

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20317

研究課題名(和文)血管内皮幹細胞システムを基軸とした糖尿病網膜症および加齢黄斑変性症の病態解明

研究課題名(英文)Identification of vascular endothelial stem cells in the eye and their role in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration

研究代表者

若林 卓(Wakabayashi, Taku)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20733116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症は中途失明に関わる疾患である。本研究は血管新生に中心的な役割を果たす幹細胞を同定して血管新生との関連を解明し、血管新生を制御する新規治療法の開発を目指すことを目的とした。成果として、Side population (SP)法を行い網膜・脈絡膜の血管内皮SP細胞を同定、血管内皮SP細胞に特異的に発現する幹細胞候補分子(CD157)同定(Cell Stem Cell 2018)、CD157陽性血管内皮細胞が主に静脈に存在し血管のターンオーバーに関与する(血管の幹細胞である)ことを世界で初めて解明した。本研究を進展させ幹細胞を標的とした新規治療法開発を目指したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症は中途失明に関わる病気であり、現行治療(レーザー、抗VEGF薬、手術)でも病勢を抑えられない場合がある。このため新たな治療法開発を目指す意義がある。我々は目の網膜血管や脈絡膜血管に存在する幹細胞を今回はじめて発見した。この幹細胞は、毛細血管のターンオーバーにかかわっていることがわかった。糖尿病網膜症や加齢黄斑変性では、網膜や脈絡膜の毛細血管が障害され、病的血管新生が生じて視力が低下する。幹細胞が目の毛細血管を維持する機能を維持できれば、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性に対してこれまでと異なる視点で新たな治療法を開発できる可能性があるため、今後もさらに研究を進めていきたい。

研究成果の概要(英文)：Diabetic retinopathy (DR) and age-related macular degeneration (AMD) are associated with ischemia and pathological angiogenesis, and are leading cause of blindness worldwide. The purpose of this study was to identify stem cells in the pre-existing blood vessels and to elucidate their relationship with DR and AMD. Based on our research, we have newly reported the following data. (1) Identification of the side population (SP) cells in the vascular endothelial cells in the retina and choroid using DNA-binding dye Hoechst. (2) Identification of CD157 (Bst1) as a molecule that is specifically expressed in vascular endothelial SP cells (Cell Stem Cell 2018), (3) CD157-positive vascular endothelial cells are mainly located in veins and contribute to the turnover of blood vessels by initiating angiogenesis as stem cells in the blood vessels. We would like to further progress this research for the development of new therapeutic methods targeting CD157-positive vascular endothelial stem cells.

研究分野：眼科

キーワード：血管新生 血管内皮細胞 幹細胞 Side population CD157 糖尿病網膜症 加齢黄斑変性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症、近視性脈絡膜新生血管、加齢黄斑変性症などの眼疾患は中途失明に至る可能性のある疾患である。これらの疾患は、網膜血管および脈絡膜血管における虚血性変化や病的血管新生が中心的病態であり、血管内皮増殖因子(VEGF)の関与が重要視されてきた。2005年に世界ではじめて抗VEGF薬の硝子体注射が臨床応用され、病的新生血管の治療が可能となったことは、眼科医療における劇的な進歩といえる。しかし、病的新生血管発生の背景に根本的に存在する虚血に対する治療法は現在なく、病態の進行を抑制できずに失明に至る症例も未だ多く存在する。また、抗VEGF療法の無効例や再発例では、病的血管新生の進行を抑制できずに視力低下に至る症例も未だ存在することも課題である。このため、虚血に対して血管を維持・再生する新規治療法や現行治療抵抗性の病的新生血管に対する治療法の開発が期待されている。これらの治療法の実現には、まず血管形成のメカニズムを解明することが重要である。筆者らは血管の再生および維持において中心的な役割を果たす幹細胞が存在する可能性があるという仮説を立て、血管内皮幹細胞を探索する研究を開始した。そして、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症などの病態における血管内皮幹細胞の役割、血管内皮幹細胞を用いた血管再生治療の可能性について検討することとした。

2. 研究の目的

本研究では、血管における幹細胞システムを解明し、糖尿病網膜症および加齢黄斑変性症における幹細胞の役割を同定することにより新たな病態解明を行い、血管新生を制御する新規治療法の開発を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 網膜血管および脈絡膜血管における幹細胞(血管内皮幹細胞)の同定

