

令和 5 年 5 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18357

研究課題名（和文）近視進歩における強膜組織の物性変化の定量的解析

研究課題名（英文）Quantitative analysis of changes in biophysical properties of sclera during myopia progress

研究代表者

ジョン ホヌク（Jeong, Heonuk）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：90868613

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では近視進歩における眼組織の生体物理的特性を時系列に定量評価を行い、眼軸長の伸びとの関係を明らかにすることを目的とする。近視進行および抑制過程における脈絡膜の特性を非侵襲的に測定した。網膜色素上皮由来のVEGFを欠損させることで脈絡膜が菲薄化され、眼軸長伸長と屈折度の近視化が引き起こされることを報告した。バイオレットライト透過率やブナゾシン点眼が眼軸長および脈絡膜厚の変化を伴う近視の進行に影響を与えることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

VEGF欠損マウスから脈絡膜菲薄化が生じた後、眼軸長伸長が見られた。強膜の物性値変化において脈絡膜の厚さ、血流の変化が原因であり、近視進行を予防、予測するためには、強膜の特性より脈絡膜の変化を捉えることが優先する必要があることを示した。VEGFの適切な制御が新たな軸性近視の進行予防と治療法となることが期待できる。近視進行及び抑制過程において脈絡膜厚の変化との関連性を示した。さらに、脈絡膜厚を維持するバイオレットライト照射、ブナゾシン点眼で近視進行を抑制したことから急増する近視人口に対する予防方法を提案したことに社会的意義をもつ。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to quantitatively evaluate the biophysical characteristics of the eye tissue in the progression of myopia, and to clarify the relationship with the elongation of the axial length of the eye tissue. The properties of choroid in myopia progression and inhibition were measured non-invasively. We reported that the loss of vascular endothelial growth factor derived from the retinal pigment epithelium causes choroidal thinning, resulting in axial elongation and myopic refraction. It was clarified that violet light transmittance and bunazosin eye drops affected the progression of myopia accompanied by changes in axial length and choroidal thickness.

研究分野：眼科

キーワード：近視 強膜 脈絡膜 バイオレットライト ブナゾシン

## 1. 研究開始当初の背景

本研究課題の核心をなす問いは「近視進歩に伴い、強膜組織の生体物理的特性はどのように変化し、どのように眼軸長の伸長をもたらすか」である。

最も一般的な眼疾患である近視は日本を含む東アジアでの近視人口は年々増加傾向であり (Dolgin, *Nature* 2015)、近視の要因と治療において多くの研究が行われている。近視眼の要因はいくつかある中、眼軸の伸長によって焦点が網膜より前に合う軸性近視があり、近視の進歩に伴い網膜剥離などの眼の疾患に発展する可能性があることから早期診断と矯正や治療が求められる。

強膜は眼球の外側を覆って眼の構造的支持となる結合組織であるため、近視研究において、強膜の変形による眼軸長の伸びは注目されてきた。そして、強膜の特徴としては組織のほとんどがコラーゲン I 型で構成されて粘弾性組織であることから生体内の力学的刺激に敏感に反応する。近視の進歩に伴い、強膜組織からコラーゲンの生成が減少し、コラーゲン分解酵素 (MMPs) の活性が増加することが分かっており、他の細胞外基質の生成にも変化が生じていることが今までの研究で報告されている (Siegwart et al. *IOVS*. 2001, Gentle et al, *J. Biol Chem.* 2003)。このような強膜を構成する組織成分の変化により、強膜の物理的特性も近視進歩によって変化していくと考えられる。そのため、近年では強膜の引張試験を通して弾性を評価しているが、強膜組織を生体外の環境で測定を行う必要があり、生体内での眼球の丸い形にての弾性とは異なってしまう。さらに、個体の組織特性を時系列に追跡することに限界がある。

