

201015033A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

自家培養口腔粘膜上皮シート移植  
による角膜上皮再生治療法の  
多施設共同臨床試験

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西 田 幸 二

平成 23 (2011) 年 3 月

**厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業**

**自家培養口腔粘膜上皮シート移植  
による角膜上皮再生治療法の  
多施設共同臨床試験**

**平成 22 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 西 田 幸 二**

**平成 23 (2011) 年 3 月**

自家培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）	教 授
研究分担者	大橋 裕一	愛媛大学大学院医学系研究科眼科学	教 授
	天野 史郎	東京大学医学系研究科・眼科学	教 授
	前田 直之	大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学（トプコン）寄付講座	教 授
	布施 昇男	東北大学大学院医学系研究科・眼科学	准教授
	山口 拓洋	東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野	教 授
	嶋澤 るみ子	長崎大学大学院医薬薬学総合研究科生命医科学講座	准教授

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 自家培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜上皮再生治療法の  
多施設共同臨床試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1  
研究代表者 西田 幸二

## II. 分担研究報告

1. 自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮再生治療法の  
多施設共同臨床研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7  
大橋 裕一
2. 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上  
皮再生治療法の多施設共同臨床試験・・・・・・・・・・・・14  
天野 史郎
3. 難治性角結膜疾患に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮再  
生治療法の多施設共同臨床試験・・・・・・・・・・・・16  
前田 直之
4. 角膜上皮幹細胞疲弊症患者に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角  
膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験・・・・・・・・・・・・19  
布施 昇男
5. 臨床試験のデータ管理、プロトコール作成・・・・・・・・・・・・22  
山口 拓洋
6. 臨床試験のプロジェクトマネジメント ―多施設共同試験に向けた準備―・・・・24  
鳴澤 るみ子

Ⅲ. 知的財産に関する一覧表	
1. 知的財産に関する一覧表	26
Ⅳ. 研究班会議に関する報告書	
1. 全体班会議	
平成 22 年度第 1 回班会議プログラムおよび議事録	27
平成 22 年度第 2 回班会議プログラムおよび議事録	33
Ⅴ. 研究成果の刊行に関する一覧表	
1. 雑誌および論文一覧	39

# 總 括 研 究 報 告

自家培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験

代表研究者 西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

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、スティーブンスジョンソン症候群や眼類天疱瘡によって引き起こされる角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては角膜移植が奏功しない。本研究では、少数例にて有効性及び安全性が確認されている自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を多施設共同臨床試験として行い、その有効性および安全性について検証を行う。

3年計画の2年目にあたる本年は、大阪大学および東北大学において倫理審査委員会の承認を得たうえで、ヒト幹細胞指針への関係書類提出を行い、臨床研究開始についての承認を得た。さらに愛媛大学においては倫理審査委員会への書類提出を終了し、東京大学においてもその準備を進めた。また細胞シート輸送技術の開発を行い、航空機による細胞シートの輸送が可能となった。またCPCにおける試験物（培養口腔粘膜上皮細胞シート）の作製を行った。

研究分担者

大橋裕一 愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻高次機能制御部門・感覚機能医学講座・視機能外科学分野 教授

天野史郎 東京大学医学系研究科眼科学 教授

前田直之 大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学（トプコン）寄付講座、眼科学 教授

布施昇男 東北大学大学院医学系研究科眼科学 准教授

山口拓洋 東北大学大学院医学系研究科 医学統計学 教授

嶋澤るみ子 長崎大学大学院医薬薬学総合研究科生命医科学講座 准教授

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いため、慢性的なドナー不足に陥っている。さらにスティーブンスジョンソン症候群や眼類天疱瘡などによって引き起こされる角膜上皮幹細胞疲弊症においては、他家由来角膜を用いた従来の角膜移植では拒絶反応が高率に起こるために奏功しない。

そこで我々は拒絶反応の生じない角膜再生治療法の開発を進めてきた。角膜上皮疾患に対して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, Nishida K et al. Transplantation

