

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09421

研究課題名(和文) 老化細胞除去薬による免疫応答関連ドライアイの新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new therapy for immune related dry eye disease using senolytic reagents

研究代表者

小川 葉子 (OGAWA, Yoko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：30160774

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)：移植片体宿主病(GVHD)涙腺、眼表面への老化細胞の浸潤と老化関連分泌形質(Senescent associate secretory phenotype; SASP)がGVHDの炎症と線維化の病態に関与しドライアイの発症にかかわる事を見出し英文論文を報告した(Yamane M, Ogawa Y, et al. FASEB J 2020)。マウス GVHD モデルにより1) 眼 GVHD における老化細胞マクロファージの涙腺における局在を証明した。2) SASP分泌細胞源の一つがマクロファージであった。3) 老化細胞除去剤により 眼 GVHD によるドライアイを抑制することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫老化を軸に考えたGVHDによるドライアイおよび全身GVHDに対し、抗加齢治療として全く新しい病態解明と治療法開発の観点からすすめる研究はこれまでになく、学術的独自性と意義があると考え。本研究成果は、GVHDの病態が自己免疫疾患に類似するため広く自己免疫疾患による重症ドライアイの病態解明と抗加齢療法としての観点からの治療法の開発にも繋がる可能性がある。重症ドライアイの疾病予防のみならず老化細胞除去による病態解明が広く自己免疫疾患や加齢性疾患の病態解明につながり、健康寿命の延長に貢献する可能性がある点に学術的意義や社会的意義があると考え。

研究成果の概要(英文)：Aging in immune system is thought to be a factor in the development of chronic ocular GVHD, which is currently treated primarily with immunosuppressive therapies. Our findings suggest a potential association between chronic ocular GVHD pathogenesis and stress-induced cellular senescence through the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Senescent cells produce cytokines and chemokines, such as IL-6 and CXCL9 a major components of SASP. Senescent cell accumulation was presumably associated with cGVHD development in lacrimal glands(LGs), as evidenced by the improvement in LGs after the selective elimination of senescent cells (senolysis) with ABT-263. Results in the sclerodermatous cGVHD mouse model suggest that inhibiting the SASP, including IL-6 and CXCL9, with senolytics is a potential novel strategy for treating cGVHD-affected LGs.

研究分野：眼科学

キーワード：ドライアイ 眼移植片体宿主病 造血幹細胞移植 老化細胞 マクロファージ 老化細胞除去剤 線維化抑制 炎症抑制

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

造血細胞移植後に発症する慢性 GVHD は重篤な晩期合併症であり、慢性炎症と免疫性線維化を主体として涙腺、角結膜を含めた粘膜、外分泌腺の機能不全を引き起こす(Ogawa Y, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005; Am J Pathol, 2009)。ヒト慢性 GVHD に酷似した病態を示すマウスモデルを用いて、新鮮ドナー骨髄間葉系幹細胞には免疫原性があり GVHD の外分泌腺、粘膜に生着し疾病の発症に関与する事を発見した(Ogawa Y, et al. eLife, 2016)。国外では、骨髄移植された造血幹細胞は移植後にテロメアの短縮が生じ、幹細胞老化を来すと報告されている(Seligman SJ, Lancet, 1998)。間葉系幹細胞も同様に幹細胞老化を生じるとの報告もある(Seithe S, Aging Res Rev, 2006)。応募者らは GVHD マウスモデルの発症初期涙腺に老化マクロファージの浸潤を認める事を見出した(Kawai M, Ogawa Y, et al. Sci Rep, 2013)。また、GVHD 涙腺および他の標的臓器の免疫性線維化には局所組織レニンアンジオテンシン系システム(RAS)が関与し、その阻害剤で病態が軽減する事を示した(Yaguchi S, Ogawa Y, et al. PLoS One, 2013)。RAS は老化の進展に係るミトコンドリアの機能不全を惹起するとされ GVHD の病態に加齢性変化の側面が関与している事を示唆する。次に、老化にかかわる小胞体ストレスが慢性 GVHD 標的臓器で過剰に亢進していることを見出し、小胞体ストレス抑制剤フェニル酪酸の投与により炎症と線維化が標的臓器で抑制された (Mukai S, Ogawa Y, et al. Sci Rep 2017)。骨髄移植後は放射線照射等、過度のストレスや免疫機能低下により老化細胞が蓄積する(Munoz-Espin D, Nat Rev Mol Cell Biol, 2014)。GVHD の病態にはドナー骨髄細胞の移植および移植前の前処置である放射線照射そのものによる stress induced senescence の関与があることも示唆される。

