

長寿医療研究開発費 令和元年度 総括研究報告

視機能/加齢性疾患が高齢者の身体機能に与える影響および予防・治療法の開発に関する研究

(19-6)

主任研究者 稲富 勉 国立長寿医療研究センター 眼科部 眼科 部長

研究要旨

加齢や疾病による感覚器（視覚）障害は高齢者のQOLを著しく低下させフレイル進行や健康長寿への影響が大きいため高齢化社会に向けた医療・介護・予防の観点においてもさまざまな課題がある。また視覚刺激の低下は認知症進行や中枢性神経変性とも関連性が深いが横断的な研究は少なく不明な要素が多い。本研究では高齢化社会により増加進行する感覚器障害の問題点に注目し、アンメットニーズの高い視機能や加齢性変化が高齢者の感覚器機能や身体機能に及ぼす影響について4つのプロジェクトから多面的に研究を行い高齢者社会への還元を目標としている。

(Project ①) 包括的感覚器ケアの有用性の提言とエビデンスの構築

長寿医療研究センターにおける感覚器センターの目標の一つでもある包括的感覚器ケアによる高齢者感覚器障害の現状把握と問題点の整理を臨床実地的に解析する。また横断的研究として高齢者および認知症患者に応用できる視覚機能評価法を開発し、感覚器障害と認知症やフレイルとの関連性を研究する。高齢者の中枢性視機能障害では瞬目機能やに着目し、非侵襲で客観的な瞬目解析装置を用いてパーキンソン病など中枢神経疾患の早期スクリーニングを目指す。(長寿担当)

(Project ②) 高齢者視覚障害疾患の病態解明と克服

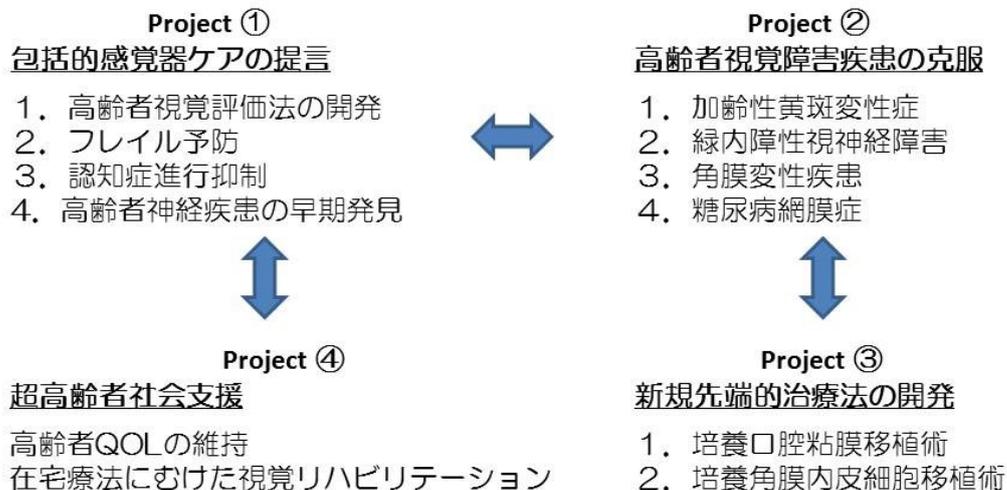
現在の高齢者視覚障害の主原因である①緑内障および視神経障害、②加齢黄斑変性、③加齢性角膜疾患、④中枢性視機能障害を対象とし、病態解明と標準的治療および新規治療法および先制医療の開発を目指す。緑内障では先制医療を目指した一塩基多型(SNP)にもとづくゲノム診断法の確立(京都府立医科大学田代担当)、虚血性視神経症との関連性探究、視野障害のフレイルに及ぼす影響を検討する。加齢黄斑変性では発症リスク因子と病態解明を行い、抗新生血管療法の高齢者に及ぼす治療効果を検討する。(名古屋大学寺崎・琉球大学古泉担当) 角膜疾患では角膜幹細胞疲弊症や今後増加が危惧されるフックス角膜ジストロフィや偽落屑角膜内皮症の病態解明と新規治療薬の開発を行う。(同

志社大学奥村・長寿担当)

(Project ③) 超高齢者社会でのフレイル予防と自立に向けた視覚リハビリテーション  
感覚器機能の維持は高齢者QOLでは大きな要素を占め、在宅生活に向けた視覚リハビリ  
テーションの標準化による超高齢者社会支援への還元を目指す。視覚障害者の日常生活  
における転倒リスクやフレイル状況を把握し、それに対応した視覚リハビリテーショ  
ンを提言していく。(長寿担当)

