

令和 5 年 10 月 30 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09840

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症におけるIL-17Aを介した炎症性VEGF産生のメカニズム解析

研究課題名(英文) Mechanisms of inflammatory VEGF production via IL-17A in diabetic retinopathy

研究代表者

竹内 大 (Takeuchi, Masaru)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・眼科学・教授)

研究者番号：40260939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウス(STZマウス)の血清および網膜OPN濃度は、対照と比較して有意に高値であり、STZマウスの網膜における血管透過性亢進は抗OPN中和抗体(抗OPN Ab)の硝子体内投与(IVI)により抑制された。網膜血管バリアを形成しているclaudin-5およびZO-1の発現は、STZマウスの網膜で減弱し、抗OPN AbのIVIにより改善されたが、OPN AbのIVIは眼内における血管内皮増殖因子(VEGF)の遺伝子発現およびタンパク濃度に影響を及ぼさなかったことから、OPNによる網膜血管の透過性亢進はVEGF非依存性であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Our results suggest that OPN induces tight junction disruption and vascular hyperpermeability under diabetic conditions. Targeting OPN may be an effective approach to manage diabetic retinopathy.

研究成果の概要(英文)：Serum and retinal OPN concentrations in streptozotocin-induced diabetic mice (STZ mice) were significantly higher than those in control mice, and increased vascular hyperpermeability in the retina of STZ mice was reduced by intravitreal injection of anti-OPN neutralizing antibodies (anti-OPN Abs). The expression of claudin-5 and ZO-1, which consist of the retinal vascular barrier, was attenuated in the retina of STZ mice and ameliorated by anti-OPN Ab IVI. On the other hand, OPN Ab IVI inhibited neither gene expression nor protein level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the eye, indicating that retinal vascular permeability enhancement by OPN is VEGF-independent.

研究分野：糖尿病網膜症

キーワード：糖尿病網膜症 オステオポンチン 網膜血管透過性 ZO-1 Claudin-5

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

糖尿病 (DM) は世界的な健康上の重要な問題である。DM の発症は、障害されたぶどう糖代謝によるインスリンの不足または抵抗に起因し、持続する高血糖により血管および神経病変が生じる。発展途上国と先進国の両方で DM 患者数は増加し続けており、国際糖尿病連盟によると、2019 年の世界の糖尿病有病率は約 9.3% (4 億 6300 万人) であり、2030 年には 10.2% (5 億 7800 万人)、2045 年には 10.9% (7 億人) に増加すると予測されている。インスリン欠乏による高血糖 (1 型糖尿病、T1D) またはインスリン抵抗による高血糖 (2 型糖尿病、T2D) は、長期的に臨床的合併症を引き起こす。

獲得免疫は脊椎動物のみが有する機能であり、獲得免疫を主導する T 細胞の機能不全は DM を含むさまざまな炎症性疾患に関与する。CD4⁺ T 細胞 (Th 細胞) は異なる環境下でのサイトカイン刺激、および抗原認識により Th1、Th2、Th9、Th17、Th22、T-regulatory (Treg) または濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞に分化する。ヒトおよびマウスの Th17 細胞は転写因子である ROR- γ t の発現によって特徴づけられ、主にインターロイキン (IL) -17 (A-F) および IL-21、IL-22 を産生し、先天免疫と後天免疫を橋渡しする。

Th17 免疫の異常は、IL-17 レベルが膵組織の炎症と細胞の損傷と相関し、IL-17 の抑制が T1D 発症の遅延につながるという結果から、T1D の発症に関与していると考えられている。

Chen らは、新たに診断された T2D 患者では末梢血中の IL-17 レベルが対照群と比較して上昇し、IL-17 および ROR- γ t の mRNA 発現が増加していたことから、近年では Th17 細胞の T2D 発症への関与も指摘されている。一方、Catterall らは IL-17A がマウスおよびヒトの膵臓

細胞における炎症性サイトカイン遺伝子発現および細胞死を増強させることを認め、Th17 細胞の機能不全は DM の発症だけでなく、合併症の一因にもなることを報告した。

