

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390448

研究課題名(和文)

虚血性網膜疾患の分子病態解明と治療開発

研究課題名(英文)

Elucidating the molecular pathology and development of treatment modalities for ischemic retinopathies

研究代表者

寺崎 浩子 (TERASAKI HIROKO)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40207478

研究成果の概要(和文)：網膜分枝閉塞症を含めた虚血性網膜症の病体形成には、眼内 VEGF の動態が深く関与している。これらの病態において長期的に視力を維持するためには、同じく眼内 VEGF 濃度を低値に抑えることが望ましいことが明らかになった。また、マウスの実験からは、網膜虚血に伴随する網膜新生血管の形成に、末梢血由来の炎症性細胞の関与は少ない一方、硝子体中のマクロファージの役割は重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The intraocular dynamics of VEGF plays a critical role in the pathogenesis of ischemic retinopathy including branch retinal vein occlusion. The long term suppression of intraocular VEGF levels proved important to maintain vision. In the experiments using mice, the role of inflammatory cells in the peripheral circulation was shown not to be essential for the formation of retinal neovascularization. Meanwhile, macrophages in the vitreous may be important in this aspect.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2009年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2010年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：未熟児網膜症；光干渉断層計；加齢黄斑変性症；血管内皮増殖因子；ヘパリン；脈絡膜；脈絡膜新生血管；網膜静脈分枝閉塞症

1. 研究開始当初の背景

血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) は糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、未熟児網膜症をはじめとする様々な網脈絡膜血管疾患における異常血管の病態形成に深く関与していることで知られている。血管新生のメカニズムが明らかになるにつれ、それらに関わるタンパクを標的とした治療法が研究されている。近年、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症などの血管新生をともなう疾患に対する抗 VEGF 療法の有用

性が明らかになり、眼科領域でも盛んに臨床研究がおこなわれている。我々は、これまで失明に至る疾患に対して独自の視機能解析と形態解析を組み合わせることで、多くの治療に対する効果の研究を行ってきた。H19年度までの研究で、遺伝性網膜変性疾患、加齢黄斑変性および未熟児網膜症などの難治性網脈絡膜疾患の病態解明に努めてきた。その結果、網膜神経細胞の変性と血球・血管系は密接に関係していることがわかった。すなわち、網膜変性マウスで、VEGFはその受

容体 VEGFR2/Flk1 を介して網膜神経幹細胞の増殖を促進しうることが明らかになり、VEGF はある面で網膜に保護的に働く可能性が示唆された。さらに、網膜変性をおこす rd1 マウスでは、人工的網膜剥離の作製により視細胞と深層網膜血管の変性が同時に抑制されることが分かった。この網膜保護作用には何らかのサイトカインが働いていると考えられたが、VEGF の病態への関与は明らかではなく、網膜神経細胞の変性と血管・血球系にはより複雑なメカニズムの存在が想定された。

虚血性網膜疾患の中でも未熟児網膜症は極めて難治である。病態に VEGF の強い関与が想定されるが、詳細は明らかではない。とくに発育段階の周辺網膜・毛様体において血管・血球系と網膜神経幹・前駆細胞の組織分化および病態形成に関する役割を明らかにすることは、虚血性網膜疾患、とくに周辺網膜が障害される重症未熟児網膜症の克服のための重要な研究であると考えた。

2. 研究の目的

第1に動物モデルにおける、虚血性網膜疾患および網膜変性疾患の血管・血球系の役割を明らかにすることを目的とした。具体的には、次の6点を課題とした。① マウスにおいて、骨髄細胞が、網膜神経細胞および網膜血管内皮細胞に対し、障害的に作用するか保護的に作用するかを、組織学的学的に調べる。② マウスにおいて、網膜を周辺部、視神経周囲、血管周囲およびその他の部位に区分し、それぞれの部位における骨髄細胞の役割を網膜変性モデルを用いて解析する。③ マウスにおいて、虚血性網膜症における新生血管の発生と骨髄細胞の役割を明らかにする。④ マウスにおいて、脈絡膜新生血管における骨髄細胞とグリコサミノグリカンの役割を検討する。⑤ ウサギ網膜変性モデルの作製とその表現形の解析。⑥ 新しい黄斑部局所網膜電図測定装置を開発する。

