

令和 2 年 6 月 28 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11478

研究課題名(和文) バイオナノシートを活用した新しい眼科治療用デバイスの開発

研究課題名(英文) Development of bio-nanosheet for newly ophthalmic treatment devices

研究代表者

柏木 賢治 (Kashiwagi, Kenji)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：30194723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：生体分解性超薄膜(バイオナノシート)の眼科分野の活用について検討。創口の閉鎖剤としての活用。角膜や強膜に創口を作成、その上に、バイオナノシートを貼付し、閉鎖促進性を確認。drug delivery system(DDS)としての活用。眼圧下降剤の徐放システムとして有用性を検討。難治性角膜上皮障害などの眼組織の損傷組織被覆材としての有用性の検討。移植細胞の生着コントロール材としての可能性の探求。緑内障濾過手術補助剤としての活用。組織癒着防止作用薬剤の担持とバイオナノシートの低癒着性による組織癒着防止を利用した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眼球は透明性が維持される必要がある器官で血管の侵入がないため、組織の修復力が弱いなど組織特異性を有する。また眼球は眼表面にあるため、点眼薬などの局所薬を治療に用いることが多いが、薬剤滴下は臨床的に困難な詳細が多い。またアドヒアランスの不良例も少なくない。今回の研究でバイオナノシートが現在の眼科医療が有するいくつかのアンメットニーズに対する治療の可能性を示すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：The applications of biodegradable ultra-thin films (bio-nanosheets) in the following ophthalmic fields was studied. 1. The application of bio-nanosheets as an agent to promote the closure of wounds caused by surgery and trauma. We tried to close surgically created wound on the cornea or sclera of a small animal by covering with bio-nanosheet. 2. The application as a drug delivery system (DDS) was examined. 3. We examined the usefulness of the drug as a containing material for ocular tissue damage such as severe corneal epithelial disorders. 4. Exploring the possibility of using the bio-nanosheets as a control material for immigrating transplanted cells. 5. We also examined the applicability as an adjuvant for glaucoma filtration surgery. Anti-adhesion properties of bio-nanosheets and the loading of anti-adhesion agents were used to prevent tissue adhesion.

研究分野：眼科学

キーワード：バイオナノシート 緑内障 角膜障害 drug delivery system

## 1. 研究開始当初の背景

眼科治療は多くの場合は点眼薬による局所薬物治療であるが、点眼薬には以下に挙げるような課題が存在する。患者が正しく点眼薬を滴下することが出来ないため、有効性が十分に発揮されず、副作用の発現が増加する。眼科慢性疾患患者の場合、点眼の有効性の自覚が低い、副作用などで、点眼回数を順守しない症例が少なくない。点眼後の薬剤は涙液によって wash-out されるために、長時間有効濃度を維持することが困難である。患者が薬剤を自己管理することによる課題。点眼による生活の質に悪影響。これらの課題の克服に drug delivery system(DDS)は有効な方法であるが、まだ十分な成果を挙げるには至っていない。

我々は以前から、生体分解性が高く厚さナノメートルの貼付用材(バイオナノシート)を開発してきた。このバイオシートの特徴として、非常に薄く変形能が高く接着剤等の用剤なしで強い組織接着性を維持出来る。バイオナノシートは生体分解性がありかつ生体親和性の高い材料によって作成されており、ヒトへの応用の可能性がある。様々な性状を有するため親水性薬剤、疎水性薬剤懸濁剤、遺伝子などの担持も可能である。

## 2. 研究の目的

バイオナノシートの眼科領域応用を、以下の点について検討した。創口の閉鎖促進。緑内障治療剤の DDS としての可能性。難治性角膜上皮障害に対する治療剤の可能性。培養細胞の移動能コントロール剤としての可能性。濾過手術の癒痕抑制の可能性。

