

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09807

研究課題名(和文)細胞外小胞粒子を介するRPE/Mφ相互作用解析による斬新な創薬標的創出

研究課題名(英文)The cellular interplay between RPE cells and macrophages through extracellular vesicles

研究代表者

羽室 淳爾(Hamuro, Junji)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員教授

研究者番号：80536095

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)：加齢黄斑変性は先進国における成人の失明原因第一位を占める。治療の主流はVEGF阻害薬である。発症早期の病態を標的とする診断・治療法は現存しない。ヒトマクロファージ(hMφs)とiPS由来ヒトRPE(iPS-hRPE)細胞の共培養系でもIL-6、MCP-1、VEGFの産生は高進し、同時に、CD63陽性細胞外小胞(EV)産生が増加すること、EVを透過させない膜を装着した系では、本産生増強は消失し、細胞間相互作用にEVが関与する。hMφsとの相互作用でRPE細胞から産生高進されるmiR-494-3pの遊離増加がPTEN/PI3K信号伝達系を介して近傍RPE細胞のミトコンドリア機能修飾に関与する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、RPEとMφs間の細胞間ネットワークの破綻によるRPE細胞のミトコンドリア機能変性をAMDの早期病態の実態とする新概念である。病態増悪経路に細胞外小胞(EV)が関与することを明らかにし、miR494-3pを機能分子として同定したことは世界初である。本研究で確立した擬似モデル系を創薬探索系として活用することで、早期診断技術と併せてコンパニオン診断薬への道も拓かれる可能性も秘める。RPE細胞のミトコンドリア機能不全を修復する新規作用機序を持つAMD治療に繋がられる可能性がある。安価安全な医療・早期診断技術開発の基盤を構築するものである。

研究成果の概要(英文)：The production of MCP1, IL6 and VEGF was synergistically elevated when Mφs and RPE cells were co-cultured. The protein expressions of these cytokines were increased even in Transwell inserts vertically connected with 0.40 μm membrane filters. Semi-purified CD63+ extracellular vesicle (EV) released from RPE cells, enhanced the secretion of these cytokines. Culture chamber separation horizontally connected with 0.03 μm membrane filters reduced this increased cytokine secretion. The increased EV production was associated with elevated production of these cytokines from induced pluripotent stem cell-derived (iPS)-hRPE cells. The microarray analysis revealed a the selectively increased release of miR-494-3p in EVs during the interplay with Mφs. The transfection of the miR mimics modulated the functional homeostasis of mitochondria in hRPE cells through the inhibition of PTEN/PI3K signal pathway. MiR-494-3p may be a candidate molecular target for the diagnosis and therapy of AMD.

研究分野：細胞生物学、再生医療、免疫学

キーワード：網膜色素上皮細胞 マイクロ ミトコンドリア機能 miR-494-3p 細胞外小胞 加齢黄斑変性

1. 研究開始当初の背景

AMDは重篤な視機能障害の原因疾患である。生活習慣の欧米化に伴い我が国でも急増している成人の失明性眼疾患である。報告者は、AMDを加齢性慢性炎症と捉え、黄斑局所の恒常性維持に不可欠なRPEの酸化ストレスによる機能破綻とMps系とのネットワーク破綻を病態の本質と捉えて研究を進めて来た。その経緯は、申請者が、「組織炎症病態は時空間的に質的変換を起こし、組織破壊による低酸素状態や局所産生PDGFやTGFによる組織再構築に進み、浸潤Mps機能が可塑的に転換することで炎症病態が経時的に変化する」とする理論を世界で最初に提唱した（(*Int Immunol.* 2002,2報）(*Mol Immunol.* 2002）(*J Immunol.*2003）(*Int Immunopharmacol.* 2002）(*Eur J Immunol.* 2002, 2003）など）ことに始まる（総説: 羽室, 炎症・免疫・感染, 2011など）。本理論に準拠して、マウスAMDモデルにおいてM1型Mps誘導やM1型Mps移入で網膜下組織の線維化が抑制できることを、園田らとの共同研究で報告した（*Invest Ophthalmol Vis Sci.*以下 *IOVS*, 2010）。脈絡膜浸潤MpsのAMD病態への係りは、古くより指摘され、最近一層注目されてきている（(Forrester, *Nat Med.* 2003）(Ambati, *Nat Rev Immunol.* 2013）(Yangら, *Sci Rep.* 2016）(Devarajanら, *Curr Eye Res.* 2016）(AnandBabuら, *PloS One.* 2019）(Wooffら, *Front Immunol.* 2019）など）。また、CNVモデルでは急性期にはM1、慢性期もしくは組織再構築段階にはM2に転換することが報告され（Cao, *Pathol Int.* 2011）(Zandi, *Cell Rep.*2015）、AMDにおいても、申請者らの先駆的知見の妥当性が検証された。MpsがRPEの機能の動的可塑性に果たす役割については不明であった。その分子機序の一端について申請者らは2016年にマウス系について報告した（The Ingenious Interactions Between Macrophages and Functionally Plastic Retinal Pigment Epithelium Cells. *IOVS.* 2016）。

