

厚生労働科学研究 研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

難治性眼表面疾患に対する  
培養粘膜上皮幹細胞シート移植術の開発に関する研究

平成16－18年度 総合研究報告書

主任研究者 木下 茂

平成19（2007）年 4月

## 目 次

### I. 総合研究報告

難治性眼表面疾患に対する培養粘膜上皮幹細胞シート移植術の開発に関する研究 ----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 17

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 22

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
総合研究報告書  
「難治性眼表面疾患に対する培養粘膜上皮移植術の開発に関する研究」

主任研究者 木下 茂 京都府立医科大学眼科 教授

研究要旨

角膜上皮幹細胞が高度に傷害されて生じる難治性眼表面疾患では、有効な治療法が未だに開発されていない。本研究では、当疾患に対する再生医学的治療法の開発を主目的として、拒絶反応の危険性のない自己口腔粘膜上皮幹細胞を用いた眼表面再建術の開発を検討した。具体的には、最新の組織工学・培養技術・分子生物学的手法を用い、また安全性かつ倫理的側面に配慮し、細胞レベルから実際の臨床応用にいたる幹細胞を用いた再生医療技術を多角的・包括的に検討・開発した。

(分担研究者)

坪田一男 慶応義塾大学眼科  
教授

橋本公二 愛媛大学皮膚科  
教授

島崎 潤 東京歯科大学眼科  
教授

中村隆宏 同志社大学再生医療センター  
講師

A. 研究目的

外界からの情報の大部分を担う眼球の中で、角膜をはじめとする眼表面は、物理学的にも生物学的にも極めて重要な組織と位置づけることができる。特に角膜上皮幹細胞が高度に傷害されて生じる難治性眼表面疾患では、有効な治療法が未だに開発されていないために、重度の視覚障害者が国内外に数多く生じている。これまでアロ組織による角膜上皮移植術が開発され

てはきたが、術後の拒絶反応、感染症の問題が臨床成績に大きく影響しているのが現状である。そこで本研究では、オート組織による移植法を開発を目指し、角膜上皮の代用となる粘膜上皮幹細胞を用いた新規の眼表面再建術の開発を探索する。具体的には、その細胞生物学的特徴、臨床的効果等を考慮して、自己の口腔粘膜上皮幹細胞を用いることを念頭に、1) これまでの培養口腔粘膜上皮移植の基礎および臨床的側面の課題を明らかにする、2) 口腔粘膜上皮幹細胞に関する細胞生物学的知見を集積する、次に得られた情報をもとに、3) 最新の細胞培養技術と組織工学の導入により、口腔組織より純化した口腔粘膜上皮幹細胞シート移植術及びその保存技術を開発する、また4) 培養過程で使用する血清やフィーダー細胞、培養基質の課題を含め、培養上皮幹細胞移植の安全性・倫理面に配慮した移植法の確立を目指し、その基礎的研究を施行することを大きな柱とする。上述の研究計画

が遂行できれば、多くの視覚障害者を救済するという国家厚生行政に大きく貢献するものと確信する。

## B. 研究方法

### 1) 培養口腔粘膜上皮移植術の臨床応用に関する評価の確立

難治性眼表面疾患（Stevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡、熱化学外傷など）に対する培養粘膜上皮幹細胞シート移植術の開発に向けて、基礎および臨床的側面からその安全性、倫理的側面を考慮し、かつ臨床的効果が高い治療法を確立する必要性がある。我々は、本研究目的を遂行するためのアプローチとしてまず、移植に使用する細胞集団に関しての細胞生物学的な特性を理解する必要性があると考え、上皮幹細胞に代表される増殖・分化能の高い細胞群に関する知見を研究対象とした。また、幹細胞ニッチを含めた培養環境の整備の必要性についても考慮した。さらに、培養時の安全性や倫理的課題、培養基質の安全性についても検討を加えた。これら一連の研究課題を遂行するにあたり、まず当科で開発してきたこれまでの培養口腔粘膜上皮移植術の基礎および臨床結果を中長期的に再評価し、本術式の問題点、課題等を明らかにした。さらに、難治性眼表面疾患において、白内障や角膜実質混濁が併発している症例では、培養上皮シートによる眼表面の再建のみでは視力回復困難である。そこで我々は、眼内手術用器具を駆使し、より安全な白内障同時手術法を開発した。また、実質混濁症例では、一期的に培養口腔粘膜上皮を施行して眼表面を安定化させ、その後、角膜実質混濁部を全層角膜移植術で置換する術

式を開発し、その中長期的な臨床成績の評価を行った。最後に、これまでの培養口腔粘膜上皮移植後に、移植したシートの生物学的な特徴として、シート下の表層性血管新生が挙げられる。培養角膜上皮移植時にはこのような現象は観察されないため、移植後血管新生の原因としては、培養口腔粘膜上皮シートの固有の性質と推察される。そこで、培養角膜上皮シート並びに培養口腔粘膜上皮シートにおける血管新生関連因子の発現の有無を網羅的に検討した。

### 2) 口腔粘膜上皮幹細胞に関する基礎的研究

培養上皮移植術の発展的な課題としては、移植に用いる培養上皮シートの生物学的特性を高める必要性があり、使用する細胞ソースを幹細胞に純化することができれば理想的である。表皮をはじめとする種々の上皮細胞の細胞生物学的研究により、口腔粘膜上皮にもさまざまな分化度をもった細胞群が存在すると予想されるが、口腔粘膜上皮幹細胞に関する知見は極めて乏しく、その細胞生物学的特性はほとんど解析されていなかった。本研究では、培養口腔粘膜上皮幹細胞移植術の開発を念頭に、口腔粘膜上皮幹細胞の生物学的特性の解析を検討した。具体的には、皮膚の表皮細胞（PNAS 1987）や角膜上皮細胞（JCB 1999）で報告されている単一細胞レベルでの幹細胞研究手法（clonal analysis）に従い、細胞の*in vitro*における増殖能により細胞のキャラクターを選別するsingle cell clonal analysisを施行した。学内の研究審査委員会の承諾のもと、正常ボランティアより口頭および文書で同意を得た後、抜歯時に得

