

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 生理活性因子の情報制御システムに基づく革新的な医薬品の創出
(英語) A Novel Approach to Drug Discovery through Receptor Activity Modification

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学系研究科 循環病態学教室 新藤 隆行
所属 役職 氏名： (英語) Department of Cardiovascular Research,
Shinshu University Graduate School of Medicine, Professor, Takayuki
Shindo

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) RAMP を標的とした創薬研究
開発課題名： (英語) Drug Discovery Research Targeting on RAMP

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

AM-RAMP2 システムの血管保護作用

アドレノメデュリン(AM)は、血管拡張作用に留まらず、多彩な生理活性を有するペプチド因子である。我々はこれまで、AM および AM 受容体活性調節タンパク RAMP2 のホモノックアウトマウス(-/-)が、共に血管の発生異常により胎性中期に致死となること、さらに血管内皮細胞特異的RAMP2-/-も、その多くが血管の構造異常と全身性浮腫により出生直前に致死となることから、AM-RAMP2系が血管の発生、特に血管内皮細胞の分化に必須の因子であることを明らかとした。一方、成体の血管における AM-RAMP2 系の意義の詳細は不明である。本年度の研究では、RAMP2

遺伝子改変マウスを用いて Wire injury model を作成し、AM-RAMP2 系の病態生理学的意義を検討した。

まず、成体が得られる RAMP2 ヘテロノックアウトマウス(RAMP2^{+/-})を用いて、大腿動脈に Wire injury を行い、新生内膜形成を検討した。4週間後、RAMP2^{+/-}では野生型マウス(WT)に比較して、有意に新生内膜形成が亢進し、再内皮化の抑制、平滑筋増殖の亢進、新生内膜、外膜のマクロファージ浸潤亢進、炎症性サイトカインや酸化ストレスレベルの亢進を認めた。次に、成体において血管内皮細胞 RAMP2 欠損を誘導することができる、誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2^{-/-}マウス(DI-E-RAMP2^{-/-})を作成して同様の検討を行ったところ、新生内膜形成の著明な亢進が確認された。さらに、骨髄由来幹細胞の関与を検討するため、骨髄移植(BMT)を行なったところ、RAMP2^{+/-}から WT に BMT を行なったマウスでは、RAMP2^{+/-}と同等の新生内膜形成が認められた。

以上から、AM-RAMP2 系は、血管内皮再生作用、抗炎症作用、抗酸化ストレス作用により新生内膜形成を抑制すること、さらにこうした血管保護作用には骨髄由来血管前駆細胞の関与が示唆された。

AM-RAMP2 システムの網膜血管新生における意義

AM は低酸素刺激により発現亢進する。しかし AM-RAMP2 系の網膜血管新生における病態生理学的意義は不明であった。本年度の研究では、AM および RAMP2 ヘテロノックアウトマウス(AM^{+/-}, RAMP2^{+/-})を用いて酸素誘導網膜症(OIR)モデルを作成し、AM-RAMP2 系の網膜血管新生における意義を検討した。AM^{+/-}では、無血管領域や低酸素領域が減少し、病的新生血管が抑制され、低酸素による VEGF や eNOS 発現亢進が抑制されていた。*in vitro* においても AM の網膜血管内皮細胞に対する増殖・遊走作用が示された。一方、薬剤誘導性血管内皮細胞特異的 RAMP2^{-/-}マウス(DI-E-RAMP2^{-/-})を用いることで、発達段階の網膜血管新生においても、AM-RAMP2 系が重要であることを明らかとした。さらに OIR モデルにおいて、AM 抗体の硝子体内投与が病的血管新生を抑制することが明らかとなった。

本研究により AM-RAMP2 系は、病的・生理的網膜血管新生の双方に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。AM-RAMP2 系は、網膜血管新生をきたす眼疾患において新たな治療標的となることが期待される。

AM-RAMP2 系を標的とした治療薬開発

生体内生理活性因子は、生体の恒常性維持のための情報伝達因子として、細胞・臓器間の相互連携において中心的役割を果たしている。一方で、情報の受信側の細胞・臓器では、生理活性因子の情報を処理する情報制御システムが存在する。本研究では、生理活性因子の情報制御システムである AM-RAMP システムによる生体の恒常性維持機構と、ストレス応答障害から引き起こされる疾患発症のメカニズムを解明し、その研究成果を生活習慣病などに対する創薬に展開している。