近年、老化細胞が液性因子を持続的に放出し隣接している細胞の活性化を促して慢性炎症を導く機構が、老化関連分泌形質 Senescence associated secretory phenotype (SASP)として報告された(Rodier F, J Cell Biol. 2011, Ohtani N, Nature 2013)。そして、老化細胞が黄斑変性のような加齢性疾患の病態形成に積極的に関わる事が報告されていた(Apte RS, Cell Metab. 2013)。しかし本研究対象の GVHD の悪化要因となる老化細胞の分子基盤及びシグナル伝達経路と GVHD の病態への関連の詳細は不明であった。

近年、細胞老化と慢性炎症との関連性が注目されている (Ohtani N, Nature. 2013)。眼科領域では加齢性疾患である黄斑変性と慢性炎症および、細胞老化との関連性が報告されている (Apte R, Cell Metab. 2013)。しかし、現在、国内外で眼科領域をはじめ GVHD に関する免疫老化と SASP に関する研究は未だ行われていなかった。現在、GVHD に対する治療は免疫抑制剤を用いた治療が主体であるが、抗加齢療法という全く新しい観点から GVHD の病態解明と新規治療法の開発としてのアプローチとなることが本研究に至った当初の背景である。

2. 研究の目的

眼移植片対宿主病(GVHD)は涙腺および角結膜粘膜をはじめとした外分泌腺と粘膜の免疫応答異常と特殊な線維化を主体とする難治疾患である。GVHD の標的臓器である涙腺、眼表面に老化細胞の浸潤と老化細胞から分泌される老化関連分泌形質 (Senescent associate secretory phenotype; SASP) に関連するサイトカインが自己免疫疾患様の炎症と線維化の病態と遷延化に関与する可能性があると仮説を着想した。GVHD 標的組織における老化細胞に係る分子基盤を調べ、近年、注目されている老化細胞除去薬の効果を検討し新規治療法の開発を目標とした。ヒト GVHD をよく反映するマウス GVHD モデルにより、次の点を追究することとした。

- (1) 眼 GVHD における老化免疫担当細胞の特定とその局在および動態の解明
- (2) 眼 GVHD に関わる老化関連分泌形質 (SASP) とその分泌細胞源の解明
- (3) 眼 GVHD に関わる SASP 関連分子抑制および老化細胞除去による新規治療法の開発

本研究の目的は、慢性 GVHD の涙腺、眼表面をはじめとして標的臓器における老化細胞および SASP の病態への関連性を解明し、近年有効性が示されている老化細胞除去剤による GVHD 抑制効果の有無を検討し、病態解明に貢献することと新規治療の前臨床段階での確立を目標とした。

3. 研究の方法

- (1) 慢性 GVHD における老化免疫担当細胞の特定とその局在および動態を解明 (2018 年度)
全骨髄細胞移植 (ドナー B10.D2 マウス, レシピエント BALB/c マウス)を標準の移植とする (Zhang Y, et al. J Immunol, 2002)。本研究の開始に至るまでに GVHD に酷似した経時的炎症と線維化形成の作成手技を GVHD 標的臓器で確立している(Ogawa Y, et al. eLife, 2016)。まず骨髄幹細胞の幹細胞老化と眼 GVHD の発症および進展との関連を調べる。骨髄から間葉系幹細胞 (MSC), 造血幹細胞 (HSC)をフローサイトメトリーで単離して移植し、経時的に涙腺をはじめ GVHD 各標的臓器での老化マーカー p16 の発現を FACS 及び定量 PCR にて移植後 4 週時 8 週時に検討する。ドナーマウスに GFP マウスを用いて HSC と MSC の浸潤経路を調べた。

移植後の MSC、HSC のテロメア短縮の有無を調べるために genomic DNA を抽出した。活性酸素種、老化マーカー-p16, p21, DNA 損傷マーカー-53 BP1 と -H2Ax の存在の有無を各種抗体とプロトタイプを用いて免疫染色及び定量 PCR にて調べた。GVHD 標的臓器における各幹細胞由来老化細胞の局在と浸潤経路及び時期を対照と比較して検証した。