(Project ④) 高齢者視覚疾患に対する新規先端的治療法の開発。  
難治性視覚障害に対する新規治療法の開発として、特に再生医療に注目した治療開発を京  
都府立医科大学との共同研究として推進していく。角膜上皮幹細胞疲弊症に対しての新しい  
治療法である自家培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床治験を実施し、さらに眼類天疱瘡  
など今後増加が予想される疾患治療の標準化をめざす。また加齢により増加が予想される  
水疱性角膜症やフックス角膜ジストロフィに対しての培養角膜内皮細胞注入療法の有効性  
について検討する。(長寿・京都府立医科大学外園、山田担当)

## 超高齢者社会に向けた新規治療・予防対策と先制医療の実現



本研究課題においては高齢者社会においてより表面化してくる課題について包括的かつ  
多面的な研究を積み重ねることで長寿医療研究センターとしての役割を果たし、国民の健  
康長寿に直接貢献出来る様々な結論を発信していくことが期待できる。

主任研究者

稲富 勉 国立長寿医療研究センター 眼科部 眼科 部長

分担研究者

山中 行人 国立長寿医療研究センター 眼科部

田中 寛 国立長寿医療研究センター 眼科部

外園 千恵 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 教授

田代 啓 京都府立医科大学 ゲノム医科学 教授

山田 潤 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 客員講師

寺崎 浩子 名古屋大学 眼科教授

古泉 英貴 琉球大学 眼科教授

奥村 直毅 同志社大学 生命医科学部 医工学科 助教

## A. 研究目的

本研究では視覚障害の予防・治療の標準化と難治性眼疾患に対する新規治療法および検査方法の開発を目指し、高齢者社会への還元を目的とした視覚障害に対する包括的研究を行う。現在の高齢者視覚障害に関する課題を4つのプロジェクトからアプローチし、先制医療の開発、難治性疾患の克服、新規治療法の開発につなげていく。

(Project ①) 包括的感觉器ケアの提言。

長寿医療研究センターにおける感觉器センターの目標の一つでもある包括的感觉器ケアによる高齢者感觉器障害の現状把握と問題点の整理を臨床実地的に解析する。また横断的研究として高齢者および認知症患者に応用できる視覚機能評価法を開発し、感觉器障害と認知症やフレイルとの関連性を研究する。将来的には耳鼻科領域との接点を模索し、感觉器障害を包括的にケアすることで高齢者QOLの向上に発展させていく。

(Project ②) 高齢者視覚障害疾患の克服

現在の高齢者視覚障害の主要原因である①緑内障および視神経障害、②加齢黄斑変性、③加齢性角膜疾患、④中枢性視機能障害を対象とし、病態解明と標準的治療および新規治療法および先制医療の開発を目指す。緑内障ではゲノム情報を基盤とした先制医療を目指す。加齢黄斑変性では発症リスク因子と病態解明を行い、抗新生血管療法の高齢者に及ぼす治療効果を検討する。角膜疾患では角膜幹細胞疲弊症や今後増加が危惧されるボックス角膜ジストロフィや偽落屑角膜内皮症の病態解明と新規治療薬の開発を行う。

(Project ③) 超高齢者社会支援と自立に向けた視覚リハビリテーション

感觉器機能の維持は高齢者QOLでは大きな要素を占め、在宅生活に向けた視覚リハビリテーションの標準化による超高齢者社会支援への還元を目指す。視覚障害者の日常生活における転倒リスクやフレイル状況を把握し、それに対応した視覚リハビリテーションを提言していく。

(Project ④) 高齢者視覚疾患に対する新規先端的治療法の開発。

難治性視覚障害に対する新規治療法の開発として、特に再生医療に注目し、角膜上皮幹細胞

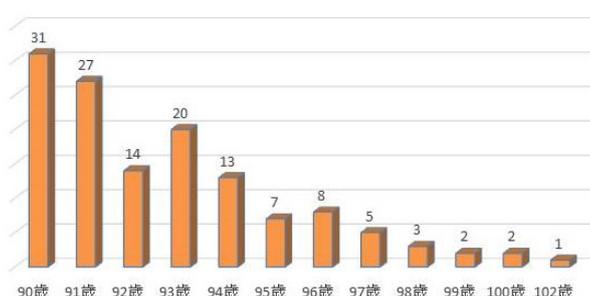
胞疲弊症に対しての新しい治療法である自家培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床治験を実施する。また加齢により増加が予想される水疱性角膜症やフックス角膜ジストロフィに対しての培養角膜内皮細胞注入療法の有効性について検討する。

