

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09416

研究課題名(和文) 加齢黄斑変性における脈絡膜新生血管発生と網膜細胞障害の機序解明と臨床への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of choroidal neovascularization and retinal cell damage in age-related macular degeneration and the clinical application

研究代表者

平野 佳男 (Hirano, Yoshio)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：40405163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：加齢黄斑変性(AMD)は欧米諸国の失明原因の第1位の疾患である。わが国では第4位の疾患であるが、食生活の欧米化などにより増加傾向にある。その滲出型である脈絡膜新生血管(CNV)に対しては、血管内皮細胞増殖因子阻害薬の硝子体内注射が一定の効果をあげているが、無効例、再発例などあり課題も多い。今回我々は、CNVに対する新たな治療ターゲットとして、High-mobility group protein B1(HMGB1)-receptor for advanced glycation end-products(RAGE)経路に着目し、それらの制御が新たな治療のターゲットとなり得ることを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HMGB1は炎症性疾患の治療のターゲットとして注目されているが、AMDへの関与の報告はない。またHMGB1は細胞外に分泌されるため、分子標的治療の対象となりやすい。本研究の成果は、CNVにおける炎症の制御のみならず、炎症に続発する視細胞や網膜色素上皮(RPE)細胞の細胞死をも制御する可能性を秘めており、ぶどう膜炎などの炎症疾患や、病的新生血管を発症する糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、視細胞死をきたす網膜色素変性などの疾患においても新たな知見をもたらす可能性を秘めている。本研究は、基礎実験の成果を臨床応用へとつなげるものであり、社会貢献の観点からも意義が高い。

研究成果の概要(英文)：Age-related macular degeneration is a vision-threatening disease and the number of patients continues to grow due to the westernization of eating habits in Japan. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents has a certain effect on the exudative choroidal neovascularization (CNV), but there are many problems such as ineffective and/or frequent recurrent cases, or the cost. Here, we focus on the high-mobility group protein B1 (HMGB1) - receptor for advanced glycation end-products (RAGE) pathway as a new therapeutic target for CNV.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：加齢黄斑変性 脈絡膜新生血管 網膜細胞障害 アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性(AMD)の滲出型(wet AMD)に対する血管内皮細胞増殖因子(VEGF)阻害療法は一定の効果をあげているが、無効例・再発例などが問題である。それに伴う医療費の高騰、患者負担増大のため、新規治療法の開発は社会的にも喫緊の課題である。我々は、wet AMD への炎症の関与、萎縮型(dry AMD)における網膜色素上皮細胞(RPE)の細胞死に関与する、さまざまな分子機構を世界に先駆けて解明した。その研究成果の中で、Myeloid differentiation primary response 88 (MyD88)が、wet AMD、dry AMD の双方に関与することを同定した。しかしながら、wet AMD における、MyD88 を作動させる分子機構ははまだ解明されていない。本研究では、MyD88 を作用させる High-mobility group protein B1 (HMGB1)-receptor for advanced glycation end-products (RAGE)経路に着目する。AMD の分子機構をさらに解明し、新しい分子標的治療法開発という臨床応用につなげることを目的とした。

欧米を中心に、VEGF とそれ以外の分子を同時に阻害する薬剤の開発が試みられている。わが国では、2014年に世界初の induced pluripotent stem cells (iPS)細胞を使用した網膜再生医療の臨床研究が開始された。しかし、現段階ではまだ安全性を確認している段階で、治療効果は得られていない。莫大な費用の問題もあり、臨床応用には程遠い状態である。AMD や網膜色素変性などでは RPE 細胞と視細胞が同時多発的に傷害される。RPE シートの移植で、たとえ健全な RPE 細胞が正適されても、視細胞が傷んでいては脳への情報伝達が正常に行われず、視力改善は得られない。RPE 細胞と視細胞の同時移植は現段階では確立されていない。

