

増殖せず、ゲルが溶解してキャリアとしての使用は困難であると考えられた。

また、移植に用いるキャリアについて、アテロコラーゲンおよびゼラチンは細胞接着、細胞形態、物質透過性ともに良好であった。これらの基質は臨床使用実績があることから、今後の臨床応用が容易である。また、我々が見出したゼラチンハイドロゲルシートはアテロコラーゲンと比較して透明であった。さらに物質特性の解析結果から、ゼラチンハイドロゲルシートはより手術時のハンドリングが容易であることが示唆された。動物移植実験において生体適合性も良好であることが実証され、内皮移植用キャリアとして有用であると考えられた。今後は、動物実験を通して、生体分解性について最適化を行うことが期待される。

最後に、誘導角膜内皮細胞の疾患動物モデルへの移植実験により、有効性を確認できた。誘導細胞移植群では角膜の透明性の向上が認められ、また超音波パキメーターによって角膜厚を測定した結果、バラツキが大きいものの角膜厚が減少する傾向が認められた。これは、病態モデルが未だ不十分であることや、現在確立されている角膜内皮移植方法が手技的に困難であるためである。今後は、より安定した病態モデルの作製や、角膜内皮移植における術式の改良が必要である。

E. 結論

角膜上皮については、皮膚線維芽細胞は 3T3 細胞と同等のフィーダー効果があるということが示された。この発見はわれわれの開発した培養上皮シート移植法において全てを自家細胞で行うことが可能となったという点で非常に重要な知見である。3T3 細胞およびヒト皮膚線維芽細胞どちらも同様のフィーダー効果を有しているが、過去の実績から 3T3 細胞を用いることとなった。また、培養上皮細胞

シートに対して GLP 準拠の造腫瘍性試験を実施し安全性を確認した。過去の自家培養上皮細胞シート移植の成果に対する客観的評価を受け、角膜上皮再生に関する臨床研究を先進医療として実施するために、先進医療の申請を行った。さらに、臨床プロトコールの完成、CPC の整備、多施設臨床研究の準備を行った。これらの成果によって、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を今までよりも高いレベルで行う準備が完了したと考えられ、今後の多施設研究が本治療法標準化の足掛かりになることが期待できる。

角膜実質については、アテロコラーゲンは角膜に移植しても激しい拒絶反応や炎症反応は起こさないことから、角膜実質代価物の材料として有望であることを発見した。さらに、架橋 I 型コラーゲンゲルによって十分な透明性をもつシートが得られることが示された。しかしながら、強度不足の問題があり、角膜移植の実施は困難であった。そこで、線維配向・積層型コラーゲンゲルを作製する技術を開発し、移植試験等にて一定の有効性が確認できた。しかしながら、臨床応用を考えた際にはさらに機能向上を図る必要がある。機能向上のための要素技術として、新規積層技術、添加物導入技術、細胞培養技術等を開発した。また透明化強膜および透明化皮膚の移植術といった独創的な技術を提案することができた。これらの力学強度はコラーゲンゲルよりも優れており、臨床応用が期待できる。

角膜内皮については、角膜内皮再生医療の細胞源の探索を行い、虹彩組織や線維柱帯組織などの候補を絞り込んだ。虹彩組織からは、様々な細胞へ分化可能な、多分化能を有する神経堤幹細胞を単離できることを見出した。さらに、虹彩実質から角膜内皮細胞を分化誘導することに世界で初めて成功した。また、この誘導性角膜内皮細胞を用いて、細胞シートを作製することにも成功した。誘導性角膜内皮細胞

胞は角膜内皮と同等のポンプ機能およびバリア機能を有しており、動物移植実験においてその有効性も確認できた。移植に用いるキャリアについて、細胞培養および物質特性、生体適合性の検討を行った。アテロコラーゲンゲルシート、架橋コラーゲンゲルシート、ゼラチンハイドロゲルシートが臨床応用可能であることを見出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuji Tanaka, Akira Kubota, Michiya Matsusaki, Thomas Duncan, Yoshikiyo Hatakeyama, Katsuya Fukuyama, Andrew J. Quantock, Masayuki Yamato, Mitsuru Akashi, and Kohji Nishida. Anisotropic mechanical properties in collagen hydrogels induced by uniaxial-flow for ocular applications. *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition*. in press.
- 2) Oie Y, Hayashi R, Takagi R, Yamato M, Takayanagi H, Tano Y, Nishida K. A novel method of culturing human oral mucosal epithelial cell sheet using post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells and modified keratinocyte culture medium for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol* 2010 in press.
- 3) Yamano N, Kimura T, Watanabe-Kushima S, Shinohara T, Nakano T. Metastable primordial germ cell-like state induced from mouse embryonic stem cells by Akt activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 392 (2010) 311–316
- 4) Hayashi R, Yamato M, Takayanagi H, Oie Y, Kubota A, Hori Y, Okano T, Nishida K. Validation System of Tissue-Engineered Epithelial Cell Sheets for Corneal Regenerative Medicine. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010 Apr 13
- 5) Kumashiro Y, Yamato M, Okano T. Cell Attachment-Detachment Control on Temperature-Responsive Thin Surfaces for Novel Tissue Engineering. *Ann Biomed Eng*. 2010 Apr 13.
- 6) Sakai E, Kitajima K, Sato A, Nakano T. Increase of hematopoietic progenitor and suppression of endothelial gene expression by Runx1 expression during in vitro ES differentiation. *Experimental Hematology* 2009;37:334–345
- 7) Nagayasu A, Hirayanagi T, Tanaka Y, Tangkawattana P, Ueda H, Takehana K. Site-dependent differences in collagen lamellae in the corneal substantia propria of beagle dogs. *J Vet Med Sci*. 2009 Sep;71(9):1229-31.
- 8) Haraguchi Y, Sekine W, Shimizu T, Yamato M, Miyoshi S, Umezawa A, Okano T. Development of a new assay system for evaluating the permeability of various substances through 3-dimensional tissue *Tissue Eng Part C Methods*. 2009 Sep 29.
- 9) Kusanagi R, Umemoto T, Yamato M, Matsuzaki Y, Nishida K, Kobayashi Y, Fukai F, Okano T. Nectin-3 expression is elevated in limbal epithelial side population cells with strongly expressed stem cell markers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Nov 13;389(2):274-8. Epub 2009 Aug 28.
- 10) Soma T, Nishida K, Yamato M, Kosaka S,

