

Title	Sirtuinを標的とした眼疾患の新しい予防、治療方法の開発
Sub Title	A novel prevention and treatment method of ocular aging by targeting sirtuins
Author	坪田, 一男(Tsubota, Kazuo) 川島, 素子(Kawashima, Motoko) 稲垣, 絵海(Inagaki, Emi) 栗原, 俊英(Kurihara, Toshihide)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>長寿遺伝子Sirtuinを標的として新しい眼疾患の予防法を構築することを目的として研究を行った。Sirtuinの活性化に関連する分子NADに着目LC-MS/MSを用いた高感度NAD関連代謝産物の計測系を用い生体内濃度を計測した。In vitro、in vivoの前眼部・後眼部の眼疾患モデルでNAD関連の中間代謝産物による治療効果の検証を行い、有用な結果を得た。さらにNMNの単回投与の安全性をヒトでの臨床研究によって実証した。これらの結果はNAD関連代謝産物の補完によるSirtuinの活性化が眼疾患の予防の一助になりうる可能性を示唆している。</p> <p>In this study, we aimed to develop a new innovative prevention method for ocular diseases by targeting sirtuins. We established the measurement of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)-related metabolites which are known to activate sirtuins and measured the concentration of these NAD-related metabolites in the aqueous humor, plasma and cerebrospinal fluid. We investigated the anti-oxidative and anti-apoptotic effects of these NAD-related metabolites and obtained promising results in an anterior and posterior disease model both-in vitro and in vivo. Furthermore, we performed a clinical trial to confirm its safety in human by oral administration of Nicotinamide Mononucleotide (NMN) which can directly be converted to NAD. These results suggest that activation of sirtuins by administration of NAD-related metabolites could be a possible treatment for ocular aging diseases.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2017～2019 課題番号：17H04353 研究分野：抗加齢医学、眼科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H04353seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H04353seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04353

研究課題名(和文) Sirtuinを標的とした眼疾患の新しい予防、治療方法の開発

研究課題名(英文) A novel prevention and treatment method of ocular aging by targeting sirtuins.

研究代表者

坪田 一男 (TSUBOTA, Kazuo)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：40163878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：長寿遺伝子Sirtuinを標的として新しい眼疾患の予防法を構築することを目的として研究を行った。Sirtuinの活性化に関連する分子NADに着目LC-MS/MSを用いた高感度NAD関連代謝産物の計測系を用い生体内濃度を計測した。In vitro、in vivoの前眼部・後眼部の眼疾患モデルでNAD関連の中間代謝産物による治療効果の検証を行い、有用な結果を得た。さらにNMNの単回投与の安全性をヒトでの臨床研究によって実証した。これらの結果はNAD関連代謝産物の補完によるSirtuinの活性化が眼疾患の予防の一助になりうる可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では高齢化社会を目前とし老化研究は重要課題である。中でも眼疾患は緑内障や白内障など年齢依存的に有病率が増加する疾患が多くを占める。本研究では長寿遺伝子Sirtuinを標的としその活性化に必要な分子であり、酸化還元の補酵素でもあるnicotinamide adenine dinucleotide(NAD)に着目して検討を行った。結果、NAD関連代謝産物の補完が眼疾患の予防の一助になりうる可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop a new innovative prevention method for ocular diseases by targeting sirtuins. We established the measurement of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)-related metabolites which are known to activate sirtuins and measured the concentration of these NAD-related metabolites in the aqueous humor, plasma and cerebrospinal fluid. We investigated the anti-oxidative and anti-apoptotic effects of these NAD-related metabolites and obtained promising results in an anterior and posterior disease model both-in vitro and in vivo. Furthermore, we performed a clinical trial to confirm its safety in human by oral administration of Nicotinamide Mononucleotide (NMN) which can directly be converted to NAD. These results suggest that activation of sirtuins by administration of NAD-related metabolites could be a possible treatment for ocular aging diseases.