Vasoprotective activities of the AM-RAMP2 system in endothelial cells

Neointimal hyperplasia is the primary lesion underlying atherosclerosis and restenosis after coronary intervention. We previously described the essential angiogenic function of the adrenomedullin (AM)-receptor activity-modifying protein 2 (RAMP2) system. In the present study, we assessed the vasoprotective actions of the endogenous AM-RAMP2 system using a wire-induced vascular injury model. We found that neointima formation and vascular smooth muscle cell proliferation were enhanced in RAMP2^{+/-} mice. The injured vessels from RAMP2^{+/-} mice showed greater macrophage infiltration, inflammatory cytokine expression and oxidative stress than vessels from wild-type mice, and less

re-endothelialization. Following endothelial cell-specific RAMP2 deletion in drug-inducible endothelial cell-specific RAMP2^{-/-} (DI-E-RAMP2^{-/-}) mice, we observed markedly greater neointima formation than in control mice. In addition, neointima formation following vessel injury was also enhanced in mice receiving bone marrow transplants from RAMP2^{+/-} or DI-E-RAMP2^{-/-} mice, indicating that bone marrow-derived cells contributed to the enhanced neointima formation. Finally, we found that the AM-RAMP2 system augmented proliferation and migration of endothelial progenitor cells. These results demonstrate that the AM-RAMP2 system exerts crucial vasoprotective effects following vascular injury and could be a novel therapeutic target for treatment of vascular diseases.

AM-RAMP2 system in retinal angiogenesis

AM expression is strongly induced by ischemia; however, its role in retinal angiogenesis remains unknown. We analyzed oxygen-induced retinopathy (OIR) model using heterozygous AM and RAMP2 knockout mice (AM^{+/-} and RAMP^{+/-}, respectively). AM^{+/-} showed smaller avascular region and low oxygen region compared with wild-type mice. In AM^{+/-}, pathological neovascularization and hypoxia-induced expression of VEGF and eNOS were suppressed. In addition, proliferation and migration effects of AM on retinal endothelial cells were confirmed *in vitro*. Next, we studied retinal angiogenesis during developmental stages using drug-inducible endothelial cell-specific RAMP2 knockout mice (DI-E-RAMP2^{-/-}). DI-E-RAMP2^{-/-} showed abnormal retinal vascular pattern in early developmental stages. Finally, we revealed intravitreal injection of anti-AM antibody reduced pathological retinal angiogenesis in OIR model. The AM-RAMP2 system is crucially involved in pathological/physiological retinal angiogenesis under hypoxic condition and in development stages. AM and its receptor system are potential new therapeutic targets for controlling pathological retinal angiogenesis in ocular diseases.

Drug Discovery research targeting on AM-RAMP2 system

Bioactive humoral molecules play central roles in the regulation of homeostasis as the method for communication by cells and organs. On the other hand, cells and organs have control system for the information transmitted by the bioactive molecules. We studying the mechanism of vascular homeostasis regulated by AM-RAMP2 system. We will apply the research results to the drug discovery for lifestyle-related diseases.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 9件、国際誌 2件)

1. Tanaka M, Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Liu T, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Owa S, Yamauchi A, Igarashi K, Taniguchi S, Shindo T.

The endothelial adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular integrity and suppresses tumor metastasis.

Cardiovasc Res. 111(4):398-409. 2016.

