

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09745

研究課題名(和文)硝子体網膜リンパ腫の眼内腫瘍微小環境による腫瘍制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of mechanism of the tumor microenvironment in the eyes in vitreoretinal lymphoma

研究代表者

武田 篤信 (Takeda, Atsunobu)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：40560313

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)：硝子体網膜リンパ腫(VRL)は中枢神経系リンパ腫(CNSL)の一亜型で予後不良である。VRLでは制御性T細胞(Treg)遊走に関するインターロイキン(IL)-16のヒト眼内液中濃度が高く、IL-16濃度が高いと全生存率(OS)が低いため、Tregによる腫瘍微小環境形成の予後不良への関与の可能性が有る。マウスCNSLモデルを用いてIL-16遺伝子欠損マウス(IL-16 KO)と対照マウス(C)のOS、及びフローサイトメトリーでTregの脳内浸潤を比較した。OSはIL-16 KOで有意に高く、Treg浸潤が低かった。IL-16によるTreg遊走がVRLの予後不良に関与する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眼科領域で最も予後不良な疾患の1つである硝子体網膜リンパ腫(VRL)の眼内液中ケモカインIL-16の測定が予後予測に使用できる可能性がある。今後B細胞リンパ腫細胞株を用いたin vitroや中枢神経系リンパ腫モデルや眼内リンパ腫モデルを用いたin vivoの機能解析の結果次第ではIL-16を標的としたVRLの治療法開発の可能性が有る。また、macrophage migration inhibitory factor(MIF)がヒトVRLのOSとPFSに関連があることを見出し、MIFのVRLにおける機能についても行う計画である。

研究成果の概要(英文)：Vitreoretinal lymphoma (VRL) is a subtype of central nervous system lymphoma (CNSL) with a poor prognosis. High levels of interleukin (IL)-16, which is involved in regulatory T cell (Treg) migration, in human intraocular fluid from patients with human VRL were observed, and high levels of IL-16 are associated with poor overall survival (OS), indicating that infiltration of Tregs into tumor microenvironment is involved in OS. Thus, we compared OS, and the brain infiltration of Tregs using flow cytometry between IL-16 gene-deficient mice (IL-16 KO) and control mice (C) in murine CNSL model. The OS was significantly higher in IL-16 KO than that in C, and frequency of Tregs was significantly lower in IL-16 KO than that in C. These results suggest that IL-16 promotes Treg migration, leading to poor prognosis of VRL.

研究分野：眼科学

キーワード：硝子体網膜リンパ腫 制御性T細胞 腫瘍微小環境 B細胞型リンパ腫 脳腫瘍モデル ケモカイン

## 1. 研究開始当初の背景

硝子体網膜リンパ腫 (vitreoretinal lymphoma: VRL) は中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) の一亜型で、その発症は眼原発、または中枢神経系 (CNS) からの眼内浸潤が大部分を占めている。5 年生存率は約 60%と予後不良で、VRL の組織型の大部分が非ホジキンリンパ腫かつ、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) である。

DLBCL では *MYD88*, *CD79B* の遺伝子変異が報告され、この変異で腫瘍細胞が恒常的に活性化状態となり、生存、増殖が亢進する。さらに DLBCL では腫瘍細胞周囲に間質細胞、線維芽細胞、血管、炎症細胞などの集簇で腫瘍微小環境 (tumor microenvironment: TME) が形成され、腫瘍細胞の栄養や免疫抑制性の制御性 T 細胞 (Treg)、骨髄由来免疫抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cells: MDSC) などの TME への集簇が細胞障害性 T 細胞 (CTL) による抗腫瘍免疫を抑制し、腫瘍の生存、増殖促進に関与することが知られている。

