

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04995

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症に対する包括的・画期的治療法の開発

研究課題名(英文) Development of comprehensive therapeutic strategies for diabetic retinopathy

研究代表者

石橋 達朗 (Tasturo, Ishibashi)

九州大学・大学病院・病院長

研究者番号：30150428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病網膜症における網膜上線維血管増殖組織形成と黄斑浮腫という重要2大病態に着目した新しい分子標的療法を確立することを目的とした。増殖組織特徴遺伝子であるテネイシンCの網膜線維血管増殖への関与を明らかにできた。また、テネイシン標的核酸が有意な抑制効果を示した。一方、ROCK阻害点眼薬リパスジルを培養血管内皮細胞に前処理後、炎症性サイトカイン刺激(MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )を行ったところ、経内皮電気抵抗値の低下およびclaudin-5発現低下が有意に抑制されることを確認した。リパスジルがVEGF以外の炎症性サイトカインによるバリアー機能破綻を抑制することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We aimed to establish a novel molecular targeting therapy based on two important pathological conditions, retinal fibrovascular membrane formation and macular edema in diabetic retinopathy. We have clarified the involvement of tenascin-C whose expression is specifically enhanced in retinal fibrovascular proliferation. In addition, RNAi targeting tenascin-C showed significant inhibitory effect on retinal fibrovascular proliferation. On the other hand, inflammatory cytokine stimulation including MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$  was performed after pre-administration of ROCK-inhibitor, Lipasdir, to the cultured vascular endothelial cells. The inhibition of ROCK pathway resulted in a decrease in transendothelial electric resistance and claudin-5 expression. These results indicated that Lipasdir may inhibit disruption of barrier function by suppressing inflammatory cytokines other than VEGF.

研究分野：眼科学

キーワード：糖尿病網膜症 ROCK ペリオスチン 線維化 透過性 血管内皮細胞

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症(DR)は糖尿病の三大合併症の一つであり、後天視覚障害原因の第2位である。年間3000人が失明しており、DRの病態理解に基づいたよりよい治療の確立が社会的急務である。

DRは大きく非増殖と増殖網膜症に分類される。増殖糖尿病網膜症(PDR)では線維血管増殖組織(以下増殖組織)が網膜面上に出現し、その収縮による牽引性網膜剥離が視力低下の原因となる。一方、DRによる視力低下のもう一つの重要病態として糖尿病黄斑浮腫(DME)がある。DMEはDR患者の約20-30%に病期に関係なく生じる。治療は光凝固術、薬物療法や硝子体手術が行われているが、視機能を十分に維持できない症例も多い。近年、DRや加齢黄斑変性の治療に抗血管内皮増殖因子(VEGF)硝子体注射が導入され、眼科臨床で一定の成果をあげている。しかし、1. 薬効が一時的であり、繰り返し注射を必要とする、2. 無反応例が存在する、3. 増殖組織の"angio-fibrotic switch"により牽引性網膜剥離を増悪させる場合がある、4. 長期投与で神経網膜の萎縮性変化を生じる、などの問題点も明らかになってきた。

したがって、DRの病態に基づいた新しい"Beyond VEGF治療"が期待される。

申請者は約40年間にわたり、新しい治療の分子標的の同定を目指して、DRの重要病態であるPDR(増殖組織形成)やDME(血管透過性亢進)の分子機序を明らかにしてきた。これまで、TGF- $\beta$ やPDGFがRho結合キナーゼ(以下ROCK)を介して増殖組織の収縮に関わることを明らかにした(Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 2013; Diabetes 2008, 2009; Proc Natl Acad Sci U S A 2008)。さらに最近、ゲノムワイド遺伝子発現解析により増殖組織の進展を規定している約100の増殖組織特徴遺伝子の同定に成功した。このうちマトリセルラー蛋白であるペリオスチンに着目し(Invest Ophthalmol Vis Sci 2011, 2012; PLoS One 2013; Br J Ophthalmol 2010, 2014; FASEB J 2014)、ペリオスチンを標的とした一本鎖核酸を最適化した(Gene Ther 2015)。現在科学技術振興機構や産業革新機構など産学官共同で日本発の創薬を試みている。これまでの研究成果は、増殖組織のゲノムワイド遺伝子発現解析が真に患者様に役立つ新しい分子標的薬創製に極めて有用であることを示唆している。そこで、抽出した増殖組織特徴遺伝子群のうち、炎症や癌で特異的に誘導されるテネイシンCに着目し、ペリオスチンに次ぐ増殖抑制分子標的薬を創製することにした。