糖尿病網膜症では網膜血管が、滲出性加齢黄斑変性症では脈絡膜血管が病態の首座である。筆者らは、これまでに幹細胞の同定法として知られているSide Population(SP)法(DNA結合色素であるHoechst33342の排出能が高いことで幹細胞を同定する方法)を用いて、既存の血管の中にわずかに存在するHoechst33342染色陰性の特殊な血管内皮細胞集団(血管内皮SP細胞)が多数の血管内皮細胞を産生し幹細胞の特徴を有することを報告してきた(Naito H, [Wakabayashi T, et al. EMBO J 2012;31:842-855.](#) [Wakabayashi T, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:6686-6693.](#))。血管内皮SP細胞は、骨髄由来ではなくマウス各臓器の既存血管中の血管内皮細胞の数%で存在し、低酸素刺激でその割合が増加し機能的血管を構築する。本研究では、血管内皮SP細胞をマウス血管から分離し、DNAマイクロアレイにより遺伝子発現のプロファイルを網羅的に解析することにより網膜血管および脈絡膜血管における幹細胞のマーカ(遺伝子X)を同定する。

(2) 血管内皮幹細胞の局在

血管内皮SP細胞に特異的な遺伝子Xを同定後、その局在を免疫組織学的に証明する。

(3) 血管内皮幹細胞の潜在的増殖能力の検証

遺伝子Xのモノクローナル抗体を作製しフローサイトメトリー(FACS)を行う。CD31陽性CD45陰性の血管内皮細胞分画中の特異的な分子X陽性の分画を同定し、その分画を培養して潜在的増殖活性を有するかにつき検討する。

(4) 血管内皮幹細胞に特異的に発現する遺伝子Xのノックアウトマウス作製、解析

血管内皮SP細胞に特異的な遺伝子Xのノックアウトマウスを作製して解析する。

(5) シングルセル解析による血管内皮幹細胞の遺伝子プロファイルの同定

血管内皮幹細胞のシングルセル解析を行う。幹細胞に特異的に発現する転写因子群を同定する。

(6) 血管内皮幹細胞の血管新生(糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症)における役割(遺伝子改変マウス(ノックインマウス)を用いた検証)

血管内皮幹細胞が生体内で実際に血管新生に貢献するかにつき検証する。方法として、Inducible Cre/loxP システムを用いた細胞系譜解析 (genetic lineage tracing) を行う。血管幹細胞に最も特異性が高い特定の X 遺伝子座に対して、CreERT2 コンストラクトを直接ノックインしたマウスを作製し、レポーターマウスと交配することで in vivo において血管幹細胞を EGFP で標識することを目指す。次にタモキシフェン投与により幹細胞を EGFP で標識した状態で血管新生を誘導し、EGFP 陽性の幹細胞の運命追跡(系譜解析)を行う。

(7) 血管内皮 SP 細胞を標的とした新規治療法の模索

血管における幹細胞を虚血性疾患に対する再生医療に応用できる可能性につき検証する。網膜虚血などのマウスモデルに対し、EGFP マウス由来の特異的遺伝子 X 陽性の血管内皮細胞を移植し虚血が改善するかにつき検討を行う。

4. 研究成果

(1) 網膜血管および脈絡膜血管における幹細胞(血管内皮幹細胞)の同定

幹細胞(血管内皮 SP 細胞)に特異的に発現する遺伝子として CD157(Bst1)を同定した(Wakabayashi T et al. Cell Stem Cell 2018)。フローサイトメトリーで血管内皮細胞分画を CD157 で展開すると、CD157 陽性と陰性の 2 分画に分かれることが分かった。血管内皮 SP 細胞は CD157⁺の分画に濃縮して存在していたが、CD157 陰性の分画にはほとんど存在していなかった。なお、CD157 陽性の血管内皮細胞はマウス網膜、脈絡膜だけでなくすべての臓器(肝、肺、心臓、脳、脂肪、腸管など)に存在していた。

次に CD157 陽性血管内皮細胞の局在を検討した。マウス網膜および脈絡膜の切片を CD157 で免疫染色したところ、CD157 は主に静脈の一部に強く発現していた。毛細血管には発現していなかった。血球のみが緑色蛍光となるマウス(Vav1-Cre/Flox-CAT-EGFP)や間葉系細胞が緑色蛍光となるマウス(Pdgfrb [BAC]-CreERT2/Flox-CATEGFP)では、CD157 陽性の血管内皮細胞は緑色蛍光と一致しなかったことから、CD157 陽性の血管内皮細胞は血球や間葉系細胞由来ではないことがわかった。

