

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02959

研究課題名(和文)ぶどう膜炎の疾患特異的iPS研究

研究課題名(英文)Disease-specific iPS study in uveitis

研究代表者

杉田 直(SUGITA, SUNAO)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・客員主管研究員

研究者番号：10299456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：ぶどう膜炎患者よりiPS細胞を樹立して、iPS細胞由来RPE細胞、ガングリオン細胞を樹立、またiPSメラノサイト樹立をして、in vitro assayを行なった。その結果、ベーチェット病活動性ぶどう膜炎患者の末梢血由来リンパ球は、in vitro assayにて自己のiPSガングリオン細胞を認識して増えていた。一方、健康人の末梢血由来リンパ球は、自己のiPSガングリオン細胞に無反応であった。原田病活動性ぶどう膜炎患者の末梢血由来リンパ球は、in vitro assayにて自己のiPS-RPE細胞を認識して増えていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

iPS細胞は、現在様々な再生医療のための基礎研究が行われている。また臨床試験が取り組まれ始めている。臨床試験は順調に行われて、網膜細胞は眼時点ではヒトに投与しても問題がない。またヒトiPS/ES細胞由来の視細胞や神経網膜を含む3D retinaの分化誘導に成功している。本研究ではぶどう膜炎患者由来のヒトiPS細胞から分化したRPE細胞、視細胞、神経網膜を用いて、ぶどう膜炎の疾患特異的iPS研究を行った。国内外を見てもぶどう膜炎の疾患特異的iPS研究はまだ行われていないのが現状で、動物実験を使用しないin vitro眼内炎症病態モデル作製を行う独創的な研究で、社会的な意義が高い研究である。

研究成果の概要(英文)：IPS cells were established from patients with uveitis, iPS cell-derived RPE cells and ganglion cells were established, and iPS melanocytes were established, and in vitro assay was performed. As a result, the number of peripheral blood-derived lymphocytes in patients with Behcet's disease active uveitis increased by recognizing their own iPS ganglion cells by in vitro assay. On the other hand, the lymphocytes of healthy subjects were unresponsive to their own iPS ganglion cells. Peripheral blood-derived lymphocytes in patients with active uveitis of Harada's disease were increased by recognizing their own iPS-RPE cells by in vitro assay.

研究分野：ぶどう膜炎

キーワード：iPS細胞 再生医療 ぶどう膜炎 網膜 病態モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人工多能性幹細胞 (Induced pluripotent stem cells: iPS 細胞) は、多種類の細胞・組織に分化する事が可能な細胞として注目され、現在様々な再生医療のための基礎研究が行われている。また、臨床への応用として臨床試験 (移植手術等) が取り込まれ始めている。我々の研究所では、ヒト iPS 細胞由来の網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium: RPE) の分化誘導に成功し、2014 年に加齢性黄斑変性患者に iPS 細胞由来 RPE シートを移植した。また、2017 年に開始された臨床試験はコスト面等を考慮して自家移植ではなく他家移植で行われ、iPS-RPE 細胞を数名の加齢性黄斑変性患者に移植した。このように臨床試験は順調に行われて、これらの結果から我々が樹立した RPE 細胞は眼時点ではヒトに投与しても問題がない事が証明されている。また、我々は、ヒト iPS/ES 細胞由来の視細胞や神経網膜を含む 3D retina の分化誘導に成功している。本研究では、ぶどう膜炎患者由来のヒト iPS 細胞から分化した RPE 細胞、視細胞、神経網膜を用いて、ぶどう膜炎の疾患特異的 iPS 研究を行う。国内外を見てもぶどう膜炎の疾患特異的 iPS 研究はまだ行われていないのが現状で、動物実験を使用しない in vitro 眼内炎症病態モデル作製を行う独創的な研究である。

2. 研究の目的

今回、ぶどう膜炎は自己免疫性ぶどう膜炎 (ベーチェット病、フォークト・小柳・原田病) および感染性ぶどう膜炎 (ヘルペスウイルス関連ぶどう膜炎) を対象とする。iPS 細胞から分化した網膜細胞を用いて、in vitro での病態解明、治療法スクリーニング等を行うトランスレーショナルリサーチを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ヒト iPS 細胞由来 RPE 細胞樹立