したがって、本研究の課題は近視の進歩過程において生体内での強膜組織の物性を時系列に様々な評価方法を用いて定量的評価することで、近視進歩における眼球組織の生体物理的特性の変化に対する問いに答えられると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では近視進歩における強膜の生体物理的特性を時系列に定量評価を行い、眼軸長の伸びとの関係を明らかにすることを目的とする。今までの強膜の生体力学的特性を測定した研究は生体外での試験が主となっていたが (Phillips et al. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1995, Shin et al. *J. Biomech.* 2018)、測定環境や試料の状態によって異なる結果を見せる可能性があることで、生体内の環境における組織の特性を定量分析することがより学術的意味を持つと考えられる。本研究は、開始当初は強膜の生体物理的特性に注目したが、眼軸長伸長による近視進行の過程において脈絡膜の変化が最も重要である最近の研究報告 (Zhang et al. *IOVS*. 2019, Zhou et al. *IOVS*. 2021, Panda-Jonas et al. *Acta Ophthalmologica*. 2021) から研究方向を脈絡膜の特性に転換した。そこで、近視進行および抑制過程における脈絡膜の特性を非侵襲的に測定することで、近視モデル個体の評価を行うことができることが独自性を持ち、本研究の結果から近視を含む眼の疾患を早期診断、予防するためのバイオマーカーとして臨床的応用に繋がる創造性が期待できる。

## 3. 研究の方法

### (1) レンズ誘導近視モデルマウス

生後 3 週齢のマウス (C57BL6/J, 日本クレア株式会社) に、左眼に 0D (Diopter) レンズ、及び右眼-30D のレンズを装着し、3 週間近視を誘導した。3 週間前後のマウス眼球の屈折率及び眼軸長を測定し、その変化量を計算した。屈折値の測定は、マウス用赤外線フォトリフレクター (Infrared photorefractor) を用いた。なるほど近視になる。眼軸長と脈絡膜厚の測定は、スペクトラルドメイン光コヒーレンストモグラフィー (Envisu R4310, Leica) を用いた。近視の進行に伴い、屈折度の変化が負数に、眼軸長の変化が大きく、脈絡膜厚の変化が負数になる。

### (2) 網膜色素上皮特異的 Lrp2 または血管内皮増殖因子ノックアウトマウス

マウスは網膜色素上皮 (RPE) 特異的 Best1 プロモーター下で Cre リコンビナーゼを発現するマウス (Iacovelli et al. *IOVS*. 2011) を Lrp2 (Zhang, Jeong et al. *PNAS Nexus*. 2022) または血管内皮増殖因子 (Vegf) -floxed (Gerber et al. *Development*. 1999) マウスと交配させて得られたマウスを RPE 特異的欠損モデルとして用いた。同腹仔の Cre 導入遺伝子を発現しない floxed マウスを対照群として用いた。生後 3 週齢から 10 週齢まで各群のマウスの眼軸長、脈絡膜の厚さ、屈折度を測定した。

### (3) 点眼実験

近視誘導期間中、一日一回点眼した。PBS 点眼を対照群とし、緑内障点眼薬 (ブナゾシン、タフルプロスト、ウノプロストン) と  $\alpha 1$  ブロッカー (プラゾシン、ウラピジル) を試験群とした。 $\alpha 1$  ブロッカーとして、ブナゾシン、プラゾシン、ウラピジルを用いた。点眼は、近視誘導期間の 3 週間、一日一回行った。