網膜血管には網膜血液関門(BRB)が存在し、血管内から組織への物質の移動(血管透過性)を制御することで、網膜の微小環境を至適に維持している。申請者らはこれまでに、DRにおけるBRBの破綻に起因する血管透過性の亢進が、DMEの発症に繋がることを明ら

かにした(Exp Eye Res 1980; Br J Ophthalmol 1993)。BRBによる血管透過性の制御は、網膜血管内皮細胞間に存在するtight junction(TJ)に支えられており、通常では発達したTJにより細胞間隙は隙間のない状態に保たれている。さらに申請者らは、DRにおいて、VEGFがTJ構造を破綻させる1つの因子であることを明らかにした(Lab Invest 1996)。また近年、ROCKの活性が、脳微小血管内皮細胞におけるTJ構造の破綻に関与することが示され、注目されている(Brain Research 2011)。しかし、DRにおけるTJ構造の破綻とROCKとの関連について検討した報告はない。DRにおける血管透過性亢進へのROCKの関与を明らかにすることができれば、ROCK阻害剤によって糖尿病網膜血管透過性における病態を制御できる可能性がある。

本研究では、血管透過性を制御するTJ構成分子として特に重要とされる、occludin及びclaudin-5の2つの分子に焦点を当てDMEにおけるこれらの分解機序及びROCKシグナルとの関連性を解明することを目的とする。また近年、ROCK阻害剤が点眼薬(K-115; 商品名グラナテック®)として緑内障に対して臨床応用された。そこでROCK阻害点眼薬がDMEへの有効な治療薬になるか否かも検討することにした。

さらに、内眼手術補助剤としてBrilliant Blue G(BBG)に着目し、安全評価のための前臨床試験を行い、高い眼内での安全性と、臨床使用における有効性を証明し(Arch Ophthalmol. 2006;Retina 2006, 2007, 2013, 2014; Br J Ophthalmol 2009; Invest Ophthalmol Vis Sci 2007)、欧州でのライセンスアウトに成功した。

以上に加えて我々は網膜疾患に対する国産遺伝子治療技術の開発を進めてきた(Gene Ther 2003; J Gene Med 2008; Am J Pathol 2008; Hum Gene Ther 2009)。対象疾患のひとつである網膜色素変性(RP)に対する遺伝子治療は、平成25年3月より第I相臨床試験として被験者への投与が開始された。これまでのところ重篤な副作用は認められておらず、高い安全性が確認されつつある。この臨床応用で用いる治療製剤(ウイルスベクター)に搭載されている遺伝子は、神経保護因子であるヒト色素上皮由来因子(hPEDF)であるが、血管新生抑制因子(Science 1999)、VEGFによる血管透過性亢進抑制因子(Proc Natl Acad Sci U S A 2004)、さらに炎症抑制因子(FASEB J, 2006)としての性質を併せ持っている。また、DME患者硝子体中のPEDF濃度は低下し、DMEの病勢と逆相関している(Funatsu H, et al. Ophthalmology 2006, 2009)。したがって我々の確立したPEDF遺伝子治療をDMEに応用できれば、強い抗DME効果が期待でき、画期的なDMEの神経保護療法となる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目標はDRの2大重要病態である網膜上線維血管増殖と黄斑浮腫の分子機序解明に基づいた新しい分子標的療法を包括的に確立、臨床応用し、個別化医療を実現することである。この目的に向け、研究期間内に以下のことを明らかにする。

