

令和 4 年 3 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06268

研究課題名(和文) 単球/マクロファージの活性制御による網膜色素変性に対する新規ナノ粒子治療薬の開発

研究課題名(英文) Nanoparticle Therapy Targeting Activated Monocytes/Macrophages for Retinitis Pigmentosa

研究代表者

村上 祐介 (Murakami, Yusuke)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：50634995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,500,000円

研究成果の概要(和文)：網膜色素変性(RP)は遺伝性の網膜変性疾患であるが、近年病態への慢性炎症の関与が注目されている。しかし、神経炎症のキープレイヤーであるマイクログリアならびに単球/マクロファージの形質変化やそれぞれの役割については、未だ定まっていない。本研究において我々は、単球/マクロファージがRPの視細胞死を促進するのに対して、マイクログリアは保護的に働くことを明らかとした。我々が開発している新規ナノ粒子は単球/マクロファージに効率的に薬剤を導入することが可能であり、網膜色素変性に対する新しい治療薬となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去の研究では、慢性炎症がRPに対して保護的に働くとの報告と、逆に網膜変性を促進するとの報告があり、RPにおけるマイクログリアならびに単球/マクロファージの役割は混沌としている。本研究は、マイクログリアと単球/マクロファージの新しい表面マーカーの解析や、特異的な抑制/除去実験を行い、それぞれの分画の役割を明確にすることができた。

また我々が開発しているナノ粒子は国産の新規技術を用いて作製しており、本研究結果をもとに単球/マクロファージを標的とした新規ナノ粒子治療薬の開発を、産学連携のもとに進めている。

研究成果の概要(英文)： Although retinal degeneration in retinitis pigmentosa (RP) is initiated by genetic mutations, recent evidence indicate that chronic inflammation modulates the disease progression of RP. Microglia and monocyte/macrophage are key players in neuroinflammation; however, their phenotype changes and functions in RP are still elusive. In the present study, we showed that monocyte/macrophage promoted photoreceptor cell death, while microglia exhibited protective effect in rd10 mice, a model of RP. Novel nanoparticles (NP) efficiently transduced the encapsulated contents into the monocyte/macrophage, and may serve as a potential anti-inflammatory therapy for RP.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜色素変性 神経炎症 マクロファージ マイクログリア ナノ粒子

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

網膜色素変性 (retinitis pigmentosa: RP) は、網膜に発現する分子の遺伝子異常によって徐々に視細胞が障害される疾患群で、我が国で失明原因の2位を占める難病である。RPにおける炎症は、従来視細胞死に続いて起こる生体反応として、あまり注目されてこなかった。しかし、近年の我々の研究から、RP患者の眼内には慢性的な炎症反応が見られ、視機能の低下との関連を認めることが明らかとなり、網膜の慢性炎症はRPの病態に積極的に関与している可能性がある^{1,2}。

網膜の慢性炎症には、網膜に内在するマイクログリアと末梢血から流入する単球/マクロファージが重要な役割を担うと考えられている。しかし、過去のRPモデル動物を用いた研究では、網膜変性に対して保護的に働くとの報告と、逆に網膜変性を促進するとの報告があり、網膜変性におけるマイクログリアならびに単球/マクロファージの役割は定まっていない。近年の研究から炎症細胞は微小環境に応じて様々な形質を示すことが分かってきており、RPに対する抗炎症治療を確立するためには、RPの病態を負に修飾する細胞集団を同定・標的とすることが必要である。

スタチンはHMG-CoA還元酵素の阻害によるコレステロール低下作用に加え、低分子量G蛋白の抑制などを介して細胞保護作用や抗炎症作用などの多面的効果を有する。スタチンは単球/マクロファージの形質を抗炎症型に転換することが報告されており³、その作用には薬剤を高濃度で作用させる必要がある。九州大学ではスタチンを効率的かつ安全に標的細胞に到達させる国産のナノ粒子製剤 (Pitavastatin-encapsulated nanoparticle: Pitava-NP) を開発しており⁴、肺高血圧症や冠動脈疾患に対する臨床試験が計画されている。