- Yang J, Hayashi R, Sugiyama H, Maeda N, Okano T, Tano Y. Histological evaluation of mechanical epithelial separation in epithelial laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Jul;35(7):1251-9.
- 11) Maeda M, Yamato M, Kanzaki M, Iseki H, Okano T. Thoracoscopic cell sheet transplantation with a novel device. *J Tissue Eng Regen Med.* 2009 Jun;3(4):255-9.
- 12) Kanayama S, Nishida K, Yamato M, Hayashi R, Maeda N, Okano T, Tano Y. Analysis of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Secreted from Cultured Corneal and Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets in Vitro, *Br J Ophthalmol.* 2009 Feb;93(2):263-7.
- 13) Nakazawa T, Shimura M, Mourin R, Kondo M, Yokokura S, Saido TC, Nishida K, Endo S. Calcine-mediated degradation of G-substrate plays a critical role in retinal excitotoxicity for amacrine cells. *Journal of Neuroscience Research* 87: 1412-1423 2009.
- 14) Hori Y, Nakazawa T, Maeda N, Sakamoto M, Yokokura S, Kubota A, Inoue T, Nishida K, Tano Y. Susceptibility comparisons of normal preoperative conjunctival bacteria to fluoroquinolones. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 35: 475-479 2009
- 15) Hajime Sato, Tomohiro Suzuki, Kyoko Ikeda, Hiroshi Masuya, Hideki Sezutsu, Hideki Kaneda, Kimio Kobayashi, Ikuo Miura, Yasuyuki Kurihara, Shunji Yokokura, Kohji Nishida, Makoto Tamai, Yoichi Gondo, Tetsuo Noda, Shigeharu Wakana. A monogenic dominant mutation in *Rom1* generated by N-ethyl-N-nitrosourea. mutagenesis causes retinal degeneration in mice. *IOVS* 2009.
- 16) Hongo C, Matsusaki M, Nishida K, Akashi M, "Development of a Collagen Hydrogel with High Mechanical Strength by a Simple Molecular Orientation Method for Triple-Helix", *Chem. Lett.*, 37, 12, 1254-1255, 2008.
- 17) Sugiyama H, Maeda K, Yamato M, Hayashi R, Soma T, Hayashida Y, Yang J, Shirakabe M, Matsuyama A, Kikuchi A, Sawa Y, Okano T, Tano Y, Nishida K :Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a novel feeder layer for epithelial cells. *Journal of engineering and regenerative medicine.* 2008 2 445-449
- 18) Y. Hori Y, Nishida K, Yamato K, Sugiyama H, Soma T, Inoue T, Maeda N, Okano T, Tano Y: Differential expression of MUC16 in human oral mucosal epithelium and cultivated epithelial sheets. *Experimental Eye Research.* 2008; 1-6
- 19) Hayashi R, Yamato M, Saito T, Oshima T, Okano T, Tano Y, Nishida K: Enrichment of corneal epithelial stem/progenitor cells using cell surface markers, integrin alpha6 and CD71. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Mar 7;367(2):256-63.
- 20) Hayashi R, Yamato M, Sugiyama H, Sumide T, Yang J, Okano T, Tano Y, Nishida K : N-cadherin is expressed by putative stem/progenitor cells and melanocytes in the human limbal epithelial stem cell niche. *2007 Stem Cells.* 25:289-296.

