

平成30年6月18日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02566

研究課題名(和文) 多能性幹細胞から自己組織化による網膜神経節細胞と機能をもつ神経線維の分化誘導

研究課題名(英文) Generation of self-induced retinal ganglion cells with functioning axons from pluripotent stem cells.

研究代表者

東 範行 (AZUMA, Noriyuki)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・感覚器・形態外科部・医長

研究者番号：10159395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は世界で初めてヒトiPS細胞から網膜神経節細胞(RGC)の作製に成功した。本研究は、視神経の移植、疾患原因解明、創薬に資するべく、高度な品質の細胞を均質かつ安定に作製する技術の開発を目的とする。ヒトiPS細胞以外にヒトES細胞、マウスiPS細胞・ES細胞からもRGCを作製し純化にも成功した。RGCの軸索伸長における神経栄養因子、抑制因子、経路探索に関わる因子の評価法を確立した。マウスES細胞由来RGC、ヒトiPS細胞由来RGCをマウスに移植し、レシピエント網膜への生着と視神経内への侵入を確認した。本研究により初めてヒト細胞を用いた視神経のin vitro、in vivo実験が可能となった。

研究成果の概要(英文)：We generated functional retinal ganglion cells (RGCs) from human or murine induced pluripotent cells (iPSCs) and ES cells (ESCs). The present study aims to investigate usefulness of the RGCs for reproducing medicine and drug development. We established a procedure to assess the effects of neurotrophic and chemorepellent factors. The effects of direct and local administration of each agent on axonal projection were well evaluated. Locally sustained agents changed axon pathfinding. We transplanted RGCs generated from murine or human ESCs and iPSCs into the vitreous cavity of mice. The donor RGCs engrafted in the recipient retina, and elongated axons into the optic nerve.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜神経節細胞 軸索 iPS細胞 ES細胞 軸索流 電気生理学的反応

1. 研究開始当初の背景

視神経は、網膜内の細胞体(神経節細胞)から伸びる軸索で構成され、遺伝性障害、虚血、外傷、脱髄などさまざまな疾患があり、重篤な視力障害を起こす。中でも緑内障は40歳以上の日本人の5%が罹患し、我が国の失明原因の第1位(25%)である。これらの治療は神経保護薬の検討が行われているが、遺伝子治療、再生医療の研究はほとんど行われていない。人工視覚は、視中枢にチップ埋め込む脳刺激型になるので、臨床応用に程遠い。

網膜神経節細胞の研究を行う場合、中枢神経であるのでヒトでの採取は不可能であり、動物の網膜から神経節細胞を単離培養すれば、短い軸索様の神経突起を有するだけで寿命も短く、基礎・臨床研究にまったく不十分である。iPS細胞やES細胞を用いた再生医療研究が求められるが、網膜細胞の再生では色素上皮細胞と視細胞の研究が進み加齢性黄斑変性症での移植の臨床応用が最近行われた。一方で、網膜神経節細胞の作製は困難で、3次元培養によって網膜全体を自己作製しても、視細胞を中心とする外層は分化するが、内層ことに神経節細胞は未分化にとどまっている。機能がある軸索をもつ有効な神経節細胞の作製にはどこも成功していない。

これに対して、我々はヒトiPS細胞から、機能をもつ長い軸索を有する網膜神経節細胞を自己分化誘導させることに成功した(国内国際特許申請済み, Sci Rep 2015; 5:8344)。この細胞は1~2cmに及び長い軸索を有し、その軸索は軸索流、活動電位・電流の機能をもっている。その作製効率は90%以上で50日以上生存できる。これによって、初めて細胞移植に可能な視神経の細胞が得られた。

2. 研究の目的

我々がiPS細胞やES細胞から作製した網膜神経節細胞は、1~2cmにも及び長い軸索を有し、軸索流、活動電位・電流の機能をもつ、世界で初めての培養モデルである。しかも、ヒトiPS細胞やマウスiPS細胞、ES細胞など、さまざまな多能性幹細胞から高率に作製可能であるので、さまざまな動物に移植することが可能である。

本研究は、この新たな細胞作製技術を用いて、視神経疾患を想定して行う、初めての再生医療の実験である。視神経障害モデル動物への移植実験を行い、視神経の構造と機能の復元を目的とする。

