

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

建立兔胚胎幹細胞治療糖尿病誘發眼睛相關疾病之動物模式 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 99-2313-B-040-001-
執行期間：99年01月01日至99年07月31日
執行單位：中山醫學大學視光學系

計畫主持人：曾榮凱
共同主持人：朱志成
計畫參與人員：大專生-兼任助理人員：蕭誌詰
大專生-兼任助理人員：王曼薇
大專生-兼任助理人員：施雲波

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中華民國 99年10月31日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

■研究成果報告

計畫名稱：

建立兔胚胎幹細胞治療糖尿病誘發眼睛相關疾病之動物模式

Establishment of rabbit model for cell replacement therapies of
diabetes-related eye disorders

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 99-2313-B-040 -001 -

執行期間：99年1月1日 至 99年7月31日

計畫主持人：曾榮凱

計畫參與人員：朱志成

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：精簡報告 完整報告

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學

中華民國九十九年七月三十一日

中文摘要

本研究計畫乃針對國內外日趨嚴重之共通代謝疾病:糖尿病(diabetes mellitus)誘發眼睛病變而進行連續性之研究。糖尿病引起之高血糖誘發眼睛病變為造成視覺障礙主要原因之一。本計畫依過去之研究成果，結合視覺科學之專業評估，以紐西蘭白兔為實驗動物，建立治療與研究糖尿病誘發眼睛相關疾病之動物模式(animal model)。10 周齡雄性紐西蘭白兔以 100 ml/kg 劑量之四氧嘧啶(Alloxan)誘發第一型糖尿病，並持續每週測試其血糖、體重與眼球屈光狀態，且每周觀察紀錄其水晶體與視網膜變化直至試驗結束，並於試驗期間，每 4 周檢查其視網膜電圖(Electroretinography, ERG)。以連續三週血糖達 200 mg/dl 為成功誘導糖尿病，此試驗之糖尿病動物成功誘發比例為 85% (29/34)。此外，結果顯示經誘導糖尿病之動物(n=8)體重減輕、血糖增加、屈光不正增加相較於健康之對照組(n=16)具顯著差異($P < 0.001$)，對照組動物之 16 隻眼睛於試驗期間結束後只有 1 隻眼睛出現白內障(6.25%)，而患糖尿病動物之 32 眼睛出現白內障比例則為 56.25%，且視網膜電圖檢查亦發現糖尿病動物之 a 波振幅較對照組降低。結果顯示此研究成功建立完整糖尿病誘發眼睛相關疾病之紐西蘭白兔動物模式，奠定許多後續相關研究進行之重要基礎。

關鍵詞：動物模式、糖尿病、眼睛

Abstract

Hyperglycemia induces eye disorders that cause visual lesions. A series of primary investigations on physiologic/morphological parameters of rabbit eye disorders induced by diabetes mellitus (DM) are carried out in this three-year proposal. The objectives of this proposal are to use New Zealand White rabbits for establishing a complete diabetic animal model on eye disorders. 10 week-old New Zealand White rabbits were induced to Type I DM by a 100 mg/kg alloxan injection. Body weight, blood glucose, refraction, lens and fundus examinations were evaluated during the 24 week trial. Electroretinography (ERG) was recorded every 4 weeks as well. The successful rate of diabetic rabbit induction was 85% (n=34) by blood glucose over 200 mg/dl for 3 weeks. Results showed that increased blood glucose and refraction as well as decreased body weight were observed in diabetic rabbits when compared to Control group ($P < 0.001$). There was only one eye with cataract induced by DM (6.25%, n=16) in control group to compare with the diabetic group (56.25%, n=32). In addition, a retinal function evaluation by ERG showed that the amplitude of a-wave in diabetic group is lower ($P < 0.05$) than that in DW group; meanwhile does not ($P > 0.05$) differ to that in Control group. Based on our data, the rabbit model of diabetes-related eye disorders is well established for further studies of eye disorders.

Keywords: animal model, diabetes mellitus, eye

前言

本研究計畫針對國內外日趨嚴重之共通疾病:糖尿病(diabetes mellitus)誘發眼睛病變進行連續性之研究，建立疾病之完整動物模式以供未來相關研究之基礎。

一般將糖尿病區分為第一型糖尿病(Type I, insulin-dependent)與第二型糖尿病即非胰島素依賴型(Type II, insulin-independent)，其中雖以第二型糖尿病佔多數(約 90%)，但通常發生於三十歲以上，加上年齡增長、肥胖及家族糖尿病史等危險因子更提高罹病機率。於西方國家中，肥胖因素更導致第二型糖尿病發生年齡有逐漸年輕化趨勢，自西元 1995 年所統計之五千一百萬人，預估於西元 2025 年達到七千二百萬人(Negi and Vernon, 2003)。此一複雜之代謝性疾病通常影響小血管而造成許多身體組織廣泛性損傷，而眼睛則為易受損器官之一，其可能造成原因不明的視網膜病變、白內障、眼外肌麻痺或視神經病變等眼睛組織病變。糖尿病誘導視網膜病變(diabetic retinopathy)於目前西方國家為造成失明主要原因之一，且糖尿病患者相較於同年齡族群其發生失明風險亦高出 29 倍，其因為視網膜之血管受到影響而導致微血管和血小板病變、紅血球變形使產生微血管阻塞(microvascular occlusion)，另一則是造成微血管滲漏(microvascular leakage)而使視網膜出現出血和水腫，進而產生玻璃體出血、黃斑部水腫、新生血管性青光眼或視網膜剝離，最後導致視力受損或喪失，故糖尿病視網膜病變為臨床判斷糖尿病導致眼睛疾病之重要指標。

