

Title	免疫疾患によるドライアイの老化細胞除去による病態解明と治療法の開発
Sub Title	Elucidation on pathophysiology of immune-mediated dry eye disease by depleting senolytic reagents
Author	小川, 葉子(Ogawa, Yoko)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	マウス GVHD モデルにより、GVHDの標的臓器である涙腺、眼表面に老化細胞の浸潤と老化細胞から分泌される老化関連分泌形質(senescent associate secretory phenotype; SASP) に関連するサイトカインが自己免疫疾患様の炎症と線維化の病態に関与する事を示した。老化T細胞、B細胞、マクロファージを見出し老化T細胞の経時的変化の解明に取り組んだ。脾臓細胞において老化T細胞は眼GVHD発症前および早期から増加し、T細胞の疲弊を示した。眼GVHDにおけるSASPに関わる分子基盤の解明と 各種老化細胞除去剤による検討を行った。 Using a mouse GVHD model, we have shown that the infiltration of senescent cells and the cytokines associated with the senescence-associated secretory phenotype (SASP) secreted by these cells are involved in autoimmune-like inflammation and fibrosis in target organs such as the lacrimal glands and ocular surface. We found senescent T cells, B cells and macrophages in ocular GVHD in mice. We investigated and found T cell temporal changes and exhibited exhausted T cells and elevation of senescent T cells in early stage and before onset of ocular GVHD using spleen cells from this mouse GVHD model. We also elucidated the molecular basis of SASP in ocular GVHD and examined various senolytic agents for their effects.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21K09752 研究分野：眼科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21K09752seika

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 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：3 2 6 1 2

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：2 1 K 0 9 7 5 2

研究課題名（和文）免疫疾患によるドライアイの老化細胞除去による病態解明と治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation on pathophysiology of immune-mediated dry eye disease by depleting senolytic reagents

研究代表者

小川 葉子（OGAWA, Yoko）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師（非常勤）

研究者番号：3 0 1 6 0 7 7 4

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：マウス GVHD モデルにより、GVHDの標的臓器である涙腺、眼表面に老化細胞の浸潤と老化細胞から分泌される老化関連分泌形質(senescent associate secretory phenotype; SASP)に関連するサイトカインが自己免疫疾患様の炎症と線維化の病態に関与する事を示した。老化T細胞、B細胞、マクロファージを見出し老化T細胞の経時的変化の解明に取り組んだ。脾臓細胞において老化T細胞は眼GVHD発症前および早期から増加し、T細胞の疲弊を示した。眼GVHDにおけるSASPに関わる分子基盤の解明と各種老化細胞除去剤による検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫老化を軸に考えたGVHDによるドライアイおよび全身GVHDに対し抗加齢治療として全く新しい観点からすすめる研究はこれまでになく、学術的意義が高いと考える。本研究成果は、GVHDの病態が自己免疫疾患に類似するため広く自己免疫疾患による重症ドライアイの病態解明と抗加齢療法としての観点からの治療法の開発にも繋がる可能性がある。重症ドライアイの疾病予防のみならず老化細胞除去による病態解明が広く加齢性疾患の抑制に繋がり健康寿命の延長に貢献する可能性がある点に社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Using a mouse GVHD model, we have shown that the infiltration of senescent cells and the cytokines associated with the senescence-associated secretory phenotype (SASP) secreted by these cells are involved in autoimmune-like inflammation and fibrosis in target organs such as the lacrimal glands and ocular surface. We found senescent T cells, B cells and macrophages in ocular GVHD in mice. We investigated and found T cell temporal changes and exhibited exhausted T cells and elevation of senescent T cells in early stage and before onset of ocular GVHD using spleen cells from this mouse GVHD model. We also elucidated the molecular basis of SASP in ocular GVHD and examined various senolytic agents for their effects.