DM 関連の合併症の中で、糖尿病性網膜症 (DR) は最も重篤な合併症の一つであり、網膜血管および神経の損傷の進行によって視力喪失を引き起こす。我々は、進行性網膜症 (PDR) の眼内では IL-17A レベルが上昇していること認めた。また、DM を自然発症する Ins2Akita (Akita) マウスと Th17 細胞優位の Th 細胞分化を示す GKO マウスとを交配させ、Akita-GKO マウスを作成したところ、Akita マウスと比較して Akita-GKO マウスでは眼内の VEGF 産生と網膜血管内の白血球の停滞が著しく増加していた。

実験的自己免疫性葡萄膜網膜炎 (EAU) は、ヒトの内因性ぶどう膜炎の動物モデルであり、Th1 および Th17 細胞は EAU の発症に関与し、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 細胞は EAU の抑制に働く。高血糖が Th17 細胞分化を誘導するのであれば、EAU は Akita マウスで悪化する可能性がある。

2. 研究の目的

実験的自己免疫性葡萄膜網膜炎 (EAU) は、ヒトの内因性ぶどう膜炎の動物モデルであり、Th1 および Th17 細胞は EAU の発症に関与し、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 細胞は EAU の抑制に働く。高血糖が Th17 細胞分化を誘導するのであれば、EAU は Akita マウスで悪化する可能性がある。本研究では、糖尿病患者におけるぶどう膜炎の病態を理解するために、Akita マウスに EAU を発症させ、その重症度と根底にある高血糖の免疫機構に対する影響を検討した。

3. 研究の方法

EAU 誘導

W8~9 週齢の雄 C57BL/6N (WT) マウスおよび WT と同じ背景を持つ Akita マウスに 0.5 μ g の百日咳毒素の腹腔内注射とともに結核菌 H37Ra 株 1 mg を含む完全フロイントアジュバント 0.2 mL に乳化させたヒト IRBP 1-20 (IRBP-p) 200 μ g を頸部皮下に免疫し、EAU を惹起させた。

臨床スコアリング

EAU の臨床スコアは、Micron IV 眼底カメラを使用して、免疫後 0、7、14、および 21 日目に評価した。臨床的重症度は 0 から 4 のスケールで等級付けした。

組織学的スコアリング

免疫後 21 日目に組織学的検討を実施した。マウスをペントバルビタールおよびイソフルランで麻酔し、固定のために 4% パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液 (和光) で灌流した。眼球を摘出し、同じ固定液中にて一晩 4 で固定後、パラフィンに包埋した。厚さ 5 μ m の切片を作成し、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色しました。眼炎症の重症度は、前述のように 0

～ 4 のスケールでスコア化された。

フローサイトメトリー

無処置の WT マウス、Akita マウス、EAU を惹起させた WT マウスおよび Akita マウスの 4 群から脾臓を摘出し、細胞懸濁液を作成した。10%ウシ胎児血清、1mM ピルビン酸ナトリウム、1%非必須アミノ酸、100U/mL ペニシリン、100 µg/mL ストレプトマイシン、および 50 µM 2-メルカプトエタノールを補充した RPMI1640 培地に細胞を再懸濁後、50ng/mL ホルポール 12-ミリスチン酸 13-アセテートおよび 10 µg/mL プレフェルジン A の存在下で 0.5 µg/mL イオノマイシンとともに 4 時間培養させた。培養後、細胞を収集し、T 細胞マーカーである CD3-Pacific Blue および CD4-PerCP/Cyanine5.5 抗体で染色した。細胞内染色の場合、細胞を固定し、IFN- γ -APC (クローン XMG1.2) または IL-17A-APC (クローン TC11-18H10.1) 抗体にて染色した。IRBP-p 特異的反応性細胞を検出するために、各マウスの脾臓細胞を 10 µg/mL の IRBP-p とともに 48 時間培養後、上記の細胞内染色を行なった。Foxp3 は、CD3-APC/Cyanine7 および CD4-APC 抗体と培養した後、Foxp3/Transcription Factor Staining Buffer Set を使用して Foxp3-Brilliant Violet 421 (クローン MF-14) 抗体で染色した。染色後、細胞は FACSCanto II フローサイトメーター (BD) で分析され、データは CellQuest ソフトウェア (BD) で解析された。