我々は、現在の AMD 治療に限界を感じ、これまでの病態解明と新規治療法開発を目的に基礎実験を行ってきた。その成果として、dry AMD の発症に DICER1 酵素の発現低下とそれに引き続く *Alu* RNA の RPE 細胞内での過剰蓄積が関与すること(Kaneko H, Hirano Y, et al. *Nature* 2011)を報告した。そのメカニズムとして、NLRP3 インフラマソーム-MyD88-IL18 (Tarallo V, Hirano Y, et al. *Cell* 2012)、ERK1/2(Dridi S, Hirano Y, et al. *PNAS* 2012)がそれぞれ関与することを報告した。また dry AMD の RPE 細胞死はアポトーシスによることも解明している。さらには HIV 治療薬である逆転写酵素が dry AMD の治療に有効である可能性についても報告した(Fowler B, Hirano Y, et al. *Science* 2014)。Wet AMD における脈絡膜新生血管(CNV)の発生に、マクロファージ、補体、ケモカインレセプター(CCR3)が関与することを代表研究者の留学先のグループが解明し、wet AMD における炎症の関与を報告した。それらの基礎実験の結果は、国内外からも高く評価されている。AMD の萎縮型(アポトーシス)と滲出型(炎症)は異なる病態だが、萎縮型の経過中に滲出型に移行する症例や、滲出型が最終的に RPE 細胞や視細胞の細胞死をきたし、萎縮型になる症例が臨床現場で散見され、相互関係が示唆される。

本研究では wet AMD に対する新たなターゲットとして HMGB1 に着目した。HMGB1 は核内に存在する非ヒストン核タンパク質であり、単球/マクロファージのみならず、ほとんどすべての細胞で発現している。また細胞核内で必要不可欠な役割を担うため、HMGB1 を欠損したマウスは生後まもなく死亡する。HMGB1 は炎症刺激状況下では細胞質内や、細胞外に放出され、炎症の促進、酸化ストレスの亢進、血管内皮細胞における接着分子の発現や好中球、単球の遊走を促すため、炎症性疾患における治療のターゲットとして注目されているのみならず、細胞内のオートファジーと呼ばれる細胞内タンパク質分解機構の促進作用が知られており、VEGF 阻害とは異なる効果が期待されている。我々は、前実験として抗 HMGB1 抗体の CNV 抑制効果を確かしている(データ未発表)。VEGF 阻害との併用で CNV 抑制に増強効果があるか、細胞死抑制効果があるかを検証した。

2. 研究の目的

HMGB1 は炎症性疾患の治療のターゲットとして注目されているが、AMD への関与の報告はない。また HMGB1 は細胞外に分泌されるため、分子標的治療の対象となりやすい。本研究の成果は、CNV における炎症の制御のみならず、炎症に続発する視細胞や RPE 細胞の細胞死をも制御する可能性を秘めており、ぶどう膜炎などの炎症疾患や、病的新生血管を発症する糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、視細胞死をきたす網膜色素変性などの、失明に関与する多くの疾患においても新たな知見をもたらす可能性を秘めている。本研究は、基礎実験の成果を臨床応用へとつなげるものであり、社会貢献の観点からも意義が高い。

3. 研究の方法

(1) HMGB1 の過剰発現をマウス実験モデル(レーザーCNVモデル)で確認

野生型 C57BL/6 マウスの両眼に散瞳剤を点眼後、麻酔下で両眼の眼底に 4 発レーザーを施行し、CNV を作成した。レーザー施行 7 日目に眼球を摘出し、4%PFA で固定後、RPE-脈絡膜(Choroid)フラットマウントを作成し、FITC で標識されたレクチンを用いて CNV の染色を行

い、抗 HMGB1 抗体を用いて、CNV 周囲における HMGB1 の発現を確認した。またマウス眼底に 10-20 発のレーザーを施行後、12 時間、1 日、3 日、5 日、7 日後に経時的に眼球を摘出し、網膜と RPE-Choroid 複合体を抽出し、ELISA 法で HMGB1 のタンパク濃度を測定した。対照としてはレーザー未施行眼を用いた。

(2) マウス実験モデルでの生体内ライブイメージングによる評価

マウスレーザーCNV モデルを作成後、7 日目に両眼に散瞳剤を点眼し、フルオレセインナトリウムを腹腔内注射し、1、5、10 分後にフルオレセインフィルターを装備した眼底カメラで蛍光眼底造影検査(FA)を行った。CNV からの蛍光漏出をグレード評価し、CNV の活動性を比較した。研究分担者の小椋らが開発したアクリジンオレンジ(AO)蛍光染色法を用いて、白血球動態をライブイメージングで評価した。また、*Cx3cr1-GFP* ノックインマウスを用いて、マクロファージやミクログリアの動態を *ex-vivo* でも評価した。