研究分野：眼科

キーワード：ドライアイ 老化細胞 老化細胞除去剤 移植片対宿主病 眼免疫 T細胞 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

造血細胞移植後に発症する慢性 GVHD は重篤な晩期合併症であり、慢性炎症と免疫性線維化を主体として涙腺、角結膜、マイボーム腺を含めた粘膜、外分泌腺の機能不全を引き起こす (Ogawa Y, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; *Am J Pathol*, 2009)。これまで、眼慢性GVHDに対して対症療法、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤は部分的な効果があるものの、難治症例が多く存在する。副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤の治療効果が不十分であることは眼慢性GVHDの病態にリンパ球による免疫応答のみでは説明のつかない他の因子と多段階な病態が関与することを示唆している。慢性GVHDの病態には免疫応答だけでなく、造血幹細胞や間葉系幹細胞のような骨髄幹細胞由来の細胞老化が関与し、標的臓器に浸潤した老化免疫担当細胞がSASPを産生し慢性GVHDの異常な免疫応答を加速するのではないかと仮説をたてた。

申請者は、ヒト慢性 GVHD に酷似した病態を示すマウスモデルを用いて、新鮮ドナー骨髄間葉系幹細胞が GVHD の外分泌腺、粘膜に生着し疾病の発症に関与する事を見出した(Ogawa Y, et al. *eLife*, 2016)。国外では、骨髄移植された造血幹細胞は移植後にテロメアの短縮が生じ、幹細胞老化を来すと報告されている(Seligman SJ, *Lancet*, 1998)。間葉系幹細胞も同様に幹細胞老化を生じるとの報告もある (Sethe S, *Aging Res Rev*, 2006)。申請者らはGVHD マウスモデルの発症初期涙腺に酸化ストレスマーカーや老化マーカーを高度に発現する老化マクロファージの浸潤を見出した(Kawai M, Ogawa Y, et al. *Sci Rep*, 2013)。また、GVHD 涙腺および他の標的臓器の免疫性線維化には局所組織レニンアンギオテンシン系システム(RAS)が関与し、その阻害剤で病態が軽減する事を示した(Yaguchi S, Ogawa Y, et al. *PLoS One*, 2013)。RAS は老化に係るミトコンドリアの機能不全を惹起するとされ GVHD の病態に加齢性変化の関与を示唆する。次に、老化にかかわる小胞体ストレスが慢性 GVHD 標的臓器で過剰に亢進していることを見出し、小胞体ストレス抑制剤の投与により炎症と線維化が標的臓器で抑制された (Mukai S, Ogawa Y, et al. *Sci Rep* 2017)。骨髄移植後は放射線照射等、過度のストレスや免疫機能低下により老化細胞が蓄積する(Munoz-Espin D, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014)。GVHD の病態にはドナー骨髄細胞の移植および移植前の前処置である放射線照射そのものによるstress induced senescenceの関与があることが示唆される。

さらに GVHD の悪化要因となる老化細胞の分子基盤及びシグナル伝達経路と GVHD の病態への関連の詳細は不明である。老化細胞が液性因子を持続的に放出し隣接している細胞の活性化を促して慢性炎症を導く機構が、老化関連分泌形質 Senescence associated secretory phenotype (SASP)として報告されている (Rodier F, *J Cell Biol*, 2011, Ohtani N, *Nature* 2013)。そして、老化細胞が黄斑変性のような加齢性眼疾患の病態形成に積極的に関わる事が報告されている(Apte RS, *Cell Metab*, 2013)。申請者は、これまでの研究成果にて、GVHD 涙腺および結膜へ浸潤している老化マクロファージからの SASP 因子が GVHD の発症や慢性化に関与することを示した (Yamane M, Ogawa Y, et al. *FASEB J* 2020)。

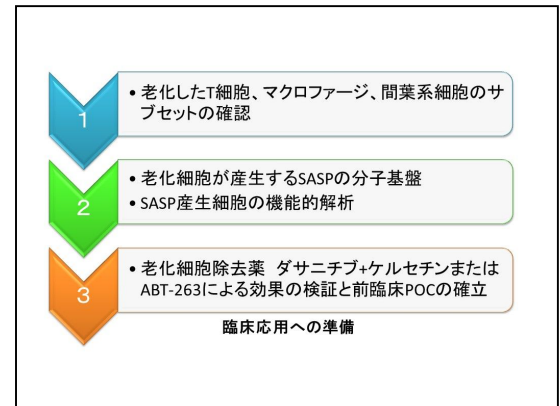
2. 研究の目的

慢性 GVHD の涙腺、角結膜、マイボーム腺をはじめとして標的臓器における老化細胞およびSASP の病態への関連性を解明し、動物モデルにて有効性が示された老化細胞除去剤によるGVHD 抑制効果の分子メカニズム、臨床応用を見据えた、安全性の検討をし、病態解明に貢献することと新規治療の前臨床 proof of concept の確立を目標とする。

