

LABORATORY FOR RETINAL REGENERATION

ANNUAL REPORT 2016

網膜再生医療研究開発プロジェクト 2016年度研究成果報告書

ごあいさつ

いつも網膜再生医療研究にご理解とご支援をいただき、誠にありがとうございます。これまで、多くの方々の応援や協力に支えられ、20年以上を費やしてきた再生医療研究もおかげさまで臨床研究を行うところまで進み、治療法の確立に突き進んでいます。

次のステップとして、再生医療と対を成すと考えているロービジョンケアを広め、見えない、見えにくい人の就労支援や視覚障害に対する意識変革を行うために必要となるisee!運動を広めていくことが重要だと考えています。私たちが行なうiPS細胞を使った再生医療とロービジョンケアの融合、これこそが本当に患者さんを救う真の再生医療の完成であると確信しています。

昨年行われたパラリンピックの閉会式で、障害が不自由なものとしてだけでなく才能や人格として表現されているのを見て、時代はすでに障害に対する偏見や誤解に満ちた時代から真の共生、インクルーシブの時代へと変わりつつあると感じました。

私たちが目指す人生のゴールは一本道でなく、また、目指すべきゴールも人それぞれ多様です。私たちは常に他の人ではなく自分自身が決めたゴールに向かえばよいのです。迷ったり、回り道をすることがあるかもしれませんが、また、思った通りに物事が運ばないことも多くあるかもしれませんが、着実に一步を重ねていけば自分自身が決めたゴールに到達するはずです。

2017年秋には基礎研究から、応用研究、臨床研究、治療、そしてロービジョンケア、就労支援へと途切れることのないビジョンケアを実践する場として神戸アイセンター（仮称）がオープンします。

最高のケアを提供することは、私一人の力だけでは難しいと思いますが、協力・協働し、くださるみなさんと一緒に、私たちが目指すゴールの実現に向けて歩み続けたいと願っています。どうぞ、これからもご支援・ご協力をよろしくお願いいたします。

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター
網膜再生医療研究開発プロジェクト

プロジェクトリーダー 高橋 政代



iPS細胞を用いた臨床研究について

2014年9月、私たちは世界に先駆けて、iPS細胞から作り出した網膜の細胞を、そのご本人に移植する手術を実施しました。そして2017年3月、今度は他人のiPS細胞から作り出した網膜細胞の移植手術を行いました。

私たちは網膜機能の再生を目指し研究を進めています。その最初の一步として、「iPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)細胞移植」の臨床研究を行っています。この研究は、ご高齢の方に多い眼の病気のひとつである「滲出型加齢黄斑変性」の患者さんを対象に、iPS細胞から作製したRPE細胞を網膜の下に移植することにより、視機能を維持、改善する新たな治療法の開発を目指すものです。

2014年に移植を受けた最初の患者さんについては、細胞の腫瘍化など安全性上の問題は起きていません。視力の大幅な回復などの効果はみられませんが、視力の低下は抑えられており、経過は順調です。この患者さんについては、ご本人の皮膚の細胞からiPS細胞を作り出し、それをRPE細胞に変化させて移植する「自家移植」を行いました。この方法は、自分の細胞を用いるため拒絶反応が起こりにくいという利点がありますが、一人ひとりiPS細胞を作るため、大変な時間と費用がかかります。

そのため、今後はより多くの患者さんに、早く治療を届けることを目標として、京都大学iPS細胞研究所と協力し、あらかじめ作っておいた、拒絶反応を起こしにくい特殊なiPS細胞を利用する「他家移植」を進めています。2017年3月に一人目の患者さんへの移植を行いました。拒絶反応が起きないかなど、経過を注意深く観察しながら、さらに研究を進めてまいります。

臨床研究とは

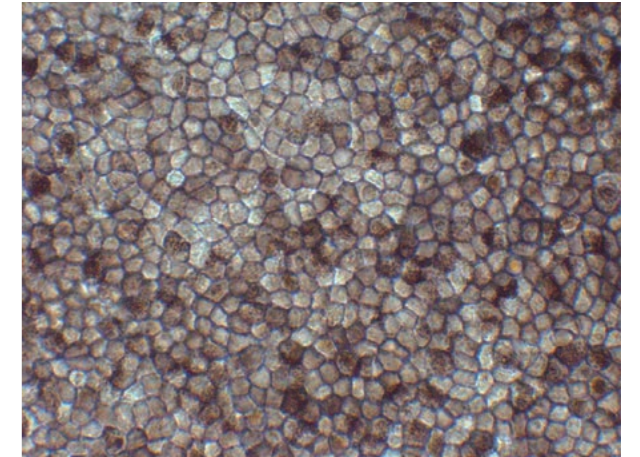
新しい治療法が一般的な治療法として認められるためには、その治療法に効果があり、安全であることを確かめる必要があります。そのためにいろいろな試験をします。多くの場合は動物で試験を行った後に、人を対象とした試験へ、段階を踏んで進めていきます。このような、人を対象とする試験を「臨床研究」と言います。臨床研究は、通常の治療とは異なり、新しい治療法の効き目や安全性を調べる研究的な側面をもちます。現在、病気や怪我をした時にさまざまな治療を受けることができるのは、過去に行われた臨床研究に参加していただいた患者さんの協力によりもたらされたものです。

iPS細胞とは

皮膚や血液などの体細胞に、いくつかの因子（遺伝子）を入れることによって作り出された、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力（多能性）と、ほぼ無限に増殖する能力を持った、人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell）のことです。2006年に、京都大学の山中伸弥教授が世界で初めて作製に成功しました。

網膜色素上皮（RPE）細胞とは

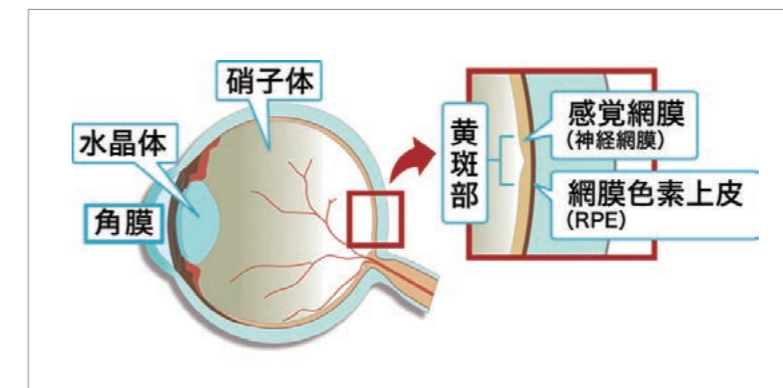
網膜の外側にあり、網膜を保護する役割を持つ細胞です。RPEの機能が低下すると、網膜が弱って視力、視機能が低下します。私たちは、iPS細胞から、生体から得られるものと同等の機能を持つRPEを作り出すことに成功しており、動物実験によりそれが生体内で機能すること、腫瘍化など安全性面で問題がないことを確認しました。