## B. 研究方法・結果・結論

### ① 超高齢者視覚障害の実態調査と視機能評価

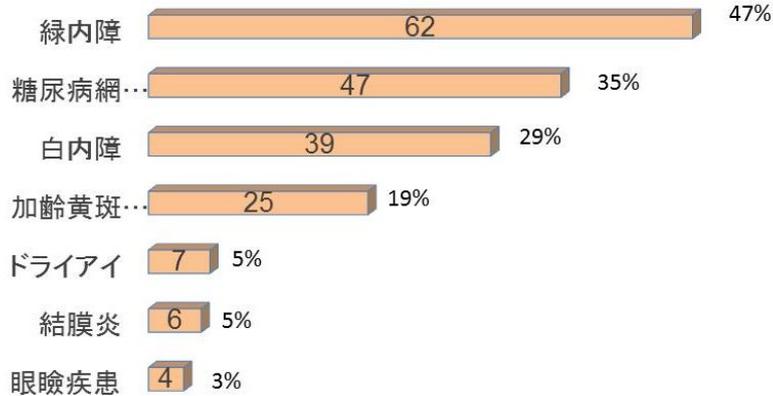
本研究での高齢者視覚障害調査においては超高齢者の年間受診患者は 133 症例であり男性 36 例、女性 97 例とほぼ 1 : 3 の比率であった。その内認知症患者割合は 33%と高く平均 MMSE 19.6 点と早期認知症患者への今後の対応の重要性が確認できた。自覚眼科検査の信頼性の検証や他覚的検査との関連性への課題が明確にできた。治療的にあ白内障手術の普及により約 70%はすでに眼内レンズに置換されており片眼視力が担保されている症例が多いことが判明した。両眼ともに未施行例が約 3 割存在し、これらの症例の超高齢者年代での安全な治療が望まれている。

国立長寿医療研究センター眼科における超高齢者患者分布



一方、緑内障有病率は 47%と最も高く、糖尿病網膜症、白内障、加齢性黄斑変性症と続く結果が得られた。全国調査における高齢者視覚障害者の原因内訳とほぼ一致しており、本研究主題での対象疾患の妥当性が確認できた。臨床疫学調査においても緑内障および加齢性黄斑変性症への重点的研究の妥当性が確認できた。ただし 12%において視覚障害者認定基準程度の視機能障害を認め、これらの疾患治療の向上と先制医療による予防対策が急務であることが確認された。

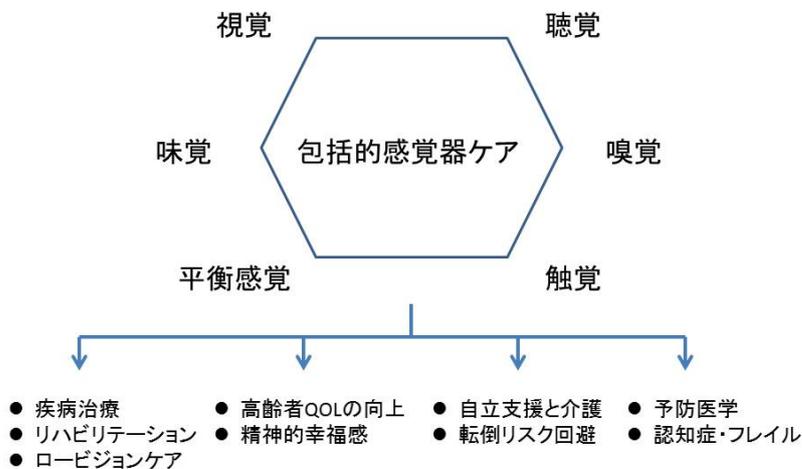
## 国立長寿医療研究センターにおける超高齢者有病率



### ② 包括的感觉器評価の有効性の検討

高齢者の視機能障害を含む5感全体の感觉器機能を包括的に評価し、ロコモ・フレイルや健康長寿へ還元を目的として包括的感觉器検査を実施してきた。調査対象における眼科非受診率は62%、耳鼻科非受診率38%と高く、高齢者においては感觉器有病率が上がるにも関わらず自己判断的に加療されていぬ症例が多く、新規の治療介入率が38%と高いことが研究調査で判明した。眼科的には緑内障有病率が38%と高く高齢者医療におけるウエイトが高いことが確認できた。また耳鼻科領域では難聴25%、高度嗅覚異常が25%と高く、重複率も高いことより今後の認知症やフレイルとの関連性への研究展開が期待された。

### 高齢者における包括的感觉器診療



### ③ 高齢者緑内障診療における視野検査とゲノム診断法の確立

緑内障は先制医療戦略が最も必要な分野であり、臨床的には高齢者に対する検査方法の確立や視野障害に伴う全身機能への影響を検討している。特に緑内障検査として重要な視野障害と認知症と関連性を検討した。視野検査可能群での平均MMSEは  $23 \pm 3.9$  と非検査群より有意に高く、ある一定以上の理解力が必要であることが示された。しかし視野検査群での認知症割合は 47% と高く、検査説明、姿勢維持、固視能力が適切に指導されれば十分な検査が可能であることが判明した。しかし検査不可能群も 41% と多く、今後の視野測定方法の改良や新規方法の開発が課題であることが明確となった。