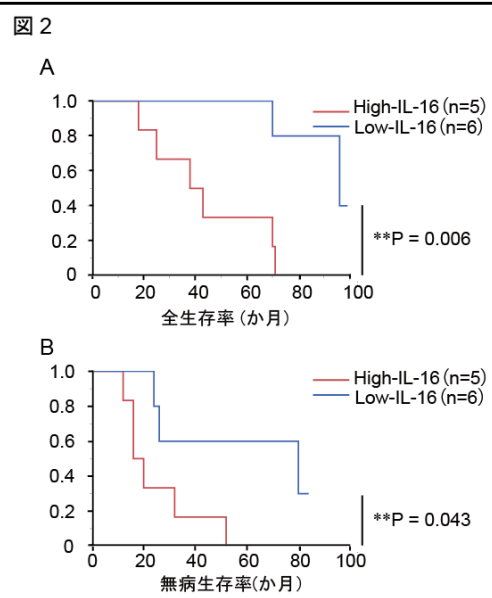
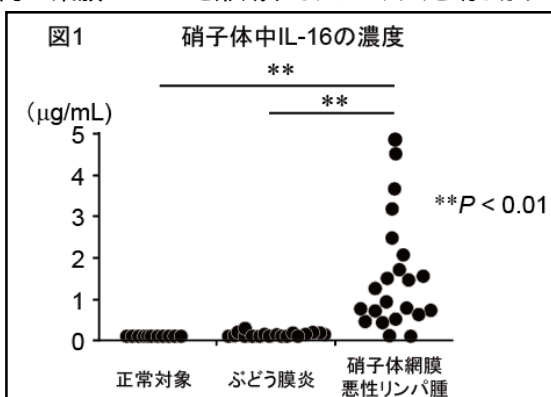
我々は VRL への Treg の関与について、VRL 患者由来硝子体液中の Treg の分化、増殖に関わるサイトカインを網羅的に解析し、VRL の臨床像との関連についても調べた。初発時に眼病変を有した VRL において免疫抑制性サイトカイン interleukin (IL) -35 の高値群では低値群と比し全生存率 (overall survival: OS) が有意に低いことがわかった (Takeda A, et al. *Sci Rep.*, 2020)。IL-35 には Treg の分化増殖を促進する作用があることから、VRL の予後不良例の病態に Treg などの免疫抑制細胞の関与が示唆された。以上の結果を踏まえ、本研究では、Treg や MDSC が眼内へ集簇し、TME を形成するメカニズムを解析し VRL における治療抵抗例のメカニズムを明らかにする。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、VRL において Treg, MDSC が眼内へ集簇し TME を形成するメカニズムを明らかにすることである。申請者はこのメカニズムへのケモカインの関与に着目した。予備実験として VRL 患者の硝子体手術時に採取した硝子体液中の 40 種類のケモカインの濃度を測定し、コントロール群 (黄斑前膜)、内因性ぶどう膜炎群を陰性対照として比較した。VRL 群ではケモカイン CXCL13 (BCA-1)、IL-16 (図 1、未発表)、macrophage migration inhibitory factor (MIF) の濃度が対照群と比較し有意に高かった。

次に初発時に眼病変を有した VRL 患者由来の硝子体液中のケモカインの濃度と年齢、性別、OS、無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) などの VRL 臨床像と相関がないかを調べた。IL-16 (図 2、未発表) または MIF の濃度高値群では低値群と比し OS、PFS とも有意に低かった。IL-16 は CD4 を受容体とし CD4 陽性 T 細胞の遊走に関わり、Treg への分化促進や活性化の報告がある。MIF は受容体 CD74, CXCR4, CXCR2 を介して MDSC の遊走を促進する。以上の結果から IL-16 及び MIF が Treg や MDSC の眼内への遊走促進し、抗腫瘍免疫を抑制する TME を構築し、VRL の病態増悪に関与する可能性がある。

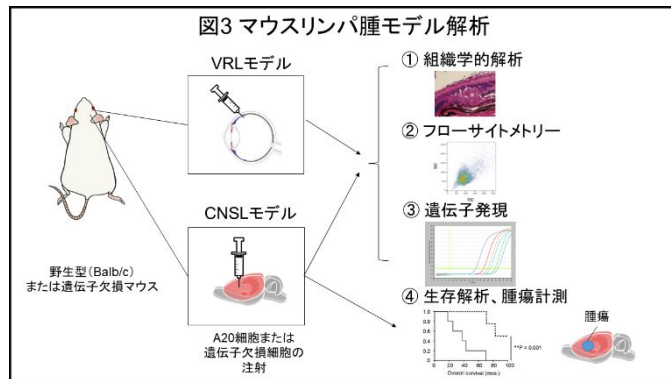
IL-16 は過去の遺伝子発現解析で、PCNSL に多い activated B cell (ABC) 型 DLBCL での遺伝子発現上昇の報告があり、VRL 細胞由来の可能性がある。一方、MIF の由来は不明であるが、IL-16 または MIF の発現が腫瘍細胞の悪性度の指標となる可能性がある。



### 3. 研究の方法

#### (1) マウス中枢神経系リンパ腫(CNSL)モデルにおけるTME形成機序、及び生存解析

Balb/c マウスの眼内または、マウス右線条体に A20 細胞 (balb/c マウス由来 B 細胞リンパ腫株) を注射して、CNSL を誘導するモデルである (図 3)。野生型 (WT) と IL-16 KO に A20 細胞または MIF 遺伝子欠損させた A20 細胞にて VRL または CNSL を誘導し、脳における腫瘍形成を腫瘍細胞注射後 10 日目の組織学的、フローサイトメトリーにて浸潤細胞分画、併せてマウスの生存解析も行った (図 3)。