3. 研究の方法

- 1) 慢性GVHD 涙腺、角結膜、マイボーム腺および各標的臓器のT細胞、間葉系細胞マクロファージにおける老化細胞のサブセットの特定とその局在および動態の解明。

- 2) SASP 関連分泌因子の涙腺、角結膜、マイボーム腺の各標的臓器での発症機序とシグナル伝達経路を特定する。
- 3) SASP 分泌細胞の細胞源と分泌機序の解明。
- 4) 老化細胞除去薬 a. ABT-263単独、b.ケルセチン + ダサニチブの併用療法による眼GVHDの抑制効果の検証。
投与方法、投与期間、投与量、投与回数の最適化を検討し前臨床Proof of Conceptを確立する。基礎研究結果をもとに臨床応用へ向けての準備をする。

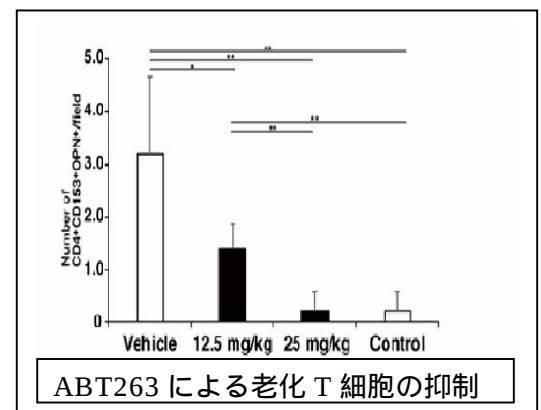


1) 慢性GVHD における老化T細胞,間葉系細胞の特定、局在、動態の解明

全骨髄細胞移植 (ドナーB10.D2 マウス, レシピエント BALB/c マウス)を標準の移植とする (Zhang Y, et al. *J Immunol*, 2002)。ヒトGVHDに酷似した病態作成手技をマウスで確立した(Ogawa Y, et al. *eLife*, 2016)。まず骨髄幹細胞の幹細胞老化と 眼GVHD の発症および進展との関連を調べる。骨髄から間葉系幹細胞 (MSC), 造血幹細胞 (HSC)をフローサイトメトリーで単離して移植し、経時的に涙腺、角結膜、マイボーム腺をはじめ各GVHD各標的臓器でのT 細胞および間葉系細胞における老化マーカーp16 の発現をFACS及び定量PCRにて移植後4週時8週時に検討する。ドナーマウスに GFP マウスを用いて HSC と MSC の浸潤経路をImagingの手法でXenoLight Rediject Inflammation Probe (住商ファーマインターナショナル) を用いて調べる。Imagingの機器は整っている(Hamamatsu C9100-13 Image EM, ; 浜松ホトニクス社)。移植後のMSC、HSC のテロメア短縮の有無をgenomic DNAを用いて計測する。各標的臓器のミトコンドリアの変化を電子顕微鏡にて観察する。T細胞、および間葉系細胞の活性酸素種、老化マーカーp16, p21, DNA 損傷マーカー53 BP1と γ -H₂Axの存在の有無を各種抗体とプローブを用い免疫染色及び定量PCRにて調べる。GVHD標的臓器の幹細胞由来老化細胞の局在と浸潤経路及び時期を対照と比較して検証する。

2) 慢性GVHD角結膜及びマイボーム腺における SASP 関連分泌因子の証明 SASP 関連

主要因子である IL-1 β , IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL9, MMP2, MMP3, オステオポンチン(Pazolli E, *Cancer Res*, 2012; He S, *Cell*, 2017)の発現を GVHD 各眼表面標的臓器及び末梢血で免疫染色及び定量PCRを用いて対照と比較して検討する。準備段階でSASP関連分子のオステオポンチンの発現が老化CD153+T細胞においてGVHDマウス涙腺にてコントロールに比較して有意に増加していることを確認している (右図、*, p<0.05; *, p<0.01)。エピゲノム変化を含めた老化マクロファージ、T細胞、間葉系細胞の機能変化と SASPとの関連、他の骨髄幹細胞由来細胞とSASP との関連性を検証する。