## 4. 研究成果

### (1) 近視進行における血管内皮増殖因子の新たな機能と脈絡膜厚の変化 (Zhang, Jeong et al. *PNAS Nexus*. 2022)

近視とは網膜より前方に焦点が結ぶ状態で、近視の多くは軸性近視と呼ばれ、眼軸長伸長によ

り進行する。近視の有病率の増加につれ、近視の発症に関わる要因と近視進行抑制や予防法に対する関心が高まっている。近年の研究により、脈絡膜は眼の発達と恒常性維持に重要であることが指摘されており、脈絡膜の菲薄化は近視の構造的特徴であることが示されている。脈絡膜の厚さと眼軸長の間に負の相関があることから、脈絡膜の厚さの変化が眼軸長伸長の予測バイオマーカーである可能性が示唆されている。脈絡膜は血管が豊富な網膜の外側を覆う組織で、網膜の細胞へ酸素や栄養を供給し、眼の恒常性維持に寄与している。本研究では、網膜と脈絡膜の間に位置する網膜色素上皮 (RPE) 細胞が、血管内皮増殖因子 (VEGF) を分泌することで脈絡膜の最も内側に位置する脈絡膜毛細血管板を維持する生理的機能 (Kurihara T et al. *J Clin Invest.* 2012) に着目し、眼軸長伸長が引き起こされるメカニズムの解明を行った。

低密度リポ蛋白受容体関連蛋白 2 (*Lrp2*) 遺伝子異常は臨床的にも実験的にも強度近視を引き起こすことが知られている。本研究では、神経網膜ではなく、RPE 細胞で特異的に *Lrp2* 遺伝子をノックアウトさせると *Vegf* 遺伝子発現が低下し、眼軸が非常に長くなること、つまり近視が進行することを見出した。また、眼軸長伸長、屈折度の近視化と共に、脈絡膜厚の菲薄化が起こることが認められた (図 1)。

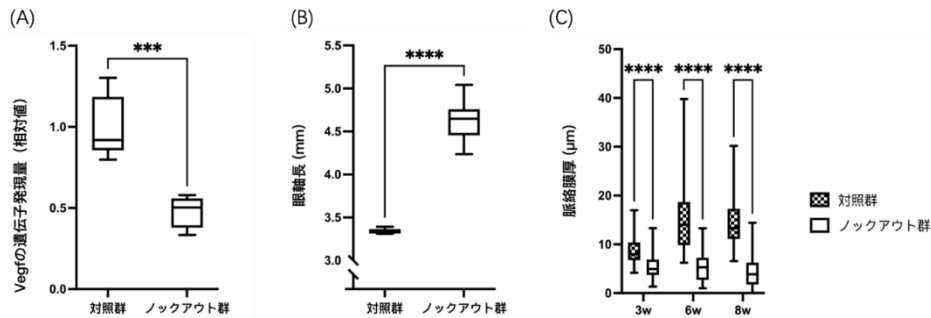


図 1. RPE 細胞特異的 *Lrp2* ノックアウトマウスは *Vegf* 発現低下とともに近視進行を示す。(A) *Lrp2* を欠損させた RPE 細胞では *Vegf* 遺伝子の発現量が低下する。RPE 細胞特異的 *Lrp2* ノックアウトマウスでは、(B) 極端な眼軸長伸長とともに、(C) 脈絡膜の菲薄化が観察された。

