

20114021B

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 21 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 西 田 幸 二

平成 24 (2012) 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 21 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 西 田 幸 二

平成 24 (2012) 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	東北大学東北メディカルメガバンク機構ゲノム解析部門	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. 総合研究報告

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. 知的財産に関する一覧表

1. 知的財産に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	13
--	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 雑誌および論文一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	14
--------------------------------------	----

総合研究報告

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

研究代表者 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1年目は、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を進めるための臨床プロトコールの作成、細胞プロセッシングセンターの準備およびバリデーション技術の確立、輸送容器の開発、各施設での倫理委員会への提出書類の準備を行った。

3年計画の2年目は、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、厚生労働省への関係書類提出を行い、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への適合性について承認を得た。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進め、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。

3年計画の3年目は、大阪大学および東北大学において、臨床研究を開始して良好な治療成績を得ている。さらに東京大学および愛媛大学においては倫理審査委員会の承認を得て、厚生労働省へ申請書類を提出し、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における倫理審査が開始された。大阪大学においては高度医療申請を行った。また、口腔粘膜組織及び培養細胞シートの航空機による輸送技術の開発を完成させた。

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 東北メディカルメगाバ
ンク機構 ゲノム解析部門 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

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 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。

多施設共同臨床試験を行うためには、臨床プロトコルの作成、各施設での学内倫理審査での承認、厚生労働省でのヒト幹細胞への適合性の承認、セルプロセッシングセンターにおける試験物の製造、細胞シートバリデーション技術の開発、細胞シートおよび組織輸送技術の開発が必要となる。

B. 研究方法

臨床プロトコルの作成：

多施設臨床試験を行うにあたって、臨床プロトコルが必要となるが、作成にあたっては実際に臨床研究を担当する医師のみならず、生物統計家や、薬事法の専門家など多くの専門家が関与する必要がある。そこで、共同研究者である大橋、天野、前田、布施、嶋澤、山口と共同で臨床プロトコルの作成を行った。

各施設での学内倫理審査、ヒト幹細胞指針および高度医療への書類提出：

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審査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」への適合性について厚生労働大臣の承認を得る必要がある。本事業終了年度までに、大阪大学、東北大学、東京大学および愛媛大学の各大学において、学内倫理審査委員会の承認を得た後、ヒト幹細胞指針への適合性について審査に諮るため、厚生労働省へ必要書類を提出した。加えて大阪大学においては「自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植」の高度医療への申請を行った。

臨床試験の実施：

大阪大学および東北大学においては最終年度にあたる3年目から臨床研究を開始した。両大学では、自施設のCPCにて試験物である自家培養口腔粘膜上皮細胞シートを調製することから、臨床試験開始前コールドランを行った。

大阪大学および東北大学においては2例の患者から臨床研究参加について文書を用いて説明し、同意を得た。その後、患者から口腔粘膜組織を採取してCPCで培養し、自家培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製した。患者への投与前には品質検査を行い、あらかじめ定めた基準を満たす培養口腔粘膜上皮細胞シートが作製できていることを確認した上で、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を行った。

細胞シートバリデーション技術の確立：

培養口腔粘膜上皮細胞シートを出荷する前には出荷時の品質保証の試験が必須である。そこで、細胞シート評価基準として次の項目を考え、検討を行った。まず我々の培養系では温度応答性培養皿を用いて培養していることから、培養上皮細胞シートの細胞シート剥離試験を行う。次に細胞シートを2等分し、半分をsingle cell suspensionとし、もう一方のシートに対し組織学的検討を行う。Single cellとしたものは、まず細胞数をカウントして細胞シートに含まれる総細胞数を数える。さらにflow cytometryを用いて、7'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う。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。対象となる上皮細胞シートとして、角膜および口腔粘膜上皮細胞シートをおのおの3ロットずつ使

用した。また培養期間として、最適と考えられる15日に加えて10日および28日の細胞シートについて評価を行った。

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準拠の管理下に調製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)を整備し、工程管理システムの準備などを行った。さらに実際に細胞培養を行うCPC作業者の教育訓練も実施した。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、開発した細胞シートのバリデーション方法を用いて、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：