緑内障は先制医療として期待される分野である。緑内障に関連するゲノム配列の違い（バリエント）に基づくサポートベクターマシーン（SVM）を応用した独自のゲノム検診法の確立と実用化を目指した。本研究では、緑内障の主要な病型である広義原発開放隅角緑内障や落屑症候群／落屑緑内障等に関連するゲノム配列の違い（バリエント）のジェノタイプデータに基づくゲノム検診法の確立を目指した。

正常眼圧緑内障患者に関連するバリエントについて、白人の正常眼圧緑内障患者では性差が認められることが報告されたことから、我々が有する日本人正常眼圧緑内障患者のジェノタイプデータを男女別に再解析して日本人での再現性を検証した。その結果、日本人の正常眼圧緑内障患者においても白人と同様に男性よりも女性の方が当該バリエントの有意性が高いことが判明したことから、候補バリエントの性差にも留意する必要性が示唆された。過去にNTGに関連する染色体領域としてゲノムワイド関連解析（genome-wide association study, GWAS）により同定した9p21領域のリシーケンス解析を実施することによって、検診チップに搭載すべき本領域を代表するバリエントの決定を目指した。ヒトゲノムから本領域（500 kb）を濃縮するためのHaloPlex HS system（アジレント社）用のプローブを設計し、次世代シーケンサーに供するライブラリーの作製を終えた。

落屑症候群／落屑緑内障等については、国際大型共同研究の下、大規模GWASを実施し、新規バリエントを同定した。国際大型共同研究の下、次世代シーケンサーを用いた全エキソソンのシーケンス（エキソーム）解析を実施し、新規バリエントを同定した。

今後、これまでに同定された緑内障関連バリエントの選別方法や個数、組み合わせの緻密な検討を重ねていくことで、緑内障の主要な病型を網羅するゲノム検診法の確立・実用化が達成できるものとする。

### ④ 高齢者加齢性黄斑変性症の疫学調査と抗血管新生因子抑制治療の長期効果

滲出型 AMD の病型は典型 AMD とポリープ状脈絡膜血管症（PCV）、網膜内血管腫状増殖（RAP）に分類されてきた。近年、光干渉断層計などの検査機器の発達により、脈絡膜に注目、厚い脈絡膜から発症した脈絡膜新生血管を pachychoroid neovascularopathy（PNV）とする新しい疾患概念が出現している。そこで日本における滲出型 AMD の臨床的特徴の地域差（沖縄、京都、北海道）について hospital-based で調査を進めている。

大規模疫学研究である久米島スタディにおいて、沖縄県民は本土と比較し遠視および短眼軸が多いと報告されており、眼球の解剖学的背景が異なると考えられている。今回、沖縄県の滲出型 AMD の臨床的特徴を調査した。結果、全 133 例中、典型 AMD は 65 例 (48.9%)、PCV は 53 例 (39.8%)、RAP は 12 例 (9.0%) と診断された。滲出型 AMD における PNV の割合は滲出型 AMD 133 例中、47 例 (35.3%) が PNV と診断された。沖縄県での滲出型 AMD の特徴 (サブタイプの割合、男女比、両側性など) は、本邦およびアジアの他地域の既報と同様であった。しかし PNV の割合は本邦における既報より高かった。長寿医療センターでの高齢者黄斑変性症患者との比較を行う抗 V E G F 治療効果や高齢者社会での予後を包括的に評価していく。

#### ⑤ 加齢性黄斑変性症の病態解析

萎縮型加齢黄斑変性における Alu の関与(Kaneko H. Nature 2011)と NLRP3 インフラマソームの活性化(Tarallo V, Cell, 2012)が報告されている。さらに、逆転写酵素阻害薬によって NLRP3 インフラマソームの活性化が阻害できることが報告されている(Fowler B, 2016, Science)。我々は現在、自施設で生成した Alu RNA を用いて網膜色素上皮細胞(RPE)のインフラマソーム活性化を確認し、さらに NLRP3 インフラマソーム阻害剤で Interleukin(IL)-1 $\beta$ および IL-18 が抑制できるか検討を進めている。現在までに、Alu Plasmid を用いて *in vitro* transcription を行い、300bp サイズの Alu が生成されることを自施設で確認した。さらに、RPE 細胞に Alu RNA を投与し、NLRP3 インフラマソームの代表的因子である IL1 $\beta$  と IL18 の産生が亢進することが確認された。(寺崎担当)

