

培養角膜内皮シートキャリアとしてのヒアルロン酸ゲルの開発

分担研究者 田畑 泰彦 京都大学再生医科学研究所 教授

研究要旨

重篤な角膜疾患に対して、現在角膜移植が実施されているが、わが国では献眼数は絶対的に少なく、また他家組織による拒絶反応のため角膜移植が奏功しない。本研究では、自家細胞と人工材料からなる、免疫抑制剤の必要としない安全で有効な全層性再生角膜を作製する技術を創出し、その臨床応用の実現化を目指す。本年度は、眼科領域において、すでに用いられているヒアルロン酸からなる人工角膜実質としてのハイドロゲル膜を作製した。カルボジイミドで化学架橋することで角膜実質材料の必須条件としての透明性の高いヒアルロン酸シートを作製することができた。この膜上でヒト角膜内皮細胞を培養したところ、細胞の接着が良好でなく、細胞接着因子の膜への組み込みを検討した。

A. 研究目的

視覚は QOL の維持に極めて重要である。角膜疾患のため重篤な視覚障害にいたって失明した患者に対して、現在角膜移植が実施されている。しかし、現在の角膜移植は献眼に依存しており、その献眼数は絶対的に少なく、多くの患者に対し直ちに移植手術を行うことは困難である。さらに、スティーブンスジョンソン症候群や角膜内皮疾患などの重篤な疾患では、拒絶反応のため角膜移植が奏功しない。本申請では、自家細胞と人工材料を用いて全層性再生角膜を作製する技術を創出し、あらゆる角膜疾患に対して適応可能な、免疫抑制剤を必要としない安全性の高い、有効な角膜再生治療法の開発を行い、3 年以内に臨床応用を実現化することを目的とする。高齢化が進んでいる中、失明予防と視機能回復により QOL の維持と向上を達成できる本事業は、国民の福祉増進と感覚器障害者の社会復帰に大きく貢献できると考えられる。

申請者はこれまで患者自身の角膜ないし口腔粘膜上皮の幹細胞を用いた培養上皮細胞シート移植の開発とその臨床応用に世界に先駆けて成功し、難治性角膜上皮疾患の根治的治療法の道を開いた (Nishida K, et al. N Engl J Med 2004)。しかしながら早期の臨床応用には課題もあり、角膜上皮、角膜実質、角膜内皮それぞれの再生医療技術の開発と臨床応用に関する更なる研究が望まれている。

われわれはこれまでに、種々の材料を用いて生体内吸収性材料を作製し、生理活性物質の徐放体や細胞培養基材 (スキャホールド) としての有用性を明らかにしてきた。これらの知見をもとに、本研究では、角膜実質再生にかかわる幹細胞培養基材の作製を検討した。

3 年計画の初年度に当たる本年は、既往の技術の課題を克服するための技術を発案し、角膜全層の再生医療技術の基盤を創出することを目的として

種々のヒアルロン酸シートを作製し、細胞を播種してその可能性を検討した。

B. 研究方法

1 wt% のヒアルロン酸（電気化学工業株式会社製、重量平均分子量 2,000,000）水溶液および 3mM の L-リジンメチルエステル（和光純薬工業株式会社製）水溶液、およびフィブロネクチン（伊藤ハム株式会社製）、プロネクチン F plus（三洋化成工業株式会社製）水溶液を作製した。これらの水溶液を混合した後、ポリスチレン皿に流延し、室温下で静置して乾燥させることで、シートを得た。これを 50mM の 1-Ethyl-3- (3-dimethylaminopropyl) carbodiimide, hydrochloride (WSC, 水溶性カルボジイミド) を含むエタノール-水混合溶媒 (80:20) 中へ浸漬して、室温下 24 時間静置し、エステル化およびアミド化による架橋反応を行った。架橋後のシートは蒸留水で洗浄し、乾燥させることで架橋ヒアルロン酸シートを得た。得られたシートの厚みを測定するとともにリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中へ浸漬して 37℃、24 時間静置して膨潤させ、膨潤前後における重量変化から、含水率を算出した。