サイトカインの定量

脾臓からの細胞懸濁液を 0 または 10 µg/mL の IRBP-p とともに上記の条件付き RPMI1640 で 72 時間培養後、上清を収集し、Bio-Plex Multiplex Immunoassay System を使用してサイトカイン (IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 、および TNF- α) を測定した。

統計分析

統計分析には JMP pro 15 を使用した。フィッシャーの直接確率検定は、EAU の発生率、ウィルコクソンテストは、臨床スコア、組織学的スコア、活性化 T 細胞比率、および培養上清中のサイトカインの統計分析に使用された。3 群間以上のパラメトリックスコアの比較にはチューキー検定、ノンパラメトリックデータにはスティール・ドゥワース検定を用いた。P 値 0.05 未満を有意とした。

4 . 研究結果

IRBP-p 免疫による Akita マウスにおける EAU

EAU は WT マウス、Akita マウスとも IRBP-p 免疫後 14 日目から発症したが、その発生率は Akita マウスの方が WT マウスよりも有意に低かった。WT マウスは免疫後 14 日目に 20 眼中 11 眼 (55%)、21 日目に 20 眼中 17 眼 (85%) に EAU を発症したが、Akita マウスでは 14 日目は 20 眼中 1 眼 (5%)、21 日目は 20 眼中 4 眼 (20%) であった。臨床像も WT マウスでは、免疫後 14 日目に複数の網膜滲出液と広範な網膜血管炎、21 日目には網膜滲出液の増加がみられたが、Akita マウスでは多発性網膜滲出液、網膜血管炎ともに軽度であり、EAU の平均臨床スコアは WT マウスと比較して Akita マウスで有意に低かった。IRBP-p 免疫後 21 日目の組織学的所見では、EAU は WT マウスの 10 眼すべてで観察されたが、Akita マウスでは 10 眼中 2 眼 (20%) であった。WT マウスでは、網膜の全層に浸潤している細胞、重度の網膜血管炎、網膜層構造の破壊、および網膜外層の部分的喪失がみられたが、Akita マウスでは硝子体と網膜の軽度な細胞浸潤に留まり、平均病理組織学的スコアも Akita マウス (0.10 ± 0.21) の方が WT マウス (1.11 ± 0.52) よりも有意に低かった。

IRBP-p 免疫後の Akita マウスにおける T 細胞の活性化

IRBP-p で免疫した Akita マウスでは EAU の発生が臨床的および組織学的に抑制されていたため、Akita マウスにおいて、IRBP-p での免疫により IRBP 特異的 T 細胞の活性化が誘導されていたかどうかについて検討した。抗原刺激を受けたいないナイーブ T 細胞 CD62L 分子を発現し、CD44 の発現はみられないため、CD44⁺CD62L⁺ となり、抗原刺激を受けた活性化 T 細胞は CD44⁺CD62L⁻ となる。無処置の WT マウスおよび Akita マウスの脾臓 T 細胞中の CD44⁺CD62L⁺ T 細胞、CD44⁺CD62L⁻ T 細胞の割合は、 $79.7 \pm 2.0\%$ と $76.3 \pm 2.2\%$ 、 $13.6 \pm 1.6\%$ と $15.8 \pm 1.6\%$ で同様であったが、IRBP-p による免疫後の WT マウスでは CD44⁺CD62L⁺ T 細胞は $57.6 \pm 4.7\%$ 、CD44⁺CD62L⁻ T 細胞は $31.0 \pm 5.5\%$ であったが、Akita マウスでは CD44⁺CD62L⁺ T 細胞は $46.3 \pm 6.9\%$ 、CD44⁺CD62L⁻ T 細胞は $42.3 \pm 4.6\%$ であり、興味深いことに、IRBP-p の免疫により Akita マウスにおける CD44⁺CD62L⁻ T 細胞の割合は WT マウスよりも有意に増加していた。