(3) マウス実験モデルで CNV 抑制効果を検証

マウスレーザーCNV モデルでの CNV の体積を比較した。野生型 C57BL/6 マウスの両眼に散瞳剤を点眼後、麻酔下で両眼の眼底に 4 発レーザーを施行し、CNV を作成した。レーザー施行後 7 日目に眼球を摘出し、4%PFA で固定後、RPE-Choroid フラットマウントを作成し、FITC で標識されたレクチンを用いて CNV の染色を行い、共焦点顕微鏡で CNV の画像を撮影し、ImageJ ソフトウェアで CNV の体積を測定した。このモデルを用いて、レーザー施行直後に抗 HMGB1 抗体や、抗 RAGE 抗体を硝子体内注射することで CNV の体積が抑制されるかをアイソタイプのコントロール IgG 抗体と比較する。また VEGF 阻害薬(アフリベルセプト)と CNV の抑制効果を比較し、併用投与により抑制効果に増強作用があるかも検証した。

(4) 炎症性サイトカインの発現、細胞内シグナル伝達を mRNA、タンパク質レベルで評価

HMGB1 阻害や、RAGE 阻害により、炎症性サイトカインの発現が抑制されるかを mRNA、タンパク質レベルで検証した。また VEGF 阻害薬との併用で増強効果があるかを確認する。細胞内シグナル伝達機構の解明もおこなった。

(5) RPE 細胞死への影響の検証

マウス実験的 CNV を作成し、その後の RPE 細胞死の比較を、TUNEL 染色あるいは zonula occludens-1(ZO-1)染色法で、対照と抗 HMGB1 抗体、あるいは抗 VEGF 抗体と比較した。

(6) 抗体の安全性の評価

抗体をマウスの硝子体内に注射し、その後、網膜の毒性の有無を組織学的、電気生理学的に検証し、安全性を評価した。

4. 研究成果

(1) レーザー施行後、眼球摘出し作成した RPE-Choroid フラットマウントを用いて免疫染色を行い、形成された CNV 周囲に HMGB1 が過剰に発現していることが確認できた。また ELISA 法によるタンパク濃度の解析では、レーザー施行眼ではレーザー未施行眼と比較し、12 時間後より HMGB1 タンパクの濃度が有意に上昇し、1 日目、3 日目でも有意な上昇がみられ、3 日目がピークだった。

(2) FA により、レーザーで作成した CNV をグレード分類することができた。レーザー施行のみで、薬剤を投与していないものは、80%以上がグレード 3 以上(蛍光漏出を伴うもの)だったが、抗 HMGB1 抗体を投与したものでは、グレード 3 以上の CNV が 20%以下まで抑制され、CNV の活動性の低下が確認できた。さらには、アクリジンオレンジ(AO)を用いた白血球染色法で CNV 周囲に集積した白血球数が有意に抑制されていた。それらは、抗 RAGE 抗体を投与したのも同様の結果であった。

(3) レーザーCNV の体積が、抗 HMGB1 抗体を投与したものでは、対照群と比較して有意に縮小し、抑制されていた。それはアフリベルセプト投与と同程度の縮小効果であった。抗 HMGB1 抗体とアフリベルセプトを同時に投与した症例では対照群と比較して CNV は有意に縮小したが、同時投与による増強効果は得られなかった。

(4) 野生型 C57BL/6 マウスの両眼に散瞳剤を点眼後、麻酔下で両眼の眼底に 10-20 発レーザーを施行し、その後、レーザー施行 1、3、5、7 日目に眼球を摘出し、網膜と RPE-Choroid 複合体を抽出し、Multiplex 法で炎症性サイトカインの発現を確認した。また、レーザー施行後、Day 1 と Day 3 で IL-6、MCP-1、VEGF が過剰に発現していることが確認できた。さらには、レーザー施行直後に抗 HMGB1 抗体を硝子体内に注射したものでは、有意にそれらの炎症性サイトカインの過剰発現が抑制されていることが確認できた。

(5) レーザーで CNV を作成した眼においては、ZO-1 染色法で、RPE の死細胞数が有意に増加していることが確認できた。さらには、レーザー施行後、抗 HMGB1 抗体を硝子体内注射した眼においては、抗 VEGF 抗体を投与したものと比較し、RPE の死細胞数が抑制され、TUNEL 染色法による死細胞数も抑制されていることが確認できた。

