

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462685

研究課題名(和文)上皮幹細胞維持機構(幹細胞ニッチ)の機構解明とその再現

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of epithelial stem cell niche and its reproduction

研究代表者

林 竜平(Hayashi, Ryuhei)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：70535278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、N-cadherinとNRF2に着目して、角膜上皮幹細胞をモデルに上皮幹細胞ニッチの解明を目指し、そこで得られた情報に基づき、新たな角膜上皮の培養系への応用を行った。その結果、角膜上皮幹細胞に特異的に発現するN-cadherinの発現制御機構の一部を明らかにし、さらにこの制御機構が、角膜上皮の正常な分化へも寄与していることも示した。本研究結果より、多能性幹細胞を用いた角膜上皮(幹)細胞の分化に成功した。また、NRF2の活性化により、角膜上皮幹細胞の生存活性が著しく上昇することを見出した。本研究結果に基づき、NRF2活性化機構に着目した幹細胞の保存法の開発に応用することに成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to elucidate the epithelial stem cell niche using the corneal epithelial stem cells as a model of stem cell niche focusing on N-cadherin and NRF2, and developed a new corneal epithelial culture system-based on the information obtained there. As a result, we clarified a part of the mechanism for regulation of N-cadherin expression, and also showed that this mechanism also contributes to normal differentiation of corneal epithelium. From the results of this research, we successfully differentiated corneal epithelial (stem) cells from pluripotent stem cells. In addition, it was found that activation of NRF2 remarkably increases corneal epithelial stem cell survival activity. Moreover, based on the results of this research, we succeeded in development of conservation method for epithelial stem cells focusing on NRF2 activation mechanism.

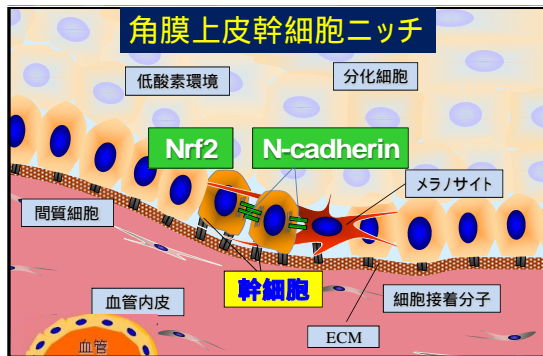
研究分野：幹細胞生物学、眼科学、再生医学

キーワード：幹細胞ニッチ 角膜上皮幹細胞 N-cadherin NRF2

## 1. 研究開始当初の背景

組織幹細胞は多分化能とともに、自己複製能を有し、各組織修復や恒常性の維持に重要な役割を有している。また近年では、これら幹細胞の性質を利用して、再生医療の細胞源としての研究が精力的に行われている。一方で、組織において幹細胞が未分化性を保持する機構、つまり幹細胞ニッチの詳細な機構は依然として明らかではない。学術的貢献および医療の発展の観点から幹細胞が *in vivo* や *in vitro* 環境でいかに維持されるかを理解するのは極めて重要である。

これまでに組織幹細胞ニッチには血管由来因子、ECM、間質細胞、細胞間接着等が関与している可能性が示唆されている(図1)。



**図1. 角膜上皮幹細胞ニッチモデル(輪部)**  
幹細胞ニッチの構成要素には細胞間接着分子、液性因子、低酸素環境、ECMなど種々の因子が関与している。

我々はこれまでに、細胞間接着に着目した研究を実施し、細胞接着分子 N-cadherin が幹細胞維持機構に重要な役割を果たしていることを示唆した(Hayashi R., et al. *Stem Cells* 2007)。N-cadherin は上皮幹細胞に発現するのみならず、幹細胞同士の接着や、異種細胞(色素細胞や実質細胞)との結合に関与している可能性が示唆された。特に色素細胞との結合は、メラノサイトが幹細胞にメラニン色素を輸送することで、幹細胞を UV 等の酸化ストレスから防御していると考えられた。そこで我々は、酸化ストレスなどの障害から細胞・組織の防御に寄与する、NRF2 を介した生体防御機構に着目した研究を開始し、その組織再生・創傷治癒への関与を示し、さらには幹細胞機能との関係にも着目した(Hayashi R., et al. *Free Radic Biol Med* 2013)。近年、幹細胞ニッチや組織再生における酸化ストレス自体の関与について報告されているが(Parmar K., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007 など)、酸化ストレスを含めた様々な細胞内外のストレスに対する「生体防御機構」の幹細胞ニッチへの関与については知られていない。