糖尿病除引發視網膜病變外，亦發生視神經病變(optic neuropathy)造成視力喪失與虹膜血管增生(rubeosis iridis)易堵塞房水排出造成較高之眼壓，進而產生新生血管性青光眼(Mitchell et al., 1997; Negi and Vernon, 2003)。此外，因過量葡萄糖經醛糖還原酶(aldose reductase)代謝成山梨醇(sorbitol)累積於水晶體，導致水晶體細胞內滲透壓增加造成細胞脹大，進而改變屈光度(refraction)，故糖尿病患視力會隨血糖濃度而有所變化(Negi and Vernon, 2003)，且因水晶體細胞受損而使發生白內障(cataract)機率顯著升高(Ederer et al., 1981; Klein et al., 1985)。

以兔為多種人類疾病之實驗動物模式相較於其他種類動物具相當之優勢，除了較一般家畜與小鼠於實驗操作方便外，其適當大小之體型與世代間距短(約 31 天)，加上其生理方面相較下更接近靈長類(Graves and Moreadith, 1993)，故目前廣泛應用兔為動物模式研究多種人類之疾病，包括人類新血管疾病、神經疾病、脂蛋白代謝(lipoprotein metabolism)異常與心肌症(cardiomyopathy)等相關疾病(Chowdhury et al., 1991; Hoeg et al., 1996; Chen et al., 2001)。而兔亦為許多眼科研究所使用之實驗動物(Toshida et al., 2008; Lodovici et al., 2009)，與小鼠相較之下更適合未來應用於人類之疾病模式，故紐西蘭白兔為此研究計畫最佳且最具潛力之動物模式，尤其以研究葡萄糖與胰島素代謝或糖尿病引起之相關疾病較優於小鼠之模式(Vassilopoulos et al., 2009)，故本研究以紐西蘭白兔誘發第一型糖尿病，以建立完整糖尿病誘發視覺相關病變之重要動物模式，提供未來相關研究之基礎。

研究方法

本計畫以紐西蘭白兔為此研究計畫之動物模式，配合視光專業之技術進行兔眼睛相關性狀之評估，目前糖尿病誘發眼睛損傷仍未有良好且完整之動物模式，此動物模式之建立，為未來此方面相關研究之重要基石。

本計畫動物之使用與飼養依中山醫學大學動物實驗管理規則進行試驗。

(一) 收集兔之視力與眼睛之相關基本資訊：

針對不同月齡紐西蘭白兔進行屈光度(refraction)、眼內壓(intraocular pressure)與裂隙燈生物顯微鏡(slit-lamp biomicroscopy)評估前房(anterior chamber)、角膜(cornea)、虹膜(iris)、水晶體(lens)等，並配合眼底鏡檢查(ophthalmoscopy)觀察視網膜(retina)之血管分佈、視盤(optic disc)與黃斑部(macula)之一系列檢查，並收集正常眼睛結構之組織切片。

1. 眼屈光度：利用檢影鏡(retinoscopy)動態檢測，了解動物基本屈光度數。發生高血糖時會產生水晶體屈光度增加，呈現出近視變化 (Javitt JC et al., 1994)。
2. 眼壓測量：利用電子式眼壓測量儀檢測眼內壓，因虹膜缺氧後產生新生血管於虹膜表面時，阻滯前房水由眼部前房隅角處排出，導致眼壓升高。
3. 眼底檢查：眼底鏡可直接觀察眼睛內部各個組織構造之儀器，包括角膜、水晶體、玻璃體、視網膜、視網膜血管、黃斑部及視神經等。
4. 裂隙燈檢查：使用裂隙燈顯微鏡檢查角膜、水晶體、虹膜和前房等部位。其可在細分不同檢查方式，分別為(1)漫射光照射法：採用非焦點彌散光照射，光源較強，斜向投射，可對眼前部組織進行全面且立體的觀察；(2)直接焦點照射法：裂隙光束經過角膜、晶狀體時，將角膜、晶狀體切成一灰白色光學六面

體，可觀察角膜、晶狀體的彎曲度、厚度，病變形態、層次及角膜後沉著物、房水浮游物等；(3) 角膜緣分光照射法：將裂隙光照在角膜緣上，光線於角膜內屈折、反射，可觀察角膜之細微變化，如薄翳、水泡、沉著物、血管、穿孔、傷痕等；(4) 後部反光照法：此法燈光的焦點與顯微鏡焦點非於同一平面，而是把燈光照在被檢查者之後方，用於觀察角膜內皮和上皮水腫、上皮小泡、角膜後沉著物及晶狀體空泡；(5) 鏡面反光照法：利用光線照射在角膜或晶狀體表面所形成的表面反光區，以觀察角膜表面淚液膜、後彈力膜、內皮細胞，晶狀體前、後囊和晶狀體核等不同部位；(6) 間接照射法：利用裂隙燈光照射病變部位之周圍組織，而顯微鏡焦點則對準病變部位，可觀察瞳孔括約肌、虹膜上細小出血和新生血管，角膜上皮水腫和新生血管等。