られる口腔粘膜を採取した。酵素的処理により口腔粘膜上皮細胞浮遊液を作成した。フィーダー細胞としてはマイトマイシンC処理した3T3細胞を使用した。単一細胞を播種後、1週間目におけるコロニー形成率により細胞をholoclone (95% $\lt$ , stem cell), meroclone (5-95%, young TA cell), paraclone (5% $\gt$ , TA cell)に選別した。各細胞群のp75の発現レベルをリアルタイムPCR、免疫染色法を用いて解析した。次に、セルソーティングによるp75 (+) 細胞群の生物学的特性の検討した。MACS (magnetic cell sorting) を用いて、細胞表面抗原マーカーであるp75に対する抗体を利用して、p75 (+) およびp75 (-) の細胞集団をそれぞれ抽出した。それぞれの細胞群に対して、in vitroにおける細胞増殖能、コロニー形成能をBrdU proliferation assay、CFEを用いて解析した。また3次元組織構築能に関しては、羊膜基質上に各細胞群を播種し、約2週間培養した。

### 3) 培養口腔粘膜上皮幹細胞移植術の開発に関する基礎的研究

羊膜を用いた難治性眼表面疾患に対する培養粘膜上皮移植術は、細胞源としてドナー角膜、自己角膜あるいは口腔粘膜からの前駆細胞が用いられている。一方で、安全面で問題となっているのが重層化に必要とされる異種フィーダー細胞の使用である。現在では、マウス由来の3T3細胞を用いるのが一般的となっている。将来的にヒト由来細胞をフィーダーとして用いることを視野に、我々の施設で分離に成功したマウス角膜実質幹細胞をフィーダー細胞として用いることが可能かを検証した。

### 4) 培養口腔粘膜上皮幹細胞シートの開発における安全性に関する基礎的研究

現在の培養上皮シート作成の操作過程では、ウシ胎児血清 (FBS) を使用するのが世界的に主流である。しかしながら可能であればヒト自己血清 (AS) を用いるほうが安全性が担保され理想的である。本研究では、粘膜上皮幹細胞シートの開発を念頭に、その培養操作過程での安全性や倫理的課題を克服するため、ヒト自己血清を用いた培養粘膜上皮細胞シート移植術の開発を検討した。また、その臨床応用においても、従来のウシ胎児血清と同等の臨床効果を示すかどうかを考察した。さらに、自己血清を用いた多施設臨床試験においても、培養上皮移植システムの有効性を検討した。具体的には、学内の研究審査委員会の承認のもと、難治性眼表面疾患に対して自己血清を用いたアロ培養角膜上皮移植

(9症例、平均年齢51歳、最長観察期間20ヶ月)、自己培養口腔粘膜上皮移植(10症例、平均年齢57歳、最長観察期間19ヶ月)をそれぞれ施行した。また、多施設臨床試験では、各大学の倫理委員会の承認後、アロ培養角膜上皮移植の多施設臨床試験を施行した。参加施設は東京歯科大学眼科、愛媛大学眼科および京都府立医科大学眼科の3施設であった。京都府立医科大学眼科内で作成した自己血清を用いた培養角膜上皮シートを37度下で輸送し、各施設で臨床応用した

### 5) 培養口腔粘膜上皮幹細胞移植術における基質の開発に関する研究

現在報告されている培養粘膜上皮細胞シート移植術の安全性・倫理的問題点としては、滅菌操作が行われていな

い羊膜を使用している点である。本研究では、臨床的にも高いレベルでの培養粘膜上皮幹細胞移植術の開発を念頭に置いて、その基質の倫理的課題を克服するため、安全性・倫理面に配慮した滅菌操作可能な乾燥羊膜を開発を検討した。口頭、および文書による同意を得た後、感染症フリーの妊婦より帝王切開時に羊膜を採取した。採取した羊膜は清潔操作下でEDTAに浸漬後、上皮細胞を除去した。その後、真空凍結乾燥機にて羊膜を凍結乾燥処理した。作成した乾燥羊膜は、直ちに真空パック下にて $\gamma$ 線滅菌処理(25KGy)を行った。次に、滅菌操作された乾燥羊膜の培養基質としての適性を検討するため、乾燥羊膜を基質に用いた培養角膜上皮シートを作成した。日本白色家兎より角膜を無菌的に採取して上皮細胞を分離し、細胞浮遊液を作成した。次に、カルチャーインサート上に羊膜上皮を搔爬した乾燥羊膜基質を貼付し、その上に採取した角膜上皮細胞を約2週間培養した。一方、輪部を含めた家兎角膜上皮を外科的に完全に除去し、眼表面疾患モデルを作成した。このモデルの眼表面を被覆している病的癒痕組織を除去後、作成した乾燥羊膜を基質に用いた培養角膜上皮シートを移植し、眼表面での生体適合性を観察した。移植後2日、10日後における角膜の透明性、上皮化のレベルを評価した。最終的に、作成した乾燥羊膜のヒト眼表面での生体適合性を検討する目的で、翼状片患者を対象に学内の研究審査委員会の承認のもと、乾燥羊膜移植術の臨床応用を施行した。対象は翼状片患者13例13眼。翼状片組織を除去後、露出した強膜上に10-0ナイロン糸を