テネインC標的核酸医薬の最適化と網膜血管新生抑制効果の検討。

ROCK阻害点眼薬のDME抑制効果の検討。

DME患者に対する神経保護遺伝子治療の基盤作成。

## 3. 研究の方法

### 1. テネインC標的核酸医薬の最適化と網膜血管新生抑制効果の検討

(1)培養ヒト血管平滑筋細胞(VSMC)を低酸素暴露後、テネインC遺伝子発現を定量した。また培養ヒト網膜血管内皮細胞(HREC)を用いて、テネインC蛋白の増殖、遊走、管腔形成への効果を検討した。さらに、テネインC標的核酸の細胞増殖能、遊走能、接着能、管腔形成の抑制効果の定量を行った。

(2)マウス酸素負荷網膜血管新生(OIR)モデルやレーザー誘導脈絡膜血管新生モデルを用いてテネインC標的核酸の安全性と抑制効果を検討した。

### 臨床応用へむけたROCK阻害点眼薬のDME抑制効果の検討

培養ヒト網膜血管内皮細胞(HREC)、DME動物モデルを用いて、occludinとclaudin-5の局在や発現の変化を定量する。さらに、これまで明らかとなっていないDRにおける網膜血管透過性亢進メカニズムへのROCKの関与と血管透過性制御に対するROCK阻害点眼薬の有効性を検討する。これは糖尿病網膜血管透過性亢進に対して現在使用されている抗VEGF阻害薬とは異なり、VEGFを抑制することなく血管透過性を改善するという新しい観点からの治療法開発である。

(1)ROCK阻害の網膜血管内皮細胞におけるoccludin、claudin-5の発現への効果(in vitro)培養ヒト網膜血管内皮細胞(HREC)を高血糖刺激や糖尿病網膜症患者血清、Rho activator リゾホスファチジン酸(lysophosphatidic acid)、VEGFで刺激し、occludinやclaudin-5の発現変化をWestern blottingや蛍光抗体法を用いて評価する。さらにROCK阻害剤を前処置することによって、これら刺激によるoccludinやclaudin-5の発現の変化にどのような影響を与えるか評価する。

### (2)DMEモデルマウスにおける血管透過性改善効果の検討

DMEモデル動物として、DM自然発症マウスであるAkitaマウスとVEGF過剰発現マウスであるKimbaマウスを交配したAkimbaマウスを用いる。AkimbaマウスにROCK阻害剤(K-115)を点眼し、フルオレセ

イン蛍光眼底造影検査で血管透過性の亢進が制御できるか否かを評価する。また、網膜組織におけるtight junction関連蛋白を免疫組織化学、電子顕微鏡で検討し、ROCK阻害点眼剤による影響を評価する。同時に網膜から蛋白とDNAを抽出して、occludinやclaudin-5の発現変化をWestern blottingおよびPCRで定量する。

国産遺伝子治療技術を応用したDMEに対する神経保護遺伝子治療法開発の基盤作成

DME患者に対する新しい治療法として、我々が開発した国産遺伝子治療技術を応用する。第3世代アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルス(SIV)ベクターは、安全性に優れた国産ウイルスベクターである。このベクターを用いた網膜色素変性(RP)に対する遺伝子治療は、平成25年3月より被験者への投与が既に開始されており、順調に登録が進んでいる。一方、搭載されているヒト色素上皮由来因子(hPEDF)は、神経保護効果、抗血管新生効果、抗血管透過性亢進効果、抗炎症効果を併せ持つ因子である。従って、本研究では、疾患モデル動物を用いて投与するベクター(SIV-hPEDF)の至適濃度を決定するとともに、遺伝子治療臨床研究実施計画を作成し、学内倫理委員会での審議を受ける準備を整える。

## 4. 研究成果

マウスOIRモデルにおいて、テネインCの網膜血管新生への役割について検討した。テネインCは虚血網膜内のSMA陽性細胞や網膜上新生血管中のSMAおよびCD31陽性細胞と共染された。培養VSMCの低酸素暴露後3時間でテネインC遺伝子の発現は有意に高値を示した(P<0.05)。さらにテネインCは容量依存的にHRECの増殖、遊走、管腔形成を促進した。一方テネインC標的核酸はHRECの増殖、遊走、管腔形成を有意に抑制した。

テネインCは虚血網膜中の血管平滑筋や網膜新生血管の周皮細胞から産生され、integrin V受容体を介してパラクライン的に網膜血管新生を促進する可能性が示唆された。

