

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462677

研究課題名(和文) ミクログリア・マクロファージを用いた新規神経保護治療の探索的研究

研究課題名(英文) Exploratory study of novel neuroprotective treatment using microglia macrophages

研究代表者

丸山 和一 (Maruyama, Kazuichi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：10433244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障の病態は網膜神経節細胞(RGC)に対する視神経軸索流の障害によって起こるRGC死と考えられている。RGC死の過程で種々の炎症性または抗炎症性サイトカイン・ケモカインが関与することが明らかになっており、これらのサイトカイン・ケモカインは、ミクログリアやミュラー細胞または障害後に網膜内にリクルートされるマクロファージより産生されると考えられている。本研究では障害時のミクログリア・マクロファージの動態を観察した結果、RGC死に関連するのがマクロファージ、RGC死を抑制する神経保護効果のある細胞がミクログリアであることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The pathology of glaucoma is thought to be RGC death caused by obstruction of optic nerve axon flow to retinal ganglion cells (RGC). Various inflammatory or anti-inflammatory cytokines / chemokines are involved in the course of RGC death, and these cytokines / chemokines are produced from microglia, mueller cells or macrophages recruited into the retina after injury. It is thought that. In this study, we observed microglia / macrophage kinetics at the time of disorder, and it turned out that cells associated with RGC death were macrophages and those with neuroprotective effect to suppress RGC death were microglia.

研究分野：眼科学

キーワード：ミクログリア マクロファージ 緑内障

1. 研究開始当初の背景

緑内障は現在本国における失明原因第一位であり、本疾患に対する根本的な治療は無く、新たな視点から治療法を探索する必要がある。緑内障は視神経の軸索流障害が起こり、その結果網膜神経節細胞 (RGC) が障害されることが病態として知られている。これまで急性の網膜神経節細胞障害モデルとして考えられている神経挫滅モデルを使用し、RGC 障害時における、炎症細胞 (ミクログリア・マクロファージ) の動態・機能について観察した報告はいくつかある。しかし神経障害を抑制するような細胞がミクログリアであるのか、またはマクロファージであるのかを確認し、その結果より神経保護作用のある細胞を神経挫滅モデルに投与し細胞治療が可能かどうかを確認している報告はない。そのため、RGC 障害時に起こる炎症細胞の動態をさらに詳しく検索する必要がある。

2. 研究の目的

我々は緑内障動物モデルを用い RGC に対する視神経軸索流の障害によって起こる RGC 死について研究を行ってきた。RGC 死の過程で種々の炎症性または抗炎症性サイトカイン・ケモカインが関与することが明らかになっており、これらのサイトカイン・ケモカインは、ミクログリアやミューラー細胞または障害後に網膜内にリクルートされるマクロファージより産生されると考えられている。本研究では障害時のミクログリア・マクロファージの動態を観察し、種々の薬剤等による外部刺激にて活性化または不活化させる方法、RGC 死抑制効果作用のある細胞を次のように探索することを目的とした。

(1)ミクログリアの軸索流障害時の動態観察

(2)マクロファージの軸索流障害時の動態観察

(3)ミクログリア・マクロファージの炎症・抗炎症刺激後の動態観察と RGC との共培養における動態観察

(4)RGC 保護効果のあるマクロファージ・ミクログリアの移入実験

視神経軸索流障害モデルにおけるミクログリア・マクロファージの活動状態を観察すると、視神経軸索流障害後約 2 日後ではそれらの細胞がコントロールと比較すると視神経周囲に遊走していないが、軸索流障害後 5 日目では多くのミクログリア (Iba-1 陽性細胞) が視神経周囲に集積し、7 日目には最大数の数が認められる。RGC 数は軸索流の障害後 7 日目ではほぼ障害が最大量に達しており、ミクログリアの動態変化と負の相関を果たすことが我々の研究で確認することが出来た。またミクログリアは元来網膜内、特に網膜内層に存在し、神経軸索流障害後に網膜内を遊走し、RGC 層に到達する。そこで RGC を囲い込むような形態に変化していることも観察可能であった。このことからミクログリアは RGC 死に何らかの動きがある事が推察出来た。我々はミクログリアが RGC 細胞に対し