5. 視網膜電波圖(electroretinography, 簡稱 ERG)：檢查動物視網膜功能最重要及敏感之技術，為世界動物眼科醫院之標準視網膜功能檢查方法。動物於局部或短時間全身麻醉下進行非侵入性之精密視網膜電波圖檢測，以特殊隱形眼鏡式之記錄電極等三種進口檢查電極偵測視網膜之電波反應，並以電波圖之波形及波幅分析動物視網膜之功能。

(二) 糖尿病動物模式之誘發與檢測：

以紐西蘭白兔作為糖尿病動物模式，依據先前初步試驗經驗，以 75 mg/kg 或 100 mg/kg 之 Alloxan 靜脈注射紐西蘭白兔以誘發第一型糖尿病產生，對照組則注射生理食鹽水，並於注射前一週與注射後每週採其耳動脈血，以 GlucoTREND2 (Roche, Indianapolis) 試劑分析並記錄其血糖變化，當其血糖表現高於 200 mg/dl 則將被用來作為糖尿病之動物模式使用(Sullivan et al., 2002)。

結果與討論

(一) 收集兔之視力與眼睛之相關基本資訊：

兔之眼睛各項評估之建立：初步收集紐西蘭白兔與雷克斯兔此二種不同品種及不同月齡進行屈光度、眼內壓與裂隙燈生物顯微鏡評估前房、角膜、虹膜、水晶體等，並配合眼底鏡觀察視網膜之血管分佈與視盤之檢查，初步結果顯示屈光度有隨月齡增加之趨勢，但其他各項眼睛評估於不同月齡未有明顯差異性 (Table 1, Fig. 1)。

Table 1. Measurements of intraocular pressure (IOP) and refraction on rabbits by age.

Age	n	IOP (mmHg)	Refraction (Diopter)
<3 mouths	13	21.23±3.19	+3.06±0.74
3-4 mouths	18	18.18±4.15	+3.33±0.72
> 4 mouths	8	19.83±3.28	+3.38±1.13

n, numbers of eye.

Value, mean ± SD.

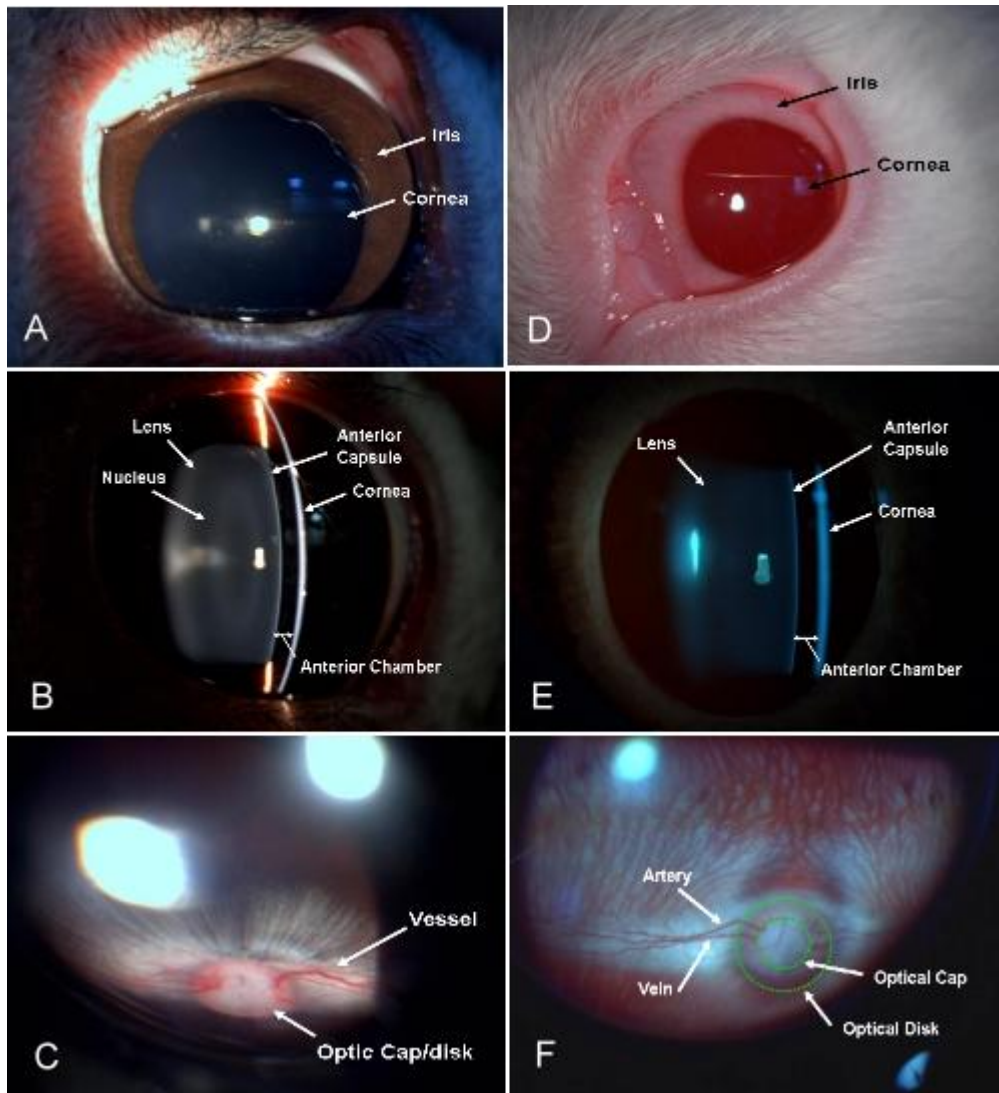


Fig. 1. Ocular examinations on Rex (A-C) and New Zealand White rabbits (D-F) by slit-lamp biomicroscopy. Iris was observed by diffuse illumination (A, D). Evaluations of cornea, anterior chamber and lens were performed by optic section (B, E). Optic disc and vessels were evaluated by slit lamp with 90D lens (C, F).