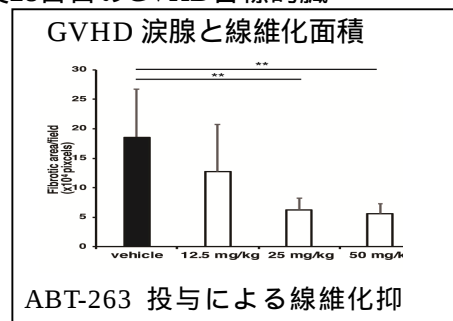


3) SASP 分泌細胞の細胞源の解明

マウスドナーおよびレシピエントのマクロファージ、T 細胞、B 細胞、樹状細胞、間葉系幹細胞由来の可能性のあるファイトサイトをMACS beads (Miltenyi Biotec)およびFACS を用いて単離して単培養、または前記各細胞を組み合わせ共培養し、培養上清を ELISA (BD bioscience)にて SASP 関連主要サイトカインとケモカイン (IL-1 β , IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL9, TGF- β , オステオポンチン) の培養上清中の濃度を対照と比較し SASP 産生細胞を検討する。単離した細胞は細胞染色、免疫プロット、PCRを用い、SASP因子、老化マーカーの発現を遺伝子、蛋白レベルで検討する。

4) 老化細胞除去薬 (Senolytic reagent) による病態抑制の検証 (2023年度)

近年加齢性疾患に対して有効性が報告されている選択的老化細胞除去薬 (a. 抗アポトーシスタンパク質 BCL-2 および BCL-xL の特異的阻害剤ABT-263、b.ダサニチブ + ケルセチンの併用療法) をGVHDマウスモデルに投与し、移植後28日目のGVHD各標的臓器におけるSASP 関連分子 (IL-1 β , IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL9, TGF- β , オステオポンチン) の発現抑制の有無を遺伝子と蛋白レベルで対照薬投与群と比較検討する。**老化細胞除去剤 (ABT-263) 投与によりGVHDマウス涙腺の線維化がABT-263の投与により容量依存的に 線維化面積の減少を認め(右図, $p<0.01$)、涙液が増加した。** Image J (NIH) を用いて標的臓器の単位面積あたりの線維化面積、炎症細胞浸潤数について検討する。1) ABT-263については25mg/dayが判明した。制御性T細胞を維持して、炎症と線維化を抑制していた。2) ケルセチン + ダサニチブの併用療法、投与方法、投与量、投与期間の最適化を検証する。臨床応用へむけて、骨髄抑制の有無を確認する。2つの方法の老化細胞除去剤の有効性、毒性、副作用の有無、薬物動態をGVHDマウスモデルで検証する。両群に必要なマウス数は、骨髄移植の成功率が80%、薬剤投与の成功率が80%とすると各群に18匹ずつ必要である。(Sample size estimation for McNemar's test)。最適な投与薬剤、投与時期、投与量、投与方法を検討し前臨床Proof of conceptの取得を目指した。臨床応用へむけて倫理委員会申請準備とPMDA事前相談の準備を開始した。



4. 研究成果

GVHD 標的臓器に集積する老化 T 細胞と間葉系細胞に焦点をあて、老化細胞が産生する SASP 因子の GVHD 標的臓器への影響について分子基盤の解明、2つのタイプの老化細胞除去剤 (ABT-263; Chang J, Nat Med, 2016, ダサニチブ + ケルセチン; Zu Y, Aging Cell 2016)の GVHD 抑制効果を検討し GVHD の病態への老化細胞の関与するメカニズムと臨床への新規治療薬としての可能性を追究した。

