

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592574

研究課題名(和文) 包括的遺伝子発現解析による抽出遺伝子を標的とした糖尿病網膜症に対する治療薬の創製

研究課題名(英文) Development of molecular targeting therapy for diabetic retinopathy based on gene expression profiling of fibrovascular membranes

研究代表者

吉田 茂生 (Yoshida, Shigeo)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50363370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：ペリオスチンは増殖糖尿病(PDR)において、患者硝子体で高値を示し、病期と正の相関を示した。また、正常網膜には発現せず、PDR増殖組織の α -smooth muscle actin(α -SMA)陽性細胞に特異的に発現していた。In vitroでペリオスチン蛋白投与により、増殖組織の構成細胞であるヒト網膜色素上皮細胞の増殖、遊走、接着、コラーゲン合成が亢進した。また、ペリオスチン阻害によりTGF- β 2依存性の細胞接着と遊走が抑制された。In vivoでは、ペリオスチン阻害により網膜線維血管増殖が抑制された。以上よりペリオスチンは眼内増殖抑制治療の分子標的になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We found increased periostin expression in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). Immunohistochemical analysis showed colocalization of periostin and α -SMA in PDR-ERMs. In vitro, periostin increased proliferation, adhesion, migration, and collagen production in RPE cells. Periostin blockade suppressed migration and adhesion induced by TGF β 2. In vivo, periostin inhibition had the inhibitory effect on experimental retinal fibrovascular formation without affecting the viability of retinal cells. These results identified periostin as a pivotal molecule for ERM formation as well as a promising therapeutic target for PDR.

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：ゲノムワイド遺伝子発現解析 ペリオスチン 増殖糖尿病網膜症

1. 研究開始当初の背景

日本人の生活様式の欧米化や高齢化社会の進展により、近年糖尿病患者は増加の一途をたどっており、その患者数は推定で2210万人にも及ぶとされる。それに伴い糖尿病三大合併症の一つである糖尿病網膜症の患者数も増加し、本邦での後天性視覚障害原因の約19%を占め、年間約3000人が失明している。今後も糖尿病網膜症の患者数は増加するといわれており、よりよい予防や治療法の確立が社会的急務である。

糖尿病網膜症は大きく非増殖・増殖網膜症に分類される。増殖糖尿病網膜症(以下PDR)では網膜上に線維血管増殖組織(以下増殖組織)を生じ、その収縮に伴う牽引性網膜剥離が失明の原因となる。現在のところ、増殖組織生成の分子機序は不明で、治療は網膜光凝固術と硝子体手術が第一選択であるが、視機能を保持できない場合も稀でない。また手術侵襲に伴う術後眼内細胞増殖による増殖硝子体網膜症(以下PVR)がしばしば病状を悪化させるが、その分子機序も殆ど明らかでない。

増殖組織の形態学的観察では、網膜グリア細胞、筋線維芽細胞、マクロファージ、硝子体細胞、網膜色素上皮(以下RPE)細胞や新生血管内皮細胞が認められる。このうち増殖組織収縮による牽引性網膜剥離の病態の中心となっているのは筋線維芽細胞であり、その由来は主にRPE細胞であるとされている。

近年、眼内血管新生病に対して抗血管内皮増殖因子(VEGF)薬が臨床応用された。VEGFという単一の分子を標的とした治療が有効であることが示され、臨床の現場に大きなインパクトを与えている。しかし、増殖組織の制御に関しては不十分であり、抗VEGF薬以外の新たな分子標的薬の創製が望まれる。

2. 研究の目的

ペリオスチンを標的としたPDR、PVRに対する分子標的薬創製に向けて下記項目を最適化する。

- 1) ペリオスチン特異的siRNAの作製。
- 2) siRNAのIn vitro導入の最適化と増殖、遊走能や接着に対する効果。
- 3) In vivoモデルでの増殖組織抑制効果と安全性。