採取した組織や作製した培養細胞シートを患者治療を行う実施施設とCPCを持つ製造施設との間で輸送する必要があるが、その際の輸送技術の開発が必要である。日立製作所と共同で培養口腔粘膜上皮細胞シートおよび口腔粘膜組織を航空機を用いて輸送できる専用の輸送容器を開発した。培養口腔粘膜上皮細胞シートの輸送についてだが、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た。そこで輸送容器内の蓄熱材は融点36℃のn-エイコサンを用いることとした。また組織輸送には心臓や腎臓、角膜など臓器移植の場合の輸送条件を参考にして4℃程度が望ましいと考えられたことから、蓄熱材は融点6℃の

テトラデカンを用いることとした。さらに培養細胞シートおよび組織の最大輸送時間を 12 時間と設定した。輸送用液については、昨年度までの検討をもとに HBSS をベースとした輸送用液を用いた。

(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

臨床研究のプロトコルの作成：

研究分担者である大橋、天野、前田、布施、山口、嶋澤らと共同で下記の項目を含む臨床プロトコルを作成した。

0. 概要
1. 目的
2. 背景
3. 薬剤や器具等の情報
4. 本試験で用いる規準・定義
5. 選択規準
6. 登録
7. 治療計画
8. 観察・検査項目とスケジュール
9. 有害事象の評価と報告
10. データ収集
11. エンドポイント(評価項目)
12. 統計学的事項

13. 倫理的事項
14. 費用負担と補償
15. モニタリングと監査
16. プロトコルの内容変更
17. 試験の終了と早期中止
18. 記録の保存
19. 研究結果の帰属と発表
20. 研究組織
21. 文献
22. 付録

各施設での学内倫理審査、ヒト幹細胞指針および高度医療への書類提出：

大阪大学および東北大学の臨床研究に関しては、学内倫理審査委員会の承認に続いてヒト幹細胞指針への適合性について厚生労働省より承認を得た。

東京大学および愛媛大学の臨床研究に関しては、学内倫理審査委員会の承認を得た後、厚生労働省にてヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審査が開始された。

また、大阪大学においても細胞調製を行うことから、学内での倫理審査を受けて、承認を得た。さらに、高度医療制度への申請を行い、審査が開始されている。

臨床試験の実施：

大阪大学および東北大学で行ったコールドランにおいては、出荷判定基準をすべて満たす培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製することが確認された。

大阪大学においては眼類天疱瘡および特発性角膜上皮幹細胞疲弊症の 2 例の患者治療を行った。患者由来口腔粘膜組織を手術室にて採取し、大阪大学医学部附属病院未来医療センターCPC

へ持ち込んで、培養口腔粘膜上皮細胞シートを複製した。患者角膜表面の結膜組織を剥離除去した後、培養細胞シート移植を行った。術後の経過についてだが、主要評価項目である1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積の grading は2例ともに術前0であったが、術後3ヶ月の時点で5と改善している。また視力は2例とも術前0.01であったが、術後3ヶ月で0.15および0.08pと回復した。角膜混濁は2例ともに術前grade2であったが、術後3ヶ月の時点で0および1と改善した。角膜血管新生は2例ともに術前grade3であったが、術後3ヶ月で0および2と改善した。

次に東北大学でもアルカリ腐食およびステイブンスジョンソン症候群の2例に対して、東北大学未来医工学治療開発センターCPCにおいて調製した培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いたシート移植を行った。

術後3か月の時点で主要評価項目である結膜化がなく、かつ上皮欠損の無い面積の grading は2例ともに0であったのに対して、術後3ヶ月の時点で2例ともに5へ上昇している。また矯正視力は2例ともに術前0.01であったが、術後3ヶ月の時点で、0.04および0.02へと回復した。角膜混濁は2例ともGrade2からGrade1へと回復した。角膜血管新生は両症例とも術前・術後ともにGrade3であった。

