

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592578

研究課題名(和文) 網膜変性症の原因の解明

研究課題名(英文) research on retinal degeneration

研究代表者

直井 信久(Naoi, Nobuhisa)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：50211412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：網膜変性の患者において遺伝子解析を行った。その中でペリフェリンRDS遺伝子異常、クリスタリン網膜症家系でのCYP4V2遺伝子異常などを見いだした。x連鎖性網膜色素変性症の患者ではRPGR遺伝子、exon ORF15領域に加え、RP2遺伝子も加え遺伝子解析を行った。さらに先天性網膜分離症患者でRS-1遺伝子変異を検索し、その家系で硝子体手術を行って経過を見て、視力の低下を抑制することを見いだした。さらに虚血性視神経症の実験モデルを作成し、そこでSTRを記録することにより神経節細胞などの網膜内層機能を電気生理学的に計測することに成功した。

研究成果の概要(英文)：We analysed causative genes of retinal degenerations. We have found several mutations in peripherin-RDS gene or CYP4 V2 gene of Bietti crystalline retinopathy. In x-linked retinitis pigmentosa gene patients, we analysed ORF15 region of RPGR gene and RP2 gene. In congenital retinoschisis patients with RS-1 gene mutation, we performed vitreous surgeries and reported the results. We also established experimental model of ischemic optic neuropathy and successfully recorded STR. Recording of STR revealed inner retinal function.

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：眼 網膜 網膜変性 循環障害 視神経 電気生理 未熟児網膜症

1. 研究開始当初の背景

網膜色素変性症は夜盲と視野狭窄を特徴とする遺伝性の難治疾患であり、進行すると重篤な視力障害を引き起こす。日本人における発症頻度は3000人-5000人に1人、成人中途失明原因の第4位に位置し社会的にも重要な疾患である。その原因は長らく不明とされていたが、最近の分子生物学、遺伝学の発展により、本疾患の原因についても解明されつつある。遺伝形式は常染色体優性、劣性、X連鎖性と様々である。

従来の研究成果

網膜色素変性症のなかでもX連鎖性網膜色素変性症(XLRP)は最も重症型である。われわれはこのX連鎖性網膜色素変性症に注目し、日本人網膜色素変性症家系について調査を行いその中で見いだされたX連鎖性色素変性の可能性のある37家系を収集し、視力、眼底所見、網膜電図や視野を詳細に検討すると同時に、Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator(RPGR)やRP2遺伝子の直接塩基配列決定を行い、4家系にRPGRのORF15の三種類のミスセンス変異を同定し、アジア人においてもRPGRのORF15が好発変異部位であることを見出した。また1家系でRP2変異を見出した。(Mol. Vis.,2006)さらに直接塩基配列決定法で変異を同定できなかった家系に対しては、サザンプロット解析を行い、RPGRの30kbにおよぶmacrodeletionを初めて同定した。(Mol. Vis.,2005)さらに本来キャリアであるべき発端者の母親に変異が見出されなかったことから毛母細胞、頬粘膜細胞を採取しその遺伝子型を決定することにより、RPGR遺伝子で最も頻発する変異であるg. ORF15+652-653delAG変異でsomatic-gonadal mosaicismが弧発性色素変性の一部の原因となっていることをはじめ提示した。(Am. J. Med. Genet., 2007) またXLRPの一家系でORF15の3'末端の変異を初めて見だしORF15コーディング領域と臨床症状との関連を論じた。(Arch. Ophthalmol.2007) FSCN2変異は網膜色素変性症の原因遺伝子としてわが国で発見されたものである。われわれは三名のc.72delGの変異を持つ患者と、変異を持つ正常者および持たない正常者でallele copy数を検討した結果、三名の患者と三名の正常者では等しい数のcopy数であることを見いだした。他の一名の患者では野生型alleleは変異型alleleの4倍のcopy数が認められた。さらにallele specific methylation分析を行ったところ、methylationはランダムに行われていることがわかった。このようにallelic copy number variationは網膜色素変性症と合併しておらず、FSCN2遺伝子のc.72delGは網膜色素変性症の原因と考えることは出来ないと結論し、単に遺伝子の変異だけで新しい原因がわかったとする安易な報告に警鐘を鳴らした。(Invest Ophthalmol Vis Sci.,2008)

このようにわれわれの研究の特徴は単に多数の症例を収集して遺伝子解析の頻度を出すだけでなく、個々の症例できめ細やかに解析を行い表現型と併せて疾患を理解していくという点を主眼にしている。