(二) 糖尿病動物模式之誘發與檢測：

以紐西蘭白兔作為糖尿病動物模式，依據先前初步試驗經驗，以 75 mg/kg 或 100 mg/kg 之 Alloxan 靜脈注射紐西蘭白兔以誘發第一型糖尿病產生，對照組則注射生理食鹽水，並於注射前一週與注射後每週採其耳動脈血，以 GlucoTREND2 (Roche, Indianapolis) 試劑分析並記錄其血糖變化，當其血糖表現高於 200 mg/dl 則將被用來作為糖尿病之動物模式使用(Sullivan et al., 2002)。

於初步試驗中，共進行二批糖尿病兔之誘發，第一次試驗未能達到成功誘發糖尿病之發生，而第二次試驗則分別以 75 mg/kg (No.11, 12)、100 mg/kg (No.13, 14)、125 mg/kg (No.15, 16)之 Alloxan 注射，對照組則以生理食鹽水注射(No.9, 10)，每週觀察其血糖變化，結果顯示成功誘導(連續 3 週血糖表現高於 200 mg/dl)並存活二隻糖尿病兔(No.11, No.13; Fig. 2)。

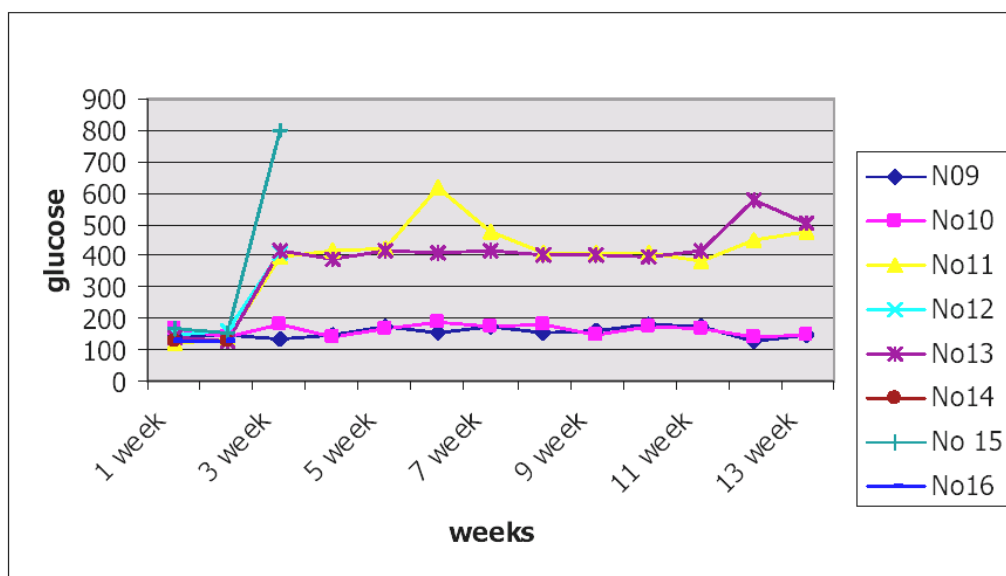


Fig. 2. Plasma glucose levels of normal (No 9 -10) and alloxan induced diabetic rabbits (No 11-16). Data represent mean TSD of eight rabbits in each group. Significant differences in the glucose levels are detected from the normal rabbit (low) and diabetic rabbit (high) groups ($P < 0.001$).

依據初步實驗結果，10 周齡雄性紐西蘭白兔以 100 ml/kg 劑量之 Alloxan 實施耳靜脈注射誘發第一型糖尿病，並於注射後每週監測其血糖值變化，以連續三週血糖達 200 mg/dl 為成功誘導糖尿病，此試驗之糖尿病動物成功誘發比例為 85% (29/34)。