IRBP-p 免疫後の Akita マウスにおける Th1 細胞および Th17 細胞のプロファイル

Th1 および Th17 サブセットは、EAU の発症に関与するため、IRBP-p 免疫後の WT マウスおよび Akita マウスの脾臓における Th1 細胞と Th17 細胞の割合を解析したところ、CD4⁺IFN- γ ⁺ T 細胞の割合は、WT マウスの $13.1 \pm 3.6\%$ と比較して Akita マウスでは $7.6 \pm 1.4\%$ と有意に減少し

ていたが、CD4⁺IL-17⁺ T細胞はWTマウスでは4.5 ± 0.9%、Akitaマウスでは6.5 ± 0.4%であり、減少はみられず、有意ではなかったが軽度増加していた。続いて、IRBP-p 反応性 T 細胞による抗原刺激後の IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 、および TNF 産生を測定したところ、IL-17 産生は、WTマウス (4.4 ± 1.2 ng/ml) と比較して、Akitaマウス (6.0 ± 0.9 ng/ml) で軽度増加していたが、IL-6、IFN- γ および TNF 産生は、WTマウスよりも Akitaマウスで有意に低下していた(IL-6: 0.43 ± 0.16 ng/ml vs. 0.14 ± 0.06 ng/ml, IFN- γ : 4.73 ± 2.21 ng/ml vs. 1.94 ± 0.71 ng/ml, TNF : 36.3 ± 14.6 pg/ml vs. 13.2 ± 2.2 pg/ml)。IL-10 産生は、WTマウス(12.3 ± 6.3 pg/ml)よりも Akitaマウス(19.8 ± 8.8 pg/ml)で上昇していたが、有意差はみられなかった。

Akita マウスにおける制御性 T 細胞

最後に、脾臓における Treg 細胞の割合について検討したところ、CD4⁺Foxp3⁺細胞の割合は、無処置群ではWTマウス (6.0 ± 0.4%) よりも Akitaマウス (7.3 ± 1.3%) で軽度高く、IRBP-p の免疫により WTマウスにおける CD4⁺Foxp3⁺細胞は減少したが (4.5 ± 0.9%)、Akitaマウスでは増加がみられ (9.0 ± 1.2%)、WTマウスとの間に有意差が認められた。