用いて乾燥羊膜を移植した。移植後は細隙灯顕微鏡にて眼表面を観察した。

### C. 研究結果

#### 1) 自己培養口腔粘膜上皮移植の中長期成績

最終的に2006年6月までに施行した42症例45眼を対象に、自己培養口腔粘膜上皮移植術を施行した。光学的機能回復を目的としたものが30眼(67%)あり、疾患の内訳はSJS症候群13例15眼、熱・化学腐食6例7眼、眼類天疱瘡およびその類縁疾患は5例5眼、その他が3例3眼であった。年齢分布は7~74歳であった。学内歯科にて術前の口腔内の管理を厳密に行い、対象者から約2X2mmの口腔粘膜組織を採取した。酵素的処理にて口腔粘膜上皮細胞のみを分離し、羊膜上で約2週間培養した。培養過程では、3T3線維芽細胞との共培養、上皮分化誘導を促すair-lifting法を併用した。術式は、眼表面を被覆している病的癒痕組織を除去後、0.04%MMCで結膜下組織を処理し、19mm径の培養口腔粘膜上皮シートを用いて角膜表面もしくは結膜嚢を再建した。45眼中44眼(約98%)で、移植に耐えうる十分に重層化した培養口腔上皮シートが作成できた。眼表面再建術を行った30眼では、29眼で術後早期に完全な上皮生着が得られた。観察期間が3ヶ月以上の19眼における視力については、2段階以上の視力改善が12眼(63%)に認められ、視力は極めて安定していた(最長観察期間36ヶ月)。術後視力は既存する角膜混濁や内眼状態に大きく左右されるが、0.1以上の最高矯正視力を得た症例は19眼中7眼(37%)、さらに全症例での最高視力は0.6であ

り、難治性眼表面疾患であることを考慮すると、培養口腔粘膜上皮シート自体の光学特性が代用角膜上皮として临床上十分な機能を果たしていると考えられた。結膜嚢形成術を行った15眼では、全例で上皮生着と結膜嚢再建が得られたが、長期観察下での眼類天疱瘡2眼では、緩徐な結膜下組織の再増殖が認められた。培養口腔粘膜上皮シート移植では、培養角膜上皮幹細胞シート移植とは異なり、新生血管をほぼ全例の周辺部角膜に認めるが、術後6ヶ月以降で沈静化する傾向を示した。移植した培養上皮の性状をフルオレセイン染色で観察した結果、大部分の症例で punctate keratopathy 様の軽度の染色性が認められた。その他、経過観察を行った期間内では重篤な合併症は生じなかった。

白内障により視力回復が困難な症例に関して、培養口腔粘膜上皮移植術と同時に白内障手術を併用した。眼表面を被覆している癒痕組織を除去後、眼内の視認性がよければそのまま白内障手術を施行し、視認性が悪い場合は ICG 染色液、硝子体手術用の眼内照明装置を使用することにより安全に白内障手術を施行した。術後、白内障手術操作および挿入した眼内レンズに関連する合併症等は認められなかった。培養口腔上皮移植後、視力回復を目的に全層角膜移植術を施行した6症例に関しては、移植後全例で2段階以上の視力を回復し、最長観察期間21ヶ月においても眼表面は安定して再建された。

術後血管新生の病態に関する考察では、我々の臨床経験から培養角膜上皮シートは新生血管を誘発しないが、培養口腔粘膜上皮シートは新生血管

を誘発することがわかっている。そこで、眼表面上皮の血管新生関連因子に対する理解を深めるため、まずヒト角膜上皮細胞と結膜上皮細胞を採取して、主要な36の血管姿勢関連因子の発現を introduced amplified fragment length polymorphism (iAFLP) 法で比較し、その後、real-time PCR、*In situ* hybridization 法、免疫染色法、免疫電顕法で確認を行った。iAFLPの結果、thrombospondin-1 (TSP-1) の発現のみが角膜上皮において有意に亢進しており(図2)、この結果は real time PCR などで確認された。TSP-1 の局在は、角膜上皮基底細胞内基底側、角膜上皮下ボーマン膜に認めたが、結膜上皮には認めなかった。興味深いことに、培養角膜上皮シートには TSP1 の発現が確認されたが、培養口腔粘膜上皮シートにはその発現を認めなかった(図3)。単一の血管新生抑制因子の欠落では角膜血管新生は来たさないと報告もあり、角膜無血管は種々血管新生関連因子の発現バランスにより制御されていると推測されるが、主要血管新生抑制因子のひとつである TSP-1 が、培養口腔粘膜上皮シートには存在せず、角膜上皮シートに存在することは、TSP-1 が術後血管新生の病態に関与している可能性が示唆された。

## 2) 口腔粘膜上皮幹細胞

### —Clonal analysis と p75 の関連—

解析したクローンのうち、約23%が holoclone (stem cell) に分類される増殖能の極めて高い細胞群であった。Holoclone 細胞のオリジナルクローンは、paraclone, meroclone と比較し、比較的円形で均一化した形態をとり、小さい細胞集団から構成されていた。

リアルタイムPCRや免疫染色法においても、holocloneの細胞集団が他と比較しp75の発現レベルが有意に高かった。次に、MACSによりp75(+)およびp75(-)の細胞集団を抽出後、各細胞集団に対してBrdU cell proliferation assayを行った。その結果、p75(+)細胞集団は、*in vitro*において有意に高い細胞増殖能を示した。また、3T3細胞との共培養による、コロニー形成能でも、p75(+)細胞集団は、有意に高いCFEを示した。羊膜を基質に用いた*in vitro*における3次元組織構築能でも、p75(+)細胞集団は5-6層の重層化した培養上皮層を形成したのに対して、p75(-)の細胞集団では、単層の上皮層のみで、正常に分化増殖することが不可能であった。

3) 新規培養フィーダー細胞の検討  
培養過程で用いる新しいフィーダー細胞として、角膜実質幹細胞(COPs)の培養を検討した。浮遊培養系で10代以上継代したCOPs細胞を接着培養系に継代することで線維芽細胞に分化させた。マイトマイシンC処理を施したCOPs由来フィーダー細胞にヒト角膜上皮を共培養させた。COPsフィーダーを用いた上皮シートは3T3と同程度の重層化を示した。分化マーカーであるK3の発現はやや強い傾向が見られたが、Cx43、インテグリン $\beta$ 1、p63等の上皮幹細胞マーカーは同様の染色像を示した。