## 2. 研究の目的

そこで本研究は、これまでに着目し、データを蓄積してきた2つの分子、N-cadherin と

NRF2 に着目した、幹細胞ニッチの解明研究を行い、その過程で得られる情報に基づき、新たな角膜上皮(幹)細胞の培養系開発への応用を試みる。

## 3. 研究の方法

### (1) N-cadherin を評価指標とした、角膜上皮幹細胞の維持培養法の検討

ヒトの角膜上皮幹細胞・前駆細胞を培養皿上で培養する既存の方法として、血清とマウス 3T3 細胞との共培養系があるが、この方法ではいくつかの幹細胞マーカーを維持することは可能ではあるが、N-cadherin など、より選択的な幹細胞マーカーは維持できず、また、角膜上皮特異的分化マーカー K12 の発現も失われる。そこで我々は N-cadherin 発現を主な指標として、上皮幹細胞を維持可能な培養系について、スクリーニングを実施した。液性因子、特異的シグナル阻害剤、フィーダー細胞、ECM コーティング等の培養条件に対して、N-cadherin の発現を指標に幹細胞性能を評価し、同時に他の幹細胞マーカー(p63 など)および分化マーカー(K3, K12)の発現レベルとの関係についても検討を行った。

さらに、同定された因子に関する下流シグナル伝達経路の解明を行った。具体的には、下流のシグナル伝達阻害剤の効果の検証、培養条件の最適化を実施した。これら一連の実験にて得られた知見に基づいて、角膜上皮幹細胞の発生、維持、分化について、多能性幹細胞を用いた分化モデルによる検証を行った。

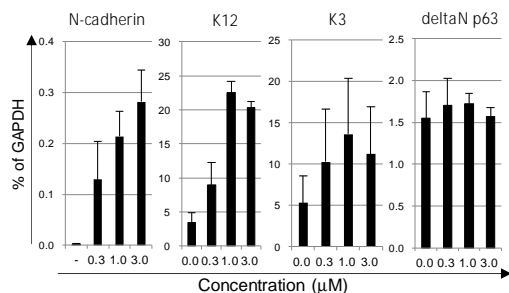
### (2) 角膜上皮幹細胞機能(未分化性能・細胞分化)への NRF2 の関与の解明

我々は、角膜上皮創傷治癒時において、NRF2 が角膜上皮の細胞遊走や増殖への関与することを示唆している。そこで、本研究ではまず、角膜上皮細胞に対して、NRF2 の siRNA によるノックダウン実験を行い、幹細胞マーカー(delta-N p63, N-cadherin など)および分化マーカー(K3, K12)を指標として、角膜上皮幹細胞の未分化・分化の状態を評価した。NRF2 の活性化については、主に NRF2 活性化低分子化合物である Ebselen を用いた実験を行った。評価項目については、コロニー形成能、細胞生存率、幹細胞マーカー発現を主な指標に用いて、上皮幹細胞機能および NRF2 の活性化もしくは阻害の影響を検討した。NRF2 の活性化は NRF2 核内移行ならびに下流遺伝子の発現により確認した。また、通常の 37 の培養条件に加えて、よりストレス付加がかかる 4 条件においても、NRF2 活性化の効果の検討を行った。