このような背景から、RPにおける単球/マクロファージとマイクログリアの役割の解明、さらには国産のNP技術を用いた新しい抗炎症RP治療薬の開発を目指して研究を計画した。

2. 研究の目的

RPにおける単球/マクロファージとマイクログリアの役割を解明し、網膜変性を負に制御する細胞集団を標的とした新しい抗炎症RP治療薬を開発する。

3. 研究の方法

(1) 疾患モデルはPde6b遺伝子異常を有するrd10マウスを用いた。rd10マウスと野生型 (Wild type: WT) マウスより末梢血、網膜を経時的に採取し、末梢血の単球 (Monocyte: Mo) はCD11b、Ly6c、Cx3cr1、Ccr2で、網膜のマイクログリア (Resident microglia: ReMG) とマクロファージ (Monocyte-derived macrophage: MoMF) はCD45、CD11c、Cx3cr1、Ccr2で染色し、フローサイトメトリーで分画の変化を検討した。

(2) 炎症性単球 (Inflammatory monocyte: IMo) の局所への遊走に重要であるCCL2のノックアウトマウスとrd10マウスを交配し、rd10; Ccl2^{-/-}マウスを作成した。rd10マウスとrd10; Ccl2^{-/-}より末梢血、網膜を経時的に採取し、Ccl2欠失によるIMo、MoMF、ReMG、網膜変性への影響を検討した。

(3) ReMGを除去するために、CSF1R阻害薬であるPLX5622を食餌に混ぜて、rd10マウスに投与した (P21~P42)。末梢血、網膜を経時的に採取し、ReMG除去によるIMo、MoMF、ReMG、網膜変性への影響を検討した。

(4) 我々が共同開発を行なっているNPは、国産の新技術 (超薄膜リアクター法) を用いており、従来のバッチ法と比較してサイズが均一で薬剤封入率の高い良質なNPを作ることができる。リアクター法で作成したNP (Reac-NP) とバッチ法で作成したNP (Batch-NP) の導入効率について、FITCをトレーサーとして検討した。NPをrd10マウスの静脈内に投与し、IMo、MoMF、ReMGへの導入効率をフローサイトメトリーで確認した。またリアクター法で作成したPitava-NP、FITC-NP、PBSをrd10マウスに静脈内投与し、Pitava-NP投与によるIMo、MoMF、ReMG、網膜変性の変化について検討した。またスタチン経口投与による治療効果について、臨床的なスタチン内服量を考慮した低濃度群 (0.1 mg/kg/日) と、その10倍量の高濃度群 (1.0 mg/kg/日) でrd10マウスに投与を行い、評価した。

(5) 臨床研究に同意が得られたRP患者ならびに健常者より末梢血を採取した。IMo分画の変化について、CD14、CD16、CX3CR1、CCR2で染色し、フローサイトメトリーで比較した。また静的視野検査 (ハンフリー10-2プログラム) の平均視感度 (MD) の変化速度との関連を解析した。

4. 研究成果

(1) RP モデルマウスにおいて IMo、MoMF、ReMG が増加する

WT マウスと rd10 マウスより P21、P31、P42 で末梢血を採取し、CD11b⁺、Ly6c^{high} の分画を IMo として比較した。rd10 マウスでは、P21、P31 で IMo が有意に増加していた (P<0.05)。

次に網膜を採取し、O'Koren らの報告⁵に則り CD45^{low}CD11c^{low} の分画を ReMG、CD45^{high}CD11c^{high} の分画を MoMF として比較した。WT マウス網膜では MoMF はほとんど見られないのに対して、rd10 マウス網膜では MoMF の分画に細胞の増加を認めた (P21、P31、P42 の全てで P<0.01)。一方で、ReMG についても、rd10 マウス網膜で大きく増加していた (P21、P31、P42 の全てで P<0.01)。