## 3. 研究の方法

創口の閉鎖促進剤としての可能性の検討

ラットの角膜を 2 ミリ打ち抜いた後に、一部はバイオナノシートで創部を被覆、他は開放創の状態経過観察を行った。

緑内障関連剤の DDS としての可能性の探求。

共にプロスタグランジン製剤であるラタノプロストとタフルプロストを含有したバイオナノシートの眼圧下降能について検討。より長期間の眼圧下降能を得るために、バイオナノシートの組成を layer-by-layer 法に加え、ポリ乳酸-アルギン酸ナトリウム、ポリ乳酸をサンドイッチ状にアニーリングして作成した多層膜を作成し検討。

難治性角膜上皮障害に対する組織回復、損傷拡大予防剤としての可能性の検討。

ドライアイ患者の角膜上皮障害を治療するため、ムチン分布の促進作用を持つジクアホソルナトリウムを含有したバイオナノシートを作成、角膜障害の改善可能性を検討。生直後のラットの腹腔にカプサイシンを注入、涙液分泌能を低下させたモデルを作成。無投薬、ヒアルロン酸点眼、ヒアルロン酸点眼とジクアホソルナトリウム点眼、ジクアホソルナトリウムを含有したバイオナノシートを貼付した 4 種で比較検討。

培養細胞に対する移動能抑制を利用した移植用培養シートの構築可能性の検討。

不死化角膜上皮細胞を培養シャーレで培養。バイオナノシートの貼付に対し細胞の増殖能、遊走能について比較検討。

濾過手術の癒痕抑制に対するマイトマイシン C 含有したシートの有用性の検討

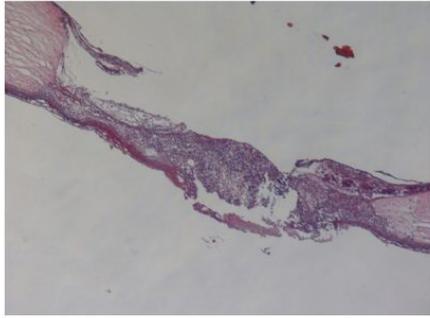
兎に濾過手術を以下の 4 条件で施行。濾過手術のみ、手術時に 0.05% マイトマイシン C を 5 分間塗布、強膜上にバイオナノシートのみを貼付。強膜上にマイトマイシン C を含有したバイオナノシートを貼付。術後に、眼圧や所見の観察、手術後に組織の検討。

## 4. 研究成果

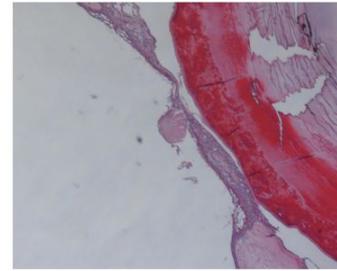
創口の閉鎖促進剤としての可能性の検討

貼付により創の閉鎖が改善した代表例を下に示す。

## ラット:角膜打ち抜き+バイオナノシート



## ラット:角膜打ち抜きのみ

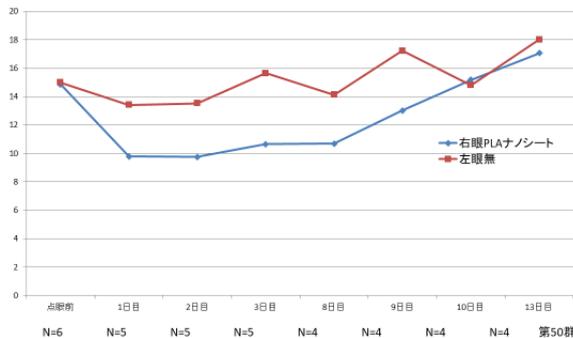


バイオナノシート貼付眼においては、前房が形成され、上皮と実質の打ち抜き部への進展が観察されたのに対し、打ち抜きのみ眼においては、前房は非常に浅く、水晶体面と角膜組織の癒着などによる創閉鎖が認められた。課題としては、閉鎖成功率が半数程度と十分に効率ではなかった。その理由としては貼付後時間経過後、おそらく房水と涙液によると思われるバイオナノシートの剥離が起こったことが最も考えられやすかった。バイオナノシートはそれ自体が非常に薄く操作が問題となるために、ポリビニルアルコールで作成された基膜上に貼付されているが、この基膜からバイオナノシートを回収することが記述的に難しく、その結果適正に貼付することが困難であった。バイオナノシートの回収を容易に行うための様々な解決策を現在検討している。