過去にマウス網膜から単離した細胞やiPS細胞・ES細胞自体を移植する動物実験があったが、今回は軸索を有する分化した網膜神経節細胞を移植する初めての研究となる。再生医療において、十分な機能をもつ分化した細胞あるいはその方向へ運命決定をもつ細胞を移植することが最も重要であり、視神経の機能復元にはきわめて有望な移植材料である。すでに、マウス-マウス間移植の予備実験では、ES細胞由来の網膜神経節細胞をレシピエント網膜に移植したところ、生着して視神経内に軸索を伸ばすことが観察された。さらにヒトiPS細胞由来の網膜神経節細胞を純化し、免疫不全マウスへの移植実験を目指す。

我々が作製したiPS細胞・ES細胞由来の網膜神経節細胞は、移植などのin vivo実験にとどまらず、希望する長い軸索を持つ成熟細胞を大量に安定して作成できる点で、栄養因子や道標となる因子の評価をin vitroで行うことができる初めてのツールである。まずin vitroで軸索伸長への評価を、分子生物学的に薬物動態も含めて検討し、次いで移植のin

vivo実験に応用する。

視神経は網膜の受容細胞と視覚中枢をつなぐ中間ニューロンであり、網膜に映る画像の位置情報を正確に中枢へ伝えるには、多くの克服すべき課題が存在する。しかし、現在行われている人工視覚で得られるのがせいぜい光覚か物の動きが判別できる程度であることを考えれば、同程度の視覚復元でも大きな成果となる。視神経の軸索が傷害されて失明する疾患がきわめて多いことを考えれば、視神経の軸索再生につながる網膜神経節細胞の移植研究は、将来の新たな視覚復元治療に結びつくことが期待される。

3. 研究の方法

1) iPS細胞・ES細胞由来の網膜神経節細胞の調整

網膜神経節細胞をヒトiPS細胞だけでなく、ヒト或いはマウス由来のiPS細胞或いはES細胞いずれからも作製する。従来は機械的に単離していたが、現在はimmunopanningによって純化されている。

2) 神経栄養因子の検討

神経細胞の分化や軸索の伸長を亢進するさまざまな栄養因子が知られている。これらの候補のうち、網膜神経節細胞に有効なものをin vitroで検討する。細胞の分化度と軸索伸長や成長先端の形態を定量化して検討するとともに、マイクロアレイによって薬物動態を検討し、網膜神経節細胞の分化や軸索伸長に特に有効な化合物を見出す。これを移植の補助薬として有効かin vivoの移植実験で検討する。

3) グリア細胞との相互関係

網膜神経節細胞の軸索は、ミューラー細胞、アストログリア、オリゴデンドログリアと接し、相互に影響を及ぼしている。iPS細胞・ES細胞由来の網膜神経節細胞をこれらのグリア細胞と共培養して移植することを検討する。

4) 軸索の経路探索(pathfinding)

軸索は網膜内で硝視神経入口部に向かい、視神経を経て、視交叉では同側性線維と交叉性線維に分かれ、外側膝状体や上丘に至る複雑な経路をたどる。この経路探索(pathfinding)には、適宜な場所で、さまざまな忌避物質や誘導物質が道標となっていることが知られている。これらの物質の効果をまずin vitroで検討する。最近の研究では、発生期に限らず成獣でもこれらの物質が存在することが示唆されている。ピースでの除放など、特に中枢内において道標となる物質を用いて軸索を誘導する方法を開発する。

5) 移植実験

毛様体から硝子体内への注入によって網膜神経節細胞の移植を行う。マウス-マウス間の移植は既に成功しているため、ヒト細胞を免疫不全マウスに移植する実験を行う。ドナーの網膜内生着を促すためにプラスミン等による網膜硝子体界面分離、内境界膜の菲薄化を検討し、大型動物では硝子体切除や内境界膜剥離などによる生着率向上を検討する。