(6) 抗 HMGB1 抗体、抗 RAGE 抗体、抗 VEGF 抗体 (アフリベルセプト)、アイソタイプコントロールの IgG 抗体、PBS を硝子体内に注射したのち、1 週間、2 週間、4 週間後に網膜電図を計測し、a 波、b 波を計測し、対照と比較したが、特に有意差は見られなかった。またその後、眼球を摘出し、角膜切開し 4%PFA で固定したのち、角膜、水晶体、虹彩を摘出し、アイカップを作成したのち、HE 染色し、網膜厚と網膜外顆粒層の厚みを比較したが、抗 HMGB1、抗 RAGE 抗体、抗 VEGF 抗体を投与したものは、対照と比較して有意差はみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kawano Sumihiro, Imai Takumi, Sakamoto Taiji, Japan-Retinal Detachment Registry Group.	4. 巻 -
2. 論文標題 Scleral buckling versus pars plana vitrectomy in simple phakic macula-on retinal detachment: a propensity score-matched, registry-based study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	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) 10.1136/bjophthalmol-2020-318451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yuguchi Takaaki, Ogura Shuntaro, Hirano Yoshio, Suzuki Norihiro, Yasukawa Tsutomu, Ogura Yuichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Autologous posterior capsule flap transplantation in the management of refractory macular hole in a pseudophakic eye.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retinal Cases and Brief 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) 10.1097/ICB.0000000000001128.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inagaki Miho, Hirano Yoshio, Yasuda Yusuke, Kawamura Mihoko, Suzuki Norihiro, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Twenty-Four Month Results of Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema after Branch Retinal Vein Occlusion: Visual Outcomes and Resolution of Macular Edema	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820538.2021.1890147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirano Yoshio, Suzuki Norihiro, Tomiyasu Taneto, Kurobe Ryo, Yasuda Yusuke, Esaki Yuya, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Multimodal Imaging of Microvascular Abnormalities in Retinal Vein Occlusion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine.	6. 最初と最後の頁 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10030405.	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 Sugitani Kazuhiko, Hirano Yoshio, Kurobe Ryo, Hirahara Shuichiro, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Three-dimensional analysis of choroidal vessels in eyes with Vogt-Koyanagi-Harada disease before and after treatment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 500 ~ 508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcjo.2020.06.016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Esaki Yuya, Hirano Yoshio, Kurobe Ryo, Yasuda Yusuke, Tomiyasu Taneto, Suzuki Norihiro, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Morphologic Classifications and Locations of Microaneurysms and Clinical Relevance in Branch Retinal Vein Occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1909 ~ 1919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPHTH.S258958	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 Shinojima Ari, Sawa Miki, Mori Ryusaburo, Sekiryu Tetsuju, Oshima Yuji, Kato Aki, Hara Chikako, Saito Masaaki, Sugano Yukinori, Ashikari Masayuki, Hirano Yoshio, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Five-year follow-up of fundus autofluorescence and retinal sensitivity in the fellow eye in exudative age-related macular degeneration in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229694	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 Yata Nana, Yasukawa Tsutomu, Kawamura Mihoko, Hirano Yoshio, Ogura Yuichiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Macular hole and serous pigment epithelial detachment in bilateral acquired vitelliform lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 100628 ~ 100628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2020.100628	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 Morikawa Shohei, Japan-Clinical Research of Study (J-CREST) group, Okamoto Fumiki, Okamoto Yoshifumi, Mitamura Yoshinori, Ishikawa Hiroto, Harimoto Kozo, Ueda Tetsuo, Sakamoto Taiji, Sugitani Kazuhiko, Sawada Osamu, Mori Junya, Takamura Yoshihiro, Oshika Tetsuro	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical characteristics and visual outcomes of work-related open globe injuries in Japanese patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57568-9	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 Sakamoto T, Kawano S, Kawasaki R, Hirakata A, Yamashita H, Yamamoto S, Ishibashi T, and members of the J-RD Registry group.	4. 巻 64
2. 論文標題 Japan-Retinal Detachment Registry Report I: preoperative findings in eyes with primary retinal detachment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-019-00702-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kakinoki M, Araki T, Iwasaki M, Ueda T, Sano H, Hirano Y, Moriya Y, Sawada O, Takamura Y, Sakamoto T, Kanda T, Ohji M; Japan Clinical Retinal Study Team.	4. 巻 3