RPE細胞の写真

加齢黄斑変性とは

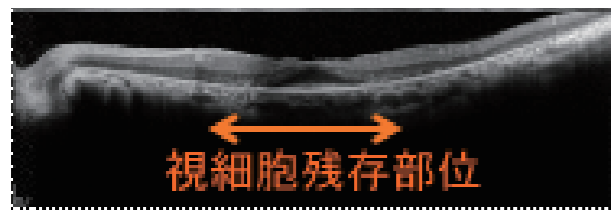
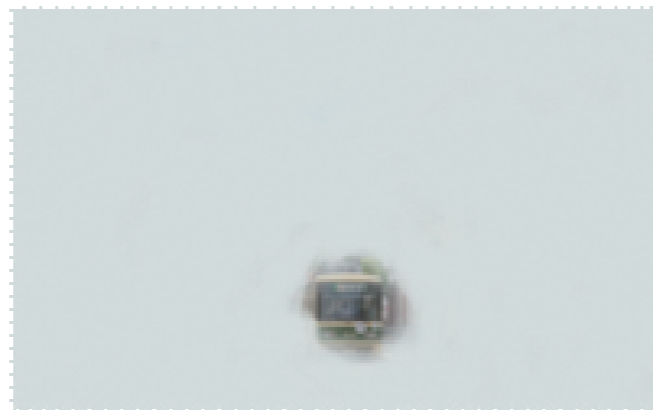
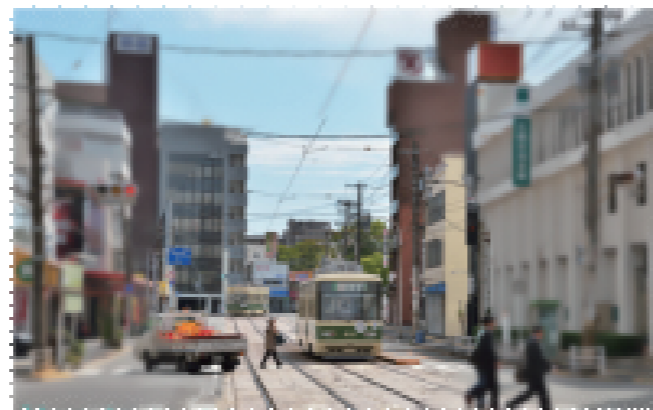
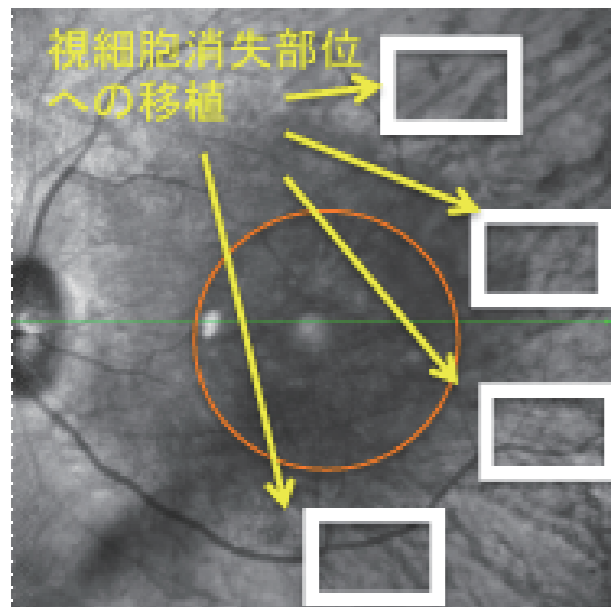
加齢に伴って発症する網膜の中心部分（黄斑）の変性で、主な原因はRPEの老化（機能低下）によるものと考えられています。加齢黄斑変性のうち、日本人に特に多い滲出型加齢黄斑変性は、RPEの下から異常な血管が生えてきて網膜がダメージを受けるもので、現在の治療法としては、血管ができるのを抑える薬の眼球注射（アイリーア、ルセンティスなど）が行われています。これは初期の症例には有効ですが、症状が進んだ場合には効果は低く、視機能を維持・回復させるためには、網膜を保護するRPEの再建が必要です。



眼の構造

視細胞移植研究について

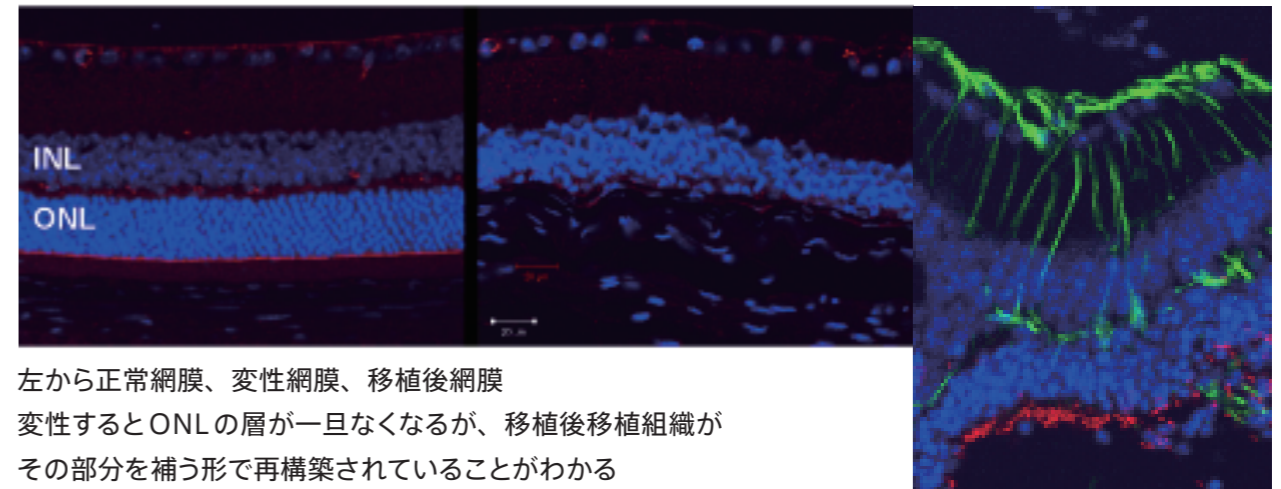
網膜色素変性は日本では約3000人に1人とされている遺伝性の変性疾患で、視細胞の中でも桿状細胞といわれる、特に暗いところで光を感じる細胞が変性して失われていきます。なので、最初は夜盲症といって暗いところでものが見づらかったり、進行とともに視野が狭くなって真ん中の部分しか見えない状態となっていきます(図)。私たちはこういった変性疾患を対象としてiPS細胞から作った網膜組織を変性した網膜の下に移植して、光を感じなくなった部位が再び光や物の形がわかるようになるような治療を目指して研究しています。下の図では、中央の部分だけ視細胞が残っていますが(黄色丸、断面図矢印の領域)、その周りの白い枠で示したような部位に視細胞移植をすることによって、少し視野が広がったり、暗いところで光がわかったり、といった効果が期待できる可能性があります。また、このように周りから失われていく細胞を進行途上で補ってやると、真ん中の「視力」に一番関係する大事な部分の変性を遅らせる効果も期待できる可能性があります。最近マウスを使った研究で、実際にiPS細胞から分化した視細胞を移植することにより、光がわからなかったマウスが光がわかるようになることを報告しました。現在ヒトのiPS細胞でも同様な効果が得られるかどうかの確認と共に、ヒトでの応用を目指して準備を進めています。