- 21) Hori Y, Sugiyama H, Soma T, Nishida K: Expression of membrane-associated mucins in cultivated human oral mucosal epithelial cells. 2007 *Cornea*. 9:65-69.
- 22) Kanayama S, Nishida K, Yamato M, Hayashi R, Sugiyama H, Soma T, Maeda N, Okano T, Tano Y: Analysis of angiogenesis induced by cultured corneal and oral mucosal epithelial cell sheets in vitro. 2007 *Exp Eye Res*. 85:772-781.
- 23) Watanabe K, Yamato M, Hayashida Y, Yang J, Kikuchi A, Okano T, Tana Y, Nishida K: Development of transplantable genetically modified corneal epithelial cell sheets for gene therapy. 2007 *Biomaterials*. 28:745-749.
- 24) Murayama K, Kimura T, Tarutani M, Tomooka M, Hayashi R, Okabe M, Nishida K, Itami S, Katayama I, Nakano T: Akt activation induces epidermal hyperplasia and proliferation of epidermal progenitors. 2007 *Oncogene*. 26:4882-8.

2. 学会発表

- 1) 西田幸二：角膜疾患の治療の進歩、第112回広島県眼科医会講習会、ホテルグランピア広島、2007年4月1日。
- 2) 西田幸二：角膜混濁、日本眼科医会第53回生涯教育講座、名古屋市中心企業振興会館、2007年4月14日。
- 3) 西田幸二：角膜手術の進歩、栃木県眼科集談会、自治医科大学研修センター、2007年4月15日。
- 4) 西田幸二：角膜ジストロフィ、第111回日本眼科学会総会「シンポジウム16：」、大阪国際会議場、2007年4月20日。
- 5) 西田幸二：角膜内皮の診かた、第111回日本眼科学会総会「教育セミナー9」、大阪国際会議場、2007年4月22日。
- 6) Nishida K: Middle sized Animal Model of Retinal Degeneration, ARVO 2007「Retinal Degeneration」, Fort Lauderdale Convention Center, 2007/5/9
- 7) 西田幸二：医工連携による角膜再生治療法の開発と臨床応用、大阪大学医学部、2007年5月25日。
- 8) 西田幸二：角膜診療のステップアップ講座II、東北6大学眼科 Step Up セミナー、盛岡グランドホテル、2007年5月26日。
- 9) 西田幸二：角膜移植の進歩、第38回北陸東海ブロック講習会、福井商工会議所ビル、2007年6月3日。
- 10) 西田幸二：角膜再生医療の現在と未来、チバビジョン 第13回ビジョンフォーラム、品川ストリングスホテル、2007年6月5日。
- 11) 西田幸二：症例から学ぶ角膜疾患の診断、角膜診療座談会、ホテル仙台プラザ、2007年6月15日。
- 12) 西田幸二：実用化されている角膜の再生医療、柴田郡医師会学術講演会、サンシャイン青葉(柴田町船岡)、2007年6月27日。
- 13) Nishida K: Recent Advance of Corneal Surgery, The 8th Qingdao International Symposium of Ophthalmology, Q, ingdao, China, 2007/6/30.
- 14) 西田幸二：角膜疾患の治療の進歩、北海道眼科医会生涯教育講座プログラム、ホテルロイトン札幌、2007年7月14日。
- 15) 西田幸二：スリット所見・見方、第45回北日本眼科学会 インストラクションコース、新潟コンベンションセンター、2007年7月28日。