CD157 陽性血管内皮細胞の潜在的増殖活性を検討するため、フローサイトメトリーで CD157 陽性、CD157 陰性の血管内皮細胞をそれぞれ回収し、フィーダー細胞上で培養した。その結果、網膜においても脈絡膜においても CD157 陽性の血管内皮細胞は多数の血管内皮細胞コロニーを形成し、1 個の CD157 陽性血管内皮細胞から 2000 個以上の内皮細胞が形成される場合もあった。CD157 陰性ではほとんどコロニーができなかった。種々の転写因子レベルを DNA マイクロアレイおよびシングルセルで解析したところ、CD157 陽性血管内皮細胞では細胞増殖に関連する転写因子群(Myc、Sox7、ATF3 など)が有意に高発現していた。なお、CD157 のノックアウトマウスは網膜、脈絡膜を含め全身の血管異常をきたさなかった。血管内皮幹細胞の血管再生能は CD157 以外の分子に依存していると推測している。

CD157 陽性血管内皮細胞の in vivo での血管構築能を検討したところ、1 個の CD157 陽性血管内皮細胞から 3 次元的な血管が構築された。単一の CD157 陽性血管内皮細胞の移植後に複数の CD157 陽性血管内皮細胞が産生されたことから、CD157 陽性細胞は自己複製能を有すると考えられる。CD157 陽性の血管内皮細胞は、間葉系細胞や血球にはならなかったが、構造的・機能的に異なる静脈や毛細血管の内皮にはなった。つまり CD157 陽性の血管内皮細胞は、血管内皮細胞

にしかないという点からは単能性ではあるものの、多様な血管内皮細胞に分化できるという意味では多分化能を有する幹細胞といえると考えている。

CD157 陽性血管内皮細胞の細胞系譜追跡を行い、CD157 陽性の血管内皮細胞が実際に生体内で血管新生に貢献するかを調べるために CD157 遺伝子座に対して CreERT2 コンストラクトを直接ノックインしたマウスを作製した。このマウスと 2 つの loxP 配列を有し EGFP を Cre 切断依存的に発現するレポーターマウスとを交配した上で、タモキシフェン誘導性に生体内（網膜、脈絡膜）で CD157 陽性細胞を EGFP で標識することを試みた。しかし、EGFP 陽性細胞は想定したような頻度で十分には得られなかった。原因として、サイレンシングの影響が考えられた。マウス網膜、脈絡膜では CD157 陽性の血管内皮細胞が実際に血管新生に貢献することを証明することはできなかった。その代替りとして、マウスの肝臓をモデルとして、CD157 陽性の血管内皮細胞を標識し、その細胞系譜を追跡するため、Bmx (PAC)-CreERT2 と Floxed EGFP マウスを交配し解析を行った。Bmx 遺伝子は、肝臓においては CD157 陽性血管内皮細胞で高く発現している。2 週齢の Bmx (PAC)-CreERT2/Floxed EGFP マウスにタモキシフェンを投与すると、太い静脈における CD157 陽性の血管内皮細胞が選択的に緑色に標識された。その上で、薬剤性肝臓血管障害を起こすと、1 週間後には緑色で標識された CD157 陽性の血管内皮細胞から血管新生が開始され、3 週間後には、大部分の血管が CD157 陽性由来の血管で修復されることがわかった。また、CD157 陽性由来の血管は CD157 陽性、CD157 陰性の血管内皮細胞を含むことが判明した。また、定常状態において CD157 陽性血管内皮細胞の運命を解析するために、8 週齢の Bmx (PAC)-CreERT2/Floxed EGFP マウスにタモキシフェンを投与して CD157 陽性血管内皮細胞を緑色で標識し、血管障害を起こさずに経過観察した。その結果、1 年以上経過すると緑色で標識された CD157 陽性血管内皮細胞が毛細血管を再構築することがわかった。以上の結果から、CD157 陽性血管内皮細胞は、血管障害時に血管再生に貢献するとともに定常状態においても血管の恒常性維持に参与していることがわかった。この現象が、網膜や脈絡膜でも同様に生じているかについて、現在 CD157 遺伝子座に対して CreERT2 コンストラクトを直接ノックインしたノックインマウスを追加で（ノックイン部位を変更して）作製している。