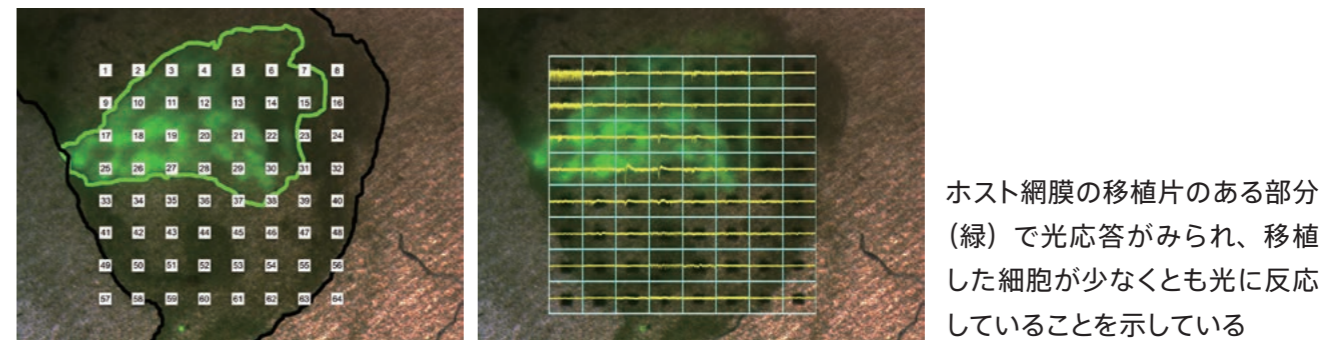
上：正常の人 下：網膜色素変性の人の視野

2016年度の研究成果と今後の取り組み

網膜の断面図をみると、変性疾患では次の図のように「視細胞」(ONL)の層がなくなっていきます。ここに、移植した組織が「層構造をもって生着すること」がマウスの実験でわかりました。



また、マウスの実験ではホストの神経細胞が移植視細胞とシナプス結合し、生着した移植視細胞が光に反応すること、そのシグナルがホストの神経細胞にも伝わっていること、さらに行動解析によって、実際に移植後のマウスが光を感知するようになる、ということを確認し、報告しました。



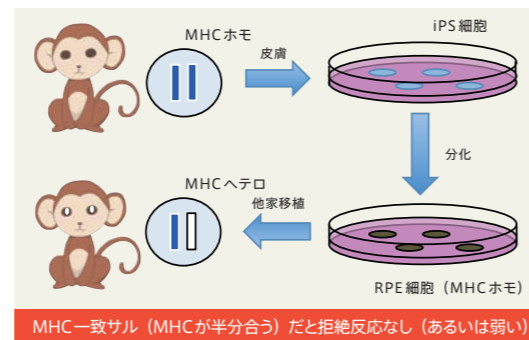
また、マウスだけでなく、ヒトのESやiPS細胞からも同様の移植用の網膜組織が作れることや、これらの組織が移植後きれいに分化成熟した視細胞になることも確認しています。

現在は、マウスでのこれまでの研究をもとに、ヒトの移植組織を用いても同様に移植後の視機能の解析を進めると同時に、臨床応用にむけての安全性試験に着手しました。さらに、よりよい視機能の再建をめざして移植片の改良の可能性についても研究をすすめています。

網膜炎症プロジェクトについて

網膜細胞移植（他家移植）に向けた取り組みについて

ヒト白血球抗原（MHC）がホモのiPS細胞で作製した網膜細胞（RPE細胞）をMHCが合う型の他人へ移植すれば炎症（拒絶反応）が抑えられる。



サルを用いた動物実験

- ヒト白血球抗原 (MHC) がホモのiPS細胞から網膜細胞 (RPE細胞) を分化誘導
- MHC抗原が合う別のサルの網膜下へ移植 (他家移植)
- 免疫抑制剤を使用しなくても網膜の炎症 なし → 拒絶反応なく、移植細胞が生着
- iPS細胞を自家移植で行う場合、コストが高く、培養期間が長いという問題がある
- iPSバンクを作製してそのバンクからMHCが合う細胞を移植で利用すればコスト、時間を大幅に削減できる

上記の結果を踏まえて、2017年3月に加齢黄斑変性患者へiPS細胞から作製した網膜の細胞（RPE細胞）の他家移植を世界で初めて行った

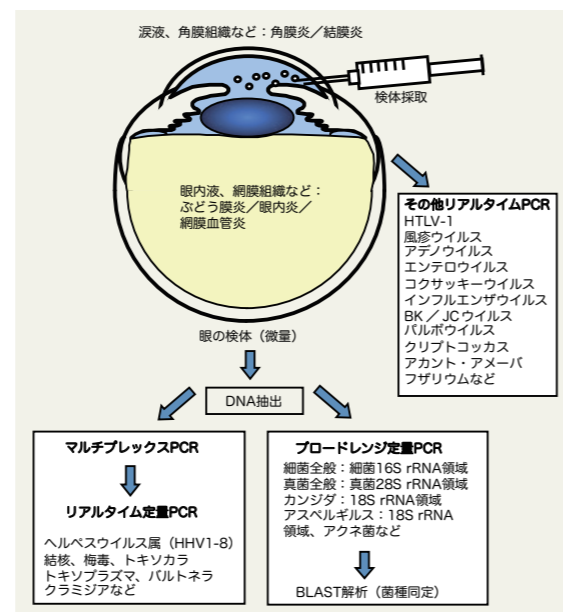
平成29年度の研究成果目標と今後の取り組み — 上記臨床試験の成功を目指す。

眼感染症・ぶどう膜炎の新しい診断検査について

眼局所検体を用いて眼感染症を網羅的・包括的に検査する画期的な診断法

- 1) マルチプレックスPCR (多項目迅速PCR) & 定量リアルタイムPCR
- 2) ブロードレンジ定量PCR (細菌種、真菌種全般遺伝子検査)

- 眼感染性には、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫など多種多様な病原菌が関与
- 近年、分子生物学の検査技術の進歩により多くの症例で診断がつくようになった
- 眼感染性の炎症の病態は実際は複雑で、症例によっては複数の病原菌が関与している可能性あり
- マルチプレックスPCRの眼感染症検査はスクリーニング検査としてその診断に有用
- ブロードレンジPCRは細菌種、真菌種全般の遺伝子を同定する検査で有用



平成29年度の研究成果目標と今後の取り組み — 全国の大施設でこの共同研究を行い、先進医療申請を目指す。

遺伝子診断について

網膜再生医療研究開発プロジェクトでは網膜変性疾患（主に網膜色素変性）の患者さんの遺伝子診断を行っています。網膜色素変性は遺伝子の変化が原因で起こる病気です。まだまだ原因となる遺伝子が全て解明されたわけではありませんが、現在までに60～70遺伝子が報告されています。当チームでは患者さんにより良い医療を提供するため、外来で運用可能な遺伝子診断・遺伝カウンセリングシステムの構築と実施を目指しています。