除血糖變化結果，並以經 HE 染色之組織切片進行形態上之觀察評估，確定胰島 β -細胞遭破壞，以進一步確定糖尿病兔之誘發 (Fig. 3)。

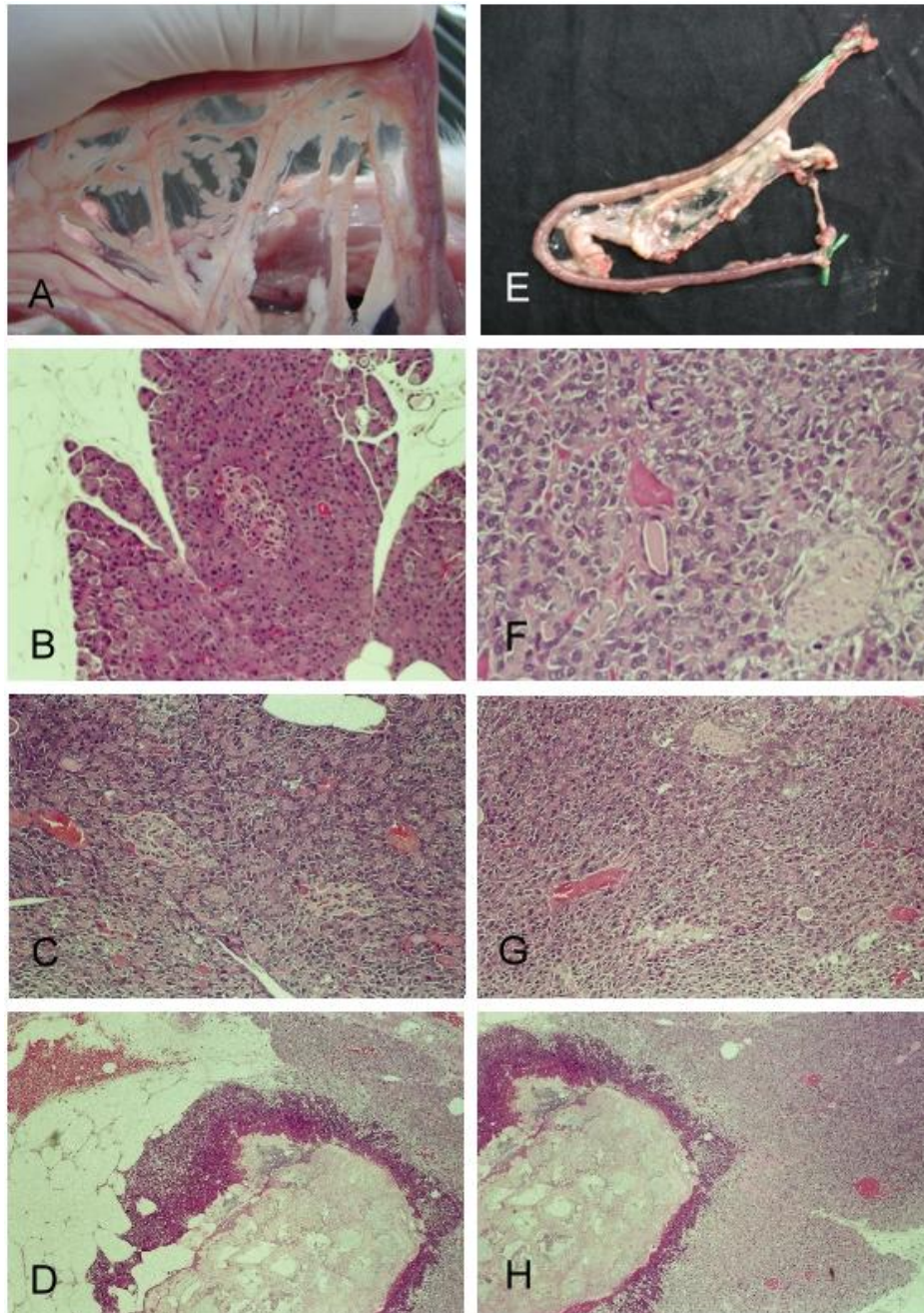


Fig. 3. The histocytological analysis of rabbit pancreatic tissues. (A-D) normal rabbit (control) injected by saline; (E-H) diabetic rabbit induced by Alloxan injection. Note that one pancreas is populated by a high proportion of beta-cells in the islets (B-D), in contrast to that only a few beta-cells are observed in the pancreas of the chemically induced diabetic rabbits (F-H).

於 24 週後分析體重與血糖之變化，結果顯示經誘發糖尿病之紐西蘭白兔與對照組相較，除持續維持高血糖值外(Fig. 4, $P < 0.001$)，其體重亦顯著下降(Fig. 5, $P < 0.001$)，表現出糖尿病之明顯病徵。

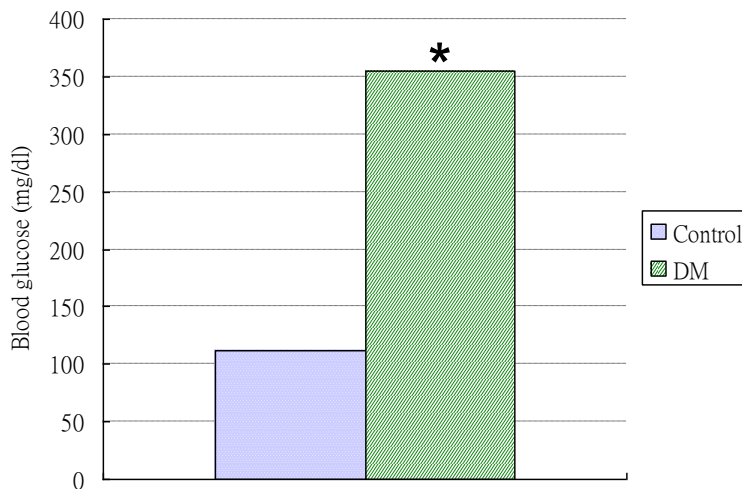


Fig. 4. Blood glucose of health rabbits (Control) and Alloxan induced diabetic rabbits (DM). Blood glucose was measured every week in both of groups. Increased blood glucose was observed in diabetic rabbits when compare to Control group (*, $P < 0.001$).

