

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11469

研究課題名(和文) VEGF治療耐性を惹起するエピジェネティクスの解明

研究課題名(英文) Investigation of epigenetic mechanisms associated with anti-VEGF drug tolerance

研究代表者

高木 均 (Takagi, Hitoshi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：70283596

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病網膜症、加齢黄斑変性における血管漏出に対して血管内皮増殖因子(VEGF)阻害治療が有効であるが、薬剤耐性があることが報告されている。ヒストンH3K9の脱メチル化酵素であるjmd1aはHIF遺伝子の修飾によりVEGF発現制御に関わることが知られている。jmd1aノックアウトマウスでは網膜血管発生において著変はみられなかったが、低酸素モデルにおいて、wild typeに比して血管新生の抑制がみられた。低酸素状態では、ヒストン脱メチル化によるエピジェネティクス制御がVEGF作用を修飾することが示唆された。VEGF阻害治療の薬剤抵抗性にエピジェネティクス制御が関与する可能性が考慮される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

黄斑浮腫や脈絡膜新生血管に対し血管内皮増殖因子(VEGF)阻害治療が有効であるが、症例ごとの反応の違いや薬剤耐性が報告されている。遺伝子自体の変化を介さず遺伝子可及凝集や転写後遺伝子の安定化などエピジェネティクスと呼ばれる遺伝子調節メカニズムが個体差や反応性の違いに影響すると注目されている。VEGFによる網膜血管形成ではDNMT1メチル化を抑制すると正常な網膜血管の発生には影響せず、低酸素下では血管新生が抑制された。低酸素下ではエピジェネティクス制御がVEGF作用を修飾していることが示唆され、今後VEGF阻害治療の薬剤耐性の解決や有効性向上にその関与の検討が有用となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Anti-VEGF treatment is effective for vascular-leakage in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. Drug tolerance has, however, been reported. The H3K9 histone demethylase Jmd1a has been reported as a potential regulator of VEGF production through HIF1 modification. In the present study, no remarkable differences were observed between wild type mouse and Jmd1a knockout mouse in developmental retinal vasculature. On the other hand, distinct suppression of retinal neovascularization was observed in knockout mouse rather than wild type mouse in oxygen-induced retinal neovascular model. These finding suggests that epigenetic modification with histone demethylase reaction regulate VEGF effects in retinal vasculature under hypoxic condition. The epigenetic regulation might be associated with anti-VEGF drug tolerance.

研究分野：糖尿病網膜症

キーワード：jmd1a epigenetic regulation

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症における黄斑浮腫、加齢黄斑変性における脈絡膜血管新生に対して血管内皮増殖因子(VEGF)阻害治療が日常臨床において主要な治療法となっている。治療効果は明らかに認められるも、限定的であり、再発も問題となっている。

(2) これらの疾患では、高血糖や酸化ストレス、ミトコンドリア異常に代表される細胞代謝障害や永続的に繰り返される抗 VEGF 治療により、血管細胞消失・循環障害をきたし、病変組織は虚血、低栄養状態に陥っている。近年、遺伝子自体の変化を介さず、遺伝子クロマチン凝集や転写後遺伝子の安定化などエピジェネティクスと呼ばれる遺伝子調節メカニズムがこうしたストレスに対する生体反応に重要な役割を持つことが注目されている。本研究では低酸素・低栄養状態にある血管細胞のエピジェネティクスに着目し、VEGF 阻害治療への反応性低下のメカニズムを解明する。

2. 研究の目的

(1) ヒストン H3K9 の脱メチル化酵素である jmjd1a の有無によるエピジェネティクス制御の変異が網膜血管形成に与える影響の同定。

(2) 同様にヒストン H3K9 の脱メチル化酵素である jmjd1a の有無による低酸素下に生じる網膜血管新生への影響の同定。

(3) 低酸素などストレス性に放出される DAMP としてのヒストンの影響の検討。

3. 研究の方法

(1) 培養血管内皮細胞での jmjd1a を siRNA にてノックダウンし血管新生への影響の検討。

(2) Jmjd1a ノックアウトマウスと wild type の網膜血管形成の検討。

(3) Jmjd1a ノックアウトマウスと wild type を生後高酸素負荷し、網膜血管形成および低酸素性新生血管への影響を検討 (OIR モデル)。

(4) 培養血管内皮を用いて siRNA にて TLR4 をノックダウンし細胞外 Histone を添加し qPCR を用いて転写された VEGFmRNA の定量化。

(5) TLR4 ノックアウトマウスにおける高酸素負荷網膜血管新生モデルの検討。

4. 研究成果

(1) 低酸素培養した網膜血管内皮細胞および虚血状態にした正常マウスにおいて jmjd1a の発現上昇がみられた。

(2) HUVEC において jmjd1a siRNA 投与によりノックダウンし、VEGF 刺激下の細胞増殖、細胞遊走、管腔形成を検討したが、差異はみられなかった。

(3) 生後 5 日、8 日、5 週において、網膜を摘出し isolectinB4 による染色により網膜血管発生を検討をおこなった。

Image J の angiogenesis analyzer による測定結果

		WT	GKO	p	
IsolectinB4 vascular density (%)	5d	23.6 ± 1.2 (n=3)	24.8 ± 0.08 (n=2)	0.22	
	8d	39.6 ± 1.2 (n=6)	40 ± 1.1 (n=4)	0.9	
	5w	38.9 ± 5.4 (n=4)	37.8 ± 5.6 (n=4)	0.84	
IsolectinB4 Nb of branches / area	5d	4.8 ± 0.5 (n=3)	5.15 ± 1.46 (n=2)	0.79	
	8d	peripheral area	12.4 ± 3.7 (n=6)	15.2 ± 3.2 (n=4)	0.23
		central area	19.7 ± 2.2 (n=6)	20.6 ± 7.7 (n=4)	0.83
IsolectinB4 Total length / area (10 ³)	5d	5.15 ± 1.46 (n=3)	4.4 ± 0.15 (n=2)	0.71	
	8d	peripheral area	11.9 ± 0.3 (n=6)	11.7 ± 0.4 (n=4)	0.73
		central area	10.0 ± 0.3 (n=6)	9.6 ± 0.4 (n=4)	0.19

生後 Day5 Day8 5W とも vascular density および血管分岐点数に有意差はみられなかった。

(4) Oxygen Induced Retinopathy model (OIR model)を作成。

Image J の angiogenesis analyzer による測定結果

	WT (n=5)	GKO(n=8)	p
IsolectinB4 NV/whole retina (%)	9.8 ± 1.3	7.0 ± 1.5	0.007*
IsolectinB4 avascular area/whole retina (%)	22.0 ± 4.0	16.0 ± 6.3	0.06

Jmjd1a ノックアウトマウスでは低酸素誘導網膜血管新生が抑制された。

- (5) HUVEC 細胞において TLR4 を siRNA を用いてノックダウンした。様々な DAMP のうち Histone H2B,H3 は TLR4 を介して VEGF 発現を増加させ、他の DAMP 分子よりも強力な VEGF 誘導を行うことが明らかとなった。
- (6) TLR4 knock out mice を用いて Oxygen-induced retinopathy (OIR)モデルの検討。低酸素時の血管形態異常を生じないばかりか、低酸素による血管新生を全く生じない結果となった。

以上より jmjd1a は定常な網膜血管形成には影響を及ぼさず、低酸素下での血管新生に重要な制御を行っていることが明らかとなった。ヒストンメチル化や細胞障害時に放出されるヒストンにより VEGF 系が影響を受けることが明らかとなり、VEGF 阻害治療の反応性にエピジェネティックな機構が関与する可能性が考慮される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Shiono A, Kogo J, Sasaki H, Yomoda R, Jujo T, Tokuda N, Kitaoka Y, Takagi H.	4. 巻 39
2. 論文標題 HEMI-TEMPORAL INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING IS AS EFFECTIVE AND SAFE AS CONVENTIONAL FULL PEELING FOR MACULAR HOLE SURGERY.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1779-1785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002215.	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 -
1. 著者名 Shiono A, Kogo J, Sasaki H, Yomoda R, Jujo T, Tokuda N, Kitaoka Y, Takagi H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Optical coherence tomography findings as a predictor of clinical course in patients with branch retinal vein occlusion treated with ranibizumab.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0199552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0199552.	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 -
1. 著者名 中村芽衣子, 徳田直人, 塚本彩香, 北岡康史, 高木 均.	4. 巻 35
2. 論文標題 原発閉塞隅角緑内障に対する隅角癒着解離術併用外方線維柱帯切開術の術後長期成績.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 1139-1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sase K, Kitaoka Y, Tsukahara C, Takagi H	4. 巻 18
2. 論文標題 Involvement of Beclin-1 in axonal protection by short-term hyperglycemia against TNF-induced optic nerve damage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 5455-5460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3892/mmr.2018.9568. Epub 2018 Oct 22.	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 -

1. 著者名 Yomoda R, Sasaki H, Kogo J, Shiono A, Jujo T, Sekine R, Tokuda N, Kitaoka Y, Takagi H	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparative study of straight vs angled incision in 27-gauge vitrectomy for epiretinal membrane	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2409-2414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPHTH.S183456. eCollection 2018	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 -

1. 著者名 向後二郎, 高木 均.	4. 巻 60
2. 論文標題 糖尿病網膜症のスクリーニング(内科診療との連携). 特集 糖尿病網膜症の最新情報を読み解く,	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 921-926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minami S, Nagai N, Suzuki M, Kurihara T, Sonobe H, Kamoshita M, Uchida A, Shinoda H, Takagi H, Sonoda S, Sakamoto T, Tsubota K, Ozawa Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Benefits of aflibercept treatment for age-related macular degeneration patients with good best-corrected visual acuity at baseline.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 scientific reports	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) 10.1038/s41598-017-18255-4	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 -

1. 著者名 Takagi H	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel strategy for screening of diabetic retinopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12770	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 -

1. 著者名 Kitaoka Y, Sase K, Tsukahara C, Kojima K, Shiono A, Kogo J, Tokuda N, Takagi H	4. 巻 58
2. 論文標題 Axonal Protection by Ripasudil, a Rho Kinase Inhibitor, via Modulating Autophagy in TNF-Induced Optic Nerve Degeneration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 5056-5064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22000	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 -

1. 著者名 Tokuda N, Kitaoka Y, Matsuzawa A, Tsukamoto A, Sase K, Sakae S, Takagi H.	4. 巻 2017
2. 論文標題 Changes in Ocular Surface Characteristics after Switching from Benzalkonium Chloride-Preserved Latanoprost to Preservative-Free Tafluprost or Benzalkonium Chloride-Preserved Tafluprost.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 3540749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/3540749	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 -

1. 著者名 Kogo J, Shiono A, Sasaki H, Yomoda R, Jujo T, Kitaoka Y, Takagi H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Foveal Microstructure Analysis in Eyes with Diabetic Macular Edema Treated with Vitrectomy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Ther	6. 最初と最後の頁 2139-2149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-017-0598-4	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 -

1. 著者名 Tsukahara Chihiro, Sase Kana, Fujita Naoki, Takagi Hitoshi, Kitaoka Yasushi	4. 巻 44
2. 論文標題 Axonal Protection by Tacrolimus with Inhibition of NFATc1 in TNF-Induced Optic Nerve Degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 1726 ~ 1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-019-02804-6	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 -

1. 著者名 Minami Sakiko, Nagai Norihiro, Suzuki Misa, Kurihara Toshihide, Sonobe Hideki, Watanabe Kazuhiro, Shinoda Hajime, Takagi Hitoshi, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 9
2. 論文標題 Spatial-sweep steady-state pattern electroretinography can detect subtle differences in visual function among healthy adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54606-z	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 -

1. 著者名 Minami Sakiko, Shinoda Hajime, Shigeno Yuta, Nagai Norihiro, Kurihara Toshihide, Watanabe Kazuhiro, Sonobe Hideki, Takagi Hitoshi, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of axial length and age on the visual outcome of patients with idiopathic epiretinal membrane after pars plana vitrectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55544-6	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 -

1. 著者名 Kitaoka Yasushi, Sase Kana, Tsukahara Chihiro, Fujita Naoki, Tokuda Naoto, Kogo Jiro, Takagi Hitoshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Axonal protection by a small molecule SIRT1 activator, SRT2104, with alteration of autophagy in TNF-induced optic nerve degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 298 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00731-6	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 -

〔学会発表〕 計49件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 北岡康史, 塚原千広, 佐瀬佳奈, 高木 均.
2. 発表標題 SIRT1 activatorのTNF誘発視神経障害での保護効果とオートファジー
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚原千広, 北岡康史, 佐瀬佳奈, 高木 均
2. 発表標題 TNF誘発視神経障害におけるタクロリムスの軸索保護とNFAT
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 重城達哉, 佐々木寛季, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症におけるTLR4を介したヒストンH2Bの影響に関する検討
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木寛季, 四方田 涼, 塩野 陽, 松村欣宏, 田中十志也, 酒井寿郎, 高木 均
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるPPAR 活性化による糖尿病網膜症抑制メカニズムの検討
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitaoka Y, Sase K, Tsukahara C, Takagi H
2. 発表標題 Axonal protection by a small molecule SIRT1 activator, SRT2104, with alteration of autophagy in optic nerve degeneration
3. 学会等名 2018 annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sase K, Kitaoka Y, Tsukahara C , Takagi H
2 . 発表標題 Akebia Saponin D prevents axonal loss against TNF-induced optic nerve damage with autophagy modulation.
3 . 学会等名 2018 annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Tsukahara C, Kitaoka Y, Sase K, Takagi H
2 . 発表標題 Axonal protection by tacrolimus with inhibition of NFATc1 in TNF-induced optic nerve degeneration
3 . 学会等名 2018 annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sasaki H, Jujo T, Shiono A, Kogo J, Takagi H
2 . 発表標題 Hemi-temporal internal limiting membrane peeling as a safety and useful procedure for macular hole surgery.
3 . 学会等名 2018 annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kogo J, Shiono A, Sasaki H, Jujo T , Takagi H
2 . 発表標題 Retinal thickness changes and fovea migration in eyes with idiopathic macular hole after vitrectomy with hemi-temporal internal limiting membrane peeling
3 . 学会等名 2018 annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiono A, Sasaki H, Takagi H
2. 発表標題 Selective PPAR alpha modulator, pemafibrate as a novel therapeutic target for diabetic retinopathy.
3. 学会等名 2018 annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jujo T, Sasaki H, Shiono A, Kogo J, Takagi H.
2. 発表標題 Prospective evaluation of morphological and functional change after intravitreal ranibizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion
3. 学会等名 2018 annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症の病態と診療のポイント
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根伶生, 塩野 陽, 向後二郎, 佐々木寛季, 四方田 涼, 重城達哉, 高木 均
2. 発表標題 特発性黄斑円孔に対するhemi-temporal ILM peelingの有用性
3. 学会等名 第10回神奈川眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症の病態に基づく最近の診断と治療法の進歩
3. 学会等名 第4回 S M U 糖尿病セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 黄斑円孔の低侵襲手術のすすめ
3. 学会等名 J a p a n M a c u l a C l u b 第20回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 老後の最高の生き方のために一高齢者の目の健康維持に向けて
3. 学会等名 第68回日本体質医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuzawa A, Hyashi Y, Sasaki K, Tanaka Y, Tobe Y, Takagi H.
2. 発表標題 Four cases of Initial Acanthamoeba keratitis treated with Polyvinyl alcohol iodine
3. 学会等名 9th EuCornea Congress Vienna2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木寛季, 関根伶生, 重城 達哉, 四方田 涼, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症における25G,27G小切開硝子体手術成績の比較
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根伶生, 重城 達哉, 四方田 涼, 佐々木寛季, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 硝子体手術に多焦点眼内レンズを併用した症例の当院における術後成績
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症治療の現状と今後の展開
3. 学会等名 合併症学会シンポジウム1, 糖尿病合併症としての臓器障害～克服に向けて～第24回日本糖尿病眼学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木寛季, 四方田涼, 塩野 陽, 高木 均
2. 発表標題 PPAR 活性化による血管内皮細胞における糖尿病網膜症抑制メカニズムの検討
3. 学会等名 第24回日本糖尿病眼学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kogo J, Shiono A, Sasaki H, Takagi H
2. 発表標題 Retinal thickness changes and fovea migration in eyes with idiopathic macular hole after vitrectomy with hemi-temporal internal limiting membrane peeling
3. 学会等名 2018 American Academy of Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 黄斑手術の最近の話題
3. 学会等名 第66回山口眼科手術懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症のエビデンスに基づく治療
3. 学会等名 第13回 埼玉県眼科フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向後二郎, 塩野 陽, 佐々木寛季, 重城 達哉, 関根伶生, 高木 均
2. 発表標題 特発性黄斑円孔に対するhemi-temporal ILM peelingにおける中心窩位置と網膜厚の変化
3. 学会等名 第57回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大坪瑞季, 関根伶生, 重城達哉, 佐々木寛季, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 裂孔原性網膜剥離に対する25-gaugeと27-gauge硝子体手術の比較検討