(2) 慢性 GVHD 涙腺、結膜及び各標的組織における SASP 関連分泌因子の証明 (2018 年度)
SASP 関連主要因子である IL-1, IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL9, MMP2, MMP3, オステオポンチン(Pazolli E, Cancer Res, 2012; He S, Cell, 2017)の発現を GVHD 各標的臓器及び末梢血で免疫染色及び定量 PCR を用いて対照と比較して検討した。

(3) SASP 分泌細胞の細胞源の解明 (2019 年度)
マウスドナーおよびレシピエントのマクロファージ、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、ファイブロサイトを MACS beads (Miltenyi Biotec) を用いて単離して単培養、または前記各細胞を組み合わせて共培養し、培養上清を ELISA (BD bioscience)にて SASP 関連主要サイトカインとケモカイン (IL-1, IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL9, TGF- β , オステオポンチン) の培養上清中の濃度を対照と比較し SASP 産生細胞を検討する。単離した細胞は細胞染色、ウェスタンブロット、PCR を用い、SASP 因子、老化マーカーの発現を遺伝子、蛋白レベルで検討した。

(4) 老化細胞除去薬 (Senolytic reagent) による免疫原性線維化及び炎症抑制の検証 (2020 年度、新型コロナウイルス感染症の影響下での延長による 2021 年度)

近年、加齢性疾患に対して有効性が報告されている選択的老化細胞除去薬 (ABT-263; 抗アポトーシスタンパク質 BCL-2 および BCL-xL の特異的阻害剤) (Chang J, Nat Med, 2016) を GVHD マウスモデルに投与し、移植後 28 日目の GVHD 各標的臓器における SASP 関連分子 (IL-1, IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL9, TGF- β , オステオポンチン) の発現抑制の有無を遺伝子と蛋白レベルで対照薬投与群と比較検討した。

老化細胞除去剤 (ABT-263) 投与により GVHD マウス涙腺の SASP 因子 CXCL9 の遺伝子発現を検討し、涙液量を測定した。Image J (NIH)を用いて標的臓器の単位面積あたりの線維化面積、炎症細胞浸潤数について検討した。

4. 研究成果

細胞老化と慢性炎症の観点から、眼科領域では加齢性疾患として国内外では加齢黄斑変性が報告されている (Apte R, Cell Metab. 2013)。しかし、現在、国内外で眼科領域をはじめ GVHD に関して免疫老化と SASP に関する研究は未だ行われていなかった。現在、国内外で免疫関連疾患の代表的疾患である GVHD によるドライアイに対する治療は人工涙液、ムチン分泌促進剤、ステロイド、免疫抑制剤を用いた治療が主体であるが不十分な点がある。本研究は、抗加齢療法という全く新しい観点から免疫関連ドライアイである GVHD の病態解明と新規治療法の開発としてのアプローチとなった。他の慢性炎症疾患および加齢性疾患の病態解明や治療法の開発につながる可能性があり、下記のようにインパクトがある研究成果が得られた。

眼移植片対宿主病 (GVHD) は涙腺及び角結膜粘膜をはじめとした外分泌腺と粘膜の免疫応答異常と特殊な線維化を主体とする難治疾患である。粘膜表面は初期にサイトカインストームに続く、免疫応答の過剰反応と難治性病態による臓器機能不全に陥る。本研究により GVHD の標的臓器である涙腺、眼表面に老化細胞の浸潤と老化細胞から分泌される老化関連分泌形質 (Senescent associate secretory phenotype; SASP) に関連するサイトカインが GVHD によるドライアイの病態としての自己免疫疾患様の炎症と線維化の病態と遷延化に関与することを発見した。SASP の主要分子である (IL-6, CXCL1, CXCL9, オステオポンチン) がマウス慢性 GVHD 涙腺にコントロールに比して高発現していることを主に免疫組織学的確認した。IL-6 を発現する主要な細胞源は p16 陽性老化マクロファージであることを確認した (図 1)。

マウスドナーおよびレシピエントのマクロファージ、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、ファイブロサイトを MACS beads (Miltenyi Biotec) を用いて単離して単培養、または前記各細胞を組み合わせて共培養し、IL-6 を発現している細胞数を対照と比較し検討したところマクロファージが SASP と老化マーカーを発現していることを確認した。単離した細胞は細胞染色、FACS を用い、SASP 因子、老化マーカーの発現を遺伝子、蛋白レベルで検討した。