研究分野：抗加齢医学、眼科学

キーワード：Sirtuin CR 酸化ストレス ミトコンドリア NAD関連代謝 NMN

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

高齢社会白書によると、40年後には本邦の2人に1人が高齢者という空前の高齢化社会を目前としているため老化研究は重要課題である。眼球は視覚を担う重要な臓器であり、光学系を構築する角膜・水晶体は無色透明な構造を持ち、また10層におよぶ網膜、眼内を循環する房水など様々な特徴をもつ。眼疾患は加齢黄斑変性症や緑内障、白内障、ドライアイなど加齢によって罹患率が大きく増大する疾患が大部分を占める。これまで加齢のメカニズムの一つとして酸化ストレス仮説が提唱されてきた。申請者は酸化ストレス仮説に立脚し、眼組織が紫外線や空気に接しているため常に酸化ストレスの曝露の中で恒常性を維持していることに着目し、酸化ストレスに起因する加齢性変化と涙液分泌の低下に関連する分子メカニズムおよび治療標的因子の解明に従事してきた。例えば Superoxide dismutase - 1 (Sod - 1) ノックアウトマウス, Mef1 トランスジェニックマウス, Nrf - 2 ノックアウトマウスなど酸化ストレスが増大する遺伝子改変マウスや、喫煙などの酸化ストレス増大状態では加齢依存的な表現型が加速することを確認した。ラクトフェリンや乳酸菌サプリメントなど抗酸化酵素などの投与により涙腺の酸化ストレスを減少させ、涙液を増大させる事を見出してきた。

近年、Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) 依存性脱アセチル化酵素 Sirtuin ファミリー、特に Sir2 (哺乳類 SIRT1 オーソログ) が寿命制御に重要な役割を果たすことが酵母やショウジョウバエの検討から明らかになり抗加齢医学の領域で着目されている。中でも Sirtuin の脱アセチル化に NAD が基質として必要なことから、NAD 代謝は老化と代謝を結ぶ接点として大きなパラダイムシフトを起こしている。組織内 NAD<sup>+</sup> 産生の低下あるいは NAD 消費系酵素の亢進により、老化に伴い各臓器で NAD 量が減少することが報告され、老化および老化関連疾患における NAD 研究は着目されている。中でも NAD 関連中間代謝産物である Nicotinamide Mononucleotide (NMN) や Nicotinamide Riboside (NR) などの体外からの補完により組織内 NAD を増強させ、加齢による代謝異常がもたらす疾患や個体の抗老化に挑む試みが世界中で熾烈な競争がなされている。しかし眼科領域においては NAD 代謝がどのような病態生理学的重要性をもつか、老化そして代謝という重要な生命現象における関連性は不明であった。

## 2. 研究の目的

これまでの国内外の研究では疾患ごとに治療法を開発してきたが、申請者はこれからの社会を見据え加齢に共通する因子を標的として眼疾患を予防、治療する抗加齢医学のアプローチによる新規眼疾患制御法の確立が急務であると考えた。本研究では長寿遺伝子 Sirtuin を標的として新たな眼老化制御法の基礎を確立することを目的とする。まず Sirtuin 活性化として Calorie Restriction (CR) に着目し、CR 模倣する Resveratrol、ケトン体をはじめとした CR mimic サプリメントによる疾患制御を検討する。また、NAD 関連中間代謝産物による眼における恒常性維持機構を解明し、疾患制御および老化制御の標的として検証を行う。

## 3. 研究の方法

眼の *in vitro* および *in vivo* の疾患モデルを用い、老化制御における Sirtuin 活性化による包括的なアプローチが疾患表現型あるいは疾患予防へと寄与するか、申請者がこれまで明らかにしてきた酸化ストレスとの関連および細胞内エネルギー代謝の鍵分子である Sirtuin 経路に焦点を絞り解析し、この経路を基軸とした眼老化制御機構の全貌解明を目指す。具体的には下記の培養細胞から動物モデル、ヒトへと多角的に研究課題を検証した。