3. 学会等名 第51回神奈川県眼科臨床談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 JIRO KOGO
2. 発表標題 Microincision vitrectomy surgery and new surgical treatment in macular diseases. International symposium 1 Retina, New insights in the treatment and mechanism of retinal diseases
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩野 陽
2. 発表標題 網膜外層評価による網膜循環障害の治療予測. シンポジウム2 基礎から極める網膜血管機能解析
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐瀬佳奈, 北岡康史, 宗正泰成, 田中千広, 高木 均
2. 発表標題 短期高血糖による視神経軸索保護とオートファジー関連因子Beclin1
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木寛季, 四方田 涼, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 27G小切開硝子体手術を用いた増殖糖尿病網膜症の手術成績
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向後二郎, 塩野 陽, 海老原紘子, 佐々木寛季, 四方田 涼, 高木 均
2. 発表標題 Ranibizumab療法の晩期反応不良例に対するAfibercept療法2年成績
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症のサイエンスに基づく治療を考える
3. 学会等名 第67回愛媛県眼科集談会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 黄斑疾患の手術治療の考え方
3. 学会等名 第189回埼京眼科学術集会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重城達哉, 佐々木寛季, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 OCTを用いた網膜静脈分枝閉塞症における虚血網膜の検討
3. 学会等名 第9回神奈川眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tokuda N, Kitaoka Y, Takagi H
2. 発表標題 Long term Effect of Selective Laser Trabeculoplasty Treatment in Steroid-induced Glaucoma
3. 学会等名 The 7th World Glaucoma Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症のサイエンスと治療応用
3. 学会等名 第47回近畿眼科先進医療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsuzawa A, Hayashi T, Oyakawa I, Yamada N, Kato N, Takagi H.
2. 発表標題 The use of four asymmetric marks to orient the donor graft during Descemet's membrane endothelial keratoplasty.
3. 学会等名 8th EuCornea Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木寛季, 重城 達哉, 四方田 涼, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症に対する25G,27G小切開硝子体手術成績の比較
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩野 陽, 向後二郎, 佐々木寛季, 重城 達哉, 高木 均
2. 発表標題 黄斑円孔に対するHemi-temporal ILM peelingの有用性
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向後二郎
2. 発表標題 前向き試験による25ゲージと27ゲージ硝子体手術の比較
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重城 達哉, 佐々木寛季, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 OCTを用いた網膜静脈枝閉塞症における虚血網膜の検討と視力・硝子体注射回数の検討
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木寛季, 重城 達哉, 四方田 涼, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 25G, 27G小切開硝子体手術を施行した増殖糖尿病網膜症手術成績の比較
3. 学会等名 第23回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩野 陽, 佐々木寛季, 松村欣宏, 田中十志也, 酒井寿郎, 高木 均
2. 発表標題 血管内皮細胞を用いたPPAR α 活性化による糖尿病網膜症抑制メカニズムの検討
3. 学会等名 第23回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症のサイエンスと治療応用を考える
3. 学会等名 第5回東邦オフサルモロジー・サミット研究会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 黄斑疾患手術治療の最近の動向
3. 学会等名 第175回宮崎県眼科医会講習会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向後二郎, 塩野 陽, 佐々木寛季, 重城 達哉, 高木 均
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術成績と黄斑形態の変化
3. 学会等名 第56回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 戸部洋佑, 重城達哉, 四方田 涼, 佐々木寛季, 塩野 陽, 向後二郎, 高木 均
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症に対する25G, 27G小切開硝子体手術成績の比較
3. 学会等名 第50回神奈川県眼科臨床談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木 均
2. 発表標題 糖尿病網膜症のサイエンスと治療応用
3. 学会等名 第55回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takagi H, Kogo J, Shiono A, Jujo T.
2. 発表標題 Impact of hemi-temporal ILM peeling on superficial retinal displacement in macular hole surgery.
3. 学会等名 19th EURETINA (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 向後二郎,高木 均	4. 発行年 2017年
2. 出版社 最新医学社	5. 総ページ数 306
3. 書名 糖尿病合併症	

1. 著者名 高木 均,,重城達哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 437
3. 書名 後眼部アトラス	

1. 著者名 高木 均	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2115
3. 書名 今日の治療指針 2020年版 [ポケット判]	

1. 著者名 高木 均	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2115
3. 書名 今日の治療指針 2020年版 [デスク判]	

〔産業財産権〕

〔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
研究 分担者	北岡 康史 (kitaoka yasushi) (10367352)	聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授 (32713)	
研究 分担者	塩野 陽 (shiono akira) (20737598)	聖マリアンナ医科大学・医学部・講師 (32713)	
連携 研究者	酒井 寿郎 (sakai juro) (80323020)	東京大学・先端科学技術研究センター・教授 (12601)	
連携 研究者	古家 大祐 (koya daisuke) (70242980)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	