

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24249083

研究課題名(和文)個別化医療をめざした加齢黄斑変性に対するゲノム疫学研究

研究課題名(英文) Genomic epidemiological study of age-related macular degeneration to develop individualized medicine

研究代表者

石橋 達朗 (Tatsuro, Ishibashi)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30150428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々が以前行った滲出型加齢黄斑変性(AMD)のゲノムワイド関連解析により明らかにした疾患感受性遺伝子の一つであるTNFRSF10Aの発現、機能解析を行った。TNFRSF10Aは、網膜色素上皮細胞で恒常的に発現しており、リスクアレルを持つと発現が低下することを明らかにした。TNFRSF10Aは、酸化ストレスに対して抗酸化作用を有しており、rs13278062のアレル変化は、この機能変化をもたらし、AMD発症と関連している可能性が示唆された。さらに、滲出型AMDに対して現在臨床で用いられている抗VEGF療法の治療効果との関連が示唆される4つの頻度の低いSNPを同定した。

研究成果の概要(英文)：TNFRSF10A was consistently expressed in retinal pigment epithelial cells in human retina. We demonstrated that the susceptible allele of rs13278062 decreased TNFRSF10A expression in mRNA and protein level. We also identified the anti-oxidative role of TNFRSF10A in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). We assessed risk scores by combining genetic and environmental factors, which could be useful for predicting development of AMD. We identified 4 SNPs which could associate with response to anti-VEGF therapy in the patients with exudative AMD. This study can facilitate an establishment of preventive and personalized medicine in AMD based on genomic information.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 遺伝子多型 治療反応性

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者の黄斑に生じる加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (AMD) は、高齢化社会が進行中の我が国をはじめとした先進国において、成人の失明や視力低下の主因となっている。AMD は、遺伝的素因(体質)や環境因子などの交互作用により発症すると考えられている。現在、脈絡膜新生血管(CNV)を伴う滲出型 AMD に対して、抗血管内皮増殖因子(抗 VEGF)療法が用いられているが、効果が限定的な症例も多いことや、高額な医療費が問題となっている。AMD の発症メカニズム解明に基づく予防と治療感受性の個人差の解明、そしてその成果に基づいた AMD の個別化医療戦略を実現することが、我々眼科医が行う社会的責務である。

(2) 滲出型 AMD の病態を明らかにするために、我々が行ったゲノムワイド関連解析の結果、8番染色体短腕上に位置する TNFRSF10A 遺伝子領域が、滲出型 AMD の発症と関連がある事を世界で初めて明らかにした (Arakawa S. Nat Genet, 2011)。TNFRSF10A の AMD 発症における役割は明らかでない。同分子の機能的役割を詳細に解析することにより、滲出型 AMD 発症につながる分子経路を明らかにできる可能性がある。

(3) 我々が長年行ってきた大規模コホート研究である久山町研究のデータを用いて、疾患感受性遺伝子多型と環境要因の交互作用をスコア化する。これにより、AMD 発症の危険因子を詳細に解析し、個別の発症予防戦略を実現できる可能性がある。

(4) 抗 VEGF 療法の効果の個人差を規定する遺伝子、すなわち、治療感受性遺伝子を、ゲノムワイド関連解析を用いて網羅的に検索し、同定することで、患者の体質に応じた適切な治療選択を行える可能性がある。

## 2. 研究の目的

ゲノム情報に基づく AMD の発症予防と個別化医療戦略実現に向けて、我々が同定した疾患感受性遺伝子 TNFRSF10A の分子機能解析、遺伝子と環境要因の交互作用のスコア化、治療感受性の個人差の解明を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) ヒト網膜における TNFRSF10A 発現の局在と機能解析。  
免疫組織学的手法を用いて、正常ヒト網膜に

おける TNFRSF10A の局在を検討した。培養ヒト網膜細胞を用いて、我々が同定した SNP(rs13278062)による mRNA、タンパクレベルでの発現変化を、realtime RT-PCR、western blotting で解析し、転写活性の変化をルシフェラーゼアッセイおよび、ゲルシフトアッセイを用いて解析した。AMD 発症早期の生体防御反応である抗酸化作用における TNFRSF10A の機能的役割について検討した。