5 . 結論

Akitaマウスにおいても IRBP-p の免疫により EAU は惹起されたが、WTマウスと比較して EAU の発生率および重症度は有意に低下していた。IRBP 反応性 T細胞は Akitaマウスにおいても WTマウスと同様に活性化され、IL-17 産生 Th17 細胞の活性化は Akitaマウスにおける高血糖の影響もあり維持されていたが、IFN- γ 産生 Th1 細胞の分化と増殖、および炎症性サイトカイン産生が抑制され、その原因としては Treg 細胞の増加が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Someya Hideaki, Ito Masataka, Nishio Yoshiaki, Sato Tomohito, Harimoto Kozo, Takeuchi Masaru	4. 巻 220
2. 論文標題 Osteopontin-induced vascular hyperpermeability through tight junction disruption in diabetic retina	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 109094 ~ 109094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2022.109094	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 Herbort CP Jr, Tugal-Tutkun I, Abu-El-Asrar A, Gupta A, Takeuchi M, Fardeau C, Hedayatfar A, Urzua C, Pappasavvas I.	4. 巻 36
2. 論文標題 Precise, simplified diagnostic criteria and optimised management of initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada disease: an updated review.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eye (Lond)	6. 最初と最後の頁 29-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41433-021-01573-3	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 Ando Y, Keino H, Inoue M, Hirota K, Takahashi H, Sano K, Koto T, Sato T, Takeuchi M, Hirakata A.	4. 巻 23
2. 論文標題 Circulating Vitreous microRNA as Possible Biomarker in High Myopic Eyes with Macular Hole.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 3647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23073647	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 Sato Tomohito, Enoki Toshio, Karasawa Yoko, Someya Hideaki, Taguchi Manzo, Harimoto Kozo, Takayama Kei, Kanda Takayuki, Ito Masataka, Takeuchi Masaru	4. 巻 12
2. 論文標題 Inflammatory Factors of Macular Atrophy in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Aflibercept	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 738521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.738521	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 Seki K, Harimoto K, Takeuchi M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Cytomegalovirus Retinitis with Hypopyon Similar to Bacterial Endophthalmitis in a Patient with non-Hodgkin's Lymphoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ocul Immunol Inflamm	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) 10.1080/09273948.2021.1944647	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 Takayama K, Someya H, Yokoyama H, Kimura T, Takamura Y, Morioka M, Terasaki H, Ueda T, Ogata N, Kitano S, Tashiro M, Sakamoto T, Takeuchi M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Potential bias of preoperative intravitreal anti-VEGF injection for complications of proliferative diabetic retinopathy .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	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) 10.1371/journal.pone.0258415	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 Sato T, Takeuchi M, Karasawa Y, Ito M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Profiles of Cytokines Secreted by ARPE-19 Cells Exposed to Light and Incubated with Anti-VEGF Antibody.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9101333	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 Iwai S, Takayama K, Sora D, Takeuchi M.	4. 巻 22
2. 論文標題 A Case of Acute Retinal Necrosis Associated with Reactivation of Varicella Zoster Virus after COVID-19 Vaccination.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ocul Immunol Inflamm	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) 10.1080/09273948.2021.2001541	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 Nagura K, Inoue T, Zhou HP, Obata R, Asaoka R, Arasaki R, Sato A, Nakamura K, Takeuchi M, Tanaka S, Yanagi Y, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association Between Retinal Artery Angle and Visual Function in Eyes With Idiopathic Epiretinal Membrane.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.9.35	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 Inada M, Xu H, Takeuchi M, Ito M, Chen M	4. 巻 205
2. 論文標題 Microglia increase tight-junction permeability in coordination with Müller cells under hypoxic condition in an in vitro model of inner blood-retinal barrier.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Eye Res	6. 最初と最後の頁 108490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2021.108490	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 Shirahama S, Taniue K, Mitsutomi S, Tanaka R, Kaburaki T, Sato T, Takeuchi M, Kawashima H, Urade Y, Aihara M, Akimitsu N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Human U90926 orthologous long non-coding RNA as a novel biomarker for visual prognosis in herpes simplex virus type-1 induced acute retinal necrosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91340-x	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 Sato T, Kanda K, Kawamura Y, Takeuchi M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Sub internal limiting membrane hemorrhage followed by bilateral optic disc hemorrhage in Kikuchi-Fujimoto disease: a case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-021-02106-y	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 Yamazaki Y, Iwanaga A, Koike Y, Sato T, Murota H, Takeuchi M, Satoh T.	4. 巻 48
2. 論文標題 A possible case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) with histopathological features of PXE-like papillary dermal elastolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 265-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15859	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 Taguchi M, Someya H, Inada M, Nishio Y, Takayama K, Harimoto K, Karasawa Y, Ito M, Takeuchi M.	4. 巻 198
2. 論文標題 Retinal changes in mice spontaneously developing diabetes by Th17-cell deviation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Eye Res.	6. 最初と最後の頁 108155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2020.108155	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 Takayama K, Someya H, Yokoyama H, Kimura T, Takamura Y, Morioka M, Sameshima S, Ueda T, Ogata N, Kitano S, Tashiro M, Sugimoto M, Kondo M, Sakamoto T, Takeuchi M.	4. 巻 98(4)
2. 論文標題 Prognostic factors of vitrectomy for complications in eyes with proliferative diabetic retinopathy: a retrospective multicentre study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 434-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.14292.	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 Fukunaga H, Kaburaki T, Shirahama S, Tanaka R, Murata H, Sato T, Takeuchi M, Tozawa H, Urade Y, Katsura M, Kobayashi M, Wada Y, Soga H, Kawashima H, Kohro T, Aihara M.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Analysis of inflammatory mediators in the vitreous humor of eyes with pan-uveitis according to aetiological classification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59666-0.	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 Sato T, Yamamoto W, Tanaka A, Shimazaki H, Sugita S, Kaburaki T, Takeuchi M.	4. 巻 9(4)
2. 論文標題 Viral Loads in Ocular Fluids of Acute Retinal Necrosis Eyes Infected by Varicella-Zoster Virus Treated with Intravenous Acyclovir Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9041204.	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 Sakurai Y, Takayama K, Abe T, Takeuchi M.	4. 巻 99(2)
2. 論文標題 Chronic chorioretinal detachment under normal intraocular pressure in eye with uveitic glaucoma after trabeculectomy: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore).	6. 最初と最後の頁 e18652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018652	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 Takayama K, Obata H, Takeuchi M.	4. 巻 28(3)
2. 論文標題 Efficacy of Adalimumab for Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease Refractory to Conventional Corticosteroids and Immunosuppressive Therapy and Complicated by Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ocul Immunol Inflamm.	6. 最初と最後の頁 509-512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2019.1603312.	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 -

