膜障害では、重症ドライアイや眼瞼縁や睫毛の異常を伴っており、培養粘膜上皮シート移植後の移植上皮の障害や上皮欠損がしばしば問題となる。

上皮なし羊膜を基質として作成した培養角膜上皮シートでは、分化して重層化した細胞シートを作成することが可能であり、移植後の上皮接着率や上皮障害の発症予防に有利であると考えられる。上皮あり羊膜には角膜上皮幹細胞を温存する可能性があることが近年報告されているが、京都府立医科大学において確立したcell-suspension法を用いた培養法では上皮あり羊膜の上では移植可能な培養角膜上皮シートを作成することはできなかった。

E. 結論

現在、京都府立医科大学で行っているCell-suspension法を用いた角膜上皮細胞培養の基質として、組織学的構造や細胞と基質との接着の観点からは羊膜上皮を搔爬した上皮なし羊膜が適していると考えられた。今後は培養粘膜上皮シートにおける幹細胞の温存や純化に有益な細胞培養法および基質の開発が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成17年度）

1. 論文発表

英語論文

1. Cooper LJ, Kinoshita S, German M, Koizumi N, Nakamura T, Fullwood NJ. An investigation into the composition of amniotic membrane used for ocular surface reconstruction. *Cornea*. 24

(6):722-9, 2005.

2. Inatomi T, Nakamura T, **Koizumi N**, Sotozono C, Kinoshita S. Current concepts and challenges in ocular surface reconstruction using cultivated mucosal epithelial transplantation. *Cornea*. 24(8 Suppl):S32-S38, 2005.

日本語論文

なし

2. 学会発表

1. Tanioka H, Kawasaki S, Yamasaki K, Inatomi T, **Koizumi N**, Nakamura T, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S. Establishment of a Cultivated Human Conjunctival Epithelium as an Alternative Tissue Source for Autologous Corneal

Epithelia Transplantation. 2005 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2005.5.5.

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
Cooper LJ, <u>Kinoshita S</u> , German M, <u>Koizumi N</u> , Nakamura T, Fullwood NJ	An investigation into the composition of amniotic membrane used for ocular surface reconstruction.	Cornea.	24 (6)	722-9	2005
Ueta M, Hamuro J, Kiyono H, <u>Kinoshita S</u>	Triggering of TLR3 by polyI:C in human corneal epithelial cells to induce inflammatory cytokines.	Biochem Biophys Res Commun	331	285-294	2005
Ueta M, Hamuro J, Yamamoto M, Kaseda K, Akira S, <u>Kinoshita S</u>	Spontaneous Ocular Surface Inflammation and Goblet Cell Disappearance in I κ B ζ Gene-Disrupted Mice.	Invest Ophthalmol Vis Sci	46	579-588	2005
Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda K, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, Fukata M, Ishibashi T, Harada M, <u>Kinoshita S</u>	Characterization and distribution of bone-marrow derived cells in mouse cornea.	Invest Ophthalmol Vis Sci	46	497-503	2005
Kawasaki S, Tanioka H, Yamazaki K, Cannon CJ, <u>Kinoshita S</u>	Expression and tissue distribution of p63-isoforms on human ocular surface epithelia.	Exp Eye Res.	82(2)	293-9.	2006
Cannon CJ, Nakamura T, Quantock AJ, <u>Kinoshita S</u>	The persistence of transplanted amniotic membrane in corneal stroma.	Am J Ophthalmol.	141(1)	190-2	2006
Nakamura T, Ang LPK, Rigby H, Sekiyama E, Inatomi T, <u>Sotozono C</u> , Fullwood NJ, <u>Kinoshita S</u>	The use of autologous serum in the development of corneal and oral epithelial equivalents in patients with Stevens Johnson syndrome.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	47	909-916	2006