3. 研究の方法

1. ペリオスチン標的核酸のデザインと最適化

ペリオスチン遺伝子内の異なる部位を標的として10種類程度のsiRNAをデザインする。配列を選択する際には、各塩基のエネルギーバランス、GC含有量、Tm値や他の遺伝子とのホモロジーがないことなどを考慮する。次に、作製したsiRNAを培養ヒトRPE細胞へ導入24時間後にTGF- β 2刺激によりペリオスチン遺伝子発現を誘導し、RT-PCRにより各siRNAのペリオスチン遺伝子発現抑制効果を定量する。対照としてスクランブル配列(作製済み)を導入したアッセイも行う。最も良好な抑制効果が得られたペリオスチンsiRNA配列を同定する。

2. In vitroアッセイ系でのペリオスチンsiRNAの細胞増殖、遊走、接着、コラーゲン産生の抑制効果の評価

培養ヒトRPEを用いて、TGF- β 2刺激による増殖能、接着能、遊走能、収縮活性の亢進に対するペリオスチンsiRNAの抑制効果を指標に、最適な濃度を選定する。

3. In vivoモデルでのペリオスチンsiRNA発現抑制効果の評価

ウサギ実験的PVRモデルを作製する。有色ウサギより結膜細胞を分離培養後、硝子体手術を行い、結膜細胞を 5×10^4 個硝子体腔に注入する。ペリオスチンsiRNAを硝子体腔に注射あるいは4回/日の点眼を行う。術後1, 3, 7, 14, 28日目に眼底検査を行い、PVRの抑制度を評価し、治療効果を判定する。同時に前房水を採取し、ペリオスチンsiRNAの眼内での濃度を測定する。術後28日目に電気生理学的検査を行い、安全性を評価する。

4. 研究成果

1. PDRにおけるペリオスチンの役割

1) PDR増殖組織におけるペリオスチンゲノムワイド遺伝子発現解析の結果を検証するため、PDR増殖組織の半定量reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR)を行った。ペリオスチンmRNAの発現は正常網膜ではほとんど認められなかったのに対し、増殖組織では10検体すべてで有意に発現レベルが上昇していた。さらにバリエーション検出プライマーペアを用いたRT-PCR解析では、増殖組織中にスプライスバリエーションの存在を示す複数のバンドを認めた。一方、VEGFとVEGF受容体2型(vascular endothelial growth factor receptor-2: VEGFR-2)mRNAも増殖組織10検体中10検体で検出されたが、これらの血管新生関連因子のmRNAはペリオスチンとは異なり正常網膜

でも発現していた(それぞれ3検体中2検体, 3検体中3検体)。

2) PDR 増殖組織におけるペリオスチン局在
ペリオスチン蛋白質の PDR 増殖組織中の局在を明らかにするため, ペリオスチン抗体および血管平滑筋細胞のマーカーである -smooth muscle actin (-SMA) に対する抗体を用いて増殖組織の蛍光染色を行った。ペリオスチンは増殖組織中の -SMA 陽性細胞に共染色され, 一部管腔様構造にも認められた。したがってペリオスチンは, 線維芽細胞および周皮細胞に発現していると考えられた。

3) PDR 硝子体中ペリオスチン

次に PDR 患者由来硝子体液 106 検体, 黄斑円孔あるいはERM 患者由来硝子体液 31 検体を用いてペリオスチン蛋白質の定量を行った。硝子体中ペリオスチン 濃度は PDR 患者由来硝子体液 9.09 ng/ml ; 範囲 0.00 ~ 118.86 ng/ml) で黄斑円孔(MH; 0.08 ng/ml ; 範囲 0.00 ~ 0.74 ng/ml)あるいはERM 患者(0.02 ng/ml ; 範囲, 0.00 ~ 0.1 ng/ml) に比べ有意に高値を示した。ペリオスチン mRNA は増殖組織で正常網膜に比べ有意に高値であり, 増殖組織の生成に特異的に関与していると考えられた。この仮説を検証するため, PDR 患者を増殖組織のある群とない群(新生血管のみ)に分けて, ペリオスチン蛋白質濃度を検討した。PDR の 106 眼のうち, ペリオスチン濃度は増殖組織のある 77 眼で (12.73 ng/ml ; 範囲 0.00 ~ 118.86 ng/ml) , 増殖組織のない(新生血管のみ)の 29 眼 (1.17 ng/ml ; 範囲, 0.00 ~ 6.84 ng/ml) に比べ有意に高値であった。

また, VEGF も増殖組織生成に関与する因子であると考えられるため, 同じ PDR106 検体を用いて VEGF 蛋白質濃度を定量した。増殖組織のある 77 眼で の VEGF 濃度 (1,109.56 pg/ml ; 範囲, 0.00 ~ 8,240.72 pg/ml) は増殖組織のない(新生血管のみ)の 29 眼 (652.00 pg/ml ; 範囲 0.00 ~ 2,120.06 pg/ml) に比べ高値ではあったが統計学的な有意差はなかった。

ペリオスチンと VEGF の増殖組織の有無に対する相関の違いは, VEGF は主に増殖組織生成前の虚血網膜で発現が誘導されるのに対し, ペリオスチンは増殖組織生成とともに産生されることによると考えられた。

さらに PDR の 106 眼でペリオスチンと VEGF 濃度の相関を検討したところ, ペリオスチンと VEGF との有意な相関はなかった。このことは, ペリオスチンと VEGF は独立した分子経路を介して増殖組織形成に関与することを示している。したがって, ペリオスチン分子標的薬を創製できれば, 抗 VEGF 薬との併用により相加相乗効果が期待できる可能性がある。

前述のように, 近年抗 VEGF 薬が臨床応用され一定の成果を挙げているが, 網膜血管閉塞や脳梗塞などの有害事象も報告されている。このことは, 中枢神経系において VEGF は恒常的に発現しているため, VEGF 阻害が予期せぬ正常網膜の障害をもたらすことを示唆している。一方, ペリオスチンは増殖組織特徴的遺伝子であり, 正常網膜での役割は非常に小さいと考えられる。したがって, もしペリオスチン分子標的薬を創製できれば, 網膜への副作用の少ない, 病態特異的な治療標的となる可能性がある。

2. PVR におけるペリオスチンの役割

PDR に引き続き, ペリオスチンの PVR 病態形成への関与も検討した。

1) PVR 患者の増殖組織および硝子体でのペリオスチン発現

ゲノムワイド遺伝子発現解析の結果を検証するため, 異なる PVR 増殖組織と網膜から抽出した RNA を用いてリアルタイム qRT-PCR を行った。ペリオスチン mRNA 発現は PVR 増殖組織で検出されたが 3 つの正常網膜では検出困難であった。

次に, PVR と非増殖性硝子体疾患である MH, 裂孔原性網膜剥離(RRD)患者から採取した硝子体サンプルの ペリオスチン蛋白質濃度を定量した。PVR (59.33 ± 20.57ng/ml) の硝子体中 ペリオスチン濃度は非増殖性硝子体疾患である MH (0.06 ± 0.03ng/ml) と RRD (0.55 ± 0.18ng/ml) の患者と比較し著明に上昇していた。

増殖性硝子体疾患の進行に TGF- β 2 が寄与し, ペリオスチン産生を亢進することが知られている。そこで我々は同じ硝子体サンプルを用いて ペリオスチン同様総 TGF- β 2 (活性化および潜在性) を測定したところ, PVR (5292.7 ± 697.0ng/ml) と PDR (3975.6 ± 354.5ng/ml) の硝子体中 TGF- β 2 濃度は MH (2495.5 ± 251.9ng/ml) と RRD (2358.0 ± 255.3ng/ml) に比べ著明に上昇していた。また, PVR, PDR 患者硝子体中でペリオスチンと TGF- β 2 の間には強い相関を認めた ($r=0.71$, $P<0.0001$)。さらに, ペリオスチンの硝子体濃度は PVR 病期との相関を検討した。PVR 患者群では, 2 症例が grade A, 7 症例は grade B, 6 症例は grade C, 2 症例は grade D であった。Spearman の順位相関では, ペリオスチンの硝子体濃度は PVR 病期と有意に相関した ($P=0.044$)。

PVR 増殖組織の免疫染色ではペリオスチン蛋白質の発現は細長いパターンを示した。ペリオスチンとそのレセプターであるインテグリン の発現細胞を同定するために, 我々は

ペリオスチン, インテグリン, cytokeratin (RPE のマーカー), GFAP (グリア細胞のマーカー), α -SMA (筋線維芽細胞のマーカー) に対する抗体を用いて切片を染色した. PVR 増殖組織で RPE 細胞は α -SMA と同様にペリオスチンとインテグリンを発現していた. このことは, PVR 増殖組織での筋線維芽細胞の多くが形質転換した RPE 細胞であり, ペリオスチンとインテグリンがグリア細胞ではなく主に RPE 細胞で発現していることを示唆している.

2) TGF- β 2 による RPE の筋線維芽細胞への形質転換とペリオスチンの産生
硝子体中 ペリオスチンと TGF- β 2 濃度が非常に強く相関しており, PVR 増殖組織の α -SMA 陽性 RPE 細胞がペリオスチンを発現していたことより, TGF- β 2 が RPE 細胞に作用し筋線維芽細胞への形質転換を介してペリオスチンを産生させるか, ペリオスチンが RPE 細胞に作用し形質転換を促す可能性が考えられた.

このいずれが正しいか確認するため, TGF- β 2 (1ng/ml または 3ng/ml) あるいはペリオスチン (30ng/ml) で刺激した RPE 細胞の形態を調べた. TGF- β 2 (3ng/ml) では細胞は線維芽細胞を思わせる細長い紡錘形で平坦な形に変化した. それと比較して, ペリオスチンと TGF- β 2 (1ng/ml) では何も変化がなかった. TGF- β 2 がペリオスチンを発現亢進しているかを確認するために TGF- β 2 で刺激した RPE 細胞のペリオスチン発現を定量した. リアルタイム qRT-PCR とウェスタンブロッティングでは TGF- β 2 により用量依存的にペリオスチン発現が増加した. さらに TGF- β 2 刺激した細胞上清のペリオスチン蛋白レベルもコントロールと比較して有意に高値であった. 一方, ペリオスチン刺激では TGF- β 2 mRNA レベルはリアルタイム qRT-PCR やウェスタンブロッティングにおいて有意な変化を認めなかった. これは, RPE 細胞において TGF- β 2 がペリオスチン産生と分泌を増強させていることを示唆している.

TGF- β 2 刺激 RPE 細胞のペリオスチンとインテグリン α の発現をさらに検討するために蛍光免疫染色を行った. TGF- β 2 刺激後, ペリオスチンは紡錘形の核を伴う α -SMA 陽性細胞と共染色され, インテグリン α は構造的に認められた. RPE 細胞から筋線維芽細胞への形質転換における TGF- β 2 とペリオスチンの役割を明らかにするため, ペリオスチンあるいは TGF- β 2 で刺激後の RPE 細胞の α -SMA の発現を計測した. リアルタイム qRT-PCR およびウェスタンブロッティングでは TGF- β 2 により α -SMA は有意に発現が上昇していたがペリオスチンの上昇は認めなかった. 以上の

結果から, ペリオスチンではなく TGF- β 2 が RPE を筋線維芽細胞へ形質転換させることが示唆された. 以上より, 網膜の障害に応じた TGF- β 2 濃度の増加が RPE 細胞の筋線維芽細胞への形質転換を促し, ペリオスチンの産生と分泌を増加させることが示された.

3) 細胞増殖, 接着, 遊走, コラーゲン産生におけるペリオスチンの役割

培養ヒト RPE を用いて, PVR 増殖組織進展におけるペリオスチンの機能的役割を検討した. インテグリンを介した細胞増殖, 接着, 運動は FAK, AKT リン酸化に関係していることが知られているので, ペリオスチンによる RPE 細胞でのこれらの蛋白のリン酸化の有無について検討した. ペリオスチン刺激後 15 分で FAK-Tyr397 および Akt-Ser473 は増加し, 1 時間および 2 時間後に著明に増加した. ペリオスチン誘導 FAK リン酸化がインテグリンと AKT を介することを証明するため, 次にペリオスチン刺激後 1 時間の RPE 細胞に siRNA と PP2 (FAK/Src 阻害剤) を用いてインテグリン α と FAK の発現を阻害したところ, インテグリン α , FAK 阻害は FAK と AKT を共に阻害した. これらの結果よりペリオスチンはインテグリン α を介して FAK, AKT をリン酸化することが示唆された.

次にペリオスチンが細胞増殖, 接着, 遊走, 細胞外マトリクス産生, 収縮などの PVR の病態形成過程に寄与しているか検討した. ペリオスチン (1, 3, 10ng/ml) の刺激により濃度依存的に RPE 細胞の増殖が促進した. 細胞接着アッセイでは組換えペリオスチン (30ng/ml) の添加により細胞接着が増加した. さらに細胞遊走アッセイではペリオスチン (1, 3, 10ng/ml) 刺激により, 用量依存的に細胞遊走が促進した. 一方, 組換えペリオスチン (30ng/ml) はコラーゲンゲル内での RPE 細胞の収縮は引き起こさなかった.

I 型コラーゲンは PVR 増殖組織の主要な構成要素である. TGF- β 2 は phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt 依存性に I 型コラーゲンの発現を誘導する. ペリオスチン刺激培養 RPE 細胞の上清中 I 型コラーゲン濃度は用量依存的に増加しており, これらの細胞ではペリオスチンを介して I 型コラーゲン産生が促進されていることを示唆している.

ペリオスチンにより促進される増殖, 接着, 遊走, I 型コラーゲン産生がインテグリンとその下流の FAK シグナルを介しているか確認するため, siRNA と PP2 によってインテグリン α と FAK の発現を阻害した. インテグリン α と FAK の阻害によってペリオスチンによって誘導される細胞増殖, 接着, 遊走, I 型コラーゲン産生がほぼ完全に抑制された. これらの結果はペリオスチンがインテグリン

を介して FAK と Akt をリン酸化し, RPE 細胞の増殖, 接着, 遊走と I 型コラーゲン産生を促進していることを示している。

PVR において TGF- β 2 は細胞接着, 遊走, I 型コラーゲン産生, 増殖組織の収縮を促進するが, 細胞増殖は促進しない。この TGF- β 2 誘導性の細胞遊走, 接着, I 型コラーゲン産生, コラーゲンゲル収縮におけるペリオスチンの役割を検討した。ペリオスチン siRNA と中和抗体を用いて TGF- β 2 で刺激した RPE 細胞を阻害したところ, TGF- β 2 依存性の細胞遊走, 接着, I 型コラーゲン産生はほとんど完全に抑制された。一方, TGF- β 2 誘導性のコラーゲンゲル収縮には効果がなかった。

以上よりペリオスチンが RPE 細胞の TGF- β 2 依存性の遊走, 接着において中心的な役割を演じていること示唆された。さらに PVR において細胞遊走と接着にペリオスチンが寄与するか否かを調べた。PVR 患者の硝子体サンプルはコントロールと比較して細胞増殖と接着を有意に増加させた。ペリオスチン中和抗体による阻害は PVR 硝子体誘導性の細胞増殖, 接着をコントロール程度までほぼ完全に抑制した。これらの結果からペリオスチンは PVR 増殖組織の発生進展に重要な因子であることが示された。