#### 4) 自己血清(AS)を用いた培養上皮移植術の開発

ASを用いて作成したアロ培養角膜上皮シート移植、自己培養口腔粘膜上皮移植では、いずれも移植48時間後には角膜全面は培養上皮で全て被覆され

ており、速やかに眼表面の消炎が得られた。アロ培養角膜上皮シート移植では経過観察中、上皮欠損が2例(22%)観察されたが、最終的には上皮修復し、全症例で術後2段階以上の視力向上が認められた。一方、自己培養口腔粘膜上皮移植では、経過観察中、重篤な合併症等は認められず、9例(90%)で術後2段階以上の視力向上が認められた。ASを用いた培養上皮シート移植の多施設臨床試験では、京都府立医科大学眼科においてASを用いて作成した培養角膜上皮シートを、3大学で臨床応用を施行した。2004年2月から2006年7月の間に全部で18症例施行し、移植後48時間の時点で17例(94%)で培養上皮シートの完全な生着を確認した。最終観察時の時点で15例(83%)で移植した上皮シートの良好な生着を認めた。

#### D. 考察

再生医学的手法による治療技術の開発は、これまでの角膜移植の歴史にも大きな変化をもたらした。特に角膜上皮をはじめとする眼表面の再建では、組織工学(Tissue engineering)の進歩により、必要とする細胞を少量採取して*in vitro*で培養上皮シートを作成後、*in vivo*へ移植する培養上皮移植術が、“cellular surgery”という新しい概念として確立されつつある。難治性眼表面疾患に対する培養口腔粘膜上皮移植は、自己組織による再建であり、拒絶反応等の危険性がない。よって術後に多量の免疫抑制剤を長期にわたり使用する必要性がなくなり、結果的に患者の身体的、精神的負担を軽減させることができることが大きな利点である。但し、この治療手法は



新しい概念であるため、基礎および臨床的なさまざまな角度から、その手術方法、有効性、適応範囲を厳密に規定する必要がある。上皮幹細胞移植開発へ向けての前段階と位置づけされる、これまで行われてきた培養口腔粘膜上皮移植術を基礎および臨床的側面から再評価をした結果、本術式は、角膜および結膜等の眼表面再建に有用であり、現在提唱されている難治性眼表面疾患に対する有効な外科的再建術の一つの手術法として一定のコンセンサスが得られた。

次に、培養上皮移植術の発展を考える上では、培養上皮シートの生物学的特性を高める必要性があり、使用する細胞ソースを選択的に幹細胞リッチにすることができれば理想的である。よって、上皮幹細胞移植術を開発する上では、幹細胞に対する生物学的特性を詳しく把握する必要がある。口腔内の粘膜上皮にはさまざまな分化度をもった細胞群が存在すると予想されるが、これまで口腔粘膜上皮幹細胞に関する知見は極めて乏しく、その細胞生物学的特性はほとんど解析されていなかった。本研究で皮膚の表皮細胞 (PNAS 1987) や角膜上皮細胞 (JCB 1999) で報告されている単一細胞レベルでの幹細胞研究手法 (clonal analysis) に従い、口腔粘膜上皮においてもholocloneに代表される極めて増殖能の高い細胞群の存在の発見は、口腔粘膜上皮幹細胞の生物学的特性を考察する上では大きな発見であった。また、網羅的遺伝子発現プロファイルの解析より神経成長因子受容体のp75が幹細胞マーカーの候補分子として同定されたことは、本研究の粘膜上皮幹細胞移植の開発の観点からは

大きな前進といえる。これらの研究成果により、細胞表面抗原マーカーによる幹細胞群の選択的採取が可能となり、世界初の粘膜上皮幹細胞移植術の開発が現実味を帯びてきたのは本研究を推進する上で、大きな進展といえる。

臨床応用を目指して再生医療技術を進める上で重要となってくるのが、その治療技術の安全性や倫理的側面が担保された治療法であるかどうかという点である。本研究の培養粘膜上皮幹細胞シート作成の開発において、その安全性・倫理面が保証された培養上皮シートを開発するため、培養時に使用する培地や血清、細胞の分化・増殖をサポートするフィーダー細胞の存在、ならびにニッチを含めた培養基質等の包括的な基礎的・臨床的研究を進めた結果、一連の重要な研究成果が得られた。特に、培地を適切に改変することによって、従来使用されてきたウシ胎児血清 (FBS) に代わり、患者自身の自己血清が使用可能との知見や、ヒト由来のフィーダー細胞の使用の可能性に関する研究成果は、BSE等の感染を危惧することなく再生医療技術をすすめることができるため大きな発見といえる。

## E. 結論

培養口腔粘膜上皮移植による眼表面再建術は、拒絶反応の危険性がないため、両眼性、難治性症例や高齢者、若年者に幅広い適応性が示された。今回の培養口腔粘膜上皮移植の中長期成績ならびに口腔粘膜上皮幹細胞に関する細胞生物学的知見、培養過程での安全性の検討により、より現実的に口腔粘膜上皮幹細胞を用いた再生医療