（2）血管内皮幹細胞を用いた新規治療法の模索

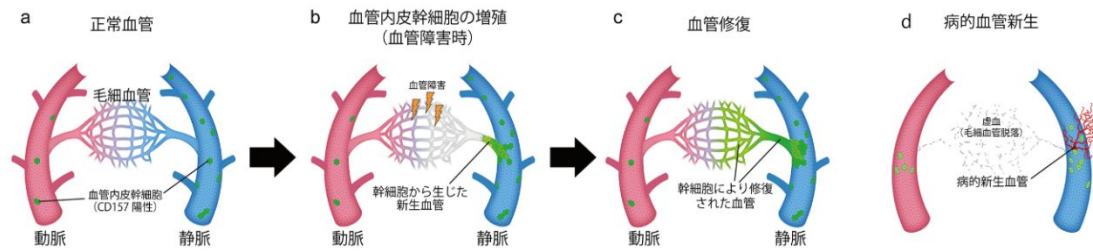
成体マウスに対して網膜光凝固による網膜静脈閉塞症モデルを作成し、EGFP マウスより、CD157 陽性血管内皮細胞を FACS で回収し、眼内（硝子体内）に 2 万個注入した。1 か月後に、網膜表層において EGFP 陽性の毛細血管が構築された。

（3）本研究のまとめと展望

我々は、目の網膜血管や脈絡膜血管に存在する幹細胞を今回はじめて発見した。血管生物学の分野では、血管内皮幹細胞が存在するか否かについて長い間議論がなされてきたが、解明には至っていなかった。本研究における CD157 血管内皮幹細胞の同定は、血管形成や臓器の恒常性維持を理解する上で新たな概念を提示し、血管生物学にパラダイムシフトをもたらす契機になると期待している。筆者らは、ヒトにおいても血管内皮 SP 細胞（幹細胞）が存在することを確認しており、今後はヒトにおいて幹細胞による血管形成の分子機構を解明することが期待される。

糖尿病網膜症や加齢黄斑変性では、網膜や脈絡膜の毛細血管が障害され、病的血管新生が生じて視力が低下する。今回発見した CD157 陽性の幹細胞は、1 年以上の長期にわたって毛細血管の恒常性維持（ターンオーバー）に貢献していることがわかった。その分子機構を解明することができれば、幹細胞が目の毛細血管を維持する機能を人為的に制御し、毛細血管を維持することで病的血管新生を生じさせないという、これまでと異なる視点で新たな治療法を開発できる可能性がある。またすでに生じてしまった虚血に対しては、毛細血管の供給源として幹細胞を用い