#### ⑥ フックス角膜内皮ジストロフィおよび偽落屑症候群角膜内皮症の解明と治療

フックス角膜内皮ジストロフィは TCF4 遺伝子のトリプレット異常により発症することが多く、ER ストレスや酸化ストレスなど加齢性変化の過剰的変化が加わり緩徐に進行する。また偽落屑症候群も LOXL1 遺伝子多形から弾性繊維異常を発症し角膜内皮細胞障害や緑内障と密接に関連することが判明した。現在唯一の治療法は角膜移植であり、世界の角膜移植の約 40% を占める。これまでほぼ明らかでなかったフックス角膜内皮ジストロフィの病態を明らかにするために疾患モデル細胞の作成および解析を行った。疾患モデル細胞を用いた解析により、細胞外マトリックスを大量に産生されることで、**unfolded protein** となり小胞体ストレスを誘導することを明らかにした。さらに小胞体ストレスはミトコンドリア経路を介してアポトーシスを引き起こすことが病態の本態である可能性を明らかにした。また、これらの疾患モデル細胞で起きている現象が、TGF- $\beta$  シグナルの亢進によるものであることを示した。TGF- $\beta$  シグナルおよび、明らかにしたシグナルはフックス角膜内皮ジストロフィの治療ターゲットとなりうる可能性がある。実際に、複数の創薬ターゲットを低分子化合物を用いて阻害することで角膜内皮細胞の細胞死を抑制することを明らかにした。今

後、さらに研究開発を進め、早期の臨床応用を可能にしたい。フックス角膜内皮ジストロフィモデルマウスを用いてRhoキナーゼ阻害剤点眼投与の安全性、有効性に関する検討を行い現在データ解析を行っている。データの解析を待って、製薬メーカーと協議しRhoキナーゼ阻害剤点眼の、角膜内皮疾患に対する治験実施の可否、デザインについて決定する予定である。また、複数の低分子化合物がフックス角膜内皮ジストロフィにおける細胞死を抑制することが可能であることをin vitroで確認した。特にカスパーゼ阻害剤がフックス角膜内皮ジストロフィのモデル細胞において細胞死を抑制することを明らかにし、フックス角膜内皮ジストロフィモデルマウスを用いてカスパーゼ阻害剤点眼投与の安全性、有効性に関する検討を行った。角膜内皮細胞障害、guttae形成という臨床的な評価項目が抑制されることを確認し、現在追試験にて本格開発に向けての検証試験を慎重に進めている。

本研究では京都府立医科大学での医師主導臨床研究と合わせて、多施設スタディとして長寿医療研究センターでも培養角膜内皮細胞注入療法を実施し、臨床効果の検証を行った。すべての症例で角膜浮腫の消失と視力回復が可能となり、また高密度の角膜内皮細胞の再構築が可能となった。また培養角膜内皮細胞移植における移植免疫学的な安全性を確立するため、マウスモデルを用いてMHCの部分適合状態の是非やトレランス誘導の有無、ならびに末梢血を用いたドナーアロ抗原感作やトレランス誘導についての評価方法確立を行う。また、術後の免疫抑制剤使用によるトレランス誘導の可否を評価する。臨床応用では医師主導治験を長寿医療研究センターで実施し、現在観察研究を継続中である。マウスモデルにおいて、角膜移植特有の危険因子であるMHC適合下においても細胞移植では拒絶は生じなかった。また、免疫抑制剤点眼による拒絶抑制を施行しても、全層移植長期生着マウスではトレランスが誘導されていた。(稲富、外園、山田)

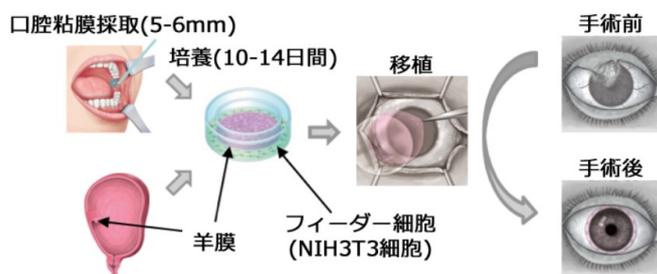
#### ⑦ 瞬目解析による中枢性疾患の早期発見効果の検討

健常者とパーキンソン病の患者では、自発性瞬目および随意性瞬目がそれぞれ異なることがわかった。自発性瞬目では、パーキンソン病の病期の進行に伴い瞬目回数、上眼瞼移動距離、動作期間、最大速度の値が減少する傾向にあったが、随意性瞬目でも同様の傾向があるかについて今後検討を行う。また今後はアルツハイマー型認知症やレヴィ小体型認知症などの随意性および自発性瞬目の測定を行い、健常者との比較を行う。我々は独自に開発した高速瞬目解析装置を用いて、パーキンソン病患者の瞬目を非侵襲的に解析することで、パーキンソン病を感度76%、特異度78%で診断する方法を開発した。今後はこの方法をプロスペクティブに検証し、スクリーニング法として最適化をはかるとともに、他の中枢神経疾患のスクリーニングへの応用の可能性が示唆された。