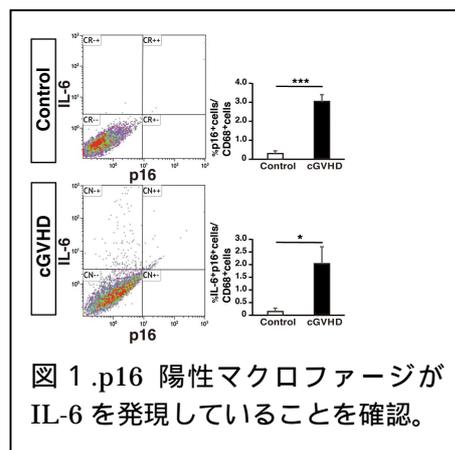


図 1 .p16 陽性マクロファージが IL-6 を発現していることを確認。

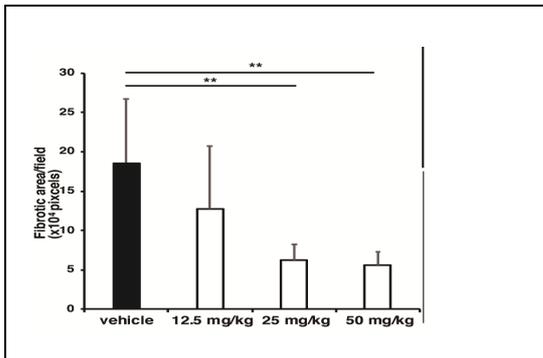


図 2. ABT-263 濃度依存的に涙腺の単位面積あたりの線維化面積が減少している。(Yamane M, Sato S, Ogawa Y, et al FASEB J,2020).

老化細胞除去剤 ABT-263 を投与することにより眼 GVHD 涙腺の単位面積あたりの老化細胞数、SASP および線維化抑制を確認した(図 2)。英文論文としてまとめ FASEB J に投稿し revise となったが、予期しない出来事として同時に新型コロナウイルス感染症が蔓延し 2020 年度前半は実験室への入室に制限がかかり 7 月までは実験ができない状況となった。2020 年 3 月までにまとめた実験結果をもとに revise をまとめ新型コロナウイルス感染拡大を乗り切る形で 2020 年 7 月に採択された (Yamane M, Ogawa Y, et al. FASEB J 2020 34(8):10778-10800)。次に、GVHD 標的組織における老化細胞に係る分子基盤を調べ、数種類の老化細胞除去薬の効果を検討し新規治療法の開発を目標とし研究を進める予定であったが最終年度研究をすすめることができず 1 年の延長を申請した。

1 年間、実験の遅滞があったが、その間に文献検索、論文の掲載と計画の再確認等に時間を充て

ることができ、眼 GVHD におけるマクロファージのみならず老化間葉系細胞および老化 T 細胞のサブセットの特定とその局在および動態の解明へと研究を発展させる土台ができ 2022 年度より新規課題として新たな科研費採択へと道を開いた。今後、複数の老化細胞除去剤の有効性、毒性、副作用の有無、薬物動態を GVHD マウスモデルで検証する。より安全な老化細胞除去の機序解明と投与方法の開発のために基礎研究の継続、臨床応用への準備をすすめている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Yamane M, Sato S, Shimizu E, Shibata S, Hayano M, Yaguchi T, Kamijuku H, Ogawa M, Suzuki T, Mukai S, Shimmura S, Okano H, Takeuchi T, Kawakami Y, Ogawa Y, Tsubota K.	4. 巻 34
2. 論文標題 Senescence-associated secretary phenotype promotes chronic ocular graft-versus-host disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 10778-10800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900218R	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 該当する
1. 著者名 箱崎 瑠衣子, 矢津 啓之, 清水 映輔, 明田 直彦, 内野 美樹, 鴨居 瑞加, 西條 裕美子, 立松 由佳子, 山根 みお, 加藤 淳, 森 毅彦, 岡本 真一郎, 坪田 一男, 小川 葉子.	4. 巻 37
2. 論文標題 慢性移植片対宿主病による重症ドライアイが軽快した1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 752-757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 林 俊介, 清水 映輔, 内野 美樹, 鴨居 瑞加, 西條 裕美子, 立松 由佳子, 矢津 啓之, 鈴木 勝也, 竹内 勤, 坪田 一男, 小川 葉子.	4. 巻 37
2. 論文標題 男性Sjogren症候群の3症例にみられたドライアイの特徴の検討.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 747-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Inamoto Y, Valdes-Sanz N, Ogawa Y, Alves M, Berchicci L, Galvin J, Greinix H, Hale GA, Horn B, Kelly D, Liu H, Rowley S, Schoemans H, Shah A, Lupo Stanghellini MT, Agrawal V, Ahmed I, Ali A, Bhatt N, Byrne M, Chhabra S, DeFilipp Z, Fahnehjelm K, Shaw BE, Petricek I	4. 巻 54
2. 論文標題 Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 662-673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-018-0340-0	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 該当する