第2に網膜虚血性疾患をはじめとする血管新生をきたす疾患における VEGF の関与を調べる目的で、症例の臨床評価と臨床検体の解析を行った。以下を課題とした。

(1) 未熟児網膜症において、蛍光造影眼底検査 (FA) と前房水中の VEGF 濃度の測定を組み合わせることにより、これらの関係について明らかにする。

(2) 重症未熟児網膜症をはじめとする眼内血管新生をきたす疾患に対する抗 VEGF 薬 (bevacizumab) 投与によるフリーの VEGF 濃度の変化と血管の活動性に与える影響をしらべる。

(3) 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) の抗 VEGF 療法の功罪について、網膜厚と無灌流野の関係を形跡する。

第3に加齢黄斑変性症など、脈絡膜新生血管を伴う病態をより深く理解するために、正常眼、近視眼の脈絡厚を光干渉断層計 (OCT) にて測定した。

3. 研究の方法

マウスを用いた実験

生後 30~60 日の C57Bl/6J マウスに 1×10^7 の EGFP 陽性細胞を移植した。骨髄細胞移植マウスに対して、MNU 60 mg/kg を腹腔内投与し、網膜神経細胞を変性させた。眼球を採取し、EGFP 陽性細胞、網膜血管、残存網膜神経細胞の分布を経時的に測定した。

生後 1 日齢の C57Bl/6J マウスに EGFP 陽性骨髄細胞を 5×10^6 個移植した。移植 6 日後から 5 日間マウスを 80%酸素に暴露した後、マウスを 5 日間 room air で飼育し、網膜血管新生を誘発した。同モデルにおいて、網膜新生血管の分布と移植骨髄の浸潤の関係について伸展標本で解析した。

生後、4-6 週齢のマウス眼底に対してレーザーを照射した。その直後に片眼にヘパリンを他眼に PBS を注射した。眼は 7 日後に回収し、伸展標本を作製し、CNV の面積を測定した。同様に、レーザーを照射後、FITC-ヘパリンを眼内に注射した。眼を回収し、切片標本にてヘパリンの眼内分布を調べた。

ウサギ・サルを用いた実験

我々はまた、中型動物の網膜変性モデルとして、ロドプシントランスジェニックウサギを作製した。まず、ウサギに対してロドプシン遺伝子の 347 番目のプロリン (CCG) がロイシン (CTG) となるような変異を遺伝子導入した。6 つのライン Tg ウサギの作製に成功した。これらのウサギを用いて ERG 解析、組織学的解析、免疫学的解析を行った。

我々は、既存の黄斑部局所 ERG 装置を新しく改良した。眼底観察に赤外線眼底カメラ、刺激に赤色 LED、背景に青色 LED を使用した。この刺激の組み合わせにより、PhNR を最も効率的に惹起できる。この装置を用いて、サルの局所網膜電図の測定を試みた。

未熟児網膜症と眼内 VEGF

未熟児網膜症の臨床評価としては、高解像度超音波 B-mode、OCT による形態学的な評価と、広角デジタル眼底撮影装置を用いた FA により新生血管の活動性の評価をおこなった。未熟児網膜症眼の前房水採取に関しては、1) bevacizumab 投与前に、2) 経角膜輪部硝子体手術の際に、あるいは 3) 輪状縮結、強膜内陥術時におこなった。またコントロールとなる前房水に関しては、先天白内障眼に対する白内障手術の際に採取をおこなった。採取した前房水を用いて、ELISA 法で VEGF の定量をおこなった。なお Bevacizumab 投与群に関しては硝子体投与時とその後の硝子体手術時に前房水を採取することにより bevacizumab 投与によるフリーの VEGF 量の変化を測定し、また上記臨床評価を施行した。