2. 研究の目的

加齢黄斑変性（AMD）の先制医療に繋がる独創的医療技術の開発を目標とする。黄斑局所の組織恒常性維持に不可欠なヒト網膜色素上皮細胞（RPE）とヒトマクロファージ（Mps）系とのネットワーク破綻の解明を、RPE/Mps間の双方向的相互作用（パラクリンループ形成）を担う細胞外小胞（EVs）の分子実態の視点で深化させ、本破綻病態に関する斬新な創薬標的を明確にする。ヒトAMD 擬似病態の *in vitro*での再構成系を創薬評価系に供する。RPEによるMps炎症惹起能の抑制（免疫特権の成立）、補体活性化抑制因子産生増強 vs 補体活性化因子産生抑制作用、血管新生抑制因子PEDF産生増強 vs 血管新生増強因子VEGF産生抑制というRPEの精妙な機能可塑性の破綻の分子機構の解明を通じて本創薬概念の有用性Proof of Concept の確立に繋げる。以って、課題山積の現行の抗VEGF療法を超える革新的AMD治療法と早期診断技術開発の基盤を構築する。

3. 研究の方法

試薬類、(ELISA), 定量PCR : 試薬類やマウス系のMpsやRPEとの共培養系に用いる培地、初代マウス網膜色素上皮（mpRPE）細胞の作成方法などは(Yamawaki et al., 2016)で報告したものと同一である。Enzyme linked immunosorbent assays (ELISA), 定量PCRによる細胞内のサイトカイン遺伝子発現定量も同様である。**共培養系** : 24-well 培養プレートにおける共培養では、600 μ l/well of 5×10^5 /mL RAW264.7 細胞を播種後4時間での接着細胞に 2×10^5 /mLの mpRPE細胞を600 μ l/well播種し、24時間後に培養上清（CSs）を回収した。Transwell® (3460; Corning Japan, Tokyo, Japan)を用いる実験では、700 μ L/well の RAW264.7 細胞

