

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09422

研究課題名(和文) iPS研究に基づく神経変性疾患である網膜色素変性に対する新規神経保護治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new therapeutic approach for retinitis pigmentosa based on the iPS cell research

研究代表者

小澤 洋子(Ozawa, Yoko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任准教授

研究者番号：90265885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：失明原因である網膜色素変性には、現時点で有効な治療法が世界的に無い。これまでに申請者は遺伝子変異を持つ患者iPS細胞を樹立し、網膜細胞を培養し解析する疾患iPS研究を行い、網膜色素変性に対する小胞体ストレスを標的とした神経保護治療の可能性を提案した。そこで、本研究では、臨床応用につなげるために生体内での失明予防効果を解析した。iPSテクノロジーを用いた研究を発展させ、将来のヒト臨床試験、新規神経保護治療法の開発につなげる解析をした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

iPS細胞研究から発した新しい研究手法を用いた研究である点に大きな学術的意義があり、これまでに治療法が無い網膜色素変性に対する新規治療法の開発につながる研究である点に大きな社会的意義がある。疾患の分子メカニズムに着目した解析であり、病態に即した治療法の提案となる点が重要である。

研究成果の概要(英文)：Retinitis Pigmentosa (RP) is a leading cause of blindness, worldwide. There are currently no treatments in the world. We previously reported that endoplasmic reticulum (ER) stress is one of the pathogenesis of RP, using RP patient-derived induced pluripotent stem cells (Yoshida, Ozawa, Okano et al. Mol. Brain 2014). In the current study, we performed in vivo analyses using RP model mice to show the proof of concept of the new therapeutic approach for RP focusing on ER stress.

研究分野：医学

キーワード：網膜 神経保護 iPS細胞

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

国内の失明原因の第2位(本研究の申請当初は第3位であったが、その後、他の疾患の治療成績が上がり失明が減少したため、本疾患は第2位となった)であり、人口の4000-8000人に1人という高率に生じる遺伝性神経変性疾患である網膜色素変性(図1)は、その多くが中年以降に発症する。眼底に色素異常を伴い(図2)比較的周辺部から中心部に向かって進行性の視野欠損を来し、最終的に失明に至る遺伝性神経変性疾患である。高齢化社会では患者の更なる増加が予想される。しかし、患者の網膜神経組織の採取は困難であり、病態解明や治療法の開発には遅れを取ってきた。これに対し、京都大学の山中らが作成した人工多能性幹細胞(induced-pluripotent stem cell; iPS細胞)(Takahashi, Yamanaka *Cell* 2006)を用いた研究手法は、患者の組織検体を取りにくい神経系等の臓器・組織の研究の発展につながった。

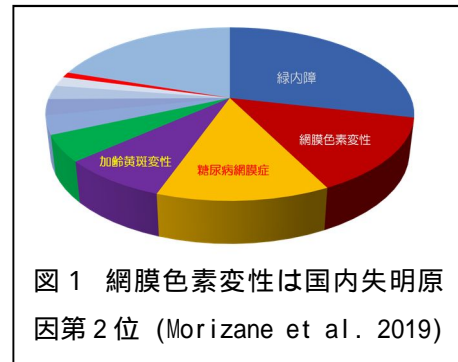


図1 網膜色素変性は国内失明原因第2位 (Morizane et al. 2019)

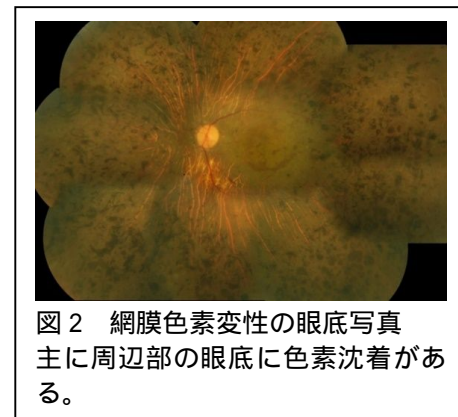


図2 網膜色素変性の眼底写真
主に周辺部の眼底に色素沈着がある。

申請者らはこれまでに、網膜色素変性の患者体細胞由来iPS細胞を樹立して、遺伝子変異を保持したまま網膜視細胞に分化誘導し、病態解明をする「疾患iPS研究」を行った(Yoshida, Ozawa, Okano et al. *Mol. Brain* 2014)(図3)。さらに、この培養系で、薬剤スクリーニングを行い、網膜視細胞死を抑制する薬剤候補を提案した。