BRVO 抗 VEGF 療法

網膜静脈分枝閉塞 (BRVO) に対して bevacizumab 療法を行った場合に、網膜虚血を促進する可能性がないかどうかを調べた。この目的のために、58 名の BRVO 患者の

bevacizumab療法前および注射後1か月にフルオレセイン蛍光眼底造影を行い、無灌流領域(NPA)の面積をデジタル画面で定量してその変化を調べた。

また、BRVOの黄斑浮腫に bevacizumab 療法を行うと、浮腫再発時に浮腫の高さが治療前より悪化するというリバウンド現象が起こりうる。そこで我々は、bevacizumab 療法を行った65名のBRVO患者について、リバウンド現象の頻度を調査するとともに、どのような患者がリバウンド現象を起こしやすいかについて多変量解析を用いて解析した。

OCTと脈絡膜厚

OCTを用いて脈絡膜厚測定を行った。脈絡膜は網膜下に位置するため、脈絡膜の描出は一般的には難しいが、症例に応じて Enhanced Depth Imaging (EDI)も用いて測定を行った。まずは正常眼についてマッピングを行い眼底全体の厚みマップを作成し、その分布解析を行った。強度近視眼(近視性合併症僚眼)についても、1年の経時変化による眼軸の延長に伴う中心窩下脈絡膜厚や中心窩から3mmの後部ぶどう腫高、および網膜色素上皮長の変化について解析を行った。

4. 研究成果

H20年度

網膜変性疾患の血管・血球系と網膜神経細胞の役割および分子病態を明らかにするため、成体のマウスの正常網膜における骨髄由来の細胞の役割について骨髄移植を用いて検討した。その結果、少なくとも組織が完成した成体においては、骨髄由来の細胞は網膜内にほとんど生着しないことが確認された。しかし、MNUを投与し、成体マウスに網膜変性を誘発すると、多数の骨髄由来の細胞が網膜内に急速に侵入した。それらの細胞の主な網膜侵入経路として、視神経周囲のくも膜下腔、毛様体、網膜血管(図1)が重要であると考えられた。

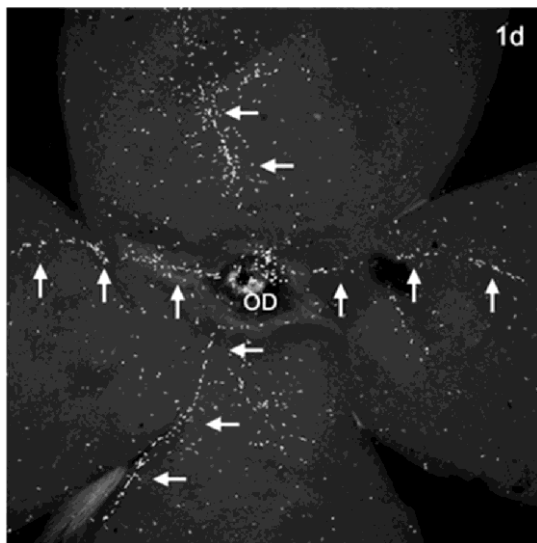


図1 MNU投与後1日の骨髄由来細胞の分布

次に、網膜変性症の機能的解析を行うため、中型動物モデルとして世界で初めて網膜色素変性のウサギモデル(トランスジェニックウサギ)の作成に成功した。ウサギは眼球の大きさがヒトに近いため、手術や投薬の実験に使える動物モデルとしても有用であると考えられた。サルを用いた実験では網膜神経節細胞起源の電位起源を含むことで知られる、photopic negative response (PhNR)の局所応答の記録に世界で初めて成功し、黄斑部におけるPhNRの分布特性を明らかにした。この電位の記録は、網膜の虚血性疾患(例えば未熟児網膜症など)の網膜内層機能の評価にも使用できると考えられた。

さらに、未熟児網膜症患者におけるVEGFの関与を調べた。未熟児網膜症患者の前房水VEGF濃度を測定したところ、網膜症の活動性及びstageとVEGF濃度に関連があることがわかった。

H21年度

病的網膜血管新生の分子メカニズムと骨髄由来細胞をターゲットとした治療の可能性を明らかにするため、マウスを用いて、生理的な血管新生や高濃度酸素負荷に続発する病的な血管新生における骨髄由来細胞の関与を検討した。高濃度酸素負荷後の網膜では、一部の新生血管にGFP陽性細胞の集積があり(図2)、その多くはマイクログリアの形態的な特徴を有していた。しかし、同じ網膜内でも骨髄由来細胞の分布は不均一であり、骨髄由来細胞が生着していない新生血管もあった。そのため、その病態形成への関与は大きくないと考えられた。