エチレンオキシドガスによる滅菌を行い、細胞を播種して培養基材としての特性を評価した。初代培養によって得られたヒト角膜内皮細胞を用いて、その接着と増殖を検討した。

C. 研究結果

作製されたヒアルロン酸シートは、角膜実質材料として必須の性質である透明性に優れていた。ヒアルロン酸シートの厚みを測定したところ、35~45 μ m であり、培養基材として十分な強度をもっていた。また、シートの含水率は L-リジンメチルエステルの混合によって 80.3%から 70.2%へ変化し、L-リジンメチルエステルの混合によって架橋度を変化させることが可能であることがわかった。ヒト角膜内

皮細胞の接着と増殖を調べたところ、ヒアルロン酸シート上への細胞の接着性に問題があることがわかった。そこで、シートへの細胞の接着性を向上させるために、シートへの細胞接着因子の組み込みを試みた。用いた細胞接着因子はフィブロネクチンや細胞接着 RGDS ドメインをもつ絹フィブロイン様合成タンパクであるプロネクチン F plus である。これらの細胞接着因子を含むヒアルロン酸シートを同様の方法で調製した。細胞接着因子との混合にかかわらず、透明性の高いシートが得られた。以上の結果より、今回のシート作製技術によって、細胞接着因子の組み込まれたヒアルロン酸シートの作製が可能であることがわかった。得られたヒアルロン酸シートは、細胞培養においても分解消失することなく、シートの架橋度の観点からは角膜実質材料として適切なシートであると考えられた。

細胞培養の結果、ヒアルロン酸のみのシートでは細胞接着が良好でなかったことから、今後は種々の細胞接着因子の混合によるその改良が必要と考えられた。また作製したシートは柔軟性はあるものの、その動物埋入に対しては硬いという欠点があり、今後は、シートの厚みなどの制御によって物性の最適化が必要であることがわかった。

D. 考察

ヒアルロン酸は滑液などに含まれる高分子量の多糖であり、胚発生時において細胞遊走経路にしたがって分布するなど、細胞接着と遊走に深く関与していることがわかっている。また、透明性が高く、高い強度のシート作製が可能であることから細胞培養、移植用の基材としても応用が可能と考えられている。今回作製したシートはヒアルロン酸のみを風乾したものおよび L-リジンメチルエステル、フィブロネクチン、プロネクチン F plus を含むものである。ヒアルロン酸は生体内吸収性であり、体内に存在するヒアルロン酸分解酵素（ヒアルロニダー

ゼ)によって分解される。L-リジンメチルエステルを混合して架橋反応を行うことで、架橋密度を高める(含水率は低下)ことが可能であった。これは、培養、移植後の分解挙動に応じてその架橋密度を変化させることで、種々の分解吸収期間をもつシートの作製が可能であることを示している。ヒアルロン酸のみのシートは、細胞接着があまり良好でなかったことから、細胞接着因子として、フィブロネクチンおよびプロネクチン F plus を含むヒアルロン酸シートを作製した。フィブロネクチンは体内で細胞外マトリクスに含まれる接着因子であり、プロネクチン F plus はフィブロネクチンの細胞接着部位RGDS配列を多くもち、それに加えて、物質的な安定性を向上させた細胞接着人工タンパクである。これらの細胞接着因子は、これまでも、細胞培養時にコーティング剤として用いられ、その細胞接着と増殖性の増強効果が確認されている。そのため、これらの因子の導入により細胞接着の向上が期待される。現在、細胞培養によって細胞の接着性と増殖性を調べている。この結果とシートデザインとをフィードバックさせながら、よりよい角膜実質材料を作っていく予定である。また、今回作製したシートは厚みとしては十分な薄さをもつものの硬く、移植時の端部剥離などの問題が考えられる。そこで、今後は種々の厚みをもつシートを作製するとともに、シートの強度測定を行い、臨床应用到に適した物性の検討を行っていく予定である。

E. 結論

ヒアルロン酸からなる生体吸収性シートを作製し、その培養基材としての機能評価を行った。作製されたシートは十分な透明性と薄さを持ち、良好な操作性を保っていた。L-リジンメチルエステルを架橋剤として加えることで含水率および架橋密度を変化させることが可能であった。フィブロネクチンやプロネクチン F plus などの細胞接着因子の混

合によってもヒアルロン酸シートの透明度は損なわれず、細胞の接着性の増強に合わせた種々の細胞接着因子の導入が可能であることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