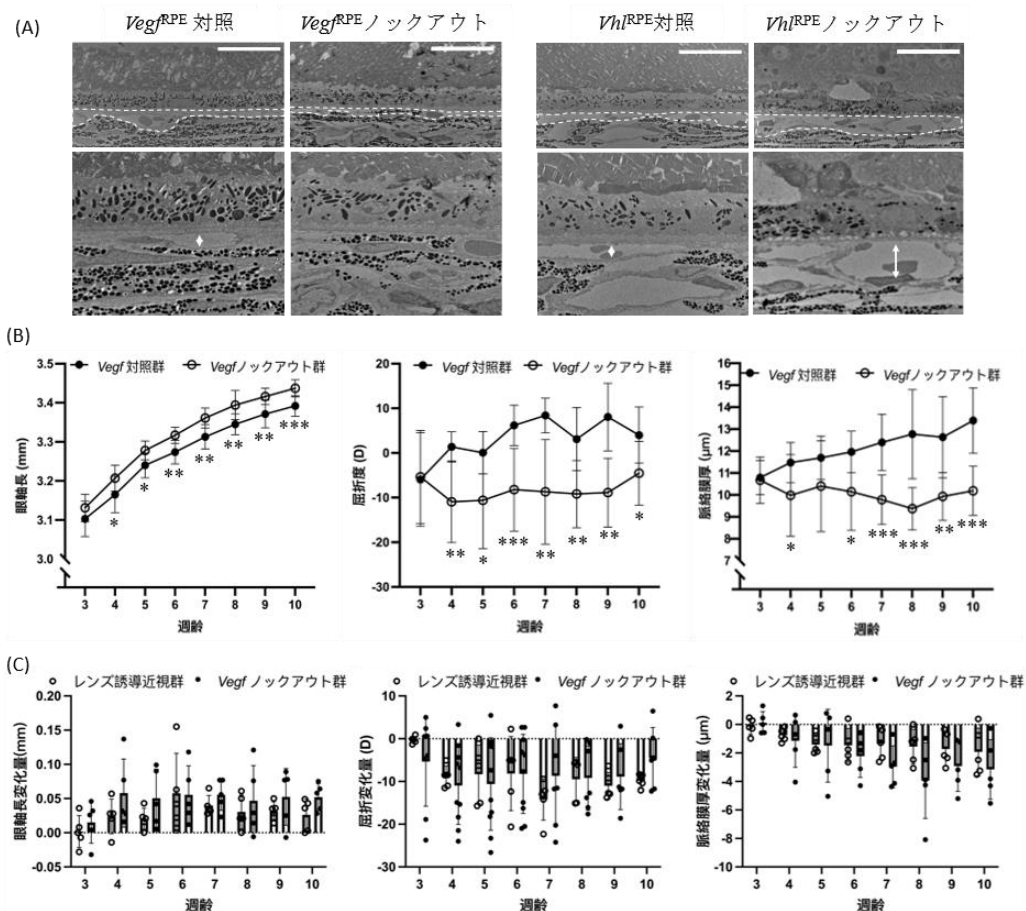


図 2. RPE 細胞の *Vegf* 発現低下により脈絡膜が菲薄化し近視が進行する。(A) RPE 特異的 *Vegf* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板が喪失する一方、*Vegf* 発現が亢進する *Vhl* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板の拡張が電子顕微鏡写真で観察された。(B) RPE 特異的 *Vegf* ノックアウトマウスは脈絡膜の菲薄化とともに近視進行を示した。

そこで、RPE 細胞における *Vegf* 遺伝子の発現量で屈折度が変化するかを検討すべく、RPE 細胞

特異的な *Vegf* 遺伝子ノックアウトマウスとともに *Vegf* 遺伝子発現亢進を促すフォン・ヒッペル・リンドウ (*Vhl*) 遺伝子ノックアウトマウスを作成した。*Vegf* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板の喪失とともに脈絡膜の菲薄化が観察され、本研究グループが開発したレンズ誘導近視モデルマウスと同程度に、眼軸長伸長および屈折度の近視化を示した。一方、*Vegf* を過剰発現する *Vhl* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板の拡張、脈絡膜の肥厚とともに眼軸長伸長の抑制が見られた (図 2)。これらの結果から RPE 細胞の *Vegf* 発現量が脈絡膜厚と眼軸長を規定していることが示唆された。

## (2) バイオレットライト透過レンズの近視進行抑制効果とその過程における脈絡膜厚の変化 (Jeong et al. *Exp Eye Res.* 2023)

数十年前から有病率が着実に増加している近視について、バイオレットライトの照射がその予防および進行抑制に有効であることが示唆されているが、バイオレットライトの臨床応用については未だ不明な点が多い状況である。こうした状況を踏まえ、レンズ誘導近視モデルマウスにおいてバイオレットライト透過率が近視抑制とそれに対する脈絡膜の特性にどのように影響するかに関する研究を実施した。

バイオレットライトの近視進行予防、抑制効果について検討することを目的に、3種類の異なる透過率 (40%、70%、100%) を持つレンズ (図 3A) をモデルマウスに装着し、バイオレットライトを3週間照射することにより、屈折値、眼軸長、脈絡膜の厚さの変化を測定した。実験の結果、屈折値の変化や眼軸長の伸長において、近視進行がバイオレットライト透過率に応じて抑制された (図 3B, C)。

また近視状態で観察された脈絡膜の菲薄化は、バイオレットライト照射により抑制され、その度合いもバイオレットライト透過率によって異なることが観測された (図 3D)。これらの結果により、近視進行がバイオレットライト透過率によってコントロールできることが示唆された。

バイオレットライト透過率が眼軸長および脈絡膜厚の変化を伴う近視の進行に影響を与えることを明らかにした。また、バイオレットライト透過率が低下するとバイオレットライトの近視抑制効果が低下することから、バイオレットライトの透過率が近視抑制メカニズムに影響を与えることが示唆され、バイオレットライト透過率の有効最小値を示すこともできた。

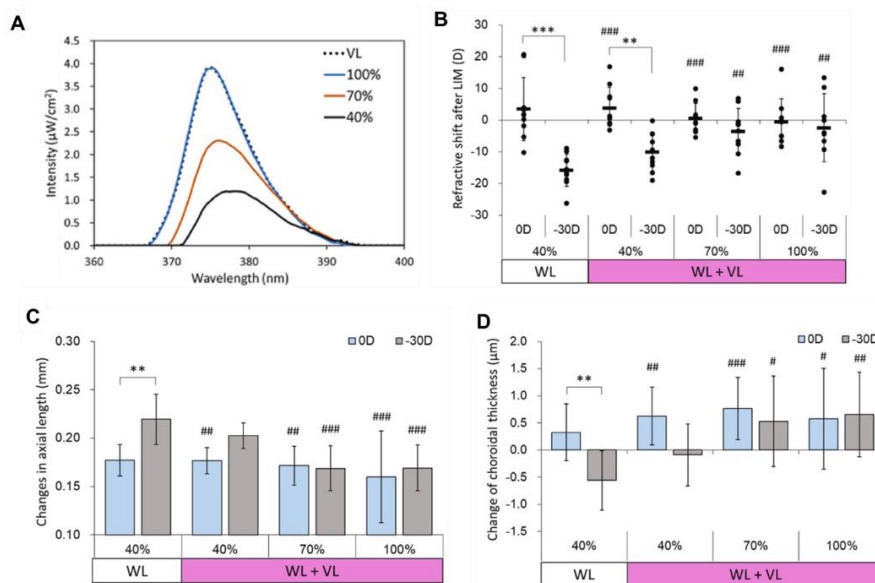


図 3. (A) 3種類の異なる透過率 (40%、70%、100%) を持つレンズ、近視誘導前後の屈折度 (B)、眼軸長 (C)、脈絡膜厚 (D) の変化量

## (3) 近視進行・回復における中枢神経系を介した脈絡膜の制御可能性 (Ma, Jeong et al. *OPO.* 2023)

近視進行における脈絡膜の変化が各眼で独立的であるか、両眼で相補的であるかを検証するため、マウス単眼において、レンズを用いて近視誘導を行った後、誘導に用いたレンズを外し、回復における反対眼の屈折度、眼軸長、脈絡膜厚の変化を測定した (図 4A)。その結果、3週間における単眼近視誘導によって、屈折度の近視化、眼軸長の伸長、脈絡膜の菲薄化が生じた。両眼のレンズ除去による回復誘導 1週間後、近視誘導した眼は屈折度の増加による正視化、眼軸長伸長の停滞、脈絡膜菲薄化からの回復が認められた (図 4B-D)。しかし、近視誘導していない眼においては、逆に、屈折度は減少し、眼軸長は近視誘導した眼の同等に伸長した。さらに、脈絡膜厚は減少傾向を示した。これらの結果により、脈絡膜の制御は中枢神経系を介した両眼の視覚信号フィードバック経路により支配されていることが示唆された。

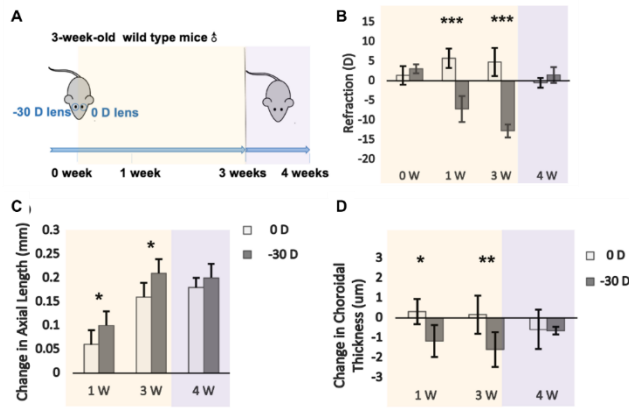


図 4. (A) 3 週間の近視誘導後、1 週の回復期における屈折度 (B)、眼軸長 (C)、脈絡膜厚 (D) の変化量

(4) 近視進行抑制のためのブナゾシン点眼による脈絡膜厚の維持 (特許第 6917103 号、特願 2022-138792)

緑内障の点眼薬には近視進行抑制に効果的であるものがあることに着目し、既存の緑内障点眼薬から近視進行抑制効果を見つける試みを行った。緑内障点眼薬 (ブナゾシン、タフルプロスト、ウノプロストン) や  $\alpha 1$  ブロッカー (プラゾシン、ウラピジル) をレンズ誘導近視モデルマウスに点眼し、眼軸長、屈折度、脈絡膜厚の変化を測定し、近視進行抑制効果を評価した。

緑内障点眼薬や  $\alpha 1$  ブロッカーの主成分を含む点眼液について評価したところ、ブナゾシンやプラゾシンを含有する点眼液では近視抑制効果が見られたが、タフルプロスト、ウノプロストン、ウラピジルを含有する点眼液では近視抑制効果が見られなかった (図 5)。緑内障の点眼薬には、眼房水の排泄を促進させることで眼圧を下げるとともに血流を改善する薬効をもつことが知られており、血管平滑筋を弛緩して血管拡張を生じさせる  $\alpha$  ブロッカー ( $\alpha$  阻害薬) に効果があるため、脈絡膜の血流を改善することで近視進行における脈絡膜菲薄化を抑制し、脈絡膜厚を維持したと考えられる。

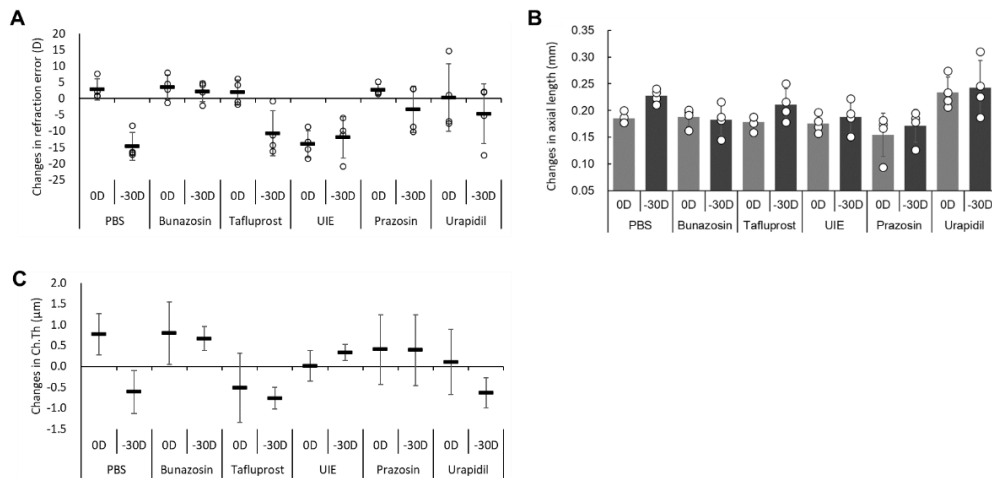


図 5. 近視誘導前後の屈折度 (A)、眼軸長 (B)、脈絡膜厚 (C) の変化量 (UIE: ウノプロストン)

次に、ブナゾシンの濃度依存的近視抑制効果を調べるため、点眼濃度を 0.001, 0.01, 0.1 mg/ml とした点眼剤を用いた。近視誘導 3 週後、屈折度、眼軸長、脈絡膜厚の変化量において、PBS 点眼の対照群は近視化、ブナゾシン点眼群では濃度依存的に近視進行が抑制された (図 6)。これにより、近視進行、抑制過程において脈絡膜厚の変化量により評価できることを示唆した。

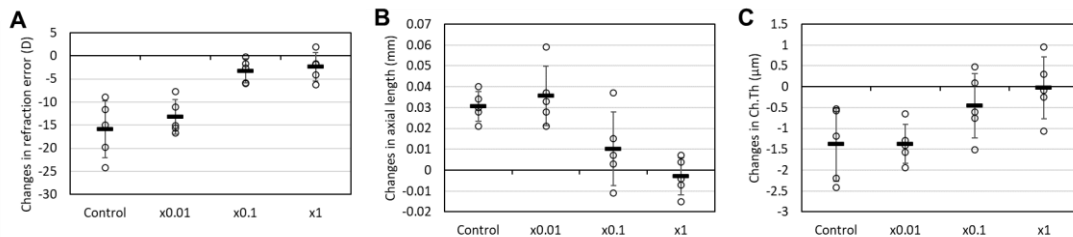


図 6. 近視誘導前後の屈折度 (A)、眼軸長 (B)、脈絡膜厚 (C) の変化量の左右差

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ma Ziyang, Jeong Heonuk, Yang Yajing, Jiang Xiaoyan, Ikeda Shin ichi, Negishi Kazuno, Kurihara Toshihide, Tsubota Kazuo	4. 巻 43
2. 論文標題 Contralateral effect in progression and recovery of lens induced myopia in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ophthalmic and Physiological Optics	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/opo.13125	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 Jeong Heonuk, Kurihara Toshihide, Jiang Xiaoyan, Kondo Shinichiro, Ueno Yusuke, Hayashi Yuki, Lee Deokho, Ikeda Shin-Ichi, Mori Kiwako, Torii Hidemasa, Negishi Kazuno, Tsubota Kazuo	4. 巻 228
2. 論文標題 Suppressive effects of violet light transmission on myopia progression in a mouse model of lens-induced myopia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 109414 ~ 109414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2023.109414	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 Zhang Yan, Jeong Heonuk, Mori Kiwako, Ikeda Shin-Ichi, Shoda Chiho, Miwa Yukihiko, Nakai Ayaka, Chen Junhan, Ma Ziyang, Jiang Xiaoyan, Torii Hidemasa, Kubota Yoshiaki, Negishi Kazuno, Kurihara Toshihide, Tsubota Kazuo	4. 巻 1
2. 論文標題 Vascular endothelial growth factor from retinal pigment epithelium is essential in choriocapillaris and axial length maintenance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgac166	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 Lee Deokho, Jeong Heonuk, Miwa Yukihiko, Shinojima Ari, Katada Yusaku, Tsubota Kazuo, Kurihara Toshihide	4. 巻 9
2. 論文標題 Retinal dysfunction induced in a mouse model of unilateral common carotid artery occlusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e11665 ~ e11665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.11665	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