ヒト iPS 細胞の培養維持はフィーダーフリーで行う。iPS 細胞は、ヒト皮膚の線維芽細胞または末梢血 (PBMC) にエピソーマルベクターを用いて初期化因子を遺伝子導入し、培養する。分化誘導後に、褐色の色素を持った多角形の上皮細胞、RPE 細胞が確認されたら数回に分けて継代培養する。最終的にはヒト iPS-RPE 細胞の以下の品質規格試験を行う。RPE 特異的遺伝子発現 (RPE65 など: RT-PCR)、RPE 純度試験 (Bestrophin など: 免疫染色)、増殖因子分泌試験 (VEGF/PEDF: ELISA)、視細胞外節の貪食試験 (蛍光顕微鏡) を行う。上記ヒト RPE 細胞の対照細胞として、ヒト ES 細胞由来 RPE、ARPE-19 細胞 (RPE セルライン)、ヒト primary RPE、ヒト iPS 細胞、ヒト線維芽細胞を使用する。なお、分化誘導前にぶどう膜炎患者または健康人 iPS 細胞の品質規格試験を行う。プラスミド残存試験、核型解析、iPS 特異的遺伝子発現 (Lin28 など: RT-PCR)、iPS 純度試験 (Nanog など: 免疫染色)。

(2) ヒト iPS 細胞由来 3D retina、視細胞、ガングリオン細胞樹立

ヒト iPS 細胞由来 3D retina (視細胞や神経網膜を含む) を分化誘導し、品質規格試験を行う。視細胞特異的遺伝子発現 (RT-PCR)、ガングリオン細胞特異的遺伝子発現 (RT-PCR)、視細胞およびガングリオン細胞純度試験 (免疫染色)。なお、ガングリオン細胞の単離は Immunopanning 法もしくは MACS で行い、最終的に SMI と Brn-3b の染色で純度を確認する。また対照細胞に ES 細胞由来の網膜細胞、ヒト iPS 細胞、ヒト線維芽細胞を使用する。

(3) ぶどう膜炎患者血液細胞分離

同意の得られた健康人またはぶどう膜炎患者より末梢血 (PBMC) を用いて細胞分離カラムとビーズ

にて CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞、B 細胞、単球、NK 細胞をそれぞれ分離カラムとビーズを用いて採取する (MACS system)。好中球はモノ・ポリ分離法にて分離する。分離後の細胞はすぐに assay を行うか、またはセルバンカーで -150 に Stock して後日起こして使用する。

(4) ベーチェット病 3D retina を用いた in vitro 病態モデル

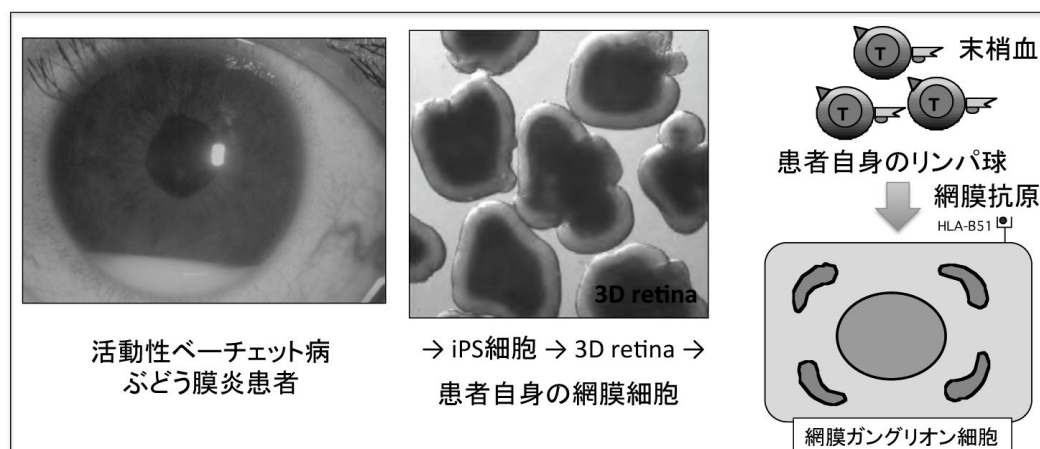
HLA-B51 陽性のベーチェット病ぶどう膜炎患者末梢血から iPS 細胞、その後 3D retina を分化誘導する。またガングリオン細胞を単離して 2D culture する (下図)。これらの網膜細胞と未治療のベーチェット病ぶどう膜炎患者血液細胞 (特に、HLA-class I を認識する CD8⁺ T 細胞とベーチェット病で活性化が見られる好中球) を用いてヒト in vitro ベーチェット病病態モデルを作製する。対象に HLA-B51 陽性および陰性の健常人 3D retina またはガングリオン細胞を用いる。上記網膜細胞と共培養してその細胞に対する反応について細胞増殖試験 (抗 Ki-67 抗体を用いた細胞増殖試験)、炎症サイトカイン測定 (TNF-alpha ELISA、Flow cytometry など) にて検討する (下図)。網膜細胞に対する免疫応答が確認されたら次に標的抗原の検索を行う。HLA-B51 拘束性の網膜抗原のスクリーニングを HLA Peptide Binding Predictions プログラムにて行う。検索後にその 9-mer のペプチドを合成してベーチェット病患者から分離した CD8⁺ T 細胞と共培養してペプチド抗原に対する反応を見る。