#### ⑧ 高齢者視覚疾患に対する新規先端的治療法の開発

○培養口腔粘膜上皮移植の医師主導臨床治験の実施と長期観察研究

高齢者の失明原因に高度の角膜上皮幹細胞疲弊症や眼類天疱瘡など癥痕性角結膜疾患が含まれている。いずれの症例も失明につながる難治性疾患であり現在も有効性の高い治療法が未開発である。以前より再生医療を基盤とした眼科治療を開発してきており、眼表面を対象とした培養粘膜上皮移植術、角膜内皮細胞機能不全を対象とした培養角膜内皮細胞注入療法を実践してきた。本研究では培養口腔粘膜上皮移植による高齢者眼表面疾患治療への臨床研究医師主導治験を長寿医療研究センターで実施し、現在は観察研究として継続している。京都府立医科大学との共同臨床研究として非常に高い有効性が確認できており、今後承認にむけたデータ解析と観察研究として継続している。

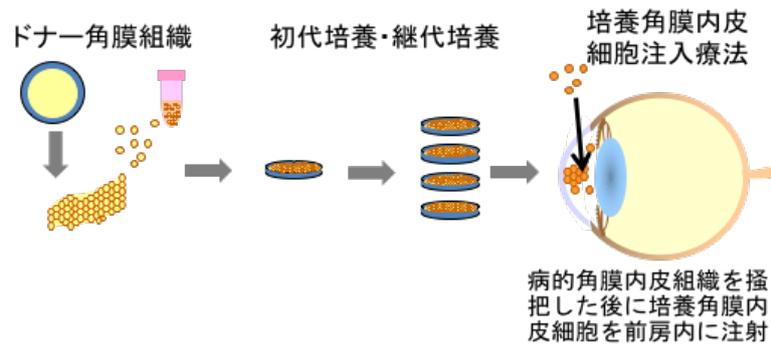


- 1) Nakamura et al. *Br J Ophthalmol.* 2004. 88(10):1280-4.
- 2) Nishida et al. *N Engl J Med.* 2004. 16;351(12):1187-96
- 3) Inatomi et al. *Am J Ophthalmol.* 2006. 141(2):267-275.
- 4) Inatomi et al. *Am J Ophthalmol.* 2006. 142(5):757-64
- 5) Sotozono et al. *Ophthalmology.* 2013. 120(1):193-200.
- 6) Sotozono et al. *Acta Ophthalmol.* 2014. 92(6):e447-53.

#### ○培養角膜内皮細胞注入療法の開発と臨床実施

重度の視力低下を来す水疱性角膜症に対する新規再生医療として培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療「培養ヒト角膜内皮細胞移植」の開発に取り組んできた。ドナー由来の角膜内皮細胞（CEC）を生体外で培養拡大後、移入液に懸濁させた高機能な培養ヒト角膜内皮細胞を前房内に移入する治療法を開発した。本新規再生医療の医師主導治験（探索的試験）として予定症例数15例への細胞注入を完遂し、術後12週までの結果をデータ固定し、主解析をおこなった。この探索試験の術後12週の固定データをもとに主解析を実施し、検証試験で用いる注入細胞量を $1 \times 10^6$ 個と設定した。またその後も52Wの経過観察を続け、平成30年12月の時点ですべての来院が終了し、データレビュー会議を12月20日に実施し、データを固定した。本技術を適用し、平成31年1月に3施設にて医師主導治験（検証試験）12例全例の細胞注入を実施した。半年間経過観察し、また1年後のデータも観察研究として取得中である。本試験で適応とする病態を決めて、薬事申請につなげる予定である。

「培養ヒト角膜内皮細胞移植」の開発にあたり、培養細胞の入った培養器を培養装置内と同様の環境に保ちながら安全に輸送する方法の開発を行った。京都府立医大CPCから国立長寿医療研究センターCPCへの輸送シミュレーションを実施し、品質規格の変動の有無、感染汚染の有無を中心に検証し、安全な輸送法を確立・最適化した。また、確立した輸送法を医師主導治験に適用し、京都府立医科大学CPCから国立長寿医療研究センターへ培養ヒト角膜内皮細胞を輸送した。これらの研究により多施設での有効性が確認でき、現在は観察研究として有効性と安全性を長寿医療センターでも確認している。



【図1：培養ヒト角膜内皮細胞移植の概念図】

(倫理面への配慮)

本研究のうちヒト対象研究では、実施にあたって各施設の倫理委員会、IRB等の承諾を受けるうえで、倫理面、安全面へ配慮し、倫理や法令を遵守し研究を行う。

本研究については、文書により十分な説明を行った上で、解析による個人情報を守秘することを明らかにし、研究への参加について被験者から文書により同意を得る。文書の内容、本疾患や治療等について、被験者が質問できる機会を設け、質問には十分に答える。同意書に署名した後も本研究への参加を拒否することができることを明確にする。本研究への参加は被験者の自由意思により決定されるものであり不参加による不利益がないことを説明する。被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力がない場合は、代諾者の同意を得ることとする。