このように現時点において実施した4例において、主要評価項目である上皮化については著明な改善を認め、副次評価項目（有効性）についてもおおむね良好な治療成績である。また安全性評価項目として、腫瘍性増殖や眼内炎、角膜感染症をはじめとした重大な有害事象は認めない。

細胞シートバリデーション技術の確立：

角膜および口腔粘膜上皮細胞を用いて細胞シートの評価を行った。10日間培養を行った細胞シートは細胞の増殖が不十分であり、低温処理後の細胞シートとしての回収が不可能であった。15日間および28日間培養を行ったシートに関しては、15日間培養したものは、きれいな細胞シートとして剥離できたのに対し、28日間培養したものは一部破損を伴った。総細胞数および生細胞率は15日間培養したものがおのおの 1×10^6 および93.2%であったのに対し、28日間培養したものは 5.1×10^5 および64.1%となり、細胞シートの質の低下がみられた。上皮細胞純度は同等であった。p63, K3/76の発現はどちらの細胞シートにも認められたが、MUC16、ZO-1の発現は、15日間培養したものにに対し、28日間培養したものが弱かった。また、2週間程度培養した角膜および口腔粘膜上皮細胞シートをおのおの3ロットずつ評価すると、いずれも剥離は可能であり、総細胞数はおよそ 1.0×10^6 であった。また生細胞率および上皮細胞純度はおのおの80%以上および90%以上と高率であった。また、p63、K3/76、MUC16、ZO-1の発現が認められた。

セルプロセッシングセンターにおける試験物の製造：

品質検査の項目としては、以下のとおりである。

- 1)性状観察として上皮細胞がコンフルエントに達し、敷石状に配列していること、
- 2)剥離試験において上皮シートが破損無く剥離できること。
- 3)総細胞数が 1.0×10^5 cells以上であること。
- 4)生細胞率が60%以上であること。
- 5)上皮細胞率が80%以上であること
- 6)HE染色において細胞シートの重層化が2層以

上であること

7)p63 の免疫染色において基底層に p63 陽性細胞が存在すること

8)K3/76 の免疫染色において cytokeratin 陽性細胞がみられること

9)ZO-1 の免疫染色において表層細胞の細胞間に ZO-1 発現がみられること。MUC16 の免疫染色において最表層部に発現が確認できること。

大阪大学未来医療センターおよび東北大学未来医工学治療開発センターCPC で作製した培養口腔粘膜上皮細胞シートはこれらの品質検査項目をすべて満たすものであり、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（細菌、真菌、マイコプラズマ、エンドトキシン）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：

日立製作所と共同開発で、口腔粘膜組織及び培養上皮細胞シート用の航空機での輸送が可能な輸送容器を開発した。輸送容器の基本性能として、融点 36°C のn-エイコサンを用いた場合に外気温 $21 \leq T(^{\circ}\text{C}) \leq 25$ 下で内気温 $34 \leq T(^{\circ}\text{C}) \leq 37$ を 68.6 ± 3.8 時間維持できること、外気温 $3 \leq T(^{\circ}\text{C}) \leq 5$ 下で内気温 $34 \leq T(^{\circ}\text{C}) \leq 37$ を 24.1 ± 1.2 時間維持できることを確認した。融点 6°C のテトラデカンを用いた場合には、外気温 $16 \leq T(^{\circ}\text{C}) \leq 20$ 下で内気温 $6 \leq T(^{\circ}\text{C}) \leq 8$ を 61.7 ± 3.6 時間維持できることを確認した。また気圧保持性能については外気圧 $650 \leq P(\text{hPa}) \leq 700$ 下で内気圧 $975 \leq P(\text{hPa}) \leq 1025$ を24時間維持できることを確認した。また無菌性保持性能として包装容器内部の無菌性を外部への細菌（*Bacillus subtilis*）（ $1.2 \times 10^5 \text{CFU/ml}$ ）塗布条件下で維持できることを確認した。