電子顕微鏡を用いた人工角膜実質の構造解析

分担研究者 竹花 一成 酪農学園大学獣医学科 教授

研究要旨

角膜全層の再生医療技術開発に用いる人工コラーゲンを形態学的に解析し、それを構成するコラーゲン細線維の形態を明らかにした。構成するコラーゲン細線維は走行の揃った状態で表面観察と断面観察で確認された。そのコラーゲン細線維の直径は 50nm 程度であったが、細線維の太さは一定ではなく線維の分岐も確認した。しかし、生体で認められるコラーゲン細線維間の間質は認められなかった。

A. 研究目的

水泡性角膜症などの非可逆的な混濁に対し、角膜移植が適応されるが、ドナー不足が問題となっており、角膜の再生医療が求められている。角膜の再生医療には上皮再生、内皮再生、実質再生、角膜全層の開発の 4 つの段階がある。上皮と内皮においては細胞シートの開発に成功しており、移植実験も既に行われている (Nishida, et al. N Engl J Med. 2004; Sumide, et al. FASEB J. 2006)。しかし、実質はその強度や透明性が重要であり、基質の素材自体の検討、細胞の供給源、培養法の検討、さらに基質と細胞の組み合わせの検討を行う必要がある。

角膜実質は角膜全層の約 9 割の厚さを占め、この構造が角膜の透明性や形状の維持に大きく貢献している。実質は径が均一で規則的に配列したコラーゲン細線維からなるコラーゲン層とその間に存在するプロテオグリカンなる間質と角膜実質細胞で構成されている。

角膜全層の再生医療開発の 3 年計画の初年度に当たる本年は、人工的に作製したコラーゲンを形態学的に解析し、角膜実質の再生医療

技術の基礎的データを得心することを目的とした。

B. 研究方法

異方性、等法性ゲル (pH4.0 または架 3.6、架橋剤 5% または 10%)、それらの積層ゲルを光学顕微鏡、透過型電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡を用いて観察した。

透過型電子顕微鏡観察

1.0% 四酸化オスミウム溶液で 1 時間固定を行った。エタノール系列で脱水した。また、超薄切片を作製し、銅グリッドに搭載し、透過型電子顕微鏡 (JEM-1220; 日本電子、東京) を用いて加速電圧 80 kV にて観察した。

走査型電子顕微鏡観察

凍結乾燥後、オスミウムコートし、走査型電子顕微鏡 (JSM-6000F; 日本電子、東京) を用いて観察した。

光学顕微鏡観察

透過型電子顕微鏡用に作製し、包埋したサンプルで厚切り切片を作製し、トルイジン・ブルー染色後、光学顕微鏡を用いて観察した。

C. 研究結果

積層ゲルの光学顕微鏡観察

ゲルを層化させることは可能であったが、それぞれの層間の関連は認められなかった。

積層ゲルの透過電子顕微鏡観察

層内のコラーゲンは確認できたが、層間でのコラーゲン細線維の関連は明確に認められなかった。

線維配向ゲルの透過電子顕微鏡観察

異方性コラーゲンゲル及び等方性コラーゲンゲルではそれぞれコラーゲン細線維像が観察できたが、異方性、等方性ゲルの明確な走行性の差は認められないが、やや異方性ゲルで一定の走行性が認められた。

線維計測に関して

各ゲルを構成するコラーゲン線維形態はほぼ同心円状で太さは径 80-100nm 程度であった。

ゲルの走査電子顕微鏡観察

走査型電子顕微鏡ではそれぞれのコラーゲン細線維の直線的な走行性が確認できた。しかし、それらの線維間における間質が認められなかった。また、線維の断面は楕円形の形状であることも明らかになった。

D. 考察

今回解析した角膜固有質素材(人工コラーゲンゲル)は一定の配列を有していた。しかし積層に関しては不十分であり、生体で観察されるコラーゲン細線維間の間質が観察されなかった。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

再生医療技術の臨床応用を含めた 橋渡し臨床試験のデザインに関する研究

分担研究者 山口 拓洋 東京大学医学部附属病院

研究要旨

再生医療技術の臨床応用も含めた橋渡し臨床試験のデザインについて、文献などから考察しまとめた。初めてヒトに対して実施される実験であることから、特に安全性に関して十分な配慮が必要なデザインを考慮する必要がある一方で、サンプルサイズは少数でかつ他の先行研究は少ないことから、試験計画時及び実施時に使用できる情報を有効活用できるデザインが望ましいと考える。また、安全性情報の管理も含めた、研究デザインを十分考慮した試験支援体制が重要である。