て細胞死を誘導するのか、または保護効果を有するのか未だに判断できていないため、ミクログリアの神経軸索流障害後の RGC に対する動態を詳細に検討することを本研究の第一目標とした。第二の目標として、マクロファージの軸索流障害後の働きについて検討した。ミクログリアと異なりマクロファージは障害部位に対してサイトカインまたはケモカインの濃度勾配により血流から組織内に遊走することが知られている。ミクログリアは既報の通りマクロファージと同様に組織に不要である物質の貪食などを行うが、ミクログリアは元来血流中には存在せず、組織内 (神経系) に存在し、組織内の貪食細胞と位置づけられている。我々はこれらの細胞の性質を利用し、血液中に存在するマクロファージを特異的に消失させる薬剤 (クロードロネート・リポソーム) を血中投与し、血中のマクロファージを減少後に、軸索流障害を起こし RGC 細胞死の経過を観察する研究を行った。この結果クロードロネート・リポソームを事前投与した群ではコントロール群と比較すると RGC 死が著明であり、マクロファージを除去すると RGC 死が著明になることが判明し、マクロファージは RGC 死抑制に働いている事が判明した。しかしマクロファージ・ミクログリア両者が RGC 死に対する働きが同様であるかどうかは本実験から判断出来ないため、ミクログリアに特異的に EGFP (enhanced green fluorescence protein) を発現している Iba-1GFP マウスを用いクロードロネート・リポソーム治療する同様の研究を行い、その機能の違いがあるかどうかを証明することを試みた。

第三の目標として、マクロファージまたはミクログリアの RGC 死に関する見識を深めるためにマクロファージまたはミクログリアの primary culture を行い、培養下で酸化ストレスに関連する因子である TNF-alpha, LPS (lipopolysaccharide), IFN-g (interferon-gamma) または TGF-beta (Transforming growth factor-beta) などで刺激し、神経保護作用のあるサイトカインやケモカインを産生する状態を探索した。すでに我々は上で述べたように酸化ストレスに重要なシグナル伝達物質である NF-kB 系路を活性化する薬剤・MAP-kinase 系路を活性化する薬剤、逆にこの両者を抑制する薬剤を用いてミクログリア・マクロファージを刺激することで、どの刺激が神経成長因子などの産生を促進するかどうかを検討した。その結果 TGF-beta 刺激によるマクロファージが神経成長因子の一つである BDNF の産生を促進することが判明した。この BDNF を産生するマクロファージまたはミクログリアと RGC を共培養することによって RGC の安定化・神経突起の促進、または BDNF を産生しないマクロファージまたはミクログリアと RGC を培養することで細胞死を誘導するかどうかを検

討しようと試みた。共培養で使用する RGC は生後 3 日目の Cy1-CFP マウス網膜から純化したものとした。RGC と共培養する細胞はとしてマクロファージ・ミクログリア以外にコントロールとしてプライマリーマウス網膜アストロサイトを使用した。

最終目標として、RGC と共培養した細胞の中で最も RGC の神経突起を促進または細胞死を抑制した細胞を用い細胞移入治療を行う事を目標とした。網膜は生体内においても容易に観察が可能である。特に現在臨床現場にて実際に用いている光干渉断層撮影検査機器(OCT)を用いることで、網膜内の種々の神経層まで観察が可能であるため、細胞移入後の網膜変化も生体で観察可能である。また移入する細胞を EGFP など で標識し、標識した細胞を観察することが可能な機器 (F10 NIDEK 社) を用いて実際の細胞動態を追跡することが可能であった。

本研究は現在まで存在しなかった緑内障への新しい治療発見の試みであり、ミクログリアまたはマクロファージを操作することにより新規治療法を開発できる可能性があった。

3. 研究の方法

平成 26 年度研究計画・方法について

(1)ミクログリアの視神経軸索障害時の動態観察について

我々は本研究において、ミクログリア特異的に green fluorescence protein(GFP)にて標識された Iba-1GFP マウスを (国立精神・神経センター高坂新一先生から共同研究にて供与していただいている) 使用した。Iba-1GFP マウスに対して緑内障モデルとして提唱されている視神経軸索流障害を施行した。軸索流障害後毎日 F10 にて網膜を観察・撮影しミクログリアの動態を検討した。

(2)マクロファージの視神経軸索障害時の動態観察について

上記と同様のモデルを用い、マクロファージの視神経軸索障害時の動態を観察した。ミクログリアが GFP で標識されているため、マクロファージを Cy3 にて染色し時間的・空間的に検証した。