まずウサギ口腔粘膜組織の空輸試験を行った。

輸送後の組織中の細胞形態が正常であること、輸送後組織中の基底層には幹細胞マーカーである p63陽性細胞が存在することを確認した。さらに輸送したウサギ口腔粘膜組織を用いて培養上皮細胞シートの作製が可能であり、K3/76、p63、ZO-1の発現を確認することができた。これらのことから、輸送した組織を用いた細胞シートの作製が可能であると考えられた。

次にヒト口腔粘膜上皮細胞シートはCPCから出荷した日のうちに移植に用いることとし、12時間以内での移植を想定している。そこで、本輸送容器を用いて培養ヒト口腔粘膜上皮細胞シートの空輸試験を行った。なお空港での保安検査ではX線照射による細胞への影響を回避するために事前に細胞輸送を航空会社へ申請し、X線を回避した。まず輸送中の輸送容器内外の温度および圧変化であるが、容器外の温度変化に関わらず、輸送容器内は安定して 32°C 以上の温度を保持していた。また気圧変化についても上空で気圧低下に関わらず、輸送容器内の気圧は輸送工程全体を通して 1000hPa 以上を維持していた。次に輸送前後において細胞シートの評価を行った。まず位相差顕微鏡によって輸送前後の細胞シートに含まれる細胞の形態を評価したところ、細胞形態に変化がないことが確認できた。さらに 20°C 30分の低温処理によって輸送前および後の細胞シートはシート状の剥離が可能であった。細胞シート中の生細胞率、上皮細胞純度も輸送前後において同等であった。免疫染色での評価では、輸送前後の細胞でK3/76（分化マーカー）、p63（幹細胞マーカー）、ZO-1（タイトジャンクション関連蛋白）、MUC16（眼表面特異的膜貫通型ムチン）の発現のパターンは同様であった。以上の結果より、航空機を用いて輸送した細胞シートは出荷後12時間以内であれば、移植に用いることができ

ると考えられた。

D. 考察

大阪大学および東北大学においては、おのおの2例の患者に対して臨床研究を開始して、良好な治療成績を得ている。東京大学および愛媛大学においては学内倫理審査で承認を得て、厚生労働省の審査会において倫理審査が開始された。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、臨床試験実施施設と細胞調製施設が分かれた臨床試験を行う準備が整ったと考えられた。臨床プロトコルの作成、培養口腔粘膜上皮細胞シートの評価方法の確立、口腔粘膜組織及び培養細胞シートの開発といった、本研究における成果は角膜再生医療を広く普及させるための基盤となるものであると考えられた。

E. 結論

本事業終了年度までに、大阪大学および東北大学においてヒト幹細胞指針への適合性について厚生労働大臣より承認を得たうえで、臨床研究を開始して良好な治療成績を得ている。さらに東京大学および愛媛大学においては倫理審査委員会の承認を得て、厚生労働省へ申請書類を提出し、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における倫理審査が開始された。また大阪大学から高度医療への申請を行った。多施設共同臨床試験を行うために必要となる、口腔粘膜組織及び培養細胞シートの航空機による輸送技術の開発を行った。