2. Yoshizawa T1, Takizawa S, Shimada S, Tokudome T, Shindo T, Matsumoto K.
Effects of adrenomedullin on doxorubicin-induced cardiac damage in mice.
Biol Pharm Bull. 39(5):737-46. 2016.
3. Iesato Y, Yuda K, Chong K.T.Y, Xue T, Murata T, Shindo T, Yanagi Y.
Adrenomedullin: potential therapeutic target for retinochoroidal disease.
Prog Retin Eye Res. 52:112-29. 2016.
4. Sakurai T, Kamiyoshi A, Kawate H, Mori C, Watanabe S, Tanaka M, Uetake R, Sato M, Shindo T.
A non-inheritable maternal Cas9-based multiple-gene editing system in mice.
Sci Rep. 2016 Jan 28;6:20011. 20011. doi: 10.1038/srep20011.
5. Ayuzawa N, Nagase M, Ueda K, Nishimoto M, Kawarazaki W, Marumo T, Aiba A, Sakurai T, Shindo T, Fujita T.
Rac1-mediated activation of mineralocorticoid receptor in pressure overload-induced cardiac injury.
Hypertension. 67(1):99-106. 2016.
6. Tokudome T, Kishimoto I, Shindo T, Kawakami H, Koyama T, Otani K, Nishimura H, Miyazato M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K.
Importance of endogenous atrial and brain natriuretic peptides in murine embryonic vascular and organ development.
Endocrinology. 157(1):358-67. 2016.
7. Uemura T, Mori T, Kurihara T, Kawase S, Koike R, Satoga M, Cao X, Li X, Yanagawa T, Sakurai T, Shindo T, Tabuchi K.
Fluorescent protein tagging of endogenous protein in brain neurons using CRISPR/Cas9-mediated knock-in and in utero electroporation techniques.
Sci Rep. 2016 Oct 26;6:35861. doi: 10.1038/srep35861.
8. Liu T, Kamiyoshi A, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Yang L, Tanaka M, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T.
Endogenous calcitonin gene-related peptide regulates lipid metabolism and energy homeostasis in male mice.
Endocrinology 2017. doi: 10.1210/en.2016-1510
9. Xian X, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Tanaka M, Koyama T, Kawate H, Yang L, Liu T, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T.
Vasoprotective activities of the adrenomedullin-RAMP2 system in endothelial cells.
Endocrinology 2017. doi: 10.1210/en.2016-1531

10. 山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、翟留玉、平林一貴、大和慎治、戴昆、崔南奇、劉騰、五十嵐恭子、新藤隆行
アドレノメデュリンは、複数の受容体システム“AM1R,AM2R”を介し、血管・リンパ管の分化と脈管系恒常性を制御する
血管 39(3):101-106. 2016

11. 新藤隆行、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、田中愛、小山晃英
抗腫瘍血管新生療法の新展開 アドレノメデュリン-RAMP2 シグナル
細胞工学 35(1):33-38. 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 2016年4月21日-23日
第89回日本内分泌学会 名古屋 口頭
アドレノメデュリンは RAMP2-3 機能分化により、血管-リンパ管恒常性を制御する
山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、翟留玉、平林一貴、大和慎治、戴昆、崔南奇、劉騰、五十嵐恭子、新藤隆行

2. 2016年4月21日-23日
第89回日本内分泌学会 名古屋 ポスター
アドレノメデュリン-RAMP2 システムは、褐色脂肪細胞の細胞分化とエネルギー代謝を制御する
神吉昭子、桜井敬之、新藤優佳、河手久香、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、翟留玉、平林一貴、大和慎治、戴昆、崔南奇、劉騰、五十嵐恭子、山内啓弘、新藤隆行

3. 2016年4月21日-23日
第89回日本内分泌学会 名古屋 口頭
カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)は、白色脂肪組織の脂肪分解を抑制する
劉甜、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、羨鮮、今井章、翟留玉、平林一貴、大和慎治、戴昆、崔南奇、劉騰、五十嵐恭子、山内啓弘、新藤隆行

4. 2016年7月14日-16日
第34回内分泌代謝学サマーセミナー 福岡 ポスター
急性および慢性脳虚血におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の病態生理学的意義
翟留玉、五十嵐恭子、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、山内啓弘、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、平林一貴、戴昆、崔南奇、劉騰、谷村圭哉、新藤隆行

5. 2016年7月14日-16日
第34回内分泌代謝学サマーセミナー 福岡 ポスター
アドレノメデュリン受容体システムの機能分化による血管・リンパ管の恒常性制御
山内啓弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、翟留玉、平林一貴、戴昆、崔南奇、劉騰、谷村圭哉、新藤隆行

6. 2016年9月6-7日

第1回日本ゲノム編集学会 広島 ポスター

A multiple-gene modified mouse production by using maternal Cas9 in the zygotes prepared from transgenic mice systemically expressing Cas9