技術の発展に大きく貢献したと考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Connon CJ, Nakamura T, Quantock AJ, Kinoshita S. The persistence of transplanted amniotic membrane in corneal stroma. *Am J Ophthalmol.* 141(1); 190-2: 2006.
2. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. The mid-term results of ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol.* 141(2); 267-275: 2006.
3. Sekiyama E, Nakamura T, Cooper LJ, Kawasaki S, Hamuro J, Fullwood NJ, Kinoshita S. Unique distribution of thrombospondin-1 in human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47; 1352-1358: 2006.
4. Ueno M, Matsumura M, Watanabe K, Nakamura T, Osakada F, Takahashi M, Kinoshita S, Sasai Y. Neural conversion of embryonic stem cells by an inductive activity on human amniotic membrane matrix. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103; 9554-9559: 2006.
5. Sekiyama E, Nakamura T, Kawasaki S, Sogabe H, Kinoshita S. Different expression of angiogenesis-related factors between human cultivated corneal- and oral epithelial sheets. *Exp Eye Res.* 83(4); 741-6: 2006.
6. Tanioka H, Kawasaki S, Yamazaki K, Ang LPK, Koizumi N, Nakamura T, Yokoi N, Komuro A, Inatomi T, Kinoshita S. Establishment of a cultivated human conjunctival epithelium as an alternative tissue source for autologous corneal epithelial transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47(9); 3820-7: 2006.
7. Inatomi T, Nakamura T, Kojyo M, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 142(5); 757-64: 2006.
8. Shimmura S, Miyashita H, Higa K, Yoshida S, Shimazaki J, Tsubota K. Proteomic analysis of soluble factors secreted by limbal fibroblasts. *Mol Vis* 2006;12:478-84.
9. Higa K, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Ocular surface epithelium epithelial cells upregulate HLA-G when expanded in vitro on amniotic membrane substrates. *Cornea* 2006;25:715-721.
10. Yoshida S, Shimmura S, Kawakita T, Den S, Shimazaki J, Tsubota K. Cytokeratin 15 can be used to identify the limbal phenotype in normal and diseased ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4780-4786.
11. Yoshida S, Shimmura S, Matsuzaki Y, Okano H, Tsubota K. Isolation of multipotent neural crest-derived stem

- cells from the adult mouse cornea. *Stem Cells* 2006;24:2714-2722.
12. Higa K, Shimmura S, Kawakita T, Miyashita H, Itabashi Y, Fukuda K, Shimazaki J, Tsubota K. Proliferation and differentiation of transplantable epithelial sheets engineered with or without an amniotic membrane carrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:597-604.
  13. Nanba D, Kinugasa Y, Morimoto C, Koizumi M, Yamamura H, Takahashi K, Takakura N, Mekada E, Hashimoto K, Higashiyama S: Loss of HB-EGF in smooth muscle or endothelial cell lineages causes heart malformation. *Biochem Biophys Res Commun* 350:315-21, 2006
  14. Shirakata Y, Kishimoto J, Tokumaru S, Yamasaki K, Hanakawa Y, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: Epiregulin, a member of the EGF family, is over-expressed in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 45:69-72, 2007
  15. Shiraiishi K, Yamasaki K, Nanba D, Inoue H, Hanakawa Y, Shirakata Y, Hashimoto K, Higashiyama S: Pre-B-cell leukemia transcription factor 1 is a major target of promyelocytic leukemia zinc-finger-mediated melanoma cell growth suppression. *Oncogene* 26:339-48, 2007
  16. Yang L, Shirakata Y, Shudou M, Dai X, Tokumaru S, Hirakawa S, Sayama K, Hamuro J, Hashimoto K: New skin-equivalent model from de-epithelialized amnion membrane. *Cell Tissue Res* 326:69-77, 2006
  17. Sayama K, Hanakawa Y, Nagai H, Shirakata Y, Dai X, Hirakawa S, Tokumaru S, Tohyama M, Yang L, Sato S, Shizuo A, Hashimoto K: Transforming growth factor-beta-activated kinase 1 is essential for differentiation and the prevention of apoptosis in epidermis. *J Biol Chem* 281:22013-20, 2006
  18. Yang L, Yamasaki K, Shirakata Y, Dai X, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Hanakawa Y, Sayama K, Hashimoto K.: Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 42:111-9, 2006
  19. Nakamura T, Endo K, Kinoshita S. Neurotrophin receptor p75 identifies human oral keratinocyte stem/progenitor cells and the role of p75/neurotrophin signaling. *Stem cells* 2006 Nov 16; [Epub ahead of print].
  20. Shimazaki J, Konomi K, Shimmura S, Tsubota K. Ocular surface reconstruction for thermal burns caused by fireworks. *Cornea* 2006, 25: 139-145.
  21. Uchino Y, Goto E, Takano Y, Dogru M, Shinozaki N, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term bullous keratopathy is associated with peripheral conjunctivalization and limbal deficiency. *Ophthalmology* 2006, 113: 1098-1101.
  22. Higa K, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Ocular surface epithelial

- cells up-regulate HLA-G when expanded in vitro on amniotic membrane substrates. *Cornea* 2006, 25, 715-721.
23. Yoshida S, Shimmura S, Kawakita T, Miyashita H, Den S, Shimazaki J, Tsubota K. Cytokeratin 15 can be used to identify the limbal phenotype in normal and diseased ocular surfaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, 47, 4780-4786.
24. Nakamura T, Ang LPK, Rigby H, Sekiyama E, Inatomi T, Sotozono C, Fullwood NJ, Kinoshita S. 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.
25. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Yokoi N, Kinoshita S. Transplantation of autologous serum-derived cultivated corneal epithelial equivalents for the treatment of severe ocular surface disease. *Ophthalmology.* 113(10); 1765-72: 2006.
26. Ang LPK, Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Yokoi N, Kinoshita S. Autologous serum-derived cultivated oral epithelial transplantation for severe ocular surface disease. *Arch Ophthalmol.* 124; 1543-1551: 2006.
27. Nakamura T, Inatomi T, Sekiyama E, Ang LPK, Yokoi N, Kinoshita S. Novel clinical application of sterilized, freeze-dried amniotic membrane to treat patients with pterygium. *Acta Ophthalmol Scand.* 84(3); 401-405: 2006.
28. 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; 722-729: 2005.
29. 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

### 国内

1. 稲富 勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、木下 茂：ALTK と培養角膜上皮移植を併用した眼表面再建術：第 29 回日本眼科手術学会、東京、2006. 1. 28.
2. 関山英一、中村隆宏、羽室淳爾、木下茂：眼表面粘膜上皮におけるトロンボスポンジン 1 の発現解析：第 30 回角膜カンファレンス、第 22 回日本角膜移植学会、東京、2006. 2. 9.
3. 千原秀美、稲富 勉、荒木美治、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、横井則彦、木下茂、荒木やよい：培養口腔粘膜上皮移植により再建した結膜扁平上皮癌の 1 例：第 30 回角膜カンファレンス、第 22 回日本角膜移植学会、東京、2006. 2. 9.
4. 稲富勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、木下茂：自己培養口腔粘膜上皮移植の現状と有効性の検討：第 30 回角膜カンファレンス、第 22 回日本角膜移植学会、東京、

2006. 2. 10.
5. 中村隆宏：難治性眼表面疾患に対する培養粘膜上皮幹細胞移植術の開発に関する研究. 厚生省ヒトゲノム再生医療等研究推進事業 研究成果発表会“先端医学研究の進歩と今後” 東京 2006. 2. 24.
  6. 加藤直子、榛村重人、宮下英之、比嘉一成、吉田悟、川北哲也、坪田一男. 翼状片の発生機序における $\beta$ カテニンの役割、第30回角膜カンファレンス、東京、2006/2/9
  7. 宮下英之、榛村重人、森藤史、吉田悟、坪田一男. マウス角膜実質組織幹細胞のフィーダー細胞としての応用、第30回角膜カンファレンス、東京、2006/2/9
  8. 吉田悟、榛村重人、島崎潤、松崎有未、岡野栄之、坪田一男. マウス角膜における神経提由来組織幹細胞、第30回角膜カンファレンス、東京、2006/2/9
  9. 比嘉一成、榛村重人、板橋裕史、福田恵一、坪田一男、島崎潤. フィブリンコートウェルを用いた培養上皮シートの作成と移植、第30回角膜カンファレンス、東京、2006/2/9
  10. 榛村重人、吉田悟、松崎有未、岡野栄之、坪田一男. マウス角膜における神経提由来組織幹細胞、第5回日本再生医療学会、岡山、2006/3/8
  11. 榛村重人、比嘉一成、吉田悟、川北哲也、島崎潤、坪田一男. 角膜上皮未分化細胞を用いたマウス培養上皮シート移植実験系の開発、第110回日本眼科学会、大阪、2006/4/14
  12. 稲富 勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、木下 茂：ALTK と培養角膜上皮移植を併用した眼表面再建術：第29回日本眼科手術学会、東京、2006. 1. 28.
  13. 千原秀美、稲富 勉、荒木美治、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、横井則彦、木下茂、荒木やよい：培養口腔粘膜上皮移植により再建した結膜扁平上皮癌の1例：第30回角膜カンファレンス、第22回日本角膜移植学会、東京、2006. 2. 9.
  14. 栗原英司、中村隆宏、関山英一、木下茂：無縫合乾燥羊膜シート移植術の開発：第30回角膜カンファレンス、第22回日本角膜移植学会、東京、2006. 2. 10.
  15. 稲富勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、木下茂：自己培養口腔粘膜上皮移植の現状と有効性の検討：第30回角膜カンファレンス、第22回日本角膜移植学会、東京、2006. 2. 10.
  16. 中村隆宏、関山英一、曾我部寿代、木下茂：ハイブリッド型培養上皮シート移植術の開発：第30回角膜カンファレンス、第22回日本角膜移植学会、東京、2006. 2. 11.
  17. 中村隆宏、関山英一、曾我部寿代、木下茂：ハイブリッド型培養上皮シート移植術の開発：第5回日本再生医療学会、岡山、2006. 3. 8.
  18. 中村隆宏：難治性眼表面疾患に対する培養粘膜上皮幹細胞移植術の開発に関する研究. 厚生省ヒトゲノム再生医療等研究推進事業 研究成果発表会“先端医学研究の進歩と今後” 東京 2006. 2. 24.
  19. 中村隆宏、関山英一、曾我部寿代、堀切智子、稲富勉、外園千恵、横井則彦、木下茂：翼状片に対する

- 凍結乾燥羊膜移植術. 第 28 回日本眼科手術学会、大阪、2005. 1. 29.
20. 稲富 勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、木下 茂：自己培養口腔粘膜上皮移植と同種角膜移植による二期的手術戦略：第 28 回日本眼科手術学会、大阪、2005. 1. 28.
  21. 中村隆宏、稲富勉、関山英一、曾我部寿代、堀切智子、小泉範子、外園千恵、木下茂：ヒト自己血清を用いた培養上皮移植システムの開発. 第 29 回角膜カンファレンス、第 21 回日本角膜移植学会、徳島、2005. 2. 18.
  22. 関山英一、中村隆宏、木下茂：眼表面粘膜上皮における血管新生関連因子発現マッピング. 第 29 回角膜カンファレンス、第 21 回日本角膜移植学会、徳島、2005. 2. 18.
  23. 稲富 勉、中村隆宏、小泉範子、外園千恵、木下 茂：自家培養口腔粘膜上皮移植術の適応と有効性の検討. 第 29 回角膜カンファレンス、第 21 回日本角膜移植学会、徳島、2005. 2. 18.
  24. 山岸哲哉、稲富勉、外園千恵、中村隆宏、小泉範子、木下茂：培養粘膜上皮移植眼に対する白内障手術戦略. 第 29 回角膜カンファレンス・第 21 回日本角膜移植学会、徳島、2005. 2. 18.
  25. 谷岡秀敏、川崎論、山崎健太、稲富勉、小泉範子、中村隆宏、横井則彦、小室青、木下茂：臨床応用を目指したヒト結膜上皮培養シートの作製. 第 109 回日本眼科学会 京都、2005. 3. 24.
  26. 小林史郎、外園千恵、中村隆宏、山崎健太、曾我部寿代、餅田千佳子、木下茂：羊膜上皮における成長因子発現量と部位による比較. 第 109 回日本眼科学会 京都、2005. 3. 24.
  27. 関山英一、中村隆宏、木下茂：眼表面粘膜上皮における血管新生関連因子発現マッピング. 第 109 回日本眼科学会 京都、2005. 3. 26.
- 海外
1. Sekiyama E, Nakamura T, Cooper L.J, Kawasaki S, Hamuro J, Fullwood N.J, Kinoshita S. Unique Distribution of Thrombospondin-1 in Human Ocular Surface Epithelium. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.5.1.
  2. Nakamura T, Rigby H, Sekiyama E, Sogabe H, Fullwood N.J, Kinoshita S. Development of Hybrid-Typed Cultivated Epithelial Sheet Transplantation for Ocular Surface Reconstruction. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.5.3.
  3. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation on Ocular Surface Reconstruction. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.5.4.
  4. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Ocular

- surface reconstruction using cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation. American Academy of Ophthalmology. Las Vegas, USA, 2006.11.13.
5. Shigeto Shimmura, Hideyuki Miyashita, Satoru Yoshida, Jun Shimazaki and Kazuo Tsubota. The use of keratocyte progenitors as feeder cells for epithelial sheet cultivation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, 2006/5/2
  6. Yoshida S, Shimmura S, Matsuzaki Y, Shimazaki J, Okano H, Tsubota K. Multipotent cornea stromal precursors are of neural crest origin and not the bone marrow. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, 2006/5/2.
  7. Shimmura S. Transplantable carrier-free corneal epithelial sheets engineered with a biodegradable fibrin sealant. V Congresso Societa Italiana Cellule Staminali e Superficie Oculare, Rome, Italy 2006/6/2
  8. Y Shirakata, X Dai, S Tokumaru, Y Hanakawa, M Tohyama, L Yang, K Sayama, and K Hashimoto : PPAR $\gamma$ /C/EBP $\alpha$  signaling pathway plays a key role in 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced keratinocyte differentiation. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
  9. S Tokumaru, Y Shirakata, Y Hanakawa, X Dai, K Kameda, M Tohyama, K Sayama, K Hashimoto: hBD1-induced keratinocyte migration is mediated through HB-EGF/EGFR transactivation mechanism. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
  10. L Yang, K Yamasaki, Y Shirakata, X Dai, S Tokumaru, M Tohyama, Y Hanakawa, K Kameda, K Sayama, K Hashimoto: Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal human keratinocytes. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
  11. K Shiraishi, Y Shirakata, K Yamasaki, Y Hanakawa, S Higashiyama, K Hashimoto: Pbx1 is a major target of PLZF-mediated melanoma cell growth suppression. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
  12. Y. Shirakata, X. Wang, L. Yang, M. Tohyama, S. Tokumaru, K. Sayama, K. Hashimoto: Keratinocyte growth factor has an anti-apoptotic effect on UVB-irradiated normal human keratinocytes. The 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Paris,

- France, Sep 7-9, 2006
13. Nakamura T, Endo K, Kinoshita S. Neurotrophin receptor p75 characterizes human oral keratinocyte stem cells. 2006 Keystone Symposia, Stem Cells, Whistler, Canada, 2006.3.30.
  14. Nakamura T, Endo K, Kinoshita S. Neurotrophin receptor p75 characterizes human oral keratinocyte stem/progenitor cells and the role of neurotrophin/p75 signaling. 2th Advances in Euro Stem Cell meeting, Lausanne, Switzerland, 2006.9.8.
  15. Shimazaki J, Kawashima M, Higa K, Shimmura S, Tsubota K. Outcome of cultivated oral mucosal epithelial transplantation in severe bilateral ocular surface disorders. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2006/4/30-5/4.
  16. Kawakita T, Hornia A, Shimmura S, Higa K, Miyashita H, Tsubota K, Shimazaki J, S.C.G. Tseng. Corneal epithelial sheet equivalent generated from a single murine corneal/limbal epithelial progenitor cell. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2006/4/30-5/4.
  17. Kawakita T, Kawashima M, Satake Y, Higa K, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Optical Keratoplasty following Cultivated Limbal Epithelial Transplantation:clinical outcome and phenotypic study. American Academy of Ophthalmology, Annual meeting, Las Vegas, USA, 2006/11/11-14.
  18. Shimazaki J. Recent advancement on ocular surface reconstruction, 中華医学界九十五年度會員大会學術検討会, Taipei, Taiwan, 2006/6/24-25.
  19. Ishino Y, Sano Y, Nakamura T, Koizumi N, T.Horikiri, S.Kinoshita. Cell-Cell Contacts and Na-K Pump Sites of Cultivated Human Corneal Endothelial Cell Sheets Using Amniotic Membrane as a Carrier. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.4.30.
  20. Nakamura T, Rigby H, Sekiyama E, Sogabe H, Fullwood N.J, Kinoshita S. Development of Hybrid-Typed Cultivated Epithelial Sheet Transplantation for Ocular Surface Reconstruction. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.5.3.
  21. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Effect of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation on Ocular Surface Reconstruction. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.5.4.
  22. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation. American



- Academy of Ophthalmology. Las Vegas, USA, 2006.11.13.
23. Nakamura T. Strategy for Corneal Regeneration -Tissue Engineering and Cellular Surgery. Cardiff & KPUM meeting. Kyoto, Japan, 2005.01.25.
  24. Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda K.-H, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, Fukata M, Ishibashi T, Harada M, Kinoshita S. Characterization and distribution of bone marrow-derived cells in the mouse cornea. 2005 Keystone Symposia, Molecular Regulation of Stem Cells, Banff, Canada, 2005.2.12.
  25. Sekiyama E, Nakamura T, Kinoshita S. Expression Mapping of Angiogenesis Related Factors in Human Ocular Surface Mucosal Epithelium. 2005 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2005.5.4.
  26. Cannon CJ, Nakamura T, Quantock AJ, Kinoshita S. The Persistence of Transplanted Amniotic Membrane in Corneal Stroma. 2005 Annual Meeting of the ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2005.5.5.
  27. 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 ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2005.5.5.
  28. Y. Yahata, Y. Shirakata, Y. Hanakawa, T. Mochizuki, S. Hirakawa and K. Hashimoto: The MyD88-dependent signaling pathway of the *Sporothrix schenckii* antigen-induced TLR2 natural immune response in HDMEC. 35<sup>th</sup> Annual ESDR Meeting. Sep 22, 2005, Tubingen, Germany.
  29. K. Sayama, S. Tokumaru, Y. Shirakata, Y. Hanakawa, X. Dai, M. Tohyama, H. Komatsuzawa, S. Higashiyama, M. Sugai, and K. Hashimoto: The innate antimicrobial peptide LL-37 induces keratinocyte migration via HB-EGF-mediated transactivation of EGF Receptor and STAT3 phosphorylation. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 4, 2005, St. Louis, USA.
  30. X. Dai, K. Sayama, Y. Shirakata, K. Yamasaki, Y. Hanakawa, M. Tohyama, Y. Yahata, S. Tokumaru, and K. Hashimoto: STAT5a-PPAR $\gamma$  is a novel differentiation-regulating pathway in human keratinocytes. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 4, 2005, St. Louis, USA.
  31. Y. Hanakawa, M. Amagai, K. Y. Shirakata, Y. Yahata, S. Tokumaru, M. Tohyama, K. Sayama, and K. Hashimoto Differential effects of dominant negative mutants of desmocollin 3a and 3b on cell-cell

- adhesion of keratinocytes. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 4, 2005, St. Louis, USA.
32. S. Tokumaru, Y. Shirakata, Y. Hanakawa, Y. Yahata, X. Dai, M. Tohyama, K. Kameda, K. Sayama, and K. Hashimoto: Endothelin-induced keratinocyte migration requires Arc activation and EGFR transactivation via the ETB receptor. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 4, 2005, St. Louis, USA.
33. J. Kishimoto, Y. Ishimatsu-Tsuji, R. Ehama, T. Soma, S. Suzuki, Y. Shirakata and K. Hashimoto: Characterization of human hair generated by cellular grafting. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 4, 2005, St. Louis, USA.
34. M. Tohyama, Y. Shirakata, K. Sayama, Y. Hanakawa, X. Dai, Y. Yahata, S. Tokumaru, H. Komatsuzawa, M. Sugai and K. Hashimoto: CCL16, a member of ELR-CXC chemokine, is an endogenous antimicrobial agent derived from keratinocytes. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 4, 2005, St. Louis, USA.
35. Y. Shirakata and K. Hashimoto: Successful treatment of dystrophic epidermolysis bullosa with autologous cultured skin. 7<sup>th</sup> Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, June 4<sup>th</sup>, 2005,

Dresden, Germany.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 特許取得

1. PCT/JP02/11857「角膜上皮様シート、及びその作製方法」
2. PCT/JP04/001692「羊膜由来医用材料、及びその作製方法」
3. PCT/JP05/11370「角膜上皮シート及びその作製方法」
4. PCT/JP06/314245「シート状組成物」
5. 特願 2006-030997「組織幹細胞由来フィーダー細胞」

実用新案登録      なし  
その他

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
Connon CJ, Nakamura T, Quantock AJ, Kinoshita S.	The persistence of transplanted amniotic membrane in corneal stroma.	Am J Ophthalmol.	141	190-192	2006
Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S.	The mid-term results of ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation.	Am J Ophthalmol.	141	267-275	2006
Sekiyama E, Nakamura T, Cooper LJ, Kawasaki S, Hamuro J, Fullwood NJ, Kinoshita S.	Unique distribution of thrombospondin-1 in human ocular surface epithelium.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	47	1352-1358	2006
Ueno M, Matsumura M, Watanabe K, Nakamura T, Osakada F, Takahashi M, Kinoshita S, Sasai Y.	Neural conversion of embryonic stem cells by an inductive activity on human amniotic membrane matrix.	Proc Natl Acad Sci USA.	103	9554-9559	2006
Sekiyama E, Nakamura T, Kawasaki S, Sogabe H, Kinoshita S.	Different expression of angiogenesis-related factors between human cultivated corneal- and oral epithelial sheets.	Exp Eye Res.	83	741-746	2006
Tanioka H, Kawasaki S, Yamazaki K, Ang LPK, Koizumi N, Nakamura T, Yokoi N, Komuro A, Inatomi T, Kinoshita S.	Establishment of a cultivated human conjunctival epithelium as an alternative tissue source for autologous corneal epithelial transplantation.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	47	3820-3827	2006

Inatomi T, Nakamura T, Kojyo M, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S.	Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty.	Am J Ophthalmol.	142	757-764	2006
Shimmura S, Miyashita H, Higa K, Yoshida S, Shimazaki J, Tsubota K.	Proteomic analysis of soluble factors secreted by limbal fibroblasts.	Mol Vis.	12	478-84	2006
Higa K, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K.	Ocular surface epithelium epithelial cells upregulate HLA-G when expanded in vitro on amniotic membrane substrates.	Cornea	25	715-721	2006
Yoshida S, Shimmura S, Kawakita T, Den S, Shimazaki J, Tsubota K.	Cytokeratin 15 can be used to identify the limbal phenotype in normal and diseased ocular surface.	Invest Ophthalmol Vis Sci	47	4780-4786	2006
Yoshida S, Shimmura S, Matsuzaki Y, Okano H, Tsubota K.	Isolation of multipotent neural crest-derived stem cells from the adult mouse cornea.	Stem Cells	24	2714-2722	2006
Higa K, Shimmura S, Kawakita T, Miyashita H, Itabashi Y, Fukuda K, Shimazaki J, Tsubota K.	Proliferation and differentiation of transplantable epithelial sheets engineered with or without an amniotic membrane carrier.	Invest Ophthalmol Vis Sci	48	597-604	2007
Nanba D, Kinugasa Y, Morimoto C, Koizumi M, Yamamura H, Takahashi K, Takakura N, Mekada E, Hashimoto K, Higashiyama S.	Loss of HB-EGF in smooth muscle or endothelial cell lineages causes heart malformation.	Biochem Biophys Res Commun	350	315-21	2006