(2) IMo/MoMF は RP モデルマウスの錐体細胞死を促進する

RP 病態における IMo/MoMF の役割を検証するため、rd10; Ccl2^{-/-} マウスを作成し、その表現型を解析した。Ccl2 の欠失により、rd10 マウス末梢血の IMo が減少した (P<0.05)。また MoMF も P21、P31 で有意に減少していた (P<0.05)。一方で ReMG には変化がなかった。

Ccl2 欠失の網膜変性に対する影響を検討したところ、病早期の杆体細胞死 (P21 の TUNEL 陽性細胞数、P26 の外顆粒層厚) には変化を認めなかったのに対して、その後には生じる錐体細胞死 (P52 の PNA 陽性細胞数) は Ccl2 欠失により有意に抑制された (P<0.05)。

これらの結果より、IMo/MoMF は RP の錐体細胞死を促進すると考えられた。

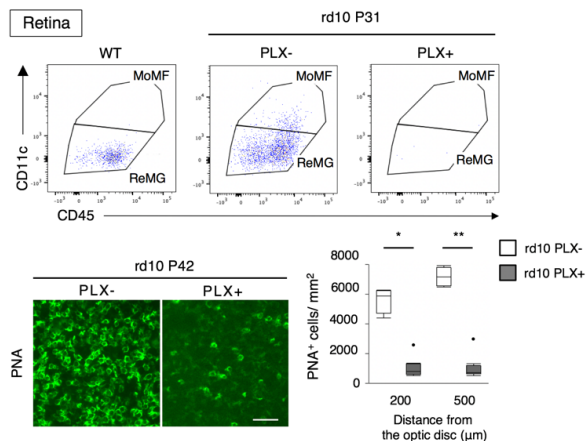
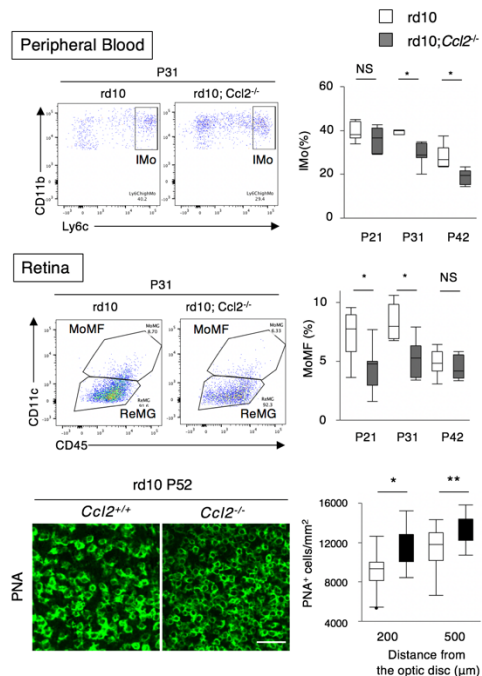
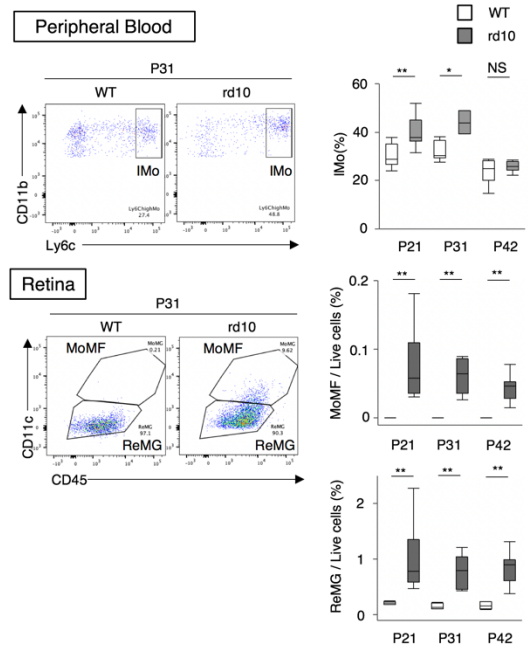
(3) ReMG は RP モデルマウスの錐体細胞死を抑制する

次に CSF1R 阻害薬である PLX5622 を食餌に混ぜて、P21 から P42 まで rd10 マウスに投与した。PLX5622 投与により、rd10 マウス網膜の ReMG と MoMF がほぼ消失した。P42 の錐体細胞数を測定したところ、PLX5622 投与群では錐体細胞数が著明に減少していた (P<0.01)。WT マウスに PLX5622 を投与したところ、同様に ReMG が除去されたが、明らかな網膜障害は認めなかった。

実験 (2) の結果と合わせて、ReMG は RP の錐体細胞死に対して保護的な役割を持つと考えられた。

(4) IMo/MoMF を標的とした抗炎症ナノ治療薬の RP モデルマウスに対する有効性

国産の新技术で作成した Reac-FITC-NP と、従来のバッチ法で作成した Batch-FITC-NP を P17 の rd10 マウスに静脈内投与し、2 時間後に末梢血を、24 時間後に網膜を回収した。Batch-FITC-NP 投与群では 45% 程度の IMo に FITC の導入を認めるのに対して、Reac-FITC-NP 投与群では 90% 以上の IMo に FITC の導入を認め、また蛍光強度も高かった (P<0.05)。網膜では、Reac-FITC-NP 投与群のみで、MoMF 分画に FITC の導入を認めた。一方で ReMG 分画には FITC の導入は見られなかった。

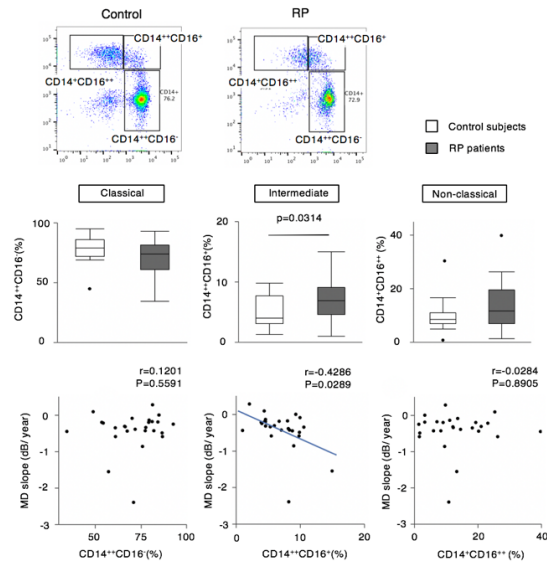


これらの結果から、新規 NP 技術により薬剤導入効率が改善されること、また RP モデルマウスにおいて IMo/MoMF に効果的に薬剤を移行できることが明らかとなった。

(5) RP 患者における末梢血 IMo の変化と視機能との関連

20-40 歳で全身疾患のない RP 患者 26 名と、性・年齢をマッチさせた健常者 16 名から末梢血を採取した。CD14⁺⁺CD16⁻の Classical、CD14⁺⁺CD16⁺の Intermediate、CD14⁺CD16⁺⁺の Non-classical の 3 つの分画を解析した。RP 患者では、健常者と比較して Intermediate の分画が有意に増加していた (P=0.0314)。この分画は CX3CR1⁺CCR2⁺であり、rd10 マウスでの IMo と類似した発現パターンを示した。

次に、HFA10-2 の MD 値の変化速度 (dB/年) と、Classical、Intermediate、Non-classical の割合との関連について解析した。RP 患者において、Intermediate の分画でのみ視野変化速度との関連があり、Intermediate の割合が多いと進行が速かった (r=0.426、P=0.0289)。



結論

RP の病態において、**IMo/MoMF は杆体細胞死に続いて起こる錐体細胞死の誘導に関与**しており、一方で ReMG は錐体細胞死を抑制していると考えられた。我々が共同開発を行っている国産の新規 NP は IMo/MoMF に効率的に薬剤を導入することが可能であり、**Pitava-NP は IMo/MoMF を標的とした新しいコンセプトの RP 治療薬として有望**と考えられた。

<引用文献>

1. Murakami Y, Yoshida N, Ikeda Y, et al. Relationship between aqueous flare and visual function in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):958-963 e951.
2. Yoshida N, Ikeda Y, Notomi S, et al. Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2013;120(1):100-105.
3. Fujita E, Shimizu A, Masuda Y, et al. Statin attenuates experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis together with the augmentation of alternatively activated macrophages. *Am J Pathol.* 2010;177(3):1143-1154.
4. Katsuki S, Matoba T, Nakashiro S, et al. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin inhibits atherosclerotic plaque destabilization/rupture in mice by regulating the recruitment of inflammatory monocytes. *Circulation.* 2014;129(8):896-906.
5. O'Koren EG, Mathew R, Saban DR. Fate mapping reveals that microglia and recruited monocyte-derived macrophages are definitively distinguishable by phenotype in the retina. *Sci Rep.* 2016;6:20636.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 15 件)

1. Nakatake S, **Murakami Y (Corresponding Author)**, Ikeda Y, Morioka N, Tachibana T, Fujiwara K, Yoshida N, Notomi S, Hisatomi T, Yoshida S, Ishibashi T, Nakabeppu Y, Sonoda KH. MUTYH promotes oxidative microglial activation and inherited retinal degeneration. *JCI Insight.* 2016; 1: e87781.
2. Kaizu Y, Nakao S, Yamaguchi M, **Murakami Y**, Salehi-Had, Ishibashi T. Detection of Airbag Impact-induced Cone Photoreceptor Damage by Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy: A Case Report. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16:9 9-104
3. Fujiwara K, Ikeda Y, **Murakami Y**, Nakatake S, Tachibana T, Yoshida N, Nakao S, Hisatomi T, Yoshida S, Takeshi Yoshitomi, Sonoda KH, Ishibashi T. Association Between Aqueous Flare and Epiretinal Membrane in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 4282-6.
4. Myojin S, Yoshimura T, **Murakami Y**, Takeda A, Yoshida S, Oshima Yuji, Kawano Y, Ishibashi T, Sonoda KH. Gene Expression Analysis of the Irrigation Solution Samples Collected during Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membrane. *PLoS One.* 2016; 11: e0164355.
5. Fujiwara K, Ikeda Y, **Murakami Y**, Funatsu J, Nakatake S, Tachibana T, Yoshida N, Nakao S, Hisatomi T, Yoshida S, Yoshitomi T, Ishibashi T, Sonoda KH. Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 2534-2537.

6. Hisatomi T, Tachibana T, Notomi S, Nakatake S, Fujiwara K, **Murakami Y**, Ikeda Y, Yoshida S, Enaida H, Murata T, Sakamoto T, Sonoda KH, Ishibashi T. Incomplete repair of retinal structure after vitrectomy with internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2017; 37: 1523-8.
7. Koyanagi Y, **Murakami Y (Corresponding Author)**, Funatsu J, Akiyama M, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, Nakao S, Hisatomi T, Yoshida S, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. Optical coherence tomography angiography of the macular microvasculature changes in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96:e59-e67.
8. Ikeda Y, Nishiguchi KM, Miya F, Shimozawa N, Funatsu J, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, **Murakami Y**, Hisatomi T, Yoshida S, Yasutomi Y, Tsunoda T, Nakazawa T, Ishibashi T, Sonoda KH. Discovery of a cynomolgus monkey family with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 826-830.
9. **Murakami Y (Corresponding Author)**, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, Koyanagi Y, Hisatomi T, Yoshida S, Sonoda S, Sakamoto T, Sonoda KH, Ikeda Y. Relations among Foveal Blood Reac, Retinal-Choroidal Structure and Visual Function in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 1134-43.
10. Hisatomi T, Tachibana T, Notomi S, Koyanagi Y, **Murakami Y**, Takeda A, Ikeda Y, Yoshida S, Enaida H, Murata T, Sakamoto T, Sonoda KH, Ishibashi T. Internal limiting membrane peeling-dependent retinal structural changes after vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2018; 38: 471-79.
11. **Murakami Y**, Ikeda Y, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, Yoshida N, Notomi S, Hisatomi T, Yoshida S, Ishibashi T, Sonoda KH. C-Reactive Protein and Progression of Vision Loss in Retinitis Pigmentosa. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96:e174-179.
12. Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H, Sonoda S, Miyata K, **Murakami Y**, Ikeda Y, Morimoto T, Endo T, Fujikado T, Kamo J, Sakamoto T. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One*. 2018; 13: e0195983.
13. Fujiwara K, Ikeda Y, **Murakami Y**, Tachibana T, Funatsu J, Koyanagi Y, Nakatake S, Yoshida N, Nakao S, Hisatomi T, Yoshida S, Yoshitomi Takeshi, Ishibashi T, Sonoda KH. Assessment of Central Visual Function in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Sci Rep*. 2018; 8: 8070.
14. Night-vision and using see-through display for patients with retinitis pigmentosa. Ikeda Y, Nakatake S, Funatsu J, Fujiwara K, Tachibana T, **Murakami Y**, Hisatomi T, Yoshida S, Enaida H, Ishibashi T, Sonoda KH. *Jpn J Ophthalmol*. 2019; 63: 181-185.
15. Nakatake S, **Murakami Y (Corresponding Author)**, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. Early Detection of Cone Photoreceptor Cell Loss in Retinitis Pigmentosa using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257: 1169-1181.

〔学会発表〕（計 73 件より 18 件を抜粋）

<一般講演 海外>

1. Oxidative DNA Damage in Microglia Exacerbates Retinal Inflammation and Degeneration through MUTYH-mediated Base Excision Repair in a Mouse Model of Retinitis Pigmentosa. Nakatake S, **Murakami Y**, Ikeda Y, Fujiwara K, Tachibana T, Hisatomi T, Yoshida S, Ishibashi T, Nakabeppu Y, Sonoda KH; ARVO, Seattle, USA, 2016/05/02.
2. Necrotic Enlargement of Cone Photoreceptor Cells and the Release of High-Mobility Group Box-1 in Retinitis Pigmentosa. **Murakami Y**, Ikeda Y, Nakatake S, Miller Joan, Vavvas Demetrios, Ishibashi T, Sonoda KH; International Cell Death Society, Cork, Ireland, 2016/06/03.
3. C-Reactive Protein and Progression of Vision Loss in Retinitis Pigmentosa. **Murakami Y**, Ikeda Y, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, Hisatomi T, Yoshida S, Ishibashi T, Sonoda KH; American Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, 2016/10/17.
4. Phase I clinical study for patients with retinitis pigmentosa: report oReac-titer group. Ikeda Y, **Murakami Y**, Nakatake S, Tachibana T, Miyazaki Masanori, Yonemitsu Yoshikazu, Inoue Makoto, Enaida Hiroshi, Ishibashi T, Sonoda KH; European Society for Gene and Cell Therapy 2016, Florence, Italy, 2016/10/19.
5. Macular Microvasculature Changes in Retinitis Pigmentosa Using Optical Coherence Tomography Angiography. Koyanagi Y, **Murakami Y**, Ikeda Y, Funatsu J, Akiyama M, Sonoda KH; The 33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, Hong Kong, 2018/02/08.
6. Association between Macular Blood Reac and Choroidal Structure and their Relationships to Visual Function in Retinitis Pigmentosa. **Murakami Y**, Funatsu J, Nakatake S, Fujiwara K, Tachibana T, Hisatomi T, Yoshida S, Sonoda S, Sakamoto T, Sonoda KH, Ikeda Y; ARVO, Honolulu, USA, 2018/04/29.
7. Central Visual Function, Subfoveal Choroidal Blood Reac, and Central Choroidal Anatomy in Retinitis Pigmentosa. **Murakami Y**, Funatsu J, Ikeda Y, Sonoda S, Yoshida S, Mukai S, Sakamoto T, Sonoda KH; Retina Society, San Francisco, USA, 2018/09/14.
8. Resequencing of 83 causative genes in 1,204 Japanese patients with retinitis pigmentosa. Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, **Murakami Y**, Omodaka K, Abe T, Komori S, Gao D, Hirakata T, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH; The 11th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists, Fukuoka, Japan, 2018/12/01.