A. 研究目的

再生医療技術の臨床応用も含めた橋渡し臨床試験のデザインについて検討し、来年度以降計画されている実際の臨床試験の実施の資料とする。

B. 研究方法

主として文献にもとづき、再生医療も含めた広義の橋渡し研究でヒトに対して初めて実施される臨床試験におけるデザインについて整理、レビューしまとめた。

（倫理面への配慮）

該当しない。

C. 研究結果

・有効性と安全性の評価

ヒトに対して初めて実施される臨床試験であることから、安全性をどう担保するかが一番の課題である。しかしながら、薬剤の投与や医療器具の使用（以下、広義の意で処置という表現を用いる）の方法に関してその不確定要素が大きい。よ

って、前臨床の情報、他の類似の先行研究の情報を十分に考慮した処置方法を計画することが重要である。加えて、試験の途中でそれらを柔軟に変更可能なデザインであることが望ましい場合も多いと思われる。例えば新規薬剤の投与であれば、それまでの安全性（あるいは、有効性も含めて）の結果を考慮した最適な投与計画を次の被験者にあてはめられることが望ましいかもしれない。複数群試験であれば、試験途中で安全性が担保できなくなった群に関して試験を中止する（その群にはそれ以降被験者を登録しない）計画も考えられる。

多くの試験の場合有効性は副次評価項目であろうが、より短期でかつ少数の被験者が対象であることから、真のエンドポイントでなく代替エンドポイントを利用することになる。それらのエンドポイントが今後の臨床開発において本当に真のエンドポイントを予測可能なかどうか、予備的に検討することも試験の副次的な目的の一つとなり得る。

以上を踏まえ大きなサンプルサイズを確保できない点も考慮すると、それまで得られている情報を十分にその後の臨床試験の計画や実施に応用可能な、ベイズ流のデザインを用いることが1つの選択肢になり得ると考える。実際にがんの第I相臨床試験においては、Continual Reassessment Method (CRM)と呼ばれるベイズ流の用量設定方法が適用されているが、このようなベイズ流のアプローチにより、処置方法の選択、あるいは、安全性に関する試験の中止基準の設定などの柔軟な計画が可能となる。これらを考慮したデザインは広義での適応的デザイン (Adaptive Design) であるが、あくまで探索的臨床試験であることから、検証的な意味での統計学的な問題にあまりとらわれる必要はない。

・実施体制

許認可を目指した新医薬品の第I相試験と同様に、特に安全性情報の管理に関する研究実施体制が十分なものでなければならない。安全性に関する中止基準を計画時に設定している試験や、プロトコルの変更がかなり柔軟に行える試験などについては、データセンターと関係研究者との連絡を密にする必要がある。加えて、第三者機関である独立データモニタリング委員会の存在が大事である。複雑なデザインを用いる場合には、委員にデザインが理解されるよう何かしらの対策を立てておく必要があろう。

D. 考察

橋渡し臨床研究自体の特に統計学的方法論に関する先行文献は皆無であった。基本的には、これまでの前臨床、臨床第I相試験、第II相試験などの方法論がそのまま流用できるという解釈であろうか？橋渡し研究や再生医療研究の難しい点は、通常の薬剤の開発のようにゴールがある程度見える状況が少ない点である。開発シーズに

よって目指すゴールが変わってくるので(開発途中でも変わりうる)、臨床研究の目的も千差万別である。デザインもフレキシブルに考える必要がある。このような意味でベイズ流のアプローチは魅力的かもしれないが、当然利点だけでなく欠点もある。また、臨床試験の基本原則であるが、試験計画はあまり複雑にならないような配慮も当然必要であろう。色々な意味でのバランスが大事である。

E. 結論

再生医療技術の臨床応用も含めた橋渡し臨床試験のデザインについて検討した。初めてヒトに対して実施される実験であることから、特に安全性に関して十分な配慮が必要なデザインを考慮する必要がある一方で、サンプルサイズは少数でかつ他の先行研究は少ないことから、試験計画時及び実施時に利用できる情報を有効活用できるような適応的デザインが望ましいと思われた。また、安全性情報の管理なども含めた試験の進捗管理や研究支援体制が重要であることは言うまでもない。実例を踏まえた今後の更なる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