ドナーのレシピエント網膜内での生着、分化、軸索伸長、双極細胞や中枢外側膝状体とのシナプス形成について、免疫染色、電子顕微鏡を含めて病理組織学的に検討する。

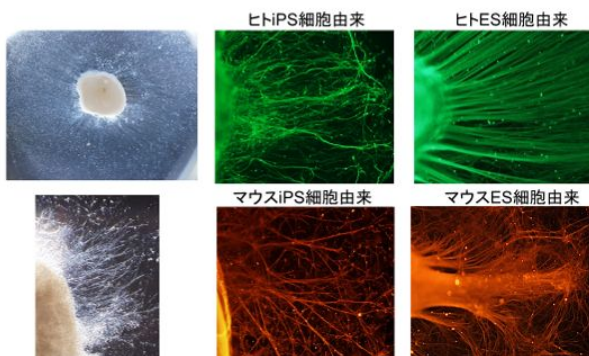
レシピエントの網膜内で生着・分化したドナーの網膜神経節細胞の機能を、細胞単体ではpatch clamp法、網膜内での機能は網膜電図を、中枢への投射による機能復元を視覚誘発電位或いは縞模様の回転ドラムに対する注

視行動によって検討する。

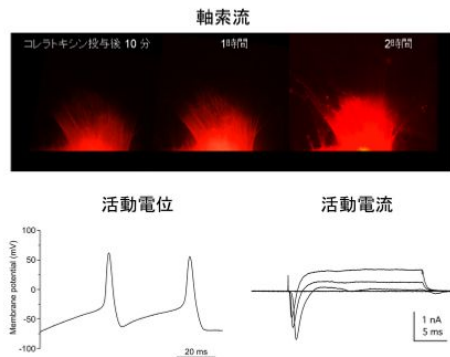
4. 研究成果

1) iPS細胞・ES細胞由来の網膜神経節細胞の調整

ヒト iPS 細胞だけでなく、ヒト ES 細胞、マウス iPS 細胞、マウス ES 細胞からも機能をもつ長い軸索を有する網膜神経節細胞の作製に成功した (Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57:3348-3359)。いずれも構造、機能ともにきわめて完成度が高いことは、有用である、ことに、ヒト細胞を用いて、in vitro 研究が可能となった意義は大きい。さらに、Crisper/Cas9 によって GFP を恒久的に発現させることができるようにし、視認性を確保した。いずれの細胞も、immunopanning によって純化に成功した。



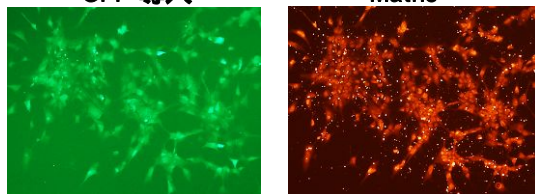
マウス ES 細胞由来の網膜神経節細胞の機能



コロニーから機械的に単離した網膜神経節細胞



Immunopanning で純化された網膜神経節細胞 GFP 導入 Math5



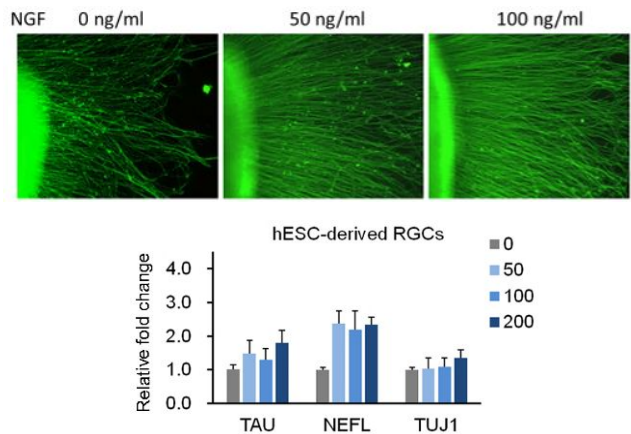
2) 神経栄養因子の検討

薬物化合物の評価の方法を検討した。その結果、培養液全体に投与した場合でも、局所投与した場合でも、細胞の分化や軸索伸長で

容易に観察でき、さらにマイクロアレイで薬物動態を詳細に検討できることが示された。ヒト iPS 細胞を用いれば患者由来の細胞から疾患 iPS 細胞を作製して疾患の発生や病態の分子メカニズムを研究するとともに、その治療薬の創薬研究ができる。マウス iPS 細胞ではさまざまな遺伝子改変マウスの細胞を用いて、in vitro の研究をすることが可能である。これらを合わせて、疾患の分子メカニズム解明、創薬、移植等の再生医療の研究を進める基盤が整った。

この網膜神経節細胞は 90% 以上の作製効率と 50 日以上生存可能を達成していることで、多くの候補化合物を濃度や投与時期を変え、経時的に検討できる点で、創薬や移植の研究に有用であることが明らかになった。