2. 論文標題 Surgical Outcomes of Vitrectomy for Macular Hole Retinal Detachment in Highly Myopic Eyes: A Multicenter Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina	6. 最初と最後の頁 874-878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2019.04.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasukawa T, Mori R, Sawa M, Shinojima A, Hara C, Sekiryu T, Oshima Y, Saito M, Sugano Y, Kato A, Ahikari M, Hirano Y, Asato H, Nakamura M, Matsuno K, Kuno N, Kimura E, Nishiyama T, Yuzawa M, Ishibashi T, Ogura Y, Iida T, Gomi F.	4. 巻 14
2. 論文標題 Fundus autofluorescence and retinal sensitivity in fellow eyes of age-related macular degeneration in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0213161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0213161.	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 Yasukawa Tsutomu, Mori Ryusaburo, Sawa Miki, Shinojima Ari, Hara Chikako, Sekiryu Tetsuju, Oshima Yuji, Saito Masaaki, Sugano Yukinori, Kato Aki, Ashikari Masayuki, Hirano Yoshio, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Fundus autofluorescence and retinal sensitivity in fellow eyes of age-related macular degeneration in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0213161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0213161	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 Esaki Yuya, Hirano Yoshio, Yasuda Yusuke, Tomiyasu Taneto, Suzuki Norihiro, Yasukawa Tsutomu, Ogura Yuichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Multimodal Imaging in a Case of Idiopathic Neuroretinitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 487 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495286	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 Suzuki Norihiro, Hirano Yoshio, Tomiyasu Taneto, Kurobe Ryo, Yasuda Yusuke, Esaki Yuya, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Collateral vessels on optical coherence tomography angiography in eyes with branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2018-313322	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomiyasu Taneto, Hirano Yoshio, Suzuki Norihiro, Esaki Yuya, Yasuda Yusuke, Uemura Akiyoshi, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Structural and Functional Analyses of Retinal Ischemia in Eyes with Retinal Vein Occlusion: Relationship with Macular Edema or Microaneurysm Formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmic Research	6. 最初と最後の頁 218 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura Mihoko, Hirano Yoshio, Yoshida Munenori, Mizutani Takeshi, Sugitani Kazuhiko, Yasukawa Tsutomu, Ogura Yuichiro	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 Six-month results of intravitreal ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion in a single-center prospective study: visual outcomes and microaneurysm formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1487 ~ 1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPHTH.S170698	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 Kimura Masayo, Yasukawa Tsutomu, Shibata Yu, Kato Aki, Hirano Yoshio, Uemura Akiyoshi, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 256
2. 論文標題 Flattening of retinal pigment epithelial detachments after pneumatic displacement of submacular hemorrhages secondary to age-related macular degeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1823 ~ 1829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-4059-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Yusuke, Hirano Yoshio, Esaki Yuya, Tomiyasu Taneto, Suzuki Norihiro, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Peripheral Microvascular Abnormalities Detected by Wide-Field Fluorescein Angiography in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmic Research	6. 最初と最後の頁 107 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morikawa Shohei, Japan-Clinical Research of Study (J-CREST) group, Okamoto Yoshifumi, Okamoto Fumiki, Inomoto Naoki, Ishikawa Hiroto, Harimoto Kozo, Ueda Tetsuo, Sakamoto Taiji, Oshika Tetsuro	4. 巻 256
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcomes of fall-related open globe injuries in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1347 ~ 1352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-3959-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morikawa Shohei, Okamoto Fumiki, Okamoto Yoshifumi, Inomoto Naoki, Ishikawa Hiroto, Ueda Tetsuo, Sakamoto Taiji, Hirano Yoshio, Sawada Osamu, Mori Junya, Takamura Yoshihiro, Oshika Tetsuro	4. 巻 96
2. 論文標題 Clinical characteristics and visual outcomes of sport-related open globe injuries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e898 ~ e899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.13704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kerur Nagaraj, Fukuda Shinichi, Banerjee Daipayan, Kim Younghee, Fu Dongxu, Apicella Ivana, Varshney Akhil, Yasuma Reo, Fowler Benjamin J, Baghdasaryan Elmira, Marion Kenneth M, Huang Xiwen, Yasuma Tetsuhiro, Hirano Yoshio, et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 50 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4450	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 平野佳男