1. 著者名 Ogawa A, Ogawa Y, Mukai S, Shimizu E, Kuwana M, Kawakami Y, Tsubota K	4. 巻 98:
2. 論文標題 Cluster of differentiation 30 expression in lacrimal gland and conjunctival tissues in patients with Sjogren's syndrome: Case series.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	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) 10.1097/MD.00000000000016390	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 該当する

1. 著者名 Shimizu E, Ogawa Y, Saijo Y, Yamane M, Uchino M, Kamoi M, Fukui M, Yang F, He J, Mukai S, Tsubota K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Commensal microflora in human conjunctiva; characteristics of microflora in the patients with chronic ocular graft-versus-host disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocul Surf	6. 最初と最後の頁 265-271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2019.02.001	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 Shimizu E, Ogawa Y, Yazu H, Aketa N, Yang F, Yamane M, Kawakami Y, Tsubota K.	4. 巻 14
2. 論文標題 "Smart Eye Camera": An innovative technique to evaluate tear film breakup time in the murine dry eye disease model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0215130	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 Sonobe H, Ogawa Y, Yamada K, Shimizu E, Uchino Y, Kamoi M, Saijo Y, Yamane M, Citterio D, Suzuki K, Tsubota K.	4. 巻 17
2. 論文標題 A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocul Surf	6. 最初と最後の頁 160-166.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2018.11.001	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 小川葉子	4. 巻 148
2. 論文標題 特集 免疫異常と眼炎症. シェーグレン症候群によるドライアイの臨床像と免疫異常による病態.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 890-892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 小川 葉子, 西條裕美子, 谷口 紗織.	4. 巻 123
2. 論文標題 ドライアイ診療ガイドライン. 第 3 章推奨トピックス 8 「慢性移植片対宿主病に伴うドライアイの特徴と治療について」	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 570-571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ogawa Y	4. 巻 59
2. 論文標題 Special Issue. Sjogren's Syndrome, Non-Sogren's Syndrome, and Graft-Versus-Host Disease-Related Dry Eye.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 DES71-DES79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-2375	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 Sonobe H, Ogawa Y, Yamada K, Shimizu E, Uchino Y, Kamoi M, Saijo Y, Yamane M, Citterio D, Suzuki K, Tsubota K.	4. 巻 17
2. 論文標題 A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocul Surf	6. 最初と最後の頁 160-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2018.11.001.	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 該当する

1. 著者名 Mukai S, Ogawa Y, Urano F, Kawakami Y, Tsubota K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Novel elucidation and treatment of pancreatic chronic graft-versus-host disease in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 R Soc Open Sci	6. 最初と最後の頁 181067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsos.181067. eCollection 2018 Oct	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 該当する

1. 著者名 Mukai S, Ogawa Y, Saya H, Kawakami Y, Tsubota K. .	4. 巻 13
2. 論文標題 Therapeutic potential of tranilast for the treatment of chronic graft-versus-host disease in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0203742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203742. eCollection 2018	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 該当する