## 4. 研究成果

### (1) N-cadherin を評価指標とした、角膜上皮幹細胞の維持培養法の検討

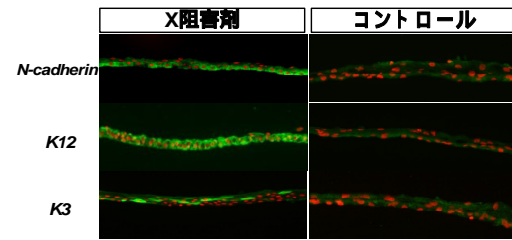
角膜上皮幹細胞が存在しているヒト角膜輪部上皮細胞を、既報の方法に従って単離し、無血清培地 (Cnt20 培地; 低カルシウム培地) をベースとして、cadherin 結合に必須のカルシウム濃度、コーティング条件 (laminin511, Synthemax など) 等、種々の上皮培養系にて培養を行い、N-cadherin を含む角膜上皮幹細胞マーカーおよび分化マーカーの発現を検討した。その結果、比較的高いカルシウム濃度条件において N-cadherin 発現が高い傾向にあったものの、実質的にその発現を保持出来る培養系は見いだせなかった。そこで次に、フィーダー細胞を用いる培養方法を用いた培養系と同様の検討を行った。その結果、既存のフィーダー培養系 (3T3+KCM 培地 (血清含有)) においては、N-cadherin 発現は培養開始直後から急激に低下し、発現が完全に失われたのに対して、血清代替物 (KSR) を含む無血清培地中 (通常カルシウム濃度) で、フィーダー培養 (PA6 or 3T3) した場合には、N-cadherin は完全に失われず、3週間後もある程度維持されることが示された。以上の結果より、フィーダー細胞の存在と、血清を用いないこと、通常カルシウム濃度が、角膜上皮幹細胞性に寄与している可能性が示唆された。そこで、フィーダー細胞もしくは血清成分に由来すると考えられるどのようなシグナルが、N-cadherin の発現維持に寄与しているかを探索するために、各種特異的シグナル阻害剤を用いたスクリーニングを実施した。その結果、成長因子 X のシグナル阻害剤において、角膜輪部上皮の N-cadherin 発現が保持されることを見出し



**図2. X阻害剤添加による幹細胞・分化マーカー発現への影響**  
X阻害剤は濃度依存的に幹細胞マーカーN-cadherin発現を誘導すると同時に、角膜上皮特異的分化マーカー発現も誘導した。一方で、既存の幹細胞マーカーdelta-N p63発現への影響は認められなかった

た(図2)。興味深いことに、本阻害剤で処理した場合においては、p63などの角膜上皮幹細胞マーカーに変化は見られない一方で、K12、K3などの角膜上皮分化マーカーの発現も亢進した(図2)。さらに複数のXシグナル阻害剤を用いて、濃度依存性を検討したところ、すべての阻害剤において濃度依存的なN-cadherin発現の維持が認められた。これら阻害剤添加培地中で培養し、作製した角膜上皮細胞シートを免疫染色したところ、N-cadherinが基底部に強く発現し、さらに分

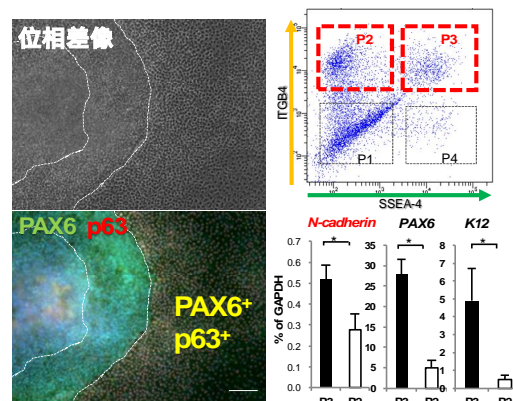
化マーカーのK12、K3の発現も認められた(図3)。以上の結果より、Xのシグナル伝



**図3. 培養上皮細胞シートにおけるN-cadherin発現の保持**  
X阻害剤添加条件で作製した角膜上皮細胞シートでは、N-cadherin, K12, K3の発現が認められた。

達阻害により、角膜上皮としての幹細胞性能が保持され、さらにその後の培養により、角膜上皮の正常な分化が引き起こされたと考えられた。一方で、角膜上皮培養においてXを添加すると、逆に角膜上皮の分化が阻害されたが、Xの代わりにKGF等の成長因子を添加することで、角膜上皮分化が促進された。このことから、Xシグナル伝達阻害は角膜上皮の未分化性維持機構のみならず、角膜上皮の分化自体にも深く関わっていることを見出した。続いて、Xの下流シグナルに対する選択的阻害剤を用いた検討により、N-cadherin発現を維持するための一連のシグナル伝達機構の一部を解明することが出来た。