(5) 原田病 RPE 細胞を用いた in vitro 病態モデル

HLA-DR4 陽性の原田病ぶどう膜炎患者末梢血から iPS 細胞、その後 RPE を分化誘導する。RPE 細胞と原田病ぶどう膜炎患者血液細胞 (特に、HLA-class II を認識する CD4⁺ T 細胞) を用いてヒト in vitro 原田病病態モデルを作製する。対象細胞に、HLA-DR4 陽性および陰性の健常人由来の RPE 細胞を用いる。RPE 細胞と共培養してその細胞に対する反応について細胞増殖試験 (抗 Ki-67 抗体を用いた細胞増殖試験)、炎症サイトカイン測定 (IFN-gamma ELISA、Flow cytometry など) にて検討する。標的網膜細胞に対する免疫応答が確認されたら次に tyrosinase 15-mer のペプチドを合成して in vitro での反応を見る。未治療の原田病ぶどう膜炎患者 CD4⁺ T 細胞と共培養してその tyrosinase 抗原に対する in vitro の反応を見る。

(6) in vitro ぶどう膜炎病態モデルを用いた薬剤スクリーニング

iPS 網膜細胞を用いた in vitro ベーチェット病病態モデルあるいは原田病病態モデルで、in vitro での炎症細胞の免疫応答 (例: ベーチェット病 CD8⁺ T 細胞がガングリオン細胞に反応して増加等) が確認できたら以下の臨床で用いられている免疫抑制系の薬剤を in vitro で添加する。ハイドロコルチゾン、デキサメサゾン、ベタメサゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、シクロスポリン、タクロリムス (FK506)、ラパマイシン、ミノマイシン、NSAID、インフリキシマブ、新規の生物製剤。これらを薬剤無し投与と比較する。



4 . 研究成果

2018-2020 年にかけて、健常人及びぶどう膜炎患者より iPS 細胞を樹立して、iPS 細胞由来 RPE 細胞、ガングリオン細胞を樹立、また 2020-2021 年にかけて iPS メラノサイト樹立を行った。iPS 細胞の品質規格試験では、核型解析、iPS 細胞マーカーの免疫染色、プラスミド残存試験などで確認した。iPS-RPE 細胞の品質規格試験では、RPE 特異的遺伝子発現 (RPE65 など: RT-PCR) RPE 純度試験 (Bestrophin など: 免疫染色) 増殖因子分泌試験 (VEGF/PEDF: ELISA) 視細胞外節の貪食試験 (蛍光顕微鏡) などで確認した。また、ヒト iPS 細胞由来 3D retina (視細胞や神経網膜を含む) を分化・誘導した。品質規格試験、視細胞特異的遺伝子発現 (RT-PCR) ガングリオン細胞特異的遺伝子発現 (RT-PCR) 視細胞、ガングリオン細胞純度試験 (免疫染色) では問題はなく網膜の樹立できた。ガングリオン細胞の単離は Immunopanning 法もしくは MACS 法で行い最終的に SMI、Brn-3b の染色で純度を確認した (下図)。また、2020 年に iPS 細胞メラノサイトの樹立を行った。品質規格試験でメラノサイトのマーカー (Tyrosinase, MiTF) の発現の確認をした。HLA-DR4 陽性の原田病ぶどう膜炎患者 (1 名) HLA-DR4 陽性及び陰性の健常人 (1 名ずつ) HLA-B51 陽性のベーチェット病ぶどう膜炎患者 (1 名) HLA-B51 陽性及び陰性の健常人 (1 名ずつ) から上記の iPS 細胞関連標的細胞を樹立している。来年度の assay 用に複数を用意、保存した。その後ベーチェット病は 3D retina やガングリオン細胞を用いた *in vitro* 病態モデル、原田病はメラノサイトと RPE 細胞を用いた *in vitro* 病態モデル作成を開始した。具体的には、ベーチェット病活動性ぶどう膜炎患者の末梢血由来リンパ球は、*in vitro* assay にて自己の iPS ガングリオン細胞を認識して増えていた 2020 年には原田病活動性ぶどう膜炎患者の末梢血由来リンパ球は、*in vitro* assay にて自己の iPS-RPE 細胞を認識して増えていた。