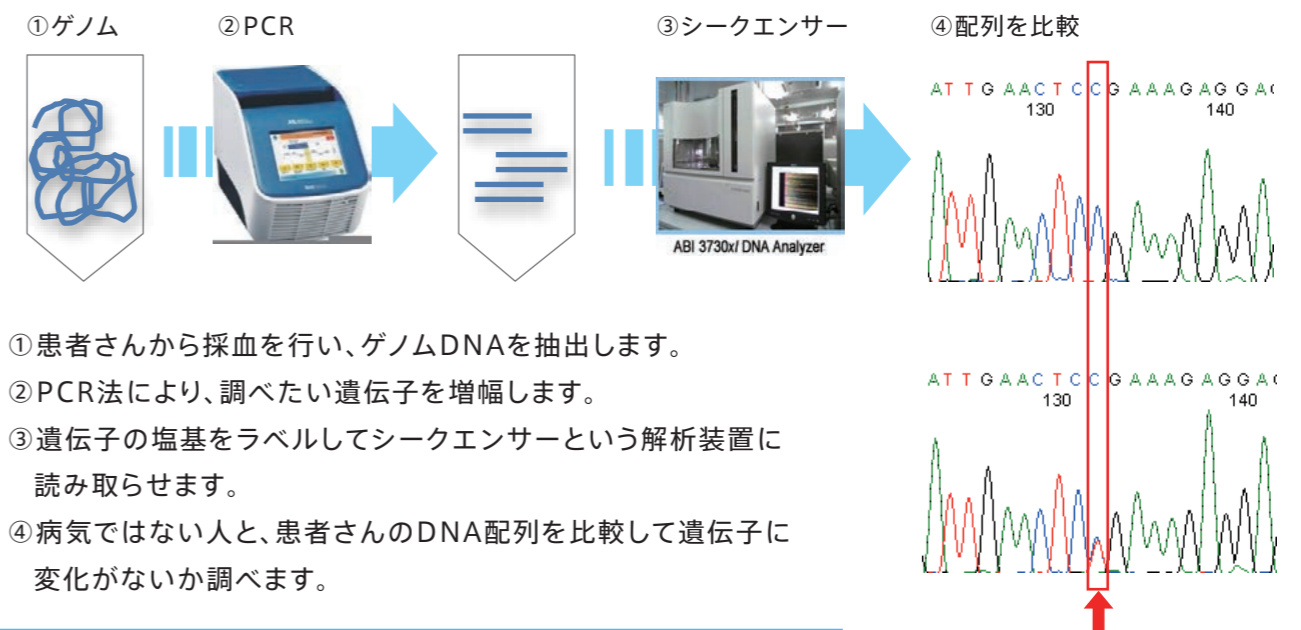
また、これまでにわかった原因遺伝子の解析結果と患者さんの臨床情報を適切に管理するためのデータベースを構築しています。こうした情報を解析し、原因遺伝子別の頻度、病気の進み方や症状の差、遺伝子診断法の確立、さらには、新しい治療法の研究や、適した治療薬の選択に役立てることを目指しています。

同時に、遺伝子の変化が原因と考えられていることから「遺伝」がかかわります。そのかかわり方は様々で、子どもに必ず遺伝するというものではありませんし、網膜色素変性の半分近くの方は親族にまったく同じ病気の方がおられない孤発例です。遺伝子診断の結果は、遺伝のパターンが予測される結果でもありますので、患者さんやそのご家族にとって大きな意味を持つことがあります。病気のご理解とご心配を含め、慎重な検討を必要とすることもあり、遺伝カウンセラーと一緒に、検査が患者さんやご家族にとってどういう意味を持つかを検討するための「遺伝カウンセリング」という場を設けています。

私たちの取り組み～専門施設と共同での遺伝子診断システムの構築～

私たちは、全国の病院・研究機関の網膜変性疾患の患者さんの遺伝子診断を行うと同時に、患者さんへの遺伝カウンセリングを行っています。最先端の遺伝子解析技術を有する研究施設と共同で研究することにより確実であり、コスト面でも普及可能となるよう検討を重ねてきました。今後は我々の遺伝子診断・カウンセリングシステムを臨床応用していくことを目指しています。

遺伝子診断はどのような方法で行われるのか？



- ①患者さんから採血を行い、ゲノムDNAを抽出します。
- ②PCR法により、調べたい遺伝子を増幅します。
- ③遺伝子の塩基をラベルしてシーケンサーという解析装置に読み取らせます。
- ④病気ではない人と、患者さんのDNA配列を比較して遺伝子に変化がないか調べます。

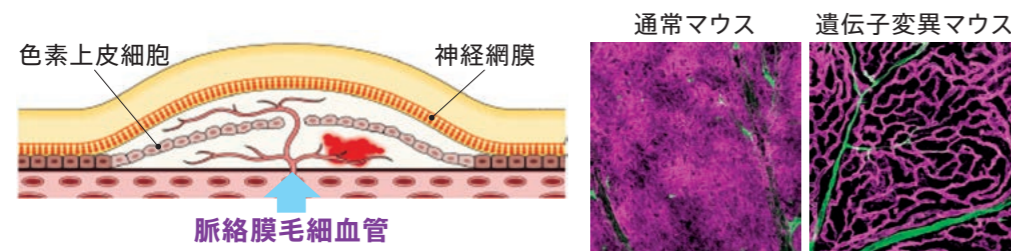
網膜変性疾患の病態の解析と創薬研究について

私たちはiPS細胞から作製した網膜組織の移植による網膜機能再生の研究を進めると共に、モデル動物や患者さん由来iPS細胞を用いて病変に至る仕組みを明らかにする研究を進めています。また、症状の進行を未然に防ぐための薬剤の探索研究を進めています。

モデル動物には、対象の網膜変性疾患と同様の病態を示す動物を用いて、病変に至るまでの網膜の変化を調べます。例えば、加齢黄斑変性では色素上皮細胞層の裏側に走行する脈絡膜毛細血管の変容により網膜が障害を受けて失明に至りますが、変性の起点となる脈絡膜毛細血管の発達・維持をコントロールする仕組みはよく分かっていません。私たちは、通常のマウスと比べて脈絡膜毛細血管の形成能力が低い遺伝子変異マウスを発見しました(図1)。このマウスは高齢になると加齢黄斑変性の病状が現れるため、変性症状が現れる前の網膜細胞の変化の解析を進めています。

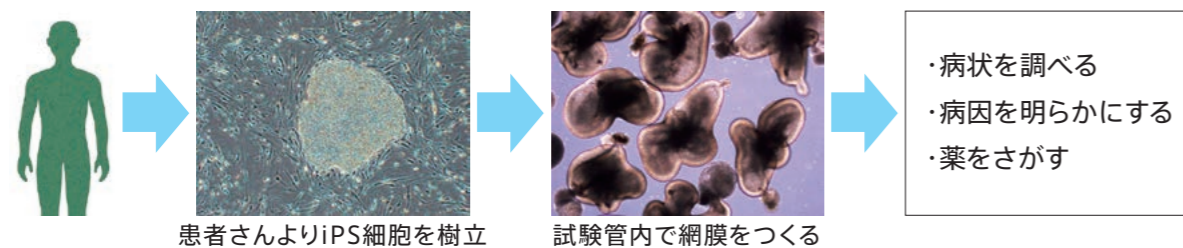
患者さん由来iPS細胞は、先端医療センター・神戸市立医療センター 中央市民病院や神戸大学・東北大学など他研究機関の患者さんにご協力いただき、網膜変性疾患iPS細胞を樹立しています。これらのiPS細胞より網膜組織(神経網膜・色素上皮細胞)を作製し、健常者iPS細胞由来の網膜組織と比較することにより、それぞれの網膜変性疾患における病変に至る仕組みを明らかにする研究を進めています(図2)。また、症状の進行を抑制する薬剤やサプリメントの探索も進めています。

図1



加齢黄斑変性では、色素上皮細胞層の裏側の脈絡膜毛細血管の異常により網膜が障害されます。私たちは加齢黄斑変性に至る病因を明らかにするため、脈絡膜毛細血管の形成能力が低い遺伝子変異マウスの解析を進めています。

図2



網膜変性疾患の患者さん由来のiPS細胞から作製した網膜組織は、患者さんと同様の網膜変性の症状を示すことが予想されます。私たちは、網膜組織を用いて病状に至る仕組みを明らかにし、症状を防ぐ薬を探す研究を進めています。