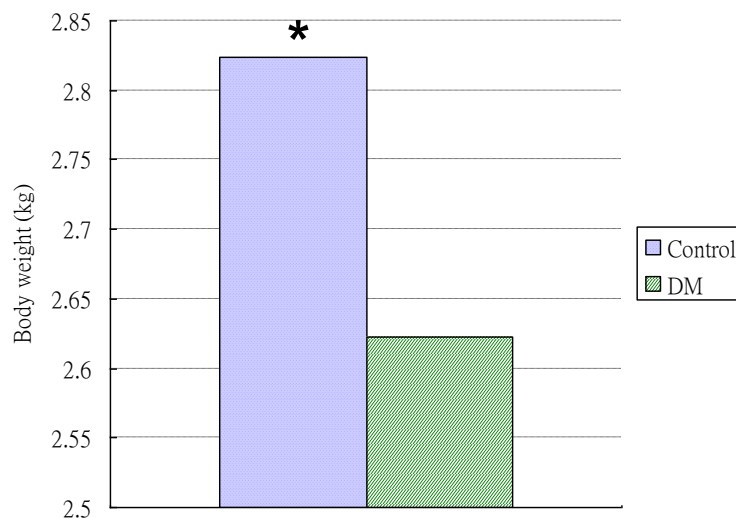


Fig. 5. Body weight of health rabbits (Control) and Alloxan induced diabetic rabbits (DM). Body weight was measured every week in both of groups. Decreased body weight was observed in diabetic rabbits when compare to Control group (*, $P < 0.001$).

(三) 動物眼睛之評估：

除 24 週後分析體重與血糖之變化外，針對糖尿病誘發眼睛相關問題為此研究之重點。

1. 眼屈光度：於每週屈光檢查記錄結果顯示經誘發糖尿病之紐西蘭白兔與對照組相較，患糖尿病之紐西蘭白兔二眼屈光值相較於對照組會有明顯上升(Fig. 6, $P < 0.001$)。
2. 眼底檢查：於 24 週之觀察未發現糖尿病兔之眼底與血管有明顯之變化。
3. 裂隙燈檢查：使用裂隙燈顯微鏡檢查角膜、水晶體、虹膜和前房等部位，明顯發現糖尿病兔之水晶體出現渾濁，有 56.25% 出現白內障(Fig. 7)。
4. 視網膜電波圖(electroretinography, 簡稱 ERG)：檢查動物視網膜功能最檢查動物視網膜功能最重要及敏感之技術，為世界動物眼科醫院之標

準視網膜功能檢查方法。目前於實驗室已成功建立以 ERG 評估紐西蘭白兔之視網膜功能(Fig. 8)，並初步發現糖尿病動物之 a 波振幅相較於對照組降低。

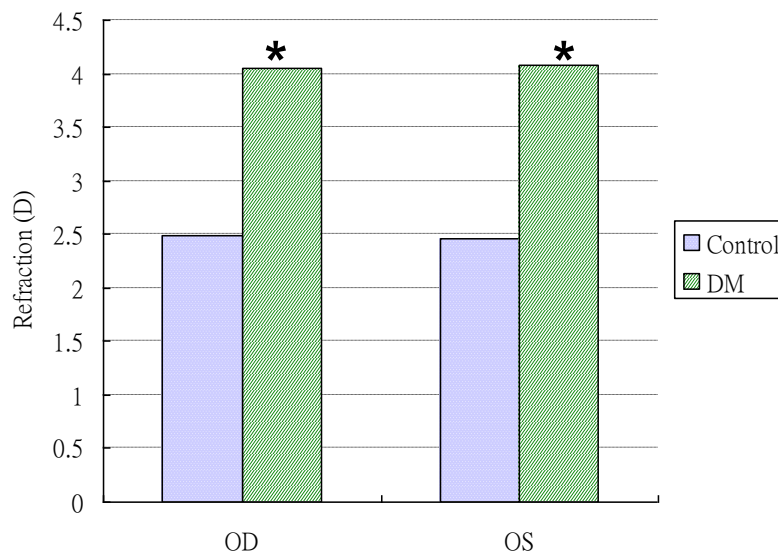


Fig. 6. Refraction of health rabbits (Control) and Alloxan induced diabetic rabbits (DM). Refraction was measured every week in both of groups. Increased Refraction of both eyes was observed in diabetic rabbits when compare to Control group (*, $P < 0.001$).