2. 発表標題 網膜静脈閉塞症診療における光干渉断層計
3. 学会等名 第125回 日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本篤季、鈴木識裕、加藤亜紀、平野佳男、安川力、小椋祐一郎
2. 発表標題 遺伝性が示唆された若年発症の黄斑円孔の1例
3. 学会等名 第442回 東海眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒部亮、平野佳男、小椋俊太郎、安川力、小椋祐一郎
2. 発表標題 超広角光干渉断層計を用いた周辺部網膜変性の観察
3. 学会等名 第59回 日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Esaki Y, Hirano Y, Yasukawa T, Yoshida M, Ogura Y.
2. 発表標題 Morphologic Classifications and Locations of Microaneurysms and Clinical Relevance in Branch Retinal Vein Occlusion.
3. 学会等名 第45回 日本微小循環学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湯口貴彬、平野佳男、鈴木識裕、安川力、小椋祐一郎
2. 発表標題 水晶体後嚢を移植し良好な結果が得られた難治性黄斑円孔の1例
3. 学会等名 第440回 東海眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲垣美保、平野佳男、鈴木識裕、安田優介、川村美穂子、安川力、吉田宗徳、小椋祐一郎
2. 発表標題 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫に対するラニピズマブ硝子体内投与の24ヶ月成績
3. 学会等名 2019 日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野佳男
2. 発表標題 網膜静脈閉塞症におけるOCTとOCT angiography所見
3. 学会等名 2019 日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirano Y, Esaki Y, Yasukawa T, Yoshida M, Ogura Y.
2. 発表標題 Morphological Classification and Three-dimensional Location of Microaneurysms Detected by Optical Coherence Tomography Angiography and those Clinical Significance in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion.
3. 学会等名 The 122nd Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯口貴彬、平野佳男、鈴木識裕、小椋祐一郎
2. 発表標題 水晶体後嚢を移植し良好な結果が得られた難治性黄斑円孔の1例
3. 学会等名 2019 日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木識裕、平野佳男、吉田宗徳、小椋祐一郎
2. 発表標題 網膜静脈分枝閉塞症における網膜内層浮腫と網膜虚血の関連
3. 学会等名 2019 日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田裕、野崎実穂、加藤亜紀、平野佳男、杉谷和彦、鈴木克也、鈴木識裕、桑山創一郎、高瀬範明、安川力、吉田宗徳、小椋祐一郎
2. 発表標題 プレセデックスの使用経験
3. 学会等名 2019 東海眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inagaki Miho, Hirano Yoshio, Suzuki Norihiro, Yasuda Yusuke, Kawamura Mihoko, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro.
2. 発表標題 Twenty-four month results of intravitreal ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion in a single-center prospective study: visual prognosis and rate of complete resolution of macular edema.
3. 学会等名 2019 ARVO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki Norihiro, Hirano Yoshio, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro.
2. 発表標題 Multimodal Imaging of an Experimental Retinal Vein Occlusion Mouse Model.
3. 学会等名 2019 APAO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki Norihiro, Hirano Yoshio, Tomiyasu Taneto, Kurobe Ryo, Yasuda Yusuke, Esaki Yuya, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro.
2. 発表標題 Collateral Vessels on Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of Japanese Society for Microcirculation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki Norihiro, Hirano Yoshio, Tomiyasu Taneto, Yasuda Yusuke, Esaki Yuya, Yasukawa Tsutomu, Yoshida Munenori, Ogura Yuichiro.
2. 発表標題 Collateral Vessels on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion.
3. 学会等名 2018 APVRS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirano Yoshio
2. 発表標題 OCT Angiography Imaging of Retinal Vein Occlusion.
3. 学会等名 2018 APVRS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirano Yoshio
2. 発表標題 Retinal Microcirculation in Retinal Vein Occlusion.
3. 学会等名 Nagoya City University & Hallym University International Joint Symposium 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 富安胤太、平野佳男	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 眼科グラフィック【OCTと蛍光眼底造影】網膜静脈閉塞症（解説/特集）	

1. 著者名 平野佳男、小椋祐一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本眼科医会	5. 総ページ数 7
3. 書名 日本の眼科【OCTAを活用する】OCTAを活用する（総説/特集）	

1. 著者名 安田優介、平野佳男	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカル葵出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 あたらしい眼科【眼科イメージング2020Q&A】網膜・硝子体 網膜静脈閉塞症や他の網膜疾患 網膜静脈閉塞症の超広角蛍光眼底造影所見について教えてください	

1. 著者名 平野佳男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社 Retina Medicine	5. 総ページ数 7
3. 書名 慢性疾患 治療の着地点～さじ加減と落としどころ～DME/RVO(2)	

1. 著者名 黒部亮、平野佳男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版 眼科ケア	5. 総ページ数 3
3. 書名 目の解剖のおさらい 水晶体	

1. 著者名 黒部亮、平野佳男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版 眼科ケア	5. 総ページ数 2
3. 書名 目の解剖のおさらい 硝子体	

1. 著者名 黒部亮、平野佳男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版 眼科ケア	5. 総ページ数 3
3. 書名 目の解剖のおさらい 網膜	

〔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
研究 分 担 者	小椋 祐一郎 (Ogura Yuichiro) (70191963)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	

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
---------	---------