A. 研究目的

視覚はQOLの維持に極めて重要である。角膜疾

2004)。これらの報告は新規性が高く、国際的にも非常に高い評価を受けてきたものである。次のステップとして本治療法を標準医療として普及させていくために、多施設で臨床研究を行い、各施設間における臨床成績を評価・検討していくことが必要である。すなわち本事業の研究目的は、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法の多施設共同臨床研究を実施し、その有効性および安全性を検討することである。具体的には実施施設において患者から口腔粘膜上皮組織を単離し、これを細胞培養施設へ輸送する。培養施設のセルプロセッシングセンター（CPC）において細胞の単離、培養を行い、培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。そして培養細胞シートを実施施設へ輸送して移植手術を行う。この研究を行うためには、出荷時の品質保証の試験、搬送時の温度、湿度、CO2管理、培養液を含めた輸送技術等の開発が必要である。本試験は準備期間、経過観察期間を合わせると4年間を要するが、本研究事業の機関である3年間で、多施設臨床試験の患者リクルートおよび手術までを終了する予定とする。

3年計画の2年目に当たる本年は培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を進めるため、大阪大学および東北大学におけるヒト幹指針に基づく臨床研究開始の承認、愛媛大学における学内倫理審査委員会での承認、東京大学における倫理審査の準備を行った。また、口腔粘膜上皮組織および培養口腔粘膜上皮細胞シートの輸送を行い、おのおの施設間輸送が可能であることを証明した。

## B.研究方法

### 各施設での学内倫理審査およびヒト幹細胞指針への書類提出：

本臨床研究を開始するにあたり、まず各実施施設において倫理委員会へ申請を行い、その後「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいて厚

生労働大臣への申請書類提出を行う必要がある。昨年度までに用意した臨床プロトコール、SOP等必要書類を用いて、大阪大学、東北大学、愛媛大学においては学内の倫理審査委員会に書類を提出した。

### セルプロセッシングセンターにおける試験物の製造：

移植用の培養上皮細胞シートはGMP準拠の管理下に調整することが必要である。そこで、CPCにおいて培養上皮細胞シートを作成するために必要な標準手順書（SOP）の準備、工程管理システムの準備などをおこなった。さらに実際に細胞培養を行うCPC作業者の教育訓練も行った。そのうえで、CPCにおいて健常ボランティアから採取した口腔粘膜組織を用いて、試験物である培養口腔粘膜上皮細胞シートを作成した。また、すでに開発している細胞シートの validation 方法をもちいて、細胞シートの評価を行った。

### 細胞シートおよび組織輸送技術の開発：

作製した細胞シートをCPCから出荷して実施施設へ輸送する必要があるが、その際に必要となる輸送技術を開発する必要がある。まずは輸送容器に必要とされる条件を列挙し、輸送容器の構造について検討を行った。われわれ培養系では温度応答性培養皿を用いており、32℃以下では培養皿表面が相転換して親水性となり、細胞シートが剥離することから、輸送中においても32℃以上での保温が望ましいと考えられる。さらにCPCから出荷して輸送し、手術をその日のうちに行うことを想定して、最大輸送時間を12時間と設定した。さらにCPC出荷後に細胞シートの培養を行わないように数種類の輸送用液を試した。また輸送中には温度のみならず、飛行機での輸送も考えられるから気圧をモニタリングできるようなものとした。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

### C. 研究結果

#### 各施設での学内倫理審査およびヒト幹細胞指針への書類提出:

昨年度までに用意した臨床プロトコル、SOP等必要書類を用いて、大阪大学、東北大学、愛媛大学においては学内の倫理審査委員会に書類を提出し、本研究についての承認を得た。さらに大阪大学、東北大学においては、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づいて、厚生労働省へ関係書類を提出した。そして平成23年1月4日づけで、臨床研究を実施して差し支えないとの意見書を受理した。今後愛媛大学および東京大学においても学内の倫理審査ののちに厚生労働省へ書類提出を行い、臨床研究開始への準備をさらに進める予定である。

#### セルプロセッシングセンターにおける試験物の製造:

具体的にはflow cytometryを用いた、7<sup>+</sup>AADの色素排泄能による生細胞率およびpancytokeratin抗体による上皮細胞純度の検討を行った。さらに組織学的検討については、HE染色、免疫染色によるp63(未分化マーカー)、K3/76(分化マーカー)、MUC16(眼

表面特異的膜貫通型ムチン)、ZO-1(バリア機能)の評価を行った。その結果、CPCで作成した培養口腔粘膜上皮細胞シートは出荷基準を満たすものであり、移植に用いることができると考えられた。さらに、培養上清を用いた各種無菌試験もすべて陰性であった。