- 16) 西田幸二:加齢性の眼の病気と最新の治療について、第 413 回 市民医学講座、仙台市急患センター・仙台市医師会館、2007 年 8 月 23 日.
- 17) 西田幸二:角膜診療の最近の話題、東北ブロック特別講習会、宮城県眼科医会、2007 年 8 月 25 日.
- 18) 西田幸二:角膜上皮、角膜内皮の再生医療、バイオメディカル 講義、東京女子医大 先端生命科学研究所、2007 年 9 月 22 日.
- 19) 西田幸二:角膜手術の進歩—基礎診療から応用まで、第 77 回明交会総会、京都府立医科大学眼科学教室、2007 年 9 月 23 日.
- 20) 西田幸二:角膜の再生医療、オキュラーサーフィスシンポジウム 大阪、ホテル阪急インターナショナル、2007 年 9 月 27 日.
- 21) 西田幸二:角膜の再生医療、オキュラーサーフィスシンポジウム 東京、秋葉原コンベンションホール、2007 年 9 月 29 日.
- 22) 西田幸二:角膜治療のアップデート、第 113 回青森眼科集談会、弘前市医師会館、2007 年 9 月 30 日.
- 23) 西田幸二:安全なフィーダー細胞の開発による角膜再生治療の最前線、第 5 回医療機器フォーラム、東京 コンファレンススクエア、2007 年 10 月 27 日.
- 24) 西田幸二:角膜疾患の外科的治療の進歩、東京都眼科医会学術講演会、東京 丸の内マイプラザホール、2007 年 11 月 17 日.
- 25) 西田幸二:角膜手術の進歩、第 13 回愛媛県眼科学術講演会、愛媛県医師会館、2007 年 11 月 18 日.
- 26) 西田幸二:再生医療で視力を甦らせる、再生医療が実現する高齢社会の QOL、日本プレスセンター10 階ホール、2007 年 12 月 8 日.
- 27) 西田幸二:角膜疾患の最近の話題、第 7 回東北大OB勉強会、郡山ビューホテル、2007 年 12 月 18 日.
- 28) 西田幸二:角膜の再生医療、バイオマテリアル学会東北地域講演会、東北大学金属材料研究所講堂、2007 年 12 月 21 日.
- 29) 西田幸二:幹細胞研究と角膜再生医療、21 世紀 COE 公開シンポジウム「再生医療を実現する細胞シート工学-基礎から臨床へー工学と医学の融合」、東京女子医大 弥生記念講堂、2008 年 1 月 31 日
- 30) Hongo C, Matsusaki M, Tanaka Y, Nishida K, Akashi M, Development of Layered Collagen Gel with Orthogonal Molecular Orientation, The 8th World Biomaterials Congress, オランダ アムステルダム, 2008 年 5 月 28 日~6 月 1 日
- 31) 田中佑治, 久保田享, 本郷千鶴, 松崎典弥, 竹花一成, 明石満, 西田幸二, 角膜再生医療に向けた分子配向を制御した積層型コラーゲンゲルの開発と有効性評価, 日本再生医療学会 東京国際フォーラム, 東京, 2008 年 3 月 6 日
- 32) 西田幸二:角膜手術の進歩、第 91 回阪大眼科同窓会学術講演会、大阪国際会議場、2008 年 6 月 8 日
- 33) 西田幸二:角膜手術の進歩、第 94 回沖縄眼科集談会、琉球大学医学部、2008 年 6 月 21 日
- 34) 西田幸二: Cell Sheet Transplantation for Ocular Surface Reconstruction、WOC 2008 Symposium: External Eye Disease, Cornea, and Eye Bank / Ocular Surface Reconstruction, Hong Kong Convention & Exhibition Centre、2008 年 6 月 29 日
- 35) 西田幸二: DALK Combined with Cataract Surgery、WOC 2008 Symposium: External Eye Disease, Cornea, and Eye Bank / Anterior

- Lamellar Keratoplasty 、 Hong Kong Convention & Exhibition Centre、2008年6月30日
- 36) 西田幸二：DALK Combined with Ocular Surface Reconstruction 、 WOC 2008 Symposium: External Eye Disease, Cornea, and Eye Bank / Anterior Lamellar Keratoplasty 、 Hong Kong Convention & Exhibition Centre、2008年6月30日
- 37) 西田幸二：Corneal tissue engineering、9th International Symposium of Ophthalmology、中国 青島、2008年7月26日
- 38) 西田幸二：角膜治療のアップデート、函館眼科医会学術講演会、函館国際ホテル、2008年7月28日
- 39) 本郷千鶴、松崎典弥、田中佑治、久保田享、西田幸二、明石満、分子配向を制御した積層化コラーゲンの創製、第37回医用高分子シンポジウム、東京医科歯科大学、東京、2008年7月28日～29日
- 40) Hongo C, Matsusaki M, Nishida K, Akashi M, Molecular Orientation of a Collagen Hydrogel with High Mechanical Strength by a Simple Method, XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, 大阪、2008年8月23日～31日
- 41) 西田幸二：角膜上皮の再生医療、東京大学平成20年度基礎・臨床・社会学統合講義、東京大学医学部、2008年9月3日
- 42) 本郷千鶴、田中佑治、松崎典弥、久保田享、西田幸二、明石満、分子配向を制御したコラーゲンの創製と角膜実質材料への応用、Development of Layered Collagen Gel with Molecular Orientation for Regenerative Medicine of Corneal Stroma, 第57回高分子討論会、大阪市立大学 杉本キャンパス、大阪、2008年9月24日～26日
- 43) 田中佑治、久保田享、本郷千鶴、松崎典弥、竹花一成、明石満、西田幸二、線維配向を制御した積層型コラーゲンの開発と人工角膜実質としての応用、再生医療・生体材料研究会（眼科再生医療研究会） 東京国際フォーラム、東京、2008年10月23日
- 44) 西田幸二：角膜上皮ジストロフィーの治療戦略、第62回臨床眼科学会 モーニングクルズ、東京国際フォーラム、2008年10月24日
- 45) 西田幸二：徹底解剖！角膜内皮移植術(DSAEK)、第62回臨床眼科学会 モーニングクルズ、東京国際フォーラム、2008年10月24日
- 46) 本郷千鶴、松崎典弥、田中佑治、久保田享、西田幸二、明石満、分子配向を制御した積層化コラーゲンの創製と角膜実質再生医療への応用、Fabrication of Layered collagen gel with Molecular Orientation for Corneal Stroma, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2008 東京大学本郷キャンパス、東京、2008年11月17日～18日
- 47) 西田幸二：東北大学のTR（トランスレーションリサーチ）への取り組み 未来医工学治療開発センターの紹介、東北大学未来医工学治療開発センターシンポジウム、東北大学長陵会館、2008年11月17日
- 48) 西田幸二：角膜再生医療の標準化に向けて、第2回再生医療テクノロジー・イノベーション研究会 シンポジウム、東京女子医科大学、2008年11月19日
- 49) 西田幸二：再生医療の話題、堺市眼科医会総会 学術講演会、大阪、2008年11月22日
- 50) 西田幸二：CORNEAL EPITHELIAL STEM CELL AND REGENERATIVE