## 4. 研究成果

### (1)LC-MS/MS による NAD, NMN, NAM の計測法の構築とバリデーション

NAD はあらゆる細胞で重要な役割を持つが生体内の含有量を定量化する方法は、検出感度に限りがあり、生きた脳や臓器での生体内状況の正確な把握ができていなかった。本研究期間に生体試料中 NAD, NMN, NAM の定量法 (内部標準法) を開発した。これらの物質は内因性化合物の為、検量線、および再現性・精度管理用サンプルは代替マトリクスとして蒸留水あるいは、熱処理により酵素活性を失活させて生体試料を用いた。バリデーション項目としては選択性・検量線・分析単位内再現性・定量下限・生体試料における添加マトリクスの定量性・再現性、約 6 か月におよぶ保存安定性、希釈妥当性を評価した。いずれも真度・精度は評価基準(真度:85-115%, 精度 15% 以下, 保存安定性における残存率 85-115%)を満たした。

### (2)NAD 関連代謝産物による眼恒常性維持機構の解明

申請者らは Invitrogen 社により開発された nicotinamide 不含有培地の供与をうけており、同培地を用いて詳細に各細胞株における NAD 関連代謝経路を詳細に検討した。申請者らは Invitrogen 社により開発された nicotinamide 不含有培地の供与をうけており、同培地を用いて詳細に各細胞株における NAD 関連代謝経路を詳細に検討し細胞株としてはヒト角膜内皮細胞セルライン・水晶体上皮セルライン・網膜色素上皮セルラインを用い、NAD 関連代謝の合成律速酵素 nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) の特異的阻害剤(FK866)による薬剤性阻害を行い濃度依存性に NAD 代謝が抑制され、NMN などの NAD 関連中間代謝産物による細胞内 NAD 濃度が保管され NAMPT 依存的代謝経路が存在することを確認した。さらに生体内においては血液、尿などげっ歯類およびヒロ生体試料中における NAD, NMN, NAM の濃度測定を行い、その生体内における分布について新たな知見を得た。

若年マウスの各眼組織(涙腺、角膜、虹彩、網膜、視神経、前房水、硝子体液)および主要臓器、血液を単離し、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)による細胞内 NAD 代謝産物プロファイルの定量を行った。また同経路が眼において概日リズムの制御を受けているか、代謝物の oscillation についても追跡し新たな知見を得た。

NAD は酸化還元補酵素として使用されるだけでなく、エネルギーセンシングの通貨として代謝機能を制御する。における細胞株における NAD 関連代謝産物による影響について代謝解析装置を用いて詳細に検討を行った結果 NAD + 濃度とミトコンドリアの機能調節の関連性を見出した。酸素消費速度(OCR)指標を利用することにより、ミトコンドリア活性の解析を経時的にモニターした結果、電子伝達系から解糖系/ペントースリン酸回路への代謝改変を見出している。さらに、加齢に起因するミトコンドリアの機能低下について、補酵素レベルの部分的低下により生じている可能性が示唆され、可逆的に回復できる可能性を示唆する結果を得た。組織特異的な NAD 合成系阻害モデルを作成し病理組織学的検証や機能解析、遺伝子発現解析・分子生物学的解析を行い有用な知見を得た。

### (3)NAD 関連代謝産物による疾患制御機構

急性網膜障害モデルにおける疾患制御: まず CR 代替物として第二の pathway といわれているケトン体である 3-ヒドロキシ酪酸 (3HB) に着目した。内因性の HDAC 阻害物質であり、絶食やカロリー制限による濃度増加で組織にエピソード的な変化を起し、酸化ストレス耐性遺伝子の発現上昇や Sirtuin, mTOR の活性変動に関与していることが報告されている。ラットを用い CR 群は 24 時間おきに自由餌と絶食を繰り返す確実絶食として、正常状態におい 3HB 投与による CR 模倣個体群と、検討期間は 10 日間としてラット急性網膜障害モデルを用い、比較検証した。3HB 群および CR 群ではケトン体利用に関連する酵素群の発現誘導が確認され、また網膜