2017年度の研究成果目標と今後の取り組み

加齢黄斑変性様の症状を示す遺伝子変異マウスの解析を進め、脈絡膜毛細血管の維持に受容な因子の解析を進めていく予定です。また、網膜疾患患者由来iPS細胞から作製した網膜組織による試験管内での病態の再現と、病態を抑制するための化合物の探索を進めていく予定です。

眼科機能解析・遠隔ロービジョンケアについて

眼科機能解析

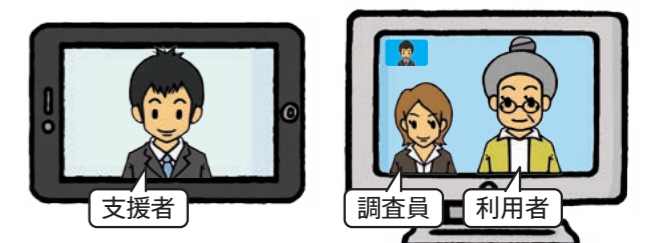
視覚が再建された患者さんの視機能評価は、従来の視力・視野検査では不十分な場合が多く、0.01前後の視力の精査・視覚探索のための眼球運動とこれに関連する視野検査・視力視野以外の視機能検査が必要になることが想定されています。そのため、私たちはこれらについて情報収集をはかるとともに、新たな検査法についても開発を進めています。たとえば、読み速度を測定することが、視覚に障害を負った方の生活に有効なアドバイスを行う上でとても重要だと言われていたのですが、従来の読み速度を測定する装置では、視力が0.01程度まで低下した場合、精度良く測定することは困難です。そこで、我々は従来検査よりも低視力の患者さんに対応可能な読書評価法を開発しました。これは、従来から定評のある読書評価法「MNREAD-J」の3文字版です。原法では、30文字からなる文章をできるだけ速く読むことで、読書速度を測定しますが、3文字版では、同じ画面により大きな文字が呈示可能となり、これまで測定できなかった低視力の方に対しても活用可能となります。また、私たちはそれ以外にも、眩しさに関連する視覚のダイナミックレンジを測定する方法や眼球運動から視野を推定する方法についても検討を始めているところです。



加齢黄斑変性患者に適した読書評価法の開発

遠隔ロービジョンケア

活用可能な視覚を保有していても、その使い方がわからずにいるロービジョンの方を対象とする支援が広がってきています。このような支援は、ロービジョンケアと呼ばれています。ロービジョンと全盲の境界は曖昧ですので、ロービジョンケアは、視覚障害者支援を含む概念としても通用します。これは、従来から、視覚障害者のための社会福祉施設を中心に行われていましたが、その利用には身体障害者手帳が不可欠でした。近年、手帳の所持にかかわらず眼科での支援が各地で行われるようになりました。しかし、そういった福祉施設や眼科医療機関は全国に数多くあるわけではありません。しかも、視覚に障害を負った方は、どこへでも一人で行けるわけもなく、なかなかそのサービスを受けることができません。このように物理的には近所にも、実質的には遠隔地というのが視覚障害者の実態なのです。そこで、私たちは最近のIT機器の発展に伴って一般に使用されるようになってきたテレビ電話のアプリを使用して、地元で当事者に直接関わる支援の方を調査員として、遠方の福祉施設や眼科医療機関の専門家を支援者として彼らを繋ぐことで、遠隔ロービジョンケアの実施可能性を模索する研究を行っています。そして、私たちはこのような遠隔のケアシステムを、相談業務だけでなく、日常のちょっとした行動サポートに活用できないかとも考え、さらには、他人が関与せずともAIのできる範囲はどこまでかを究めていくことを視野に入れた技術開発にも手をつけ始めています。

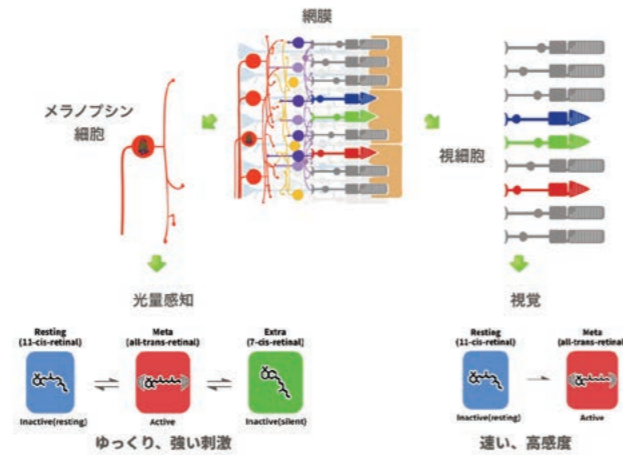


ICTを活用した寡少専門家による地域・在宅ロービジョンケア

メラノプシンプロジェクト・光リハビリプロジェクトについて

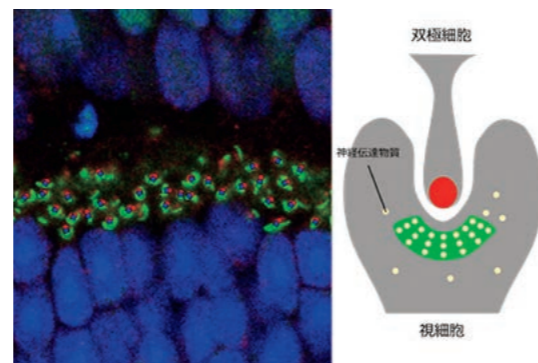
メラノプシンプロジェクト

哺乳類は光受容に特化した視細胞でモノを見ます。長らく視細胞のみが網膜で光反応すると考えられていましたが、2000年頃から新規の光反応性細胞があることがわかってきました。これらの細胞はメラノプシンと呼ばれる光反応性のタンパク質を発現し、従来の視機能とは少し異なる光応答を担うことがわかってきています。例えばメラノプシン細胞は光による概日リズムの調節や瞳孔反射などのいわゆる非視覚機能を担うことが知られています。最近ではさらに睡眠や気分さらには学習にも影響するという報告もあります。我々はメラノプシンの光反応特性を解析し、メラノプシンに特異的な新たな光反応機構を発見しました。メラノプシンは特に強い光刺激あるいは持続性の光刺激での応答に適していることが分かりました。視覚機能では動いているものを感知するため「光の変化」を検出することが重要ですが、非視覚機能では逆に細かい光変化に惑わされず全体的な光量を検出するためだと考えています。我々はさらにメラノプシンの光反応特性を解析し異なる光環境におけるメラノプシンの反応を予測するモデルを作っています。現代人は人工的な光に囲まれた環境で生活していますが、実はこのような光刺激はメラノプシンを介して思わぬ副作用を持っていることが懸念されています。メラノプシンの光反応を理解することでこれまで知られていなかったこのような光による作用を理解し、また非視覚機能も考慮した光環境作りに役立てていきたいです。