2. 研究の目的

今までの研究により日本人家系においてもRPGR遺伝子変異をはじめとするX連鎖性色素変性は従来考えられてきた以上の頻度で存在し、また弧発例の中にも少なからず存在することが想像できる。ところがRPGR遺伝子の蛋白機能はまだ不明な点が多く、また遺伝子に変異がある場合の視細胞の変性のメカニズムもわかっていない。今回の研究の目的はこのRPGRタンパクの機能を解析することである。最近のRPGR遺伝子をノックアウトしたモデルマウスの研究からRPGR遺伝子は網膜光感受細胞に重要な役割があることが判明しつつある。RPGRタンパクはRCC1(guanine nucleotide exchange factor for Ran-GTPase)ドメインと相溶性が高いことから細胞内輸送に関与していると想像されている(Adv. Exp. Med. Bio.,2006)ためにRPGRタンパクの中でもRCC1-likeドメインに注目して解析するのを目的とする。

具体的な目標としては

(1) RPGRタンパクと相互干渉を起こし複合体を形成するタンパクの同定と機能の解明

(2) RPGRのconditional null mutationマウスを用いたRPGRタンパクの機能解析

(3) RPGRタンパクの発現と局在の解析

(4) 臨床患者におけるRPGR遺伝子の分子生物学的、電気生理学的解析

RPGR遺伝子異常をもつ色素変性症はキャリアの近視が強く、表現型にも特徴があるので、標準化された網膜電図、黄斑機能を解析するための黄斑局所網膜電図、多局所網膜電図を組み合わせて、RPGR遺伝子変異がある群と無い群で電気生理学的な差異が見られるかどうかを調査したい。われわれの研究の特徴は単に多数の症例を収集して遺伝子解析の頻度を出すだけでなく、個々の症例できめ細やかに解析を行い表現型と併せて疾患を理解していくという点を主眼にしている。さらにこれまでの研究でORF15の3'末端に位置する変異はX連鎖性錐体桿体ディストロフィーと強く関連することが判明した。このような遺伝子変異の部位と機能異常の関連について解析する。

3. 研究の方法

(1) RPGRタンパクと相互干渉を起こし複合体を形成するタンパクの同定と機能の解明

まず出芽酵母を用いたtwo-hybridスクリーニング法を用いてRPGRタンパクと相互干渉を起こすタンパクを見出した。次にGSTプルダウンアッセイとco-immunoprecipitation分析を用いて相互作用を特定する。さらにイムノアフィニティ抽出を用いるクロマトグラフィーで網膜よりRPGRを含んだ複合物を抽

出し、その生化学的性質を調べた。

(2) RPGR タンパクの発現と局在の解析

ポリクロナルとモノクロナルの両方の抗体を用いて、RPGR タンパクの発現と細胞内局在を免疫組織化学的に決定した。これには成熟した網膜と、胎児も含めた発達期網膜を用いて比較した。

(3)臨床患者における RPGR 遺伝子の分子生物学的、電気生理学的解析

A. 患者調査

1) 問診および診察により男性より男性への伝搬が無く、男性患者の症状が女性患者の症状に比し重篤である、あるいは高度近視を伴うなど X 連鎖性網膜色素変性症の可能性があると判断された患者をスクリーニングした。

2) 患者ならびにその血縁者より血液を採取する。患者は宮崎大学医学部付属病院、宮崎中央眼科病院ほか宮崎県内の眼科施設、および全国の協力病院より紹介された患者を対象とした。

3) 電気生理学的検査 X 連鎖性網膜色素変性症はその軽重に幅があり、特に女性患者（キャリア）の場合には罹患者か否かの判断に迷うことも多い。その様な場合には電気生理学的検査を施行し、罹患しているか否かをはっきりさせた。これまでの研究では男性患者では網膜電図は全ての記録で強く障害されており、女性キャリアでは症状が無くとも網膜電図各成分が正常の 1/2 からそれ以上の振幅に低下しているのこの所見から X 連鎖性網膜色素変性症の家系を見出すことが可能であった。

B. 遺伝子解析

1) 患者から採取した血液より DNA を抽出する。

2) RPGR 遺伝子エキソン ORF15 とエキソン 1-15a に対応したプライマー を作製し、ホットスタート用酵素のキットを用いてサーマルサイクラーにより PCR 法による増幅を行う。得られた fragment はダイターミネーター法サイクルシークエンスキットを用いてシークエンス反応を行い、ゲルカラム精製後、ABI ジェネティックアナライザー 3100 で直接塩基配列決定を行い、変異の有無を正常者の配列とのホモロジーを解析して調査した。

3) 遺伝子に大きな欠失がある場合、上記の直接塩基配列決定では変異の同定が困難である。上記方法で PCR 法による増幅を行った後、得られた反応液で電気泳動を行うと、大きく欠失している部位は増幅されず、泳動像が確認されない。これにより、欠失のおおまかな部位の見当をつける。その後、欠失部位に該当するプローブを作製し、放射性同位体にてラベルする。適当な制限酵素で処理した該当検体と正常人の DNA にてメンブレンフィルター作製後、プローブとハイブリダイゼーションを行い、シグナルの出現の状況により欠失を確認する。最終的に解析が終わった時点で日本人家系での頻度を算出した。臨床電

気生理学的検査の結果を、RPGR 遺伝子変異の結果と併せて比較し、変異部位と臨床像の関係、臨床的な重症度にばらつきの大いキャリアの分析を行った。

4. 研究成果

網膜の疾病のうち、循環障害は症例も多く重要である。また最近抗 VEGF 抗体が認可され、循環障害などの眼疾患に応用されている。われわれはウサギの後毛様動脈の in-vitro 標本を用いて抗 VEGF 抗体である bevacizumab およびメチルプレドニゾロンの血管への作用を測定した。その結果、bevacizumab は動脈を弛緩させなかったが、メチルプレドニゾロンは弛緩作用があった。その結果、メチルプレドニゾロンは NO 非依存性の血管拡張作用があることが示され、循環障害の治療に用いられる可能性を示した。

人口の老齢化とともに、非動脈炎性虚血性視神経症が増加している。われわれはラットにおける虚血性視神経症モデルを用いてメチルプレドニゾロン投与と経角膜電気刺激の効果を検証した。メチルプレドニゾロンは有意に急性の乳頭浮腫を減少させたが、網膜内層厚の保存、STR の保持、網膜神経節細胞数の保持には効果がなかった。経角膜電気刺激は網膜神経節細胞数の保持や STR の保持に効果があることが判明した。

また、前部虚血性視神経症の実験モデルラットにおいて STR を記録し、神経節細胞などの網膜内層機能を電気生理学的に計測することに成功して報告した。さらに同じモデルを用いて、L-アルギニンを静脈内投与したところ、急性期の乳頭浮腫を減少させ、網膜内層の保持、STR 電位の保持、網膜神経節細胞数の減少抑制に効果があることが判明した。

網膜機能を大きく減弱させる網膜症として未熟児網膜症に着目し、ベバシズマブを投与することにより光凝固を行わなくとも、未熟児網膜症を治癒させることができることを報告し、さらに術後の視機能が光凝固眼よりも優れている可能性についても検討した。

さらに未熟児網膜症の光凝固および bevacizumab 治療後の屈折値、角膜曲率半径、眼軸長を比較研究し両者で有意の差がみられることを見いだした。

X 連鎖性網膜色素変性の患者では RPGR 遺伝子、exonORF15 領域を中心に遺伝子検索を行った。さらに先天性網膜分離症の RS-1 遺伝子変異をもつ家系を見だし、その一症例に内境界膜剥離を伴う硝子体手術を行った。それにより網膜分離の形態は著明に改善し、また視力低下がとどまるのみならず、若干の改善をみた。これは遺伝子で確認された網膜分離症で外科的治療が行われ、改善をみた最初の症例である。

また網膜機能を大きく減弱させる網膜症として未熟児網膜症に着目し、抗 VEGF 抗体を投与することにより光凝固を行わなくとも未熟児網膜症を治癒させることができることを報告した。

網膜色素変性では主に視細胞、色素上皮細胞の変性が注目され、網膜内層である神経節細胞や神経線維層はあまり注目されてこなかった。しかし最近の電気生理学的研究や形態学的研究によって網膜内層にも変性が及んでいることが報告されてきている。われわれはOCTを使用して、網膜内層の層別の形態を解析した。遺伝子情報と合わせて、どのような変異を持つ症例が内層の変性が大きいかを検討してきた。将来人工網膜刺激装置が実用化された時に網膜内層の機能が残っていないと視機能が得られないことが予想されるが、本研究によりその判別ができるのではないかと考えている。

またペリフェリン/RDS 遺伝子異常、クリスタリン網膜症 (Bietti crystalline retinopathy) 家系でのCYP4V2 遺伝子異常などを見出した。

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14件)

杉田直大, 中馬秀樹, 河野尚子, 尾崎峯生, 直井信久: 部分視神経低形成の診断から20年後に正常眼圧緑内障を発症した1例. 眼科臨床紀要6(12):

969-974(2013)[査読有]

児玉悠, 持原健勝, 中馬秀樹, 直井信久: ウイルス感染が疑われ、それを契機に両眼の毛様体剥離による隅角閉塞をきたしたと思われる1例. 眼科臨床紀要6(7):

557-560(2013)[査読有]

T Osako, H Chuman, T Maekubo, M Ishiai, N Kawano, N Nao-i: Effects of steroid administration and transcorneal electrical stimulation on the anatomic and electrophysiologic deterioration of nonarteritic ischemic optic neuropathy in a rodent model.

JJ057:410-415(2013)[査読有]

DOI 10.1007/s10384-012-0203-y

H.Chuman, T Maekubo, T Osako, M Ishiai, N Kawano, N Nao-i: Effects of L-arginine on anatomical and electrophysiological deterioration

of the eye in a rodent model of nonarteritic ischemic optic neuropathy. JJ057:402-409(2013)[査読有]

DOI 10.1007/s10384-013-0250-z

T Maekubo, H Chuman, N Nao-i: Laser speckle flowgraphy for differentiating between nonarteritic ischemic optic neuropathy and anterior optic neuritis. JJ057:

385-390(2013)[査読有]

DOI 10.1007/s10384-013-0246-8

T Maekubo, H Chuman, Y Kodama, N Nao-i: Evaluation of inner retinal thickness

around the optic disc using optical coherence tomography of a rodent model of nonarteritic ischemic optic neuropathy. Jpn J Ophthalmol.

57:327-332(2013)[査読有]

DOI 10.1007/s10384-012-0195-7

H Chuman, N Kawano, M Kozawa, N Nao-i: Vasodilatory effects of antivascular endothelium growth factor (VEGF) antibody, corticosteroid, and nitric oxide on the posterior ciliary arteries. Jpn J Ophthalmol.

57(3):320-326(2013)[査読有]

DOI 10.1007/s10384-012-0179-7

森真喜子, 中馬秀樹, 河野尚子, 直井信久: 手術療法が奏効したdouble elevator palsyの一例, 眼科臨床紀要6(3):

195-198(2013)[査読有]

小溝崇史, 中馬秀樹, 児玉悠, 直井信久: 海綿静脈洞症候群を呈したサルコイドーシスの一例, 眼科臨床紀要5(11):

1031-1035(2012)[査読有]

Chuman H, Maekubo T, Osako T, Kodama Y, Ishiai M, Nao-I N: Rodent model of nonarteritic ischemic optic neuropathy and its

electrophysiological evaluation. JpnJ Ophthalmol 56: 518-527(2012)[査読有]

DOI 10.1007/s10384-012-0167-y

荻野展永, 中馬秀樹, 河野尚子, 直井信久: 特発性視交叉炎の1例, 眼科54(6):

785-789(2012)[査読有]

松本識子, 中馬秀樹, 直井信久: 眼症状を主訴としたセネストパチーの1例, あたらしい眼科29(4):573-575(2012)[査読有]

Noro K, Naruse T, Lueder R, Nao-I N, Kozawa M: Application of Zen sitting principles to microscopic surgery seating, Applied

Ergonomics43(2):308-319(2012)[査読有]

直井信久: 遺伝子治療はどこまできたか眼科疾患を例として、日州医事747:4-5(2011)[査読有]

[学会発表](計33件)

Nobuhisa Nao-i, Yoshimi Fukushima, Machi Takata: Refractive Outcome of Bevacizumab Treatment of

Retinopathy of Prematurity, The 8th APVRS Congress & The 52nd Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society(2013.12.6)愛知

直井信久: 加齢黄斑変性という疾患の検査と治療~iPS細胞と今後の治療について~, 加齢黄斑変性・早期発見キャンペーン in 宮崎 加齢黄斑変性市民フォーラム(2013.10.13)宮崎

直井信久, 福島慶美, 荻野識子, 中馬秀

樹：Tamoxifen 網膜症と考えられる症例の電気生理学的検討，第 61 回日本臨床視覚電気生理学学会（2013.10.5）大阪
直井信久：最近の網膜関連の話題から，第 46 回鹿児島大学眼科臨床研究会（2013.3.9）鹿児島
直井信久，近藤寛之，福島慶美：激症未熟児網膜症の抗 VEGF 治療，第 66 回日本臨床眼科学会（2012.10.26）京都
小澤摩記，直井信久：Occult macular dystrophy の家族歴がある若年者の黄斑浮腫，第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会（2012.10.5）愛知
大迫貴子，前久保知行，杉本貴子，中馬秀樹，直井信久：非動脈炎性虚血性視神経症 ラットモデルに対する Scotopic threshold response を用いた治療効果の検討，第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会（2012.10.5）愛知
N Nao-i, Y. Fukushima, A. Kawahara: Bevacizumab treatment of retinopathy of prematurity, 12TH EURETINA CONGRESS(2012.9.6) Milan
Tomoyuki Maekubo, Hideki Chuman, Michitaka Ishiai, Yuu Kodama, Takako Oosako, Takako Sugimoto, Naoko Kawano, Nobuhisa Nao-i: The Effect of L-arginine For The Treatment of The Rodent Model Of Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy (r-naion), The 2012 ARVO Annual Meeting (2012.5.8) Fort Lauderdale
Hideki Chuman: Non-arteritic Ischemic Optic Neuropathy: Animal Model Development and Treatment Applications(Basic Study), APAO/SOE Busan2012, (2012.4.16) Busan
Yoshimi Fukushima, Akiteru Kawahara, Nobuhisa Nao-i: Fundus Changes after Administration of Bevacizumab as Monotherapy in Retinopathy of Prematurity, APAO/SOE Busan2012 (2012.4.16) Busan
Takako Osako, Hideki Chuman, Takako Sugimoto, Takashi Komizo, Tomoyuki Maekubo, Nobuhisa Nao-i: Effect of Intravenous Steroid Injection on the Rodent Model of Non-arteritic Ischemic Optic Neuropathy, APAO/SOE Busan2012 (2012.4.13) Busan
大迫貴子，中馬秀樹，杉本貴子，小溝崇史，前久保知行，直井信久：暗所閾値電位による非動脈炎性虚血性視神経症ラットモデルのステロイド治療評価，第 116 回日本眼科学会総会（2012.4.7）東京
中馬秀樹：非動脈炎性虚血性視神経症：動物モデル作成と治療への応用，第 116 回日本眼科学会総会（2012.4.7）東京

前久保知行，中馬秀樹，河野尚子，杉本貴子，小澤摩記，川原亮輝，児玉悠，大迫貴子，石合理崇，小溝崇史，森真喜子，中山恵介，直井信久：非動脈炎性虚血性視神経症ラットモデルに対する OCT を用いたステロイド治療の効果検討，第 116 回日本眼科学会総会（2012.4.5）東京

直井信久：急性期末熟児網膜症に対する抗 VEGF 製剤治療の前向き研究，第 13 回島根県眼科冬期学術講演会・第 30 回島根大学眼科同窓会学会（2012.2.12）島根

直井信久：遺伝子治療，第 7 回 JRPS 網脈絡膜変性フォーラム（2011.12.4）東京

小澤摩記，河野尚子，林孝彰，Jin Zi-Bing，中馬秀樹，常岡 寛，直井信久：CYP4V2 遺伝子変異が発見されたクリスタリン網膜症の 1 例，第 50 回日本網膜硝子体学会総会（2011.12.2）東京

Hideki Chuman, Tomoyuki Maekubo, Naoko Kawano, Takako Sugimoto, Takako Osako, Yuu Kodama, Michitaka Ishiai, Nobuhisa Nao-i: The rodent model of the non-arteritic ischemic optic neuropathy(rNAION), ASNOS The Fourth Walsh in Asia(2011.11.26) 兵庫

Hideki Chuman, Tomonori Hidaka, Takao Kodama, Kousuke Marutsuka, Yuichiro Sato: Light and Dark, Large and Small, ASNOS The Fourth Walsh in Asia(2011.11.25) 兵庫

⑳ Takako Osako, Takako Sugimoto, Tomoyuki Maekubo, Hideki Chuman, Nobuhisa Nao-i: Evaluation of the visual function in the rodent model of non-arteritic ischemic optic neuropathy(rNAION), The 7th KSCEV Symposium with the 2nd JSCEV-KSCEV Joint Meeting (2011.11.19) Seoul