テネインCによる網膜色素上皮(RPE)細胞の上皮間葉移行(EMT)への関与を検討した。In vitroでは、TNC siRNA導入後TGF- $\beta$ 2で刺激したRPE細胞のEMTマーカー(SMA, SNAIL, E-cadherin)の遺伝子発現、蛋白発現を検討した。また、テネインC標的核酸導入時のSmad2/3リン酸化とSmad2/3, SARA結合能の変化をウェスタンブロット、免疫沈降法で検討した。In vivoでは、マウス線維血管増殖モデルの光凝固後7日目にテネインC標的核酸を硝子体注射し、21日目の線維組織体積を比較した。テネインC標的核酸はTGF- $\beta$ 2依存性のEMTを抑制した。TNC

siRNAはTGF- $\beta$ 2により誘導されるSmad2/3リン酸化を抑制し、同時にSmad2/3とSARAの結合能を抑制した。さらにマウスモデルにおいて、テネイシンC標的のsiRNAを硝子体注射した群ではコントロール群と比べ線維組織体積が減少した。TNCはRPE細胞においてSARA, Smad2/3を介したTGF- $\beta$ 2依存性EMTに關与することが示唆された。

In vitroで、ヒト網膜微小血管内皮細胞(HRMEC)をリパスジルで前処理し、次いでVEGFで刺激した。ROCK活性は、MYPT-1のリン酸化によって評価した。網膜におけるリパスジルの濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS)によって測定した。In vivoでは、正常食塩水、0.4%、または0.8%リパスジルを虚血網膜血管新生モデル(OIR)マウスあるいはVEGF強制発現マウスに1日3回投与した。出生後(P)15、P17、またはP21に網膜フラットマウントで血管新生および無血管網膜領域を定量した。網膜低酸素領域を、P17で免疫組織化学により低酸素感受性薬剤ピモニダゾールを用いて評価した。血管の正常化はP17の免疫組織化学によっても評価した。リパスジルは、30  $\mu$ mol/LのHRMECにおけるVEGF誘導MYPT-1のリン酸化を有意に減少させた。リパスジルは、VEGF誘導HRMECの遊走、増殖、血管透過性亢進とクローディン5膜発現を有意に阻害した。網膜におけるリパスジルの濃度は、それぞれ0.4%および0.8%のリパスジル処置の後、3.8-10.4  $\mu$ mol/Lおよび6.8-14.8  $\mu$ mol/Lであった。0.4%および0.8%のリパスジル処置OIRマウスでは、P17およびP21の生理食塩水処置マウスのもものと比較して、血管新生および網膜の無血管領域の面積が有意に減少した。VEGF強制発現マウスにおいて蛍光造影検査での透過性促進が抑制され、光干渉断層計における網膜浮腫が抑制されることを観察した。ピモニダゾール染色は、0.4%および0.8%リパスジルでの処置が生理食塩水と比較して低酸素領域の増加を有意に阻害することを明らかにした。

さらに我々は、「VEGF発現上昇の遷延化が網膜炎症を招いており、抗VEGF療法抵抗性のDMEではVEGF以外の炎症性サイトカインによるバリアー機能破綻が残存している」という仮説を立てた。

VEGF発現上昇の遷延化が網膜炎症を招くという仮説を証明するために、VEGF強制発現遺伝子改変マウスであるKimbaマウスを用いてELISAアッセイを行ったところ、DME患者の硝子体と同様に、様々な炎症性サイトカインの発現が上昇していた。OCTにおいてもKimbaマウスでは網膜浮腫を呈しており、血管内皮細胞膜上のclaudin-5発現量も低下していた。

Kimbaマウスの網膜浮腫に対する薬剤効果検証として、抗VEGF療法(ベバシズマブ硝子体注射)と抗ROCK療法(リパスジル点眼)の単独、及び両者併用療法を施行したところ、単独療法では部分的なバリアー機能回復効果しか得られなかったが、併用療法ではほぼ正常レベルにまでバリアー機能が回復し、網膜浮腫が軽減した。以上の結果から、リパスジルは抗VEGF療法と異なる作用を持つことが示唆された。