軸索伸長に対する神経栄養因子の効果



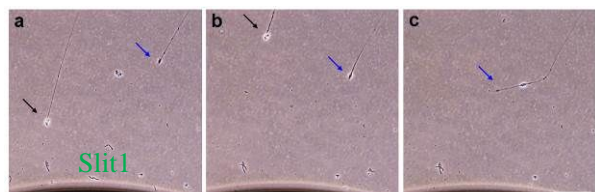
3) グリア細胞との相互関係

グリア細胞との共培養において、ミューラー細胞の存在下が最も軸索の伸長が顕著であった。したがって、ミューラー細胞との培養における上清のプロテオーム解析を行い、軸索伸長に関わると思われる蛋白候補を 32 種に絞り込んだ。

4) 軸索の経路探索 (pathfinding)

軸索の伸長において経路の視標となる物質の検を行った。Sem3A や Slit1 では、軸索の伸長を阻害するとともに、側方へ迂回させる効果が認められた。薬剤を徐放するピーズを用いることで、迂回の方法をコントロールさせることが可能であった。これによって、移植後の軸索の経路探索を補助することが可能となる。

忌避物質 Slit1 徐放による軸索伸長方向の誘導 黒の軸索は伸長停止 青は避けて屈曲

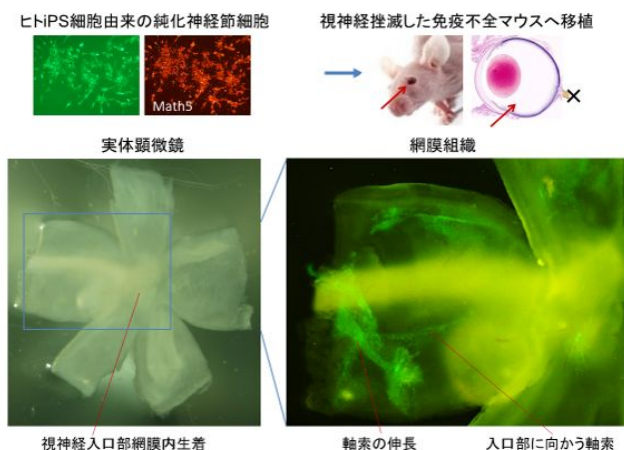


5) 移植実験

視神経を挫滅したマウスにマウス ES 細胞および iPS 細胞由来の網膜神経節細胞を移植し、網膜内の生着と乳頭から視神経内への侵入を確認した。さらに、ヒト iPS 細胞由来の

網膜神経節細胞を免疫不全マウスに移植した。同様にドナー細胞はレシピエント網膜内に生着し、乳頭から視神経内への侵入が確認された。しかし脳までには達していなかった。

ヒト iPS 由来神経節細胞の免疫不全マウスへの移植



本研究では、ヒトおよびマウス iPS 細胞および ES 細胞から網膜神経節細胞を作製し、GFP で可視化し、純化することに成功した。

薬物効果の判定法を確立した。ことに神経成長因子の投与によって軸索伸長をコントロールすることが可能となった、さらに、軸索の経路探索を誘導する方法を検討し、ビーズに浸透させて徐放し、軸索の伸長方向を変えることができた。これらは、移植後の軸索伸長のコントロールに重要な技術である。

実際の移植実験では、ドナー網膜神経節細胞のレシピエント網膜への生着は高率に成功した。その多くは視神経乳頭へ向かい、視神経内へ侵入した。したがって、ここまでの段階では経路探索の誘導は不要と思われる。しかし、視神経内へ侵入したものの、脳までには到達できなかった。今後は、視神経から脳へ軸索を伸長させるために、今回開発した成長因子と経路探索物質を用いて軸索をさらに誘導する技術を開発する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)

Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosaka D, Azuma N. Clinical characteristics of congenital and developmental cataract undergoing surgical treatment. *Jpn J Ophthalmol*. 査読有 2015 May;59(3):148-56. doi: 10.1007/s10384-015-0370-8

Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosaka D, Azuma N. A survey of the surgical treatment of congenital and developmental cataracts in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 査読有 2015 Jul;59(4):203-8. doi: 10.1007/s10384-015-0385-1.

Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and morphology of radial retinal folds with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 査読有 2016 Mar;123(3):666-82015 doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.010.

Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N.