㉑ Nobuhisa Nao-i: Fifteen year-follow up of an autosomal dominant cone-rod dystrophy pedigree associated with a Val200Glu mutation of the peripherin-RDS gene, The 2nd Japan-Korea Joint Symposium of Clinical Electrophysiology(2011.11.19) Seoul

㉒ 小澤摩記，中馬秀樹，直井信久：加齢黄斑変性を原因とする硝子体出血に対する硝子体手術の視力予後，第 65 回日本臨床眼科学会（2011.10.9）東京

㉓ 直井信久，近藤寛之，福島慶美：bevacizumab を用いた未熟児網膜症の治療，第 65 回日本臨床眼科学会（2011.10.8）東京

㉔ 福島慶美，川原亮輝，高田真知，中馬秀樹，直井信久：未熟児網膜症に対する

- bevacizumab 投与後の眼底変化, 第 65 回日本臨床眼科学会 (2011.10.7) 東京
- ②6 N.Nao-i, Y.Fukushima, M.Takata, A. Kawahara: Refractive outcome of bevacizumab treatment of retinopathy of prematurity, XXIX Congress of the ESCRS (2011.9.17) Vienna
- ②7 直井信久: 網膜硝子体疾患の最前線, 第 27 回日本眼科看護研究会 (2011.9.11) 宮崎
- ②8 直井信久: bevacizumab による未熟児網膜症の治療(続編) Japan Macula Club 第 13 回総会 (2011.8.21) 愛知
- ②9 直井信久, 福島慶美, 鮫島浩: 急性期未熟児網膜症に対する bevacizumab 治療の向き研究, 第 47 回日本周産期・新生児医学会 (2011.7.12) 北海道
- ③0 山本修一, 菅原岳史, 中澤満, 町田繁樹, 村上晶, 直井信久, 和田裕子, 三宅養三, 真島行彦: 網膜色素変性症に対する UF-021 点眼液の臨床試験 (PII) における微小視野計の評価, 第 115 回日本眼科学会総会 (2011.5.13) 東京
- ③1 菅原岳史, 山本修一, 中澤満, 町田繁樹, 村上晶, 直井信久, 和田裕子, 三宅養三, 真島行彦: 網膜色素変性症に対する UF-021 点眼液の臨床試験 (PII): ハンフリー視野計評価, 第 115 回日本眼科学会総会 (2011.5.13) 東京
- ③2 大迫貴子, 中馬秀樹, 河野尚子, 杉本貴子, 小澤摩記, 川原亮輝, 前久保知行, 持原健勝, 石合理崇, 児玉悠, 高田真知, 直井信久: 網膜電図と視覚誘発電位による非動脈炎性虚血性視神経症ラットモデルの視機能評価, 第 115 回日本眼科学会総会 (2011.5.12) 東京
- ③3 T.Maekubo, H.Chuman, T.Oosako, M.Ishiai, Y.Kodama, A.Kawahara, T.Sugimoto, M.Kozawa, N.Kawano, N.Naoi: Evaluation of the visual function in the rodent model of non-arteritic ischemic optic neuropathy (naion), ARVO 2011 Annual Meeting (2011.5.4) Fort Lauderdale

〔図書〕(計 6 件)

小澤摩記, 直井信久: 硝子体手術の器具・材料 手術室-照明/手術台・椅子-, 小椋祐一郎, 門之園一明, 文光堂, 眼手術学 7 網膜・硝子体 : 126-129 (2012)

直井信久: 眼疾患 説明の仕方と解説改訂 3 版、原著 菅 謙治、改訂 直井信久、金芳堂 (2012)

直井信久: 視神経乳頭小窩、専門医のための眼科診療クオリファイ 7 視神経疾患のすべて、中馬秀樹、中山書店: 155-159 (2011)

直井信久: 未熟児網膜症と鑑別疾患、専門医のための眼科診療クオリファイ 5 全

身疾患と眼、村田敏規、中山書店: 2-8 (2011)

直井信久: 糖尿病、眼科学第 2 版 : 監修 丸尾敏夫、本田孔土、臼井正彦、編集 大鹿哲郎、文光堂: 1525-1526 (2011)

直井信久: 眼科救急疾患、今日の治療指針 2011 年版、山口 徹、北原光夫、福井次矢、医学書院: 1257-1258 (2011)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

なし

取得状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

直井 信久 (NAOI NOBUHISA)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号: 50211412

(2) 研究分担者

中馬 秀樹 (CHUMAN HIDEKI)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号: 20244204

小澤 摩記 (KOZAWA MAKI)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 00433061

(3) 連携研究者

なし