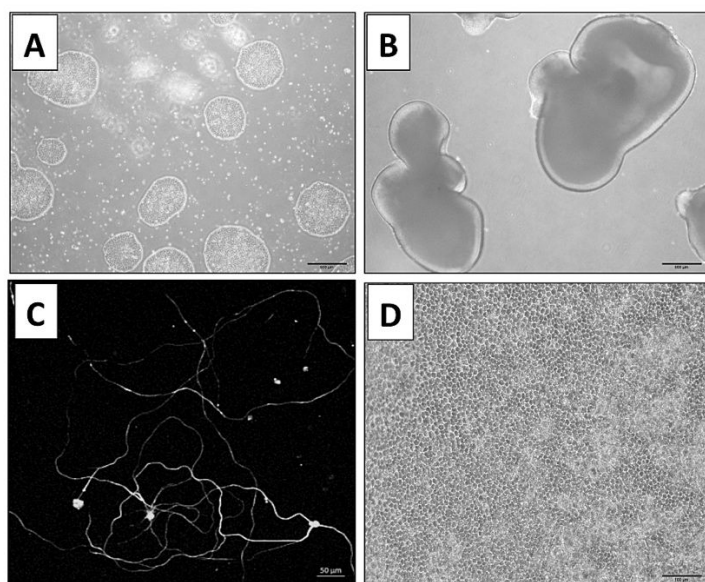


図 A. 健常人 iPS 細胞 (feeder free)

図 B. ヒト iPS 細胞由来 3D retina

図 C. ヒト iPS 細胞由来ガングリオン細胞

図 D. ヒト iPS 細胞由来 RPE 細胞

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 16件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Ito Shin-ichiro, Takagi Seiji, Takahashi Masayo, Sugita Sunao, Hiramitsu Yasuhiko, Fujihara Masashi, Uzu Towa, Azumi Atsushi, Kurimoto Yasuo	4. 巻 17
2. 論文標題 Bilateral retinitis after influenza virus infection in a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 100584 ~ 100584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2019.100584	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 Sato Tomohito, Yamamoto Wataru, Tanaka Atsushi, Shimazaki Haruna, Sugita Sunao, Kaburaki Toshikatsu, Takeuchi Masaru	4. 巻 9
2. 論文標題 Viral Loads in Ocular Fluids of Acute Retinal Necrosis Eyes Infected by Varicella-Zoster Virus Treated with Intravenous Acyclovir Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1204 ~ 1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9041204	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 Nakano Satoko, Tomaru Yasuhiro, Kubota Toshiaki, Takase Hiroshi, Mochizuki Manabu, Shimizu Norio, Sugita Sunao	4. 巻 213
2. 論文標題 Evaluation of a Multiplex Strip PCR Test for Infectious Uveitis: A Prospective Multicenter Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 252 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2019.10.031	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 Fujii Shota, Sugita Sunao, Futatsugi Yoko, Ishida Masaaki, Edo Ayaka, Makabe Kenichi, Kamao Hiroyuki, Iwasaki Yuko, Sakaguchi Hirokazu, Hiramitsu Yasuhiko, Kurimoto Yasuo, Takahashi Masayo	4. 巻 21
2. 論文標題 A Strategy for Personalized Treatment of iPS-Retinal Immune Rejections Assessed in Cynomolgus Monkey Models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3077 ~ 3077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093077	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 Matsuzaki Mitsuhiro, Mandai Michiko, Yamanari Masahiro, Totani Kota, Nishida Mitsuhiro, Sugita Sunao, Maeda Tadao, Koide Naoshi, Takagi Seiji, Hiramami Yasuhiko, Miyamoto Noriko, Sugiyama Satoshi, Takahashi Masayo, Kurimoto Yasuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Polarization-sensitive optical coherence tomography for estimating relative melanin content of autologous induced stem-cell derived retinal pigment epithelium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64601-4	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 Sugita Sunao, Mandai Michiko, Hiramami Yasuhiko, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 HLA-Matched Allogeneic iPS Cells-Derived RPE Transplantation for Macular Degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2217 ~ 2217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9072217	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 Edo Ayaka, Sugita Sunao, Futatsugi Yoko, Sho Junki, Onishi Akishi, Kiuchi Yoshiaki, Takahashi Masayo	4. 巻 21
2. 論文標題 Capacity of Retinal Ganglion Cells Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells to Suppress T-Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7831 ~ 7831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217831	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 Sugita Sunao, Futatsugi Yoko, Ishida Masaaki, Edo Ayaka, Takahashi Masayo	4. 巻 21
2. 論文標題 Retinal Pigment Epithelial Cells Derived from Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells Suppress or Activate T Cells via Costimulatory Signals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6507 ~ 6507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21186507	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 Makabe Kenichi, Sugita Sunao, Mandai Michiko, Futatsugi Yoko, Takahashi Masayo	4. 巻 10
2. 論文標題 Microglia dynamics in retinitis pigmentosa model: formation of fundus whitening and autofluorescence as an indicator of activity of retinal degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71626-2	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 Nakano Satoko, Tomaru Yasuhiro, Kubota Toshiaki, Takase Hiroshi, Mochizuki Manabu, Shimizu Norio, Sugita Sunao	4. 巻 128
2. 論文標題 Multiplex Solid-Phase Real-Time Polymerase Chain Reaction without DNA Extraction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 729 ~ 739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.opthta.2020.09.028	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 Fujii Shota, Yoshida Satoru, Inagaki Emi, Hatou Shin, Tsubota Kazuo, Takahashi Masayo, Shimmura Shigeto, Sugita Sunao	4. 巻 28
2. 論文標題 Immunological Properties of Neural Crest Cells Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 28 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2018.0058	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 Onda Masahiro, Niimi Yusuke, Ozawa Kenji, Shiraki Ikumi, Mochizuki Kiyofumi, Yamamoto Tetsuya, Sugita Sunao, Ishida Kyoko	4. 巻 19
2. 論文標題 Human Herpesvirus-6 corneal Endotheliitis after intravitreal injection of Ranibizumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-019-1032-2	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 Kitahata Shohei, Tanaka Yuji, Hori Kanji, Kime Cody, Sugita Sunao, Ueda Hiroshi, Takahashi Masayo	4. 巻 9
2. 論文標題 Critical Functionality Effects from Storage Temperature on Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Suspensions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3960 ~ 3971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38065-6	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 Makabe Kenichi, Sugita Sunao, Hono Ayumi, Kamao Hiroyuki, Takahashi Masayo	4. 巻 60
2. 論文標題 Mycoplasma Ocular Infection in Subretinal Graft Transplantation of iPS Cells-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 1298 ~ 1298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-26222	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 Takagi Seiji, Mandai Michiko, Gocho Kiyoko, Hirami Yasuhiko, Yamamoto Midori, Fujihara Masashi, Sugita Sunao, Kurimoto Yasuo, Takahashi Masayo	4. 巻 3
2. 論文標題 Evaluation of Transplanted Autologous Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium in Exudative Age-Related Macular Degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmology Retina	6. 最初と最後の頁 850 ~ 859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2019.04.021	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 Jin Zi-Bing, Gao Mei-Ling, Deng Wen-Li, Wu Kun-Chao, Sugita Sunao, Mandai Michiko, Takahashi Masayo	4. 巻 69
2. 論文標題 Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress in Retinal and Eye Research	6. 最初と最後の頁 38 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.preteyeres.2018.11.003	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 Sugita Sunao, Makabe Kenichi, Iwasaki Yuko, Fujii Shota, Takahashi Masayo	4. 巻 59
2. 論文標題 Natural Killer Cell Inhibition by HLA-E Molecules on Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 1719 ~ 1719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22703	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 Sugita Sunao, Makabe Kenichi, Fujii Shota, Takahashi Masayo	4. 巻 59
2. 論文標題 Detection of Complement Activators in Immune Attack Eyes After iPS-Derived Retinal Pigment Epithelial Cell Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 4198 ~ 4198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-24769	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 Sato Tomohito, Kinoshita Rina, Taguchi Manzo, Sugita Sunao, Kaburaki Toshikatsu, Sakurai Yutaka, Takeuchi Masaru	4. 巻 97
2. 論文標題 Assessment of diagnostic and therapeutic vitrectomy for vitreous opacity associated with uveitis with various etiologies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e9491 ~ e9491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000009491	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 Iraha Satoshi, Tu Hung-Ya, Yamasaki Suguru, Kagawa Takahiro, Goto Motohito, Takahashi Riichi, Watanabe Takehito, Sugita Sunao, Yonemura Shigenobu, Sunagawa Genshiro A., Matsuyama Take, Fujii Momo, Kuwahara Atsushi, Kishino Akiyoshi, Koide Naoshi, Eiraku Mototsugu, Tanihara Hidenobu, Takahashi Masayo, Mandai Michiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Establishment of Immunodeficient Retinal Degeneration Model Mice and Functional Maturation of Human ESC-Derived Retinal Sheets after Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1059 ~ 1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.01.032	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 Goto So, Onishi Akishi, Misaki Kazuyo, Yonemura Shigenobu, Sugita Sunao, Ito Hiromi, Ohigashi Yoko, Ema Masatsugu, Sakaguchi Hirokazu, Nishida Kohji, Takahashi Masayo	4. 巻 7
2. 論文標題 Neural retina-specific Aldh1a1 controls dorsal choroidal vascular development via Sox9 expression in retinal pigment epithelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e32358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.32358	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 Takagi Seiji, Mandai Michiko, Hiramitsu Yasuhiko, Sugita Sunao, Takahashi Masayo, Kurimoto Yasuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Frequencies of human leukocyte antigen alleles and haplotypes among Japanese patients with age-related macular degeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 568 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0611-8	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 該当する

1. 著者名 Miyazaki Dai, Real-time PCR for ocular cytomegalovirus infection study group, Shimizu Daisuke, Shimizu Yumiko, Inoue Yoshitsugu, Inoue Tomoyuki, Higaki Shiro, Ueta Mayumi, Sugita Sunao	4. 巻 256
2. 論文標題 Diagnostic efficacy of real-time PCR for ocular cytomegalovirus infections	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2413 ~ 2420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-4111-9	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 Yoshida Masaaki, Hariya Takehiro, Yokokura Shunji, Maruyama Kazuichi, Sato Kota, Sugita Sunao, Tomaru Yasuhiro, Shimizu Norio, Nakazawa Toru	4. 巻 24
2. 論文標題 Diagnosing superinfection keratitis with multiplex polymerase chain reaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.06.012	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

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 杉田 直、万代道子、平見恭彦、山本 翠、栗本康夫、高橋政代
2. 発表標題 加齢黄斑変性に対するiPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植後拒絶反応の経過
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 iPS細胞を用いた眼炎症性疾患の病態解明と治療への応用
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会 (Web開催) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉田 直、藤井祥太、真壁健一、石田聖朗、鎌尾浩行、高橋政代
2. 発表標題 iPS網膜色素上皮他家移植時の拒絶反応に対するパーソナルメイド治療の試み
3. 学会等名 フォーサム2019 京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 特別講演：iPS細胞関連網膜色素上皮細胞移植の現状
3. 学会等名 第45回とやま眼科学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 特別講演：続発緑内障の診断と検査
3. 学会等名 第17回倉敷実践眼科セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 講演：iPS細胞を用いた網膜移植の現状
3. 学会等名 第54回姫路市医師会夏季大学（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 シンポジウム1「バイオマーカー」眼感染症の網羅的PCR診断
3. 学会等名 第39回日本眼薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 シンポジウム：カニクイザルiPS網膜色素上皮細胞移植の解析
3. 学会等名 第28回日本組織適合性学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sunao Sugita
2. 発表標題 HLA-matched allogeneic iPS cells-derived RPE transplantation for macular degeneration
3. 学会等名 Seminer in Amphitheatre Bailliart, National Eye Hospital des Quinze-Vingts, Paris (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugita S, Makabe K, Fujii S, Takahashi M
2. 発表標題 Detection of complement activators in immune attack eyes after iPS-derived retinal pigment epithelial cell transplantation
3. 学会等名 ARVO2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 Stem cell therapy for retinal degenerative diseases
3. 学会等名 日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉田 直
2. 発表標題 iPS細胞網膜移植の現状と未来
3. 学会等名 あいカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 杉田 直	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 4
3. 書名 今日の治療の方針. 私はこう治療している. ぶどう膜炎(内眼炎)	

1. 著者名 杉田 直	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南高堂	5. 総ページ数 5
3. 書名 「専門医必携 眼科鑑別診断 実力アップ Q&A」 第5章 緑内障 6. 片眼の急激な眼圧上昇	

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	大西 暁士 (Onishi Akishi) (70569102)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・客員研究員 (82401)	

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