しかし、疾患iPS研究は、in vitroの実験であり、次に目標とされるのは、in vivoにおける効果の解析である。そこで、本研究では、次の段階として生体内での失明予防効果を解析することで将来の新規治療法の開発、すなわち臨床応用につなげることにした。

網膜色素変性の中でも多くを占めるのはロドプシン変異であり、申請者らは上述の疾患iPS研究でもロドプシン変異を解析した。その結果、本変異では小胞体ストレスが亢進しており、これを抑制すると網膜視細胞死が抑制された。すなわち、小胞体ストレス抑制剤を本症の新規治療法として提案した。

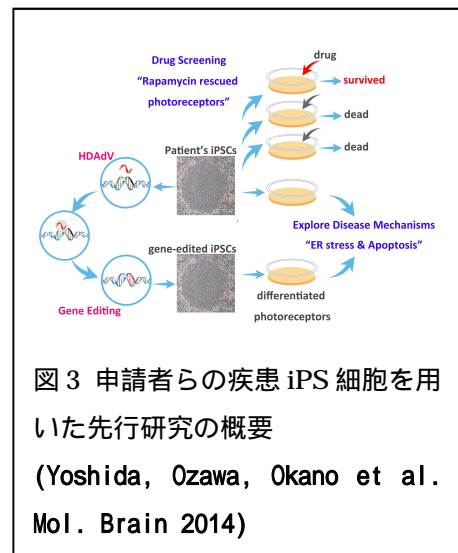


図3 申請者らの疾患iPS細胞を用いた先行研究の概要
(Yoshida, Ozawa, Okano et al. *Mol. Brain* 2014)

そこで本研究では、ロドプシン変異を持つ網膜色素変性モデルマウス(P23Hノックインマウス [Sakami, Palczewski et al. *Hum Mol Genet.* 2014])に対し、小胞体ストレスに着目した病態解析を行うことにした。P23HはロドプシンタンパクのN-末端から23番目のプロリンがヒスチジンに置き換わった遺伝子変異で、細胞株に強制発現すると小胞体ストレスが亢進することが報告された。(Illing et al. *J Biol Chem* 2002)。これにより、疾患iPS研究の結果を臨床応用に近づけることを着想した。

2. 研究の目的

本研究の最終目的は、国内外で人口の 4000 から 8000 人に 1 人という多数の患者を持つ遺伝性神経変性疾患である網膜色素変性による失明を予防するための世界初の新規治療法の開発である。

本研究は、培養である疾患 iPS 研究で解明された内容を発展させ、モデルマウスを用いた生体における効果の解析をすることで、将来の創薬に結び付けるといった学術的独自性と創造性を持つ。候補薬剤は、申請者の研究室で行われた疾患(患者) iPS 研究で提案されたメカニズムから割り出され、一貫性を持つ。この研究スタイルがうまくいけば、患者 iPS 研究から創薬への研究をつなぐモデルケースとなり、様々な分野の医学の発展に貢献しうる発展性を持つ。疾患 iPS 研究は、国内外で行われ、各臓器の病態研究に用いられている(Chung. *Science* 2013, Jin et al. *Plos One* 2011)。しかし、患者 iPS 細胞で提案された物質の生体内での効果の解析は、今のところ報告が無い。

3. 研究の方法

本研究では、網膜色素変性モデルマウス(P23H ロドプシンノックインマウス)に対して小胞体ストレス抑制剤もしくはコントロール溶媒を投与し、網膜視細胞死および変性による視機能低下を抑制する効果のメカニズムを解析した。そのために下記の実験を行った。

実験方法 1. P23H ロドプシンノックインマウスの網膜変性の経時的進行を組織学的に解析した

本モデルマウスは、Palczewski 教授の研究室(米国 Case Western Reserve University)で開発され(Sakami, Palczewski et al. *Hum Mol Genet.* 2014)、同研究室から供与され、当研究室で飼育した。野生型、ヘテロ P23H ロドプシンノックイン、ホモ P23H ロドプシンノックインマウスの網膜切片を経時的に作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色および抗ロドプシン抗体による免疫染色を行った。ヒト網膜色素変性はヘテロで生じること、およびホモ P23H ロドプシンノックインマウスの網膜視細胞は生後より減少が著しく、ヒトの病態を必ずしも再現していない可能性が高いことから、以後の研究にはヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスを用いることとした。

実験方法 2. ヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスの網膜変性の経時的進行を視機能的に解析した

ヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスの視機能を網膜電図(ERG)により解析した。ロドプシンは暗所で働く視物質であるため、マウスを 12 時間以上、暗順応させた後、測定した。なお、ERG 測定のシステムは既に研究室で確立したものがあり、これまでも論文発表に用いてきた(Kamoshita, Ozawa et al. *PLoS One* 2014)。すなわち、0.5% tropicamide と 0.5% phenylephrine の合剤を点眼して散瞳し、midazolam 4 mg/kg BW, medetomidine 0.75 mg/kg BW, および butorphanol tartrate 5 mg/kg BW の混合薬で麻酔した上、Ganzfeld System SG-2002 および PowerLab System 2/25 を用いて、背景光は 30 cd s/m² に設定し、刺激光は 0.6 から 1.6 log cd s/m² でそれぞれ測定した。

実験方法 3. ヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスに小胞体ストレス抑制剤を連日投与して網膜変性の進行抑制について解析した

ヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスの網膜視細胞層の菲薄化は生後 6 週で既に明らかであったため、薬物治療の開始時期は生後 2 週とした。小胞体ストレス抑制剤は、PBS に溶解し、5, 10, 20mg/Kg 体重とし、週 5 回の腹腔内連日投与で実験を開始した。コントロールには同量の PBS を週 5 回の腹腔内連日投与した。ERG は動物を生かしたままできる実験であるため、同じ動物を経時的に測定した。

実験方法 4.ヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスに小胞体ストレス抑制剤を連日投与して効果を組織学的に解析した

実験方法 3 で効果が見られた最小の用量で投薬し、その過程における網膜内の変化を組織学的に経時的に解析した。網膜の切片における、ヘマトキシリン・エオジン染色および抗ロドプシン抗体による免疫染色のほか、ApopTag red apoptosis detection kit を用いた TUNEL アッセイを行った。

実験方法 5.ヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスに小胞体ストレス抑制剤を連日投与して効果を分子生物学的に解析した

実験計画 3 で効果が見られた最小の用量で投薬し、その過程における網膜内の変化を分子生物学的に経時的に解析した。神経網膜を採取してトリゾールを用いて RNA を抽出した後、SuperScript VIL0 master mix を用いて cDNA を作製した。このサンプルに対し、StepOnePlus™ PCR system を用いてリアルタイム PCR を行った。これによりアポトーシスマーカーおよび小胞体ストレスマーカーを解析した。

実験方法 6.P23H ロドプシンを細胞株に強制発現して小胞体ストレス抑制剤を添加し、タンパク凝集について解析した

培養細胞株に P23H を遺伝子導入により強制発現して小胞体ストレス抑制剤添加の有無による小胞体におけるタンパク凝集の変化を解析した。ER-ID Red assay kit (Enzo) とロドプシン抗体を用いて、タンパクの局在を観察した。

4. 研究成果

実験結果 1.方法の欄に記述したようにホモ P23H ロドプシンノックインマウスの網膜変性は生後 4 週齢で既に組織学的に明らかであるという、著しく速い進行であることが明らかになった。そこで、その後の研究はヘテロ P23H ロドプシンノックインマウスを用いて行うこととした。また、ヘテロでも生後 6 週齢では既に変化が明らかで、10 週齢ではさらに顕著であることが明らかとなった(図 4)ため、治療開始時期は生後 2 週齢とした。

実験結果 2.実験結果 1 と整合性を持って、P23H ロドプシンノックインマウスでは ERG 波の振幅が減少することを示した。

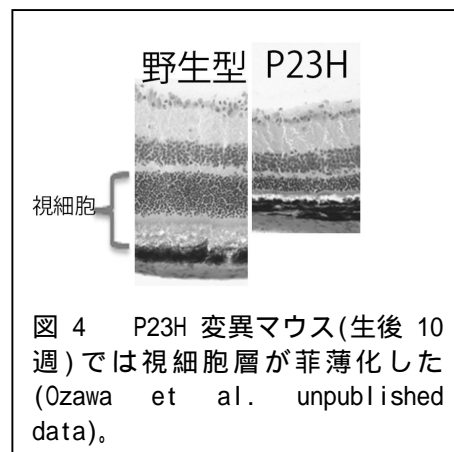
実験結果 3.治療群では同週齢の非治療群と比較して、ERG で、より大きな視反応を得た。

実験結果 4.その際の網膜視細胞の生存はより多く、アポトーシス細胞は減少した。

実験結果 5.網膜内の Bcl2, BAX 等のアポトーシス関連分子および BiP や CHOP 等の小胞体ストレスマーカーの発現は低下した。

実験結果 6. P23H ロドプシンを細胞株に強制発現して観察した。導入した P23H ロドプシントンパクが小胞体にとどまる傾向が観察された。

このように、治療群では非治療群と比較して、視機能的、組織学的、および分子生物学的に明らかに網膜保護が可能となることを示した。この結果により、さらに詳細な分子メカニズムを詰めれば実臨床に応用できるよう、発展させられる可能性が示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Ozawa Yoko, Toda Eriko, Kawashima Hirohiko, Homma Kohei, Osada Hideto, Nagai Norihiro, Abe Yoichiro, Yasui Masato, Tsubota Kazuo	4. 巻 56
2. 論文標題 Aquaporin 4 Suppresses Neural Hyperactivity and Synaptic Fatigue and Fine-Tunes Neurotransmission to Regulate Visual Function in the Mouse Retina	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 8124 ~ 8135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01661-2	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 Nagai Norihiro, Suzuki Misa, Minami Sakiko, Kurihara Toshihide, Kamoshita Mamoru, Sonobe Hideki, Watanabe Kazuhiro, Uchida Atsuro, Shinoda Hajime, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 9
2. 論文標題 Dynamic changes in choroidal conditions during anti-vascular endothelial growth factor therapy in polypoidal choroidal vasculopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47738-9	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 Mimura, Mori, Torii, Nagai, Suzuki, Minami, Ozawa, Kurihara, Tsubota	4. 巻 8
2. 論文標題 Ultra-Widefield Retinal Imaging for Analyzing the Association Between Types of Pathological Myopia and Posterior Staphyloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1505 ~ 1505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8101505	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 Saito Sonoko, Tanaka Ryo, Sasaki Takashi, Aoki Satomi, Yasuhara Rieko, Nakayama Yuri, Nagai Toshihiro, Sonobe Hideki, Ozawa Yoko, Kubo Akiharu	4. 巻 47
2. 論文標題 Subclinical hypopigmentation of the skin and hair in a Japanese patient with Hermansky?Pudlak syndrome type 3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15118	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 Mori, Kurihara, Uchino, Torii, Kawashima, Sasaki, Ozawa, Yamagishi, Iso, Sawada, Tsugane, Yuki, Tsubota	4. 巻 8
2. 論文標題 High Myopia and Its Associated Factors in JPHC-NEXT Eye Study: A Cross-Sectional Observational Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1788 ~ 1788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8111788	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 Misa Suzuki, Norihiro Nagai, Sakiko Minami, Toshihide Kurihara, Mamoru Kamoshita, Hideki Sonobe, Kazuhiro Watanabe, Hajime Shinoda, Kazuo Tsubota, Yoko Ozawa	4. 巻 258
2. 論文標題 Predicting recurrences of macular edema due to branch retinal vein occlusion during anti-vascular endothelial growth factor therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 49-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-019-04495-9	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 Okamoto Tomohiro, Kawashima Hirohiko, Osada Hideto, Toda Eriko, Homma Kohei, Nagai Norihiro, Imai Yasuyuki, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 8
2. 論文標題 Dietary Spirulina Supplementation Protects Visual Function From Photostress by Suppressing Retinal Neurodegeneration in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 20 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.8.6.20	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 -
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 Ozawa Yoko, Shinoda Hajime, Nagai Norihiro, Tsubota Kazuo	4. 巻 98
2. 論文標題 Dynamic changes in neural retinal images during the development of a lamellar macular hole	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18297 ~ e18297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000018297	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 -
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 Uchida Atsuro, Sasaki Mariko, Motomura Kaoru, Yuki Kenya, Kurihara Toshihide, Tomita Yohei, Ozawa Yoko, Yamagishi Kazumasa, Kawasaki Ryo, Hanyuda Akiko, Sawada Norie, Tsubota Kazuo, Tsugane Shoichiro, Iso Hiroyasu	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationship between nerve fiber layer defect and the presence of epiretinal membrane in a Japanese population: The JPHC-NEXT Eye Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57260-7	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 Kawashima Hirohiko, Ozawa Yoko, Toda Eriko, Homma Kohei, Osada Hideto, Narimatsu Toshio, Nagai Norihiro, Tsubota Kazuo	4. 巻 34
2. 論文標題 Neuroprotective and vision protective effect of preserving ATP levels by AMPK activator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 5016-5026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902387RR	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 Nagai Norihiro, Asato Teru, Minami Sakiko, Suzuki Misa, Shinoda Hajime, Kurihara Toshihide, Sonobe Hideki, Watanabe Kazuhiro, Uchida Atsuro, Ban Norimitsu, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 12
2. 論文標題 Correlation between Macular Pigment Optical Density and Neural Thickness and Volume of the Retina	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 888 ~ 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12040888	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 Hanyuda Akiko, Sawada Norie, Yuki Kenya, Uchino Miki, Ozawa Yoko, Sasaki Mariko, Yamagishi Kazumasa, Iso Hiroyasu, Tsubota Kazuo, Tsugane Shoichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationships of diabetes and hyperglycaemia with intraocular pressure in a Japanese population: the JPHC-NEXT Eye Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62135-3	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 Kawashima Hirohiko, Nagai Norihiro, Shinoda Hajime, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 97