Sakurai T, Kamiyoshi A, Kawate H, Mori C, Watanabe S, Sato M, Shindo T

7. 2016年10月2日 第39回日本高血圧学会 仙台 教育講演 口頭

ゲノム編集のテクニックを使った遺伝子改変モデル動物の作製

新藤隆行

8. 2016年11月6日 第3回日本サルコペニアフレイル研究会 名古屋 ポスター

プラセンタ製剤はサルコペニアおよび心臓カヘキシアを抑制する

山内啓弘、平野栄一、宮崎博之、山口俊平、神吉昭子、河手久香、新藤隆行

9. 2016年12月8-10日 The 24th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization/The 14th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology 長崎 口頭

Adrenomedullin-RAMP2 system inhibits the endothelial-mesenchymal transition and formation of pre-metastatic niche by maintaining vascular integrity

Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Cui N, Liu T, Tanimura K, Wei Y, Yamauchi A, Shindo T.

10. 2016年12月16-17日 第20回日本心血管内分泌代謝学会 東京 ポスター

低酸素および炎症惹起性眼内血管新生病において、アドレノメデュリン-RAMP2系は相反する意義を有する

今井章、平林一貴、家里康弘、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、村田敏規、新藤隆行

11. 2016年12月16-17日 第20回日本心血管内分泌代謝学会 東京 ポスター

急性および慢性脳虚血において、内因性カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)は神経細胞保護に働く

Zhai Liuyu, 桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、戴昆、崔南奇、山内啓弘、新藤隆行

12. 2016年12月16-17日 第33回国際心臓研究学会日本部会(ISHR2016) 東京 口頭

Adrenomedullin-RAMP2 system inhibits the endothelial to mesenchymal transition (EndMT) and formation of pre-metastatic niche by maintaining vascular integrity

Tanaka M, Sakurai T, Kamiyoshi A, Shindo T.

13. 2017年2月10日 第46回日本心脈管作動物質学会 沖縄 ポスター

脳虚血において、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)は、神経障害と血管性認知症の進展を抑制する

翟留玉、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、田中愛、劉甜、羨鮮、今井章、平林一貴、戴昆、谷村圭哉、劉騰、崔南奇、魏陽璇、山内啓弘、五十嵐恭子、新藤隆行

14. 2017年2月11日 第46回 日本心脈管作動物質学会 沖縄 口頭
アドレノメデュリン-RAMP2系は、EndMTと転移前土壌形成を抑制し、癌転移を抑制する
田中愛、小山晃英、桜井敬之、神吉昭子、新藤優佳、河手久香、劉甜、羨鮮、今井章、翟留玉、平林一貴、載昆、谷村圭哉、劉騰、崔南奇、魏陽璇、山内啓弘、新藤隆行
15. 2017年2月17日 Laennec at the era of Post Viral Hepatitis 上海 口頭
Placental extract ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) though its protective effects on endothelial cells
Shindo T.
16. 2017年2月18日 Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL) 2017 上海 ポスター
Placental extract ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) though its protective effects on endothelial cells.
Shindo T, Yamauchi A, Sakurai T, Kamiyoshi A, Yamaguchi S, Miyazaki H, Hirano E, Kaku T
17. 2017年3月19日 第81回日本循環器学会 金沢 口頭
Endogenous calcitonin gene-related peptide (CGRP) suppresses nerve injuries and progression of vascular dementia
Zhai L, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Liu T, Xian X, Imai A, Hirabayashi K, Dai K, Cui N, Tanimura K, Liu T, Wei Y, Shindo T.
18. 2017年3月19日 第81回日本循環器学会 金沢 ポスター
Adrenomedullin suppresses VEGF-induced vascular endothelial hyperpermeability, inflammation and progression of diabetic macular edema.
Imai A, Toriyama Y, Iesato Y, Hirabayashi K, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate K, Tanaka M, Liu T, Xian X, Zhai L, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Wei Y, Yamauchi A, Murata T, Shindo T.
19. 2017年3月19日 第81回日本循環器学会 金沢 ポスター
Endogenous calcitonin gene-related peptide regulates lipid metabolism and energy homeostasis in vivo.
Liu T, Kamiyoshi A, Sakurai T, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Tanaka M, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Wei Y, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T.
20. 2017年3月19日 第81回日本循環器学会 金沢 ポスター
Vasoprotective activities of the adrenomedullin-RAMP2 system in endothelial cells.
Xian X, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Tanaka M, Koyama T, Kawate H, Liu T, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Dai K, Tanimura K, Liu T, Cui N, Wei Y, Igarashi K, Yamauchi A, Shindo T.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 毎月第1、第3土曜日