(2) 2011 年度までに AMD との関連が報告され、再現性が確認された 11 個の SNP を、我々のサンプルを用いて、Multiplex PCR を併用したインベダー法にて遺伝子型を同定した。同定された疾患感受性遺伝子多型のマーカーである SNP と、環境要因において危険因子として知られている年齢、性別、喫煙情報を加えた全ての危険因子について、ロジスティック回帰分析を行いそれぞれの回帰係数を算出した。さらに、得られた回帰係数により、各因子の発症における重みをスコア化した。それらを加算することにより、遺伝要因と環境要因を包括した個人における発症リスクスコア算出を試みた。

(3) 滲出型 AMD に対する抗 VEGF 療法の反応性に関わる遺伝要因の同定を目的として、以下の検討を行った。共同研究機関 7 施設にて治療を受けた 919 名の患者を対象とし、治療 3 ヶ月後の視力変化に基づき個人の治療反応性を評価した。得られた DNA を用いて、マイクロアレイを用いたゲノムワイド関連解析を行い、治療効果反応良好群と不良群を比較し、スクリーニング、追試験を独立したサンプルを用いて行った。

## 4. 研究成果

### (1) TNFRSF10A 発現、機能解析

TNFRSF10A は、網膜色素上皮細胞で恒常的に発現していた。次に、培養ヒト網膜色素上皮細胞で、リスクアレルを持つ細胞では、転写活性、核たんぱく結合能は有意に低下しており、また、TNFRSF10A の遺伝子およびタンパクの発現量は、有意に減少していることを、realtime RT-PCR、western blotting で確認した。以上より、網膜色素上皮細胞においては、rs13278062 のアレルの違いにより、TNFRSF10A の転写調節、ならびに発現量が変化することを明らかにした。

AMD の早期病変発症には、網膜色素上皮細胞中のミトコンドリアの機能低下やリポフスチン集積に対する抗酸化処理能低下による活性酸素種の蓄積が関与していることが報告されている。我々は、培養網膜色素上皮細胞を用いて、TNFRSF10A の酸化ストレス下における

機能的役割について検討した。過酸化水素刺激により、TNFRSF10A の発現は有意に上昇した。特異的 siRNA により TNFRSF10A の発現を抑制した細胞では、過酸化水素刺激により誘発される酸化/還元型グルタチオンの比が、コントロールと比較して、有意に高値であり、また、活性酸素種蓄積の増加を認めた。これらの結果より、TNFRSF10A は、酸化ストレスに対して抗酸化作用を有しており、rs13278062 のアレル変化は、この機能変化をもたらす、AMD 発症と関連している可能性が示唆された。

(2) 遺伝的要因と環境的要因を包括した AMD 発症リスクスコアの算出

まず、リスクスコアモデルに用いる SNP を選出するため、以前我々が報告した滲出型 AMD のゲノムワイド関連解析の結果をもとに 11 個の SNP を対象とし、日本人の AMD 発症への影響を評価した。この結果、8 個の SNP について関連が確認された。これらの 8 個の SNP、年齢、性別、喫煙歴を共変量とした、多変量ロジスティック解析の回帰係数を用いて、AMD 発症に対するリスクスコアモデルを作成した。過去のゲノムワイド関連解析で使用された集団において、リスクスコアは AMD 発症群で対照群に比較し有意に高く ( $p=5.4 \times 10^{-57}$ )、患者群・対照群をリスクスコアに基づいて四分位に分割したところ、

第 1 四分位に比較し、第 4 四分位においては、有意に AMD 発症者が多く観察された ( $OR=10.1$ ,  $P=4.1 \times 10^{-39}$ )。作成したリスクスコアの有用性の確認を行うため、ゲノムワイド関連解析とは独立した、9 年間の追跡が行われた 551 名の久山町研究の集団を用いて評価を行った。これらの集団に作成したリスクスコアモデルを適応し、AMD の発症との関連を評価したところ、第 1 四分位に比較し、第 4 四分位においては有意に AMD 発症者が多いことが確認された ( $OR=1.84$ ,  $P=0.048$ )。このことから、作成したリスクスコアが本邦における AMD の発症予測に役立つ可能性が示唆された。

(3) 滲出型 AMD に対する抗 VEGF 療法の反応性に関わる遺伝的要因の検索

GWAS および追試験の結果、治療効果との関連が示唆される 4 つの頻度の低い SNP を同定した。 ( $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ) これら 4 つの SNP に 2 つ以上のリスクアレルを有する AMD 患者では、6 割以上で治療から 3 ヶ月後の視力は治療開始時より低下していた。臨床項目との組み合わせによる治療反応性への予測能を評価するため、多変量解析を用いてリスクスコアモデルを作成した。その結果、臨床モデル (説明変数: 治療開始時年齢、視力、過去治療歴) にこれらの 4 つの

SNP を組み合わせることにより、ROC 曲線下面積 (AUC) は有意な改善を認め ( $P < 0.0001$ )、IVR の治療反応の予測に有用であると考えられた ( $AUC > 0.7$ )。新たに同定された 4 つの SNP が、抗 VEGF 療法の治療反応性に影響を及ぼす可能性や、視力予後推定に寄与する可能性が示唆された。

## 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 55 件)

1. K. Ishikawa, S. Yoshida, S. Nakao, Y. Sassa, R. Asato, R. Kohno, M. Arima, T. Kita, A. Yoshida, K. Ohuchida, and T. Ishibashi, 'Bone Marrow-Derived Monocyte Lineage Cells Recruited by Mip-1beta Promote Physiological Revascularization in Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy', 査読有, *Lab Invest*, 92 (2012), 91-101.
2. T. Hisatomi, S. Nakao, Y. Murakami, K. Noda, T. Nakazawa, S. Notomi, E. Connolly, H. She, L. Almulki, Y. Ito, D. G. Vavvas, T. Ishibashi, and J. W. Miller, 'The Regulatory Roles of Apoptosis-Inducing Factor in the Formation and Regression Processes of Ocular Neovascularization', 査読有, *Am J Pathol*, 181 (2012), 53-61.
3. S. Yoshida, T. Nakama, K. Ishikawa, M. Arima, T. Tachibana, S. Nakao, Y. Sassa, M. Yasuda, H. Enaida, Y. Oshima, T. Kono, and T. Ishibashi, 'Antiangiogenic Shift in Vitreous after Vitrectomy in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy', 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (2012), 6997-7003.
4. S. Nakao, M. Arima, K. Ishikawa, R. Kohno, S. Kawahara, M. Miyazaki, S. Yoshida, H. Enaida, A. Hafezi-Moghadam, T. Kono, and T. Ishibashi, 'Intravitreal Anti-Vegf Therapy Blocks Inflammatory Cell Infiltration and Re-Entry into the Circulation in Retinal Angiogenesis', 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (2012), 4323-8.
5. S. Nakao, S. Zandi, N. Lara-Castillo, M. Taher, T. Ishibashi, and A. Hafezi-Moghadam, 'Larger Therapeutic Window for Steroid Versus Vegf-a Inhibitor in Inflammatory Angiogenesis: Surprisingly Similar Impact on Leukocyte Infiltration', 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (2012), 3296-302.
6. Y. Murakami, Y. Ikeda, N. Yoshida, S. Notomi, T. Hisatomi, S. Oka, G. De Luca, Y.

- Yonemitsu, M. Bignami, Y. Nakabeppu, and T. Ishibashi, 'Mutt Homolog-1 Attenuates Oxidative DNA Damage and Delays Photoreceptor Cell Death in Inherited Retinal Degeneration', 査読有, *Am J Pathol*, 181 (2012), 1378-86.
7. M. Arima, S. Yoshida, T. Nakama, K. Ishikawa, S. Nakao, T. Yoshimura, R. Asato, Y. Sassa, T. Kita, H. Enaida, Y. Oshima, A. Matsuda, A. Kudo, and T. Ishibashi, 'Involvement of Periostin in Regression of Hyaloidvascular System During Ocular Development', 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53 (2012), 6495-503.
8. E. Hasegawa, Y. Oshima, A. Takeda, K. Saeki, H. Yoshida, K. H. Sonoda, and T. Ishibashi, 'Il-27 Inhibits Pathophysiological Intraocular Neovascularization Due to Laser Burn', 査読有, *J Leukoc Biol*, 91 (2012), 267-73.
9. T. Asakuma, M. Yasuda, T. Ninomiya, Y. Noda, S. Arakawa, S. Hashimoto, K. Ohno-Matsui, Y. Kiyohara, and T. Ishibashi, 'Prevalence and Risk Factors for Myopic Retinopathy in a Japanese Population: The Hisayama Study', 査読有, *Ophthalmology*, 119 (2012), 1760-5.
10. Y. Murakami, Y. Ikeda, N. Yoshida, S. Notomi, T. Hisatomi, S. Oka, G. De Luca, Y. Yonemitsu, M. Bignami, Y. Nakabeppu, and T. Ishibashi, 'Mutt Homolog-1 Attenuates Oxidative DNA Damage and Delays Photoreceptor Cell Death in Inherited Retinal Degeneration', 査読有, *Am J Pathol*, 181 (2012), 1378-86.
11. Y. Yang, A. Takeda, T. Yoshimura, Y. Oshima, K. H. Sonoda, and T. Ishibashi, 'Il-10 Is Significantly Involved in Hsp70-Regulation of Experimental Subretinal Fibrosis', 査読有, *PLoS ONE*, 8 (2013), e80288.
12. K. Ishikawa, S. Yoshida, S. Nakao, T. Nakama, T. Kita, R. Asato, Y. Sassa, R. Arita, M. Miyazaki, H. Enaida, Y. Oshima, N. Murakami, H. Niuro, J. Ono, A. Matsuda, Y. Goto, K. Akashi, K. Izuhara, A. Kudo, T. Kono, A. Hafezi-Moghadam, and T. Ishibashi, 'Periostin Promotes the Generation of Fibrous Membranes in Proliferative Vitreoretinopathy', 査読有, *FASEB J*, 28 (2014), 131-42.
13. Y. Murakami, S. Notomi, T. Hisatomi, T. Nakazawa, T. Ishibashi, J. W. Miller, and D. G. Vavvas, 'Photoreceptor Cell Death and Rescue in Retinal Detachment and Degenerations', 査読有, *Prog Retin Eye Res*, 37 (2013), 114-40.
14. H. Zhang, Y. Yang, A. Takeda, T. Yoshimura, Y. Oshima, K. H. Sonoda, and T. Ishibashi, 'A Novel Platelet-Activating Factor Receptor Antagonist Inhibits Choroidal Neovascularization and Subretinal Fibrosis', 査読有, *PLoS ONE*, 8 (2013), e68173.
15. H. Enaida, Y. Ikeda, S. Yoshida, S. Nakao, Y. Hachisuka, K. Fujita, Y. Oshima, K. Kadonosono, T. Matsui, and T. Ishibashi, 'Clinical Evaluation and Feasibility of Changing Intraoperative Visibility with a Novel Viewing Filter System for Human Eye', 査読有, *Retina*, 33 (2013), 1923-30.
16. S. Nakao, K. Ishikawa, S. Yoshida, R. Kohno, M. Miyazaki, H. Enaida, T. Kono, and T. Ishibashi, 'Altered Vascular Microenvironment by Bevacizumab in Diabetic Fibrovascular Membrane', 査読有, *Retina*, 33 (2013), 957-63.
17. R. Asato, S. Yoshida, A. Ogura, T. Nakama, K. Ishikawa, S. Nakao, Y. Sassa, H. Enaida, Y. Oshima, K. Ikeo, T. Gojobori, T. Kono, and T. Ishibashi, 'Comparison of Gene Expression Profile of Epiretinal Membranes Obtained from Eyes with Proliferative Vitreoretinopathy to That of Secondary Epiretinal Membranes', 査読有, *PLoS ONE*, 8 (2013), e54191.
18. S. Notomi, T. Hisatomi, Y. Murakami, H. Terasaki, S. Sonoda, R. Asato, A. Takeda, Y. Ikeda, H. Enaida, T. Sakamoto, and T. Ishibashi, 'Dynamic Increase in Extracellular Atp Accelerates Photoreceptor Cell Apoptosis Via Ligation of P2rx7 in Subretinal Hemorrhage', 査読有, *PLoS ONE*, 8 (2013), e53338.
19. S. Yoshida, Y. Kobayashi, T. Nakama, Y. Zhou, K. Ishikawa, R. Arita, S. Nakao, M. Miyazaki, Y. Sassa, Y. Oshima, K. Izuhara, T. Kono, and T. Ishibashi, 'Increased Expression of M-Csf and Il-13 in Vitreous of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy: Implications for M2 Macrophage-Involving Fibrovascular Membrane Formation', 査読有, *Br J Ophthalmol*, 99 (2015), 629-34.
20. S. Zandi, S. Nakao, K. H. Chun, P. Fiorina, D. Sun, R. Arita, M. Zhao, E. Kim, O. Schueller, S. Campbell, M. Taher, M. I. Melhorn, A. Schering, F. Gatti, S. Tezza, F. Xie, A. Vergani, S. Yoshida, K. Ishikawa, M. Yamaguchi, F. Sasaki, R. Schmidt-Ullrich, Y. Hata, H. Enaida, M. Yuzawa, T. Yokomizo, Y. B. Kim, P. Sweetnam, T. Ishibashi, and A. Hafezi-Moghadam,

'Rock-Isoform-Specific Polarization of Macrophages Associated with Age-Related Macular Degeneration', 査読有, *Cell Rep*, 10 (2015), 1173-86.

21. K. Ishikawa, S. Yoshida, Y. Kobayashi, Y. Zhou, T. Nakama, S. Nakao, Y. Sassa, Y. Oshima, H. Niino, K. Akashi, T. Kono, and T. Ishibashi, 'Microarray Analysis of Gene Expression in Fibrovascular Membranes Excised from Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy', 査読有, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56 (2015), 932-46.

22. T. Nakama, S. Yoshida, K. Ishikawa, Y. Kobayashi, Y. Zhou, S. Nakao, Y. Sassa, Y. Oshima, K. Takao, A. Shimahara, K. Yoshikawa, T. Hamasaki, T. Ohgi, H. Hayashi, A. Matsuda, A. Kudo, M. Nozaki, Y. Ogura, M. Kuroda, and T. Ishibashi, 'Inhibition of Choroidal Fibrovascular Membrane Formation by New Class of Rna Interference Therapeutic Agent Targeting Periostin', 査読有, *Gene Ther*, 22 (2015), 127-37.

23. T. Hisatomi, S. Notomi, T. Tachibana, Y. Sassa, Y. Ikeda, T. Nakamura, A. Ueno, H. Enaida, T. Murata, T. Sakamoto, and T. Ishibashi, 'Ultrastructural Changes of the Vitreoretinal Interface During Long-Term Follow-up after Removal of the Internal Limiting Membrane', 査読有, *Am J Ophthalmol*, 158 (2014), 550-6.

(他 22 件)

[学会発表](計 39 件)

1.石橋達朗:加齢黄斑変性:最近の話題. 第 3 回石川黄斑疾患講演会(金沢 2012 年 4 月 21 日)

2.石橋達朗:眼科臨床における核酸医薬に関する期待と課題. 核酸創薬イノベーション~復活する siRNA 医薬~(東京 2012 年 5 月 28 日)

3.石橋達朗:糖尿病網膜症:最近の話題. 第 45 回道南眼科集談会(函館市 2012 年 6 月 2 日)

4.Ishibashi T: Challenges of AMD in the Asian Population. Age-Related Macular Degeneration in 2012 (Baltimore, USA 2012 年 6 月 9 日)

5.Ishibashi T: Increased Expression of Periostin in Vitreous and Fibrovascular Membranes from Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. XXVIIIth Meeting of Club Jules Gonin (Reykjavik, celand 2012 年 6 月 20 日~2012 年 6 月 23 日)

6.Ishibashi T: Pathology of Polypoidal Choroidal Vasculopathy (PCV). Challenge

in AMD Study 2012 Beijing (Beijing, China 2012 年 6 月 30 日)

7.石橋達朗:糖尿病網膜症:最近の話題. 平成 24 年度奈良県立医科大学眼化学教室同窓会(大阪 2012 年 7 月 1 日)

8.Ishibashi T: Pathology of Age-Related Macular Degeneration. The 17th Congress of Chinese Ophthalmological Society. (Nanjing, China 2012 年 8 月 22 日)

9.Ishibashi T: A New Strategy on the Surgical Treatment for Diabetic Retinopathy. The 17th Congress of Chinese Ophthalmological Society. (Nanjing, China 2012 年 8 月 22 日)

10.石橋達朗:眼の大切さ. ライオンズクラブ 献眼運動推進シンポジウム(福岡 2012 年 9 月 3 日)

11.石橋達朗:六大学研究会のあゆみ. 第 50 回六大学合同眼科研究会(福岡 2012 年 9 月 15 日)

12.石橋達朗:糖尿病でなぜ失明するのか? 第 4 回糖尿病市民公開講座(中間 2012 年 9 月 22 日)

13.石橋達朗:加齢黄斑変性 2012 瀬戸内眼科 コロシウム(広島 2012 年 9 月 23 日)

14.石橋達朗:加齢黄斑変性:最近の話題. 第 100 回久留米大学眼科研究会(久留米 2012 年 10 月 6 日)

15.石橋達朗:最近増加している眼疾患:加齢黄斑変性. 第 11 回イブニングセミナー(別府 2012 年 10 月 18 日)