〔学会発表〕 計31件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 染谷秀彬、西尾佳明、竹内大
2. 発表標題 ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスにおける糖尿病網膜症とオステオポンチンの解析
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 西尾佳明、染谷秀彬、高山圭、竹内大
2. 発表標題 マサイトメトリーによるベーチェット病ぶどう膜炎患者末梢血単核球の解析
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 高山圭、西尾佳明、佐藤智人、染谷秀彬、播本幸三、竹内大
2. 発表標題 Dimethyl fumarate による青色光照射からの網膜色素上皮細胞の保護
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 名倉光一、井上達也、荒崎怜以、大川和慶、朝岡亮、井上麻衣子、竹内大、門之園一明
2. 発表標題 黄斑前膜症例の網膜動脈血管変位
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 竹内正樹、河越龍方、澁谷悦子、山根敬浩、石原麻美、岩田大樹、鴨居功樹、慶野博、毛塚剛司、酒井勉、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、川島秀俊、岡田康平、高瀬博、北市伸義、南場研一、蕪城俊克、竹内大、大野重昭、後藤浩、水木信久
2. 発表標題 ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの策定
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 佐藤智人、竹内大、榎敏生
2. 発表標題 滲出型加齢黄斑変性加療に伴う黄斑萎縮眼の視力と前房水中MIP-1 の関与
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 折尾義尊、菅岡晋平、高山圭、竹内大
2. 発表標題 低用量ビル長期内服中の若年女性に発症した網膜中心動脈閉塞症の1例
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 高山圭、佐藤智人、播本幸三、神田貴之、竹内大
2. 発表標題 前部ぶどう膜炎の臨床的特徴に関する後ろ向き調査
3. 学会等名 第54回日本眼炎症学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 佐藤智人、竹内大、唐沢容子、榎敏生
2. 発表標題 黄斑萎縮を発症した滲出型加齢黄斑変性眼の中心網膜厚に関する前房水中サイトカイン
3. 学会等名 第54回日本眼炎症学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 空大将、播本幸三、阿部竜大、竹内大
2. 発表標題 ステロイド直接注射が有効であった眼サルコイドーシスの難治性視神経乳頭肉芽腫の一例
3. 学会等名 第54回日本眼炎症学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 田口諒、武島聡史、御任真言、齊間至成、空大将、竹内大、梯彰弘、蕪城俊克
2. 発表標題 特異な経過を示した尿細管間質性腎炎に伴うぶどう膜炎の2症例
3. 学会等名 第54回日本眼炎症学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 中井俊作、竹内大、南場研一、田中理恵、臼井嘉彦、蕪城俊克、丸山和一、楠原仙太郎、原田陽介、竹内正樹、中井慶、高山圭、鈴木佳代、水木信久、伊沢英知
2. 発表標題 急性期フォークト・小柳・原田病における強膜厚変化
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 二瓶椋太郎、佐藤智人、北村力、空大将、笠間丈道、岡澤梨奈、菅岡晋平、関響介、竹内大
2. 発表標題 未治療滲出型加齢黄斑変性眼の脈絡膜厚に關与する前房水中サイトカインの検討
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 北村力、神田貴之、竹内大
2. 発表標題 内因性眼内炎の起因菌、原因疾患、予後視力に関する後ろ向き検討
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 宮尾賢治、空大将、櫻井裕、播本幸三、佐藤智人、石川聖、田口万蔵、竹内大
2. 発表標題 慢性肉芽腫性ぶどう膜炎に合併した急性網膜壊死の1例
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 佐藤智人、染谷秀彬、榎敏生、竹内大
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症患者の身体計測・血液検査項目と硝子体液中サイトカインの性質類似性
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岡澤梨奈、佐藤智人、菅岡晋平、空大将、二瓶椋太郎、笠間丈道、榎敏生、竹内大