#### 細胞シートおよび組織輸送技術の開発:

実際に東北大学および大阪大学の間で、ウサギおよびヒト培養細胞シートの空輸実験を行った。まずウサギ培養細胞シートを用いた空輸実験において、輸送容器が外気の圧変化および温度変化に関わらず、内部変化が極めて小さいこと、液漏れがないなど、基本性能に問題ないことを確認した。さらに輸送後の細胞シートはシート状に剥離することができ、輸送前後において生細胞率、細胞純度はおのおの80%以上および95%以上で同程度であった。次に行った、ヒト培養口腔粘膜上皮細胞シートの輸送においても、低温処理による細胞剥離は可能であり、輸送前後において生細胞率、細胞純度はおのおの75%以上、90%以上であった。また、免疫染色においてもK3/76, p63, MUC-16, ZO-1の発現パターンは同様であった。

### D. 考察

大阪大学および東北大学においては、ヒト幹細胞指針へ書類を提出し、承認を得たことから、臨床研究を開始する準備が整った。またCPCにおける試験物の製造を行ったことから、製造準備についても整備することができた。さらに細胞シートおよび組織輸送技術の開発を行ったことから、細胞シート輸送についても、臨床で用いることができる輸送技術の開発にめどが立ったと考えられた。

### E. 結論

3年計画の2年目に当たる本年は、大阪大学および東北大学において学内倫理審査委員会での本研究の承認およびヒト幹細胞指針の承認を得た。また愛媛大学においての倫理審査委員会の承認を得ており、東京大学においては倫理審査準備を進めた。さらにCPCにおける試験物の製造、細胞シートおよび組織輸送技術の開発を進めた。今後は、これらの成果をもとにして、3年目から患者のリクルート・手術を開始する予定としている。

## F.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takagi R, Murakami D, Kondo M, Ohki T, Sasaki R, Mizutani M, Yamato M, Nishida K, Namiki H, Yamamoto M, Okano T: Fabrication of human oral mucosal epithelial cell sheets for treatment of esophageal ulceration by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2010 Dec;72(6):1253-9.
- 2) Takamatsu F, Inoue T, Li Y, Hori Y, Maeda N, Tano Y, Nishida K: New culture technique of human eliminable feeder-assisted target cell sheet production. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Aug 27;399(3):373-8. Epub 2010 Jul 24.
- 3) 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 Sep;94(9):1244-50. Epub 2010 Jun 10.
- 4) Watanabe R, Nakazawa T, Yokokura S, Kubota A, Kubota H, Nishida K: Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effects on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium. *Clin*

*Ophthalmol.* 2010 Oct 21;4:1181-7.

- 5) Tanaka Y, Kubota A, Yamato M, Okano T, Nishida K: Irreversible optical clearing of sclera by dehydration and cross-linking. *Biomaterials.* 2011 Feb;32(4):1080-90. Epub 2010 Nov 4.
- 6) Tsujikawa M, Maeda N, Tsujikawa K, Hori Y, Inoue T, Nishida K: Chromosomal sharing in atypical cases of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol.* 2010 Sep;54(5):494-8. Epub 2010 Nov 5.
- 7) Duncan TJ, Tanaka Y, Shi D, Kubota A, Quantock AJ, Nishida K: Flow-manipulated, crosslinked collagen gels for use as corneal equivalents. *Biomaterials.* 2010 Dec;31(34):8996-9005. Epub 2010 Sep 9.
- 8) Tanaka Y, Kubota A, Matsusaki M, Duncan T, Hatakeyama Y, Fukuyama K, Quantock AJ, Yamato M, Akashi M, Nishida K: Anisotropic Mechanical Properties of Collagen Hydrogels Induced by Uniaxial-Flow for Ocular Applications. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2010 Jun 30.

### 2. 学会発表

- 1) 西田幸二、角膜上皮幹細胞ニッチ、第114回日本眼科学会総会、名古屋国際会議場、名古屋、2010年4月15日
- 2) Nishida K. Corneal epithelial stem cell and regenerative medicine. ARVO annual meeting Fort Lauderdale, Convention Center, USA 2010年5月2日
- 3) 西田幸二、再生医療と日本の未来、関西経済連合会講演、中之島センタービル、大阪、2010年5月17日

- 4) 西田幸二、角膜手術の進歩、山口県眼科集談会、山口グランドホテル、山口、2010年5月23日
  - 5) Nishida K、Focused on Advance of Corneal Surgery, 中華眼科角膜学会、青島府新大廈三樓會堂、青島、2010年6月4日
  - 6) 西田幸二、角膜手術の未来、第9回すだちの会、アクスネッツうめだ、大阪、2010年6月12日
  - 7) 西田幸二、角膜再生医療の現状と展望、日本DDS学会学術集会、大阪国際交流センター、大阪、2010年6月18日
  - 8) 西田幸二、角膜手術の未来、ミケランA点眼液発売3周年記念講演会、ハイアットリージェンシー大阪、大阪、2010年7月24日
  - 9) 西田幸二、角膜手術の進歩、眼科アップデートセミナー、岡山コンベンションセンター、岡山、2010年8月29日
  - 10) 西田幸二、角膜診療のステップアップ、第7回兵庫県オキュラーサーフェス研究会、神戸、2010年9月4日
  - 11) 西田幸二、角膜手術の未来、第16回京滋眼疾患シンポジウム、京都全日空ホテル、京都、2010年9月11日
  - 12) Nishida K. Ocular surface reconstruction.. APAO 第25回アジア太平洋眼科学会議 日中角膜病シンポジウム、China National Convention Center、北京、2010年9月17日
  - 13) 西田幸二、角膜再生医療研究の現状、第42回日本臨床分子形態学会総会・学術集会、東レ総合研究センター、静岡、2010年9月25日
  - 14) 西田幸二、角膜疾患のアップデート、第5回東北6大学眼科ステップアップセミナー、福島ビューホテル、福島、2010年10月3日
  - 15) 西田幸二、角膜疾患の外科的治療について、第9回大阪赤十字眼科フォーラム、大阪赤十字病院講堂、大阪、2010年10月23日
  - 16) 西田幸二、角膜再生医療の現状と展望、平成22年度再生医療集中セミナー、京都市サーチパーク、京都、2010年12月14日
  - 17) 西田幸二、角膜再生医療の現状と未来、第43回愛媛県眼科フォーラム、オールドイングランド道後山の手ホテル、愛媛、2011年2月6日
  - 18) 西田幸二、行列のできる角膜難治症例相談所2011、角膜カンファランス2011、品川プリンスホテル、東京、2011年2月18日
  - 19) 西田幸二、角膜移植 update、ミケランLA点眼液3周年記念講演会徳島、ホテルクレメント徳島、徳島、2011年2月20日
  - 20) 西田幸二、再生医療の現状と展望、阪大医学部学友会徳島県支部総会、ホテルグレンドパレス徳島、徳島、2011年2月20日
  - 21) 西田幸二、角膜再生医学のトランスレーショナルリサーチ、宮崎サイエンスキャンプ、ワールドコンベンションセンター、宮崎、2011年2月25日
  - 22) 西田幸二、角膜内皮疾患のアップデート、第13回ボーダレス眼科臨床研究会、コスモスクエア国際交流センター、大阪、2011年3月27日
3. 新聞・テレビ等による報道  
なし
- G.知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
    - 1) 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

# 分 担 研 究 報 告

## 自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による 角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床研究

研究分担者 大橋 裕一 愛媛大学

### 研究要旨

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の多施設臨床研究を行うための準備を進めた。具体的には、学内倫理委員会への書類提出、ヒト幹細胞指針への書類提出準備、細胞シート輸送技術の開発である。

#### A. 研究目的

難治性角結膜上皮疾患であるスティーブンスー  
ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、無虹彩症による角  
膜上皮幹細胞疲弊症は従来の角膜移植による治療  
成績が極めて悪く、新たな根治療法の開発が望まれ  
る。自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は、これ  
らの疾患に対する自家細胞源を用いた画期的な治  
療法として報告され、極めて良好な治療成績を収め  
ている。本研究では、この治療法を多施設臨床研究  
として行い、さらなる検証を行うこととする。

#### B. 研究方法

自家培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜  
上皮再生治療法の多施設共同臨床試験を行うた  
めに、学内倫理審査委員会への書類提出、ヒト幹  
細胞指針への書類提出準備、細胞シート輸送技術  
の開発を行った。

（倫理面への配慮）

研究プロトコール作成及び試験の実施にあた  
っては、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する

指針」（平成 18 年 7 月 3 日厚生労働省告示第 425  
号）、「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染  
症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び  
3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮  
系の再生医療への指針」（平成 16 年 7 月 2 日医政  
研発第 0702001 号）、「臨床研究に関する倫理指  
針」（平成 20 年 7 月 31 日厚生労働省告示第 415  
号）「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7  
月 31 日全部改正）」などの関連指針や関連法規を  
遵守する内容となるように留意する。

#### C. 研究結果

昨年度までに、共同研究者である西田、天野、  
前田、山口、嶋澤らと共同で臨床プロトコールの  
作成を行った。臨床プロトコールにおいて、主要  
エンドポイントは角膜中央部の上皮化とした。さら  
に副次エンドポイントとしては視力、角膜混濁、  
角膜血管新生とした。角膜混濁、角膜血管新生の  
評価には、Sotozono らの grading を参考とした。

（Sotozono et al. New grading system for the  
evaluation of chronic ocular manifestations in

patients with stevens-johnson syndrome.

Ophthalmology 2007; 114: 1294-1302)

昨年度までの成果をもとに学内倫理審査委員会へ書類の提出を行い、承認を得た。さらに厚生労働省への書類提出の準備を

次に輸送容器の開発については、輸送容器に必要とされる仕様について検討を行った。培養装置は 37℃で保たれる必要があると考えられた。愛媛への輸送には飛行機を用いることが想定されることから、気圧変化、振動への対応に加えて、輸送時間についても考慮する必要があると考えられた。CPC から朝出荷した場合においても、愛媛への到着は夕方もしくは夜になることが考えられ、そのような場合には手術が翌日行われることが想定された。よって輸送容器での輸送時間は上限を 36 時間とすることが適切ではないかと考えられた。

さらに倫理委員会への提出書類の準備を行った。本学倫理委員会の承認を得たのちにヒト幹細胞指針への書類提出予定としている。

#### D. 考察

臨床プロトコルの作成を行ったことから、臨床研究の準備を進めることができた。輸送容器の開発についても、必要とされる仕様について決定することができた。さらに、倫理委員会への提出書類についてもその準備を進めた。

#### E. 結論

本年は臨床プロトコルの準備、輸送容器の開発、倫理委員会提出書類の作成をおこなった。これらの成果をもとに来年度にはヒト幹細胞指針への書類を提出し、再来年からの臨床試験開始を目指す。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takezawa Y, Shiraishi A, Noda E, Hara Y, Yamaguchi M, Uno T, Ohashi Y. Effectiveness of in vivo confocal microscopy in detecting filamentous fungi during clinical course of fungal keratitis. *Cornea*. 2010 Dec;29(12):1346-52.
- 2) Noda E, Joko T, Tasaka Y, Ohashi Y. [The effectiveness of intravitreal administration of bevacizumab for choroidal neovascularization in retinal angiod streaks]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2010 Jul;114(7):612-20. Japanese.
- 3) Sakane Y, Yamaguchi M, Shiraishi A, Kataoka H, Ohashi Y. [Evaluation of tear meniscus volume using the DR-1 tear specular scope]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2010 Jun;114(6):512-9. Japanese.
- 4) Yoshioka R, Shiraishi A, Kobayashi T, Morita S, Hayashi Y, Higashiyama S, Ohashi Y. Corneal epithelial wound healing impaired in keratinocyte-specific HB-EGF-deficient mice in vivo and in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Nov;51(11):5630-9. Epub 2010 Jun 16.
- 5) Shiraishi A, Uno T, Oka N, Hara Y, Yamaguchi M, Ohashi Y. In vivo and in vitro laser confocal microscopy to diagnose acanthamoeba keratitis. *Cornea*. 2010 Aug;29(8):861-5.
- 6) Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, Namba K, Okamoto S, Shoji J, Takamura E, Hayashi K. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Apr;26(2):165-74.

- 7) Goto T, Zheng X, Gibbon L, Ohashi Y.  
Cosmetic product migration onto the ocular  
surface: exacerbation of migration after eyedrop  
instillation. *Cornea*. 2010 Apr;29(4):400-3.

## 2.学会発表

- 1) 第33回日本眼科手術学会(東京)1/22-24,2010.  
原祐子、三谷亜里沙、溝上志朗、白石敦、山  
口昌彦、宇野敏彦、鄭曉東、山本康明、大橋  
裕一  
メソトレキセート眼内注入が奏功した  
DSAEK 後 epithelial ingrowth の1例
- 2) 第33回日本眼科手術学会(東京)1/22-24,2010.  
川崎史朗、溝上志朗、大橋裕一  
サーモグラフィーと前眼部 Optical Coherence  
Toography による機能評価を試みた  
Overhanging bleb の1例
- 3) 第33回日本眼科手術学会(東京)1/22-24,2010.  
宇田高広、田坂嘉孝、川崎史朗、水戸毅、鈴  
木崇、宇野敏彦、大橋裕一  
白内障手術破嚢例における抗菌薬前房内投  
与の有効性～腸球菌眼内炎モデルでの実証  
～
- 4) 第33回日本眼科手術学会(東京)1/22-24,2010.  
竹澤由起、上甲武志、溝上志朗、宇田高広、  
別所建一郎、大橋裕一  
Pit-macular 症候群の病態評価に3次元光干渉  
断層計(3D-OCT)が有用であった1例
- 5) 第33回日本眼科手術学会(東京)1/22-24,2010.  
三谷亜里沙、別所建一郎、上甲武志、田坂嘉  
孝、宇田高広、大橋裕一  
網膜色素洗浄の脈絡膜新生血管に対するベバ  
シズマブの長期経過
- 6) 第3回東京眼科アカデミー(東京)2/7,2010.

大橋裕一

角膜感染症の謎を解く

- 7) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角  
膜移植学会(仙台)2/11-13,2010.  
山口昌彦、坂根由梨、松田久美子、野田恵理  
子、宇野敏彦、鄭曉東、山本康明、原祐子、  
白石敦、大橋裕一  
涙点プラグ初回挿入例での Punctal plug,  
Superflex plug, Super eagle plug の有用性
- 8) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角  
膜移植学会(仙台)2/11-13,2010.  
小林剛、白石敦、楊旅軍、白方裕司、橋本公  
二、大橋裕一  
凍結保存細胞によるヒト培養角膜上皮シート  
の作製
- 9) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角  
膜移植学会(仙台)2/11-13,2010.  
白石敦、鄭曉東、山本康明、原祐子、大橋裕  
一  
家族性に認められた Posterior Corneal Vesicle  
(PCV) の HRT2-RCM 像
- 10) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角  
膜移植学会(仙台)2/11-13,2010.  
張媛、白石敦、小林剛、吉岡龍治、林康人、  
大橋裕一  
角膜上皮創傷治癒機転における epi-regulin の  
役割の検討
- 11) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角  
膜移植学会(仙台)2/11-13,2010.  
木村由依、木村亘、木村徹、宇野敏彦、白石  
敦、大橋裕一  
臨床経過の異なる角膜蜂刺症の2例
- 12) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角  
膜移植学会(仙台)2/11-13,2010.

- 鄭曉東、白石敦、原祐子、山本康明、大橋裕一
- Pseudoexfoliation endotheliopathy と班が得られる水疱性角膜症の1例
- 13) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角膜移植学会（仙台）2/11-13,2010.  
木村格、岡本茂樹、白石敦、大橋裕一  
LASIK 眼における角膜内ランゲルハンス細胞動態
- 14) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角膜移植学会（仙台）2/11-13,2010.  
山本康明、三谷亜里沙、白石敦、山口昌彦、原祐子、宇野敏彦、鄭曉東、大橋裕一  
高速度カメラによる瞬目時眼球後退の定量
- 15) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角膜移植学会（仙台）2/11-13,2010.  
原祐子、白石敦、宇野敏彦、山口昌彦、鄭曉東、山本康明、大橋裕一  
発症基盤の異なる epithelial ingrowth 3 症例のHRT2-RCM 所見
- 16) 第34回角膜カンファランス・第25回日本角膜移植学会（仙台）2/11-13,2010.  
平岡恵里、竹澤由起、白石敦、宮本仁志、大橋裕一  
ハードコンタクトレンズ装用者における保存ケースの細菌汚染調査
- 17) 眼科診療アップデート 2010 in 京都（京都）3/13-14,2010.  
大橋裕一  
感染性角膜炎
- 18) 第114回日本眼科学会総会(名古屋)4/15-4/18, 2010.  
池田欣史、矢倉慶子、魚谷竜、大谷史江、三宅敦子、石倉涼子、宮崎大、井上幸次、水戸毅、白石敦、大橋裕一、佐伯有祐、八木田健司  
アcantamoeba 角膜炎に対する real-timePCR の有用性
- 19) 第114回日本眼科学会総会(名古屋)4/15-4/18, 2010.  
高村悦子、内尾英一、海老原信行、岡本茂樹、熊谷直樹、庄司純、中川やよい、南場研一、福島敦樹、藤島浩、宮崎大、大橋裕一  
春季カタル治療薬シクロスポリン点眼液0.1%の全例調査最終結果報告
- 20) 第114回日本眼科学会総会(名古屋)4/15-4/18, 2010.  
児玉俊夫、白石敦、三好正子、大橋裕一、首藤政親、大城由美  
角膜ケロイドの発症メカニズムに関する組織学的検討
- 21) 第114回日本眼科学会総会(名古屋)4/15-4/18, 2010.  
小林剛、林康人、白石敦、大橋裕一  
培養マウス表皮細胞から角膜上皮様細胞への形質転換の検討
- 22) 第114回日本眼科学会総会(名古屋)4/15-4/18, 2010.  
岡奈央子、白石敦、上甲武志、大橋裕一  
生体共焦点顕微鏡(HRT-RCM)による糖尿病患者角膜知覚神経の観察
- 23) スリーサム・イン新宿(東京)7/9-7/11, 2010.  
白石 敦、佐々木香る、三谷亜里沙、宮本仁志、鄭 曉東、山本康明、原 祐子、大橋裕一  
Colletorichum による真菌性角膜炎の臨床的特徴
- 24) スリーサム・イン新宿(東京)7/9-7/11, 2010.

- 三谷亜里沙、白石 敦、原 祐子、山本康明、  
鄭 暁東、宮本仁志、大橋裕一  
Beauveria bassiana による真菌性角膜炎の1例
- 25) スリーサム・イン新宿（東京）7/9-7/11, 2010.  
上甲武志、野田恵理子、白石 敦、大橋裕一、  
林 康人、宇野敏彦  
リネゾリドが有効であった治療抵抗性白内  
障術後眼内炎の2例
- 26) スリーサム・イン新宿（東京）7/9-7/11, 2010.  
水戸 毅、小林 剛、白石 敦、大橋裕一、  
石橋康久  
各種ソフトコンタクトレンズ消毒剤の抗ア  
カントアメーバ効力試験成績
- 27) The 25<sup>th</sup> APAO Congress – A Joint Meeting of  
APAO/AAO（北京）9/16-9/20,2010.  
Xiaodong ZHENG, Atushi SHIRAIISHI, Sinnishi  
OKUMA, Shiro MIZOUE, Tomoko GOTO, Yuichi  
OHASHI  
In vivo confocal study in patients with  
pseudoexfoliation syndrome
- 28) The 25<sup>th</sup> APAO Congress – A Joint Meeting of  
APAO/AAO（北京）9/16-9/20,2010.  
Atsushi SHIRAIISHI, Takeshi KOBAYASHI,  
Lujun YANG, Yuji SHIRAKATA, Koji  
HASHIMOTO, Yuichi OHASHI  
Epithelial sheets produced from cryoreserved  
human corneal epithelial cells using dermal  
fibroblast-embedded collagen gel
- 29) The 25<sup>th</sup> APAO Congress – A Joint Meeting of  
APAO/AAO（北京）9/16-9/20,2010.  
Yuan ZHANG, Atsushi SHIRAIISHI, Takeshi  
KOBAYASHI, Ryuji YOSHIOKA, Yasuhito  
HAYASHI, Yuichi OHASHI  
Role of epiregulin in corneal epithelial wound  
healing
- 30) The 25<sup>th</sup> APAO Congress – A Joint Meeting of  
APAO/AAO（北京）9/16-9/20,2010.  
Shinichi OKUMA, Xiaodong ZHENG, Atsushi  
SHIRAIISHI, Shiro KAWASAKI, Tomoko  
MIYOSHI, Yuichi OHASHI  
Noncontact in vivo confocal microscopy study of  
the iris and lens capsule in patients with  
pseudoexfoliation (PEX) syndrome
- 31) The 25<sup>th</sup> APAO Congress – A Joint Meeting of  
APAO/AAO（北京）9/16-9/20,2010.  
Tsuyoshi MITO, Lindsay GIBBON, Takeshi  
KOBAYASHI, Xiaodong ZHENG, Atushi  
SHIRAIISHI, Yuichi OHASHI  
Influence of acanthamoeba cyst maturity on its  
sensitivity to multipurpose solution(MPS)
- 32) 第21回日本緑内障学会(福岡)9/24-9/26, 2010.  
平岡恵里、川崎史朗、浪口孝治、溝上志朗、  
大橋裕一  
ステロイド点鼻薬により眼圧上昇を来たし  
たと考えられる1例
- 33) 第21回日本緑内障学会(福岡)9/24-9/26, 2010.  
Hyodo Ryoko 鎌尾知行、林 康人、溝上志朗、  
大橋裕一  
静的じどう視野検査を契機に診断された睡  
眠時無呼吸症候群の2例
- 34) 第64回日本臨床眼科学会(神戸)11/11-11/14,  
2010.  
高野朋子、白石 敦、山口昌彦、山本康明、  
鈴木昌美、鄭 暁東、原 祐子、  
大橋裕一  
ドライアイに対する内服ピロカルピン塩酸  
塩の効果の検討
- 35) 第64回日本臨床眼科学会(神戸)11/11-11/14,

2010.  
大熊真一、鄭 暁東、溝上志朗、川崎史朗、  
五藤智子、三好知子、白石 敦、  
大橋裕一  
方眼性偽落屑症候群における虹彩・水晶体全  
能の非接触型生体供焦点顕微鏡所見
- 36) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
羽藤 晋、榛村重人、臼井智彦、天野史郎、  
島崎 潤、横川英明、小林 顕  
、稲富 勉、木下 茂、白石 敦、大橋裕一、  
坪田一男  
Fuchsl 角膜内皮変性症と非症候性敵状角膜と  
の診断基準の作成
- 37) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
重安千花、水野嘉信、山田昌和、東 範行、  
大橋裕一、東城博雅、西田輝夫  
先天性角膜混濁の全国的症例調査
- 38) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
鄭 暁東、大熊真一、溝上志朗、五藤智子、  
三好知子、川崎史朗、白石 敦、大橋裕一  
生体共焦点顕微鏡 Rostock Cornea Module によ  
る偽落屑症候群の観察
- 39) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
井上幸次、大橋裕一、木下 茂  
細隙灯顕微鏡の診かた（角結膜疾患をどう診  
るか）-PART10
- 40) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
越智理恵、白石 敦、原 祐子、山口昌彦、  
大橋裕一  
アテロコラーゲン液状プラグ（キープティア  
®）の治療効果とその適応
- 41) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
鳥山浩二、原 祐子、岡本茂樹、鄭 暁東、  
山本康明、白石 敦、大橋裕一  
春期カタルに対するタクロリムス点眼液  
0.1%の使用成績
- 42) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
浪口孝治、上甲武志、別所建一郎、宇田高広、  
大橋裕一、宮本和久、田坂嘉孝  
滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝  
子体内投与の中期成績
- 43) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
田坂嘉孝、上甲武志、別所建一郎、宇田高広、  
浪口孝治、大橋裕一、宮本和久  
Ranibizumab 追加投与を要した滲出型加齢黄  
斑変性症例の中期的視力予後
- 44) 第 64 回日本臨床眼科学会（神戸）11/11-11/14,  
2010.  
石川友佳子、山口昌彦、坂根由梨、松田久美  
子、林 正俊、大橋裕一  
A型インフルエンザ罹患後に視神経炎症状の  
みを呈した急性散在性脳脊髄炎の1例
- 45) 第 49 回日本網膜硝子体学会総会（大阪）  
11/26-11/28, 2010.  
平岡恵里、上甲武志、大橋裕一  
PDT が奏功した光凝固誘発性脈絡膜新生血管  
の2症例
- G. 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

3. その他

特になし