一般公開研究室ツアー

日本科学未来館 新藤プロジェクト見学ツアー

新藤隆行

2. 2016年7月30日、31日

一般公開研究棟ツアー

日本科学未来館 Miraikan オープンラボラボ 2016 夏

次世代疾患モデルマウスプロジェクト

新藤隆行

3. 2016年10月29日、30日

一般公開研究棟ツアー

日本科学未来館 Miraikan オープンラボラボ 2016 秋

次世代疾患モデルマウスプロジェクト

新藤隆行

4. 2017年1月21日

一般公開研究ワークショップ

日本科学未来館 ガン実験ワークショップ

ネズミで探る?! ガンのしくみ ～細胞観察から読み解こう～

新藤隆行

(4) 特許出願

該当ありません。

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 生理活性因子の情報制御システムに基づく革新的な医薬品の創出

(英語) A Novel Approach to Drug Discovery through Receptor Activity Modification

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) RAMP 結合低分子化合物の作成

開発課題名：(英語) Development of RAMP-binding chemical compounds

研究開発分担者 (日本語) 横山構造生物学研究室 上席研究員 横山茂之

所属 役職 氏名：(英語) RIKEN Structural Biology Laboratory, Distinguished Senior Scientist, Shigeyuki Yokoyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：信州大学大学院・医学系研究科・新藤隆行 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Terada, T., Kusano, S., Matsuda, T., Shirouzu, M. and Yokoyama, S., "Cell-Free Protein Production for Structural Biology", Advanced Methods in Structural Biology, (eds.) Toshiya Senda, Katsumi Maenaka, 83-102 Springer Japan (2016).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当ありません。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当ありません。

(4) 特許出願
該当ありません。

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 生理活性因子の情報制御システムに基づく革新的な医薬品の創出
(英語) A Novel Approach to Drug Discovery through Receptor Activity Modification

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) RAMP を標的とした眼内病変の治療

開発課題名： (英語) Novel Therapeutic Approaches for Eye Diseases Targeting on RAMP

研究開発分担者 (日本語) 医学部 眼科学教室 村田 敏規

所属 役職 氏名： (英語) Department of Ophthalmology,
Shinshu University School of Medicine, Professor, Toshinori Murata

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：信州大学大学院医学系研究科 循環病態学教室 新藤隆行 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 6件）

1. Iesato Y, Yuda K, Chong K.T.Y, Xue T, Murata T, Shindo T, Yanagi Y.

Adrenomedullin: potential therapeutic target for retinochoroidal disease.

Prog Retin Eye Res. 52:112-29. 2016.

2. 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. 2017 Feb 23. doi: 10.1097/IAE.0000000000001558.

3. 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. 2016 Nov 8. doi: 10.1097/IAE.0000000000001388.

4. Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, Imai A, Hirabayashi K, Nagaoka T, Takamura Y, Sugimoto M, Murata T.

Effect of leaking perifoveal microaneurysms on resolution of diabetic macular edema treated by combination therapy using anti-vascular endothelial growth factor and short pulse focal/grid laser photocoagulation.

Jpn J Ophthalmol. 2017 Jan;61(1):51-60.

5. Tokimitsu M, Murata M, Toriyama Y, Hirano T, Iesato Y, Murata T.

Delineation of capillary dropout in the deep retinal capillary plexus using optical coherence tomography angiography in a patient with Purtscher's retinopathy exhibiting normal fluorescein angiography findings: a case report.

BMC Ophthalmol. 2016 Jul 19;16:113.

6. Iesato Y, Imai A, Hirano T, Toriyama Y, Murata T.

Effect of leaking capillaries and microaneurysms in the perifoveal capillary network on resolution of macular edema by anti-vascular endothelial growth factor treatment.

Jpn J Ophthalmol. 2016 Mar;60(2):86-94.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当ありません。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当ありません。

(4) 特許出願
該当ありません。