次にミクログリアとマクロファージの炎症反応状態を確認するために種々のサイトカイン・ケモカイン抗体を用い染色し、炎症状態にあるのかどうかを観察した。

平成 27、28 年度研究計画・方法について

(3)我々は網膜内の細胞を選択的に採取し個々の細胞で種々の刺激を加えることが出来るため、細胞別にその機能を解析していた。我々はこの方法を用いミクログリアの種々の炎症・抗炎症刺激を加えることで神経成長因子など RGC の生存に有用なミクログリアの亜集団を見つけることを目的としていた。さらに我々はマクロファージを用いた同様の研究を施行した。マクロファージは 6-8 週齢 C57BL/6 マウス腹腔より回収した。誘導した

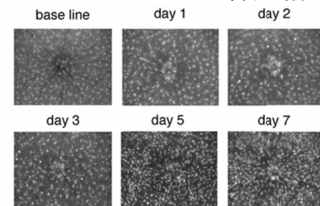
マクロファージをミクログリアと同様の刺激を加え、神経成長因子など RGC の生存に有用なマクロファージの亜集団を見つけることを目的とした。

本研究は、緑内障病態を免疫学的な見地から解明すると共に、その関与すると考えられる免疫担当細胞であるミクログリア・マクロファージを外部刺激 (サイトカインなど) で操作し、治療に介入させることで、現在まで全く考慮されていなかった新しい緑内障治療法を開発できる可能性がある。本研究にて得られた知見を元に、さらには適切な薬剤開発などに応用することも可能であると考えられる。

4. 研究成果

第一の目標であったミクログリアの神経軸

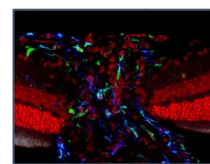
索流障害後の RGC に対する動態を詳細に検討について述べる。神経障害を行



ったあと、我々は F10 にて細胞動態を観察した。その結果 Iba-1GFP 細胞は時系列的に細胞が増加することが判明した。

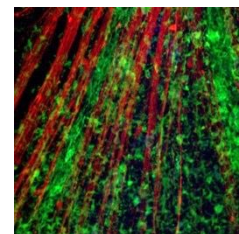
第 2 の目標であったマクロファージの軸索

流障害後の働きについて検討した結果、マクロファージやミクログリアの数はともに増加していた。



第 3、最終の目標であった細胞培養は、ミクログリアの細胞培養がうまく行かず行えなかったが、神経保護作用のある因子を RGC に adeno associate virus

を用いて感染させ強発現させ神経保護作用のある物質のある環境下で研究を行うことが出来た。その結果 brain derived neuro factor を強発現させた環境下で神



経挫滅を行った結果、障害された神経線維は太さを保ち、マクロファージは減少傾向でミクログリアが増加していることが判明した。このことより、ミクログリアは神経保護作用があり、逆にマクロファージは神経障害作用があることが間接的であるが判明した。

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 20 件)

1. Maruyama K, Inaba T, Tamada T, Nakazawa T. Vitreous lavage fluid and bronchoalveolar lavage fluid have equal diagnostic value in sarcoidosis. Medicine (Baltimore) 2016 Dec;95(49):doi DOI: 10.1097/MD.0000000000005531 査読有