- MEDICINE、Adult Stem Cells – Biology and Clinical Applications Meeting、Griffith University national Centre for Adult Stem Cell Research、2008年11月26日
- 51) 西田幸二：Tears and Ocular Surface、The 14th Annual Meeting of Kyoto Cornea Club Symposium I、ウェンステイン都ホテル京都、2008年12月5日
- 52) 西田幸二：オキュラーサーフェスとステムセル、第33回角膜カンファランス シンポジウム1 眼表面サイエンス、ザ・リッツカールトン大阪、2009年2月20日
- 53) 田中佑治、久保田享、本郷千鶴、松崎典弥、竹花一成、明石満、西田幸二、人工角膜実質の構築を目指した線維配向型架橋コラーゲンの開発、第8回再生医療学会、東京国際フォーラム、東京、2009年3月6日
- 54) 西田幸二：再生医療と Translational research、第9回角膜緑内障研究会<9th GlaNea in Sednai>、仙台エクセルホテル東急、2009年3月28日
- 55) 本郷千鶴、松崎典弥、田中佑治、久保田享、西田幸二、明石満、角膜実質再生医療へ向けたラメラ構造を有するコラーゲンの創製、第25回日本医工学治療学会、大阪国際会議場、大阪、2009年4月10日～12日
- 56) 西田幸二：トランスレーショナルリサーチにおける産学連携の動き、第113回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム、2009年4月18日
- 57) 仲野 徹：PTEN/PI3K と幹細胞、第98回日本病理学会ワークショップ、京都、2009年5月
- 58) 西田幸二：眼科領域における再生医療の現状と将来、日本組織培養学会第82回大会、独協大学、2009年5月18日
- 59) 仲野 徹：再生医療の現実と課題、第46回日本小児外科学会学術集会、大阪、2009年6月
- 60) Y. Tanaka, A. Kubota, A. J. Quantock, M. Yamato, K. Takehana, M. Akashi, K. Nishida, Light Transmissive Aligned Collagen Hydrogel for Tissue Rngineering of Corneal Stroma, The 9th Corneal Conference, Cardiff University, Wales, July 15th 2009.
- 61) S. Dong, Y. Tanaka, A. Kubota, K. Nishida, Differentiation of MSC into keratocyte, The 14th congress of Chinese ophthalmological society, September 4th 2009.
- 62) 西田幸二：Ocular surface reconstruction with regenerative medicine、the 5th International Meeting for Advanced Cataract、Seoul St. Mary's Hospital、2009年9月24日
- 63) 稲垣絵里子、永易彩、美名口順、植田弘美、竹花一成、角膜実質細胞の培養条件の検討、第148回日本獣医学会学術集会、とりぎん文化会館、鳥取、2009年9月25日～27日
- 64) 永易彩、横井秀典、美名口順、植田弘美、竹花一成、自己集合性ペプチドゲルのブタ角膜実質細胞の培養基質としての応用、第148回日本獣医学会学術集会、とりぎん文化会館、鳥取、2009年9月25日～27日
- 65) 寺田希、永易彩、美名口順、植田弘美、竹花一成、角膜のグリコサミノグリカンの部位差、第148回日本獣医学会学術集会、とりぎん文化会館、鳥取、2009年9月25日～27日
- 66) 西田幸二：角膜再生医療の現状と将来、日本人類遺伝学会第54回大会、グランドプリンスホテル高輪（品川）、2009年9月26日

- 67) 西田幸二：DSAEK、第 63 回日本臨床眼科学会 シンポジウム「角結膜手術の未来」、福岡国際会議場、2009 年 10 月 9-12 日
- 68) 西田幸二：角膜移植手術の進歩、和歌山眼科集談会 特別講演、和歌山県立医科大学、2010 年 2 月 18 日
- 69) 西田幸二：角膜の外科的治療の進歩、第 6 回大阪角膜フォーラム、ホテル日航大阪、2010 年 3 月 13 日
- 70) 西田幸二：眼の再生、第 9 回日本再生医療学会、広島国際会議場、2010 年 3 月 19 日
- 71) 田中佑治、久保田享、Thomas Duncan, 松崎典弥、Andrew J. Quantock, 八木直人、明石満、西田幸二、角膜実質代価物の作製を目指した光透過性架橋コラーゲングルの線維構造と機能の制御、第 9 回再生医療学会、広島国際会議場、広島、2010 年 3 月 19 日
- 72) 西田幸二：角膜の再生医療、第 115 回日本解剖学会総会・学術集会、岩手県水産会館、2010 年 3 月 30 日