そこで我々は、ここで得られた知見を利用して、多能性幹細胞を用いた角膜上皮細胞の分化について検証実験を行った。その結果、多能性幹細胞からの角膜上皮発生プロセスにおいて、KGF添加培養系において角膜上皮細胞が優位に発生することを見出した(Hayashi R. et al. *Nature* 2016)。さらに得られた多能性幹細胞由来角膜上皮細胞はN-cadherinを高発現していることも確認した(図4)。



**図4. 多能性幹細胞を用いた角膜上皮細胞の分化誘導**  
多能性幹細胞を用いて、新たに開発した分化誘導条件により分化誘導を行うことで、角膜上皮細胞が誘導可能であった。FACSとq-PCRにより、得られた角膜上皮幹細胞はN-cadherinを高発現していることが示された。

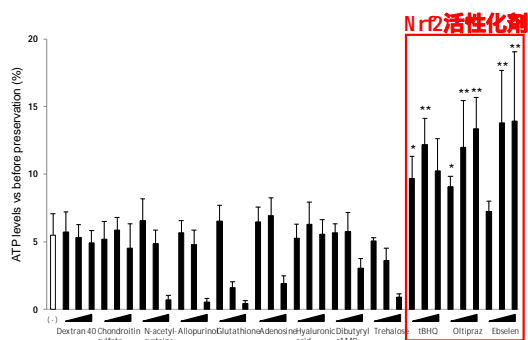
本研究により得られた知見に基づき、当初の目的である幹細胞維持機構の解明のみならず、角膜上皮細胞の安定した分化誘導法を見出すことにも成功した(Hayashi R, et al. *Nature Protocols* 2017)。



## (2) 角膜上皮幹細胞機能への NRF2 の関与の解明

まず角膜上皮細胞株に対して、siRNA による NRF2 のノックダウン効果を検討した。NRF2 の siRNA 導入により、NRF2 自体の mRNA が約 80-90% 程度抑制され、その下流の遺伝子である NQO-1 は約 50% の抑制されていることを確認した。この時、角膜上皮幹細胞マーカーである p63 および p75NTR は 15% 程度の発現抑制が認められたが、一方で N-cadherin 発現は全く認められなかった。このことから、NRF2 による生体防御機構が培養中の幹細胞維持機構に一定の関与が示された。しかし細胞株ではより特異的な幹細胞マーカーである N-cadherin 発現が消失しているため、それ以上の検討が困難であった。そこで、次に N-cadherin を発現する初代培養の角膜輪部上皮細胞に対して、siRNA の導入検討を行ったところ、初代培養角膜上皮細胞への誘導効率が低いいため、NRF2 をノックダウンすることが困難であった。そのため、次に NRF2 の活性化低分子である Ebselen を初代培養角膜輪部上皮細胞の培養系に添加し、その効果を検討したが、顕著な効果は認められなかった。

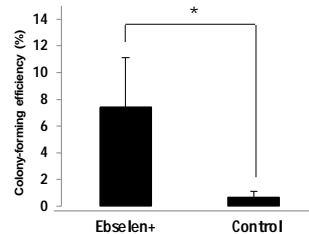
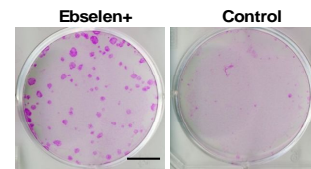
そこでさらに、上皮細胞をより強いストレス条件下においた場合の、NRF2 活性化の効果について調べた。培養上皮細胞シートを 4 において静置し、7 日後の細胞生存率を指標に、Nrf2 活性化剤を含む種々の薬剤のスクリーニングを実施した (luciferase rat 由来上皮細胞を用いたアッセイ系; Hakamata Y, et al. *Transplantation* 2006)。その結果、既存の抗酸化物質や細胞保存剤 (グルタチオン、N-acetyl-cysteine 等) は上皮細胞生存率を上昇させなかったが、Nrf2 活性化剤である tBHQ, Oltipraz および Ebselen を添加した細胞群においては、濃度依存的な細胞生存率の上昇が認められた (図 5)。さらにこの中で、