緑内障関連剤の DDS としての可能性の探求。

タフルプロストを担持したバイオナノシートによる眼圧下降について検討した結果ラットプロストを担持したものとほぼ同程度の 7-9 日間眼圧が下降することが確認された(下図)。

### PLA nanosheet with tafluprost



### アニーリングあり



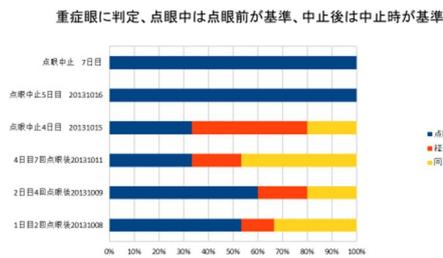
layer-by-layer 法に比べ多層化をアニーリングによって行ったバイオナノシートでは、より長期間の眼圧下降を達成することが出来た。(下図代表例)

含有薬剤の有用性を長期化することは可能となった反面、以前個体間の眼圧下降能に差があることも判明した。この理由としては、貼付されたバイオナノシートが経過中に脱落している可能性が示唆された。角膜上にバイオナノシートが存在することを確認するため、蛍光粒子、金粒子などをバイオナノシートに含有させた後、電子顕微鏡で確認したところ、膜の存在はサンプルによって差異があることがわかり、貼付の成功率の改善が大きな課題であることが判明した。現在その対策として、膜の荷電、素材の探求などを行っている。

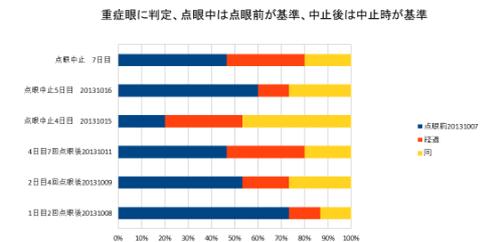
難治性角膜上皮障害に対する組織回復、損傷拡大予防剤としての可能性の検討。

点眼なしの場合、実験開始後 4 日間の時点で、全例で角膜全体に高度の上皮障害の出現を確認した。これに対して重度の角膜障害の出現率はヒアルロン酸点眼群で 36% (下図左) ヒアルロン酸とジクアホソルナトリウムの同時点眼群では 20% と低下していた (下図右)。一方、ヒアルロン酸とジクアホソルナトリウムを含有したバイオナノシートを貼付した群では、貼付部の角膜上皮障害は軽度で、被貼付部の角膜障害は中程度であり、貼付後時間経過とともに障害の改善は顕著であった。(最下図：中央の黒い の部分がシート貼付部で生涯が少ないことを示す)