角膜全層の再生医療技術の臨床プロトコール作成に関する研究

分担研究者 嶋澤 るみ子 同志社女子大学薬学部 専任講師

分担研究者 上 昌広 東京大学医科学研究科 客員准教授

分担研究者 宮野 悟 東京大学医科学研究所 教授

研究要旨

基礎研究によって生み出された新規医療技術のヒトへの適応は、事前に第三者の客観的評価を受けたプロトコールの下でのみ可能となる。本研究では、自家細胞と人工材料を用いて全層性再生角膜を作製する技術を創出し、免疫抑制剤の必要としない安全性で有効な角膜再生治療法の開発を行い、臨床応用の実現化を目指している。3年計画の1年目にあたる本年は、自己細胞と動物由来成分を含まない GMP 準拠の製品のみを用いた培養上皮細胞シート作製において、関連する法令、指針に沿った製造方法及び非臨床安全性試験を実施するための標準手順書（SOP）及び試験計画の作成を行った。

A. 研究目的

基礎研究によって生み出された新規医療技術をヒトに対して適応する場合、事前に適切なプロトコールを作成し、第三者からの科学的、倫理的に客観的評価を受けた上で、実施する必要がある。

本研究班で実施する自家培養上皮細胞シート移植法の臨床応用に関しては、平成 18 年 8 月以前に東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている。一方、角膜上皮再生における新規自家フィーダーの探索、角膜内皮再生などの角膜全層の再生が進行している状態である。これらのうち新規性を有するヒト幹細胞臨床研究については、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 18 年厚生労働省告示第 425 号 2006 年 7 月 3 日、以下ヒト幹細胞指針）に基づき、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の審査をうけることになる。ヒト幹細胞指針は、「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（平成 9 年厚生省令第 28 号、以下 GCP 省令）の遵守を求めるも

のではないが、臨床研究を行うにあたり、自家培養上皮細胞シート等が「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（厚生労働省医薬食品局長通知、薬食発第 0208003 号 平成 20 年 2 月 8 日 以下、自己由来細胞指針）に沿った品質及び安全性の確保がなされていることが望ましいと考える。

3年計画の初年度に当たる本年は、今後、臨床研究を各種法令・指針に沿って実施するために、角膜上皮再生に関する非臨床部分における試験計画の作成を自己由来細胞指針に沿って行った。

B. 研究方法

研究を開始した時点においては、自己由来細胞指針は指針案の意見募集段階（2008 年 8 月 28 日公示）であった。そのため非臨床部分における試験計画は、通知の発出を待たずに、指針案に基づき検討することとした。自家培養上皮細胞シート移植法は、

既に臨床応用され、その品質と安全性確保のための SOP（標準手順書）が作成されていることから、これらの SOP と自己由来細胞指針の内容を比較検討して、必要に応じ SOP を改訂することとした。また新規自家フィーダー細胞を用いた角膜上皮など新たに非臨床安全性試験を実施する必要がある場合の実施内容について検討することとした。

C. 研究結果

以下、自己由来細胞指針の記載順に、本研究において該当する部分についての検討結果を述べる。

○製造方法

1 原材料と製造関連物質

① 目的とする細胞・組織について

- (1) 生物学的機能等の特徴と選択理由、細胞の採取・保存・運搬について SOP に規定する。
- (2) ドナーの感染症に対する配慮は、各種感染症をドナーの除外基準として規定する。

② 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

- (1) 細胞の培養を行う場合に該当する。フィーダー細胞及び血清はすべて自己由来を用いる。抗生物質は、医薬品として承認されているものを使用する。
- (2) 非細胞・組織成分との組み合わせや、細胞に遺伝子工学的改変を加える場合には該当しない。

2 製造工程

- ① ロットは構成しない。
- ② 細胞・組織の加工方法：受け入れ検査、製造工程（培地、培養条件等）、採取した細胞の一部保管を SOP に規定する。
- ③ 加工した細胞の特性解析：予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がなく、培養期間は妥当であり、また細胞の安定性も評価可能である。

- ④ 最終製品の無菌性、純度の確保は可能であり、SOP で規定する。
- ⑤ 本製品はロットを構成するものではないが、製造方法の恒常性は確保できる。

3 最終製品の品質管理

最終製品については、確認試験、純度試験、製造工程由来不純物試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験などを設定することとした。