**図5. 低温保存後の上皮細胞に対する化合物スクリーニング**  
抗酸化剤や細胞保存に関する薬剤に対して、4 保存後の上皮細胞生存率を指標としてスクリーニングを実施した。その結果、Nrf2 活性化剤の tBHQ, Oltipraz, Ebselen で、濃度依存的な、高い上皮生存率が認められた。

最も強い作用を示した 10  $\mu$ M Ebselen を用いて、角膜輪部組織中の角膜上皮幹細胞・前駆細胞に対する 4 条件下における細胞保存効果について、コロニー形成試験により検証した。その結果、既存の保存液 (コントロール) では、4、7 日間の静置により、コロニー形成細胞が激減したが、Ebselen 添加群では、

コロニー形成細胞数は有意に増加した (図 6; Katori R, Hayashi R et al. *Sci. Rep.* 2016)。また、培養口腔粘膜上皮細胞シートの上皮前



**図6. 角膜上皮幹細胞の生存率に対する Ebselen の効果**  
低温保存後の角膜輪部組織中の角膜上皮幹細胞数をコロニー形成試験を用いて検討した。その結果、Ebselen では高い幹細胞保存効果が認められた

駆細胞に対しても同様の結果が得られた。このことからストレス環境下においては特に、NRF2 活性化により、上皮幹細胞・前駆細胞の保持がより促進されると考えられた。

## まとめ

本研究の成果より、角膜上皮幹細胞に特異的に発現する N-cadherin の発現制御機構の一部を解明することが出来た。またこの制御機構は、角膜上皮の正常な分化へも寄与していることが示された。本研究を利用して、多能性幹細胞から発生を模倣した分化培養系により、N-cadherin を発現する角膜上皮 (幹) 細胞の分化に始めて成功した。角膜上皮幹細胞ニッチの解明研究の成果を、世界初の多能性幹細胞からの角膜分化研究につなげることが出来た。

また、NRF2 の活性化により、特にストレス環境下における上皮幹細胞・前駆細胞の生存能が著しく上昇することを初めて見出した。本研究成果についても、NRF2 活性化機構に着目した、上皮幹細胞や細胞製品に対する保存液の開発研究に応用することが出来た。

## 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 12 件)

- Yoshihara M, Sasamoto Y, Hayashi R, Ishikawa Y, Tsujikawa M, Hayashizaki Y, Itoh M, Kawaji H, and Nishida K, Comprehensive gene expression analysis of human limbal epithelial cells cultured with keratinocyte growth factor and rho kinase inhibitor. *Sci. Rep* 2017 in press.  
Hayashi R, Ishikawa Y, Katori R, Sasamoto Y, Taniwaki Y, Takayanagi H, Tsujikawa M, Sekiguchi K, Quantock AJ, Nishida K. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells. *Nat Protoc.* 2017