障害の進行が抑制された。施行されたメタボロームの解析では網膜組織では Nrf2 の誘導が促進した結果によるフマル酸の有意な上昇を確認し、Nrf2 を介するペントースリン酸経路の保持に寄与した。

フックス角膜内皮変性症(Fuchs Corneal Dystrophy: FCD)モデルにおける疾患制御：ヒト角膜内皮細胞は生後分裂しないことから研究モデルとして Fuchs Corneal Dystrophy(以下 FCD)患者由来樹立 iPS 細胞の樹立を行った。既報を改変した方法で約一か月の培養期間を経て、FCD 群および健常人コントロール由来 iPS 細胞から角膜内皮細胞への分化誘導を行い in vitro の疾患モデルを構築した。これらの誘導細胞では小胞体ストレス関連分子・酸化ストレス応答関連分子、DNA 障害応答因子の上昇がみられ NAD 関連代謝産物の投与により酸化ストレス保護的な pathway により疾患表現型の改善に寄与することを見出した。

#### (4)ヒトにおけるトランスレーショナルリサーチ

NMN の単回投与の安全性試験：本研究では、慶應義塾大学医学部内科学教室・眼科学教室・薬理学教室・生理学教室および米国ワシントン大学医学部の今井眞一郎教授らの国際共同研究グループにより、NMN のヒトにおける単回投与試験を行い、安全に投与可能であることを世界で初めて報告した。40 歳以上 60 歳以下の健康な男性 10 人を対象に、研究期間中に 100 mg、250 mg、500 mg と異なる量の NMN を経口で各 1 回投与を行った。内科項目・眼科項目・睡眠指標を評価しいずれも基準値を超える変化は認めず、安全性が担保されている事を確認した。また NMN から代謝される下流の代謝産物の量は用量依存性に増加することを確認した。本成果を踏まえ、現在健常者を対象とした NMN の長期間投与の安全性試験が行われている。

水素ガス産生飲料摂取によるドライアイ予防：近年、マイクロバイオーームが注目を集めているが、ドライアイ研究においてもラクトフェリンや乳酸菌 サプリメントなどによって涙腺の酸化ストレスを減少させることが分かり、涙液を増大させるサプリメントとして臨床に使われるようになった VDT(visual display terminals)作業者はドライアイの負荷がかかることが様々な検討から報告されている。本研究では日常的に VDT 作業に携わる被験者を対象に、腸内細菌叢の水素ガスを誘導する飲料摂取を三週間投与した。結果、涙液中の 800HDG を指標とした酸化ストレスが軽減しており、涙液安定性が向上し、ドライアイ予防効果が得られ、水素ガスによる腸内細菌を介した抗酸化作用の関与が示唆される知見を得た。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Irie J, Inagaki E, Fujita M, Nakaya H, Mitsuishi M, Yamaguchi S, Yamashita K, Shigaki S, Ono T, Yukioka H, Okano H, Nabeshima YI, Imai SI, Yasui M, Tsubota K, Itoh H.	4. 巻 67(2)
2. 論文標題 Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 153-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0313	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
1. 著者名 Kawashima M, Tsuno S, Matsumoto M, Tsubota K	4. 巻 17(4)
2. 論文標題 Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocul Surf	6. 最初と最後の頁 714-721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2019.07.008.	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 Kojima T, Dogru M, Kawashima M, Nakamura S, Tsubota K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Advances in the Diagnosis and Treatment of Dry Eye	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prog Retin Eye Res.	6. 最初と最後の頁 1-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.preteyeres.2020.100842.	査読の有無 無
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 Inaba Takaaki, Tanaka Yasuhisa, Tamaki Shusaku, Ito Tomotaka, Ntambi James M., Tsubota Kazuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Compensatory increases in tear volume and mucin levels associated with meibomian gland dysfunction caused by stearyl-CoA desaturase-1 deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21542-3	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 坪田一男	4. 巻 7
2. 論文標題 ドライアイシンドロームを治療する	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biophilia	6. 最初と最後の頁 8-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 坪田一男	4. 巻 14
2. 論文標題 元編集長のページ. ケトン体ダイエット	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アンチエイジング医学 - 日本抗加齢医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 87-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 坪田一男	4. 巻 13
2. 論文標題 Dry Eye Specialists' Roundtable Meeting in New Orleans ドライアイの症状と徴候のミステリアスな関係	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Dry Eye	6. 最初と最後の頁 35-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 坪田一男	4. 巻 13
2. 論文標題 Roundtable Meeting in Honolulu ドライアイ治療の現在と未来	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Dry Eye	6. 最初と最後の頁 37-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kimura Y, Mori D, Imada T, Izuta Y, Shibuya M, Sakaguchi H, Oonishi E, Okada N, Matsumoto K, Tsubota K	4. 巻 9
2. 論文標題 Restoration of Tear Secretion in a Murine Dry Eye Model by Oral Administration of Palmitoleic Acid.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 E364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu9040364.	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 Ban N, Ozawa Y, Osada H, Lin JB, Toda E, Watanabe M, Yuki K, Kubota S, Apte RS, Tsubota K.	4. 巻 3
2. 論文標題 Neuroprotective role of retinal SIRT3 against acute photo-stress.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NPJ Aging Mech Dis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-017-0017-8.	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