3. 新聞・テレビ等による報道

- 1) 元気！健康！フェア in とうほく：角膜再生治療、一定の効果 河北新報 2009 年 12 月 24 日
- 2) 医療機器産業を東北に：TR 朝日新聞 2009 年 4 月 23 日
- 3) 皮下に「第 2 の肝臓」作製で機能改善 角膜上皮の再生医療「標準的医療へ発展させる段階」 Japan Medicine 2009 年 3 月 30 日
- 4) 本人の細胞から上皮と内皮 角膜再生研究を本格化 河北新報 2009 年 1 月 19 日
- 5) 角膜移植 高まる技術 パーツで利用 治療法広がる 朝日新聞 2009 年 1 月 18 日
- 6) 角膜再生研究 加速へ 工学分野からも研究者参加 読売新聞 2009 年 1 月 4 日
- 7) 万能細胞で視力もどす 朝日新聞 2008 年 11 月 27 日
- 8) 再生医療で視力回復 朝日新聞 2008 年 5 月 22 日
- 9) iPS の奇跡-相次ぐ成果 情報共有へ、読売新聞、2008 年 3 月 3 日
- 10) 夢へ前進 iPS 細胞研究、朝日新聞、2008 年 2 月 18 日
- 11) マウス iPS 細胞で角膜再生へ、朝日新聞、2008 年 1 月 26 日
- 12) コラーゲンで人工角膜作製、日経産業新聞、1 および 11 面、2008 年 1 月 17 日
- 13) 口腔粘膜から角膜再生、東京新聞・中日新聞、2007 年 12 月 4 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 特願 2008-330579・明石満、西田幸二、松崎典弥、大道正明・積層コラーゲングルの製造方法、配向方法およびそれらの方法により製造された積層コラーゲングル・日本・国立大学法人大阪大学、国立大学法人東北大学・2008 年 12 月 25 日出願
- 2) 特開 2009-28515・西田幸二、田中佑治、久保田享・強膜透明化による角膜移植材料調製方法 日本・国立大学法人東北大学・2008 年 5 月 29 日出願・2009 年 12 月 10 日公開
- 3) 特願 2008-123562・西田幸二、林竜平、菊地未来、大隅典子、組織幹細胞/組織前駆細胞からの角膜内皮細胞の生成 方法 日本・国立大学法人東北大学 2008 年出願
- 4) 特願 2008-071677・西田幸二、大家義則・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 日本・国立大学法人東北大学・2008

年 3 月 19 日出願

- 5) 特願 2007-33963・明石 満、西田幸二、松崎典弥、本郷千鶴、田中佑治、久保田享・積層コラーゲンの作製方法及び積層コラーゲンゲル 日本・国立大学法人大阪大学、国立大学法人東北大学・2007 年 12 月 28 日出願
- 6) 特開 PCT/JP2008/073323・明石 満、西田幸二、松崎典弥、本郷千鶴、田中佑治、久保田享・積層コラーゲンの作製方法及び積層コラーゲンゲル 日本・国立大学法人大阪大学、国立大学法人東北大学・2009 年 7 月 9 日公開
- 7) 特願 2009-190415・西田幸二、林 竜平、渡邊 亮、田畑泰彦、木村祐・ドナー角膜内皮をゼラチンハイドロゲルシート上で培養して得られる移植用角膜内皮細胞シート及び製造方法・国立大学法人東北大学・国立大学法人京都大学・2009 年 8 月 19 日
- 8) 特願 2009-287890・西田幸二、田中佑治、久保田享・皮膚真皮透明化による角膜移植材料調整法・国立大学法人東北大学・2009 年 12 月 18 日出願

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
皮膚真皮透明化による角膜移植材料調整法	特願2009-287890	2009年12月18日	西田幸二 田中佑治 久保田享	国立大学法人東北大学
ドナー角膜内皮をゼラチンハイドロゲルシート上で培養して得られる移植用角膜内皮細胞シート及び製造方法	特願2009-190415	2009年8月19日	西田幸二 林竜平 渡邊亮 田畑泰彦 木村祐	国立大学法人東北大学 国立大学法人京都大学
積層コラーゲンゲルの製造方法、配向方法およびそれらの方法により製造された積層コラーゲンゲル	特願2008-330579	2008年12月25日	明石満 西田幸二 松崎典弥 大道正明	国立大学法人大阪大学 国立大学法人東北大学
強膜透明化による角膜移植材料調製方法	特願2008-141043	2008年5月29日	西田幸二 田中佑治 久保田享	国立大学法人東北大学
組織幹細胞/組織前駆細胞からの角膜内皮細胞の生成	特願2008-123562	2008年5月9日	西田幸二 林竜平 菊地未来 大隅典子	国立大学法人東北大学
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製造方法、配向方法およびそれらの方法により製造された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 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

発明の名称	出願場号	公開日	発明者	出願人
積層コラーゲンゲルの製造方法、配向方法およびそれらの方法により製造された積層コラーゲンゲル	特開PCT/JP2008/073323	2009年7月9日	明石 満 西田幸二 松崎典弥 大道正明	国立大学法人大阪大学 国立大学法人東北大学
強膜透明化による角膜移植材料調製方法	特開2009-28515	2009年12月10日	西田幸二 田中佑治 久保田享	国立大学法人東北大学