#### (2) ヒト血液細胞におけるIL-16、MIFによるTreg、MDSCの遊走能解析

Boyden chamber の上層にヒト末梢血単核球 (PBMC) を入れ、下層に基剤または IL-16 を入れ刺激する。刺激 2 時間後に下層に遊走した細胞を回収し、遊走した Treg、MDSC 細胞分画についてフローサイトメトリー法を用いて比較した。

#### (3) シングルセルRNAシーケンス解析

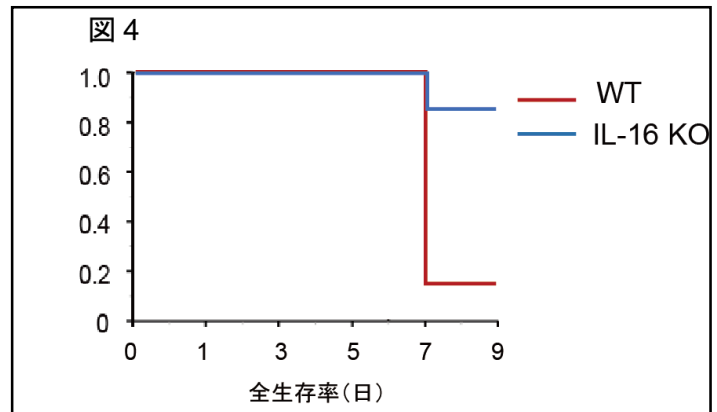
PCNSL 細胞は activated B cell (ABC) タイプの DLBCL で、IL-16 遺伝子は ABC タイプの DLBCL との報告がある。ヒト VRL 患者由来硝子体標本のシングルセル RNA シーケンスにより同サンプル中の遺伝子レベルでの細胞サブクラスターを検出し、MIF の遺伝子発現細胞を同定した。

#### (4) MIF KO (C57BL/6 background) の生体化、5 世代以上の Balb/C との交配による backcross を行う。

### 4. 研究成果

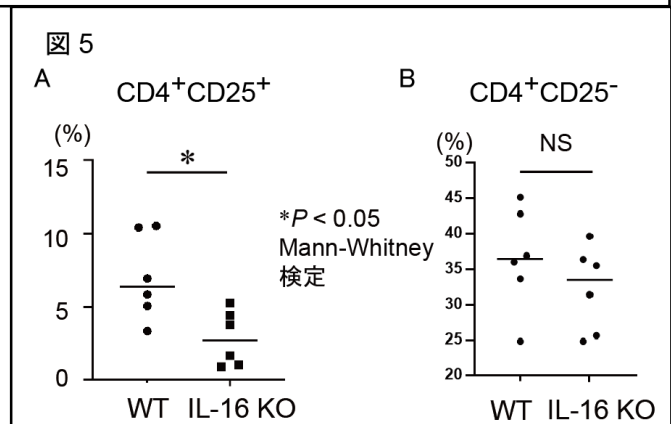
#### (1) マウスCNSLモデルにおいてIL-16 KOのOSがWTと比べ有意に高かった (図 4、未発表)。

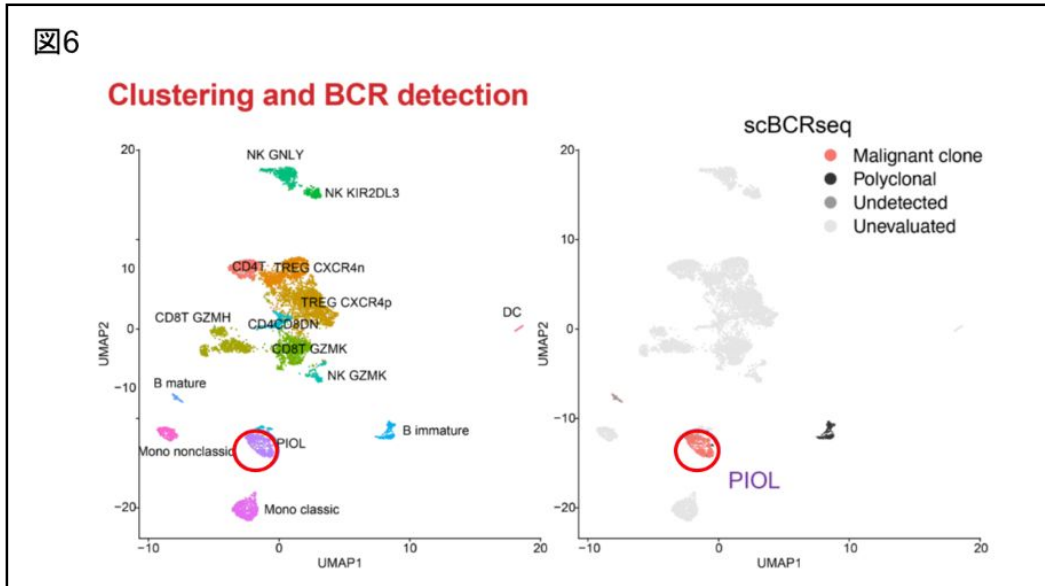
さらに脳内の腫瘍部位の浸潤細胞についてフローサイトメトリーを用いて比較したところ、 $CD4^+CD25^+$  (Tregの細胞分画) の比率がIL-16 KOで有意に低かった (図5A、未発表)。それに対し、 $CD4^+CD25^-$  (effector T細胞分画) や  $CD8^+$  T細胞などの比率に差がなかった (図5B、未発表)。これらの結果からIL-16がB細胞リンパ腫周囲のTregの浸潤に関与し、生命予後に関与することが示唆された。