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Yan Zhang, Heonuk Jeong, Kiwako Mori, Shin-Ichi Ikeda, Chiho Shoda, Yukihiro Miwa, Ayaka Nakai, Junhan Chen, Ziyang Ma, Yoshiaki Kubota, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Role of VEGF secreted from Retinal Pigment Epithelium in Choriocapillaris and Axial Length Maintenance
3. 学会等名 18th International Myopia Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Heonuk Jeong, Toshihide Kurihara, Xiaoyan Jiang, Kazuno Negishi, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Alpha-1 blockers suppress lens-induced myopia in mice by maintenance of choroidal thickness
3. 学会等名 18th International Myopia Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jing Hou, Kiwako Mori, Shin-ichi Ikeda, Heonuk Jeong, Hidemasa Torii, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Ginkgo biloba Extracts Altered Choroidal Blood Perfusion in Mice
3. 学会等名 18th International Myopia Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshihide Kurihara, Kiwako Mori, Sayoko Kuroha, Hou Jing, Heonuk Jeong, Mamoru Ogawa, Shin-Ichi Ikeda, Jing X. Kang, Kazuno Negishi, Hidemasa Torii, Makoto Arita, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Omega 3 polyunsaturated fatty acids showed suppression of choroidal thinning and subsequent myopia inhibition by lipidomic analysis in murine experimental models
3. 学会等名 18th International Myopia Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ziyan Ma, Heonuk Jeong, Xiaoyan Jiang, Shin-Ichi Ikeda, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Post Lens-Induced-Myopia Emmetropization: Binocular Compensation in Progression and Recovery of Myopia
3. 学会等名 18th International Myopia Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Heonuk Jeong, Toshihide Kurihara, Xiaoyan Jiang, Kazuno Negishi, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Bunazosin inhibited axial elongation with an increase of the choroidal blood perfusion in a murine model of myopia
3. 学会等名 2022 ARVO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jing Hou, Kiwako Mori, Shin-ichi Ikeda, Heonuk Jeong, Hidemasa Torii, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Ginkgo biloba Extracts Showed Myopia Suppressive Effects in a Lens-Induced Myopia Model in Mice
3. 学会等名 2022 ARVO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丁憲煜, 栗原俊英, 馬子妍, 姜效炎, 近藤真一郎, 植野雄介, 林祐樹, 池田真一, 森紀和子, 鳥居秀成, 根岸一乃, 坪田一男
2. 発表標題 レンズ誘導近視モデルマウスにおけるVL透過率による近視進行抑制効果の差異
3. 学会等名 第4回日本近視学会総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 森紀和子, 黒羽小羊子, 侯靖, 丁憲煜, 小川護, 池田真一, ジンカン, 鳥居秀成, 根岸一乃, 有田誠, 栗原俊英, 坪田一男
2. 発表標題 EPA代謝物の脈絡膜菲薄化および近視抑制効果に与える影響
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丁憲煜, 栗原俊英, 張エン, 森紀和子, 池田真一, 馬子妍, 久保田義顕, 根岸一乃, 坪田一男
2. 発表標題 網膜色素上皮特異的VEGF欠損マウスでの眼軸長伸長
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 張エン, 栗原俊英, 丁憲煜, 森紀和子, 池田真一, 陳俊翰, 根岸一乃, 坪田一男
2. 発表標題 Lrp2ノックアウトマウスが示す強度近視の分子機構解析
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Heonuk Jeong, Toshihide Kurihara, Kazuno Negishi, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Establishment of scaffold-free choroid in vitro model
3. 学会等名 The 11th APBiomech (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丁憲煜、池田真一、ジャンジョウエン、森紀和子、鳥居秀成、栗原俊英、坪田一男
2. 発表標題 OPN5 を介したバイオレットライトによる血管内皮増殖因子の発現,
3. 学会等名 第3回日本近視学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 1 ブロッカーを含む近視進行抑制用点眼剤	発明者 ジョン ホヌク、栗原 俊英、坪田一男	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-138792	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 視抑制用点眼剤	発明者 ジョンホヌク、栗原 俊英、坪田一男	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6917103	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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