2. Yamanari M, Tsuda S, Kokubun T, Shiga

- Y, Omodaka K, Aizawa N, Yokoyama Y, Himori N, Kunimatsu-Sanuki S, Maruyama K, Kunikata H, Nakazawa T. Erratum: Estimation of Jones matrix, birefringence and entropy using Cloude-Pottier decomposition in polarization-sensitive optical coherence tomography: erratum. *Biomed Opt Express* 2016 Oct 18;7(11):4636-4638. 査読有
3. Takada N, Omodaka K, Kikawa T, Takagi A, Matsumoto A, Yokoyama Y, Shiga Y, Maruyama K, Takahashi H, Akiba M, Nakazawa T. OCT-Based Quantification and Classification of Optic Disc Structure in Glaucoma Patients. *PLoS One*. 2016 Aug 24;11(8): doi: 10.1371. 査読有
 4. Kokubun T, Kunikata H, Tsuda S, Himori N, Maruyama K, Nakazawa T. Quantification of the filtering bleb's structure with anterior segment optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Aug 44(6):446-54. 査読有
 5. Yamanari M, Tsuda S, Kokubun T, Shiga Y, Omodaka K, Aizawa N, Yokoyama Y, Himori N, Kunimatsu-Sanuki S, Maruyama K, Kunikata H, Nakazawa T. Estimation of Jones matrix, birefringence and entropy using Cloude-Pottier decomposition in polarization-sensitive optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2016 Aug 19;7(9):3551-3573. 査読有
 6. Yukita M, Omodaka K, Machida S, Yasuda M, Sato K, Maruyama K, Nishiguchi KM, Nakazawa T. Brimonidine Enhances the Electrophysiological Response of Retinal Ganglion Cells through the Trk-MAPK/ERK and PI3K Pathways in Axotomized Eyes. *Curr Eye Res*. 2016 Jun 17:1-9. 査読有
 7. Sato K, Nishiguchi KM, Maruyama K, Moritoh S, Fujita K, Ikuta Y, Kasai H, Nakazawa T. Topical ocular dexamethasone decreases intraocular pressure and body weight in rats. *J Negat Results Biomed*. 2016 Mar 12;15:5 査読有
 8. Omodaka K, Takahashi S, Matsumoto A, Maekawa S, Kikawa T, Himori N, Takahashi H, Maruyama K, Kunikata H, Akiba M, Nakazawa T. Clinical Factors Associated with Lamina Cribrosa Thickness in Patients with Glaucoma, as Measured with Swept Source Optical Coherence Tomography. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4): doi: 10.1371. 査読有
 9. Himori N, Kunikata H, Shiga Y, Omodaka K, Maruyama K, Takahashi H, Nakazawa T. The association between systemic oxidative stress and ocular blood flow in patients with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Feb ;254(2):333-41 査読有
 10. Maruyama K, Kunikata H, Sugita S, Mochizuki M, Ichinohasama R, Nakazawa T. First case of primary intraocular natural killer t-cell lymphoma. *BMC Ophthalmol*. 2015 Nov 19;15(1):169 査読有
 11. Shiga Y, Sato M, Maruyama K, Takayama S, Omodaka K, Himori N, Kunikata H, Nakazawa T. Assessment of Short-Term Changes in Optic Nerve Head Hemodynamics in Hyperoxic Conditions with Laser Speckle Flowgraphy. *Curr Eye Res*. 2015 Oct;40(10):1055-62 査読有
 12. Heindl LM, Kaser-Eichberger A, Schlereth SL, Bock F, Regenfuss B, Reitsamer HA, McMenamin P, Luttj G, Maruyama K, Chen L, Dana R, Kerjaschki D, Alitalo K, De Stefano ME, Junghans BM, Schroedl F, Cursiefen C. Sufficient Evidence for Lymphatics in the Developing and Adult Human Choroid? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct 1; 56(11):6709-10 査読有
 13. dachi H, Tominaga H, Maruyama Y, Yoneda K, Maruyama K, Yoshii K, Kinoshita S, Nakano M, Tashiro K. Stage-specific reference genes significant for quantitative PCR during mouse retinal development. *Genes Cells*. 2015 Aug;20(8):625-35 査読有
 14. Yokoyama Y, Maruyama K, Konno H, Hashimoto S, Takahashi M, Kayaba H, Kokubun T, Nakazawa T. Characteristics of patients with primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma at a university hospital: a cross-sectional retrospective study. *BMC Res Notes*. 2015 Aug; 19;8:360 査読有
 15. Omodaka K, Yokoyama Y, Shiga Y, Inoue M, Takahashi S, Tsuda S, Maruyama K, Nakazawa T. Topographical correlation between macular layer thickness and clockwise circumpapillary retinal nerve fiber layer sectors in patients with normal tension glaucoma. *Curr Eye Res* 2015 Jul;40(7):744-51 査読有
 16. Yasuda M, Shimura M, Kunikata H,