今後は、これらの成果をもとにして、患者の経過観察およびさらに患者リクルート・手術を行い、本治療法の有効性および安全性について検証する予定としている。さらに高度医療評価制度をつうじて、薬事法による申請等につながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図る。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe R, Hayashi R, Kimura Y, Tanaka Y, Kageyama T, Hara S, Tabata Y, Nishida K. A Novel Gelatin Hydrogel Carrier Sheet for Corneal Endothelial Transplantation. *Tissue Eng Part A*. 2011 Sep;17(17-18):2213-9.
- 2) Matsusaki M, Amekawa R, Matsumoto M, Tanaka Y, Kubota A, Nishida K, Akashi M. Physical and specific crosslinking of collagen fibers by supramolecular nanogelators. *Adv Mater*. 2011 Jul 12;23(26):2957-61.
- 3) Takagi R, Yamato M, Murakami D, Kondo M, Yang J, Ohki T, Nishida K, Kohno C, Okano T. Preparation of keratinocyte culture medium for the clinical applications of regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Apr;5(4):e63-73.
- 4) Kikuchi M, Hayashi R, Kanakubo S, Ogasawara A, Yamato M, Osumi N, Nishida K. Neural crest-derived multipotent cells in the adult mouse iris stroma. *Genes Cells*. 2011 Mar;16(3):273-81.
- 5) Sakurai M, Hayashi R, Kageyama T, Yamato M, Nishida K. Induction of putative stratified epithelial progenitor cells in vitro from mouse-induced pluripotent stem cells. *J Artif Organs*. 2011 Mar;14(1):58-66.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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;16(4):553-60.
- 10) Soma T, Yamato M, Kosaka S, Yang J, Hayashi R, Sugiyama H, Maeda M, Okano T, Nishida K, Tano Y: Histologic evaluation of mechanical epithelial separation with an epi-LASIK procedure using the Epi-K Epikeratome. *J Cataract Refract Surg.* 35(7):1251-9, 2009.
2. 学会発表
- 1) 西田幸二、「内皮ジストロフィ」、第 113 回日本眼科学会総会 教育セミナー5 講演「角膜ジストロフィの診断と治療」、第 113 回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム、東京、2009 年 4 月 17 日
 - 2) 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、東京、2009 年 4 月 18 日
 - 3) 西田幸二、角膜の外科的治療の進歩、第 86 回秋田県眼科集談会、ルポールみずほ、秋田、2009 年 4 月 25 日
 - 4) 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、獨協大学、栃木、2009 年 5 月 18 日
 - 5) 西田幸二、外眼部疾患—小児を含む—、第 4 回東北 6 大学眼科 Step Up セミナー、ホテルメトロポリタン盛岡、岩手、2009 年 8 月 2 日
 - 6) 西田幸二、Regenerative Medicine for Cornea、東北大学サマープログラム、東北大学、宮城、2009 年 8 月 6 日
 - 7) 西田幸二、角膜診療について、八戸プラザホテル、青森県眼科医会東部眼科医会 学術講演会、青森、2009 年 8 月 29 日
 - 8) Nishida K. Ocular surface reconstruction with regenerative medicine. The 5th international meeting for advanced cataract and refractive surgery (IMACRS). Seoul St. Mary's

- Hospital. Seoul, 韓国、2009年9月24日
- 9) 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、東京、2009年9月26日
 - 10) 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、福岡、2009年10月9-12日
 - 11) 西田幸二、エピローグ、第63回日本臨床眼科学会 シンポジウム「難治性角結膜疾患への挑戦」、福岡国際会議場、福岡、2009年10月9-12日
 - 12) 西田幸二、角膜の外科的治療の進歩、香川県眼科集談会、全日空ホテルクレメント、香川、2009年12月20日
 - 13) 西田幸二、角膜再生医療はここまで進んでいる、最先端医療はここまで進んだ、仙台、2010年1月21日
 - 14) 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生涯教育センター、和歌山、2010年2月18日
 - 15) 西田幸二、目の病気と最先端治療、元気！健康！フェア in とうほく「見逃さないで眼の老化」、仙台国際センター、宮城、2010年2月28日
 - 16) 西田幸二、角膜の再生医療、第192回がんセミナー、宮城県立がんセンター、宮城、2010年3月3日
 - 17) 西田幸二、角膜の再生医療、昭和大学歯学部ハイテクリサーチセンタープロジェクト整備事業 研究成果発表会、昭和大学歯科病院、東京、2010年3月6日
 - 18) 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、大阪、2010年3月13日
 - 19) 西田幸二、再生医療の現状、第153回仙台市内科医会勉強会、仙台医師会館、宮城、2010年3月15日
 - 20) 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、広島、2010年3月19日
 - 21) 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、岩手、2010年3月30日
 - 22) 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
 - 23) 西田幸二、角膜手術の進歩、豊中市眼科医会 学術研究会、大阪、2010年4月24日
 - 24) Nishida K, Corneal epithelial stem cell and regenerative medicine, ARVO annual meeting Fort Lauderdale, Convention Center, USA 2010年5月2日
 - 25) 西田幸二、角膜手術の未来、KEEP THE VISUAL FIELD in 熊本、ホテル日航熊本、熊本、2010年5月16日
 - 26) 西田幸二、再生医療と日本の未来、(社)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
 - 27) 西田幸二、ここまで進んだ眼疾患の治療、ライフサイエンス 市民公開講座、財団法人住友病院、大阪、2010年5月22日
 - 28) 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