### ヒアレインのみ



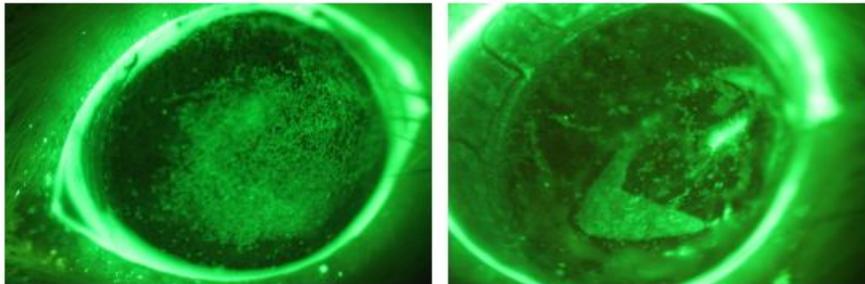
### ヒアレイン+ジクアス



## ジクアホソルナトリウム含有バイオナノシート

シート貼付1日後

シート貼付6日後



培養細胞に対する移動能抑制を利用した移植用培養シートの構築可能性の検討。

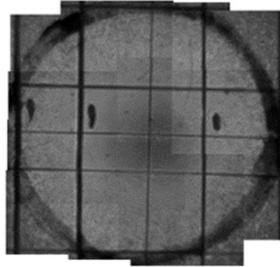
バイオナノシートを貼付していない培養皿においては培養開始翌日から細胞の増殖遊走が培養皿全体で均一に発生し、培養開始後 3 日程度でコンフルエントに達した (下図)。一方バイオナノシートを貼付した培養皿では、貼付部以外においては細胞の増殖遊走が確認され、培養開始後 2 日程度でコンフルエントに達したが、貼付部には細胞の侵入は高度の阻害されており、培養開始後 7 日間観察してもほとんど細胞のバイオナノシートを貼付した部位への侵入はなかった。このようにバイオナノシートはその貼付面への細胞の遊走を高度に阻害したが、増殖能については影響を与えなかった。

今後はシートの組成などを変更して、阻害の程度を比較すること。シートの貼付形状を変更

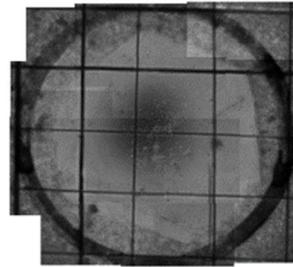
することで細胞の遊走方向をコントロールすることが可能かどうか検討する。

## 貼付3日目

コントロール

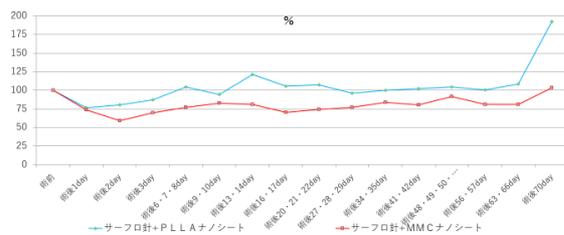


ナノシート



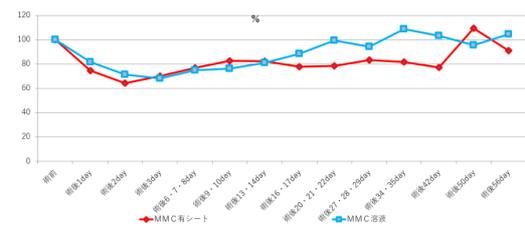
濾過手術の癒痕抑制に対するマイトマイシンC含有したシートの有用性の検討  
 チューブの挿入のみを行った群とバイオナノシートを貼付した群においては、眼圧や濾過胞の形状に顕著な違いはなく、眼圧は術後10日程度で術前に回復した。手術時に0.05%マイトマイシンCを5分間塗布した群はマイトマイシンC非投与のコントロールに比べ眼圧下降が長期に継続した。マイトマイシンC含有ナノシート群は、バイオナノシートのみ群に比べ眼圧下降期間が長かった(下図左)。マイトマイシンC含有ナノシート群はマイトマイシンC塗布群に比べて術後しばらくの眼圧は顕著な差はなかったが、長期的には、より低い眼圧を示した。(下図右)

MMC含有ナノシート VS. チューブ挿入+ナノシート



MMC含有ナノシートの方が眼圧下降は良好

MMC含有ナノシート VS. MMC塗布



MMC含有シートの方が長期予後は良好

### 総括

本研究では、バイオナノシートの眼科領域において様々な可能性が示唆された。しかしながら当時いくつかの課題も明らかになった。バイオナノシートは非常に被薄なためその存在を確認することが難しい。このため、貼付の成功に関する判定が難しい場合がある。本研究では貼付直後は問題がなかったが、経過観察後剥離されたと思われるケースが散見された。臨床的応用を検討した場合、確実な貼付は必須の課題である。今回の成果を論文にまとめる際に、このような歩留まりの悪さがあり、論文化が進まなかった事情がある。これらの課題を克服するために、基礎的研究の段階ではより高い精度で貼付が完了するような対策を講じる必要がある。

