

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	ヒト角膜内皮細胞の増殖を可能にする革新的基盤技術の開発と角膜再生医療への応用
研究機関・ 部局・職名	同志社大学・生命医科学部・教授
氏名	小泉 範子

### 1. 当該年度の研究目的

通常では増殖しない細胞であるヒト角膜内皮細胞を増殖させ、角膜内皮機能不全に対する新規治療法を開発することを最終目標として、平成22年度は以下の3つを目的とした研究を行った。

1. Rhoキナーゼ (ROCK) 阻害剤の作用機序の解明による角膜内皮の細胞増殖の制御：角膜内皮の細胞周期制御分子へのROCKシグナルの影響についての解析に着手し、角膜内皮の細胞増殖制御機構を明らかにするための研究を開始する。
2. 培養角膜内皮細胞を用いた細胞注入治療の開発：動物眼への移植実験により、水疱性角膜症に対する前房内細胞注入治療の有用性と安全性を確認する。
3. 角膜内皮疾患治療薬の開発：角膜移植予定患者を対象として実施したRhoキナーゼ阻害剤の点眼治療の臨床研究の結果の解析を行い、安全性と有用性を評価する。

### 2. 研究の実施状況

1. ROCK阻害剤の作用機序の解明：カニクイザル培養角膜内皮細胞を用いて、Rbタンパク質のリン酸化に対するROCK阻害剤の効果をウェスタンブロッティング法により検討した。その結果、ROCK阻害剤を添加することにより、培養角膜内皮細胞における細胞周期のS期への移行に必須であるセリン807/811およびセリン780におけるRbタンパク質のリン酸化が促進されていることが明らかとなった。
2. 培養角膜内皮細胞の注入治療法の開発：ウサギ水疱性角膜症モデルを作成し、ウサギ培養角膜内皮細胞の前房内注入治療を試みた。ROCK阻害剤 (Y-27632) を併用することにより、注入したドナー角膜内皮細胞の基質への接着性が促進し、早期に角膜内皮細胞機能が回復することが示された。
3. 角膜内皮治療薬の開発：平成22年度に申請者らが実施した、「角膜移植予定患者を対象としたRhoキナーゼ阻害剤の点眼治療の臨床研究」(症例数8例) の治療結果を解析し、安全性と有用性を評価した。ROCK阻害剤点眼治療は、部分的な角膜浮腫を呈する初期の角膜内皮機能不全に対して有効であることを示す予備的データが得られた。重篤な副作用は生じなかった。さらに平成23年度に実施予定の角膜移植後眼へのROCK阻害剤点眼治療の臨床研究プロトコールを京都府立医科大学医学倫理審査委員会に申請し、承認を得た。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 1 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 0 件  (掲載済み一査読無し) 計 0 件  (未掲載) 計 1 件 1. Okumura N, <b>Koizumi N</b>, Ueno M, Sakamoto Y, Takahashi H, Hirata K, Torii R, Hamuro J, Kinoshita S: Enhancement of corneal endothelium wound healing by a ROCK inhibitor eye drop. Br J Ophthalmol. in press. (corresponding author)</p>
<p>会議発表 計 5 件</p>	<p>専門家向け 計 5 件 1. 奥村直毅, <u>小泉範子</u>, 山崎健太, 上野盛夫, 坂本雄二, 曾和義広, 酒井敏行, 羽室淳爾, 木下茂: 選択的Rhoキナーゼ阻害剤による角膜内皮細胞の細胞周期に対する影響. 角膜カンファレンス 2011 第 35 回日本角膜学会総会・第 27 回日本角膜移植学会, 東京, 2011.2.19. 2. <u>小泉範子</u>, 奥村直毅, 山崎健太, 上野盛夫, 坂本雄二, 高橋浩昭, 鳥居隆三, 羽室淳爾, 木下茂: 霊長類モデルを用いた培養角膜内皮細胞前房注入の試み. 角膜カンファレンス 2011 第 35 回日本角膜学会総会・第 27 回日本角膜移植学会, 東京, 2011.2.19. 3. 中村周, 外園千恵, 稲富勉, <u>小泉範子</u>, 横井則彦, 木下茂: 特発性周辺部角膜潰瘍の発症および臨床経過の検討. 角膜カンファレンス 2011 第 35 回日本角膜学会総会・第 27 回日本角膜移植学会, 東京, 2011.2.17. 4. 山本真弓, 奥村直毅, 上野盛夫, 坂本雄二, 木下茂, Robert Young, Andrew Quantock, <u>小泉範子</u>: 選択的Rhoキナーゼ阻害剤の角膜実質創傷治癒への影響. 角膜カンファレンス 2011 第 35 回日本角膜学会総会・第 27 回日本角膜移植学会, 東京, 2011.2.17. 5. 竹田一徳, 稲富勉, 中村隆宏, <u>小泉範子</u>, 外園千恵, 渡辺彰英, 木下茂: 難治性眼表面疾患に対する自己培養口腔粘膜上皮移植術と眼瞼手術同時併用治療の検討. 角膜カンファレンス 2011 第 35 回日本角膜学会総会・第 27 回日本角膜移植学会, 東京, 2011.2.18  一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件  (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	
<p>国民との科学・技術対話 の実施状況</p>	<p>当該年度は実施せず。</p>

様式19 別紙1

新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	113,000,000	0	48,000,000	65,000,000
間接経費	33,900,000	0	14,400,000	19,500,000
合計	146,900,000	0	62,400,000	84,500,000

## 2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	48,000,000	0	48,000,000	936,128	47,063,872
間接経費	0	14,400,000	0	14,400,000	0	14,400,000
合計	0	62,400,000	0	62,400,000	936,128	61,463,872

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	777,548	超純水装置、パワーサプライ、実験試薬等
旅費	134,580	学会参加旅費
謝金・人件費等	0	
その他	24,000	学会参加費
直接経費計	936,128	
間接経費計	0	
合計	936,128	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		