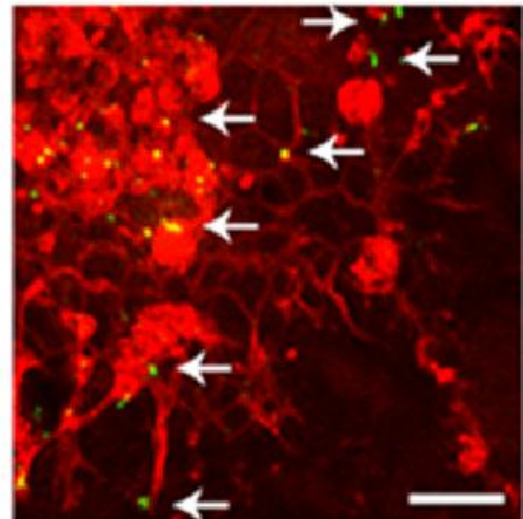


図2 網膜新生血管と骨髄由来分布

次に、未熟児網膜症における前房水中のVEGF濃度と採取時期、stageとの関連について検討した。すると、stageの進行するに従いVEGF濃度が高くなり、同じstageの中では、検体を採取した時の週齢数が少ない方が高かった。bevacizumab投与後に採取した検体では、

VEGF 濃度の著しい低下が確認された。加齢黄斑変性の発生病態を形態学的にアプローチするため、脈絡膜に焦点を当て、スペクトラルドメイン光干渉断層計を用いて、正常眼における後極の脈絡膜厚マップを作成し、その分布解析を行ったところ、視神経乳頭下方の脈絡膜が有意に菲薄であることが示された。

H22 年度

滲出性加齢黄斑変性症モデルである、マウスレーザー誘発脈絡膜新生血管（以下 CNV）モデルを用いて、抗血管新生効果・抗炎症効果の両方を備えたヘパリンの治療効果を検討した。その結果、一定濃度以上のヘパリンを眼内投与することにより、CNV は縮小し、炎症性細胞の浸潤が減少した。FITC でラベルされたヘパリンを投与し、その眼内分布を調べたところ、ヘパリンは血管組織および、CNV に隣接した視細胞層への集積が確認された。次に、強膜内陥術を施行した未熟児網膜症眼の前房水を解析した。手術時の平均修正在胎週数は 43 週であったが、前房水を採取できた 18 眼の VEGF 濃度は 100~1890 pg/ml で、1000 pg/ml をこえる眼は 1 眼を除いて平均修正在胎週数 40 週以内に集中していた。VEGF 濃度は、併用ありで 1101 ± 470 pg/ml、併用なしで 641 ± 284 pg/ml であった。

BRVO に対する bevacizumab 療法の功罪について詳細に検討した。我々はまず、BRVO の無灌流領域（NPA）の面積をデジタル画面上で測定し、抗 VEGF 療法前後の NPA 面積を比較した。その結果、1 回の bevacizumab 療法の前後で NPA の面積は有意に変化しないことを報告した（図 3）。

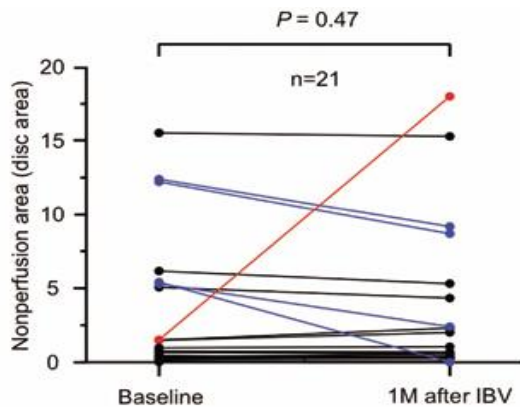


図 3 bevacizumab 療法と NPA の変化

次に、BRVO の黄斑浮腫において、bevacizumab 療法によるリバウンド現象を研究した。BRVO68 名に対する bevacizumab 療法の結果を検討した結果、浮腫の発症早期