Apr;12(4):683-696. doi:  
10.1038/nprot.2017.007.  
Katori R, Hayashi R, Kobayashi Y, Kobayashi E, Nishida K. Ebselen Preserves Tissue-Engineered Cell Sheets and their Stem Cells in Hypothermic Conditions. *Sci Rep*. 2016 Dec 14;6:38987. doi:  
10.1038/srep38987.  
Hayashi R, Ishikawa Y, Sasamoto Y, Katori R, Nomura N, Ichikawa T, Araki S, Soma T, Kawasaki S, Sekiguchi K, Quantock A, Tsujikawa M, & Nishida K. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. *Nature*. 2016 Mar 17;531(7594):376-80. doi:  
10.1038/nature17000.  
Sasamoto Y, Hayashi R, Park S, Saito-Adachi M, Suzuki Y, Kawasaki S, Quantock A, Nakai K, Tsujikawa M, and Nishida K, PAX6 Isoforms, along with Reprogramming Factors, Differentially Regulate the Induction of Cornea-specific Genes. *Sci Rep*. 2016 Feb 22;6:20807. doi: 10.1038/srep20807.  
Hayashi R, Ishikawa Y, Katori R, Taniwaki Y, Quantock A, Tsujikawa M, and Nishida K. Fabrication of a Corneal Epithelial Cell Sheet from Human Pluripotent Stem Cells by a Method Based on Spontaneous Ocular Cell Differentiation. *Protocol Exchange* 2016, doi:10.1038/protex.2016.009.  
Ono M, Suzawa Y, Takami M; Yamamoto G, Hosono T, Yamada A; Suzuki D, Yoshimura K, Watahiki J, Hayashi R, Arata S, Mishima K, Nishida K, Osumi N, Maki K, Kamijo R. Localization and osteoblastic differentiation potential of neural crest-derived cells in oral tissues of adult mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Sep 4;464(4):1209-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.106.  
Kageyama T, Hayashi R, Hara S, Yoshikawa K, Ishikawa Y, Yamato M, Nishida K. Spontaneous acquisition of infinite proliferative capacity by a rabbit corneal endothelial cell line with maintenance of phenotypic and physiological characteristics. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015 Mar 11. doi:10.1002/term.2005  
Soma T, Hayashi R, Sugiyama H, Tsujikawa M, Kanayama S, Oie Y, Nishida K. Maintenance and Distribution of Epithelial Stem/Progenitor Cells after Corneal Reconstruction Using Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets. *PLoS One*. 2014;9(10):e110987. doi: 10.1371/journal.pone.0110987.  
Hara S, Hayashi R, Soma T, Kageyama T, Duncan T, Tsujikawa M, Nishida K. Identification and potential application of human corneal endothelial progenitor cells. *Stem Cells Dev*. 2014 Sep 15;23(18):2190-201. doi:

10.1089/scd.2013.0387.  
Hagiwara K, Obayashi T, Sakayori N, Yamanishi E, Hayashi R, Osumi N, Nakazawa T, Nishida K. Molecular and cellular features of murine craniofacial and trunk neural crest cells as stem cell-like cells. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9(1):e84072. doi: 10.1371/journal.pone.0084072. eCollection 2014.  
Oie Y, Nozaki T, Takayanagi H, Hara S, Hayashi R, Takeda S, Mori K, Moriya N, Soma T, Tsujikawa M, Saito K, Nishida K. Development of a cell sheet transportation technique for regenerative medicine. *Tissue Eng Part C Methods*. 2014 May;20(5):373-82. doi: 10.1089/ten.TEC.2013.0266.

〔学会発表〕(計 14 件)

Ryuhei Hayashi, Noriko Himori, Toru Nakazawa, Masayuki Yamamoto, Kohji Nishida, The Role of Nrf2-Mediated Defense System in Corneal Epithelial Wound Healing, WOC 2014 年 4 月 2-6 日 東京国際フォーラム  
林童平, 「角膜上皮の再生医療」, 第 119 回日本眼科学会総会 2015 年 4 月 16 日, 東京国際フォーラム  
林童平, 「幹細胞を用いた角膜再生治療法の開発」, 第 2 回 COMIT シンポジウム, 2015 年 8 月 5 日, 大阪大学  
林童平 辻川元一、西田幸二, 「iPS 細胞を用いた角膜再生治療法の開発」, 第 2 回公開 AMED 再生医療シンポジウム 2016 年 1 月 26 日, 東京国際フォーラム  
林童平, 「ヒト iPS 細胞を用いた角膜上皮の再生医療」, 角膜カンファレンス 2016, 2016 年 2 月 18 日, 軽井沢プリンスホテル  
林童平, 「ヒト iPS 細胞を用いた細胞自律的な角膜上皮分化誘導と再生医療への実用化」, 第 15 回日本再生医療学会, 2016 年 3 月 19 日, 大阪国際会議場  
林童平, 「ヒト iPS 細胞からの協調的な眼組織発生と角膜再生医療への応用」, タンパク研セミナー, 2016 年 6 月 2 日, 大阪大学蛋白質研究所  
Ryuhei Hayashi, Yuki Ishikawa, Yuzuru Sasamoto, Ryosuke Katori, Tatsuya Ichikawa, Naoki Nomura, Takeshi Soma, Satoshi Kawasaki, Andrew J Quantock, Kiyotoshi Sekiguchi, Motokazu Tsujikawa, and Kohji Nishida, Induction of Corneal Epithelial Cells from Human Pluripotent Stem Cells by a Method Based on Spontaneous Ocular Cell Differentiation. ISSCR2016, 2016 年 6 月 23 日, サンフランシスコ  
林童平, 「ヒト iPS 細胞からの協調的な眼