動物を用いた様々な研究成果はヒトへの応用の可能性を示しているが、本研究を進めるためには、バイオナノシートの製品としての完成度を高める必要がある。現在本バイオナノシートは大学で研究者が作成しているため、製品の精度のムラがあることも事実である。ヒトへの応用を考えた際には大量に組織的に作成できる体制の構築が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 柏木 賢治(山梨大学 医学部眼科学教室)	4. 巻 25
2. 論文標題 薬剤師なら知っておきたい 薬剤性眼障害のキホン(第1回) 薬剤性眼障害とは	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 調剤と情報(1341-5212)25巻3号 Page414-418(2019.02)	6. 最初と最後の頁 414-418
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 柏木 賢治(山梨大学 眼科)	4. 巻 69
2. 論文標題 【IT・AI未来眼科学】 緑内障のビッグデータ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 OCULISTA(2187-5855)69号 Page26-31(2018.12)	6. 最初と最後の頁 26-31
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 柏木 賢治(山梨大学 医学部眼科学教室)	4. 巻 147
2. 論文標題 【わかりやすい感覚器疾患】 感覚器疾患のみかた 視覚 健康診断で注意すべき眼疾患	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌(0021-4493)147巻特別1 Page S138-S139(2018.06)	6. 最初と最後の頁 S138-S139
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 長谷部 優花(山梨大学 医学部眼科学教室), 坂本 雅子, 柏木 賢治, 津村 豊明, 鈴木 康之, 吉川 啓司, 鈴村 弘隆, 前田 利根, 齋藤 瞳, 竹田 竜嗣, 新家 真	4. 巻 60
2. 論文標題 新規配合剤導入による緑内障点眼忘れの変化と点眼忘れに影響する因子の全国前向き調査研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 眼科(0016-4488)60巻4号 Page411-420(2018.04)	6. 最初と最後の頁 411-420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/ga.0000000634	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 Phan Sang, The Japan Ocular Imaging Registry Research Group, Satoh Shin'ichi, Yoda Yoshioki, Kashiwagi Kenji, Oshika Tetsuro	4. 巻 63
2. 論文標題 Evaluation of deep convolutional neural networks for glaucoma detection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 276 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-019-00659-6	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 Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Oze I, Mikami H, Naito M, Wakai K, Yoshikawa M, Miyake M, Yamashiro K; Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG)., Kashiwagi K, Iwata T, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 14896-1496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy053.	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 Furuya T, Kashiwagi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Longitudinal Change in Peripheral Anterior Chamber Depth of Eyes with Angle Closure after Laser Iridotomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 e published
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/9106247.	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 Takeda A, Shinozaki Y, Kashiwagi K, Ohno N, Eto K, Wake H, Nabekura J, Koizumi S.	4. 巻 66
2. 論文標題 Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 2366-2384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23475.	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 Hasebe Y, Kashiwagi K, Tsumura T, Suzuki Y, Yoshikawa K, Suzumura H, Maeda T, Takeda R, Saito H, Araie M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Changes in adherence and associated factors among patients on newly introduced prostaglandin analog and timolol fixed-combination therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Patient Prefer Adherence.	6. 最初と最後の頁 1567-1577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/8165476.	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 Kashiwagi K, Matsubara M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Reduction in Ocular Hypotensive Eyedrops by Ab Interno Trabeculotomy Improves Not Only Ocular Surface Condition But Also Quality of Vision.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 e published
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/8165476.	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 Murata H, Zangwill LM, Fujino Y, Matsuura M, Miki A, Hirasawa K, Tanito M, Mizoue S, Mori K, Suzuki K, Yamashita T, Kashiwagi K, Shoji N, Asaoka R.	4. 巻 59