我々は、リパスジルがVEGF以外の炎症性サイトカインによるバリアー機能破綻を抑制するのではないかと仮説を立て、in vitroにて検証を行った。リパスジルを培養血管内皮細胞上清に前投与した後に、炎症性サイトカイン刺激(MCP-1, IL-6, TNF $\alpha$ )を行ったところ、TEER(経内皮電気抵抗値=バリアー機能の指標)の低下およびclaudin-5発現低下が有意に抑制されることを確認した。以上の結果から我々の仮説が正しいことが証明された。

リパスジル点眼は既に緑内障点眼薬として上市しており、非臨床試験も施行済である。薬剤に因る眼毒性を懸念する必要がない。本研究成果を受け、抗VEGF抵抗性DMEに対するリパスジル点眼の効果を臨床試験で検証する予定としている。

Akimbaマウス4週齢の片眼に、 $1.0 \times 10^6$ - $2.5 \times 10^8$  TU/mlのSIV-hPEDFを網膜下投与し、投与後4週(8週齢)までの網膜厚をOCTで経時的に評価し、投与後4週ならびに8週で眼球を摘出し、病理組織的に検討したところコントロールと比べて異常を認めなかった。上記動物実験と並行して、厚生労働省・文部科学省の遺伝子治療ガイドラインなどの指針・法律等に基づいて臨床研究実施計画書を作成した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計16件)

1. Zhou Y, Yoshida S, Nakao S, Yoshimura T, Kobayashi Y, Nakama T, Kubo Y, Miyawaki K, Yamaguchi M, Ishikawa K, Oshima Y, Akashi K, Ishibashi T, 'M2 Macrophages Enhance Pathological Neovascularization in the Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy.' 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56(2015), 4767-77.
2. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TY, Lee FL, Lee WK, Ma Z, Ohji M, Tan N, Cha SB, Shamsazar J, Yau CL; REVEAL Study Group, 'The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema.' 査読有, *Ophthalmology*, 122(2015), 1402-15.
3. Kita T, Clermont AC, Murugesan N, Zhou Q, Fujisawa K, Ishibashi T, Aiello