慢性 GVHD の涙腺、角結膜、マイボーム腺をはじめとして標的臓器における老化細胞および SASP の病態への関連性を解明し、動物モデルにて有効性が示された老化細胞除去剤による GVHD 抑制効果の分子メカニズム、臨床応用を見据えた、安全性の検討をし、病態解明に貢献することと新規治療の前臨床 proof of concept の確立を目標とした。ABT-263 では涙腺、マイボーム腺、結膜の慢性炎症、線維化の抑制を確認したが、ダサニチブ+ケルセチンに関しては検証の遅れがあり、脾臓細胞を用いた末梢血にて老化 T 細胞の指標の変化の有無の再現性を検証中である。

脾臓細胞を用いた末梢血の検討を最初に行い興味深い結果を得、当初の予定から初期の段階に末梢血の検討を掘り下げて検討した。その結果下記の結果を得た。

慢性 GVHD モデルマウスにおいて対照と比較し、CD153+ 老化関連 T 細胞の増加、CD44^{low} CD62L^{high} ナイーブ T 細胞の減少、CD44^{high} CD62L^{low} メモリーT 細胞が増加した。また B 細胞においても、CD11b+ CD95+老化関連 B 細胞の増加や GL-7+ CD95+胚中心 B 細胞の増加など、免疫老化の特徴が認められた。

骨髄移植後の T 細胞の経時変化を解析したところ、移植後 2 週目という比較的早期から免疫老化が生じていることが明らかとなった。さらに移植後 3 週目までは Tim3 や Lag3 を発現する疲弊の特徴を持つ細胞集団が多く認められた。経時変化の実験から、CD153+ 老化関連 T 細胞と CD38+ 老化マクロファージが病態に関与している可能性を示す結果が得られた。

骨髄移植後には反応性が高い T 細胞が活性化し T 細胞の疲弊状態を誘導し、アポトーシスすることで炎症を終息へと向かわせる。しかし、増殖ストレスによって生じた老化関連 T 細胞をはじめとする一部の病的 T 細胞が、標的臓器で慢性炎症を引き起こすことで、眼慢性 GVHD に関与していると思われる。慢性炎症の結果、アネルギーに陥った細胞集団が増加すると考えられる。T 細胞による免疫老化と慢性 GVHD の関連を明らかにするためには老化関連 T 細胞特異的な抗体の投与など、別の手法も検討する必要がある。