た血管再生治療法が可能となる可能性もある。一方、すでに長期にわたって虚血や慢性炎症に至ってしまった環境下では血管内皮幹細胞が病的血管新生の形成にも役割を果たす可能性があり、幹細胞をターゲットにする治療戦略が、加齢黄斑変性症などの病的血管新生に対する新たな治療法となる可能性もある。このように血管の幹細胞システムの全容を解明することは、血管内皮細胞が病態に關与する多くの血管病の新たな病態解明や克服につながり医療の進歩に貢献できる可能性を秘めており、さらなる研究の発展を目指してまいりたい。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Naito H, Wakabayashi T, Ishida M, Gil CH, Iba T, Rahmawati FN, Shimizu S, Yoder MC, Takakura N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Isolation of tissue-resident vascular endothelial stem cells from mouse liver.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Protoc	6. 最初と最後の頁 1066-1081
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41596-019-0276-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shiraki N, Wakabayashi T*, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 127
2. 論文標題 Effect of Gas Tamponade on the Intraocular Lens Position and Refractive Error after Phacovitrectomy: A Swept-Source Anterior Segment OCT Analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 511-515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.opthta.2019.10.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sayanagi K, Kawasaki R, Sato S, Sakaguchi H, Nishida K.	4. 巻 257
2. 論文標題 Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 2559-2569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-019-04456-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiozaki D, Sakimoto S, Shiraki A, Wakabayashi T, Fukushima Y, Oie Y, Usui S, Sato S, Sakaguchi H, Nishida K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Observation of treated iris neovascularization by swept-source-based en-face anterior-segment optical coherence tomography angiography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-46514-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iba T, Naito H, Shimizu S, Rahmawati FN, Wakabayashi T, Takakura N.	4. 巻 39
2. 論文標題 Isolation of Tissue-Resident Endothelial Stem Cells and Their Use in Regenerative Medicine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-019-0098-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sayanagi K, Uematsu S, Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sato S, Ikuno Y, Nishida K.	4. 巻 257
2. 論文標題 Effect of intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab on chorioretinal atrophy in myopic choroidal neovascularization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 749-757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-04214-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Y, Nishide M, Wakabayashi T, Nishida K, Kumanogoh A.	4. 巻 79
2. 論文標題 OCTA, a sensitive screening for asymptomatic retinopathy, raises alarm over systemic involvements in patients with SLE.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 e17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2018-214751.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida K, Miura K, Sakaguchi H, Kamei M, Wakabayashi T, Hara C, Sakimoto S, Fukushima Y, Sayanagi K, Sato S, Fukuda M, Nishida K.	4. 巻 97
2. 論文標題 The impact of spot size, spacing, pattern, duration, and intensity of burns on the photocoagulation index in a geometric simulation of pan-retinal laser photocoagulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 551-558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.13939.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraki N, Wakabayashi T*, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 8
2. 論文標題 Optical Biometry-Based Intraocular Lens Calculation and Refractive Outcomes after Phacovitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment and Epiretinal Membrane.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29553-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oura Y, Nakamura M, Takigawa T, Fukushima Y, Wakabayashi T, Tsujikawa M, Nishida K.	4. 巻 188
2. 論文標題 High-Temperature Requirement A 1 Causes Photoreceptor Cell Death in Zebrafish Disease Models.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 2729-2744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.08.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eino D, Tsukada Y, Naito H, Kanemura Y, Iba T, Wakabayashi T, Muramatsu F, Kidoya H, Arita H, Kagawa N, Fujimoto Y, Takara K, Kishima H, Takakura N.	4. 巻 78
2. 論文標題 LPA4-Mediated Vascular Network Formation Increases the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy against Brain Tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 6607-6620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0498.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Winegarner A, Miki A, Kumoi M, Ishida Y, Wakabayashi T, Sakimoto S, Usui S, Matsushita K, Nishida K.	4. 巻 257
2. 論文標題 Anterior segment Scheimpflug imaging for detecting primary angle closure disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 161-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-4171-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naito H, Iba T, Wakabayashi T, Tai-Nagara I, Suehiro JI, Jia W, Eino D, Sakimoto S, Muramatsu F, Kidoya H, Sakurai H, Satoh T, Akira S, Kubota Y, Takakura N.	4. 巻 48