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症患者における硝子体液中サイトカイン性質類似性の検討
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 笠間丈道、佐藤智人、神田浩司、竹内大
2. 発表標題 片眼の網膜内境界膜下出血および両眼の乳頭出血を発症した菊池病の一例
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 竹内 大
2. 発表標題 眼炎症疾患の病態解明へのアプローチ Th17細胞免疫応答を介したIFN- γ -KO Akitaマウスの糖尿病網膜症
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井 裕, 菅岡 晋平, 米田 優, 竹内 大
2. 発表標題 Dupilumab治療中に発症したサイトメガロウイルス網膜炎の1例
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 播本 幸三, 西尾 佳明, 唐沢 容子, 伊藤 正孝, 竹内 大
2. 発表標題 リバスジルの実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎に対する抗炎症作用の検討
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 滲出型加齢黄斑変性眼におけるAflibercept治療中の黄斑萎縮の発症因子の検討
2. 発表標題 佐藤 智人, 竹内 大, 唐沢 容子, 榎 敏生
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲田 真, 竹内 大, 伊藤 正孝, 唐沢 容子, 西尾 佳明
2. 発表標題 低酸素環境下における網膜グリア細胞のタイトジャンクションに及ぼす影響
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米田 優, 米田 圭佑, 菅岡 晋平, 島崎 晴菜, 竹内 大
2. 発表標題 フックス虹彩異色性虹彩毛様体炎の臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤智人、山本彌、田中敦、島崎晴菜、杉田直、蕪城俊克、竹内大
2. 発表標題 VZVによる急性網膜壊死発症眼のアシクロピル治療前後における眼内ウイルス量の推移
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山圭、染谷秀彬、盛岡正和、高村佳弘、寺崎寛人、坂本泰二、上田哲生、緒方奈保子、田代真紀、北野慈彦、竹内大
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症の長期予後と術後血管新生緑内障発症の予測因子：多施設合同研究
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田智子、安川力、松原央、今泉寛子、石川裕人、木村和博、寺崎寛人、三田村佳典、村上智哉、村田敏規、山下真理子、竹内大、高村佳弘、向後二郎、大路正人
2. 発表標題 多施設共同後向き研究における病型別にみた滲出型加齢黄斑変性の治療前視力の10年間の推移
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 関響介、竹内大
2. 発表標題 前房畜膿を伴う強い全眼球炎を呈したサイトメガロウイルス網膜炎の1例
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 高山圭、染谷秀彬、高村佳弘、盛岡正和、寺崎寛人、坂本泰二、上田哲生、緒方奈保子、北野慈彦、田代真紀、竹内大
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症の合併症に対する25ゲージ硝子体術後の長期視力に関連する因子の検討
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 小山智之、佐藤智人、染谷秀彬、今関雅也、竹内大
2. 発表標題 糖尿病罹病期間の増殖糖尿病網膜症眼における視力に対する関与
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 佐藤智人、竹内大、榎敏生
2. 発表標題 前房内MIP-1 と滲出型加齢黄斑変性加療に伴う黄斑萎縮との関連
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

〔図書〕 計0件

〔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	伊藤 正孝 (Ito Masataka) (30534896)	防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・再生発生学・准教授) (82406)	

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