眼慢性 GVHD は多因子疾患であり、多段階に進行していく。これまでの治療法は対症療法が主体であり、免疫抑制剤も部分的な効果を認めるが効果は不十分であった。そのため、他の病態の関与が考えられ代替治療法の開発が求められているが従来の GVHD の研究はリンパ球が中心であったが、老化細胞が GVHD の線維化の発症と慢性炎症に関与する観点に着目した研究はこれまでにない点で国内外で独自性がある。免疫老化を軸に考えた GVHD によるドライアイおよび全身 GVHD に対し抗加齢治療として全く新しい観点からすすめる研究はこれまでになく、学術的独自性と創造性が高いと考える。本研究成果は、GVHD の病態が自己免疫疾患に類似するため広く自己免疫疾患による重症ドライアイの病態解明と抗加齢療法としての観点からの治療法の開発にも繋がる可能性がある。重症ドライアイの疾病予防のみならず老化細胞除去による病態解明が広く加齢性疾患の抑制に繋がり健康寿命の延長に貢献する可能性がある点に新規治療法に貢献する展望が開け将来性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yagi H, Shimizu E, Yagi R, Uchino M, Kamoi M, Asai K, Tsubota K, Negishi K, Ogawa Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Pediatric chronic graft-versus-host disease-related dry eye disease and the diagnostic association of potential clinical findings.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3575
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-30288-6	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 Yang F, Hayashi I, Sato S, Saijo-Ban Y, Yamane M, Fukui M, Shimizu E, He J, Shibata S, Mukai S, Asai K, Ogawa M, Lan Y, Zeng Q, Hirakata A, Tsubota K, Ogawa Y.	4. 巻 26
2. 論文標題 Eyelid blood vessel and meibomian gland changes in a sclerodermatous chronic GVHD mouse model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Ocular Surface	6. 最初と最後の頁 328-341
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtos.2021.10.006.	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Ogawa Y, Dana R, Kim S, Jain S, Rosenblatt MI, Perez VL, Clayton JA, Alves M, Rocha EM, Amparo F, Seo KY, Wang Y, Shen J, Oh JY, Vanathi M, Nair S, Na KS, Riemens A, Sippel K, Soifer M, Wang S, Trindade M, Kim MK, Yoon CH, Yagi R, Hiratsuka R, Ogawa M, Shimizu E, Sato Y, Pflugfelder S, Tsubota K.	4. 巻 26
2. 論文標題 Multicenter prospective validation study for international chronic ocular graft-versus-host disease consensus diagnostic criteria.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Ocular Surface	6. 最初と最後の頁 200-208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtos.2022.09.002.	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Hiratsuka R, Shimizu E, Yamane M, Yazu H, Sato S, Fukui M, Mukai S, Uchino M, Kamoi M, Tatematsu Y, Saijo Y, Negishi K, Tsubota K, Ogawa Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 A single institute validation study comparing the international chronic ocular graft-versus-host disease consensus group diagnostic criteria with clinical parameters.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Ocular Surface	6. 最初と最後の頁 12-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtos.2021.12.009.	査読の有無 有
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 Ogawa Y, Kawakami Y, Tsubota K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Cascade of inflammatory, fibrotic processes and stress-induced senescence in chronic GVHD-related dry eye disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 6114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22116114	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 Ogawa Y, Takeuchi T, Tsubota K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Autoimmune epithelitis and chronic inflammation in Sjogren's syndrome-related dry eye disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 11820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111820	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 Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Lawitschka A, Flowers ME, Cowen EW, Tkaczyk E, Farhadfar N, Jain S, Steven P, Luo ZK, Ogawa Y, Stern M, Yanik GA, Cuvelier GDE, Cheng GS, Holtan SG, Schultz KR, Martin PJ, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D, Paczesny S, Blazar BR, Sarantopoulos S, Socie G, Greinix H, Cutler C.	4. 巻 27
2. 論文標題 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Cell Ther	6. 最初と最後の頁 545-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2021.03.033.	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 Wolff D, ---, Jain S, Ogawa Y, Steven P, Luo ZK, Dietrich-Ntouk, Bilic E, Penack O, Griffith LM, Cowden M, Martin PJ, Greinix HT, Sarantopoulos S, Socie G, Blazar BR, -----, Pavletic SZ, Lee SJ, Paczesny S.	4. 巻 27
2. 論文標題 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Cell Ther	6. 最初と最後の頁 817-835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2021.06.001.	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 Nair S, Vanathi M, Mukhija R, Tandon R, Jain S, Ogawa Y.	4. 巻 69
2. 論文標題 Update on ocular graft-versus-host disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Indian J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1038-1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/ijo.IJO_2016_20	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 Sato S, Shimizu E, He J, Ogawa M, Asai K, Yazu H, Rusch R, Yamane M, Yang F, Fukuda S, Kawakami Y, Tsubota K, Ogawa Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Positive Effects of Oral Antibiotic Administration in Murine Chronic Graft-Versus-Host Disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073745	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 Hayashi S, Shimizu E, Uchino M, Yazu H, Aketa N, Tsubota K, Ogawa Y	4. 巻 40
2. 論文標題 The Overlap Syndrome: A Case Report of Chronic Graft-Versus-Host Disease After the Development of a Pseudomembrane.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cornea	6. 最初と最後の頁 1188-1192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICO.0000000000002593	査読の有無 有
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 Shimizu S, Sato S, Taniguchi H, Shimizu E, He J, Hayashi S, Negishi K, Ogawa Y, Shimmura S	4. 巻 11
2. 論文標題 Observation of Chronic Graft-Versus-Host Disease Mouse Model Cornea with In Vivo Confocal Microscopy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel)	6. 最初と最後の頁 1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11081515	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 Rusch RM, Ogawa Y, Sato S, Morikawa S, Inagaki E, Shimizu E, Tsubota K, Shimmura S.	4. 巻 22
2. 論文標題 MSCs Become Collagen-Type I Producing Cells with Different Phenotype in Allogeneic and Syngeneic Bone Marrow Transplantation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 4895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22094895	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16件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Ogawa Y
2. 発表標題 Fibrosis in ocular GVHD
3. 学会等名 International Expert Meeting in Ocular GVHD 2024 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 岡崎貴裕, 小川葉子, 佐藤真理, 清水映輔, ルシュ・ロベルト, 浅井一樹, 平山雅敏, 榛村重人, 坪田一男, 根岸一乃.
2. 発表標題 慢性GVHDの病態に対する免疫老化の影響について.
3. 学会等名 第23回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ogawa Y
2. 発表標題 Ocular surface mucosal immunology in ocular graft-versus-host disease and its clinical implication.
3. 学会等名 The 22nd Asia Pacific Ophthalmologists Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ogawa Y.
2 . 発表標題 Ocular manifestations and assessment of dry eye disease in Sjogren ' s syndrome.
3 . 学会等名 The 25th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Advanced Course on Autoimmune Rheumatic Diseases. Series 1) Sjogren ' s Syndrome: Update on Diagnosis. Webinar. (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ogawa Y
2 . 発表標題 Symposium. Session: Current pathophysiological concepts of ocular graft-versus-host disease. Immune-mediated fibrosis, and stress-induced senescence in chronic GVHD-related-dry eye disease.
3 . 学会等名 XXV Biennial Meeting of International Society of Eye and Research (ISER) 2023 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 小川葉子
2 . 発表標題 023年度cGVHDを学ぼう！NIH基準になれる．眼GVHDとNIH基準．
3 . 学会等名 第5回造血幹細胞移植推進拠点病院セミナー 大阪公立大学 血液腫瘍制御学．(招待講演)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 小川葉子
2 . 発表標題 特別講演．GVHDの眼表面粘膜免疫と病的線維化．
3 . 学会等名 第3回Novartis Hematology Web Conference. (招待講演)
4 . 発表年 2023年