2. 論文標題 Validating Variational Bayes Linear Regression Method With Multi-Central Datasets.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 1897-1904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22907.	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 Kitamura K, Chiba T, Mabuchi F, Ishijima K, Omoto S, Kashiwagi F, Godo T, Kogure S, Goto T, Shibuya T, Tanabe J, Tsukahara S, Tsuchiya T, Tsumura T, Tokunaga T, Hosaka O, Saito T, Kashiwagi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Switching Prostaglandin Analog Monotherapy to Tafluprost/Timolol Fixed-Combination Therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Ophthalmol.	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) 10.1155/2018/8456764.	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 Murata Hiroshi, Zangwill Linda M., Fujino Yuri, Matsuura Masato, Miki Atsuya, Hirasawa Kazunori, Tanito Masaki, Mizoue Shiro, Mori Kazuhiko, Suzuki Katsuyoshi, Yamashita Takehiro, Kashiwagi Kenji, Shoji Nobuyuki, Asaoka Ryo	4. 巻 59
2. 論文標題 Validating Variational Bayes Linear Regression Method With Multi-Central Datasets	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 1897 ~ 1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22907	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 Kitamura Kazuyoshi, Chiba Tatsuya, Mabuchi Fumihiko, Ishijima Kiyotaka, Omoto Shu, Kashiwagi Fumiko, Godo Takashi, Kogure Satoshi, Goto Teruhiko, Shibuya Takashi, Tanabe Jhoji, Tsukahara Shigeo, Tsuchiya Tadaharu, Tsumura Toyoaki, Tokunaga Takaharu, Hosaka Osamu, Saito Tetsunori, Kashiwagi Kenji	4. 巻 2018
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Switching Prostaglandin Analog Monotherapy to Tafluprost/Timolol Fixed-Combination Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/8456764	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 Shiga Yukihiko, Kashiwagi Kenji, Nakazawa Toru, Kubo Michiaki, Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG), NEIGHBORHOOD Consortium	4. 巻 27
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy053	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 Tsumura Toyoaki, Kashiwagi Kenji, Suzuki Yasuyuki, Yoshikawa Keiji, Suzumura Hirotaka, Maeda Toshine, Takeda Ryuji, Saito Hitomi, Araie Makoto	4. 巻 on line
2. 論文標題 A nationwide survey of factors influencing adherence to ocular hypotensive eyedrops in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 on line
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-018-0820-7	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 Shiga Yukihiko, Kashiwagi Kenji, Nakazawa Toru, for the Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG)	4. 巻 12
2. 論文標題 Genetic analysis of Japanese primary open-angle glaucoma patients and clinical characterization of risk alleles near CDKN2B-AS1, SIX6 and GAS7	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0186678 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0186678	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 Sakamoto Masako, Kitamura Kazuyoshi, Kashiwagi Kenji	4. 巻 2017
2. 論文標題 Changes in Glaucoma Medication during the Past Eight Years and Future Directions in Japan Based on an Insurance Medical Claim Database	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/7642049	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 Kashiwagi Kenji, Ito Sadahiro, Maeda Shuichiro, Kato Goro	4. 巻 7
2. 論文標題 A Ser75-to-Asp phospho-mimicking mutation in Src accelerates ageing-related loss of retinal ganglion cells in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-16872-7	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 Shoji Nobuyuki, Arakaki Yoshikuni, Nakamoto Kenji, Yamamoto Tetsuya, Kuwayama Yasuaki, The Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group	4. 巻 96
2. 論文標題 Efficacy of predetermined therapeutic measures against bleb-related infection in the Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e229 ~ e236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.13523	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 柏木 賢治	4. 巻 59
2. 論文標題 眼科手術の適応-最新情報 4. 緑内障 2) トラベクトーム手術	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/ga.0000000145	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 久米 淳貴, 大城 智洋, 櫻田 庸一, 柏木 賢治
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫発症に関連する全身、眼局所要因の検討
3. 学会等名 日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柏木 賢治, 加藤 悟郎
2. 発表標題 Srcセリン75のリン酸化は加齢性網膜神経節細胞数に影響する
3. 学会等名 日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柏木 賢治
2. 発表標題 創薬に必要な眼科のドラッグデリバリーシステム(DDS) 新しい緑内障治療に向けたDDSの在り方
3. 学会等名 日本眼科学会総会 (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	武岡 真司  (Takeoka Shinji)  (20222094)	早稲田大学・理工学術院・教授   (32689)	