組織発生と角膜再生医療への応用」,第 23 回眼科若手研究者の会,2016 年 11 月 4 日, 京都リーガロイヤルホテル  
林童平,「ヒト iPS 細胞を用いた角膜上皮の分化誘導と再生医療への応用」,角膜カンファレンス 2017, 2017 年 2 月 16 日,アクロス福岡  
香取良祐, 林童平ら,「培養上皮細胞シート保存液のスクリーニング」角膜カンファレンス 2017, 2017 年 2 月 16 日,アクロス福岡  
石川幸, 林童平ら,「ヒト iPS 細胞由来角膜上皮細胞の長期間培養」,角膜カンファレンス 2017, 2017 年 2 月 17 日,アクロス福岡  
林童平,「多能性幹細胞を用いた眼組織分化誘導技術の開発と角膜再生医療への実用化」,第 16 回日本再生医療学, 2017 年 3 月 7 日, 仙台国際センター  
林童平,「iPS 細胞を用いた角膜再生医療におけるセルソーターの利用」, 第 16 回日本再生医療学, 2017 年 3 月 7 日, 仙台国際センター

〔図書〕(計 10 件)

林童平「多能性幹細胞を用いた協調的な眼組織発生と角膜機能の再生」Retina Medicine 注目のイチオン論文 Vol. 6 No.1 2017, 2017 年 4 月  
石川幸, 林童平「iPS 細胞の安全・高品質な作製技術」技術情報協会 第六章 第 2 節「iPS 細胞から角膜細胞誘導のポイント」p350-355, 2016 年 10 月  
林童平「ヒト iPS 細胞からの協調的な眼組織発生と角膜機能の回復」日本眼科学会誌 120 : p552 外国誌要覧 2016 年  
林童平, 西田幸二「眼オルガノイド - 多能性幹細胞を用いた眼発生と再生医療への応用 - 」実験医学増刊 羊土社「再生医療と疾患解明の鍵となる組織幹細胞」Vol.34 No.17 p2878-2883 2016 年 10 月  
林童平, 西田幸二「iPS 細胞による角膜上皮組織の再生」日本の眼科 日本眼科学会 87:7 号 p5-6 「news & topics 今月の一話」2016 年 7 月  
林童平, 西田幸二「臍島再生 臍臓・臍島移植から iPS 細胞を用いた臍再生と他の臓器の再生医療まで」iPS 細胞を用いた角膜上皮の再生」医学出版『月刊糖尿病』Vol.8 No.6 p68-74 2016 年 6 月  
西田幸二, 前田直之, 辻川元一, 川崎諭, 高静香, 橋田徳康, 相馬剛至, 大家義則, 馬場耕一, 林童平ら,「角膜疾患に対する未来医療」日本眼科学会雑誌 120(3): 226 - 245, 2016  
林童平, 西田幸二「iPS 細胞を用いた角膜上皮の再生医療」腎と透析」株式会社 東京医学社 12 vol79 No.6 966-970, 2015 年 12 月  
林童平, 西田幸二「iPS 細胞を用いた難治性角膜疾患に対する再生医療開発」医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社 vol. 253

No.8 664-670, 2015 年 253 巻 8 号  
2015 年 5 月 23 日号  
林童平 西田幸二「角膜領域における再生医療の現状」羊土社 実験医学別冊 第 4 章 臨床応用 vol.33 No.2 2015 年

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

林 竜平 (HAYASHI, Ryuhei)  
大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授  
研究者番号: 70535278

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

### (4) 研究協力者

山本 雅之 (YAMAMOTO Masayuki)  
東北大学・メディカル・メガバンク機構・機構長