Abnormal traction of the vitreous detected by swept-source optical coherence tomography is related to the maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 査読有 254(4):675-82..2016 doi: 10.1007/s00417-015-3114-z.

Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-Phenotype Correlation of the PAX6 Gene Mutations in Aniridia. *Human Genome Variation* 査読有 3:15052,2016 doi: 10.1038/hgv.2015.52

Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. The role of vitreoretinal traction in the pathogenesis of maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 査読有 2016 ;254:1859-1860. doi:10.1007/s00417-016-3380-4

Tanaka T, Yokoi T, Tamalu F, Watanabe S, Nishina S, Azuma N. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 査読有 2016;57:3348-3359. doi:10.1167/iops.16-19166.

Nakayama Y, Katagiri S, Yokoi T, Ui M, Nishina S, Azuma N. Successful scleral buckling of late-onset visual decrease in eye with retinal folds. *Doc Ophthalmol*. 査読有 2016; 133:145-149. doi:10.1007/s10633-016-9559-5

Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res* 査読有 2017;42(1):145-154 doi:10.3109/02713683.2016.1143015

Katagiri S, Yokoi T, Mikami M, Nishina S, Azuma N. Outer retinal deformity detected by optical coherence tomography in eyes with foveal hypoplasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 査読有 2016; 254:2197-2201. doi:10.1007/s00417-016-3385-z

Yaguchi Y, Katagiri S, Fukushima Y, Yokoi T, Nishina S, Kondo M, Azuma N. Electroretinographic effects of retinal dragging and retinal folds in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Sci Rep*. 査読有 2016;6:30523. doi:10.1038/srep30523.

Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 査読有 5:76-80,2017 doi:10.1016/j.ajoc.2016.12.009

Okamoto-Uchida Y, Yu R, Miyamura N, Arima N, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Yoshida S, Hosoya T, Nawa M, Kasama T, Asaoka Y, Alois RW, Elling U, Penninger JM, Nishina S, Azuma N, Nishina H. The mevalonate pathway regulates primitive streak formation via protein farnesylation. *Sci Rep* 査読有 2016;6:37697. doi:10.1038/srep37697.

- Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 査読有 2017, 255(4):719-723. doi: 10.1007/s00417-016-3552-2.
- Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Sci Rep*. 査読有 2017, 7, 42480. doi: 10.1038/srep42480.
- Nishina S, Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, Azuma N. Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 査読有 2017, 7, 4-8. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.04.003
- Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 査読有 2017, 255, 719-723 doi: 10.1007/s00417-016-3552-2
- Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res*. 査読有 2017, 42, 145-154. doi: 10.3109/02713683.2016.
- Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Long-term surgical outcome of conventional trabeculectomy for childhood glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 査読有 2017, 61, 237-244. doi: 10.1007/s10384-017-0506-0.
- Yokoi T, Katagiri S, Hiraoka M, Nakayama Y, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. Atypical form of retinopathy of prematurity with severe fibrovascular proliferation on the optic disc region. *Retina*, 査読有 2017 Aug 9. doi: 10.1097/IAE.0000000000001779. [Epub ahead of print]
- ②1 Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Tamalu F, Watanabe S, Nishina S, Azuma N. Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells. *Sci Rep* 査読有. 2017, 7, 16757. doi: 10.1038/s41598-017-16727-1.
- ②2 Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2 査読有 018, 62, 63-67. doi: 10.1007/s10384-017-0547-4.
- ②3 Katagiri S, Yokoi T, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Characteristics of retinal breaks and surgical outcomes in rhegmatogenous retinal detachment in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology Retina*, 査読有 2018, in press doi.org/10.1016/j.oret.2017.11.003
- 「視機能・小児眼科・眼腫瘍」. 第 119 回 日本眼科学会総会 札幌 2015.4.16~19
- 東 範行: セミナー 創薬を目指した眼科研究. ヒト iPS 細胞を用いた視神経疾患に対する創薬の研究. 第 35 回日本眼薬理学会モーニングセミナー 東京 2015.9.6
- 東 範行: iPS 細胞と ES 細胞からの網膜神経節細胞の作製. 第 17 回 Japan Macula Club. 愛知 2015.8.22~23
- 東 範行: シンポジウム 眼科臨床の最先端-失明者ゼロを目指して. 未熟児網膜症. 第 69 回日本臨床眼科学会 名古屋 2015.10.22~25
- 東 範行: iPS 細胞と ES 細胞からの網膜神経節細胞の作製. 第 8 回 Retina Research Meeting. 東京 2015.10.31
- 仁科幸子, 八木橋めぐみ, 萬束恭子, 鹿田千尋, 赤池祥子, 越後貫滋子, 上村朋世, 横井匡, 東 範行. 先天眼疾患における黄斑異常と両眼視機能. 第 71 回日本弱視斜視学会総会・第 40 回日本小児眼科学会総会合同学会, 兵庫 2015.7.3~4
- 上村朋世, 八木橋めぐみ, 横井匡, 仁科幸子, 東 範行. 急性網膜壊死が疑われた眼サルコイドーシスの一例. 第 71 回日本弱視斜視学会総会・第 40 回日本小児眼科学会総会合同学会, 兵庫, 2015.7.3~4
- 上村朋世, 横井匡, 仁科幸子, 東 範行. 両眼の収縮性乳頭周囲ぶどう腫の 1 例. 第 69 回日本臨床眼科学会, 愛知 2015.10.22~25
- 小澤紘子, 山根みお, 上村朋世, 八木橋めぐみ, 片桐聡, 横井匡, 中山百合, 仁科幸子, 東 範行. 小児の発達緑内障の治療成績に関する検討. 第 69 回日本臨床眼科学会, 愛知 2015.10.22~25
- Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Distinguished papers symposium 1.: Detailed structure and morphology from retinal dragging to radial retinal folds associated with familial exudative vitreoretinopathy. 第 54 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2015.12.4~6
- 東 範行: ヒト iPS 細胞から網膜神経節細胞の作製. 千寿製薬研究所セミナー 第 71 回日本弱視斜視学会総会・第 40 回日本小児眼科学会総会合同学会, 兵庫, 2015.7.3~4
- Kondo H, Uchio E, Hayashi T, Nishina S, Azuma N, Kusaka S. Roles of Genes in Phenotypic Diversity and Interocular Asymmetry in Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy. 2016 Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Seattle, 2016.5.1-5
- 吉田朋世, 仁科幸子, 横井匡, 鹿田千尋, 萬束恭子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 東 範行. 乳児内斜視早期手術後の両眼視機能. 第 72 回日本弱視斜視学会総会・第 41 回日本小児眼科学会総会合同学会, 横浜, 2016.6.24-25
- 細野克博, 仁科幸子, 宮道大督, 横井匡, 彦谷明子, 佐藤美保, 藁島伸生, 深見真紀, 東 範行, 堀田喜裕. 次世代シーケンサーを用いたレーバー先天盲の 1 家系 3 症例の遺伝子変異解析. 第 72 回日本弱視斜視学会総会・第 41 回日本小児眼科学会総会合同学会, 横浜, 2016.6.24-25
- 萬束恭子, 松岡真未, 新保由紀子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 片桐聡, 吉田朋世, 横井匡, 仁科幸子, 東 範行. 斜視を伴う

[学会発表] (計 28 件)