ゲノム配列情報を扱う研究では、ヘルシンキ宣言の精神とヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、各施設の倫理委員会、IRB等の承認を得たうえで、専用暗号化コンピュータによる検体の暗号化や、実験者とは第三者的立場の個人情報管理者による管理、連結可能匿名化など個人情報の漏洩防止に細心の注意を払う。情報の開示、検体の破棄等についても、提供者の利益を損なわぬよう上記倫理指針に従い、適正、厳格に対処する。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

論文発表（主任研究者）

1. Five-year follow-up outcomes after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: a retrospective study. b Wakimasu K, Kitazawa K, Kayukawa K, Yokota

- I, Inatomi T, Hieda O, Sotozono C, Kinoshita S. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020 Jan 29;5(1):e000354.
2. Long-term Progression of Ocular Surface Disease in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Yoshikawa Y, Ueta M, Fukuoka H, Inatomi T, Yokota I, Teramukai S, Yokoi N, Kinoshita S, Tajiri K, Ikeda T, Sotozono C. Cornea.* 2020 Feb 4.
  3. Safety of retrocorneal plaque aspiration for managing fungal keratitis. *Kitazawa K, Fukuoka H, Inatomi T, Aziza Y, Kinoshita S, Sotozono C. Jpn J Ophthalmol.* 2020 Mar;64(2):228-233.
  4. A novel mutation in gelatinous drop-like corneal dystrophy and functional analysis. *Nagahara Y, Tsujikawa M, Takigawa T, Xu P, Kai C, Kawasaki S, Nakatsukasa M, Inatomi T, Kinoshita S, Nishida K. Hum Genome Var.* 2019 Jul 11;6:33.

論文発表 (分担研究者)

1. Congenital nasolacrimal duct obstruction continues trend for spontaneous resolution beyond first year of life *Nakayama T, Watanabe A, Rajak S, Yamanaka Y, Sotozono C, Br J Ophthalmol* 2019.
6. Expression of prostaglandin E2 receptor 3 in the eyelid epidermis of patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis *Mieno H, Ueta M, Yamada K, Yamanaka Y, Nakayama T, Watanabe A, Kinoshita S, Sotozono C, Br J Ophthalmol* 2019.
7. Human Skeletal Muscle Cells Derived from the Orbicularis Oculi Have Regenerative Capacity for Duchenne Muscular Dystrophy *Yamanaka Y, Takenaka N, Sakurai H, Ueno M, Kinoshita S, Sotozono C, Sato T Int J Mol Sci.* 20 (14): pii: E3456, 2019.
8. Rebamipide promotes lacrimal duct epithelial cell survival via protecting barrier function. *Tanaka H, Nakayama T, Tsukamoto M, Watanabe A, Nakamura T, Yokoi N, Sotozono C, Kinoshita S Sci Rep.* 10 (1): 1641, 2020.
9. A physical biomarker of the quality of cultured corneal endothelial cells and of the long-term prognosis of corneal restoration in patients. *Yamamoto A, Tanaka H, Toda M, Sotozono C, Hamuro J, Kinoshita S, Ueno M, Tanaka M Nat Biomed Eng* 3 (12): 953-960, 2019. (2019-11-05)

10. 先天性眼瞼下垂に対する前頭筋吊り上げ術のMRD-1、自発性瞬目および涙液貯留量への影響。古澤裕貴，渡辺彰英，横井則彦，山中行人，中山知倫，山中亜規子，外園千恵. あたらしい眼科 36 (1): 115-120, 2019.