#### (2) Boyden chamberの孔の大きさを5mm、8mmで検討し、5mmの方がTregの遊走がより検出できることから5mmで行った。基剤投与群、IL-16刺激群、MIF刺激群ともTreg、MDSCの浸潤がみられたが、有意差はみられなかった。また、

#### (3) 2例の硝子体網膜リンパ腫 (VRL) のシングルセルRNAシーケンスを行った。そのうち、1例は腫瘍細胞が検出できず、1例のみの解析となった。また、細胞数が少ないため、HTLV-1関連ぶどう膜炎 1例をバーコーディング後に混





合し行った。UMAP解析により腫瘍細胞 (PIOL)、CD4<sup>+</sup> T細胞、CD8<sup>+</sup> T細胞、B細胞、NK細胞などの13個のクラスターに分けることができた (図6、未発表)。また、MIF遺伝子の由来もPIOL由来ということがわかった。

- (4) 今後はMIF KOを生体化した。Balb/cとのbackcrossを進め、backcross完了後にCNSLモデルを用いてMDSCについても解析を進めていく予定である。

本研究と同時に急性網膜壊死の臨床研究も行った。

#### 1. 研究開始当初の背景

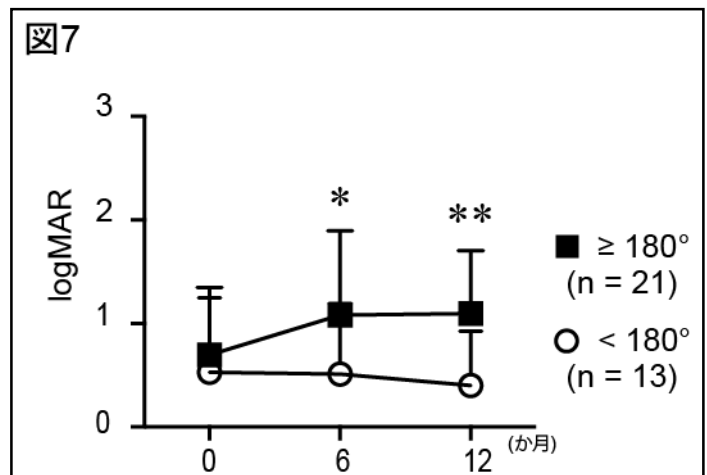
急性網膜壊死 (acute retinal necrosis: ARN) はヒトヘルペスウイルス属 human simplex virus (HSV) -1, HSV-2, varicella zoster virus (VZV) の網膜感染による疾患である。発症後 6 か月で 48% が視力 (0.1) 以下と視力予後不良である。ARN では滲出斑の浸潤具合を Zone 分類で表すことがあり、これはサイトメガロウイルス網膜炎で Holland らが用いた分類で、後極から Zone1、Zone2、Zone3 と周辺にむかって分けていく。ARN は視力予後が不良であるにもかかわらず標準治療が未確定である。一般的にはアシクロビルなどの抗ウイルス薬、全身ステロイド療法、抗血小板薬投与の薬物治療を開始する。

#### 2. 研究の目的

初診時の視力予後不良因子が同定されていないと ARN 患者の初診時の治療方針決定時に治療を強化するのか、それとも現行の治療を施行するのか、治療方針を決定するのに指標となるものがなければ決定することができない。そのため、本研究は ARN 患者の初診時の臨床所見を用いてロジスティック回帰分析により解析し、ARN の初診時の視力予後不良因子を同定することである。