光リハビリプロジェクト

我々は視細胞移植による変性網膜の視機能再生を目指して研究を続けています。すでに移植片が宿主と繋がることは示していますが、今後はその効果、効率が視機能再生の大きな課題となります。移植片が機能を発するには神経細胞と神経細胞の接続であるシナプスを形成しなければなりません。そこで移植片と宿主の「繋がり」を評価するため、従来人によって数えられていたシナプスを定性的そして客観的に定量する手法を開発しました。図はシナプスの模式図及び実際に測定した画像データを示します。緑、赤の点は神経シナプスを検出した点です。またこの手法を使って網膜の発生における光の効果を検証しました。その結果発生途中の視細胞のシナプスは光刺激に影響されている可能性があることがわかりました。網膜の発生と移植片の定着は、両者とも視細胞が成熟し下流の細胞と繋がるといふ点で似ていると言えます。移植網膜でも光を効率的に使えば、非侵襲的に視機能の回復を促すことができるかもしれません。



冬眠の臨床応用について

冬眠は動物の基礎代謝が著しく下がった状態で、代謝が通常の1%程度まで低下します。このような能動的低代謝を臓器保存に応用する研究を行っています。

基礎代謝とは

哺乳類は体温を一定に保つために全身の細胞で酸素を消費しながら熱を作っています。生命機能を維持するために最低限必要な代謝を基礎代謝と呼びます。

能動的低代謝とは

一部の哺乳類は冬期や飢餓などエネルギー源が乏しくなったときに基礎代謝をさらに下げて生き残るといった戦略を取ります。この故意に省エネ状態に入ることによって冬眠(数ヶ月)あるいは休眠(数時間)と呼びます。

代謝を下げることのメリットとデメリット

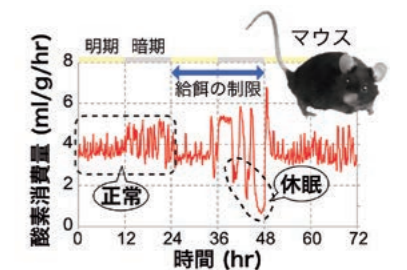
基礎代謝を下げることで必要な酸素や栄養分が著しく減るので、食べ物などがなくても生き延びる可能性が高まります。一方で、基礎代謝が低下するために体温の維持ができず、体が動かなくなるため、他の動物から捕食されやすいという難点もあります。

冬眠の臨床応用

幹細胞から分化させた組織や臓器も生きているので代謝を保つためには栄養や酸素を供給し続ける必要があります。そのため維持費がかかります。そこで、私たちは冬眠の原理を応用し、臓器の基礎代謝を安全に下げる研究を行っています。このことで、臓器・組織の維持費が安くなり、再生医療の普及が加速すると考えているからです。冬眠の臨床応用は臓器保存に留まりません。重症患者の搬送や、全身麻酔の安全化、あるいは病的肥満の新治療など、様々な医療分野で応用が期待されます。

実験でわかったこと

冬眠動物は入手困難であることや遺伝子の情報が乏しいことから研究対象として様々な問題を抱えています。そこで私たちは、これらの問題点がクリアされているマウスを実験対象として用いて低代謝の研究を行っています。その第一歩として、マウスの休眠を安定的に誘導する方法を確立し、さらに実験によって冬眠動物と共通のメカニズムを共有している可能性があることを突き止めました。



今後の取組

マウスを使って休眠のメカニズムを明らかにすることで、冬眠や休眠を行わない人間に何が不足しているのかを調べていきます。そして、足りないものを外部から補充することで、人間の組織や臓器を低代謝状態に誘導することを目指します。

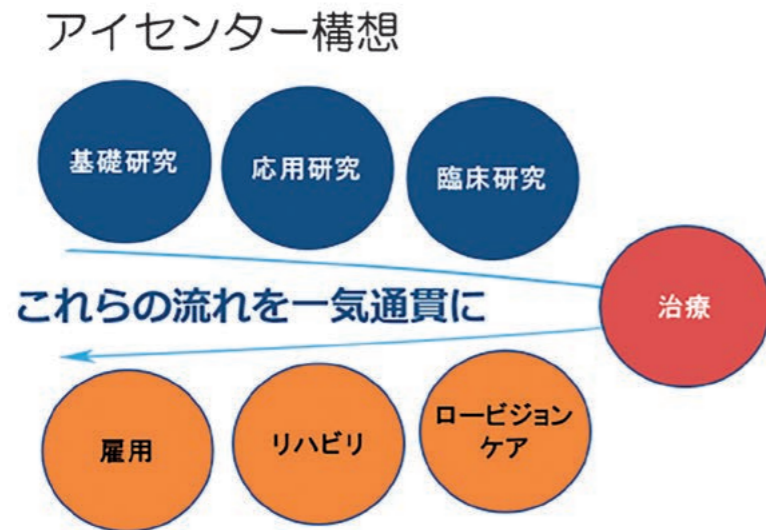


神戸アイセンター構想 ～すべての人のNEXT VISIONを実現するために～

2017年秋（予定）、ポートアイランド（神戸市中央区）に神戸アイセンター（仮称）がオープンします。

2013年から自家iPS細胞を使った臨床研究がスタートし、2017年には他家iPS細胞を使った臨床研究が行なわれるなど、再生医療研究は順調に進んでいます。

そして、基礎、応用、臨床研究の先にある治療の次に、さらに私たちが目指すのは、再生医療を補完し、再生医療によって向上する視機能を最大限に活かすロービジョンケアへつなぐことです。そこで、リハビリや就労支援といった出口まで一元的に情報提供を行うために神戸アイセンターが必要だと考えています。



延床面積約8,000平米、7階建ての神戸アイセンターでは、理化学研究所の網膜再生医療研究開発プロジェクトが網膜再生医療研究を行うだけでなく、眼科の専門病院である神戸市立神戸アイセンター病院が診療を行い、そして、ロービジョンケアに関する様々な情報を提供する情報コンシェルジュが常駐するビジョンパークができます。

まさに神戸アイセンターでは理想のビジョンケアが実現すると言えます。

また、神戸アイセンターでは、患者さんはもちろんのこと、そのご家族や見えない・見えにくい人、支援者、医療従事者、福祉や教育関係者、企業といった様々な領域を超えた人々のつながりが生まれます。

私たちはすべての人のNEXT VISION（夢）実現を支援するために、最新で安全な治療、役立つ情報の提供、未来を拓く教育や訓練など、種々のニーズに対応し、アカデミア、医療、産業を融合し、研究からのイノベーションと事業化、進歩的な医療を神戸アイセンターから実現していきます。