(5×10^5 cells/mL) と $300 \mu\text{L}/\text{well}$ の mpRPE 細胞 (2×10^5 cells/mL) を上下のチェンバーに別途播種して 0.4mm の膜を透過する分子の細胞への作用の関与を追跡した。 Nico-1[®] なる水平方向での2チェンバーについても検討し、隔壁となる $0.03 \mu\text{m}$ 膜によるEVの透過抑制の影響を調べた。 $500 \mu\text{L}$ の mpRPE 細胞 (2×10^5 cells/mL) と RAW264.7 細胞 (5×10^5 cells/mL) を播種し 1.5mL の培地で fill up した。 **Exosomeの採取、濃縮と精製**：採取培養上清をまず 2000g で10分間遠沈後 $0.22 \mu\text{m}$ filters で固形物を除去後 $100,000\text{g}$ で90分間超遠心し得られたペレットをPBSで洗浄後、再度、 $100,000\text{g}$ で90分間超遠心しペレットを濃縮EV、上清をEVフリーCSsとして用いた。EVのなかのExosome (Exo) は MagCapture Exosome Isolation Kit PS (Wako, Japan) を用いる Tim4-affinity 法によっても別途濃縮した。 **蛋白定量とCD63陽性 exosomes関連蛋白のWestern blotting**：蛋白定量には Qubit[®] 2.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) を用いた。上清や濃縮Exoに含有される蛋白は 4-12% SDS-PAGE で分離後 iBlot[®] 2 Dry Blotting System (Life Technologies) を用いてニトロセルロース膜にブロッティングした。CD9, CD63, CD81, HSP70 および TSG1 の発現を当初検出し CD63、次いで CD9 の発現が安定的に認められたので、以降の実験では CD63 をEVの指標として検定することとした。 **CD63+ 陽性EVの透過型電顕での検定**：電顕でのイメージングには、 $5 \mu\text{L}$ のEV を $5 \mu\text{L}$ の4% paraformaldehyde と混合し、銅グリッド上に10分間留置、超純水で洗浄後、2% phosphotungstic acid で10秒間処理した。形状を HT7700-TEM (Hitachi, Tokyo, Japan) 100kV で検定した。 **NanoSight tracking analysis (NTA)**：培養上清や濃縮EV中のナノ粒子数並びにそのサイズは NanoSight LM10V-HS nanoparticle tracking system (Quantum Design, Tokyo, Japan) を用いて測定した。測定条件は software manual (NanoSight NS300 User Manual, MAN0541-01-EN-00, 2017) に準拠した。 **iPS由来ヒトRPE細胞とPMAで分化させたヒト単球THP-1由来Mpsの共培養**：THP-1細胞から分化させたヒトMps (THP-hMps) と iPS由来ヒトRPE (iPS-hRPE) 細胞の共培養系を構築した。THP-hMps と iPS-hRPE の共培養で、マウス系での観察と同様に炎症性サイトカイン IL-6、MCP-1、VEGF の産生、THP-hMps による TNF- α 産生と iPS-hRPE による PEDF 産生の相乗的な低下も検討した。 **共培養で細胞外遊離の高進するEVに含有されるmicroRNAの同定**：3 D-gene human microRNA chip (東レ、miRBase versions 22;) を用いて、iPS-hRPE細胞、THP-hMps細胞、および両細胞の共培養によるEV中のmiRNAのプロファイルを網羅的に解析した。iPS-hRPE培養におけるEV miRNAの量に関して増加する上位100個の中から、共培養における上位のmiRNAを選択した。Small RNAの濃縮されたRNAを iPS-hRPE細胞、PMA-THP-1細胞並びに双方の細胞の混在する共培養系から抽出した。

4. 研究成果

加齢黄斑変性 (AMD) は網膜に出血や滲出物 (白斑)、網膜下液を生じる不可逆性の疾患であり、組織学的には、脈絡膜新生血管 (CNV) が網膜下に生じることが多い。生活習慣の欧米化に伴い我が国でも急増している重篤な眼疾患であり、先進国における成人の失明原因第一位を占める。高齢での視機能障害は生活の質の低下のみならず、要介護度の増加をもたらす。現在のAMD治療の主流は、CNVを活性化させる血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する阻害薬、抗VEGF薬の硝子体内注射である。しかし、治療の長期化・治療からの離脱が困難で、多くの場合癒痕形成後の治療となり効果が得られにくい。また発症早期の病態を標的とするAMDに対する早期診断・治療法は現在存在しない。本研究はAMDの予防的先制医療に繋がる早期診断技術の開発と創薬を目標とし、黄斑の組織恒常性維持に不可欠な網膜色素上皮細胞 (RPE) の機能変性を脈絡膜浸潤 Mps とのネットワーク破綻として研究を進めている。早期診断技術の開発と創薬を目指して、マウス系での成果 (大概ら。 CD63+ extracellular vesicles from retinal pigment epithelial cells participate in crosstalk with macrophages in the innate inflammatory axis. Exp Eye Res ;205:108496 2021) に準拠し、ヒト Mps とヒト iPS 細胞由来 RPE の共培養系を構築した。RPE と脈絡膜浸潤 Mps 間の相互作用による病態増悪経路に細胞外小胞 (EVs) が関与すること