#### 3. 研究の方法

九州大学病院での症例のデータを元に ARN における視力予後に関連する因子について後ろ向きに初診時所見から検討した。対象は 2015 年から 2021 年までに九州大学病院を受診し、6 か月以上フォローした ARN 患者 34 例 34 眼である。壊死性病変の範囲を 180° 未満と 180° 以上で 2 群に分け、視力について比較した。さらに最終視力予後不良を (0.1) 以下と規定し、視力予後不良に関連する因子について、既報で報告されている「網膜剥離」、「Zone1 病変」、



「初診時視力(0.1)以下」に加え、「壊死性病変の範囲」の4項目をそれぞれ単変量解析、さらにこの4項目を交絡因子として多変量解析を行った。壊死性病変の範囲については超広角眼底撮影装置であるオプトス®撮像した画像を用いて測定し、壊死性病変の範囲の角度をオプトスに内蔵されているソフトウェア Optos advance®で測定した。

#### 4. 研究成果

壊死性病変の範囲を 180°未満と 180°以上で 2 群に分け、視力について比較したところ、180°以上の症例で初診後 6 か月、12 か月後で有意に低いことがわかった(図 7)。単変量解析において壊死性病変の範囲が有意に視力予後不良に関連することが示唆された。さらに多変量解析においても他の 3 つの因子と独立して有意に壊死性病変の範囲が視力予後不良に関連していた(表 1)。また、壊死性病変と最終視力の関係は壊死性病変の範囲が拡大するほど、視力予後が悪くなることがわかった。以上の結果から、初診時に壊死性病変の範囲が広い程、視力予後が悪くなる可能性が高いこと、初診時に超広角眼底撮影をすることは ARN 症例において視力予後予測の観点からも有用であることがわかった

表1

| Parameter at presentation                                 | 単変量解析 (Univariate Analysis) |                         |         | 多変量解析 (Multivariate Analysis) |                         |         |
|---|-----------------------------|-------------------------|---------|-------------------------------|-------------------------|---------|
|   | Odds Ratio                  | 95% Confidence Interval | P value | Odds Ratio                    | 95% Confidence Interval | P value |
| 初診時視力<br>VA $\leq$ 0.1 at initial visit                   | 2.97                        | 0.85-10.29              | 0.056   | 8.23                          | 0.63-172.40             | 0.04    |
| 網膜剥離あり (初診時)<br>Presence of retinal detachment            | 0.88                        | 0.16-4.84               | 0.88    | 0.20                          | 0.01-2.32               | 0.12    |
| Zone 1 病変あり<br>Presence of Zone 1 lesion                  | 1.00                        | 0.52-62.15              | 0.15    | 5.69                          | 0.21-52.97              | 0.32    |
| 壊死性病変の範囲 (30°)<br>Extent of necrotizing lesion (30° each) | 1.27                        | 1.02-1.58               | 0.02    | 1.28                          | 1.00-1.65               | 0.03    |

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Takeda Atsunobu, Hasegawa Eiichi, Yawata Nobuyo, Notomi Shoji, Ishikawa Keijiro, Murakami Yusuke, Hisatomi Toshio, Kimura Kazuhiro, Sonoda Koh-Hei  | 4. 巻<br>260               |
| 2. 論文標題<br>Increased vitreous levels of B cell activation factor (BAFF) and soluble interleukin-6 receptor in patients with macular edema due to uveitis related to Behçet's disease and sarcoidosis                          | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology  | 6. 最初と最後の頁<br>2675 ~ 2686 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00417-022-05600-1  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Fukuda Yosuke, Nakao Shintaro, Kohno Ri-Ichiro, Ishikawa Keijiro, Shimokawa Sakurako, Shiose Satomi, Takeda Atsunobu, Morizane Yuki, Sonoda Koh-Hei   | 4. 巻<br>66                |
| 2. 論文標題<br>Postoperative follow-up of submacular hemorrhage displacement treated with vitrectomy and subretinal injection of tissue plasminogen activator: ultrawide-field fundus autofluorescence imaging in gas-filled eyes | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Japanese Journal of Ophthalmology   | 6. 最初と最後の頁<br>264 ~ 270   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10384-022-00910-7  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Fukuda Yosuke, Nakao Shintaro, Kaizu Yoshihiro, Arima Mitsuru, Shimokawa Sakurako, Wada Iori, Yamaguchi Muneo, Takeda Atsunobu, Sonoda Koh-Hei  | 4. 巻<br>260               |
| 2. 論文標題<br>Morphology and fluorescein leakage in diabetic retinal microaneurysms: a study using multiple en face OCT angiography image averaging  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology  | 6. 最初と最後の頁<br>3517 ~ 3523 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00417-022-05713-7  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |



|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Takeda Atsunobu, Sakoda Teppei, Yawata Nobuyo, Kato Koji, Hasegawa Eiichi, Shima Takahiro, Hikita Shinichi, Yoshitomi Keiko, Takenaka Katsuto, Oda Yoshinao, Akashi Koichi, Sonoda Koh-Hei | 4. 巻<br>27                    |
| 2. 論文標題<br>Panuveitis induced by donor-derived CD8+ T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Ophthalmology Case Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>101673 ~ 101673 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ajoc.2022.101673   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamana Satoshi, Hasegawa Eiichi, Takeda Atsunobu, Yawata Nobuyo, Sonoda Koh-Hei        | 4. 巻<br>43              |
| 2. 論文標題<br>Long-term outcomes of infliximab in patients with Beh?et's disease-associated uveitis | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>International Ophthalmology  | 6. 最初と最後の頁<br>937 ~ 944 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10792-022-02495-z   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Wada Iori, Nakao Shintaro, Arima Mitsuru, Ishikawa Keijiro, Yamaguchi Muneo, Kaizu Yoshihiro, Sekiryu Haruka, Mori Kenichiro, Kiyohara Kohei, Takeda Atsunobu, Ishibashi Tatsuro, Sada Srinivas R., Sonoda Koh-Hei | 4. 巻<br>11            |
| 2. 論文標題<br>Hyperreflective Membrane at the Vitreoretinal Interface in Diabetic Macular Edema: A Finding in Ultra-High-Resolution Optical Coherence Tomography  | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Translational Vision Science & Technology  | 6. 最初と最後の頁<br>21 ~ 21 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1167/tvst.11.9.21   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Kaizu Yoshihiro, Nakao Shintaro, Soda Tomomi, Horie Juun, Wada Iori, Yamaguchi Muneo, Takeda Atsunobu, Sonoda Koh-Hei | 4. 巻<br>2                     |
| 2. 論文標題<br>Longer Interscan Times in OCT Angiography Detect Slower Capillary Flow in Diabetic Retinopathy                       | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Ophthalmology Science   | 6. 最初と最後の頁<br>100181 ~ 100181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.xops.2022.100181  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Yoneda Y, Usui Y, Tanaka R, Hase K, Namba K, Kamoi K, Takase H, Takeuchi M, Matsumiya W, Kusuhashi S, Takeda A, Yawata N, Yanai R, Hiyama T, Harada Y, Hashida N, Maruyama K, Nakai K, Taguchi Ryo, Kaburaki T, Mizuki N, Goto H, Fujino Y, Takeuchi M | 4. 巻<br>9            |
| 2. 論文標題<br>Factors associated with low prevalence of Fuchs' uveitis syndrome in Japan  | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>999804 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fmed.2022.999804   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shirane M, Yawata N, Motooka D, Shibata K, Khor SS, Omae Y, Kaburaki T, Yanai R, Mashimo H, Yamana S, Ito T, Hayashida A, Mori Y, Numata A, Murakami Yusuke, Fujiwara K, Ohguro N, Hosogai M, Akiyama M, Hasegawa E, Paley M, Takeda A, Maenaka K, Akashi K, Yokoyama WM, Tokunaga K, Yawata M, Sonoda KH | 4. 巻<br>13            |
| 2. 論文標題<br>Intraocular human cytomegaloviruses of ocular diseases are distinct from those of viremia and are capable of escaping from innate and adaptive immunity by exploiting HLA-E-mediated peripheral and central tolerance  | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>1008220 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fimmu.2022.1008220  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信、吉川 洋、西山 守、小田 義直、石橋 達朗、園田 康平       | 4. 巻<br>127           |
| 2. 論文標題<br>硝子体中にTリンパ球の単クローン性増殖を伴った肺原発転移性脈絡膜腫瘍の1例. | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>日本眼科学会雑誌                                | 6. 最初と最後の頁<br>92 ~ 99 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                    | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamada Kazuhisa, Tazaki Akira, Ushio-Watanabe Nanako, Usui Yoshihiko, Takeda Atsunobu, Matsunaga Masaaki, Suzumura Ayana, Shimizu Hideyuki, Zheng Hao, Ariefita Nanang R., Yamamoto Masahiro, Hara Hideaki, Goto Hiroshi, Sonoda Koh-Hei, Nishiguchi Koji M., Kato Masashi, Nishikawa Yoshifumi, Toyokuni Shinya, Kaneko Hiroki | 4. 巻<br>67                    |
| 2. 論文標題<br>Retinal ferroptosis as a critical mechanism for the induction of retinochoroiditis during ocular toxoplasmosis   | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Redox Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>102890 ~ 102890 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.redox.2023.102890   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |



|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Wada Iori, Nakao Shintaro, Fukuda Yosuke, Shiose Satomi, Takeda Atsunobu, Kannan Ram, Sonoda Koh-Hei   | 4. 巻<br>261               |
| 2. 論文標題<br>Correction to: Persistence of vascular empty sleeves in choroidal neovascularization after anti-VEGF therapy in both animal models and humans | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology   | 6. 最初と最後の頁<br>3047 ~ 3047 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00417-023-06214-x   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Fukuda Yosuke, Yawata Nobuyo, Hasegawa Eiichi, Yamana Satoshi, Shirane Mariko, Ito Takako, Takeda Atsunobu, Sonoda Motoshi, Eguchi Katsuhide, Ishimura Masataka, Ohga Shouichi, Sonoda Koh-Hei | 4. 巻<br>31                |
| 2. 論文標題<br>Clinical Features of Pediatric Uveitis at a Tertiary Referral Center in the Western Region of Japan   | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Ocular Immunology and Inflammation   | 6. 最初と最後の頁<br>2032 ~ 2038 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/09273948.2023.2273363  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信, 八幡 信代, 石川 桂二郎, 秋山 雅人, 長谷川英一, 伊東 崇子, 村上 祐介, 納富 昭司, 藤原 康太, 吉富 景子, 村田 千博, 浅原健一郎, 白根 茉莉子, 山名 智志, 福田 洋輔, 下川 桜子, 園田 康平, 他 | 4. 巻<br>128             |
| 2. 論文標題<br>眼炎症疾患におけるアンメットニーズへの挑戦   | 5. 発行年<br>2024年         |
| 3. 雑誌名<br>日本眼科学会雑誌   | 6. 最初と最後の頁<br>216 ~ 233 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Fukui Chihiro, Yamana Satoshi, Xue Yanqi, Shirane Mariko, Tsutsui Hiroki, Asahara Kenichiro, Yoshitomi Keiko, Ito Takako, Lestari Tantri, Hasegawa Eiichi, Yawata Nobuyo, Takeda Atsunobu, Sonoda Koh-Hei, Shibata Kensuke | 4. 巻<br>15            |
| 2. 論文標題<br>Functions of mucosal associated invariant T cells in eye diseases   | 5. 発行年<br>2024年       |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Immunology  | 6. 最初と最後の頁<br>1341180 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fimmu.2024.1341180   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Tsutsui Saki, Murakami Yusuke, Fujiwara Kohta, Koyanagi Yoshito, Akiyama Masato, Takeda Atsunobu, Ikeda Yasuhiro, Sonoda Koh-Hei | 4. 巻<br>68         |
| 2. 論文標題<br>Genotypes and clinical features of RHO-associated retinitis pigmentosa in a Japanese population                                 | 5. 発行年<br>2023年    |
| 3. 雑誌名<br>Japanese Journal of Ophthalmology  | 6. 最初と最後の頁<br>1~11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10384-023-01036-0   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