- LP, Feener EP. 'Plasma Kallikrein-Kinin System as a VEGF-Independent Mediator of Diabetic Macular Edema.' 査読有, *Diabetes*, 64(2015), 3588-99.
4. Zhou Y, Ishibashi T, 'Interleukin-12 inhibits pathological neovascularization in mouse model of oxygen-induced retinopathy.' 査読有, *Sci Rep.*, 6(2016), 28140.
5. Kobayashi Y, Ishibashi T, 'Tenascin-C promotes angiogenesis in fibrovascular membranes in eyes with proliferative diabetic retinopathy.' 査読有, *Mol Vis.*, 22(2016), 436-45.
6. Kobayashi Y, Ishibashi T, 'Tenascin-C secreted by transdifferentiated retinal pigment epithelial cells promotes choroidal neovascularization via integrin  $\alpha V$ .' 査読有, *Lab Invest.*, 96(2016), 1178-1188.
7. Koyanagi Y, Ishibashi T, 'Comparison of the Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes.' 査読有, *Ophthalmologica*, 236(2016), 67-73.
8. Yamaguchi M, Ishibashi T, 'Vascular Normalization by ROCK Inhibitor: Therapeutic Potential of Ripasudil (K-115) Eye Drop in Retinal Angiogenesis and Hypoxia.' 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 57(2016), 2264-76.
9. Hisatomi T, Tachibana T, Notomi S, Koyanagi Y, Murakami Y, Takeda A, Ikeda Y, Yoshida S, Enaida H, Murata T, Sakamoto T, Sonoda KH, Ishibashi T, 'Internal limiting membrane peeling-dependent retinal structural changes after vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment.' 査読有, *Retina*, 38(2017), 471-479.
10. Zhou Y, Yoshida S, Kubo Y, Yoshimura T, Kobayashi Y, Nakama T, Yamaguchi M, Ishikawa K, Oshima Y, Ishibashi T, 'Different distributions of M1 and M2 macrophages in a mouse model of laser-induced choroidal neovascularization.' 査読有, *Mol Med Rep*, 15(2017), 3949-3956.
11. Momozawa Y, Akiyama M, Kamatani Y, Arakawa S, Yasuda M, Yoshida S, Oshima Y, Mori R, Tanaka K, Mori K, Inoue S, Terasaki H, Yasuma T, Honda S, Miki A, Inoue M, Fujisawa K, Takahashi K, Yasukawa T, Yanagi Y, Kadonosono K, Sonoda KH, Ishibashi T, Takahashi A, Kubo M, 'Low-frequency coding variants in CETP and CFB are associated with susceptibility of exudative age-related macular degeneration in the Japanese population.' 査読有, *Hum Mol Genet*, 25(2017), 5027-5034.
12. Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, Funatsu J, Nakatake S, Tachibana T, Yoshida N, Nakao S, Hisatomi T, Yoshida S, Yoshitomi T, Ishibashi T, Sonoda KH, 'Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa.' 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58(2017), 2534-2537.
13. Koyanagi Y, Murakami Y, Funatsu J, Akiyama M, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, Nakao S, Hisatomi T, Yoshida S, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y, 'Optical coherence tomography angiography of the macular microvasculature changes in retinitis pigmentosa.' 査読有, *Acta Ophthalmol*, 96(2017), e59-e67.
14. Murakami Y, Ikeda Y, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, Yoshida N, Notomi S, Hisatomi T, Yoshida S, Ishibashi T, Sonoda KH, 'C-Reactive protein and progression of vision loss in retinitis pigmentosa.' 査読有, *Acta Ophthalmol*, 96(2017), e174-e179.
15. Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y, Kubo Y, Yamaguchi M, Nakama T, Nakao S, Ikeda Y, Ohshima Y, Ishibashi T, Sonoda K, 'Comparación de la efectividad de ranibizumab intravítreo para el tratamiento del edema macular diabético en ojos vitrectomizados y no vitrectomizados.' 査読有, *Ophthalmologica*, 238(2017), 21-27.
16. Oshima Y, Kimoto K, Yoshida N, Fujisawa K, Sonoda S, Kubota T, Murata T, Sakamoto T, Yoshida S, Sonoda KH, Ishibashi T, 'One-Year Outcomes following Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese Patients: The APOLLO Study.' 査読有, *Ophthalmologica*, 238(2017), 163-171.
- 〔学会発表〕(計9件)
1. 石橋達朗: 糖尿病網膜症: 最近の話題. 第20回東海黄斑疾患研究会(名古屋 2015年8月6日)
2. 石橋達朗: 糖尿病網膜症: 最近の話題. 2015年度九州大学病院総合診療科同門会(福岡 2015年11月8日)
3. 石橋達朗: 糖尿病網膜症の早期診断とあらたな分子標的に関する研究. 平成27年度日本糖尿病合併症学会(名古屋 2015年11月27日)
4. 石橋達朗: 糖尿病網膜症: 病態解明と治療の進歩. 第10回九州眼科アカデミー(福岡 2016年3月19日)

5. 石橋達朗：糖尿病網膜症：病態解明と治療の進歩. 第 100 回秋田県眼科集談会（秋田 2016 年 4 月 16 日）
6. 石橋達朗：網膜色素変性に対する新しい治療法開発～ 遺伝子治療を中心に～. 平成 28 年度中国四国眼科医会講習会（広島 2016 年 7 月 17 日）
7. 石橋達朗：糖尿病網膜症：最近の話題. 第 1 回大阪眼科アカデミー（大阪 2017 年 2 月 25 日）
8. 石橋達朗：糖尿病黄斑浮腫. 第 5 回西東京 Ophthalmic Seminar（2017 年）
9. 石橋達朗：糖尿病黄斑浮腫. 第 10 回高知 RETINA フォーラム（2017 年）  
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石橋達朗 (ISHIBASHI TATSURO)  
九州大学・大学病院・病院長  
研究者番号：30150428

##### (2) 研究分担者

池田 康博 (IKEDA YASUHIRO)  
九州大学・大学病院・准教授  
研究者番号：50583027

星野 友 (HOSHINO YU)  
九州大学・工学研究院・准教授  
研究者番号：40554689

吉田茂生 (YOSHIDA SHIGEO)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：50363370

中尾 新太郎 (NAKAO SHINTARO)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：50583027