4) In vivo 家兎 PVR モデルにおけるペリオスチン抑制の効果

ペリオスチンが PVR の治療標的となりうるかを検討するため, 既に確立している In vivo 家兎 PVR モデルを使用した。免疫染色では, 硝子体腔の網膜上増殖組織でのペリオスチン発現を認めた。蛍光免疫染色ではペリオスチンは主に α -SMA 陽性 RPE 細胞で発現していたが, グリア細胞での発現は認めなかった。これらの結果から, 同モデルで硝子体や増殖組織でペリオスチンが発現していることが明らかとなった。次にこのモデルにおいて PVR の進行に対するペリオスチン阻害効果を検討した。コントロール siRNA を注射した家兎コントロール眼では, 増殖組織の形成により 21 日目までに網膜全剥離 (stage 5) の典型的な PVR が観察された。一方, ペリオスチン siRNA 投与により 5~21 日目の PVR 進行は抑制された。なお, ペリオスチン阻害により網膜の形態学的, 機能的な有害事象は全く認められなかった。以上より PVR においてもペリオスチンが重要な分子標的であり, ペリオスチン阻害により副作用がほとんど無い状態で PVR の進行を抑制できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1. Ishikawa K, Yoshida S, Nakao S, Nakama T, Kita T, Asato R, Sassa Y, Arita R, Miyazaki M, Enaida H, Oshima Y, Murakami N, Niino H, Ono J, Matsuda A, Goto Y, Akashi K, Izuhara K, Kudo A, Kono T, Hafezi-Moghadam A, and Ishibashi T: Periostin promotes the generation of fibrous membranes in proliferative vitreoretinopathy. *FASEB J* 28:131-142. 2014.
2. Asato R, Yoshida S, Ogura A, Nakama T, Ishikawa K, Nakao S, Sassa Y, Enaida H, Oshima Y, Ikeo K, Gojobori T, Kono T, and Ishibashi T: Comparison of gene expression profile of epiretinal membranes obtained from eyes with proliferative vitreoretinopathy to that of secondary epiretinal membranes. *PLoS One* 8:e54191. 2013.
3. Yoshida S, Nakama T, Ishikawa K, Arima M, Tachibana T, Nakao S, Sassa Y, Yasuda M, Enaida H, Oshima Y, Kono T, and Ishibashi T: Antiangiogenic shift in vitreous after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:6997-7003. 2012.
4. Ishikawa K, Yoshida S, Nakao S, Sassa Y, Asato R, Kohno R, Arima M, Kita T, Yoshida A, Ohuchida K, and Ishibashi T: Bone marrow-derived monocyte lineage cells recruited by MIP-1 β promote physiological revascularization in mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Lab Invest* 92:91-101. 2012.
5. Arima M, Yoshida S, Nakama T, Ishikawa K, Nakao S, Yoshimura T, Asato R, Sassa Y, Kita T, Enaida H, Oshima Y, Matsuda A, Kudo A, and Ishibashi T: Involvement of periostin in regression of hyaloidvascular system during ocular development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:6495-6503. 2012.
6. Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, Arima M, Sassa Y, Yoshida A, Yoshikawa H, Narukawa K, Obika S, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Kono T, and Ishibashi T: Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:5670-5678. 2011.

[学会発表](計 9 件)

1. 吉田茂生, 糖尿病網膜症に対する分

子標的治療,第24回やまがたDM meeting,2014.03.01.山形市

2. 吉田茂生,糖尿病網膜症の薬物治療,第11回福島糖尿病眼研究会,2014.02.08.郡山市

3. 吉田茂生,ゲノム医科学的アプローチによる増殖性網膜硝子体疾患の責任遺伝子同定と治療への展開,第117回日本眼科学会総会,2013.04.06.東京都

4. 吉田茂生,網膜硝子体サンプルが教えてくれる次世代医療へのヒント,第93回秋田県眼科集談会,2012.12.09.秋田市

5. Yoshida S, The role of M2 macrophages in the development of fibrovascular membranes in diabetic retinopathy, The Fifth Joint Meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists, 2012.11.17. Fukuoka

6. Yoshida Shigeo, Fibrovascular membranes associated with PDR: Identification of molecular targets by global gene expression profiling, The Third Kyushu-Youngnam Retina Meeting, 2012.08.18. Busan

7. 吉田茂生, 石橋達朗, 糖尿病合併症の克服を目指して-基礎から臨床へ 包括的遺伝子発現解析を用いた糖尿病網膜症に対する治療標的の抽出, 第49回日本糖尿病学会, 2011.10.14. 福岡市

8. 吉田茂生, 遺伝性眼疾患の基本知識, 第4回愛知県眼科医会学術講演会, 2011.11.12. 名古屋市

9. Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, Sassa Y, Yoshikawa H, Izuhara K, Kono T, Ishibashi I, Increased Expression of Periostin in Vitreous and Fibrovascular Membranes from Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, 2011.05. Fort Lauderdale

〔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 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田茂生 (YOSHIDA SHIGEO)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号: 50363370

(2) 研究分担者

石橋達朗 (ISHIBASHI TATSURO)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 30150428

佐々由季生 (KONO TOSHIHIRO)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号: 80580315