で浮腫がそれほど高くない時期に bevacizumab 療法を行った症例にリバウンド現象が起こりやすいことを見いだした（図 4）。

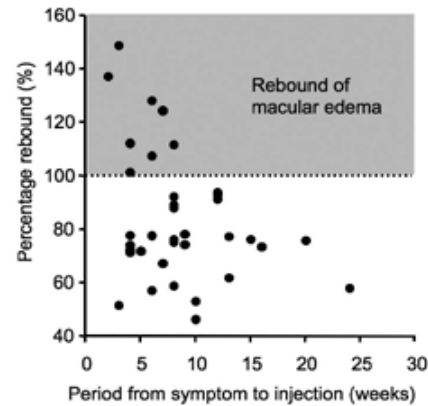
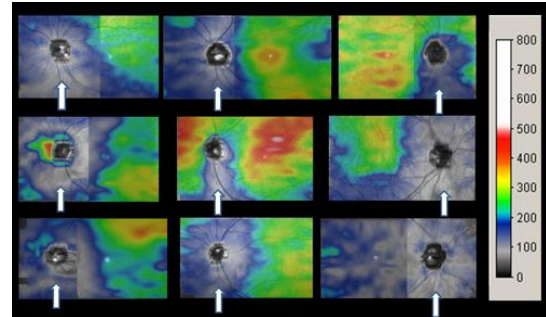


図 4 bevacizumab 療法と網膜厚の変化

正常眼を対象に、OCT を用いて脈絡膜厚マップを作成し、脈絡膜厚の解析を行った。その結果、正常眼では視神経乳頭下方に脈絡膜厚の菲薄化領域があることを見いだした（図 5 の矢印）。

また、中高年の強度近視眼では、1 年の経時変化で眼軸の延長 (28.374 ± 1.104 mm から 28.457 ± 1.116 mm ($P < 0.001$))、後部ぶどう腫高の増加 ($282 \pm 161 \mu\text{m}$ から $309 \pm 176 \mu\text{m}$ ($P < 0.05$))、網膜色素上皮長の延長 ($12.20 \pm 0.11\text{mm}$ から $12.23 \pm 0.11\text{mm}$ ($P < 0.01$))、脈絡膜厚の菲薄化 $68.1 \pm 10.5 \mu\text{m}$ から $64.1 \pm 12.9 \mu\text{m}$ ($P < 0.01$) が起こっていたことを見いだした。

図 5 脈絡膜厚マップ



5. 主な発表論文等

- 〔雑誌論文〕(計 53 件)(全て査読有)
- (1)Tomida D, Terasaki H(他 6 名 8 番目) Suppression of choroidal neovascularization and quantitative and qualitative inhibition of VEGF and CCL2 by heparin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 in press
 - (2)Tanabe H, Ito Y, Terasaki H. Choroid is Thinner in Inferior Region of Optic Discs of Normal Eyes. Retina 2011 in press
 - (3)Takahashi A, Terasaki H(他 4 名 6 番目)Axial length increases and related changes in highly myopic normal eyes with myopic complications in fellow eyes. Retina 2011 in press
 - (4)Kubota T, Moritani S, Terasaki H. Orbital