1. 著者名 Tsubota K	4. 巻 121(3)
2. 論文標題 Anti-Aging Approach for Ocular Disorders: From Dry Eye to Retinitis Pigmentosa and Myopia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nippon Ganka Gakkai Zasshi .	6. 最初と最後の頁 232-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Izuta Y, Imada T, Hisamura R, Oonishi E, Nakamura S, Inagaki E, Ito M, Soga T, Tsubota K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Ketone body 3-hydroxybutyrate mimics calorie restriction via the Nrf2 activator, fumarate, in the retina.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging Cell.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.12699.	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 -



〔学会発表〕 計55件（うち招待講演 40件 / うち国際学会 19件）

1. 発表者名 Tsubota K.
2. 発表標題 Causes and Consequences of Tear Film Break up.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubota K.
2. 発表標題 Light for Health.
3. 学会等名 Picower Institute for Learning and Memory, Massachusetts Institute of Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubota K.
2. 発表標題 The Science of Tearing
3. 学会等名 6th Evolving Practice of Ophthalmology Middle East Conference. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubota K.
2. 発表標題 Clinical Definition of Dry Eye Disease: A Proposal by an International Expert Panel.
3. 学会等名 International Ocular Surface Society (IOSS). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubota K.
2. 発表標題 Corneal TRPV1 Signal Accelerates Lacrimal Gland Maturation.
3. 学会等名 Asia Dry Eye Summit 2019. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inagaki E, Shimmura S, Sugai E, Hatou S, Okano H, Tsubota K.
2. 発表標題 NAD related metabolites and its possible application for corneal disease
3. 学会等名 Japan Corneal Conference , international session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inagaki E, Sayano T, Yamazaki R, Fusaki N, Hatou S, Fujinami K, Sugai E, Okano H, Tsubota K, Shimmura S.
2. 発表標題 Altered Aging Phenotypes in Human iPSC Derived Corneal Endothelial Cells from Patients with Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy.
3. 学会等名 The 10th Association of Pacific-Rim Universities (APRU) Population Aging Conference. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 目からのエイジングアプローチ.
3. 学会等名 第51回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 ドライアイの最近の流れとアジアの意義について
3. 学会等名 Asia Dry Eye Summit 2019. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 光の健康効果を科学する！
3. 学会等名 東京都眼科集談会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 光と健康.
3. 学会等名 日本セルフケア推進協議会設立記念講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 Short BUT Dry Eye.
3. 学会等名 第13回箱根ドライアイクラブ. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 光の健康を科学する.
3. 学会等名 第32回上越臨床眼科フォーラム学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 SCIENCE of Tearing~涙のサイエンス~
3. 学会等名 フォーサム2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 老化研究からのイノベーション
3. 学会等名 第30回日本臨床口腔病理学会合同学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 アンチエイジングアップデート2019
3. 学会等名 抗加齢医学の実際2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 アンチエイジングアップデート2019
3. 学会等名 第15回キレーション治療セミナー（応用編）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 アンチエイジングアップデート
3. 学会等名 第10回慶應義塾生命科学シンポジウム食と医科学フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 Regulation of Aging Related Diseases via Optimal Nutrition and Light.
3. 学会等名 慶應-ケルン合同シンポジウム2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 眼を中枢とする老化制御