論文

- Iwasaki Y, Sugita S, Mandai M, Yonemura S, Onishi A, Ito S, Mochizuki M, Ohno-Matsui K, Takahashi M. Differentiation/Purification Protocol for Retinal Pigment Epithelium from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells as a Research Tool. PLoS One. 2016, 11(7):e0158282.
- Fujii M, Sunagawa GA, Kondo M, Takahashi M, Mandai M. Evaluation of micro Electroretinograms Recorded with Multiple Electrode Array to Assess Focal Retinal Function. Sci Rep. 2016, 6:30719.
- Iraha S, Hirami Y, Ota S, Sunagawa GA, Mandai M, Tanihara H, Takahashi M, Kurimoto Y. Efficacy of valproic acid for retinitis pigmentosa patients: a pilot study. Clin Ophthalmol. 2016, 10:1375-84.
- Sugita S, Iwasaki Y, Makabe K, Kamao H, Mandai M, Shiina T, Ogasawara K, Hirami Y, Kurimoto Y & Takahashi M. Successful transplantation of retinal pigment epithelial cells from MHC homozygote iPS cells in MHC-matched models. Stem Cell Reports. 2016, 7(4):635-648.
- Sugita S, Iwasaki Y, Makabe K, Kimura T, Futagami T, Suegami S & Takahashi M. Lack of T-cell response to iPS cell-derived retinal pigment epithelial cells from HLA homozygous donors. Stem Cell Reports. 2016, 7(4):619-634.
- Sunagawa GA, Takahashi M. Hypometabolism during Daily Torpor in Mice is Dominated by Reduction in the Sensitivity of the Thermoregulatory System. Sci Rep. 2016, 6:37011
- Mandai M, Fujii M, Hashiguchi T, Sunagawa GA, Ito S, Sun J, Kaneko J, Sho J, Yamada C, Takahashi M. iPSC-derived retina transplants improve vision in rd1 end-stage retinal degeneration mice. Stem Cell Reports. 2017, 8(1):69-83.
- Kamao H, Mandai M, Ohashi W, Hirami Y, Kurimoto Y, Kiryu J, Takahashi M. Evaluation of the Surgical Device and Procedure for Extracellular Matrix-Scaffold-Supported Human iPSC-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Sheet Transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017, 58: 211-220.
- Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, Takahashi M, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. N. Engl. J. Med. 2017, 376(11):1038-1046.
- Nakano S, Sugita S, Tomaru Y, Hono A, Nakamuro T, Kubota T, Takase H, Mochizuki M, Takahashi M, Shimizu N. Establishment of Multiplex Solid-Phase Strip PCR Test for Detection of 24 Ocular Infectious Disease Pathogens. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017, 58(3):1553-1559.

雑誌・書籍

- 万代道子・松山オジヨス武、光と生命の事典、「網膜再生」（万代）・「視感度曲線」（松山）、朝倉書店、2016
- 高橋政代・万代道子、Bio Clinica、「網膜における再生医療」、北隆館、vol.31 2016
- 万代道子、Clinical Neuroscience、「網膜変性疾患に対するiPS細胞由来網膜移植」vol.34、中外医学社、2016
- 高橋政代・平見恭彦・万代道子、眼科臨床エキスパート「網膜変性疾患診療のすべて」、「細胞治療と再生医療」（高橋・平見）「網膜変性疾患に対するiPS細胞を用いた再生治療」（万代）、医学書院 2016
- 杉田直、眼科診療マイスター：診察と検査、H.ぶどう膜炎・5.検体検査（前房水、硝子体生検）、メジカルビュー社、244-247、2016.
- 杉田直、月刊糖尿病：iPS細胞を用いた網膜疾患に対する再生医療開発、医学出版、8: 60-67、2016.

総説

- 万代道子・白井博志 Retinal regeneration by transplantation of retinal tissue derived from human embryonic or induced pluripotent stem cells, Inflammation and Regeneration, 36:2 DOI: 10.1186/s41232-016-0004-7, 2016

学会

- [Safety issue about cell therapy using iPS cells] 高橋政代 ゲノムアーカイブ国際シンポジウム、2016/04/02
- [Application of iPS cells to retinal diseases] 高橋政代 国際人類遺伝学会、2016/04/06
- 「ぶどう膜炎におけるトランスレーショナルリサーチ-網膜色素上皮iPS細胞移植の現状」杉田直、第120回日本眼科学会総会 2016/04/07
- 「羞明と大脳皮質との関係」仲泊聡、第120回日本眼科学会総会シンポジウム14 高次脳機能からみた眼疾患、2016/04/08
- 「実験的自己免疫ぶどう膜炎における網膜マイクログリアのシクロオキシゲナーゼ-1発現の解析」眞壁健一、杉田直、高橋政代、第120回日本眼科学会総会 2016/04/10
- 「眼局所検体を用いた眼感染症網羅的PCR strip検査の検証」杉田直、實野阿佑美、井関恭子、高橋政代、外丸靖浩、清水則夫、高瀬博、中野聡子、第120回日本眼科学会総会、2016/04/08
- 「マウスiPS細胞より分化した3次元網膜におけるサプリメントの視細胞保護効果の検討」伊藤晋一郎、大西暁士、高橋政代、児玉徹也、角谷俊文、第120回日本眼科学会総会 2016/04/10
- 「神経網膜由来のレチノイン酸による脈絡膜発達制御機構」後藤聡、大西暁士、伊藤裕美、坂口裕和、西田幸二、高橋政代、第120回日本眼科学会総会 2016/04/10
- [Transplantation of Autologous induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cell Sheets for Exudative Age Related Macular Degeneration: A Pilot Clinical Study.] Yasuo Kurimoto, Michiko Mandai, Sunao Sugita, et al. ARVO2016. 2016/05/01
- [Neural retina-derived retinoic acids control choroidal vascular development] 後藤聡、4th Senju Ophthalmic

Researchers Meeting、2016/05/01

11. [Increasing the population of retinal ganglion-like cells among retinal cells differentiated from mouse ES cells using 3D culture method] 伊良波諭、万代道子、谷原秀信、高橋政代、ARVO2016、2016/05/05
12. [Neural Retina-derived Retinoic Acids Control Choroidal Vascular Development.] 後藤聡、大西暁士、伊藤裕美、坂口裕和、西田幸二、高橋政代、ARVO2016、2016/05/01
13. [Culture of retinal ganglion cells (RGCs) purified from 3D retinal organoids differentiated from human induced pluripotent stem (iPS) cells] Wataru Kobayashi, Akishi Onishi, Yuji Takihara, Masaru Inatani, Toru Nakazawa, Masayo Takahashi、ARVO2016、2016/05/05
14. 「iPS細胞を用いた再生医療」高橋政代 第33回日本呼吸器外科学会総会 2016/05/12
15. 「網膜内視覚情報処理の再生と視野」高橋政代 第5回日本視野学会学術集会2016/05/15
16. 「視覚ダイナミックレンジ計測法の開発」仲泊聡、第25回視覚障害リハビリテーション研究発表大会、2016/06/18
17. [Retinal cell therapy using iPS cells] 高橋政代 ISSCR/ASGCT Workshop on Clinical Translation、2016/06/21
18. [LIF, VITAMIN C, BMP4, AND MODIFIED SERUM-FREE ES MEDIA FACILITATE RAPID ACTIVATION OF NAIVE CELL PROGRAMS FROM PRIMED AND SOMATIC CELLS] Kime Cody, Masayo Takahashi, Shinya Yamanaka, Kiichiro Tomoda, ISSCR2016、2016/06/24
19. 「神経網膜由来のレチノイン酸による脈絡膜発達制御機構」後藤聡、大西暁士、伊藤裕美、坂口裕和、西田幸二、高橋政代、第20回眼科分子生物研究会、2016/06/25
20. 「シンポジウム iPS細胞で眼炎症性疾患が治せるか? …賛成」杉田直 フォーサム2016 2016/07/02
21. 「トーパーにおける受動的・能動的体温制御」砂川玄志郎、第39回日本神経科学大会2016/07/20
22. [Screening complex organismal level biological systems : sleep and hibernation] 砂川玄志郎、SRI Biosciences Division seminar、2016/07/29
23. [TORPOR PHENOTYPE IN INBRED MICE] 砂川玄志郎、2016 International Hibernation Symposium、2016/08/03
24. [視覚探索課題施行中のサッケード特性] 仲泊聡、日本視覚学会2016年夏季大会、2016/08/17
25. [Retinal Cell Therapy Using iPS Cells] 高橋政代 2016 Annual Meeting of Korean Society for Stem Cell Research (KSSCR2016)、2016/08/18
26. iPS細胞を用いて網膜を再生する」高橋政代 第20回視覚科学フォーラム第20回研究会、2016/08/26
27. 「熊本地震の視覚障害者支援について」仲泊聡、第17回日本ロービジョン学会学術総会、2016/08/27
28. 「ES/iPS細胞由来立体網膜の応用」高橋政代 Japan Macula Club第18回総会、2016/08/28
29. 「iPS細胞を用いた網膜再生医療と安全性」高橋政代 第一回バイオシグナルシグナル研究会、2016/08/30
30. 「異なる視覚情報処理経路におけるサッケード潜時の違い」仲泊聡、第52回日本眼光学学会総会、2016/09/04