- venous hemangioma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011 in press
- (5)Ishikawa K, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Focal macular electroretinograms after photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011 in press
- (6)Yasuda S, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Rebound of macular edema after intravitreal bevacizumab therapy in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina 2011 in press
- (7)Terui T, Terasaki H(他 6 名 8 番目)Changes in the area of capillary nonperfusion before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. Retina 2011 in press
- (8)Kataoka K, Terasaki H(他 4 名 6 番目)The roles of vitreal macrophages and circulating leukocytes in retinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 in press
- (9)Katoh K, Omori Y, Onishi A, Sato S, Kondo M, Furukawa T. Blimp1 suppresses Chx10 expression in differentiating retinal photoreceptor precursors to ensure proper photoreceptor development. J Neurosci 30:6515-26, 2011
- (10)Kondo H, Kondo M(他 4 名 6 番目)A case of Fukuyama congenital muscular dystrophy associated with negative electroretinograms. Jpn J Ophthalmol 54(6):622-4, 2010
- (11)Nishiguchi KM, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Regulation of pathologic retinal angiogenesis and inhibition of VEGF-VEGFR2 binding by soluble heparan sulfate. PLoS ONE 20;5(10):e13493, 2010
- (12)Kubota T, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma infiltrated by IgG4-positive plasma cells. J Clin Pathol Dec;63(12):1059-65, 2010
- (13)Omori Y, Kondo M(他 8 名 9 番目)Negative regulation of ciliary length by ciliary kinase Mak is required for retinal photoreceptor survival. Proc Natl Acad Sci USA 107(52):22671-6, 2010
- (14)Yokoyama D, Terasaki H(他 4 名 4 番目)Pharmacological dissection of multifocal electroretinograms of rabbits with Pro347Leu rhodopsin mutation. Jpn J Ophthalmol 54(5):458-66, 2010
- (15)Komeima K, Terasaki H(他 2 名 4 番目)Inner retinal cleavage associated with idiopathic epiretinal membrane. Retinal Cases & Brief Reports. 4 (2):132-4, 2010
- (16)Kondo M, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Paraneoplastic retinopathy associated with retroperitoneal liposarcoma. Clin Ophthalmol 4:243-5, 2010
- (17)Kachi S, Terasaki H(他 4 名 6 番目)Regression of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion during anti-TNF-therapy for rheumatoid arthritis. Clin Ophthalmol 4:667-70, 2010
- (18)Kurotsuchi A, Terasaki H(他 9 名 10 番目)Analysis of DOK-6 function in downstream signaling of RET in human neuroblastoma cells. Cancer Sci 101(5): 1147-55, 2010
- (19)Nakamura M, Kondo M(他 8 名 8 番目)*TRPM1* mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness. Mol Vis 16:425-37, 2010
- (20)Fujii Y, Terasaki H(他 4 名 6 番目)Transfer of gene to human retinal pigment epithelial cells using magnetite cationic liposomes. Br J Ophthalmol 94(8):1074-7, 2010
- (21)Yasuda C, Terasaki H(他 4 名 6 番目)Analyses of ERG in a patient with intraocular lymphoma. Clin Ophthalmol 4:301-6, 2010
- (22)Hatta Y, Terasaki H(他 4 名 6 番目)Effect of photodynamic therapy alone or combined with posterior subtenon triamcinolone acetonide or intravitreal bevacizumab on choroidal perfusion. Retina 30(3):495-502, 2010
- (23)Yokoi R, Terasaki H(他 4 名 6 番目)A case of acute retinal necrosis after corticosteroid pulse therapy for unilateral Vogt-Koyanagi-Harada disease. Retinal Cases & Brief Reports 4(1):51-4, 2010
- (24)Koike C, Kondo M(他 13 名 12 番目)TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. Proc Natl Acad Sci USA 107(1):332-7, 2010
- (25)Nishida K, Kondo M(他 5 名 3 番目)Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit model of retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 51(4):2263-8, 2010
- (26)Kubota T, Terasaki H(他 2 名 4 番目)Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. Arch Ophthalmol 128(5):577-84, 2010
- (27)Kubota T, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Correlation of autoantibodies and CD5+ B cells in ocular adnexal marginal zone B cell lymphomas. J Clin Pathol 63(1):79-82, 2010
- (28)Yasuma TR, Terasaki H(他 6 名 8 番目)Elevated C-reactive protein levels and ARMS2/HTRA1 gene variants in subjects without age-related macular degeneration. Mol Vis 16:2923-30, 2010
- (29)Esumi N, Kachi S(他 5 名 2 番目)BEST1 expression in the retinal pigment epithelium is modulated by OTX family members. Hum Mol Genet 18(1): 128-141, 2009
- (30)Kachi S(他 8 名 1 番目)EIAV vector-mediated co-delivery of endostatin and angiostatin driven by the RPE-specific VMD2 promoter inhibits choroidal neovascularization. Hum Gene Ther: 20(1):31-39, 2009
- (31)Kondo M, Terasaki H(他 8 名 10 番目)Generation of a transgenic rabbit model of retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 50(3): 1371-1377, 2009
- (32)Sakai T, Terasaki H(他 4 名 6 番目)Supernormal ERG oscillatory potentials in transgenic rabbit with rhodopsin P347L mutation and retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 50(9): 4402-4409, 2009
- (33)Nonobe NI, Terasaki H(他 6 名 8 番目)Concentration of vascular endothelial growth

factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 29(5): 579-585, 2009

(34)Ishikawa K, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Focal Macular Electrorretinograms After Photodynamic Therapy Combined With Posterior Juxtasclear Triamcinolone Acetonide. *Retina* 29(6) 803-810, 2009