研究成果の刊行に関する一覧表

論文タイトル (雑誌名、巻頁数)	刊行年	刊行書店名	執筆者氏名
角膜の幹細胞移植 (病理と臨床 Vol. 27 No. 4)	2009	文光堂	林竜平、西田幸二
幹細胞の分化誘導と応用 (p 293-299)	2009	エヌ ティー エス	林竜平、西田幸二
iPS細胞による角膜再生への応用 (CLINICIAN 09 No. 575)	2009	エーザイ株式会社	林竜平、西田幸二
角膜再生 (治療 Vol. 90 No. 9)	2008	南山堂	林竜平、西田幸二
iPS細胞を用いた角膜再生	2008	ブッカーズ	林竜平、西田幸二
最新の角膜外科的治療 (NANO OPHTHALMOLOGY・2008・35)	2008	日本点眼薬研究所	西田幸二
東北大学におけるTRへの取り組み (臨床評価 別刷Vol. 36)	2009	臨床評価刊行会	西田幸二
マイクロセラトームを使ったDSAEK (眼科手術, Vol. 22 No. 4, 455-458)	2009	日本眼科手術学会	久保田享, 西田幸二
角膜再生医療 (医学のあゆみ, 229巻, 9号)	2009	医歯薬出版	林 竜平, 西田幸二
再生医療の現状と展望 (宮城県医師会報『論説』 P916-919)	2009	宮城県医師会	大家義則, 西田幸二
眼科領域における再生医療の現状 (学術医学誌「S R L宝函」, Vol130, No3)	2009	㈱S R L学術情報部	上松聖典, 西田幸二

論文タイトル (雑誌名、巻頁数)	刊行年	刊行書店名	執筆者氏名
角膜上皮再生の最前線 (眼科ケア, Vol112 No. 3)	2010	メディカ出版	大家義則, 西田幸二
上皮移植手術 (角膜パーツ, 1月)	2010	文光堂	大家義則, 西田幸二
角膜移植の現状と再生医療への展望 (再生医療, Vol. 9 No. 1)	2010	メディカルレビュー社	林 竜平, 西田幸二
角膜再生医療 (IOL&RS(総説)Vol. 24, No. 1)	2010	日本眼内レンズ 屈折手術学会誌編集部	大家義則, 西田幸二

<p style="text-align: center;">刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名 巻頁数 論文名)</p>	<p style="text-align: center;">刊行年</p>	<p style="text-align: center;">執筆者氏名</p>
<p>Br J Ophthalmol 2010 in press. A novel method of culturing human oral mucosal epithelial cell sheet using post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells and modified keratinocyte culture medium for ocular surface reconstruction.</p>	<p style="text-align: center;">2010</p>	<p>Oie Y, Hayashi R, Takagi R, Yamato M, Takayanagi H, Tano Y, Nishida K.</p>
<p>Biochemical and Biophysical Research Communications 392 (2010) 311–316 Metastable primordial germ cell-like state induced from mouse embryonic stem cells by Akt activation.</p>	<p style="text-align: center;">2010</p>	<p>Yamano N, Kimura T, Watanabe-Kushima S, Shinohara T, Nakano T.</p>
<p>Tissue Eng Part C Methods. 2010 Apr 13 Validation System of Tissue-Engineered Epithelial Cell Sheets for Corneal Regenerative Medicine.</p>	<p style="text-align: center;">2010</p>	<p>Hayashi R, Yamato M, Takayanagi H, Oie Y, Kubota A, Hori Y, Okano T, Nishida K.</p>
<p>Ann Biomed Eng. 2010 Apr 13. Cell Attachment-Detachment Control on Temperature-Responsive Thin Surfaces for Novel Tissue Engineering.</p>	<p style="text-align: center;">2010</p>	<p>Kumashiro Y, Yamato M, Okano T.</p>
<p>Experimental Hematology 2009;37:334–345 Increase of hematopoietic progenitor and suppression of endothelial gene expression by Runx1 expression during in vitro ES differentiation.</p>	<p style="text-align: center;">2009</p>	<p>Sakai E, Kitajima K, Sato A, Nakano T.</p>
<p>J Vet Med Sci. 2009 Sep;71(9):1229-31. Site-dependent differences in collagen lamellae in the corneal substantia propria of beagle dogs.</p>	<p style="text-align: center;">2009</p>	<p>Nagayasu A, Hirayanagi T, Tanaka Y, Tangkawattana P, Ueda H, Takehana K.</p>
<p>Tissue Eng Part C Methods. 2009 Sep 29. Development of a new assay system for evaluating the permeability of various substances through 3-dimensional tissue</p>	<p style="text-align: center;">2009</p>	<p>Haraguchi Y, Sekine W, Shimizu T, Yamato M, Miyoshi S, Umezawa A, Okano T.</p>
<p>Biochem Biophys Res Commun. 2009 Nov 13;389(2):274-8. Nectin-3 expression is elevated in limbal epithelial side population cells with strongly expressed stem cell markers.</p>	<p style="text-align: center;">2009</p>	<p>Kusanagi R, Umemoto T, Yamato M, Matsuzaki Y, Nishida K, Kobayashi Y, Fukai F, Okano T.</p>