[学会発表] 計12件(うち招待講演 4件/うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>武田 篤信   |
| 2. 発表標題<br>眼内リンパ腫の診断と治療のアップデート                                     |
| 3. 学会等名<br>第76回日本臨床眼科学会 シンポジウム13 眼内液を用いた硝子体網膜リンパ腫の新たな診断アプローチ(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>武田 篤信                      |
| 2. 発表標題<br>眼内液を用いた悪性リンパ腫診断の実際         |
| 3. 学会等名<br>西日本オキュラーサーフェスクラブ2022(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2022年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>武田 篤信                             |
| 2. 発表標題<br>全身と関連する眼疾患について~ぶどう膜炎、眼内悪性リンパ腫を中心に |
| 3. 学会等名<br>第640回宗像臨床アーベント(招待講演)              |
| 4. 発表年<br>2022年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>武田 篤信                        |
| 2. 発表標題<br>眼炎症疾患におけるアンメットニースへの挑戦        |
| 3. 学会等名<br>第127回日本眼科学会総会 評議員会指名講演（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2023年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>村田千博, 武田篤信, 浅原健一郎, 吉富景子, 白根茉莉子, 山名智志, 伊東崇子, 石川桂二郎, 長谷川英一, 秋山雅人, 八幡信代, 園田康平 |
| 2. 発表標題<br>急性網膜壊死の視力予後関連因子について  |
| 3. 学会等名<br>第127回日本眼科学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>吉富景子, 武田篤信, 石川桂二郎, 福田洋輔, 浅原健一郎, 八幡信代, 長谷川英一, 柿原伸次, 村田敏規, 園田康平 |
| 2. 発表標題<br>黄斑浮腫におけるBAFFの外側血液網膜柵破綻 への関与について                               |
| 3. 学会等名<br>第127回日本眼科学会総会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>村田千博, 武田篤信, 浅原健一郎, 吉富景子, 白根茉莉子, 山名智志, 伊東崇子, 石川桂二郎, 長谷川英一, 八幡信代, 園田康平 |
| 2. 発表標題<br>九州大学病院における最近7年間の急性網膜壊死34例の患者背景と視力予後の検討                               |
| 3. 学会等名<br>第76回日本臨床眼科学会   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>武田篤信, 長谷川英一, 八幡信代, 山名智志, 白根茉莉子, 林田陽, 吉富景子, 石川桂二郎, 納富昭司, 村上祐介, 木村和博, 園田康平 |
| 2. 発表標題<br>内因性ぶどう膜炎の黄斑浮腫と眼内液中BAFFまたは可溶性IL-6受容体との関連について                              |
| 3. 学会等名<br>第75回日本臨床眼科学会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>伊東崇子, 八幡信代, 山名智志, 白根茉莉子, 林田陽, 長谷川英一, 武田篤信, 吉川洋, 加藤光次, 園田康平 |
| 2. 発表標題<br>九州大学における5年間の眼内悪性リンパ腫の臨床像                                   |
| 3. 学会等名<br>第75回日本臨床眼科学会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Murata C, Takeda A, Asahara K, Yoshitomi K, Shirane M, Yamana S, Ito T, Ishikawa K, Hasegawa E, Akiyama M, Yawata N, Sonoda KH |
| 2. 発表標題<br>Prediction of visual outcomes using ultra-widefield fundus imaging in patients with acute retinal necrosis                     |
| 3. 学会等名<br>ARV02023   |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|                           |
|---------------------------|
| 1. 発表者名<br>武田篤信           |
| 2. 発表標題<br>ぶどう膜炎白内障への取り組み |
| 3. 学会等名<br>第77回日本臨床眼科学会   |
| 4. 発表年<br>2023年           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takeda A   |
| 2. 発表標題<br>Current management of masquerade syndrome                      |
| 3. 学会等名<br>The 7th China Japan Fundus Salon、 Lecture for Panel Discussion |
| 4. 発表年<br>2023年   |

〔図書〕 計6件

|                                       |                 |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信                       | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>南江堂                         | 5. 総ページ数<br>1   |
| 3. 書名<br>眼トキソカラ症 眼科疾患 最新の治療2022-2024. |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信  | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>医学書院   | 5. 総ページ数<br>5   |
| 3. 書名<br>若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎. 眼科診療エキスパート 所見から考えるぶどう膜炎第2版 |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信  | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>全日本病院出版会   | 5. 総ページ数<br>8   |
| 3. 書名<br>仮面症候群の診断と病理について. 特集「知らないでは済まされない眼病理」Monthly Book OCULISTA |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信   | 4. 発行年<br>2023年 |
| 2. 出版社<br>文光堂   | 5. 総ページ数<br>4   |
| 3. 書名<br>仮面症候群、悪性リンパ腫. ぶどう膜炎の心得-すべての眼科医のために- 新編眼科プラクティス8. |                 |

|                                      |                 |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信                      | 4. 発行年<br>2023年 |
| 2. 出版社<br>文光堂                        | 5. 総ページ数<br>3   |
| 3. 書名<br>原田病. まるごと黄斑疾患- 新編眼科プラクティス11 |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>武田 篤信                          | 4. 発行年<br>2023年 |
| 2. 出版社<br>中山書店                           | 5. 総ページ数<br>5   |
| 3. 書名<br>その他のぶどう膜炎 眼科診療エクレール2 画像診断パワーアップ |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)            | 備考 |
|-------|---|----------------------------------|----|
| 研究分担者 | 園田 康平<br><br>(Sonoda Koh-Hei)<br><br>(10294943)   | 九州大学・医学研究院・教授<br><br><br>(17102) |    |
| 研究分担者 | 長谷川 英一<br><br>(Hasegawa Eiichi)<br><br>(70636521) | 九州大学・大学病院・助教<br><br><br>(17102)  |    |

6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                     | 備考 |
|-------------------|--|---|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 八幡 信代<br><br>(Yawata Nobuyo)<br><br>(90315812) | 九州大学・医学研究院・准教授<br><br><br><br><br>(17102) |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |