

平成 22 年 4 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2009

課題番号：19209053

研究課題名（和文） 網膜色素変性に対する進行防止療法の開発と視覚再生

研究課題名（英文） Development of new methods to prevent the progression or recover the vision in eyes of retinitis pigmentosa

研究代表者

不二門 尚（FUJIKADO TAKASHI）

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50243233

研究成果の概要（和文）：1）14 種類のヒトロドプシン変異体発現コンストラクトを作成し 10 種類を受精卵にインジェクションした。このうち K296E, R135W, Q344X, S334X については桿体視細胞の数が減少しており、網膜色素変性モデルとして用いることができると思われた。

2）独創的な視神経設置型電極デバイスを開発し、臨床応用をおこなった。デバイスは眼内でのコントロールに優れており、視神経乳頭への刺入設置が容易、かつ電気刺激により、患者はフォスフェンを知覚した。

研究成果の概要（英文）：1）We made constructs of 14 kinds of human rhodopsin mutants and injected 10 of the 14 into zebrafish embryos to establish transgenic lines for each mutation. We also performed phenotype analyses and found that the numbers of rod photoreceptors decreased in K296E, R135W, Q344X, and S334X transgenic lines. These transgenic lines are useful as a model of human retinitis pigmentosa.

2）We developed a unique and novel electrode device. The device was handled easily using a vitreoretinal forceps in the vitreous cavity and was easily implanted into the optic disc with one action. The patient perceived phosphenes with electrical stimulation through each of the electrodes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	20,100,000	6,030,000	26,130,000
2008 年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2009 年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
年度			
年度			
総計	38,700,000	11,610,000	50,310,000

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：網膜色素変性症、人工視覚、細胞死抑制

## 1. 研究開始当初の背景

網膜色素変性（RP）は、罹病率が 4000 人に 1 人と、厚生省の定める特定疾患の中でも患者数が多く、視覚障害の原因として第 3 位を占める遺伝性疾患であるが、その視覚障害の予防、治療方法は皆無である。RP の症状は年

の単位で徐々に進行する。経過と共に周辺部の視野を失い、更なる進行により強度の視野狭窄に陥り、日常生活に著しい不便をきたす。患者の多くがこの状態にあると考えられる。しかしながら、この時点でも中心視力は良好なことが多く、さらに時間の経過を伴って病変部が黄斑

部を侵し、最終的に失明に至る。このような数十年に及ぶ緩徐な進行が、RPの最大の特徴である。このような特徴を踏まえれば、RP治療においては2次予防、すなわち、発症した患者において病状の進行をいかに食い止めるかが重要であることが理解される。過去の報告では、高度の視野障害をきたす患者は発症後40年の時点では59%である(早川ら、臨眼:1992)。重度の視力障害を来すのはこれよりさらに後である。これに基づけば、何らかの方法で20年強RPの進行を遅らせることができれば、患者の半数以上は生涯重度の中心視力障害に苦しむことはなくなると考えられる。一方、このように進行を遅らせることができたとしても、周辺視野の消失という障害は残存し、生活上、重大な問題になることは否定できない。事実、現在の患者の多くはこの周辺視野を失った状態にあると考えられ、これに対する対策は急を要する。

## 2. 研究の目的

まず、初期～中期病状に対して日常生活可能な視力・視野を保持する目的で、視細胞死を抑制する薬剤等を開発する。それと平行し、晩期病状に対しては、失明あるいは視野欠損率90%以上(視覚障害1-2級相当)の患者が物体形状の相違を識別し、既知の道であれば独歩できる程度の視野を構築する目的で独自の人工視覚システムを開発する。

## 3. 研究の方法

### 1) 視細胞死抑制法

#### A) プレスクリーニング

ゼブラフィッシュ視細胞変異体 *ov1* とゼブラフィッシュロドプシンプロモーター駆動EGFPトランスジェニックを交配し、TOCRISSET化合物ライブラリーの化合物を10 $\mu$ Mで飼育液中に投与し、7dpfにおいて凍結切片を作成し、桿体視細胞の数をカウントすることで化合物のスクリーニングを行う。TOCRISSETは20種弱の化合物しか含まないが大規模スクリーニングのテストの意味で行う。

#### B) ロドプシン変異体群の作成

我々は本邦河上浩一らが開発したメダカトランスポンズ *tol2* システムをベースとしてゼブラフィッシュ桿体細胞での強制発現を行うためのトランスジェニック作成系を作出した。これを用いてヒドロドプシンをサブクローニングしたのち代表的なRP変異、および本邦において認められたRP変異、それぞれのミュータジェネシスを行った。これらのサブクローンをトランスジェニック系の発現ベクターにさらにサブクローニングしゼブラフィッシュ受精卵に *tol2* mRNAとともに微小注入し、それぞれのG0体を得た。それぞれのG0体を野生型ABと交配してF1ラインを多数得た。これらにおいて眼におけるヒト変異ロドプシンの発現を確認したのち、ゼブラフィッシュロドプシンプロモーター駆動EGFP

トランスジェニックと交配し、桿体細胞の数を凍結切片上で評価した。また、視細胞死を確認するためにTUNEL assayを行った。

#### C) 評価用トランスジェニックの作成

化合物および遺伝子のスクリーニングを行うにあたって、ゼブラフィッシュロドプシンプロモーター駆動EGFPトランスジェニックは視細胞が可視化されており、有用なツールであり評価系であるが、プレスクリーニングの経験から、この系を使っても大規模スクリーニングには負担が大きいと考えられた。このため、さらに簡便な評価法を確立するため、ゼブラフィッシュロドプシンプロモーター駆動の下に、可溶性のルシフェラーゼを発現するトランスジェニックを開発した。Clontechが開発した可溶性ルシフェラーゼ、Met-Lucをゼブラフィッシュロドプシンプロモーター下流に挿入した発現ベクターを作成し、トランスジェニック体を作成、wt ABと交配しF1ラインを得た。これらの胚においてルシフェラーゼのRT-PCRと、これらの胚を96穴プレートで飼育し、飼育液のルシフェラーゼ活性を測定した。

## 2) 人工視覚システム開発

### A) 電極、ワイヤーに用いる素材の検討

直径50 $\mu$ mの白金イリジウム線をテフロンで被覆し、直径68 $\mu$ mと100 $\mu$ mになったものを使用した。生体適合性については、白色家兔(n=4)に対しては、直径68 $\mu$ mのテフロン被膜の白金イリジウム線20mmを硝子体腔内に移植した。移植前、移植後1週間、1、3及び6カ月に網膜電図(ERG)、蛍光眼底造影検査(FA)、前眼部および後眼部の観察を行った。移植後6カ月で、眼球摘出を行った後、組織切片を作成し、光学顕微鏡にて観察した。また、テフロン被膜の耐久性を検討するために、直径68 $\mu$ mと100 $\mu$ mの白金イリジウム線を、硝子体鑷子で把持する前後で、走査型顕微鏡を用いて被膜の状態を観察した。

### B) 視神経設置型電極デバイスの開発とその臨床応用

7本の刺激電極、2本の参照電極、1本のデバイス把持用白金線、シリコンパッドからなる電極デバイスを作成した。刺激電極、参照電極は直径50 $\mu$ mの白金イリジウム線であり、被覆は、テフロン被覆であった。電極先端は0.5mm被覆を除いた。両眼視力が光覚弁の44歳の網膜色素変性患者の左眼に対し、倫理委員会の承認、インフォームドコンセント取得後、当デバイスを埋植手術を施行した。

手術は全身麻酔下で施行された。水晶体乳化吸引術、硝子体切除後、輪部より3.5mmの位置に強膜切開を作成し、パーフルオロカーボン使用の上、上記デバイス、ワイヤーを眼内へ挿入し、パーフルオロカーボン除去後、電極デバイスを視神経乳頭に刺入、設置した。手術は、強膜創、結膜切開を縫合し、終了した。

術翌日、9ヶ月後、14ヶ月後、ワイヤー後端を結膜を切除することによりとりだし、電気刺激装置と接続し、視神経繊維を電極を通じて電気刺激することにより患者がフォスフェン（擬似光覚）を認識可能か否かを確認した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 視細胞死抑制

###### A) プレスクリーニング

TOCRASETにおけるクリーニングでは有意に視細胞死を抑制できる薬剤は存在しなかった。ポジティブコントロールは抑制したので、系自身は問題ないと考えられた。したがってプレスクリーニングとしては成功であるが、評価方法である。冷凍切片作成から視細胞のカウントは、EGFPにより視細胞染色が不要であっても予想以上に手間がかかり、改良の余地があると考えられた。よってC)の評価用トランスジェニック体の作成に着手した。

###### B) ロドプシン変異体群の作成

ヒトロドプシン変異体 Q344X, P347S, T17M, P23H, T58R, G89D, G106R, G188R, K296E, R135W, T4R, N15S, L88P, S334X の発現コンストラクトを作成し Q344X, P23H, G89D, G106R, G188R, K296E, R135W, N15S, L88P, S334X を受精卵にインジェクションした。このうち K296E, R135W, Q344X, S334X については表現型解析を確認しこれらにおいては桿体視細胞の数が減少していた。

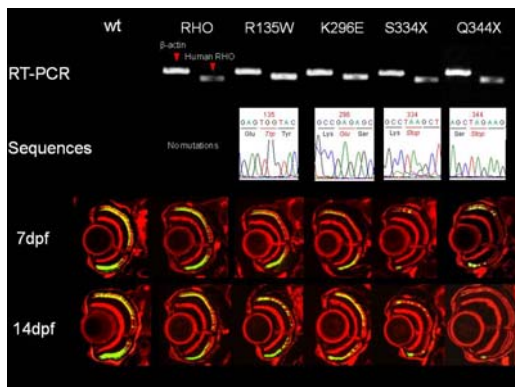


図1. ロドプシン変異体の表現型

さらにQ344X, S334XにおいてはTUNEL assayを行い桿体細胞の減少が桿体細胞のアポトーシスによるものであることを証明した。

###### C) 評価用トランスジェニックの作成

可溶性ルシフェラーゼのコンストラクトを受精卵にインジェクションし、定法通りトランスジェニック体を得た。トランスジェニック体はRT-PCRレベルにおいてルシフェラーゼを転写していたが、飼育用液中にはルシフェラーゼは高値ではなかった。胚をすりつぶしたのものにはルシフェラーゼ活性があったため、何らかの理由で細胞外にルシフェラーゼが出ていないと考えられた。

##### 2) 人工視覚システム開発

###### A) 電極、ワイヤーに用いる素材の検討

ERGのA波及びB波の振幅、潜時は、経過観察中、有意な変化を認めなかった。FA、眼底、および前眼部観察でも、変化は認められなかった。前眼部の観察では、移植後3カ月で、白金イリジウム線自体の機械的な接触によると思われる、軽度の白内障を1羽で認めたが、その後、消失した。組織学的検討でも、異常を認めなかった。

硝子体鑷子で把持した際は、テフロン被膜の障害を走査型顕微鏡で認めたが、白金イリジウム線には達していなかった。次に、シリコンパッド付きの硝子体鑷子で把持した際は、テフロン被膜に障害は起こらなかった。

テフロン被膜白金イリジウム線は、移植後6カ月の間、高い生体適合性を持っていた。しかし、硝子体鑷子で把持した場合は、テフロン被膜に障害がおり、シリコンパッド付きの鑷子で把持した場合は、テフロン被膜に障害は起こらなかった。

###### B) 視神経設置型電極デバイスの開発とその臨床応用

硝子体内において、硝子体鉗子を用いて把持棒を把持することにより、デバイス(図2)の位置を自由にコントロールすることが可能であり、視神経乳頭への刺入設置も容易であった(図3)。

術翌日、9ヶ月後、14ヶ月後の電気刺激により、患者は7本の電極中、5本において、フォスフェンを知覚することが可能であった。

手術中、電気刺激試験中、経過観察期間中、出血、炎症、網膜剥離等の合併症は認めず、視力も経過観察中、光覚弁のまま推移した。

以上より、当電極デバイスは、有用かつ、安全性の高いものであると考えられた。

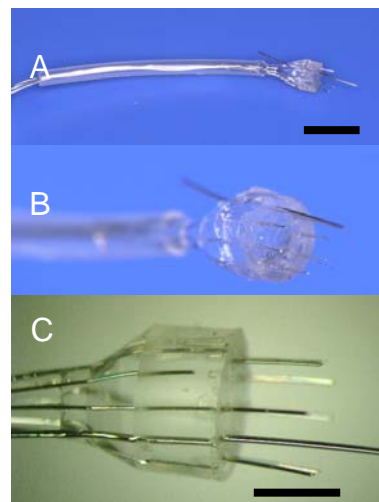


図2. 新しく開発された電極デバイス

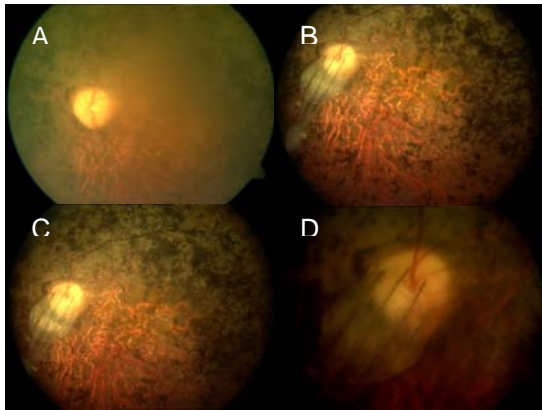


図3. 電極デバイス埋植前後の眼底写真。A:埋植前、B:術後4ヶ月眼底写真。C:術後9ヶ月眼底写真。D:視神経乳頭拡大写真。視神経乳頭に電極デバイスが留置されている。合併症は認められない。

### 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21件)

① Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in a rabbit model of retinal degeneration. Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2010 Apr;51(4):2263-8. ② Light-controlled retinal stimulation on rabbit using CMOS-based flexible multi-chip stimulator. Tokuda T, Takeuchi Y, Noda T, Sasagawa K, Nishida K, Kitaguchi Y, Fujikado T, Tano Y, Ohta J. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 査読有、2009;2009:646-9. ③ Artificial vision by direct optic nerve electrode (AV-DONE) implantation in a blind patient with retinitis pigmentosa. Sakaguchi H, Kamei M, Fujikado T, Yonezawa E, Ozawa M, Cecilia-Gonzalez C, Ustariz-Gonzalez O, Quiroz-Mercado H, Tano Y. J Artif Organs. 査読有、2009;12(3):206-9. ④人工視覚システムの臨床応用を目指して 田野保雄, 瓶井資弘, 生野恭司, 辻川元一, 坂口裕和, 西田健太郎, 方肖雲, 杜兆江, 謝平, 不二門尚, 日下俊次, 森本壮, 中内一揚, 別所建一郎, 下條裕史, 大川賀孝, 北口善之, 福田淳, 澤井元, 三好智満, 八木哲也, 小山内実, 宋文杰, 三宅養三, 近藤峰生, 子安俊行, 坂井隆夫, 栗本幸英, 平形明人, Quiroz-Mercado Hugo, Ustariz-Gonzalez Orlando, Cecilia-Gonzalez Carmen, 太田淳, 徳田崇, 小澤素生, 古野間邦彦, 鐘堂健三, 大澤孝

治, 中谷正義, 米澤栄二, 寺澤靖雄, 齊藤徹, 神田寛行, 上原昭宏, 篠原祥二, 吉田雅和, 田代洋行, 吉峰俊樹, 平田雅之, 齊藤洋一, 谷直樹, 黒田麻紗子, Delbeke Jean, 日本眼科学会雑誌、査読有、113 巻、2009、315-343 ⑤. Generation of a transgenic rabbit model of retinal degeneration. Kondo M, Sakai T, Komeima K, Kurimoto Y, Ueno S, Nishizawa Y, Usukura J, Fujikado T, Tano Y, Terasaki H. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2009 Mar;50(3):1371-7. ⑥ Multi-finger structure and pulsed-powering operation scheme for CMOS LSI-based flexible stimulator for retinal prosthesis. Tokuda T, Asano R, Hiyama K, Terasawa Y, Nishida K, Kitaguchi Y, Fujikado T, Tano Y, Ohta J. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 査読有、2008;2008:4212-5. ⑦ Effect of electrical stimulation on IGF-1 transcription by L-type calcium channels in cultured retinal Muller cells. Sato T, Fujikado T, Morimoto T, Matsushita K, Harada T, Tano Y. Jpn J Ophthalmol. 査読有、2008 May-Jun;52(3):217-23. ⑧ Direct effect of electrical stimulation on induction of brain-derived neurotrophic factor from cultured retinal Muller cells. Sato T, Fujikado T, Lee TS, Tano Y. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2008 Oct;49(10):4641-6. ⑨ Adaptive optics fundus camera to examine localized changes in the photoreceptor layer of the fovea. Kitaguchi Y, Fujikado T, Bessho K, Sakaguchi H, Gomi F, Yamaguchi T, Nakazawa N, Mihashi T, Tano Y. Ophthalmology. 査読有、2008 Oct;115(10):1771-7. ⑩ Age at onset curves of retinitis pigmentosa. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, Tano Y. Arch Ophthalmol. 査読有、2008 Mar;126(3):337-40. ⑪ In vivo stimulation on rabbit retina using CMOS LSI-based multi-chip flexible stimulator for retinal prosthesis. Tokuda T, Asano R, Sugitani S, Terasawa Y, Nunoshita M, Nakauchi K, Fujikado T, Tano Y, Ohta J. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 査読有、2007;2007:5791-4. ⑫ Optical imaging to evaluate retinal activation by electrical currents using suprachoroidal-transretinal stimulation. Okawa Y, Fujikado T, Miyoshi T, Sawai H, Kusaka S, Mihashi T, Hirohara Y, Tano Y. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2007 Oct;48(10):4777-84. ⑬ Transcorneal electrical stimulation promotes the

survival of photoreceptors and preserves retinal function in royal college of surgeons rats. Morimoto T, Fujikado T, Choi JS, Kanda H, Miyoshi T, Fukuda Y, Tano Y. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2007 Oct;48(10):4725-32. ⑭. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Kusaka S, Nakauchi K, Ozawa M, Matsushita K, Sakaguchi H, Ikuno Y, Kamei M, Tano Y. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 査読有、2007 Oct;245(10):1411-9. ⑮. Laboratory investigation of microelectronics-based stimulators for large-scale suprachoroidal transretinal stimulation (STS). Ohta J, Tokuda T, Kagawa K, Sugitani S, Taniyama M, Uehara A, Terasawa Y, Nakauchi K, Fujikado T, Tano Y. J Neural Eng. 査読有、2007 Mar;4(1):S85-91. ⑯. Threshold suprachoroidal-transretinal stimulation current resulting in retinal damage in rabbits. Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, Kusaka S, Ozawa M, Sakaguchi H, Ikuno Y, Kamei M, Tano Y. J Neural Eng. 査読有、2007 Mar;4(1):S50-7. ⑰. Bando H, Ikuno Y, Hori Y, Sayanagi K, Tano Y. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) pathways differently regulate retinal pigment epithelial cell-mediated collagen gel contraction. 査読有、Exp Eye Res. 2006;82:529-37.

[学会発表] (計 24 件)

1. Kitaguchi Y., Fujikado T., Kusaka S., Yamaguchi T., Hirohara Y., Mihashi T., Maeda N., Tano Y. : Photoreceptor Changes at One-Year Follow-Up of Titanium:Sapphire Laser Retinal Injury Observed With Flood-Illumination Adaptive Optics Fundus Camera. 2009 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. May3-7, 2009)  
 2. Shimojyo H., Fujikado T., Morimoto T., Okawa Y., Matsushita K., Kitaguti Y., Tano Y. : Effect of Transcorneal Electrical Stimulation(tes) in Patients With Traumatic Optic Neuropathy(ton) 2009 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. May3-7, 2009)  
 3. 中尾武史、松村永和、辻川元一、田野保雄、網膜色素変性モデルゼブラフィッシュにおける視細胞死の検討第113回日本眼科学会総会(東京 2009年4月16日~19日)  
 4. 西田健太郎、瓶井資弘、坂口裕和、

北口善之、不二門尚、田野保雄 : 脈絡膜上経網膜刺激において大脳皮質誘発電位に影響を与える因子. 第113回日本眼科学会総会(東京 2009年4月16日~19日)  
 5. Fujikado T., Okawa Y., Miyoshi T., Hirohara Y., Mihashi T., Tano Y. : Contribution of Retinal Ganglion Cells to Intrinsic Signals in Retinal Optical Imaging by Trans-Corneal Electrical Stimulation or by Light Stimulation. 2008 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. April 27 - May 1, 2008)  
 6. Kitaguchi Y., Fujikado T., Bessho K., Yamaguchi T., Nakazawa N., Hirohara Y., Mihashi T., Maeda N., Tano Y. : Reduced Photoreceptor Thickness Causes Blur of Photoreceptor Mosaic in the Image by Flood-illumination Adaptive Optics Fundus Camera. 2008 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. April 27 - May 1, 2008)  
 7. Mihashi T., Hirohara Y., Okawa Y., Miyoshi T., Fujikado T. : Repeatability of Intrinsic Optical Imaging of the Retina's Response to Optical and Electric Stimuli. 2008 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. April 27 - May 1, 2008)  
 8. Nishida K., Kamei M., Kondo M., Sakai T., Z. Du Y., Kitaguchi Y., Nakauchi K., Sakaguchi H., Fujikado T., Tano Y. : Suprachoroidal-Transretinal Stimulation (STS) Generates EEP in a Middle-Sized Animal Model of Retinal Degeneration. 2008 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. April 27 - May 1, 2008)  
 9. Sakaguchi H., Kamei M., Fujikado T., Yonezawa E., Ozawa M., Cecilia-Gonzalez C., Ustariz-Gonzalez O., Quiroz-Mercado H. & Tano Y. : Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrode (AV-DONE) for a Blind Patient With Retinitis Pigmentosa. 2008 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. April 27 - May 1, 2008)  
 10. 北口善之、不二門尚、別所建一郎、山口達夫、中澤直樹、広原陽子、三橋俊文、前田直之、田野保雄 : 補償光学眼底カメラの画像に残存収差および網膜形態が及ぼす影響. 第112回日本眼科学会総会(横浜 2008年4月17日~20日)  
 11. 近藤峰生、坂井隆夫、米今敬一、栗本幸英、子安俊行、宮田健太郎、西沢祐治、白倉治郎、不二門尚、田野保雄、寺崎浩子 : ロドプシントランスジェニックウサギ作成の試み. 第112回日本眼科学会総会(横浜 2008年4月17日~20日)  
 12. 下條裕史、不二門尚、森本 壮、松下賢治、大川賀孝、北口善之、田野保雄 : 外傷性視神経症 (TON) に対する経角膜電気刺激を用いた神経保護治療の検討. 第112回日本眼科学会総会(横浜 2008年4月17日~20日)  
 13. 西



田健太郎、瓶井資弘、坂口裕和、近藤峰生、不二門尚、田野保雄：中型動物における視細胞障害モデルの作成。第112回日本眼科学会総会（横浜 2008年4月17日～20日）

14. 不二門尚：Functional Imaging. 第112回日本眼科学会総会（横浜 2008年4月17日～20日）

15. Kitaguchi Y., Fujikado T., Bessho K., Yamaguchi T., Nakazawa N., Hirohara Y., Mihashi T., Maeda N., Tano Y.：Adaptive Optics Retinal Imaging in Rabbit Eyes. 2007 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. May 6- May 10, 2007)

16. Okawa Y., Fujikado T., Miyoshi T., Hirohara Y., Mihashi T., Tano Y.：Contribution of Retinal Ganglion Cell Activity to Intrinsic Signals. 2007 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. May 6- May 10, 2007)

17. Sakaguchi H., Yonezawa E., Kanda H., Ozawa M., Kamei M., Fujikado T., Ustariz-Gonzalez O., Solis-Vivanco A., Quiroz-Mercado H., Tano Y.：Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrode (AV-DONE) for a Patient with Retinitis Pigmentosa. 2007 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. May 6- May 10, 2007)

18. Sato T., Fujikado T., Matsushita K., Morimoto T., Kanda H., Harada T., Kusaka S., Tano Y.：The Effect of Electrical Stimulation on Cultured Retinal Müller Cells. 2007 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. May 6- May 10, 2007)

19. Sakaguchi H., Yonezawa E., Kanda H., Ozawa M., Kamei M., Fujikado T., Ustariz-Gonzalez O., Solis-Vivanco A., Quiroz-Mercado H., Tano Y.：Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrode for Patients with Retinitis Pigmentosa. 2007 ARVO Annual meeting (Fort Lauderdale. May 6- May 10, 2007)

20. 大川賀孝、不二門尚、三好智満、広原陽子、三橋俊文、田野保雄：網膜神経節細胞に起因する内因性信号。第111回日本眼科学会総会（大阪 2007年4月19日～22日）

21. 北口善之、不二門尚、別所健一郎、山口達夫、中澤直樹、広原陽子、三橋俊文、前田直之、田野保雄：有色家兎を用いた、補償光学眼底カメラの機能解析。第111回日本眼科学会総会（大阪 2007年4月19日～22日）

22. 佐藤達彦、不二門尚、松下賢治、森本 壮、神田寛行、田野保雄：培養 Müller 細胞に対する電気刺激の生理的、機能的影響。第111回日本眼科学会総会（大阪 2007年4月19日～22日）

23. 松下賢治、不二門尚、下條裕史、森本 壮、北口善之、大川賀孝、田野保雄：瞳孔反応による TON 患者に対する経角膜電気刺激治療の効果判定。第111回日本眼科学会総会（大阪 2007年4月19日～22日）

24. 森本 壮、不二門尚、三好智満、田野保雄：経角膜電気刺激の損傷網膜神経節細胞に対する生存促進効果の刺激条件による変化。第111回日本眼科学会総会（大阪 2007年4月19日～22日）

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：特許権

発明者：瓶井 資弘、坂口 裕和

権利者：(株)ニデック

種類：特願

番号：2010-031671

出願年月日：平成22年2月16日

国内外の別：国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田野 保雄 (TANO YASUO)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80093433

(H21年1月31日まで)

不二門 尚 (FUJIKADO TAKASHI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50243233

(H21年3月2日から)

### (2) 研究分担者

太田 淳 (OHTA JUN)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究所・教授

研究者番号：80304161

(H19→H20：連携研究者)

大路 正人 (OHJI MASAHITO)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90252650

(H19→H20：連携研究者)

瓶井 資弘 (KAMEI MOTOHIRO)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40281125

生野 恭司 (IKUNO YASUSHI)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：50294096

辻川 元一 (THUJIKAWA MOTOKAZU)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70419472

坂口 裕和 (SAKAGUCHI HIROKAZU)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80379172

澤井 元 (SAWAI HAJIME)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20202103

(H19→H20：連携研究者)