2. 論文標題 Optic neuropathy causing vertical unilateral hemianopsia after pars plana vitrectomy for a macular hole	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e0321 ~ e0321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000010321	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 Iyama Chigusa, Shigeno Yuta, Hirano Eri, Kamoshita Mamoru, Nagai Norihiro, Suzuki Misa, Minami Sakiko, Kurihara Toshihide, Sonobe Hideki, Watanabe Kazuhiro, Shinoda Hajime, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 9
2. 論文標題 QD laser eyewear as a visual field aid in a visual field defect model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37744-8	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 Hayashi Isami, Shinoda Hajime, Nagai Norihiro, Tsubota Kazuo, Ozawa Yoko	4. 巻 98
2. 論文標題 Retinal inflammation diagnosed as an idiopathic macular hole with multiple recurrences and spontaneous closures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e14230 ~ e14230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000014230	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22件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Dynamic changes in choroidal conditions during anti-vascular endothelial growth factor therapy in polypoidal choroidal vasculopathy.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Vancouver (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Dynamic changes in choroidal conditions during anti-vascular endothelial growth factor therapy in polypoidal choroidal vasculopathy.
3. 学会等名 Global Ocular Inflammation Workshops (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 OCT findings as predictive biomarkers of efficacy of anti-VEGF treatment for diabetic macular edema.
3. 学会等名 The 15th International Ocular Inflammation Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Dynamic changes in choroidal conditions during anti-vascular endothelial growth factor therapy in polypoidal choroidal vasculopathy.
3. 学会等名 42th Annual Meeting Macula Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 A case of macular hole with multiple recurrences and spontaneous closures; a condition behind the disease
3. 学会等名 The Retina Society 52nd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井 紀博, 川島 弘彦, 坪田 一男, 小沢 洋子.
2. 発表標題 マクロファージは高脂肪食による視機能障害を誘発する
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本間耕平, 成松俊雄, 坪田一男, 岡野栄之, 小沢洋子
2. 発表標題 ミトコンドリア機能不全モデルにおける網膜色素上皮細胞の病態生理解析
3. 学会等名 第13回大阪大学若手研究フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井紀博, 鈴木美砂, 南早紀子, 栗原俊英, 園部秀樹, 渡邊一弘, 篠田肇, 坪田一男, 小沢洋子
2. 発表標題 健常者と加齢黄斑変性の僚眼の黄斑色素密度と視細胞外節長
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田秀斗, 川島弘彦, 戸田枝里子, 本間耕平, 小川護, 有田誠, 坪田一男, 小沢洋子
2. 発表標題 Adiponectin receptor 1 欠損マウスにおける網膜変性の解析.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本間耕平, 成松俊雄, 坪田一男, 岡野栄之, 小沢洋子
2. 発表標題 トコンドリア病疾患iPS細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた網膜変性メカニズム解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 AMD Pathogenesis related to High-Fat Diet
3. 学会等名 World Ophthalmology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Dynamic changes in choroidal conditions during anti-vascular endothelial growth factor therapy in polypoidal choroidal vasculopathy.
3. 学会等名 International PCV Forum Seoul (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Correlation between Macular Pigment Optical Density and OCT Findings
3. 学会等名 41st Annual Macula Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Temporal DRIL is Associated with Recurrences of Macular Edema in BV0.
3. 学会等名 THE 25TH ANNIVERSARY MEETING OF THE RETINA CENTER (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Homma K, Ozato N, Tsubota K, Okano H, Ozawa Y
2. 発表標題 Monitoring the developing photoreceptors in the hiPSC-derived three dimension retinal organoid culture using bicistronic 2A-peptide-based co-expression reporter knock-in system
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minami S, Shigeno Y, Shinoda H, Nagai N, Kurihara T, Kamoshita M, Watanabe K, Sonobe H, Hidaka Y, Tsubota K, Ozawa Y
2. 発表標題 Predictive factors for better short-term outcome in idiopathic epiretinal membrane after pars plana vitrectomy
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Correlation between Macular Pigment Optical Density and OCT Findings
3. 学会等名 XXXIst Meeting of the Club Jules Gonin Jersey (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ozawa Y
2. 発表標題 Defining Pachychoroid and Pachyvessels that Have Risks of Re-injections and Worse Prognosis in Polypoidal Choroidal Vasculopathy
3. 学会等名 51st Annual Retina Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井紀博, 坪田一男, 小沢洋子
2. 発表標題 高脂肪食による視機能障害とマクロファージ
3. 学会等名 第39回炎症再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本間耕平, 小沢洋子
2. 発表標題 Gene expression analysis of cone photoreceptors derived from human induced pluripotent stem cells in the three dimensional retinal differentiation culture
3. 学会等名 第41回日本神経科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本間耕平, 小沢洋子
2. 発表標題 ゲノム編集ノックインヒトiPS細胞による錐体視細胞分化過程解析
3. 学会等名 第22回視覚科学フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木美砂、永井紀博、南早紀子、園部秀樹、鴨下衛、渡邊一弘、栗原俊英、篠田肇、坪田一男、小沢洋子
2. 発表標題 視力良好例の網膜中心静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対するラニズマブ投与の検討.
3. 学会等名 第57回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------