を明らかにし、そこに含まれる miR494-3p が標的分子であることを発見した。

(1) Mps/RPE 相互作用による炎症性サイトカインと補体活性化制御因子の産生調節：報告者らは 2016 年マウス系において、Mps と RPE 細胞の相互作用により RPE 細胞の変性の増悪を引き起こす vicious cycle の存在を報告した。前炎症性サイトカイン MCP-1, IL-6 や血管新生因子 VEGF の産生が両細胞の共培養系で相乗的に増強されるとの知見に始まる。この相乗的増強には細胞の直接の接触は不要である。前炎症性サイトカインに限らず補体活性化因子である C3, CFB 遺伝子や血管新生因子 VEGF 遺伝子の発現も相乗的に増強されるが、補体活性化抑制因子である CFH, CD59, clusterin や血管新生抑制因子 pigment epithelium-derived factor (PEDF) の遺伝子発現は抑制される。細胞間相互作用に細胞の直接接触が必要であるか否かは Transwell 系を用いて検証し、0.40 μm 膜で垂直方向に隔てられた Transwell でも MCP-1, IL-6, IL-8, および VEGF 産生は相乗的に産生増強された。マウスの初代培養の RPE 細胞から遊離された EV を粗精製した CD63 陽性の EV により MCP-1, IL-6 および VEGF 産生は増強されることが判明した。これに対し、RPE 細胞からの PEDF や Mps からの TNF の産生抑制には、両細胞の直接接触が必要であることが判明し、Mps と RPE 間の細胞間相互作用は精妙に制御されていることが明らかになった。マウス系での成果 (大槻ら. Exp Eye Res ;205:108496 2021) に準拠し、THP-1 細胞から分化させたヒト Mps (THP-hMps) と iPS 由来ヒト RPE (iPS-hRPE) 細胞の共培養系を構築した。THP-hMps と iPS-hRPE の共培養で、マウス系での観察と同様に炎症性サイトカイン IL-6、MCP-1 の産生が相乗的に上昇し、VEGF も相加的に上昇した。THP-hMps による TNF- α 産生と iPS-hRPE による PEDF 産生の相乗的な低下も確認された。次に、細胞は通さないが細胞外小胞 (EVs) を通す 0.40 μm のフィルターを装着した重力方向の縦型トランスウェルを用いて、細胞間接触を伴わない共培養を実施し炎症性サイトカイン IL-6、MCP-1 の産生が相乗的に上昇し、VEGF も相加的に上昇を確認した。共培養上清中の CD63 陽性 EV タンパク質の産生が増加し、ナノ粒子追跡システム (NanoSight NS300 ; Quantum Design Japan) の解析では、共培養群で EV の濃度が増加した。透過電子顕微鏡 (HT7700-TEM) を用いて観察したところ、EV はカップ状の小胞様構造を示していた。Mps と RPE の相互作用のうち RPE が Mps の TNF- α の産生を抑制する作用、並びに RPE が血管新生抑制因子である PEDF 産生を抑制する作用については Mps と RPE の細胞と細胞の直接接触が必要である。それ以外の前炎症性サイトカインの MCP-1、IL-6 や血管新生因子である VEGF の産生については、RPE から産生される EV、あるいはその中に存在する miRNA が Mps に働いて、TNF- α を産生し、それが RPE に作用して前炎症性サイトカインである MCP-1、IL-6、血管新生因子である VEGF を産生すると想定している。