- Kanazawa H, Yasuda K, Tanaka Y, Konno H, Takahashi M, Kokubun T, Maruyama K, Sato N, Kakizaki M, Sato M, Tsuji I, Miyata T, Nakazawa T. Relationship of Skin Autofluorescence to Severity of Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Current eye research*, 2015 Mar;40(3):338-45. 査読有
17. Yukita M, Machida S, Nishiguchi KM, Tsuda S, Yokoyama Y, Yasuda M, Maruyama K, Nakazawa T. Molecular, anatomical and functional changes in the retinal ganglion cells after optic nerve crush in mice. *Doc Ophthalmol* 2015 Apr;130(2):149-56. 査読有
18. Omodaka K, Horii T, Takahashi S, Kikawa T, Matsumoto A, Shiga Y, Maruyama K, Yuasa T, Akiba M, Nakazawa T. 3D Evaluation of the Lamina Cribrosa with Swept-Source Optical Coherence Tomography in Normal Tension Glaucoma. *PLoS One* 2015 Apr15;10(4):doi: 10.1371 査読有
19. Yamanari M, Tsuda S, Kokubun T, Shiga Y, Omodaka K, Yokoyama Y, Himori N, Ryu M, Kunimatsu-Sanuki S, Takahashi H, Maruyama K, Kunikata H, Nakazawa T. Fiber-based polarization-sensitive OCT for birefringence imaging of the anterior eye segment. *Biomed Opt Express* 2015 Jan 8;6(2):369-89 査読有
20. Shiga Y, Sato M, Maruyama K, Takayama S, Omodaka K, Himori N, Kunikata H, Nakazawa T. Assessment of Short-Term Changes in Optic Nerve Head Hemodynamics in Hyperoxic Conditions with Laser Speckle Flowgraphy. *Curr Eye Res* 2015 40(10):1055-62 査読有
- [学会発表](計 27 件)
1. Japan Korea Hong Kong Joint Ophthalmology Conference, Hong Kong, China (2016 年 11 月 22 日)(講演)
The index for recurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease Maruyama K,
2. 第 70 回 日本臨床眼科学会 京都 京都国際会議場(2016 年 11 月 3 日~11 月 6 日)
【一般講演】
再発型 Vogt-小柳-原田病におけるシクロスポリンの有用性 丸山和一、野口彩、中澤徹
3. ICER2016 第 22 回国際眼研究学会 Tokyo, Japan (2016 年 9 月 29 日)(講演)
The Effect of Podoplanin Inhibition on Lymphangiogenesis under Pathological Conditions Maruyama K
- 第 27 回 日本緑内障学会(横浜 パシフィコ横浜)(2016 年 9 月 16 日~9 月 19 日)
【一般講演】
4. 緑内障患者の前房水中サイトカインのプロファイルの検討 國分太貴、津田聡、國方彦志、横山悠、面高宗子、檜森紀子、国松志保、丸山和一、中澤徹
5. フラボノイドによる網膜興奮毒性障害モデルに対する神経保護作用 前川重人、佐藤孝太、村山奈美枝、藤田幸輔、西口康二、大学玲子、丸山和一、志賀由己浩、面高宗子、中澤徹
6. 線維柱体切除術を施行したポスターシユロスマン症候群の術後経過とサイトメガロウィルス感染の関連について 西川将平、丸山和一、相澤奈帆子、中澤徹
フォーサム 2016 東京 2016 年 7 月 1 日~7 月 3 日 京王プラザホテル 東京
【シンポジウム】
7. サルコイドーシス患者の硝子体液サンプルを用いた診断有用性と安全性について 丸山和一
- 3rd Asia-Pacific Glaucoma Congress (APGC), Chinghai, Thai (2016 年 6 月 14 日~6 月 16 日)【ポスター】
8. Shohei Nishikawa, Maruyama K, N. Aizawa, T. Nakazawa: Prognostic factors after surgical treatment for Posner-Schlossman syndrome. ARVO 2016 Seattle, USA (2016 年 5 月 1 日~5 月 5 日)(ポスター)
9. Kazuko Omodaka, S. Takahashi, A. Masumoto, A. Maekawa, S. Suzuki, Y. Shiga, T. Kikawa, K. Maruyama, M. Akiba, T. Nakazawa: Lamina cribrosa thinning in glaucoma and associated factors.
10. Naoki Kiyota, Y. Shiga, M. Sato, S. Maekawa, K. Omodaka, K. Maruyama, H. Takahashi, H. Kunikata, T. Nakazawa: The effect of Systemic hyperoxia on Optic Nerve Head Blood Flow in Glaucoma.
- 第 120 回日本眼科学会総会(仙台 仙台国際会議場)(2016 年 4 月 7 日~4 月 10 日)
【モーニングセミナー】
11. アレルギー性結膜炎患者のための治療最前線 丸山和一
【一般講演】
12. 緑内障進行判定における OCT 黄斑部セクター解析の有用性 面高宗子、大内順子、佐藤はる香、木川勉、志賀由己浩、横山悠、松本朗子、丸山和一、秋葉正博、中澤徹
13. 緑内障眼における酸素吸入時の視神経乳頭血流動態 清田直樹、志賀由己浩、鈴木詩織、佐藤茉莉華、高田菜穂子、前川重人、面高宗子、丸山和一、高橋秀肇、