- 29) 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
- 30) 西田幸二、角膜手術の未來、第9回すだちの會、アクスネッツうめだ、大阪、2010年6月12日
- 31) 西田幸二、角膜再生医療の現状と展望、日本DDS学会學術集會、大阪國際交流センター、大阪、2010年6月18日
- 32) 西田幸二、眼表面上皮幹細胞異常・角膜ジストロフィ・角膜移植手術、3i角膜塾、ウエスティン都ホテル京都、京都、2010年8月7日
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 西田幸二、角膜手術の未來、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
- 36) Nishida K, Ocular surface reconstruction, APAO 第25回アジア太平洋眼科学會議 日中角膜病シンポジウム、China National Convention Center, 北京、2010年9月17日
- 37) 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 Step Up セミナー、福島ビューホテル、福島、2010年10月3日
- 38) 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
- 39) Nishida K, Symposium I Tears and Ocular Surface, 16th Annual Meeting of Kyoto Cornea Club, ウエスティン都ホテル京都、京都、2010年12月3日
- 40) Nishida K, Guest Lecture II, 16th Annual Meeting of Kyoto Cornea Club, ウエスティン都ホテル京都、京都、2010年12月4日
- 41) 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、京都リサーチパーク、京都、2010年12月14日
- 42) Nishida K, Stem Cell & Regenerative Medicine For Cornea, The Sino-Japanese Ocular Surface Disease Research Collaboration Joint Meeting, アモイ大学、中国、2011年1月15日
- 43) 西田幸二、角膜再生医療の現状と未來、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
- 44) 西田幸二、再生医療の現状と展望、阪大医学部学友會徳島県支部總會、ホテルグレンドパレス徳島、徳島、2011年2月20日
- 45) 西田幸二、病態から考える角膜疾患の診療、桜華會 學術講演會、ホテル日航大阪、大阪、2011年2月24日
- 46) 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
- 47) 西田幸二、角膜疾患のトピックス、第4

- 回東京眼科アカデミー、丸ビル、東京、
2011年2月27日
- 48) 西田幸二、マキユエイド assisted vitrectomy：実際の使用、マキユエイド硝子体内注用 40 mg 発売記念講演会、大阪国際会議場、2011年3月5日
- 49) 西田幸二、角膜疾患アップデート、水虹会（大阪市立医学部眼科同窓会）、ザ・リッツカールトン大阪、大阪、2011年3月5日
- 50) 西田幸二、角膜内皮疾患アップデート、眼科診療アップデートセミナー2011(IN 京都)、ウェスティン都ホテル京都、京都、2011年3月5日
- 51) 西田幸二、角膜手術への私のこだわり、第2回眼科学術サロン、ウェスティンホテル、大阪、2011年3月19日
- 52) 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
- 53) 西田幸二、病態から考える角膜疾患の診療、第20回霧島眼科研鑽会、宮田眼科病院、宮崎、2011年5月21日
- 54) 西田幸二、Application of stem cell technology to corneal diseases、The 10th Qingdao International Symposium of Ophthalmology、インターコンチネンタル青島、中国、2011年5月28日
- 55) 西田幸二、オキュラーサーフェスの角化メカニズム、第5回箱根ドライアイクラブ、ヒルトン小田原リゾート&スパ、神奈川、2011年6月24日
- 56) 西田幸二、再生医療の現状と未来、大阪府女医会総会、ホテルグランビア大阪、大阪、2011年6月26日
- 57) 西田幸二、角膜手術の進歩、お茶の水眼科先進医療セミナー、東京医科歯科大学、東京、2011年7月1日
- 58) 西田幸二、眼表面上皮幹細胞異常、3i 角膜塾、ウェスティン都ホテル京都、京都、2011年8月6日
- 59) 西田幸二、角膜移植の基本、全層角膜移植、3i 角膜塾、ウェスティン都ホテル京都、京都、2011年8月6日
- 60) 西田幸二、角膜パーツ移植、3i 角膜塾、ウェスティン都ホテル京都、京都、2011年8月6日
- 61) 西田幸二、角膜関連疾患編、第65回日本臨床眼科学会 モーニングセミナー、東京国際フォーラム、東京、2011年10月9日
- 62) 西田幸二、角膜再生医療、大阪眼科手術の会、スイスホテル南海大阪、大阪、2011年11月19日
- 63) 西田幸二、17th Annual Meeting of Kyoto Cornea Club、ウェスティン都ホテル京都、京都、2011年12月2-3日
- 64) 西田幸二、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、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」 橋渡し研究ネットワーク構築事業シンポジウム-ACT westによる西日本橋渡し研究連携基盤構築一、大阪大学银杏会館、大阪、2012年1月16日
- 65) 西田幸二、角膜上皮細胞シートおよび角膜内皮細胞シートに関する評価指標、次世代医療機器ガイドライン・セミナー、

日本教育会館、東京、2012年1月20日

- 66) 西田幸二、最先端医療融合イノベーションセンター事業などについて、関西イノベーション国際戦略総合特区・特別フォーラム、大阪赤十字会館、大阪、2012年1月25日
- 67) 西田幸二、iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発、再生医療の実現化ハイウェイ 一般公開シンポジウム、東京国際フォーラム、東京、2012年3月4日
- 68) 西田幸二、角膜手術の未来、北九州眼科フォーラム、リーガロイヤルホテル小倉、福岡、2012年3月15日
- 69) 西田幸二、病態から考える角膜診療、兵庫県眼科フォーラム、神戸ポートピアホテル、兵庫、2012年3月17日
- 70) 西田幸二、角膜内皮疾患、眼科診療アップデートセミナー 2012、国立京都国際会館、京都、2012年3月18日

3. 新聞・テレビ等による報道

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

- 1) 特願 2009-134182. 大家義則、林竜平、萩原邦恵、西田幸二・多能性幹細胞からの神経堤細胞群の分化誘導方法. 国立大学法人東北大学. 2009年6月3日
- 2) 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

- 3) 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
- 4) 特願 2011-156641. 原進、林竜平、景山智文、西田幸二・角膜内皮前駆細胞の単離・培養法. 国立大学法人大阪大学. 2011年7月5日
- 5) 特願 2011-179491. 野崎貴之、西田幸二、森圭祐、大家義則、林竜平・細胞輸送容器. 国立大学法人大阪大学. 2011年8月19日
- 6) 特願 2011-179492. 野崎貴之、西田幸二、森圭祐、大家義則、林竜平・包装容器およびそれを用いた試料観察方法. 国立大学法人大阪大学. 2011年8月19日

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	出願番号	出願日	発明者	出願人
包装容器およびそれを用いた試料観察方法	特願 2011-179492	2011年8月19日	野崎貴之 西田幸二 森圭祐 大家義則 林竜平	国立大学法人大阪大学
細胞輸送容器	特願 2011-179491	2011年8月19日	野崎貴之 西田幸二 森圭祐 大家義則 林竜平	国立大学法人大阪大学
角膜内皮前駆細胞の単離・培養法	特願 2011-156641	2011年7月15日	原進 林竜平 景山智文 西田幸二	国立大学法人大阪大学
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
多能性幹細胞からの神経堤細胞群の分化誘導方法	特願 2009-134182	2009年6月3日	大家義則 林竜平 萩原邦恵 西田幸二	国立大学法人東北大学

研究成果の刊行に関する一覧表