1. 著者名 Mukai S, Ogawa Y, Kawakami Y, Mashima Y, Tsubota K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Inhibition of Vascular Adhesion Protein-1 for Treatment of Graft-Versus-Host Disease in Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 4085-4095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201700176R.	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 Yamane M, Ogawa Y, Fukui M, Kamoi M, Uchino M, Saijo-Ban Y, Kozuki N, Mukai S, Mori T, Okamoto S, Tsubota K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Long-term Topical Diquafosol Tetrasodium Treatment of Dry Eye Disease Caused by Chronic Graft-Versus-Host-Disease: A Retrospective Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eye Contact Lens	6. 最初と最後の頁 S215-S220.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICL.0000000000000455.	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 五十嵐秀人, 小川葉子, 山根みお, 清水映輔, 福井正樹, 榛村重人, 坪田一男.	4. 巻 35
2. 論文標題 慢性移植片対宿主病モデルマウスの結膜嚢におけるドナー由来線維芽細胞の集積.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 693-697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 小川葉子, 山口昌彦, 細谷友雅, 猪俣武範, 清水映輔, 矢津啓之.
2. 発表標題 免疫性疾患と難治性ドライアイ症例への対策. Part II.
3. 学会等名 第74回臨床眼科学会 Web開催
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Perez VL, Alves M, Shimizu E, Jain S.
2. 発表標題 Special Interest Group (SIG) Panel Session. Ocular GVHD: What have we learned and what do we still not know?
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato S, Ogawa Y, Yamane M, Shimizu E, Kamijuku H, Shibata S, Hayano M, Ogawa M, Suzuki T, Mukai S, Shimmura S, Okano H, Takeuchi T, Kawakami Y, Tsubota K.
2. 発表標題 IL-6 producing donor-derived macrophages contribute the development of ocular chronic graft-versus-host disease in mice.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimizu E, Ogawa Y, Yazu H, Sato S, Fukuda S, Kawakami Y, Tsubota, K.
2. 発表標題 Correlation in the microbiome analysis between the Ocular Graft-versus-host disease case and the model mice.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yang F, Ogawa Y, Hayashi I, Yamane M, Fukui M, Shimizu E, Saijo-Ban Y, Shibata S, Mukai S, Ogawa M, Zeng Q, Tsubota K.
2. 発表標題 Eyelid vascular changes in a sclerodermatous GVHD mouse model.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogawa Y, Yamane M, Shimizu E, Shibata S, Hayano M, Suzuki T, Mukai S, Shimmura S, Okano H, Takeuchi T, Kawakami Y, Tsubota K.
2. 発表標題 Stress-induced senescence in chronic ocular graft-versus-host disease in mice.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu E, Ogawa Y, Yazu H, Fukui M, Fukuda S, Kawakami Y, Tsubota K.
2. 発表標題 A novel and effective oral antibiotics treatment to the graft-versus-host disease model mouse.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川葉子
2. 発表標題 皮膚粘膜症候群Up to date. 眼GVHDの病態と治療.
3. 学会等名 角膜カンファレンス2019. 第43回日本角膜学会総会/第35回日本角膜移植学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川葉子
2. 発表標題 Sjogren ' s Syndrome, Non-Sjogren ' s Syndrome, and GVHD Related Dry Eye.
3. 学会等名 第12回 箱根ドライアイクラブ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川葉子
2. 発表標題 造血幹細胞移植の長期follow up -眼・口のケア、QOL-
3. 学会等名 令和元年度 造血幹細胞拠点病院研修会 第1回造血幹細胞移植セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川葉子
2. 発表標題 移植片対宿主病によるドライアイの基礎と臨床.
3. 学会等名 杏林アイセンター・オープンカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川葉子
2. 発表標題 SS・IgG4RD診断の新機軸. シェーグレン症候群によるドライアイの臨床像と免疫異常による病態.
3. 学会等名 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会 徳島 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川葉子
2. 発表標題 シェーグレン症候群によるドライアイの病態解明と治療法の開発.
3. 学会等名 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会 徳島 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川葉子, 山口昌彦, 細谷友雅, 内野美樹, 清水映輔, 矢津啓之.
2. 発表標題 免疫性疾患と難治性ドライアイ症例への対策. Part I
3. 学会等名 第73回臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水映輔, 小川葉子, 明田直彦, 矢津啓之, 楊帆, 坪田 一男.
2. 発表標題 Consecutive ocular phenotypes in chronic graft-versushost disease murine model.
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 Shimizu E, Ogawa Y, He J, Fukuda S, Tsubota K.
2. 発表標題 Positive effects of oral antibiotics administration to murine graft-versus-host disease.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小川葉子、坪田一男	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 235
3. 書名 シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 移植片対宿主病の治療剤または予防剤	発明者 小川葉子、坪田一男、清水映輔、山根みお	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-00473	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 移植片対宿主病の治療剤又は予防剤	発明者 小川葉子、山根みお、清水映輔、坪田一男	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-4730	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>プレスリリース 細胞老化が骨髄移植による合併症、眼慢性GVHDに寄与することを発見 https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2020/9/24/28-75178/</p>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------