(35)Kondo M, Terasaki H(他 7 名 9 番目)Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to BRVO: Results after 12-months and multiple regression analysis. *Retina* :29(9)1242-1248, 2009

(36)Kurimoto Y, Terasaki H(他 4 名 6 番目)Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys. *Exp Eye Res* 88(1): 92-98, 2009

(37)Nishiguchi KM, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Generation of immature retinal neurons from proliferating cells in the pars plana after retinal histogenesis in mice with retinal degeneration. *Mol Vis* 15(2):187-199, 2009

(38)Nakamura Y, Terasaki H(他 2 名 4 番目)Comparison of macular hole surgery without internal limiting membrane peeling to eyes with internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green staining: three year follow-up. *Ophthalmic Res* 41(3): 136-141, 2009

(39)Yamakoshi T, Kachi S, Sugita J, Asami T, Ishikawa K, Ito Y, Terasaki H. Triamcinolone-assisted removal of internal limiting membrane enhances the effect of vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*: 41(4): 203-209, 2009

(40)Iwata EA, Terasaki H(他 2 名 4 番目)Magnetic resonance imaging of the extraocular muscle path before and after strabismus surgery for a large degree of cyclotorsion induced by macular translocation surgery. *Jpn J Ophthalmol* 53(2): 131-137, 2009

(41)Ozawa S, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Differences in macular morphology between polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration detected by optical coherence tomography. *Retina* 29: 793-802, 2009

(42)Nishiguchi KM, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Identification of photoreceptor precursors in the pars plana during ocular development and after retinal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(1):422-428, 2008

(43)Kaneko H, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Retardation of photoreceptor degeneration in the detached retina of rd1 mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(2): 781-787, 2008

(44)Nishihara H, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Focal macular electrorretinograms in eyes with wet type age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(7): 3121-3125, 2008

(45)Kondo M, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Recording focal macular photopic negative response (PhNR) from monkeys. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci 49(8): 3544-3550, 2008

(46)Sugita T, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Correlation between macular volume and focal macular electrorretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(8): 3551-3558, 2008

(47)Kaneko H, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Characteristics of bone marrow-derived microglia in the normal and injured retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(9): 4162-4168, 2008

(48)Kondo M, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Comparison of focal macular cone ERGs in complete-type congenital stationary night blindness and APB-treated monkeys. *Vision Res* 48(2): 273-280, 2008

(49)Koyasu T, Terasaki H(他 5 名 7 番目)Photopic electrorretinograms of mGluR6-deficient mice. *Curr Eye Res* 33(1): 91-99, 2008

(50)Ishikawa K, Terasaki H(他 3 名 5 番目)New algorithm to analyze optical coherence tomographic images quantitatively. *Jpn J Ophthalmol* 52(3): 182-189, 2008

(51)Miyata K, Terasaki H(他 3 名 5 番目)Comparison of photopic negative response elicited by red and white xenon flashes in monkeys. *Jpn J Ophthalmol* 52(4): 327-330, 2008

(52)Sato S, Kondo M(他 16 名 4 番目)Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. *Nat Neurosci* 11(8): 923-931, 2008

(53)Doukas J, Kachi S(14 名 4 番目)Topical administration of a multi-targeted kinase inhibitor suppresses choroidal neovascularization and retinal edema. *J Cell Physiol* 216(1): 29-37, 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺崎 浩子 (TERASAKI HIROKO)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40207478

(2) 研究分担者

近藤 峰生 (KONDO MINEO)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：80303642

伊藤 逸毅 (ITO YASUKI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：10313991

加地 秀 (KACHI SHU)

名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30345904

西口 康二 (NISHIGUCHI KOJI)

名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：30447825

(3) 連携研究者

なし