- 國方彦志、中澤徹
14. 緑内障背景因子と SS-OCT 視神経乳頭形状パラメータによる乳頭形状自動分類
高田菜穂子、面高宗子、横山悠、鎌田泰彰、木川勉、松本朗子、丸山和一、秋葉正博、中澤徹
 15. 濾過細胞観察における OCT 減衰係数画像の有用性の検討 國分大貴、津田聡、山成正宏、國方彦志、面高宗子、横山悠、檜森紀子、国松志保、丸山和一、中澤徹
 16. 篩状板厚と緑内障パラメータの関連について 前川重人、面高宗子、高橋世理、鈴木詩織、松本朗子、木川勉、志賀由己浩、横山悠、丸山和一、秋葉正博、中澤徹
 17. 眼悪性黒色腫におけるポドプラニンの発現 丸山和一、臼井嘉彦、加藤幸成、永井毅、長尾俊孝、後藤浩、中澤徹
 18. 東北大学病院における Multiplex PCR による病原体の検索とその有用性について 針谷威寛、丸山和一、杉田直、横倉俊二、外丸靖浩、清水則夫、中澤徹
第 69 回 日本臨床眼科学会、名古屋 名古屋国際会議場 2015 年 10 月 22 日～10 月 25 日
【シンポジウム】
 19. 丸山和一：診断的硝子体手術
【モーニングセミナー】
丸山和一：原田病におけるフレア値と炎症遷延
【ランチョンセミナー】
 20. 丸山和一：ぶどう膜炎に対する硝子体手術は有益であるか？
【一般講演】
 21. 丸山和一、清水愛、志賀由己浩、横山悠、西口康二、國方彦志、中澤徹：遷延型原田病へ進展する指標となる バイオマーカーの探索
第 26 回 日本緑内障学会、名古屋 ウィンク愛知 2015 年 09 月 11 日～13 日
【一般講演】
 22. 丸山和一：免疫抑制療法併用毛様体扁平部型バルベルトシャント手術について
【ポスター】
 23. 檜森紀子、志賀由己浩、面高宗子、相澤奈帆子、丸山和一、國方彦志、中澤徹：正常眼圧緑内障患者における酸化ストレスと視神経乳頭循環との関連
 24. International Symposiums European Association for Vision and Eye Research, Nice France 2015 年 10 月 7～10 日
Maruyama K T. He CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis.
 25. Joint conference in Sendai ,Sendai 2015 年 8 月 5 日～6 日
Maruyama K. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of corneal infectious diseases.

ARVO 2015 Denver, USA 2015 年 5 月 3 日～7 日

【ポスター】

26. Maruyama K, Shimizu A, Shiga Y, Nishiguchi K, Kunikata H, Nakazawa T
A new index of advanced medication need in Vogt-Koyanagi-Harada disease.
27. Inoue M, Himori N, Takeshita T, Aizawa N, Omodaka K, Shiga Y, Maruyama K, Nishiguchi N, Nakazawa T
LSFG-measured reduction of temporal optic disc circulation in ADOA patients.

【図書】(計 5 件)

1. 特集 2 眼疾患における ROCK 阻害薬の可能性 5, ROCK 阻害薬と神経保護効果
医薬ジャーナル Vol. 52 No. 6 121-125
2016 年 6 月 丸山和一
2. 特集 2 眼の先制医療 眼のサルコイドーシス あたらしい眼科 33 (4) : 535-541 2016 年 4 月 丸山和一
3. 眼科疾患 最新の治療 2016-2018
Posner Schlossman 症候群 173 2016 年 3 月 丸山和一
4. 一目でわかる眼疾患の見分け方 角結膜疾患、第 2 章 緑内障 ぶどう膜炎にともなう続発緑内障 178 メジカルビュー社 2016 年 3 月 丸山和一
5. 眼の免疫学 角膜の血管・リンパ管抑制のメカニズムと骨髄細胞 週間 医学のあゆみ Vol. 256 No. 13 1255-1258 2016 年 3 月 丸山和一

【産業財産権】

なし

出願状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸山和一 (Maruyama, Kazuichi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号 : 10433244