東 範行: サブスペシャリティ—サンデー

- 小児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 第 57 回日本視能矯正学会, 大阪, 2016.10.15-16
- 富田匡彦, 横井匡, 吉田朋世, 高橋真理, 片桐聡, 仁科幸子, 東範行. 網脈絡膜コロボーマの Swept-Source 光干渉断層計像. 第 70 回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.3-6
- 高橋真理, 富田匡彦, 吉田朋世, 片桐聡, 横井匡, 仁科幸子, 東範行. 家族性滲出性硝子体網膜症の黄斑上膜に硝子体手術を行った 4 例. 第 70 回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.3-6
- Yoshida T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Swept-Source OCT Images of Morning Glory Disc Anomaly and Allied Diseases. Distinguished Papers Symposium, 第 55 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2016.12.2-4
- 宮道大督, 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 倉田健太郎, 彦谷明子, 養島伸生, 佐藤美保, 深見真紀, 堀田喜裕, 東範行. *RPGRIP1* 遺伝子異常による Leber 先天盲の 1 家系 3 症例の臨床像. 第 55 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2016.12.2-4
- 東範行: 講演: 小児眼底疾患の構造と機能の検査による病態の理解 第 120 回日本眼科学会総会 モーニングセミナー 仙台 2016.4.7-10
- ②1 東範行: 特別講演: iPS 細胞・ES 細胞からの視神経細胞の誕生と臨床応用 第 57 回日本視能矯正学会 大阪 2016.10.15-16
- ②2 細野克博, 仁科幸子, 倉田健太郎, 宮道大督, 横井匡, 養島伸生, 深見真紀, 佐藤美保, 近藤寛之, 堀田喜裕, 東範行. Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第 121 回日本眼科学会総会, 東京, 2017.4.7
- ②3 Daisuke Miyamichi, Sachiko Nishina, Katsuhiko Hosono, Tadashi Yokoi, Kentaro Kurata, Miho Sato, Shinsei Minoshima, Maki Fukami, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. Changes in Macular Structure and Retinal Function in Patients with Leber Congenital Amaurosis with *RPGRIP1* Mutations. ARVO 2017, Baltimore Convention Center, 2017.5.7
- ②4 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 倉田健太郎, 宮道大督, 吉田朋世, 深見真紀, 養島伸生, 佐藤美保, 堀田喜裕, 東範行. *CRB1* 遺伝子変異によるレーバー先天盲 2 症例の臨床像. 第 42 回日本小児眼科学会総会, 金沢, 2017.6.16
- ②5 吉田朋世, 仁科幸子, 越後貫滋子, 赤池祥子, 萬束恭子, 松岡真未, 横井匡, 東範行. Information and Communication Technology 機器の使用が契機と思われた小児斜視症例. 第 73 回日本弱視斜視学会総会, 金沢, 2017.6.16
- ②6 羅秀玉, 仁科幸子, 吉田朋世, 木村由依, 塩田曜子, 松本公一, 入江理恵, 吉岡孝子, 田中慎, 横井匡, 東範行. 虹彩若年性黄色肉芽腫 4 例の臨床像と治療経過. 第 71 回日本臨床眼科学会, 東京, 2017.10.12
- ②7 Nishina S, Yokoi T, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Kurata K, Hotta Y, Azuma N. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. Distinguished Papers Symposium 第 56 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12.1
- ②8 田中慎, 横井匡, 片桐聡, 吉田朋世, 仁科幸子, 東範行. 重症未熟児網膜症における抗 VEGF 薬治療後の重篤な再燃 第 56 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12.3
- 〔図書〕(計 9 件)
- 東 範行 (編): 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 2015 総ページ数 570 ページ
- 東 範行: 眼の発生. 東 範行 (編) 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 2015:87-94
- 東 範行・寺崎浩子・日下俊次・近藤寛之: 小児の眼底疾患の特徴. 東 範行 (編) 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 2015:265-273
- 東 範行: 未熟児網膜症. 東 範行 (編) 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 2015:274-281.
- 東 範行: 屈折異常に伴う変化. 東 範行 (編) 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 2015:288-289.
- 東 範行: 網膜硝子体の先天異常. 東 範行 (編) 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 2015:302-305
- 東 範行: 視神経の先天異常. 東 範行 (編) 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 2015:306-311
- 片桐聡, 東範行: 小児の診療 【眼科臨床エキスパート】網膜変性疾患診療のすべて 村上晶, 吉村長久(編) 127-132, 2016 総ページ数 390P 医学書院(東京)
- 片桐聡, 東範行: 遺伝子治療 【眼科臨床エキスパート】網膜変性疾患診療のすべて 村上晶, 吉村長久(編) 197-203, 2016 総ページ数 390P 医学書院(東京)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (計 1 件)
- 名称: 視神経細胞の作製方法
 発明者: 東 範行・横井 匡・田中 卓
 権利者: 国立成育医療研究センター
 千寿製薬
- 種類: PCT
 番号: PCT/JP2015/072463
 出願年月日: 2015 年 8 月 7 日
 国内外の別: 国外
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 東 範行 (AZUMA, Noriyuki)
 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター・感覚器・形態外科部・医長
 研究者番号: 10159395
- (2) 研究分担者
 田中 卓 (TANAKA, Taku)
 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター・視覚科学研究室・研究員
 研究者番号: 20443400
- (3) 研究分担者
 渡辺 修一 (WATANABE, Shu-Ichi)
 埼玉医科大学・医学部・教授
 研究者番号: 60138120
- (4) 研究分担者
 田丸 文信 (TAMALU, Fuminobu)
 埼玉医科大学・医学部・助教
 研究者番号: 70337541