Inatomi T, Nakamura T, <u>Koizumi N</u> , <u>Sotozono C</u> , <u>Kinoshita S</u> .	Current concepts and challenges in ocular surface reconstruction using cultivated mucosal epithelial transplantation.	Cornea.	24(8 Suppl):	S32-S38	2005
Hisata K, Kuwahara-Arai K, Yamamoto M, Ito T, Nakatomi Y, Cui L, Baba T, Terasawa M, <u>Sotozono C</u> , Kinoshita S, Yamashiro Y, Hiramatsu K	Dissemination of Methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children.	J Clin Microbiol	43	3364-3372	2005
Inatomi T, Nakamura T, <u>Koizumi N</u> , <u>Sotozono C</u> , Yokoi N, <u>Kinoshita S</u> .	Mid-term results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation.	Am J Ophthalmol	141(2)	267-275	2006
Tokumaru S, Sayama K, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Yahata Y, Dai X, Tohyama M, Yang L, Yoshimura A, <u>Hashimoto K</u>	SOCS3/CIS3 negative regulation of STAT3 in HGF-induced keratinocyte migration. Biochem	Biophys Res Commun.	327	100-5	2005
Ishii K, Harada R, Matsuo I, Shirakata Y, <u>Hashimoto K</u> , Amagai M	In vitro keratinocyte dissociation assay for evaluation of the pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgG autoantibodies in pemphigus vulgaris.	J Invest Dermatol	124	939-46	2005
Hanakawa Y, Shirakata Y, Nagai H, Yahata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, Tohyama M, Sayama K, <u>Hashimoto K</u>	Cre-loxP adenovirus-mediated foreign gene expression in skin-equivalent keratinocytes.	Br J Dermatol	152	1391-2	2005

Shirakata Y, Kimura R, Nanba D, Iwamoto R, Tokumaru S, Morimoto C, Yokota K, Nakamura M, Sayama K, Mekada E, Higashiyama S, and <u>Hashimoto K</u>	Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing.	J Cell Sci	118	2363-2370	2005
Sayama K, Komatsuzawa H, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Ouhara K, Tokumaru S, Dai X, Tohyama M, Ten Dijke P, Sugai M, Ichijo H, <u>Hashimoto K</u>	New mechanisms of skin innate immunity: ASK1-mediated keratinocyte differentiation regulates the expression of β -defensins, LL37, and TLR2.	Eur J Immun	35	1886-1895	2005
Yang L, Shirakata Y, Tamai K, Dai X, Hanakawa Y, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Shirai shi K, Nagai H, Wang X, Murakami S, Sayama K, Kaneda Y, <u>Hashimoto K</u>	Microbubble-enhanced ultrasound for gene transfer into living skin equivalents.	J Dermatol Sci	40	105-114	2005

Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Konomatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y, Yahata Y, Dai X, Tohyama M, Nagai H, Yang L, Higashiyama S, Yoshimura A, Sugai M, Hashimoto K	Induction of keratinocyte migration via transactivation of the EGF receptor by the anti-microbial peptide LL-37.	J Immunol	175	4662-8	2005
Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Kimura H, Tohyama M, Hashimoto K , Iizuka H.	Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation.	J Dermatol	32	278-81	2005
Shushakova N, Tkachuk N, Dangers M, Tkachuk S, Park JK, Zwirner J, Hashimoto K , Haller H, Dumler I	Urokinase-induced activation of the gp130/Tyk2/Stat3 pathway mediates a pro-inflammatory effect in human mesangial cells via expression of the anaphylatoxin C5a receptor.	J Cell Sci	118	2743-53	2005
Gu F, Hata R, Ma YJ, Tanaka J, Mitsuda N, Kumon Y, Hanakawa Y, Hashimoto K , Nakajima K, Sakanaka M	Suppression of Stat3 promotes neurogenesis in cultured neural stem cells.	J Neurosci Res	81	163-71	2005
Komine M, Kakinuma T, Kagami S, Hanakawa Y, Hashimoto K , Tamaki K	Mechanism of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17 production and its modulation by roxithromycin.	J Invest Dermatol	125	491-8	2005