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	執筆者氏名
Biochem Biophys Res Commun. 2009 Nov 13;389(2):274-8. Nectin-3 expression is elevated in limbal epithelial side population cells with strongly expressed stem cell markers.	2009	Kusanagi R, Umemoto T, Yamato M, Matsuzaki Y, Nishida K, Kobayashi Y, Fukai F, Okano T.
J Cataract Refract Surg. 2009 Jul;35(7):1251-9. Histological evaluation of mechanical epithelial separation in epithelial laser in situ keratomileusis.	2009	Soma T, Nishida K, Yamato M, Kosaka S, Yang J, Hayashi R, Sugiyama H, Maeda N, Okano T, Tano Y.
J Tissue Eng Regen Med. 2009 Jun;3(4):255-9. Thoracoscopic cell sheet transplantation with a novel device.	2009	Maeda M, Yamato M, Kanzaki M, Iseki H, Okano T.
Br J Ophthalmol. 2009 Feb;93(2):263-7. Analysis of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Secreted from Cultured Corneal and Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets in Vitro.	2009	Kanayama S, Nishida K, Yamato M, Hayashi R, Maeda N, Okano T, Tano Y.
Chem. Lett. 37, 12, 1254-1255 Development of a Collagen Hydrogel with High Mechanical Strength by a Simple Molecular Orientation Method for Triple-Helix	2008	Hongo C, Matsusaki M, Nishida K, Akashi M
Journal of engineering and regenerative medicine. 2, 445-449 Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a novel feeder layer for epithelial cells.	2008	Sugiyama H, Maeda K, Yamato M, Hayashi R, Soma T, Hayashida Y, Yang J, Shirakabe M, Matsuyama A, Kikuchi A, Sawa Y, Okano T, Tano Y, Nishida K
Experimental Eye Research. 1-6 Differential expression of MUC16 in human oral mucosal epithelium and cultivated epithelial sheets.	2008	Y. Hori Y, Nishida K, Yamato K, Sugiyama H, Soma T, Inoue T, Maeda N, Okano T, Tano Y
Genes Cells, 13, 839-850 PI3K/Akt signaling as a key regulatory pathway for chondrocyte terminal differentiation.		Kita K, Kimura T, Nakamura N, Yoshikawa H, Nakano T

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名 巻页数 論文名)	刊行年	執筆者氏名
Development, 135, 869-79 Akt signaling promotes derivation of embryonic germ cells from primordial germ cells.	2008	Kimura T, Tomooka M, Yamano N, Murayama K, Matoba S, Umehara H, Kanai Y, Nakano T
Blood, 111, 1924-32 Differential context-dependent effects of FOG-1 on mast cell development and differentiation.	2008	Sugiyama D, Tanaka M, Kitajima K, Zheng J, Yen H, Murotani T, Yamatodani A, Nakano T
Arch Histol Cytol 71, 37-44 The modulation of collagen fibril assembly and its structure by decorin: an electron microscopic study.	2008	Iwasaki S., Hosaka, Y., Iwasaki, T., Yamamoto, K., Nagayasu, A., Ueda, H., Kokai, Y. and Takehana, K.
Curr Eye Res 33, 727-35 A preliminary study of direct application of atelocollagen into a wound lesion in the dog cornea.	2008	Nagayasu, A., Hosaka, Y., Yamasaki, A., Tsuzuki, K., Ueda, H., Honda, T. and Takehana, K.
Acta Biomater. 2009 Jan;5(1), 470-6 Temperature-responsive glass coverslips with an ultrathin poly(N-isopropylacrylamide) layer.	2008	Fukumori K, Akiyama Y, Yamato M, Kobayashi J, Sakai K, Okano T
Biomaterials. Sep;29(27), 3650-5 The effect of extensible PEG tethers on shielding between grafted thermo-responsive polymer chains and integrin-RGD binding.	2008	Ebara M, Yamato M, Aoyagi T, Kikuchi A, Sakai K, Okano T
J Tissue Eng Regen Med. Jun;2(4), 190-5 Transportation of transplantable cell sheets fabricated with temperature-responsive culture surfaces for regenerative medicine.	2008	Nozaki T, Yamato M, Inuma T, Nishida K, Okano T
Biomaterials. Jun;29(17), 2565-72 A thermoresponsive, microtextured substrate for cell sheet engineering with defined structural organization.	2008	Isenberg BC, Tsuda Y, Williams C, Shimizu T, Yamato M, Okano T, Wong JY

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	執筆者氏名
Biomaterials. May;29(13), 2073-81 Preparation of thermoresponsive polymer brush surfaces and their interaction with cells.	2008	Mizutani A, Kikuchi A, Yamato M, Kanazawa H, Okano T
J Biomed Mater Res A. Sep 15;86(4), 1088-96 Subcutaneous transplantation of autologous oral mucosal epithelial cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes.	2008	Obokata H, Yamato M, Yang J, Nishida K, Tsuneda S, Okano T