1．発表者名 小川葉子
2．発表標題 眼GVHDの病態解明へのアプローチと治療の展望．
3．学会等名 第18回箱根ドライアイクラブ（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 小川葉子
2．発表標題 シンポジウム 眼GVHDの基礎と臨床．
3．学会等名 第45回日本造血細胞・免疫細胞療法学会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 小川葉子
2．発表標題 Clinician Scientist を目指した眼GVHDの診療と研究．
3．学会等名 第98回筑波TOC（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 岡崎貴裕，小川葉子，佐藤真理，清水映輔，ルシュ・ロベルト，浅井一樹，平山雅敏，榛村重人，坪田一男，根岸一乃．
2．発表標題 慢性GVHDの発症前後のT細胞における免疫チェックポイント分子の動向．
3．学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 Ogawa Y, Kim SK, Perez VL, Jain S, Steven P, Amparo F.
2．発表標題 Special Interest Group. Advances in understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatments of ocular graft-versus-host disease.
3．学会等名 ARVO 2022 Annual Meeting. (国際学会)
4．発表年 2022年

1．発表者名 Ogawa Y.
2．発表標題 Asia Cornea Joint symposium. Dry Eyes and Ocular Surface Disease. Ocular GVHD.
3．学会等名 The 8th World Cornea Congress. (招待講演) (国際学会)
4．発表年 2022年

1．発表者名 小川葉子, 山口昌彦, 細谷友雅, 猪俣武範, 内野美樹, 清水映輔, 佐藤真理.
2．発表標題 インストラクションコース 難治性ドライアイに対する対策.
3．学会等名 第76回日本臨床眼科学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 小川葉子
2．発表標題 オキユラーサーフェス免疫研究の最前線. GVHDの免疫学的機序と新規治療法.
3．学会等名 第125回日本眼科学会総会 (招待講演)
4．発表年 2021年

1 . 発表者名 Steven P, Jain S, Ogawa Y, Luo Z, Victor P.
2 . 発表標題 New-Perspective: Ocular Graft-versus-Host Disease is more than just another form of dry-eye disease.
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2021 Annual Meeting Virtual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 慢性移植片対宿主病における眼合併症の予防治療用医薬組成物	発明者 小川葉子、浅井一樹、佐藤真理、平山雅敏、根岸一乃	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP 2023-213755	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 慢性移植片対宿主病の発症を予測するためのバイオマーカー、および判定 方法	発明者 小川葉子、岡崎貴裕、平山雅敏	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP2023-216626	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------