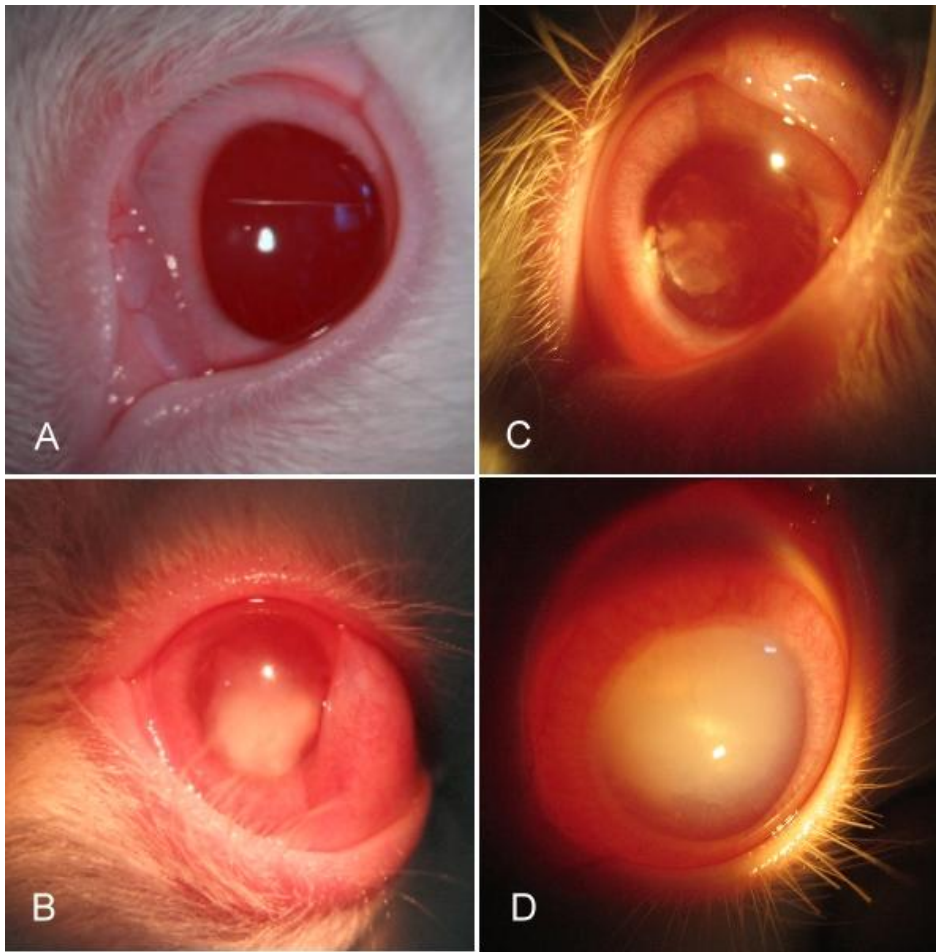


Fig. 7. Illustrations show the cataract formation in lens of diabetic New Zealand White rabbits. (A) normal eye, (C) initial stage of cataract formation, (B) middle stage e of cataract formation, , (D) last stage e of cataract formation.

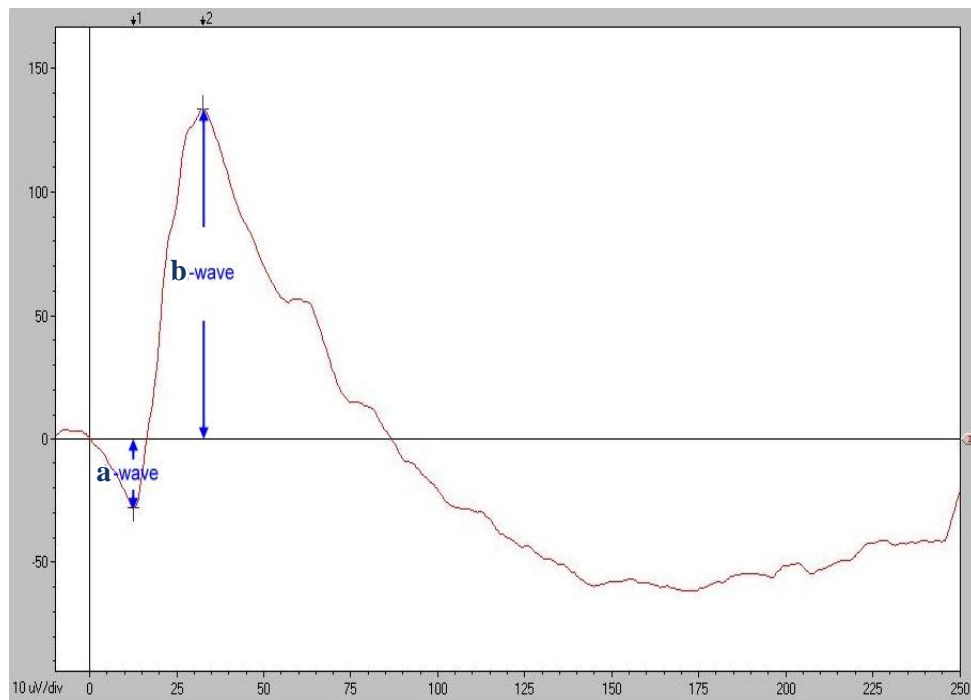


Fig. 8. The retinal function of eye was evaluated by electroretinography, ERG). There are a a-wave and a b-wave in each oscillation.

結論

綜合此半年計劃結果顯示此研究成功建立完整糖尿病誘發眼睛相關疾病之紐西蘭白兔動物模式，奠定許多後續相關研究進行之重要基礎。

參考文獻

- Chen JM, Cutler C, Jacques C, Boeuf G, Denamur E, Lecointre G, Mercier B, Cramb G and Ferec C. 2001. A combined analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: implications for structure and disease models. *Mol Biol Evol*;18:1771-1788.
- Chowdhury JR, Grossman M, Gupta S, Chowdhury NR, Baker JR Jr, Wilson JM. 1991. Long-term improvement of hypercholesterolemia after ex-vivo gene therapy in LDLR-deficient rabbits. *Science* 254:1802-1805.
- Del Rio-Tsonis K, Washabaugh CH, Tsonis PA. 1995. Expression of pax-6 during urodele eye development and lens regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:5092-5096.
- Del Rio-Tsonis K, Jung J-C, Chiu I-M, Tsonis PA. 1997. Conservation of fibroblast growth factor function in lens regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:13701-13706.
- Del Rio-Tsonis K, Tomarev SI, Tsonis PA. 1999. Regulation of prox-1 during lens regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:2039-2045.
- Del Rio-Tsonis K, Tsonis PA. 2003. Eye regeneration at the molecular age. *Dev Dyn* 226:211-224.
- Del Rio-Tsonis K, Eguchi G. 2004. Lens regeneration. In *Development of the Ocular Lens* (Lovicu F, Robinson M, eds), pp. 290 – 311. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ederer F, Hiller R, Taylor HR. 1981. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 91:381-395.
- Evans MJ, Kaufman MH. 1981. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292:154-156.
- Graves KH, Moreadith RW. 1993. Derivation and characterization of putative pluripotential embryonic 63 stem cells from preimplantation rabbit embryos.