Ouhara K, Komatsuzawa H, Yamada S, Shiba H, Fujiwara T, Ohara M, Sayama K, Hashimoto K , Kurihara H, Sugai M.	Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, (beta)-defensins and LL37, produced by human epithelial cells.	J Antimicrob Chemother	55	888-96	2005
Asano-Kato N, Fukagawa K, Okada N, Kawakita T, Takano Y, Dogru M, Tsubota K , Fujishima H.	TGF-beta1, IL-1beta, and Th2 cytokines stimulate vascular endothelial growth factor production from conjunctival fibroblasts.	Exp Eye Res	80(4)	555-560,	2005.
Asano-Kato N, Fukagawa K, Okada N, Dogru M, Tsubota K , Fujishima H.	Tryptase increases proliferative activity of human conjunctival fibroblasts through protease-activated receptor-2.	Invest Ophthalmol Vis Sci	46(12)	4622-4626	2005
Dogru M, Asano-Kato N, Tanaka M, Igarashi A, Shimamura S, Shimazaki J, Okada N, Takano Y, Fukagawa K, Tsubota K , Fujishima H.	Ocular Surface and MUC5AC Alterations in Atopic Patients with Corneal Shield Ulcers.	Curr Eye Res	30(10)	897-908	2005
Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, Tanaka M, Igarashi A, Takano Y, Fukagawa K, Shimazaki J, Tsubota K , Fujishima H.	Atopic Ocular Surface Disease: Implications on Tear Function and Ocular Surface Mucins.	Cornea	24(8 Suppl 1)	S18-S23	2005
Dogru M, Stern ME, Smith JA, Foulks GN, Lemp MA, Tsubota K .	Changing trends in the definition and diagnosis of dry eyes.	Am J Ophthalmol	140(3)	507-508	2005
Dogru M, Tsubota K .	Current concepts in ocular surface reconstruction.	Semin Ophthalmol	20(2)	75-93	2005

Dogru M, <u>Tsubota K.</u>	Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency.	Am J Ophthalmol	140(2)	305-306	2005
Fujishima H, Fukagawa K, Okada N, Takano Y, <u>Tsubota K.</u> , Hirai H, Nagata K, Matsumoto K, Saito H.	Prostaglandin D2 Induces Chemotaxis in Eosinophils Via Its Receptor CRTH2 and Eosinophils May Cause Severe Ocular Inflammation in Patients With Allergic Conjunctivitis.	Cornea	24(8 Suppl 1)	S66-S70	2005
Higa K, Shimamura S, Miyashita H, Shimazaki J, <u>Tsubota K.</u>	Melanocytes in the corneal limbus interact with K19-positive basal epithelial cells.	Exp Eye Res	81(2)	218-223	2005
Higa K, Shimamura S, Shimazaki J, <u>Tsubota K.</u>	Hyaluronic acid-CD44 interaction mediates the adhesion of lymphocytes by amniotic membrane stroma	Cornea	24(2)	206-212	2005
Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M, Goto E, <u>Tsubota K.</u>	The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes.	Am J Ophthalmol	139(2)	253-258	2005
Kojima T, Dogru M, Matsumoto Y, Goto E, <u>Tsubota K.</u>	Tear film and ocular surface abnormalities after eyelid tattooing.	Ophthalm Plast Reconst r Surg	21(1)	69-71	2005
Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, <u>Tsubota K.</u>	The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: A prospective randomized case-control study.	Am J Ophthalmol	139(2)	242-246	2005
Miyashita H, Shimamura S, Kobayashi H, Taguchi T, Asano-Kato N, Uchino Y, Kato M, Shimazaki J, Tanaka J, <u>Tsubota K.</u>	Collagen-immobilized poly (vinyl alcohol) as an artificial cornea scaffold that supports a stratified corneal epithelium.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater	76B	56-63	2005