3. 学会等名 2019年度 第1回KGRI基軸プロジェクト・長寿 進捗報告会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 光と健康を科学する
3. 学会等名 第12回北大阪眼科フォーラム。(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inagaki E, Sayano T, Yamazaki R, Fusaki N, Hatou S, Fujinami K, Sugai E, Okano H, Tsubota K, Shimmura S.
2. 発表標題 Altered Aging Phenotypes in Human iPSC Derived Corneal Endothelial Cells from Patients with Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy
3. 学会等名 The 10th Association of Pacific-Rim Universities (APRU) Population Aging Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inagaki E, Shimmura S, Sugai E, Hatou S, Okano H, Tsubota K.
2. 発表標題 NAD related metabolites and its possible application for corneal disease.
3. 学会等名 Corneal Conference, international session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲垣絵海, 廣瀬枝実子, 菅井恵津子, 後藤恵子, 芝田晋介, 羽藤晋, 榛村重人, 佐藤泰憲, 中村紳一郎, 岡野栄之, 坪田一男.
2. 発表標題 食品含有成分, NMN (nicotinamide mononucleotide)の高感度分析法の開発と霊長類モデルにおける体内動態の解明
3. 学会等名 日本食品化学学会第25回総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	稲垣絵海, 中村滋, 菅井恵津子, 泉田祐輔, 今田敏博, 結城賢弥, 榛村重人, 芝田晋介, 岡野栄之, 坪田一男
2. 発表標題	NMN (nicotinamide mononucleotide)による網膜保護作用.
3. 学会等名	第30回日本緑内障学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	稲垣絵海, 菅井恵津子, 榛村重人, 羽藤晋, 岡野栄之, 坪田一男.
2. 発表標題	健康長寿に向けたNAD関連中間代謝物の前眼部恒常性維持機構の解明. 第19回日本抗加齢医学会総会最優秀演題講演. 横浜. 2019/6/14.
3. 学会等名	第19回日本抗加齢医学会総会 優秀演題賞受賞講演(招待講演)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	稲垣絵海, 佐矢野智子, 山崎梨沙, 菅井恵津子, 房木ノエミ, 羽藤晋, 岡野栄之, 坪田一男, 榛村重人.
2. 発表標題	フックス角膜内皮変性症患者由来iPS細胞を用いた疾患モデルの構築
3. 学会等名	第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	佐矢野智子, 稲垣絵海, 菅井恵津子, 岡野栄之, 榛村重人, 坪田一男
2. 発表標題	FK866 Compromises Mitochondrial Metabolism in iPS derived Neural Crest Stem cells
3. 学会等名	第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 菅井 恵津子, 稲垣 絵海, 中村 滋, 今田 敏弘, 泉田 祐輔, 榛村 重人, 岡野 栄之, 坪田 一男
2. 発表標題 ラット急性虚血障害モデルにおけるNAD関連代謝産物の網膜保護効果
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inagaki E, Hatou S, Miyashita H, Arai E, Izuta Y, Kanai Y, Okano H, Tsubota K, Shimmura S
2. 発表標題 In-vivo imaging of pluripotent stem cell differentiation using the anterior chamber of the eye
3. 学会等名 The International Society for Stem Cell Research (ISSCR) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 Science of Tearing
3. 学会等名 Gordon Research Conference: Cornea & Ocular Surface Biology & Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 New insights on the role of light in ocular development and pathologies
3. 学会等名 Journées de réflexions Ophtalmologiques (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 Science of Tearing
3. 学会等名 The 36th World Ophthalmology Congress (WOC). Barcelona (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 Science of Tearing
3. 学会等名 Asia Dry Eye Summit 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 ドライアイ
3. 学会等名 第122回日本眼学会会総会市民公開講座 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 涙のサイエンス
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 ドライアイ研究のニューホライズン
3. 学会等名 第12回箱根ドライアイクラブ（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 Asia Dry Eye Society 最新情報
3. 学会等名 第12回箱根ドライアイクラブ（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 アンチエイジングアップデート2018
3. 学会等名 第18回抗加齢医学の実際（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 目からのエイジングアプローチ
3. 学会等名 第51回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 目の環境をコントロールする！