○安定性

本製品は製品化後、直ちに使用するので安定性の確認は不要である。

○非臨床安全性試験

ヒト由来の試験検体は貴重であり、またヒト由来製品を実験動物等で試験して必ずしも意義のある結果が得られるとは限らない。そのため、自己由来細胞指針においても具体的な非臨床安全性試験の実施について言及していない。よって、新たに非臨床的に安全性を確認する必要ができた場合は、適切な試験を選択する必要がある。参考にすべき例示の中であげられている、培養期間を超えて培養した細胞が、目的外の形質転換を起こしていないことは、培養した細胞の特性解析として確認できる。

D. 考察

結果に示したように、製造方法については、自己由来細胞指針の要求を満たした内容とすることができる。しかし、非臨床安全性試験については自己由来細胞指針に具体的な要求事項もなく、またヒト由来検体は貴重であり、実施可能な試験も限られてくるため、どのような試験を実施すべきか判断が分かれるところである。自己由来細胞指針に関する Q&A では、Q「製品の特性及び適用法から評価が必要とは、どのような場合が考えられるのか」に対して、A「多分化能を有する幹細胞は、体細胞と比

較して腫瘍化の可能性が高いとも思われるので、それに配慮した試験を計画する必要があると考えられる」とされている。よって、造腫瘍性試験の実施について検討した。造腫瘍性試験の方法は、「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調整及び特性解析」(厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第873号 平成12年7月14日)においては、「WHO Requirements for the Use of Animal Cells as in vitro Substrates for the Production of Biologicals」(in WHO Expert Committee on Biological Standardization 47th Report Series No. 878, 1998)の方法が紹介されており、角膜上皮細胞についても本方法での造腫瘍性試験の検討を試みた。しかし、本試験は多量の細胞数を必要とし、非臨床安全性試験のために使用可能なヒト由来の試験検体での実施は困難であるため、別の方法を用いることを検討する必要がある。現時点では、核型解析及び軟寒天コロニー形成試験等の *in vitro* 試験を中心に検討するのが適切と考えている。

E. 結論

培養角膜上皮細胞シートの作成において、その製造方法を自己由来細胞指針に従った方法で実施することが可能であることが確認できた。

非臨床安全性試験に関しては、造腫瘍性試験は培養角膜上皮細胞シートの場合、WHOの方法をそのまま利用するのは困難な状況である。自己由来細胞指針のQ&Aにおいても、Q「最終製品の造腫瘍性試験について」で、「一律に試験を課すのは合理的ではない」とされている。よって核型解析及び軟寒天コロニー形成試験等の *in vitro* 試験を中心に検討するのが適切であると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名 巻頁数 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
眼科手術 Vol. 20 No. 2	2007	メディカル葵出版	久保田享、西田幸二
眼科 Vol. 49 No. 7	2007年7月	金原出版株式会社	久保田享、西田幸二
臨床眼科 Vol. 61 No. 7	2007年8月	医学書院	久保田享、西田幸二

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名 巻頁数 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Biochemical and Biophysical Research Communication. 367:256-263. Enrichment of corneal epithelial stem/progenitor cells using cell surface markers, integrin $\alpha 6$ and CD71.	2008		Hayashi R, Yamato M, Saito T, Oshima T, Okano T, Tano Y, Nishida K
Stem Cells. 25:289-296. N-cadherin is expressed by putative stem/progenitor cells and melanocytes in the human limbal epithelial stem cell niche.	2007		Hayashi R, Yamato M, Sugiyama H, Sumide T, Yang J, Okano T, Tano Y, Nishida K
Cornea. 9:65-69. Expression of membrane-associated mucins in cultivated human oral mucosal epithelial cells.	2007		Hori Y, Sugiyama H, Soma T, Nishida K
Exp Eye Res. 85:772-781. Analysis of angiogenesis induced by cultured corneal and oral mucosal epithelial cell sheets in vitro.	2007		Kanayama S, Nishida K, Yamato M, Hayashi R, Sugiyama H, Soma T, Maeda N, Okano T, Tano Y
Biomaterials. 28:745-749. Development of transplantable genetically modified corneal epithelial cell sheets for gene therapy.	2007		Watanabe K, Yamato M, Hayashida Y, Yang J, Kikuchi A, Okano T, Tana Y, Nishida K
Oncogene. 26:4882-8. Akt activation induces epidermal hyperplasia and proliferation of epidermal progenitors.	2007		Murayama K, Kimura T, Tarutani M, Tomooka M, Hayashi R, Okabe M, Nishida K, Itami S, Katayama I, Nakano T
Development. 134:1853-1859. Akt mediates self-renewal division of mouse spermatogonial stem cells.	2007		Lee J, Kanatsu-Shinohara M, Inoue E, Ogonuki N, Miki H, Toyokuni S, Kimura T, Nakano T, Ogura A, Shinohara T