16.石橋達朗:糖尿病網膜症の最新治療. 第 27 回日本糖尿病合併症学会 第 18 回日本糖尿病学会総会(福岡 2012 年 11 月 3 日)

17.石橋達朗:加齢黄斑変性:最近の話題. 第 2 回岐阜眼科アカデミー(岐阜 2012 年 11 月 25 日)

18.石橋達朗:発症者急増中!加齢黄斑変性. NHK 福岡放送局「ぐるっと 8 県 九州沖縄」(福岡 2012 年 11 月 28 日)

19.石橋達朗:最近の眼科医療と医師不足? LF 会(福岡 2013 年 7 月 12 日)

20.石橋達朗:糖尿病黄斑浮腫(網膜血管透過性のメカニズムとその制御). 第 30 回日本眼循環学会(第 2 回松山賞受賞者講演)(東京 2013 年 7 月 19 日)

21.石橋達朗:網膜色素変性に対する遺伝子治療. 福岡労災保険指定病院協会学術講演会(福岡 2013 年 7 月 23 日)

22.石橋達朗:網膜色素変性に対する新しい治療法開発. 第 2 回新学術領域研究「感覚器の発生・再生・変性」(東京 2013 年 8 月 9 日)

23.石橋達朗:加齢とともに増加する目の病気. 第 29 回目の健康講座(福岡 2013 年 8 月 24 日)

24.石橋達朗:疫学と病態について. 第 1 回 Senju Ophthalmic Seminar in 岡山(岡山

2013年10月26日)

25.石橋達朗:研究を臨床に結実させるために  
- レジラトリーサイエンスを学ぼう - . 第  
67回日本臨床眼科学会 (横浜 2013年11月  
1日)

26.石橋達朗:失明につながる眼の病気:加齢  
黄斑変性. 第67回日本臨床眼科学会 市民公  
開講座 (横浜 2013年11月3日)

27.石橋達朗:失明につながる眼の病気:加齢  
黄斑変性. 第109回九州大学第一内科開講記  
念会 (福岡 2013年11月24日)

28.石橋達朗:眼の大切さ. ライオンズクラブ  
国際協会 337-A 地区 献眼推進セミナー (福  
岡 2014年2月17日)

29.石橋達朗:抗 VEGF 治療の最前線. 新・  
眼科診療アップデートセミナー 2014 in  
Kyoto (京都 2014年3月9日)

30.Ishibashi T: Pathogenesis of Vascular  
Permeability in Diabetic Macular Edema.  
AOI lecture (東京 2014年4月4日)

31.石橋達朗:糖尿病網膜症:最近の話題. 第  
18回北海道黄斑疾患研究会 (札幌 2014年5  
月17日)

32.石橋達朗:網膜色素変性に対する新しい治  
療法開発. 第56回日本老年医学会学術集会  
(福岡 2014年6月12日)

33.石橋達朗:糖尿病網膜症 2014. 第122回  
佐賀大学眼科臨床懇話会 (佐賀 2014年7月  
12日)

34.石橋達朗:糖尿病網膜症:最近の話題. 第  
29回東京医科歯科大学眼科学教室同門会集  
談会 (東京 2014年7月21日)

35.石橋達朗:糖尿病黄斑浮腫. 第118回南大  
阪眼科研究会 (大阪 2014年8月16日)

36.石橋達朗:糖尿病黄斑浮腫. 第254回長野  
県眼科医会集談会 (松本 2014年9月14日)

37.石橋達朗:糖尿病黄斑浮腫. 第8回北陸オ  
フサルミックフォーラム (金沢 2014年10  
月4日)

38.石橋達朗:糖尿病網膜症と視力障害につい  
て. 第21回遠賀中間DMカンファランス (中  
間 2014年10月6日)

39.石橋達朗:糖尿病性眼疾患の現状と最新  
治療 (東京 2014年12月16日)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6.研究組織  
(1)研究代表者  
石橋 達朗 (ISHIBASHI TATSURO)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号:30150428

(2)研究分担者  
吉田 茂生 (YOSHIDA SHIGEO)  
福岡大学・医学部・講師  
研究者番号:50363370

江内田 寛 (ENAIIDA HIROSHI)  
佐賀大学・医学部・教授  
研究者番号:00363333

池田 康博 (IKEDA YASUHIRO)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号:20380389

久保 充明 (KUBO MICHIAKI)  
独立行政法人理化学研究所・その他部局等・  
その他  
研究者番号:30442958