9. Treatment outcome of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa. Shimokawa S, Ikeda Y, Fujiwara K, **Murakami Y**, Sonoda KH; the 12th Asia-Pacific Vitreo-retina Society, Seoul, Korea, 2018/12/16.
10. Monocyte-derived macrophages exacerbate cone degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa. Funatsu J, **Murakami Y**, Shimokawa S, Nakatake S, Fujiwara K, Hisatomi T, Shibata K, Ikeda Y, Sonoda KH; Association for Research in Vision and Ophthalmology, Vancouver, Canada, 2019/04/28.

<受賞講演>

11. 細胞死の制御による網膜変性疾患に対する新たな治療法の開発 **村上祐介**; 第120回日本眼科学会総会 宮城県, 2016/04/07
12. 網膜色素変性における錐体細胞死と炎症の関連 **村上祐介**; 日本眼科学会 日本眼科学会 学術奨励賞受賞講演 東京都, 2017/04/08
13. 網膜変性とネクローシス **村上祐介**; 日本網膜硝子体学会 田野 YIA 受賞講演 東京都, 2017/12/02

<シンポジウム>

14. An Inflammatory Perspective of Retinitis Pigmentosa. **Murakami Y**; The 57th Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society Symposium New Concept of Pathology of Vitreoretinal Diseases, Kyoto, Japan, 2018/12/08.
15. Chronic Inflammation as a Pathology and Potential Therapeutic Target in Retinitis Pigmentosa. **Murakami Y**; Asia-Pacific Vitreo-retina Society Electrophysiology and Retinal Dystrophy, Seoul, Korea, 2018/12/14.
16. 網膜色素変性における脈絡膜変化 **村上祐介**; 第70回臨床眼科学会 シンポジウム 脈絡膜から網膜疾患を考える 京都府, 2016/11/04
17. 細胞死の分子制御による加齢黄斑変性の治療戦略 **村上祐介**; 日本抗加齢医学会総会 加齢性感覚器疾患の分子メカニズムと治療戦略 シンポジウム 東京都, 2017/06/03
18. 細胞死を標的とした網膜変性疾患の治療戦略～アポトーシスに勝るネクローシスの重要性～ **村上祐介**; 日本眼科学会 シンポジウム 網脈絡膜疾患における近未来の治療概念, 東京都, 2019/04/20

〔図書〕 (計 4 件)

1. **村上祐介**. 私の診療～匠の技～網膜変性疾患. *RETINA Medicine*. 2016; 5: 131-6.
2. **村上祐介**. 網膜色素変性と酸化ストレス. *OCULISTA*. 2017; 51: 49-54.
3. **村上祐介**. ネクロトーシス. *あたらしい眼科* 2017; 34: 1017.
4. **村上祐介**. 日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説 網膜色素変性と慢性炎症. *日本眼科学会雑誌*. 2017; 121:857-863.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 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)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名： 園田康平、池田康博、江頭健輔、ババス デメトリオス、パスカリス エレフテリオス

ローマ字氏名： Koh-hei Sonoda, Yasuhro Ikeda, Kensuke Egashira, Demetrios Vavvas, Eleftherios Paschalis.

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。