2. 論文標題 TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dev Cell	6. 最初と最後の頁 151-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2018.12.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Busch C, Wakabayashi T*, Sato T, Fukushima Y, Hara C, Shiraki N, Winegarner A, Nishida K, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 9
2. 論文標題 Retinal Microvasculature and Visual Acuity after Intravitreal Aflibercept in Diabetic Macular Edema: An Optical Coherence Tomography Angiography Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38248-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sayanagi K, Sato S, Sakaguchi H, Nishida K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Characteristics of Patients with Non-responders to Intravitreal Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2018-312275.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishibashi T, Wakabayashi T*, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 2
2. 論文標題 Remnants of Photoreceptor Outer Segments at the base of the Macular Hole.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina	6. 最初と最後の頁 1187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2018.09.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishibashi T, Wakabayashi T*, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 3
2. 論文標題 Purtscher-like Retinopathy Associated with Systemic Lupus Erythematosus Observed Using Wide-field OCT Angiography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2018.07.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Winegarner A, Wakabayashi T*, Fukushima Y, Sato T, Hara-Ueno C, Busch C, Nishiyama I, Shiraki N, Sayanagi K, Nishida K, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 59
2. 論文標題 Changes in Retinal Microvasculature and Visual Acuity after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Retinal Vein Occlusion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 2708-2716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-23437.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi T, Naito H, Suehiro JI, Lin Y, Kawaji H, Iba T, Kouno T, Ishikawa-Kato S, Furuno M, Takara K, Muramatsu F, Weizhen J, Kidoya H, Ishihara K, Hayashizaki Y, Nishida K, Yoder MC, Takakura N.	4. 巻 22
2. 論文標題 CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 384-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.01.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitao M, Wakabayashi T*, Nishida K, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 103
2. 論文標題 Long-term Reconstruction of Foveal Microstructure and Visual Acuity After Idiopathic Macular Hole Repair: Three-year Follow-up Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 238-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2017-311689.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi T*, Ikuno Y, Shiraki N, Matsumura N, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 256
2. 論文標題 Inverted Internal limiting Membrane Insertion versus Standard Internal Limiting Membrane Peeling for Macular Hole Retinal Detachment in High Myopia: One-Year Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1387-1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-4046-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Winegarner A, Wakabayashi T*, Hara-Ueno C, Sato T, Busch C, Fukushima Y, Sayanagi K, Nishida K, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 38
2. 論文標題 Retinal Microvasculature and Visual Acuity after Intravitreal Aflibercept in Eyes with Central Retinal Vein Occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 2067-2072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000001828.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraki N, Wakabayashi T*, Sato T, Sakaguchi H, Nishida K. (*Corresponding author).	4. 巻 225
2. 論文標題 Intraoperative B-scan ultrasonography and pars plana vitrectomy for severe open globe injury with hemorrhagic retinal and choroidal detachment.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 2287-2291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-017-3771-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takara K, Eino D, Ando K, Yasuda D, Naito H, Tsukada Y, Iba T, Wakabayashi T, Muramatsu F, Kidoya H, Fukuhara S, Mochizuki N, Ishii S, Kishima H, Takakura N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Lysophosphatidic Acid Receptor 4 Activation Augments Drug Delivery in Tumors by Tightening Endothelial Cell-Cell Contact.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 2072-2086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.07.080.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato T, Kanai M, Busch C, Wakabayashi T.	4. 巻 255
2. 論文標題 Foveal Avascular Zone Area after Macula-off Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair: An Optical Coherence Tomography Angiography Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 2071-2072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-017-3743-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato T, Wakabayashi T, Shiraki N, Sakaguchi H.	4. 巻 255