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名 巻頁数 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Blood. 109:3316-24. Pten/PI3K pathway governs the homeostasis of Valpha14iNKT cells.	2007		kishimoto H, Ohteki T, Yajima N, Kawahara K, Natsui M, Kawarasaki S, Hamada K, Horie Y, Kubo Y, Arase S, Taniguchi M, Vanhaesebroeck B, Mak TW, Nakano T, Koyasu S, Sasaki T, Suzuki
Chem.Lett.Submitted. Development of Collagen Hydrogel with High Mechanical Strength by a Simple Molecular Orientation Method.			Hongo C, Matsusaki M, Nishida K, Akashi M

知的財産に関する一覧表

発明の名称	出願場号	出願日	発明者	出願人
上皮系細胞シートの作製のための同種皮膚由来フィーダー細胞	特願2008-071677	2008年3月19日	西田幸二 大家義則	国立大学法人東北大学
積層コラーゲンゲルの作製方法及び積層コラーゲンゲル	特願2007-339635	2007年12月28日	明石 満 西田幸二 松崎典弥 本郷千鶴 田中佑治 久保田享	国立大学法人大阪大学 国立大学法人東北大学

研究班会議に関する報告書

厚生労働省再生医療等研究事業

「角膜全層の再生医療技術の開発および

臨床応用に関する研究」班

(H19-再生-一般-001)

平成 19 年度第 1 回班会議

プログラム

日時：平成 19 年 7 月 26 日（木）17：00 － 19：40

場所：仙台エクセルホテル東急

3 階・オークルーム

主任研究者

西田 幸二 （東北大学大学院医学系研究科眼科学）

事務局

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7294 (医局)

FAX: 022-717-7298

プログラム

- 17 : 00－17 : 10 開会挨拶
座長：西田 幸二
司会：中澤 徹（東北大学大学院医学系研究科眼科学）
- 17 : 10－17 : 20 自己紹介
- 17 : 20－17 : 35 研究計画・全体の流れ
角膜上皮再生プロジェクト
西田 幸二
- 17 : 35－17 : 45 角膜内皮再生プロジェクト
林 竜平（東北大学大学院医学系研究科眼科学）
- 17 : 45－17 : 55 角膜実質再生プロジェクト
久保田 享（東北大学大学院医学系研究科眼科学）
- 17 : 55－18 : 45 分担研究者より研究紹介
明石 満（大阪大学大学院工学研究科応用化学）
仲野 徹（大阪大学大学院医学系研究科病理学幹細胞病理学）
田畑 泰彦（京都大学再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料学）
竹花 一成（酪農学園大学獣医学部獣医解剖学）
井元 清哉（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターDNA情報解析分野）
上 昌広（東京大学医科学研究所探索医療ヒューマンネットワーク部門）
山口 拓洋（東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学）
嶋澤 るみ子（同志社女子大学薬学部医療薬学科）
- 18 : 45－19 : 40 各領域別にディスカッション
- 19 : 40 閉会挨拶

出席者名簿

西田 幸二 (東北大学大学院医学系研究科眼科学)
明石 満 (大阪大学大学院工学研究科応用化学)
仲野 徹 (大阪大学大学院医学系研究科病理学幹細胞病理学)
田畑 泰彦 (京都大学再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料学分野)
竹花 一成 (酪農学園大学獣医学部獣医解剖学)
井元 清哉 (東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターDNA 情報解析分野)
上 昌広 (東京大学医科学研究所探索医療ヒューマンネットワーク部門)
山口 拓洋 (東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学)
嶋澤 るみ子 (同志社女子大学薬学部医療薬学科)

東北大学大学院医学系研究科眼科学

中澤 徹 横倉 俊二
久保田 享 高柳 泰
菊地 未来 林 竜平
渡邊 亮 櫻井 美晴
田中 佑治 劉 孟林
大家 義則

大阪大学大学院工学系研究科応用化学

松崎 典弥
本郷 千鶴