Mol Reprod. Dev 36: 424-433.

Hoeg JM, Santamarina-Fojo S, Be ´rard AM, Cornhill JF, Herderick EE, Feldman SH, Haudenschild CC, Vaisman BL, Hoyt RF Jr, Demosky SJ Jr, Kauffman RD, Hazel CM, Marcovina SM, Brewer HB Jr. 1996. Overexpression of lecithin:cholesterol acyltransferase in transgenic rabbits prevents diet-induced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:11448 –11453.

Intawicha P, Ou YW, Lo NW, Zhang SC, ChenYZ, LinTA, Su HL, Guu HF, Chen MJ, Lee KH, Chiu YT, Ju JC. 2009. Characterization of embryonic stem cell lines derived from New Zealand white rabbit embryos. *Cloning Stem Cells* 11:1-11.

Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, et al. 1994. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care* 17:909-917.

Jung JC, Del Rio-Tsonis K, Tsonis PA. 1998. Regulation of homeobox-containing genes during lens regeneration. *Exp Eye Res* 66:361-370.

Osakada F, Ikeda H, Sasai Y, Takahashi M. 2009. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into retinal cells. *Nat Protoc* 4:811-824

Klein BE, Klein R, Moss SE. 1985. Prevalence of cataract in a populationbased study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 92:1191-1196.

Lodovici M, Caldini S, Morbidelli L, Akpan V, Ziche M, Dolaro P. 2009. Protective effect of 4-coumaric acid from UVB ray damage in the rabbit eye. *Toxicology.* 255:1-5.

Martin GR. 1981. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:7634-7638.

Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. 1997. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 104:712-718.

- Negi A, Vernon SA. 2003. An overview of the eye in diabetes. *J R Soc Med* 96:266-272.
- Osakada F, Ikeda H, Sasai Y, Takahashi M. 2009. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into retinal cells. *Nat Protoc* 4:811-824.
- Sullivan ME, Mumtaz FH, Dashwood MR, Thompson CS, Naseem KM, Bruckdorfer KR, Mikhailidis DP, Morgan RJ. 2002. Enhanced relaxation of diabetic rabbit cavernosal smooth muscle in response to nitric oxide: potential relevance to erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 14:523-532.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282:1145-1147.
- Toshida H, Odaka A, Koike D, Murakami A. 2008. Effect of retinol palmitate eye drops on experimental keratoconjunctival epithelial damage induced by n-heptanol in rabbit. *Curr Eye Res* 33:13-18.
- Tsonis PA, Madhavan M, Tancous EE, Del Rio-Tsonis K. 2004a. A newt's eye view of lens regeneration. *Int J Dev Biol* 48:975-980.
- Tsonis PA, Trombley MT, Rowland T, Chandraratna RAS, Del Rio-Tsonis K. 2000. Role of retinoic acid in lens regeneration. *Dev Dyn* 219:588-593.
- Tsonis PA, Madhavan M, Call MK, Gainer S, Rice A, Del Rio-Tsonis K. 2004b. Effects of a CDK inhibitor on lens regeneration. *Wound Repair Regen* 12:24-29.
- Tsonis PA, Vergara MN, Spence JR, et al. 2004c. A novel role of the hedgehog pathway in lens regeneration. *Dev Biol* 267:450-461.
- Vassilopoulos S, Esk C, Hoshino S, Funke BH, Chen CY, Plocik AM, Wright WE, Kucherlapati R, Brodsky FM. 2009. A role for the CHC22 clathrin heavy-chain isoform in human glucose metabolism. *Science* 324: 1192-1196.

計畫成果自評

此計畫進行以原訂計畫為藍圖逐項完成，故研究成果內容與原計畫相符，只是此原為三年計畫僅通過半年，故僅能將此糖尿病誘發眼睛相關疾病之紐西蘭白兔動物模式做一初步建立，但因有此半年計畫支持使本人實驗室能開始建立並運作，將此計畫有效率之進行並完成，奠定往後許多一系列相關研究進行之重要基礎，並能提供國內視覺相關研究之良好動物模式，為一相當重要之基礎研究。

無衍生研發成果推廣資料

99 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：曾榮凱		計畫編號：99-2313-B-040-001-					
計畫名稱：建立兔胚胎幹細胞治療糖尿病誘發眼睛相關疾病之動物模式							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	0	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
--	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本研究計畫乃針對國內外日趨嚴重之共通代謝疾病：糖尿病(diabetes mellitus)誘發眼睛病變而進行連續性之研究。糖尿病引起之高血糖誘發眼睛病變為造成視覺障礙主要原因之一。本計畫依過去之研究成果，結合視覺科學之專業評估，以紐西蘭白兔為實驗動物，建立治療與研究糖尿病誘發眼睛相關疾病之動物模式，奠定往後許多一系列相關研究進行之重要基礎，並能提供國內視覺相關研究之良好動物模式，為一相當重要之基礎研究。