2. 論文標題 Retinal thickness in parafoveal subfields and visual acuity after vitrectomy for macula-off rhegmatogenous retinal detachment repair.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1737-1742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-017-3716-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi T, Sato T, Hara-Ueno C, Fukushima Y, Sayanagi K, Shiraki N, Sawa M, Ikuno Y, Sakaguchi H, Nishida K.	4. 巻 58
2. 論文標題 Retinal Microvasculature and Visual Acuity in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: Imaging Analysis by Optical Coherence Tomography Angiography.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 2087-2094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.16-21208.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naito H, Wakabayashi T, Kidoya H, Takara K, Muramatsu F, Eino D, Yamane K, Iba T, Takakura N.	4. 巻 76
2. 論文標題 Endothelial side population cells contribute to tumor angiogenesis and antiangiogenic drug resistance.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 3200-3210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-15-2998.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamane K, Naito H, Wakabayashi T, Yoshida H, Muramatsu F, Iba T, Kidoya H, Takakura N.	4. 巻 6
2. 論文標題 Regulation of SLD5 Gene Expression by miR-370 During Acute Growth of Cancer Cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 30941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep30941.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida K, Sakaguchi H, Kamei M, Shiraki N, Oura Y, Wakabayashi T, Hara C, Fukushima Y, Sato T, Sayanagi K, Sato S, Fukuda M, Nishida K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Simulation of pan-retinal laser photocoagulation using geometric methods for calculating the photocoagulation index.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Eur J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 205-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5301/ejo.5000865.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計45件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 白木彰彦、崎元晋、若林卓、原千佳子、福嶋葉子、西田健太郎、佐藤茂、川崎良、坂口裕和、西田幸二。
2. 発表標題 OCT angiographyによる増殖糖尿病網膜症の新生血管の変化。
3. 学会等名 日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林卓、白木暢彦、坂口裕和、西田幸二。
2. 発表標題 白内障硝子体同時手術が眼内レンズ位置および屈折誤差に与える影響。
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新木智子、白井審一、河嶋瑠美、若林卓、橋田徳康、丸山和一、三木篤也、森本壮、松下賢治、西田幸二.
2. 発表標題 涙のう癌放射線治療後の血管新生緑内障に濾過手術を行い結膜融解を生じた一例.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本莉奈、西田健太郎、坂口裕和、白木彰彦、若林卓、原千佳子、崎元晋、福嶋葉子、佐柳香織、佐藤茂、川崎良、西田幸二.
2. 発表標題 先天性網膜血管走行異常Congenital Retinal Macrovesselで視力低下を来した1例.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 視機能Upを目指した網膜硝子体疾患の外科的治療戦略.
3. 学会等名 第29回愛知眼科フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田健太郎、坂口裕和、白木彰彦、若林卓、原千佳子、崎元晋、福嶋葉子、佐柳香織、佐藤茂、川崎良、西田幸二.
2. 発表標題 レーザー治療で破壊される視細胞数が全視細胞数に占める割合のシミュレーション.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 Retinal microvasculature and visual acuity in branch retinal vein occlusion. The international Crosstalk Symposium by Young Ophthalmologists.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会. The international Crosstalk Symposium by Young Ophthalmologists.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 血管新生の新規分子機構の解明と虚血性眼疾患の治療法開発.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会. 第24回ROHTO AWARD受賞記念講演会(ロート製薬株式会社共催). ランチョンセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 硝子体道場2019~やりぬく情熱! ~ PVR攻略を目指して.
3. 学会等名 第42回日本眼科手術学会学術総会・HOYA株式会社共催ランチョンセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原千佳子、若林卓、佐柳香織、福嶋葉子、佐藤茂、西田幸二.
2. 発表標題 加齢黄斑変性におけるアフリベルセプトノンレスポonderの特徴.
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wakabayashi T, Naito H, Takakura N, Nishida K.
2. 発表標題 Identification of resident vasculoreparative endothelial stem cells responsible for ocular angiogenesis.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naito H, Wakabayashi T, Iba T, Takakura N.
2. 発表標題 Endothelial TAK1 protects vasculature against gut microbe in the small intestine.
3. 学会等名 Gordon Research Conference. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 血管再生は可能? 血管における幹細胞研究最前線.
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会・モーニングセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 白内障手術、難症例・術中合併症対策.
3. 学会等名 第57回日本白内障学会総会・第44回水晶体研究会。(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 視機能改善を目指した網膜硝子体疾患の外科的治療戦略.
3. 学会等名 小松オフサルミックカンファレンス(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 血管形成のメカニズム解明と眼血管病に対する治療法開発.
3. 学会等名 第2回感覚器研究イニシアチブ・シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林卓
2. 発表標題 血管再生は可能? 血管における幹細胞研究最前線.
3. 学会等名 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林卓、白木暢彦、佐柳香織、石橋朋幸、坂口裕和、生野恭司、西田幸二.
2. 発表標題 近視性網膜分離症に対するFovea sparing ILM peelingの手術成績.
3. 学会等名 第2回日本近視学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原千佳子、佐柳香織、若林卓、福島葉子、佐藤茂、坂口裕和、西田幸二.