(2) ヒト Mps と RPE の相互作用による炎症性サイトカイン産生増強における EV の関与：THP-hMps) と iPS-hRPE 細胞を共培養するヒト培養系で、上述のマウス系での観察結果が再現されることを確認した。共培養により確かに CD63 陽性 EV 蛋白の産生が増強されると共に、NanoSight tracking analysis (NTA)により求められた EV 粒子の産生数も同時に増強された。次に、EVs も通さない 0.03 μm のフィルターを装着した水平方向のダブルチェンバーを用いて共培養を実施した。フィルターなしでは、CD63 陽性 EV タンパク質の産生は増強したが、0.03 μm フィルターによって EVs の移動を阻害すると CD63 陽性 EV タンパク質の産生は増加しなかった。このことから、THP-hMps と iPS-hRPE hRPE 細胞との細胞間相互作用に EVs が関与していることが示唆された。更に同様の水平方向のダブルチェンバーを用いた実験において、フィルターなしの共培養により IL-6、MCP-1、VEGF の産生増強がみられ、0.03 μm フィルターによってこの増加傾向は完全に消失した。一方、iPS-RPE 細胞による PEDF や THP-hMps による TNF- α の産生は、フィルターの有無で変化はなかった。以上から、炎症性サイトカイン MCP-1、IL-6 と VEGF の産生増強には RPE が産生する EVs が、血管新生抑制因子 (PEDF) と TNF- α の産生抑制には直接的な細胞間接触による相互作用が関与していると考えられた。また、