31. 「iPS由来3D網膜の活用」高橋政代 第4回細胞凝集研究会 2016/09/09
32. [RPE regulation of innate immune activity and functionality in macrophages - RPE cells differentiated from iPS cells possess immune functions similar to primary RPE cells.] Sunao Sugita, ISER2016、2016/09/25
33. 「網膜移植の研究に用いるmicroERGの開発」万代道子、日本臨床視覚電気生理学会 (JSCEV)、2016/10/01
34. [Retinal cell using iPS cells] 高橋政代 ESGCT-ISSCR-AB-CD Stem Cells and Gene Therapy Meeting、2016/10/18
35. [Application of iPS cells to retinal diseases] 高橋政代 Biennial International Symposium on AMD2016、2016/10/20
36. [Retinal cell therapy using iPS cells] 高橋政代 Till & McCulloch Meetings (TMM2016)、2016/10/25
37. [Retinal cell therapy using iPS cells] 高橋政代 New York Stem Cell Foundation (NYSCF) Annual Stem cell Conference、2016/10/27
38. 「網膜変性に対するES/iPS由来網膜組織の移植後機能評価」万代道子、第70回臨床眼科学会、2016/11/03
39. [Retinal cell therapy using iPS cells] 高橋政代 第16回アジアカトリック医師会総会、2016/11/11
40. 「iPS細胞 網膜再生医療」高橋政代 第19回近畿薬剤師学術大、2016/11/13
41. 「眼科の再生医療～加齢黄斑変性を中心に～」堀寛爾、ビジョンケアセミナー2016、2016/11/20
42. 「iPS細胞を用いた視細胞移植の可能性」高橋政代 第39回日本分子生物学会年会、2016/11/30
43. 「滲出型加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮シート移植：2年の臨床経過」栗本康夫、平見恭彦、藤原雅史、森永千佳子、山本翠、藤田佳奈子、杉田直、万代道子、高橋政代、第55回日本網膜硝子体学会総会、2016/12/02
44. [iPSC and Retinal Regeneration] 高橋政代 10th APVRS Congress 2016/12/09
45. 「末期変性網膜 (rd1) へのiPSC-retina移植後の機能検証」万代道子、第9回Retina Research Meeting、2016/12/10
46. 「iPS細胞を用いた網膜再生」高橋政代 日本皮膚科学会第79回沖縄地方会、2017/01/29
47. 「他家iPS由来網膜組織を用いた網膜変性疾患に対する治療開発」万代道子、平成28年度AMED再生医療公開シンポジウム、2017/02/02
48. [iPS cell derived retinal tissue improved vision in end stage retinal degeneration] 万代道子、2017/03/01
49. [Retinal Cell Therapy Using iPS Cells] 高橋政代 APAO2017、2017/03/03
50. 「iPS細胞由来立体網膜組織を用いた視機能再生」万代道子、第16回再生医療学会総会、2017/03/07
51. 「超免疫不全網膜変性疾患モデルマウスの開発」伊良波諭、万代道子、渡邊健人、香川貴洋、後藤元人、高橋利一、山崎優、藤井桃、杉田直、桑原篤、松下恵三、小出直史、谷原秀信、高橋政代、第16回再生医療学会総会、2017/03/07
52. 「組織・臓器の冬眠保存をめざして：マウス休眠現象のメカニズム解明」砂川玄志郎、第16回再生医療学会総会、2017/03/07

53. 「冬眠の臨床応用をめざして：能動的低代謝はどこまでわかっているのか？」砂川玄志郎、日本集中治療学会、2017/03/10
54. 「iPS細胞による網膜細胞治療」高橋政代 第90回日本薬理学会年会、2017/03/15
55. 「マウス休眠現象の低代謝は熱産生システムの感度低下によって生じている」砂川玄志郎、第94回日本生理学会大会、2017/03/28
56. [A new model for Melanopsin based photoresponses] Take Matsuyama, Masayo Takahashi, Yoshinori Shichida、第94回日本生理学会大会、2017/03/29

講演 34件

受賞報告

- 2015. 4 平成27年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞開発部門
- 2015. 9 第1回 Ogawa-Yamanaka Stem Cell Prize
- 2015. 9 ソロプチミストドリーム賞
- 2015. 8 大学発ベンチャー表彰特別賞
- 2015.10 兵庫県科学賞
- 2015.11 京都あげぼの賞
- 2015.12 日経ウーマン ウーマン・オブ・ザ・イヤー 2016 未来をつくるサイエンティスト賞



□2016年度 研究室メンバー紹介

高橋 政代	プロジェクトリーダー	藤野 照子	テクニカルスタッフ
万代 道子	副プロジェクトリーダー	實野 阿佑美	テクニカルスタッフ
杉田 直	副プロジェクトリーダー	松村 みちる	テクニカルスタッフ
大西 暁士	研究員	山本 翠	テクニカルスタッフ
小出 直史	研究員	山田 千佳子	テクニカルスタッフ / アシスタント
砂川 玄志郎	研究員	井村 妙子	アシスタント
Tu Hung-Ya	研究員	徳武 美保	アシスタント
仲泊 聡	研究員	平内 さくら	アシスタント
松山オジョス武	研究員	檜皮 美香	アシスタント
吉田 晶子	研究員	伊藤 晋一郎	研修生
荒井 優気	研究員	秋葉 龍太郎	研修生
増田 智浩	研究員	眞壁 健一	研修生
北島 裕幸	研究員	上田 香織	研修生
伊良波 諭	ジュニアリサーチアソシエイト	北畑 将平	研修生
小林 航	ジュニアリサーチアソシエイト	渡邊 健人	研修生
後藤 聡	ジュニアリサーチアソシエイト	高橋 あおい	研修生
藤井 祥太	ジュニアリサーチアソシエイト	栗本 康夫	客員研究員
Cody Kime	インターナショナルプログラムアソシエイト	平見 恭彦	客員研究員
井関 恭子	テクニカルスタッフ	藤原 雅史	客員研究員
河合 加奈子	テクニカルスタッフ	高木 誠二	客員研究員
坂井 徳子	テクニカルスタッフ	小坂田 文隆	客員研究員
柴田 由美子	テクニカルスタッフ	川真田 伸	客員研究員
庄 隼生	テクニカルスタッフ	鎌尾 浩行	客員研究員
辻本 和子	テクニカルスタッフ	金子兵	客員研究員
寺田 基剛	テクニカルスタッフ	堀 寛爾	客員研究員
西田 光宏	テクニカルスタッフ	森永 千佳子	客員研究員
橋口 朋代	テクニカルスタッフ	前田 亜希子	客員研究員
林 尚子	テクニカルスタッフ	鈴木 和歌奈	客員研究員
藤井 桃	テクニカルスタッフ	片山 朋子	システムエンジニア