

厚生労働科学研究研究費補助金

感覚器障害研究事業

重症多形滲出性紅斑に対する眼科的治療法の確立

平成16年度～平成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. 班員構成	-----	1
II. 総合研究報告 重症多形滲出性紅斑に対する眼科的治療法の確立	-----	2
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	29

班員構成

研究者名		研究実施場所	職名	主な研究分担
主任研究者	木下 茂	京都府立医科大学 医学部 眼科	教 授	研究全体の総括 新規技術の開発
分担研究者	外園 千恵	京都府立医科大学 医学部 眼科	講 師	培養上皮移植の実施と解析 病態と患者素因の検討
	橋本 公二	愛媛大学 医学部 皮膚科	教 授	皮膚科所見の解析 診断基準作成
	坪田 一男	慶応義塾大学 医学部 眼科	教 授	培養技術の開発 手術適応の検討
	大橋 裕一	愛媛大学 医学部 眼科	教 授	上皮移植の実施 術後経過の検討
	小泉 範子	同志社大学 研究開発推進機構再生医療	助教授	培養粘膜上皮シート 作成技術の開発

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

総合研究報告書

重症多形滲出性紅斑に対する眼科的治療法の確立

主任研究者 木下 茂 京都府立医科大学 眼科 教授

研究要旨 重症多形浸出性紅斑患者の視機能と眼所見を評価し、視機能に影響を与える因子を検討し、角膜上皮幹細胞の疲弊・消失および角結膜の癒痕性変化による著しい視力低下が眼合併症の特徴であることを示した。培養角膜上皮シート移植および培養口腔粘膜上皮移植を実施し、長期経過を検討した。培養角膜上皮シート移植は視機能改善に効果を示したが、長期経過ではアロ移植に伴う合併症として拒絶反応、感染症を生じ、培養口腔粘膜上皮シート移植は自家移植であることから合併症が少なく、63%で2段階以上の視力改善を得た。最重症例では、培養口腔粘膜上皮を用いた眼表面再建を行い、次に全層角膜移植を行う二期的手術が有用であった。患者自己血清を用いた培養上皮シートの作成を行い、良好な組織所見および術後経過を得た。新たな細胞ソースとして結膜組織が使用できる可能性を明らかとした。主任研究者の施設で作成した培養上皮シートを分担二施設へ移送して移植を行い、各施設で良好な成果を得た。患者HLAを解析し、日本における本症患者ではHLA-A*0206が有意に高頻度であることを明らかにした。自然免疫破綻マウス（I κ B ζ ノックアウトマウス）が重症多形浸出性紅斑に極めて類似する眼表面の特異な炎症を発症して易感染性を示すこと、患者の末梢血単核球の自然免疫応答性は非発症者と異なることを明らかにした。本症の視力障害に対して、これまで視機能の回復を得る有効な治療法がなかったが、本研究で開発した培養粘膜上皮移植は視機能の回復を可能とした。発症には個人的素因が関与し、その病態には何らかの自然免疫応答異常が関与する可能性が高いと考えられた。

分担研究者

外園千恵（京都府立医科大学・講師）

橋本公二（愛媛大学医学部・教授）

坪田一男（慶応義塾大学医学部・教授）

大橋裕一（愛媛大学医学部・教授）

小泉範子（同志社大学・助教授）

1. 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、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 (Arch Ophthalmol 2001) は、急性期 S J 症候群の視力予後を大きく改善し、慢性期にも有効な治療として認められつつある。

本研究は、S J 症候群に対する新規治療として培養粘膜上皮シート移植を技術的に高度化して確立し、また本疾患の病態を明らかにして予後改善を行なう。

2. 研究方法

(1) S J 症候群患者の視機能および眼所見について客観的スコアを用いて評価し、視機能に影響を与える因子を統計学的に検討した。

(2) 本症候群に対して培養角膜上皮シート移植あるいは培養口腔粘膜上皮シート移植を実施し、長期経過を解析した。

(3) 培養口腔粘膜上皮シート移植を用いて、最重症患者に対する新規手術治療法を開発、検証した。

(4) 患者自己血清の使用が培養上皮シート移植に及ぼす影響を検討した。

(5) 主任研究者の施設 (基幹施設) より分担研究の施設へ培養上皮シートを移送し、上皮シート供給の安全性および術後管理の標準化について検討した (多施設スタ

ディ)。

(6) 培養粘膜上皮シートの新しい細胞ソースを検討した。

(7) 眼合併症を伴う S J 症候群患者の HLA を解析した。

(8) S J 症候群患者における自然免疫応答の異常の有無を Gene Chip を用いて解析した。また TLR (Toll-like receptor) のシグナル因子であり、NF κ B の制御因子である I κ B ζ のノックアウトマウスの病態を解析し、本症候群との類似性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は文書を用いて十分に説明をした上で、解析による個人情報を守秘することを明らかにし、参加について患者から文書により同意を得た。本研究への参加は患者の自由意志によって決定されるものであり不参加が患者にとって不利益になることがないことを説明した。培養粘膜上皮シート移植は各大学倫理委員会の承認を得たものである。

3. 研究結果および考察

(1) 新しいスコアを用いて S J 症候群多数例の眼所見を解析したところ、角膜上皮幹細胞の疲弊・消失と眼表面の瘢痕性変化が眼合併症の特徴であり、これらが視力と相関した。

(2) S J 症候群眼病変の治療として、培養角膜上皮シート移植は視機能改善に効果を示す一方で、長期経過ではアロ移植に

伴う合併症として拒絶反応、感染症を生じた。培養口腔粘膜上皮シート移植は自家移植であることから合併症が少なく、19眼中12眼(63%)で2段階以上の視力改善を得た。

(3) 眼表面の角化を伴う最重症S J症候群では、まず培養口腔粘膜上皮を用いた眼表面再建を行い、次に全層角膜移植を行う二次的手術が有用であった。

(4) 培養上皮シートの安全性をより向上させるため、牛血清ではなく患者自己血清を用いた培養上皮シート作成法に改良し、その組織所見、術中術後経過に問題のないことを明らかにした。

(5) 多施設スタディにおいて基幹施設からの上皮シート供給を安全に行うことができた。また術後管理の標準化により、これまでの培養上皮移植と同様の良好な結果を得ることができた。

(6) ヒト正常結膜細胞の中に角膜上皮に分化しうる細胞が存在することを示し、培養上皮シートを作成する際の細胞ソースとして結膜組織が使用できる可能性を明らかとした

(7) 日本における眼科 SJS/TEN 患者では HLA-A*0206 が有意に高頻度で認められた。

(8) 正常人およびS J症候群患者の末梢血単核球は、自然免疫応答性に違いがあることを明らかにし、S J症候群の眼表面における慢性炎症と異常反応性が自然免疫応答異常により生じている可能性を考察、提

唱した。また、自然免疫破綻マウス(IκB ζ ノックアウトマウス)がS J症候群に極めて類似する眼表面の特異な炎症を発症し、易感染性を示した。

4. 評価

1) 達成度について

本研究は新規治療法としての培養粘膜上皮移植の確立を目指したものであるが、まず多数例の眼所見を新しく開発したスコアを用いて客観的に解析し、視覚障害を伴うS J症候群患者のほとんどが角膜上皮幹細胞疲弊を伴い、瘢痕性変化が視力と関連することを明確にした。研究期間内に培養粘膜上皮シート移植を進めるとともに手術を実施した約100例の術後経過を解析し、本治療法がS J症候群の視力予後改善に有用であることを明らかにした。最重症例に対して培養粘膜上皮移植と全層移植を二次的に行う新規術式を開発し、これまでに治療不可と考えられてきた重症例の視力回復を可能とした。本研究チームにおいて多施設スタディを実施、参加した全施設で良好な結果を得たことより、今後本研究で行った治療を広く国内他施設で実現できる可能性を示した。本疾患の予後改善のためには、国際的にも未だ未解明である病態の解析が不可欠であるが、本研究ではHLA解析により発症素因の存在を明らかとした。患者末梢血を用いた自然免疫応答性の解析および自然免疫異常マウスの解析により、本症候群の特異な炎症と易感染性に自然免疫応答異

常が関与する可能性を明らかにした。

以上より、本研究申請時に予定した内容をほぼ到達できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、S J 症候群患者が外科的治療により安定した視力回復を得る方法を国際的にも初めて確立したものである。今回の研究で作成した眼表面評価スコアは、瘢痕性角結膜上皮症の病態を客観的に把握する方法を新たに開発したものであり、この領域の臨床研究に国際的に新たな視点を提案した。

薬害として急性発症し重篤な視力障害をきたす本症候群において、培養粘膜上皮移植という新しい治療法を確立し、重症患者における視覚機能の回復を可能とした。今回開発した治療により、視覚障害の等級が軽減した患者が多いことより、社会的な貢献度も非常に高いと考える。

S J 症候群は国内外ともに診断基準が確立しておらず、ヨーロッパで行われた International Study では眼科が関与しなかった。本研究で眼科と皮膚科専門医が共同で診断基準を確立し、眼所見を副所見として記載したことは視力予後の面からみて画期的である。

本研究班は、皮膚科 SJS 研究班 (H16-難治-04 難治性疾患克服研究事業) と共同で SJ 症候群の眼所見を確定し、平成 18 年 11 月厚生労働省発行の「重篤副作用マニュアル」

」に眼所見を記載した。また発症早期の全身治療およびステロイド眼局所投与について、この治療指針に具体的に記載した。

患者素因として、HLA の関与に民族による違いがあることを、日本人患者の解析により明らかとしたことは国際的にみても大変意義深い。また、S J 症候群の病態に、自然免疫応答異常が関与する可能性を世界で初めて指摘した。

3) 今後の展望について

本研究において、慢性期患者の視力改善および亜急性期に生じる遷延性上皮欠損の治療に成功した。これらの実績は国際的に高く評価されたが、重症 S J 症候群患者が発症前の視力を取り戻すことは今もなお困難である。本研究より、急性期の高度炎症を制御してこれを回避すれば視力予後が著しく改善する可能性が強く示唆されたことより、今後は S J 症候群の早期診断と早期治療の研究を進める予定である。

患者に何らかの遺伝的素因が存在する可能性を明らかとしたことより、発症時の迅速な診断あるいは投薬前ゲノム診断などが今後の可能性として考えられた。

5. 結論

S J 症候群は薬害として急性発症し、重篤な視力障害をきたすが、本症候群の視力障害に対して、これまで視機能の回復を得る有効な治療法は皆無であった。本研究により、S J 症候群は角膜上皮幹細胞の疲弊・

消失を生じて角結膜と眼瞼が癒痕性変化をきたすことが眼合併症の特徴であり、これらが著しい視力低下と相関することが明らかとなった。従って、S J 症候群眼病変の治療では角膜上皮幹細胞の疲弊を補うための上皮移植が必要であるが、その方法として培養粘膜上皮シート移植が有用である。具体的には培養角膜上皮シート移植あるいは培養口腔粘膜上皮シート移植が視機能改善に有効であり、培養口腔粘膜上皮シート移植の方が自家移植であることから術後合併症が少ない。最重症例においても、二期的移植法により視機能の改善を得られることが明らかとなった。また亜急性期の遷延性上皮欠損では、培養粘膜上皮シート移植により急速な上皮修復と消炎を得て、その後の癒痕性変化が軽度であった。従来再生医療の研究で用いられてきた牛血清ではなく、患者自己血清を用いた培養上皮シート作成においても組織所見および術中術後経過に問題のないことがわかった。また培養上皮シートを作成する際の細胞ソースとして結膜組織が使用できる可能性がある。S J 症候群患者で発現頻度の高いHLA型が存在することより、発症には個人的な素因が関与する。患者末梢血単球を用いた遺伝子発現解析の結果より、本症候群には何らかの自然免疫応答の異常が関与する可能性が高いと考えられた。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	64件
原著論文による発表	1件
それ以外（レビュー等）の発表	7件

そのうち主なもの

学会発表

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総会, 大阪, 2005. 1. 28

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.

稲富 勉, 中村隆宏, 小泉範子, 外園千恵, 木下 茂: 培養口腔粘膜上皮移植術の長期成績と有効性. 第59回日本臨床眼科学会, 札幌, 2005. 10. 7.

上田真由美, 上田英一郎, 羽室淳爾, 木下茂: 自然発症の眼表面炎症モデル I κ B-とノックアウトマウス. 第30回角膜カンファレンス, 東京, 2006. 2. 9.

川崎 諭, 谷岡秀敏, 山崎健太, 横井則彦, 小室 青, 木下 茂: 結膜上皮内に存在するK12陽性細胞. 第30回角膜カンファレンス, 東京, 2006. 2. 9.

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 回角膜カンファランス, 東京,
2006. 2. 11.

上田真由美, 外園千恵, 稲富 勉, 小泉範
子, 羽室淳爾, 木下 茂 : Stevens-Johnson
症候群患者の末梢血単球を用いた遺伝子発
現解析, 第 110 回日本眼科学会総会, 大阪,
第 7 回眼科 DNA チップ研究会, 2006. 4. 13

谷岡秀敏, Ang Leonard, 川崎諭, 山崎健太,
横井則彦, 小室青, 稲富勉, 木下 茂 : 眼表
面移植後の結膜および角膜上皮細胞の比較
検討. 第 110 回日本眼科学会, 大阪,
2006. 4. 14.

上田真由美, 外園千恵, 稲富 勉, 小泉範
子, 羽室淳爾, 木下 茂 : Stevens-Johnson
症候群患者の末梢血単球を用いた遺伝子発
現解析, 第 40 回日本眼炎症学会, 鳥取, 2006.
7. 9

外園千恵, 小泉範子, 上田真由美, 東原尚代,
稲富勉, 横井則彦, 山田昌和, 海道美奈子,
村戸ドール, 坪田一男, 木下茂 : 慢性期
Stevens-Johnson 症候群患者の視力と前眼
部所見. 第 30 回角膜カンファランス, 東京,
2006. 2. 9.

荒木やよい, 稲富勉, 外園千恵, 木下茂 :

Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死
症の初期治療の検討. 第 30 回角膜カンファ
ランス, 東京, 2006. 2. 9.

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の現状
と有効性の検討. 第 30 回角膜カンファラン
ス, 東京, 2006. 2. 10.

稲富勉, 中村隆宏, 小泉範子, 外園千恵,
横井則彦, 木下茂 : 自家培養口腔粘膜上皮
移植の現状と治療成績. 第 60 回日本臨床眼
科学会, 京都, 2006. 10. 5.

上田真由美, 外園千恵, 屋部登志雄, 徳永
勝士, 木下茂 : 日本における
Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析. 第 60
回日本臨床眼科学会, 京都, 2006. 10. 6.

外園千恵, 上田真由美, 小泉範子, 日比野
佐和子, 稲富勉, 木下茂 : Stevens-Johnson
症候群の病歴と視力予後. 第 60 回日本臨床
眼科学会, 京都, 2006. 10. 6.

それ以外 (レビュー等) の発表

木下 茂, 外園千恵, 稲富 勉, 中村隆宏,
小泉範子, 川崎 諭, 上田真由美, 横井則
彦, 上野盛夫, 笹井芳樹 : 再生医学による
重症角膜疾患の新規治療法開発への戦略
的研究. . 最新医学 62:132-180, 2007.
(ベルツ章受賞論文)

2) 海外

口頭発表 31件
原著論文による発表 128件
それ以外（レビュー等）の発表 4件

そのうち主なもの

学会発表

Kinoshita S: Establishment of a Cultivated Human Conjunctival Epithelium as an Alternative Tissue Source for Autologous Corneal Epithelia Transplantation. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2005 Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, 2005.5.5.

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, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2006.5.4.

Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Yamamoto M, Akira S, Kinoshita S: Spontaneous Ocular Surface Inflammation in IkappaBzeta Gene-Disrupted Mice. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.5.3.

Tanioka H, Ang LP, Kawasaki S, Yamasaki K,

Yokoi N, Komuro A, Inatomi T, Kinoshita S: Transplanted Human Conjunctival Epithelial Cells Seems to Have Similar Cellular Features as Transplanted Human Corneal Epithelium. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.05.04.

Kawasaki S, Tanioka H, Yamasaki K, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S: Clusters of Corneal Epithelial Cells Reside Ectopically in Human Conjunctival Epithelium. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006.05.03.

Sotozono C, Koizumi N, Yamasaki K, Inatomi T, Kinoshita S: Interleukin-8 Levels In Human Tears During Diseased Ocular Status. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2006.5.3.

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, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2006.5.4.

原著論文による発表

- Ueta M, Hamuro J, Yamamoto M, Kaseda K, Akira S, Kinoshita S: 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, 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.
- Kawasaki S, Tanioka H, Yamasaki K, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S: Clusters of Corneal Epithelial Cells Reside Ectopically in Human Conjunctival Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, in press. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(4):1359-67, 2006.
- Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Yokoi N, Kinoshita S: The transplantation of autologous serum-derived cultivated corneal equivalents for the treatment of severe ocular surface disease. *Ophthalmology* 113:1765-1772, 2006.
- Tanioka H, Kawasaki S, Yamasaki K, Ang LP, 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* 47:3820-7, 2006.
- 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.
- Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol*. 143(2):367-8, 2007.
- Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Mid-term results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 141:267-275, 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(5):757-64, 2006.

Kaido M, Dogru M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, Shimazaki J, Tsubota K. Functional visual acuity in Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol. 142(6):917-22. 2006.

Ang LP, Sotozono C, Koizumi N, Suzuki T, Inatomi T, Kinoshita S. A comparison between cultivated and conventional limbal stem cell transplantation for Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol. 143(1):178-80, 2007.

Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S: Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. Br J Ophthalmol. 2007 Feb 21; [Epub ahead of print]

Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K,

Yamada M, Kinoshita S: ,A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. Ophthalmology, in press.

7. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
出願中：3件

- 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」（ハイブリット）

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

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 β -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 to an Immunosilent Environment at the Ocular Mucosal Epithelium.	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 1alpha, 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, Tasubota 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-Hayashi 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	癒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
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
Ueta M, Hamuro J, Kiyono H, Kinoshita S	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 IκBζ 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

Tokumaru S, Sayama K, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Yahata Y, Dai X, Tohyama M, Yang L, Yoshimura A, Hashimoto K	SOCS3/CIS3 negative regulation of STAT3 in HGF-induced keratinocyte migration. <i>Biochem</i>	Biophys Res Commun.	327	100-5	2005
Ishii K, Harada R, Matsuo I, Shirakata Y, Hashimoto K , 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, Hashimoto K	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 Hashimoto K	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, Hashimoto K	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, H anakawa Y, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Shirai shi K, Nagai H, Wang X, Murakami S, Sayama K, Kaneda Y, Hashimoto K	Microbubble-enhanced ultrasound for gene transfer into living skin equivalents.	J Dermatol Sci	40	105-114	2005
Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, H anakawa 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