3. 学会等名 東京眼科サミット2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emi Inagaki, Shigeto Shimmura, Etsuko Sugai, Shin Hatou, Hideyuki Okano, Kazuo Tsubota.
2. 発表標題 NAD related metabolites and its possible application for corneal disease.
3. 学会等名 Japan Cornea Conference 2019 43nd Japan Cornea Society / 35th Annual Meeting of Keratoplasty Society of Japan
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 Aging Approach for the Treatment of Dry Eye.
3. 学会等名 ARVO-Asia. Brisbane, Australia, 5-8 February 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsubota K
2. 発表標題 The Anti-Aging Approach for Ocular Disorders.
3. 学会等名 French-Japanese Scientific Meeting on Neurobiology of Diseases and Ageing. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Tsubota K
2 . 発表標題 Age-Associated Eye Disorders and their Treatment.
3 . 学会等名 Keystone Symposia: Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease. Yokohama, Japan, 15-19 May 2017 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Inagaki E, Miyoshi M, Izuta Y, Nakamura S, Hatou S, Shimmura S, Tsubota K and Okano H
2 . 発表標題 NAD-related Metabolites and their possible application for corneal disease.
3 . 学会等名 Keystone Symposia: Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease. Yokohama, Japan, 15-19 May 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Izuta Y, Imada T, Hisamura R, Oonishi E, Nakamura S, Inagaki E, Ito M, Soga T, Tsubota K.
2 . 発表標題 Ketone body 3-hydroxybutyrateYusuke Izuta, Toshihiro Imada, Ryuji Hisamura, Shigeru Nakamura, Kazuo Tsubota. mimics calorie restriction via Nrf2 activator fumarate in retina
3 . 学会等名 Keystone Symposia: Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease. Yokohama, Japan, 15-19 May 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Inagaki E, Miyoshi M, Shimmura S, Yoshida S, Tsubota K, Okano H.
2 . 発表標題 FK866 compromises mitochondrial metabolism in iPS derived neural crest stem cells.
3 . 学会等名 ISSCR( International Society for Stem Cell Research) 2017 Boston (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣絵海、三好浩之、羽藤晋、榛村重人、坪田一男、岡野栄之
2. 発表標題 健康長寿を目指したNAD関連代謝産物による前眼部の代謝制御
3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会 大阪
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 光環境とアンチエイジング医学
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会理事長提言. 東京. 2017/6/3 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 炎症と目のエイジング -Inflammation and Aging of the Eye-.
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会シンポジウム. 名古屋. 2017/6/15. (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 炎症と目のエイジング -Inflammation and Aging of the Eye-.
3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会シンポジウム. 大阪. 2017/7/18. (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 アンチエイジングアップデート2017.
3. 学会等名 抗加齢医学の実際2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 アンチエイジング医学 最新の知見.
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会ランチョンセミナー. 東京. 2017/10/12. (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪田一男
2. 発表標題 アンチエイジングアップデート
3. 学会等名 第8回食と医科学フォーラム. 東京. 2017/12/6. (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分担 者	川島 素子  (KAWASHIMA Motoko)  (00327610)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任講師   (32612)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	稲垣 絵海  (INAGAKI Emi)  (40464903)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教    (32612)	
研究 分 担 者	栗原 俊英  (KURIHARA Toshihide)  (50365342)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任准教授    (32612)	