2. 発表標題 アフリベルセプトにタキフィラキシスとなった加齢黄斑変性症例の検討.
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白木彰彦、若林卓、原千佳子、福島葉子、崎元晋、大浦嘉仁、西田健太郎、佐藤茂、川崎良、坂口裕和、西田幸二.
2. 発表標題 広角OCT angiographyによる増殖糖尿病網膜症の網膜新生血管検出率.
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Winegarner A, Miki A, Kumoi M, Ishida Y, Wakabayashi T, Usui S, Matsushita K, Nishida K.
2. 発表標題 Anterior segment Scheimpflug imaging for detecting primary angle closure disease.
3. 学会等名 7th World Glaucoma Congress
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wakabayashi T, Shiraki N, Sakaguchi H.
2. 発表標題 Intraoperative B-scan Ultrasonography and Pars Plana Vitrectomy for Severe Open Globe Injury with Hemorrhagic Retinal and Choroidal Detachment.
3. 学会等名 Florence Retina Meeting (FLOREtina 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 白熱！硝子体倶楽部「脈絡膜出血合併網膜剥離」.
3. 学会等名 第56回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 OCT angiographyを用いた網膜疾患の血流解析.
3. 学会等名 第28回日本緑内障学会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wakabayashi T, Naito H, Takakura N.
2. 発表標題 Vascular endothelial stem cell system in vascular regeneration and maintenance.
3. 学会等名 Keystone Symposia Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naito H, Wakabayashi T, Takakura N.
2. 発表標題 Endothelial TAK1 inhibits EC apoptosis.
3. 学会等名 Keystone Symposia Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida K, Sakaguchi H, Wakabayashi T, Nishida K
2. 発表標題 Simulation of Panretinal Laser Photocoagulation Using Optical Analysis Software.
3. 学会等名 The American Society of Retina Specialists (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若林卓.
2. 発表標題 The potential and challenge of vascular regeneration therapy.
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wakabayashi T, Shiraki N, Sakaguchi H, Nishida K
2. 発表標題 Intraoperative B-scan Ultrasonography and Pars Plana Vitrectomy for Severe Open Globe Injury.
3. 学会等名 The American Society of Retina Specialists (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 射場智大、内藤尚道、若林卓、高倉伸幸.
2. 発表標題 血管再生を担う新規リソースの探索.
3. 学会等名 第25回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原千佳子、若林卓、福島葉子、佐柳香織、佐藤茂、坂口裕和、西田幸二.
2. 発表標題 加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト治療の脈絡膜への反応.
3. 学会等名 第56回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐柳香織、原千佳子、若林卓、西田幸二.
2. 発表標題 近視性脈絡膜新生血管に対する抗VEGF療法後の脈絡膜変化と黄斑部萎縮との関係.
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 崎元晋、相馬剛至、坂口裕和、白木暢彦、若林卓、大浦嘉仁、西田健太郎、大家義則、西田幸二.
2. 発表標題 高度角膜混濁に対するエッカード氏人工角膜併用硝子体手術の成績.
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤達彦、金井聖典、保倉佑一、若林卓.
2. 発表標題 黄斑上膜症例における傍血管異常に対する硝子体手術の効果と視力の関連.
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 外山裕志、原千佳子、佐柳香織、福島葉子、若林卓、佐藤茂、西田幸二.
2. 発表標題 アフリベルセプト治療に反応不良の加齢黄斑変性症例に対する治療の検討.
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原千佳子、外山裕志、佐柳香織、福島葉子、若林卓、佐藤茂、西田幸二.
2. 発表標題 アフリベルセプト治療中に反応不良となった加齢黄斑変性症例の検討.
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤達彦、若林卓、白木暢彦、坂口裕和、西田幸二.
2. 発表標題 黄斑剥離を伴った裂孔原性網膜剥離術後の傍中心窩部網膜厚と視力の相関.
3. 学会等名 第70回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 坂口裕和、白木暢彦、若林卓、大浦嘉仁、原千佳子、福島葉子、松村永和、佐藤達彦、西田健太郎、橋田徳康、佐藤茂、西田幸二.
2. 発表標題 続発性黄斑円孔の原因探索.
3. 学会等名 第70回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 若林卓、佐藤達彦、佐柳香織、福島葉子、原千佳子、白木暢彦、坂口裕和、西田幸二。
2. 発表標題 網膜静脈分枝閉塞症における黄斑浮腫寛解後の網膜血流と視力との関連。
3. 学会等名 第70回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nishida K, Kamei M, Wakabayashi T, Sakaguchi H, Nishida K.
2. 発表標題 The influence of the spacing and the duration on photocoagulated area in panretinal photocoagulation.
3. 学会等名 The American Society of Retina Specialists, Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Wakabayashi T, Nishida K, Sakaguchi H, Nishida K.
2. 発表標題 Retinal microvascular changes in branch retinal vein occlusion evaluated by OCT angiography after intravitreal anti-VEGF therapy: 12-month results.
3. 学会等名 The American Society of Retina Specialists (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Wakabayashi T.
2. 発表標題 Inverted ILM insertion vs Standard ILM peeling for macular hole retinal detachment in high myopia.
3. 学会等名 3rd International conference on Pathologic Myopia. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sato T, Wakabayashi T, Sayanagi K, Fukushima Y, Shiraki N, Hara C, Sakaguchi H.
2. 発表標題 Quantitative Retinal Capillary Density Evaluated by OCT Angiography and Visual Acuity in Eyes With Resolved Branch Retinal Vein Occlusion.
3. 学会等名 American Academy of Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Wakabayashi T
2. 発表標題 Vascular regeneration. Symposium.
3. 学会等名 31th Asia Pacific Academy of Ophthalmology, Annual Congress. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Wakabayashi T
2. 発表標題 Vascular regeneration. Symposium.
3. 学会等名 31th Asia Pacific Academy of Ophthalmology, Annual Congress. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 C D 3 1 陽性 C D 4 5 陰性 C D 2 0 0 陽性の哺乳動物細胞からなる細胞集団、およびその利用	発明者 高倉伸幸、内藤尚道、若林卓	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W0/2019/098264	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----