学会発表（主任研究者）

1. Cultivated Corneal Endothelial Cell Injection Therapy. Shigeru Kinoshita and Tsutomu Inatomi Cornea360, Scottsdale, USA 4.5.2019.
2. Cell based Therapy for Ocular Surface Reconstruction. Tsutomu Inatomi. SingHealth Duke-NUS Surgical & Anaesthesia Congress 2019, Singapore, 9.20.2019
3. Achieving the Best of Both Worlds in the Treatment and Prevention of Ocular Surface Infection. Tsutomu Inatomi. Santen Seminar, Singapore, 9.21.2019
4. Optimizing efficacy & safety in the management of Ocular Infection. Tsutomu Inatomi. Santen Seminar, Malaysia, 9.22.2019
5. Regenerative Medicine - Novel Therapeutic Pathways to Overcome the Challenges of Ocular Surface Reconstruction. Tsutomu Inatomi, Singapore National Eye Center Seminar, Singapore, 9.23.2019
6. Disease-Specific Endothelial Cell Loss Post DSAEK. Tsutomu Inatomi, APSCRS, Kyoto, 10.5.2019
7. New Therapies for Corneal Endothelial Diseases. Tsutomu Inatomi, AAO, San Francisco, USA, 10.14.2019
8. Optimizing efficacy & safety in the management of Ocular Infection. Tsutomu Inatomi, 5th SANTEN EXPERT FORUM at VOS 2019, Vin City, Vietnam
9. Corneal endothelial keratoplasty. Inatomi T. 5th Chulalongkorn Eye Center - Kyoto Prefectural University of Medicine joint meeting, Bangkok, Thailand, 2019-10-31
10. Evolution of cultivated epithelial transplantation in clinical practice. Inatomi T. 1th Chulalongkorn Eye Center - Kyoto Prefectural University of Medicine joint meeting, Bangkok, Thailand, 2020-1-17
11. DMEK のこつと落とし穴、稲富 勉. 第 73 回日本臨床眼科学会、京都、10.25-27.2019
12. 自己免疫関与の角結膜疾患. 稲富 勉. 第 73 回日本臨床眼科学会、京都、10.25-27.2019
13. 結膜嚢再建を目的とした培養口腔粘膜上皮移植術の長期術後成績 駒井 清太郎、稲富 勉 ほか. 第 73 回日本臨床眼科学会、京都、10.25-27.2019
14. 私が薦める MMC 併用翼状片手術. 角膜カンファレンス、東京、2020.2.19
15. 角膜内皮移植術. 稲富 勉. 第 73 回日本臨床眼科学会、京都、2019.10.24-27.
16. 角膜疾患ケーススタディ. 稲富 勉. 第 73 回日本臨床眼科学会、京都、2019.10.24-27

17. 角膜内皮疾患と角膜内皮移植術。 稲富 勉。第 43 回日本眼科手術学会学術総会, 東京, 2020-01-26
18. 角膜内皮疾患と角膜内皮移植術。 稲富 勉。第 43 回日本眼科手術学会学術総会, 東京, 2020-01-26
19. 眼表面疾患の治療戦略。 稲富 勉。 第 43 回日本眼科手術学会学術総会, 東京, 2020-01-26
20. 角膜内皮疾患と新しい治療 眼科 稲富勉 東海角膜クラブ、2019/7/13 静岡
21. コンタクトレンズ角膜感染症 眼科 稲富勉 愛知県眼科医会、2019/9/28 名古屋
22. 知っておきたい角膜疾患と治療 稲富勉 ウェルネスバレー眼科研究会、2019/11/2 金山
23. 角膜と緑内障のいい関係と難しい関係。第 3 回ミケルナ発売記念講演会、2019/11/9 京都
24. 知っておきたい角膜疾患と治療 稲富勉 第 50 回東海北陸ブロック講習会プログラム 2020 年 1 月 19 日 津
25. 知っておきたい角膜疾患と治療 稲富勉 令和 2 年度医療機関眼科検診講習会、2020/2/6 豊橋
26. 知っておきたい角膜疾患と治療 稲富勉 第 9 回 AAC の会、2020/2/5 名古屋
27. 知っておきたい角膜疾患と治療 稲富勉、第 9 回おおしま眼科クリニック眼科勉強会 2020/2/8 高槻 (大阪)

学会発表 (分担研究者)

1. A Non-Invasive Physical Biomarker for the Evaluation of Corneal Endothelial Cells. Hiroshi Tanaka et al. ARVO 2019, Vancouver, Canada 5.3.2019.
2. Panoramic view of human corneal endothelial cell layer observed by a slit-scanning wide-field contact specular microscope. Tanaka H 5th Chulalongkorn Eye Center - Kyoto Prefectural University of Medicine joint meeting, Bangkok, Thailand, 2019-10-31
3. Comparative Analysis of the Outcomes of Orbital Blowout Fracture Surgery in Children and Adults. Yamanaka Y , Nakayama T , Sotozono C . AAO 2019, San Francisco, USA, 2019-10-12
4. Assessment of the Kinematic Features of Spontaneous and Voluntary Blinks in Patients with Parkinson Disease . Yamanaka Y , Watanabe A , Suzuki K , Toyoda H , Sotozono C , Kinoshita S AAO 2019, San Francisco, USA, 2019-10-12

5. A Non-Invasive Physical Biomarker for Evaluation of Corneal Endothelial Cells .  
Tanaka H , Yamamoto A , Toda M , Sotozono C , Kinoshita S , Hamuro J , Ueno M ,  
Tanaka M. ARVO 2019 Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2019-04-29
6. 山中行人, 渡辺彰英, 木村直子, 福岡秀記, 水野敏樹, 近藤正樹, 鷺見幸彦, 鈴木一  
隆, 豊田晴義, 外園千恵, 木下茂. 瞬目高速解析装置を用いた健常者とパーキンソン  
病患者の随意性瞬目の比較. 第123回日本眼科学会, 東京, 2019. 4. 21.
7. 6. 山中 行人. 上達への近道! 眼形成手術の基本手技プラス α 2020 (インストラクシ  
ョン) 第43回日本眼科手術学会学術総会, 東京, 2020-01-26

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし