

令和 3 年 4 月 6 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09464

研究課題名（和文）フックス角膜内皮ジストロフィにおけるCTG反復配列の伸長の病態における意義の解明

研究課題名（英文）Effect of CTG triplet repeat expansion in TCF4 on the pathophysiology of Fuchs endothelial corneal dystrophy

研究代表者

奥村 直毅（Okumura, Naoki）

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：10581499

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：フックス角膜内皮ジストロフィ（FECD）は、TCF4遺伝子の第3イントロンにおけるCTG反復配列の伸長が多くの人に認められるトリプレットリピート病である可能性が報告されている。一方で、CTG反復配列の伸長がどのように疾患メカニズムに関係しているかについてはほとんど分かっていない。本研究は、RNAseqにより網羅的にFECD患者由来の角膜内皮組織における遺伝子の発現変動を明らかにした。変動する遺伝子群により制御されるシグナルについて、FECD患者由来のモデル細胞を用いて検証した。また、CTGリピートの伸張配列を有するマウスの作成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フックス角膜内皮ジストロフィ（FECD）は、TCF4遺伝子の第3イントロンにおけるCTG反復配列の伸長が多くの人に認められるトリプレットリピート病である可能性が報告されている。一方で、CTG反復配列の伸長がどのように疾患メカニズムに関係しているかについてはほとんど分かっていない。本研究は、RNAseqにより網羅的にFECD患者由来の角膜内皮組織における遺伝子の発現変動を明らかにした。また、CTGリピートの伸張配列を有するマウスの作成に成功した。不明点の多いFECDの病態解明に大きく寄与し、さらには創薬ターゲットの同定につながる成果であると考えている。

研究成果の概要（英文）：Triplet repeat expansion of CTG in TCF4 was reported to be most common causative of Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD). However, how CTG repeat induce FECD is still unclear. In the current study, we demonstrated dysregulated genes in FECD by the use of RNAseq. Subsequently, dysregulated signaling pathways were determined based on RNAseq followed by validation study using cultured corneal endothelial cells established from the patients with FECD. Additionally, mouse model possessing CTG repeat expansion in TCF4 was generated.

研究分野：眼科学

キーワード：フックス角膜内皮ジストロフィ 角膜内皮

1. 研究開始当初の背景

角膜内皮は角膜を透明に保つために不可欠な組織であるが障害されると角膜は白濁し、重症の視力障害の原因となる。FECD は約 4% が罹患し (40 歳以上、欧米人) 1) 角膜内皮細胞の障害 角膜内皮と 2) 基底膜への過剰な細胞外マトリックス (ECM; extracellular matrix) の沈着を臨床的な特徴とする、両眼性、進行性の遺伝性疾患である (図 1)。重症化すると失明など重篤な視力障害に至り、有効な薬物治療が存在しないため、唯一の治療法は角膜移植である。組織学的にはアポトーシスによる細胞障害の可能性が指摘されているが病態メカニズムの詳細には不明点が多い。

FECD は典型的には常染色体優性遺伝形式をとるとされるものの、原因遺伝子についてはごく一部の患者で COL8A2、SLAC4A11、ZEB1 遺伝子などの変異が認められるとの報告があるが、多くの患者では長らく不明であった。Baratz らは TCF4 遺伝子の SNP と FECD 患者に強い相関があることを報告し (N Engl J Med. 2010)、さらには同研究グループの Weiben らが、TCF4 遺伝子の第 3 イントロンにおける CTG 反復配列の伸長が 85% の患者で認められることを報告した (PLoS One 2012)。我々も Baratz、Weiben らとの共同研究により日本人患者においても CTG 反復配列の伸長が認められることを報告しているが (Nakano, Okumura et al. IOVS. 2015)、その他の複数の民族においても再現性が確認されており、FECD はトリプレットリピート病である可能性が高まっている。

非翻訳領域に反復配列の伸長を有するトリプレットリピート病において、典型的には反復配列の伸長を有する遺伝子の発現レベルが低下し、疾患の原因となるとされる。例えば、Fragile X syndrome では FMR1 の 5'UTR における伸長が認められ FMR1 の発現の低下が生じる。しかし、例えば spinocerebellar ataxia type 12 では PPP2R2B 遺伝子の 5'UTR における繰り返し配列の伸長が PPP2R2B 遺伝子の過剰発現の原因となり病態に関わる。FECD 患者の角膜内皮における TCF4 遺伝子の発現レベルについては、Mootha、Oldak らは FECD 患者と正常者では差がないと報告している一方、Foja らは FECD 患者で低下していると報告しているなど一定の見解は得られていない。

申請者は、FECD における遺伝的背景がどのように病態を引き起こすのかを明らかにするために、TCF4 の角膜内皮における発現量変化の正確な解析が解決の糸口であると考えた。そこでエルランゲン大学 (ドイツ) の Kruse 教授らの共同研究として、400 名以上の FECD 患者より角膜移植時に角膜内皮組織および血液ゲノムを採取し独自のライブラリーを構築し、FECD 患者の角膜内皮において TCF4 の発現レベルが約 2 倍に亢進していることを明らかにした (投稿準備中)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者が明らかにした FECD 患者における TCF4 遺伝子の発現の亢進が、どのように ECM の過剰産生と角膜内皮細胞死といった FECD の臨床的特徴につながるのかということ明らかにし、FECD の病態解明を行うことである。また、TCF4 の第 3 イントロンにおける CTG 反復配列の伸長が、TCF4 遺伝子の発現亢進の原因であるのか、そうであればどのようなメカニズムであるのかについても明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、複数の FECD 患者より樹立したモデル細胞を用いて、CRISPR/Cas9 により TCF4 のノックアウトを行い、シングルセルから培養して TCF4^{-/-}細胞株を作製する。作製した異なる患者由来の TCF4^{-/-}細胞株において、上皮間葉系移行に関連遺伝子の発現、ECM の産生レベル、変性タンパク質の蓄積、小胞体ストレス、アポトーシス経路の活性化について解析する。さらに、TGF- β による刺激時の TCF4^{-/-}細胞株の反応について、上記のシグナルを解析する。これらの解析により、申請者が明らかにした FECD 患者の角膜内皮における TCF4 の亢進が、FECD の病態を生じる原因であるのかについての答えを得る。

TCF4 の FECD における発現レベルの亢進の原因として、1) CTG 反復配列の伸長が TCF4 の高発現の直接的原因となり病態を引き起こしている、2) CTG 反復配列により機能不全の TCF4 が産生されるため病態が生じ、フィードバックとして TCF4 の発現が亢進している、3) 未知の遺伝的背景により二次的に TCF4 が高発現している、という 3 つの可能性を想定している。どの仮説が正しいのかを検証するために、正常者由来の角膜内皮細胞の第 3 イントロンに 100 回の CTG 反復配列を CRISPR/Cas9 を用いてノックインし、TCF4 の発現レベルへの影響を検討する。コントロールとして第 3 イントロンに 20 回の CTG 反復配列をノックインする細胞を用いる。また、CTG 反復配列のノックイン細胞における、上皮間葉系移行に関連遺伝子の発現、ECM の産生レベル、変性タンパク質の蓄積、小胞体ストレス、アポトーシス経路の活性化について解析する。これらの解析により上記仮説の 1,2 であるか 3 であるのかについての答えが得られる。一方で、

仮説 1 であるのか 2 であるのかについては、FECD 患者角膜内皮由来の RNA-seq を行うことで一定の解答が得られると考えている。現在、RNA-seq を実施するために、エルランゲン大学(ドイツ)と共同で作製したライブラリーを用いた検討が可能となるように、倫理委員会の申請を進めており本研究期間内に実施する予定である。また、RNAseq により網羅的に FECD 患者由来の角膜内皮組織における遺伝子の発現変動を明らかにする。

生体において CTG 反復配列の伸長が FECD の原因となりうるのかという疑問に対して、トランスジェニックマウスを用いた検討を行う。既に、伊川正人教授(大阪大学・微生物病研究所)との共同研究として CTG 反復配列の伸長を有するマウスの作製を進めている。また、TCF4 の機能不全が角膜内皮に与える影響を検討するために、TCF4 ノックアウトマウスの作製を行った。ともに今後、角膜内皮において、ECM の産生亢進、変性タンパク質の蓄積、進行性の角膜内皮障害など FECD の所見が生じるかどうかについて解析を進める。

CTG 反復配列の伸長を有するマウスにおいて FECD の病態が発生した場合には、ゲノム編集により CTG 反復配列の伸長を短縮することで FECD の病態の消失の有無を確認する。これらの検討により、「CTG 反復配列の伸長が、FECD 発症の原因である」という仮説が証明あるいは否定することができる。

4 . 研究成果

FECD 患者より樹立したモデル細胞を用いて、CRISPR/Cas9 により TCF4 のノックアウトを行い、シングルセルから培養して TCF4^{-/-}細胞株を作製に成功した。TCF4^{-/-}細胞株は TGFβ に誘導される過剰な ECM 産生を行わずアポトーシスも抑制された。このことから FECD 患者における TCF4 の発現上昇あるいは異常な TCF4 の発現が疾患の原因となっている可能性が示された。

また、RNAseq により網羅的に FECD 患者由来の角膜内皮組織における遺伝子の発現変動を明らかにした。変動する遺伝子群により制御されるシグナルについて、FECD 患者由来のモデル細胞を用いて検証した。また、CTG リピートの伸張配列を有するマウスの作成に成功した。現在、長期的な観察を行っており、角膜内皮におけるフェノタイプの検証を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Okumura N, Tanaka T, Fukui Y, Koizumi N	4. 巻 63(3)
2. 論文標題 Stability, safety, and pharmacokinetics of ganciclovir eye drops prepared from ganciclovir for intravenous infusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 289-296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-019-00665-8	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 Okumura N, Kagami T, Watanabe K, Kadoya S, Sato M, Koizumi N	4. 巻 14(6)
2. 論文標題 Feasibility of a cryopreservation of cultured human corneal endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0218431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0218431	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 Okumura N, Hayashi R, Nakano M, Tashiro K, Yoshii K, Aleff R, Butz M, Highsmith EW, Wieben ED, Fautsch MP, Baratz KH, Komori Y, Ueda E, Nakahara M, Weller J, Tourtas T, Schlötzter-Schrehardt U, Kruse F, Koizumi N	4. 巻 38(7)
2. 論文標題 Association of rs613872 and Trinucleotide Repeat Expansion in the TCF4 Gene of German Patients With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cornea	6. 最初と最後の頁 799-805
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/ICO.0000000000001952	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 Okumura N, Kagami T, Fujii K, Nakahara M, Koizumi N	4. 巻 37(5)
2. 論文標題 Involvement of Nectin-Afadin in the Adherens Junctions of the Corneal Endothelium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cornea	6. 最初と最後の頁 633-640
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/ICO.0000000000001526	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 Okumura N, Hayashi R, Koizumi N	4. 巻 12
2. 論文標題 Perspective of Future Potent Therapies for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Open Ophthalmol J	6. 最初と最後の頁 154-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1874364101812010154	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 Nakahara M, Okumura N, Nakano S, Koizumi N	4. 巻 59(10)
2. 論文標題 Effect of a p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor on Corneal Endothelial Cell Proliferation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 4218-4227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-24394	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 Okumura N, Inoue R, Nakano S, Imai H, Matsumoto D, Kayukawa K, Wakimasu K, Kitazawa K, Koizumi N, Kinoshita S	4. 巻 37(9)
2. 論文標題 Immune Cells on the Donor Corneal Endothelium After Corneal Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cornea	6. 最初と最後の頁 1081-1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICO.0000000000001678	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 Okumura N, Kobayashi K, Ishida N, Kagami T, Hiwa S, Hiroyasu T, Koizumi N	4. 巻 37(12)
2. 論文標題 Development of Cell Analysis Software to Evaluate Fibroblastic Changes in Cultivated Corneal Endothelial Cells for Quality Control	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cornea	6. 最初と最後の頁 1572-1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICO.0000000000001757	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 Okumura N, Hayashi R, Nakano M, Yoshii K, Tashiro K, Sato T, Blake DJ, Aleff R, Butz M, Highsmith EW, Wieben ED, Fautsch MP, Baratz KH, Komori Y, Nakahara M, Tourtas T, Schlötzler-Schrehardt U, Kruse F, Koizumi N	4. 巻 60(2)
2. 論文標題 Effect of Trinucleotide Repeat Expansion on the Expression of TCF4 mRNA in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 779-786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-25760	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50件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 Komori Y, Okumura N, Hanada N, Tokunaga A, Tourtas T, U. Schlotzer-Schrehardt, F. E. Kruse, Koizumi N
2. 発表標題 Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM10) in excessive extracellular matrix production in Fuchs endothelial corneal dystrophy
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tonomura S, Okumura N, Endo M, Nakahara M, Tourtas T, Schlotzer-Schrehardt U, F. E. Kruse, Koizumi N
2. 発表標題 Involvement of caspase 7 in the excessive production of extracellular matrix in Fuchs endothelial corneal dystrophy
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa R, Okumura N, Onishi T, Oshima T, Ueda E, Watanabe K, T. Tourtas, U. Schlotzer-Schrehardt, F. E. Kruse, Koizumi N
2. 発表標題 Drug discovery for the treatment of Fuchs corneal endothelial dystrophy by cellbased drug screening system
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nakayama G, Okumura N, Oshima T, Ueda E, Watanabe K, T. Tourtas, U. Schlotzer-Schrehardt, F. E. Kruse, Koizumi N
2 . 発表標題 Feasibility of mTOR inhibitor for the treatment of Fuchs endothelial corneal dystrophy
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Okumura, N
2 . 発表標題 Can cell-based therapy and eye-drop medication become future therapies for the treatment of corneal endothelial disease?
3 . 学会等名 ARVO-INDIA 2019 (招待講演)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Imai H, Okumura N, Kobayashi H, Takakubo K, Kurosawa T, Fukushima K, Koizumi N
2 . 発表標題 Feasibility of storage of cultured corneal endothelial cells as a form of cell suspension for cell-based therapy of corneal endothelial decompensation
3 . 学会等名 The 10th EuCornea Congress Paris 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Komori Y, Okumura N, J. Weller, Nakano M, Tashiro K, Yoshii K, Aleff R, Butz M, Edward W. Highsmith EW, Wieben ED, Fautsch MP, Baratz KH, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, KruseF, Koizumi N
2 . 発表標題 Association of trinucleotide repeat expansion length in TCF4 with the severity of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy
3 . 学会等名 The 10th EuCornea Congress Paris 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村直毅
2. 発表標題 角膜内皮疾患治療の近未来
3. 学会等名 熊本眼疾患フォーラム 第69回熊本眼疾患研究会・第390回熊本県眼科医会研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村直毅
2. 発表標題 アカデミア発シーズによる新しい角膜内皮治療法の開発
3. 学会等名 2nd NETNAS(Network of New Academic Society)（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okumura, N
2. 発表標題 Clinical Research and Future Perspectives of Cultured Corneal Endothelial Cell-Injection Therapy
3. 学会等名 The 122th Annual meeting of Korean Ophthalmological Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okumura N
2. 発表標題 Translational Research of Cultured Corneal Endothelial Cell Transplantation
3. 学会等名 2018 TERMIS World Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Okumura N
2 . 発表標題 Future pharmaceutical treatment for the treatment of Fuchs ' endothelial corneal dystrophy
3 . 学会等名 BBSRC Japan Partnering Award Symposium, Eye Research in Japan and The UK and The Application of Stem Cell Technology (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Okumura N
2 . 発表標題 Application of Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Corneal Endothelial Diseases
3 . 学会等名 APA02019 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Komori Y, Okumura N, Hayashi R, Nakano M, Tashiro K, Yoshii K, R Aleff, M Butz, E W Highsmith, E Wieben, M P Fautsch, K H Baratz, T Tourtas, U Schlotzer-Schrehardt, F E Kruse, Koizumi N
2 . 発表標題 Association of rs613872 and trinucleotide repeat expansion in the TCF4 gene in Fuchs endothelial corneal dystrophy in Germany
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Oshima T, Okumura N, Onishi T, Ueda E, Watanabe K, T Tourtas, U Schlotzer-Schrehardt, F E Kruse, Koizumi N
2 . 発表標題 Establishment of a drug screening system for Fuchs endothelial corneal dystrophy
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Okumura N
2 . 発表標題 Future therapy: cell-based therapy and drug treatment
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2018 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Fukui Y, Okumura N, Matsumoto D, Shimada T, Teramoto M, Imai H, Kurosawa T, F Tseng, D Hsieh, Koizumi N
2 . 発表標題 Feasibility of decellularized porcine corneal sheet implantation for a “stromal sandwich” for the treatment of keratoconus and keratectasia
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sato M, Okumura N, Nakahara M, Sato T, Kitazawa K, U. Schlotzer-Schrehardt, F. E. Kruse, Koizumi N
2 . 発表標題 The role of TCF4 in the pathophysiology of Fuchs endothelial corneal dystrophy
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hirono Y, Okumura N, Fukui Y, Matsumoto D, Takakubo K, Imai H, Kurosawa T, Fan-Wei Tseng, Dar-Jen Hsieh, Koizumi N
2 . 発表標題 Feasibility of “stromal sandwich” for the treatment of keratoconus and keratectasia by using decellularized porcine corneal sheet
3 . 学会等名 The 11th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto S, Okumura N, Okuda H, Ursula Schlötzler-Schrehardt, Friedrich E. Kruse, Robert D. Young, Andrew J. Quantock, and Koizumi N
2. 発表標題 Involvement of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane in the pathophysiology of Fuchs endothelial corneal dystrophy
3. 学会等名 The 11th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥村直毅
2. 発表標題 Cell-based Therapy for Corneal Endothelial Dysfunction
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本紗季、奥村直毅、奥田浩和、Robert Young、Andrew Quantock、小泉範子
2. 発表標題 角膜内皮の小胞体ストレス応答におけるmitochondria-associated ER membranesの関与
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中山元太、奥村直毅、大嶋剛史、上田江美、渡辺恭子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィにおけるmTOR阻害剤による細胞死抑制の作用機序
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 福島健生、奥村直毅、上田江美、中原マキ子、小泉範子
2. 発表標題 培養ヒト角膜内皮細胞移植の実用化を目指した細胞懸濁液の保存法の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中村日菜美、奥村直毅、福井佑弥、田中壽恭、今井博文、黒沢哲太、小泉範子
2. 発表標題 点滴静注薬から自家調整したポリコナゾール点眼薬の安定性と薬物動態
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 福井佑弥、奥村直毅、田中壽恭、今井博文、黒沢哲太、小泉範子
2. 発表標題 自家調整ガンシクロピル点眼液の眼刺激性および薬物動態に関する検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 角谷紗織、奥村直毅、各務貴斗、佐藤正和、渡辺恭子、中原マキ子、小泉範子
2. 発表標題 培養ヒト角膜内皮細胞の凍結保存の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 今井博文、奥村直毅、小林弘明、高久保宏基、黒沢哲太、福島健生、小泉範子
2. 発表標題 細胞懸濁液として保存した培養角膜細胞を用いた注入療法の非臨床試験
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 田中壽恭、奥村直毅、福井佑弥、小泉範子
2. 発表標題 点滴静注用デノシンより自家調整したガンシクロビル点眼液の安定性
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 徳永歩、奥村直毅、小森裕也、中原マキ子、Theofilos Tourtas、Friedrich E. Kruse、Ursula Schlötzter-Schrehardt、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィ患者の角膜内皮細胞におけるCTG反復配列の解析
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中川理咲子、奥村直毅、大西貴子、大嶋剛史、上田江美、渡辺恭子、小泉範子
2. 発表標題 薬剤スクリーニングによるフックス角膜内皮ジストロフィの治療薬の探索
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 殿村茂仁、奥村直毅、遠藤眞子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィに対するカスパーゼ阻害剤の有用性の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 佐藤正和、奥村直毅、徳永歩、中原マキ子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィにおけるTCF4と上皮間葉転換の関連性の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 大嶋剛史、奥村直毅、上田江美、渡辺恭子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィに対するmTOR阻害剤の有用性の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小森裕也、奥村直毅、林良祐、中野正和、吉井健悟、Theofilos Tourtas、Friedrich E. Kruse、Ursula Schläpfer-Schrehardt、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィ患者角膜内皮におけるTCF4発現量の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2019第43回日本角膜学会総会・第35回日本角膜移植学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 福島健生、奥村直毅、上田江美、中原マキ子、小泉範子
2. 発表標題 培養ヒト角膜内皮細胞移植の実用化を目指した細胞懸濁液の保存法の検討
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 今井博文、奥村直毅、小林弘明、高久保宏基、黒沢哲太、福島健生、小泉範子
2. 発表標題 細胞懸濁液として保存した培養角膜細胞を用いた注入療法の非臨床試験
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 角谷紗織、奥村直毅、各務貴斗、佐藤正和、渡辺恭子、中原マキ子、小泉範子
2. 発表標題 培養ヒト角膜内皮細胞の凍結保存の検討
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小林溪太郎、奥村直毅、小泉範子、日和悟、廣安知之
2. 発表標題 角膜内皮細胞の局所動画からの広域画像自動生成
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中川理咲子、奥村直毅、大西貴子、大嶋剛史、上田江美、渡辺恭子、小泉範子
2. 発表標題 薬剤スクリーニングによるフックス角膜内皮ジストロフィの治療薬の探索
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 大嶋剛史、奥村直毅、上田江美、渡辺恭子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィに対するmTOR阻害剤の有用性の検討
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中山元太、奥村直毅、大嶋剛史、上田江美、渡辺恭子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィにおけるmTOR阻害剤による細胞死抑制の作用機序
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小林弘明、奥村直毅、福井佑弥、廣野雄祐、今井博文、黒沢哲太、高久保宏基、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィのモデルマウスにおける角膜内皮の評価方法の確立
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 高久保宏基、奥村直毅、福井佑弥、廣野雄祐、今井博文、黒沢哲太、小林弘明、Robert D. Young、Andrew J. Quantock、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィに対するミトコンドリアの形態学的評価およびmTOR阻害剤の有効性評価
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 黒沢哲太、奥村直毅、福井佑弥、田中壽恭、今井博文、高久保宏基、小林弘明、小泉範子
2. 発表標題 トーリセル [®] ;点滴静注液を用いた点眼液における安全性および薬物動態に関する検討
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 殿村茂仁、奥村直毅、遠藤眞子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィに対するカスパーゼ阻害剤の有用性の検討
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 佐藤正和、奥村直毅、徳永歩、中原マキ子、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィにおけるTCF4と上皮間葉転換の関連性の検討
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小森裕也、奥村直毅、林良祐、中野正和、吉井健悟、Theofilos Tourtas、Friedrich E. Kruse、Ursula Schlötzler-Schrehardt、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィ患者角膜内皮におけるTCF4発現量の検討
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 徳永歩、奥村直毅、小森裕也、中原マキ子、Theofilos Tourtas、Friedrich E. Kruse、Ursula Schlötzler-Schrehardt、小泉範子
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィ患者の角膜内皮細胞におけるCTG反復配列の解析
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中村日菜美、奥村直毅、福井佑弥、田中壽恭、今井博文、黒沢哲太、小泉範子
2. 発表標題 点滴静注薬から自家調整したポリコナゾール点眼薬の安定性と薬物動態
3. 学会等名 第8回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Jorge L. Alió (編集), Jorge L. Alió del Barrio (編集), Francisco Arnalich-Montiel (編集)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 507
3. 書名 Corneal Regeneration: Therapy and Surgery (Essentials in Ophthalmology)	

1. 著者名 日本医事新報社	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 100
3. 書名 日本医療新報 No.4970	

1. 著者名 外園 千恵 (編集), 辻川 明孝 (編集)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 247
3. 書名 眼科診療の基本！ 細隙灯顕微鏡スキルアップ	

1. 著者名 山田昌和	4. 発行年 2019年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 82
3. 書名 OCULISTA (No. 81 (2019. 12月号))	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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