iPS-hRPE が産生する EVs により、THP-hMps からの TNF- α の産生を増大させ、その刺激により RPE からの EVs の分泌が更に増加していることを確認した。EV 粒子の産生増強は iPS-hRPE 細胞からの前炎症性サイトカイン MCP-1, IL-6, IL-8 や血管新生因子 産生と相関して認められ、マウス系での知見が人系でも確認された。Mps からの TNF- α 産生並びに RPE 細胞からの PEDF 産生抑制もマウス系同様に認められた。以上をまとめると、RPE EV/Exosome Mps (M1) TNF- α RPE MCP-1, IL-6, VEGF のカスケード反応が AMD 病態の増悪に係り、本経路の遮断により新しい創薬や病態診断技術の開発につながると思われる。(3) EV 中に含有され細胞間相互作用に係る分子の同定：次に、3D-gene human microRNA chip (東レ) を用いて、iPS-hRPE 細胞、THP-hMps 細胞、および両細胞の共培養による EV 中の miRNA のプロファイルを網羅的に解析した。共培養系において、分泌増強される EV 中の CD63 陽性 EV に含有される miRs を検定した。安定に分泌増強されるものとして 4 種の miRs を同定した。就中、miR494-3p、miR1246 に注目し以降の解析を行った。iPS-hRPE 培養における EV miRNA の量に関して上位 100 個の中から、共培養における上位の miRNA を選択したものである。その結果、miR494-3p の分泌増加が最も際立っていた。以上のことから、本 EV 包含 miRNA は、AMD の早期診断と治療の分子標的となると考えられた。なお、miR494-3p は ARPE19 細胞株のミトコンドリアを人為的に障害すると分泌される EV に含有されることが、John Hopkins 大眼科より 2022 年に報告された。共培養でミトコンドリア機能変性が起こることが最大のポイントとしている。以上全て世界初の知見である。(4) EV の含有する miR494-3p の RPE 機能に及ぼす機能：本研究成果は、2023 年 4 月時点で in press である (Hamuro j., et al., Spatiotemporal Coordination of RPE Cell Quality by Extracellular Vesicle miR-494-3p via Competitive Interplays with SIRT3 or PTEN, IOVS, in press, 2023)。miR494-3p がミトコンドリア呼吸能の維持に不可欠であることを、miR494-3p の mimics, inhibitor という核酸医薬候補分子で検証し、それらがミトコンドリア内で増減することを単離ミトコンドリアで確認した。本 EV 包含 miRNAs は、AMD の早期診断と治療の分子標的となると考えられる。MiR-494-3p の RPE 細胞への強制導入により ATP, NAD⁺ 産生, ミトコンドリア膜電位 (mitochondrial membrane potential, MMP), 酸素消費速度 (oxygen consumption rate、OCR) の高進が認められた。PGC-1 α 蛋白発現も Nrf-2 発現と正相関して認められた。同時に、ミトコンドリアの生合成の指標とされる TFAM、TOMM20、VDAC などのミトコンドリアマーカー蛋白の発現高進も認められ、miR494-3p が RPE 細胞におけるミトコンドリア生合成とホメオスタシスに関与することが明らかになった。本作用は PGC1 α や SIRT3 への直接作用ではなく、PTEN/PI3K 信号伝達系を miR-494-3p が直接阻害することで惹起されることも明らかにした。以上のことは、miR494-3p が AMD の早期診断や治療の分子標的の候補になりうることを示すものである。Phosphatase and tensin homolog (PTEN), Sirtuin3 (SIRT3) やミトコンドリアマーカー分子の発現は miR-494-3p inhibitor an や mimic の強制導入で大きく変動した。細胞老化による脱分化を示すヒト RPE 細胞である ARPE19 細胞では分化 RPE 細胞に比較して miR-494-3p の発現は抑制されていた。一方、PTEN や SIRT3 の発現は分化とともに高進する。PTEN/SIRT3 比は脱分化 ARPE19 細胞では分化 RPE 細胞に比較して約 20 倍水準にまで高進する。EV miR-494-3p がミトコンドリアに選択的に発現する SIRT3 を抑制するか、オルガネラ非選択的に発現する PTEN を抑制するかによって OCR, NMMP, NAD⁺ 産生、ATP 産生抑制などのミトコンドリア機能不全を随伴するヒト RPE 細胞の変性が規定されることで AMD 病態が規定されるとした全く新しい概念を提唱した (2023 年 2 月豪州での ISER での招待講演で発表)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Otsuki Y, Ito E, Mukai A, Ueno M, Yamawaki T, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J.	4. 巻 205
2. 論文標題 CD63 ⁺ extracellular vesicles from retinal pigment epithelial cells participate in crosstalk with macrophages in the innate inflammatory axis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Eye Res.	6. 最初と最後の頁 108496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.exer.2021.108496.	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 Mukai A, Otsuki Y, Ito E, Fujita T, Ueno M, Maeda T, Kinoshita S, Sotozono C, Hamuro J.	4. 巻 208
2. 論文標題 Mitochondrial miRNA494-3p in extracellular vesicles participates in cellular interplay of iPS-Derived human retinal pigment epithelium with macrophages.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Eye Res.	6. 最初と最後の頁 108621
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.exer.2021.108621.	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 Otsuki Y, Ito E, Mukai A, Ueno M, Yamawaki T, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro	4. 巻 206
2. 論文標題 CD63 ⁺ extracellular vesicles from retinal pigment epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp. Eye Res.	6. 最初と最後の頁 1, 14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.exer.2021.108496.	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大槻陽平
2. 発表標題 Involvement of miRNAs in the pathogenesis of mitochondrial dysfunction in human retinal pigment epithelial cells
3. 学会等名 日本眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoko Yamashita, Yohei Otsuki, Nao Hiramoto, Mayuka Adachi, Takafumi Miyatani, Hiroshi Tanaka, Morio Ueno, Shigeru Kinoshita, Chie Sotozono and Junji Hamuro.
2. 発表標題 Spatiotemporal Coordination of RPE Cell Quality by miR-494-3p in Extracellular Vesicle, EV, through Competitive Interplays with SIRT3 and PTEN.
3. 学会等名 ISER2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yohei Otsuki, Tomoko Yamashita, Nao Hiramoto, Mayuka Adachi, Takafumi Miyatani, Hiroshi Tanaka, Morio Ueno, Shigeru Kinoshita, Chie Sotozono and Junji Hamuro
2. 発表標題 MiRNA-494-3p in extracellular vesicles is a potent new molecular target for diagnosis and treatment of age-related macular degeneration
3. 学会等名 ISRE2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 炎症性網膜疾患の判定方法、炎症性網膜疾患治療剤、及び炎症性網膜疾患治療剤のスクリーニング方法	発明者 羽室淳爾、外園千恵、木下茂	権利者 京都公立大学法人
産業財産権の種類、番号 特許、2020 - 196778	出願年 2020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
---------	---------