

令和 2 年 4 月 22 日現在

機関番号：14301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K11423
研究課題名(和文) 糖尿病網膜症における眼底イメージングを用いた新規病変の探索とその分子機構の解明

研究課題名(英文) Exploratory study of new lesions on fundus imaging and their molecular mechanisms in diabetic retinopathy

研究代表者
村上 智昭 (Murakami, Tomoaki)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50549095
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は最新の眼底イメージングを用いた解析により、糖尿病網膜症における血流障害とそれに相当する神経網膜障害の特徴を新たに見出し、報告した。また、糖尿病黄斑浮腫(DME)に対する抗VEGF療法の視力予後や治療回数と関連が強い因子を統計的に解析し、眼底イメージング所見の臨床的意義を明らかにした。これらのイメージング所見の分子機構の一つとして、自己免疫に着目して研究を推進し、新規自己抗体を発見した。特に、抗fumarase抗体は視細胞障害を惹起するメカニズムであることも確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、糖尿病網膜症における血管と神経の障害が相互に影響しながら進行するメカニズムの一端を明らかにした。これらの所見は非侵襲的に評価できるが、糖尿病黄斑浮腫(DME)治療による視力改善や治療回数などの予測に有用な因子も見出した。つまり、これらの所見はDME患者の診療の質を向上し、治療最適化に大きく貢献した。また、イメージング所見が示唆していたunmet medical needsである視細胞障害がある。本研究ではそのメカニズムとして新規自己抗体による視細胞脱落を見出し、新規治療標的を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We investigated lesions on novel fundus imaging devices and characterized the disturbed blood flow and corresponding neuroglial disturbance in diabetic retinopathy. We demonstrated that some of these findings are predictors of the efficacy or treatment frequency of anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. Additionally, we focused on autoimmune mechanisms in foveal photoreceptor damages and revealed that anti-fumarase antibody, as a novel autoantibody, promotes the dropout of photoreceptor inner and outer segments.

研究分野：網脈絡膜疾患

キーワード：糖尿病網膜症 糖尿病黄斑浮腫 光干渉断層計アンギオグラフィー 抗VEGF療法 自己抗体 視細胞障害 抗fumarase抗体 抗hexokinase 1抗体

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

A. 糖尿病網膜症の臨床研究と視機能障害

糖尿病網膜症(**diabetic retinopathy; DR**)は糖尿病性細小血管合併症の一つであり、眼底所見により視認できる血管及び増殖性病変に対する診療が行われ、失明減少という一定の成功を収めた。その結果、糖尿病黄斑浮腫(**diabetic macular edema; DME**)や虚血性黄斑症などの失明には至らないが **quality of vision(QOV)**の低下をきたす疾患、病態の解明が重要になっており、我々も黄斑部形態の多様な病変を見出してきた(**Murakami T, et al. Ophthalmology 2011; Horii, T et al. Ophthalmology 2012; Murakami T, et al. Ophthalmology 2013**)。特に、**DR**を発症する患者は労働世代が多くを占めており、**QOV**低下は社会活動の制限及び労働力低下の原因となっており(**Yau, et al. Diabetes Care 2012**)、これらの病態の治療法の確立は急務となっている。

B. 眼底イメージングの進歩とその臨床応用

近年の眼底イメージングの進歩は著しく、生理的な網膜血管及び神経網膜の高解像度の画像取得が可能となってきた。特に、光干渉断層計(**optical coherence tomography**)及びその画像処理アルゴリズムの開発による血管イメージング、また、補償光学走査型レーザー検眼鏡(**adaptive optics scanning laser ophthalmoscope; AO-SLO**)などの技術開発により、新規の網膜病変を探索するインフラが整備された。それらの機器により、我々は新規病変を複数見出しているが(**Murakami T, et al. Am J Ophthalmol 2012; Yoza R, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016**)、その体系的な評価方法は未だに確立されておらず、重要な臨床的課題となっている。

C. 血中成分による神経障害の可能性

DRは糖尿病性細小血管合併症のひとつであり、網膜血管の形態的变化及び機能的障害、つまり、血液網膜柵(**blood-retinal barrier; BRB**)破綻を特徴とするため(**Murakami T, et al. Diabetes 2012**)、**DR**における神経網膜は血液成分に暴露されている。血中には神経障害の原因となる **neurotoxic factor** が存在することが知られているが、その臨床的な影響は十分には解明されていない。我々は近年、血中因子の内、抗網膜抗体に着目して神経障害のメカニズムを研究しており、複数の新規自己抗原を同定している。また、そのうちのひとつである抗 **fumarase** 抗体の病的意義を検討している。

2. 研究の目的

眼底イメージング装置の進歩により網膜、脈絡膜における病変の新規評価法が確立されつつある。本研究では、糖尿病網膜症(**diabetic retinopathy; DR**)において、新たなイメージング機器を用い、網脈絡膜血管および網膜の神経グリア組織における臨床的な新規病変の探索を行い、視機能障害の原因となる病態を明らかにする。また、新たに見出した病変の発生及び進行に関わる分子機構の解明をめざし、特に、臨床的な血液サンプルに含まれる細胞障害性因子としての抗網膜抗体に着目した **bed-to-bench** の橋渡し研究を予定した。

3. 研究の方法

A. 眼底イメージングを用いた新規病変の探索

網膜の構成要素として、複数の種類の神経細胞と血管、つまり、血管内皮細胞、周皮細胞、血液細胞がある。最新にイメージング機器を用いて、視細胞層と神経節細胞層における細胞障害を示唆する病変を見出し、報告してきた(**Murakami T, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; Dodo Y, et al. Invest. Ophthalmol Vis Sci 2015; Yoza R, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016**)。

しかし、これらの網膜層において他にも形態的变化は数多くみられ、双極細胞に相当する層での病変の包括的な評価も試みる予定である。また、網膜血管病変については、血液細胞の移動に相当する OCT angiography、また、血管壁を観察する AO-SLO を用いた研究も開始しているが(**Miwa Y, et al. Sci Rep 2016**)、3次元的な評価が可能となったために、新たな情報が数多く提供されており、その体系的な評価法を確立する予定にしている。

B. 網膜障害の原因となる血中自己抗体の同定

BRB 破綻に伴い神経網膜の障害を示す臨床所見と血中分子との関連を統計的に検討する。我々は新規自己抗体の同定の方法として、免疫沈降と質量分析を組み合わせた方法を新たに確立しており、抗網膜抗体の網羅的同定を試みる。

C. 網膜障害の分子機構の解明

臨床的には、**DR**における網膜障害には可逆的、不可逆的な変化があり、抗網膜抗体による網膜の機能障害及び器質的な障害のメカニズムを検討する。抗網膜抗体による視細胞障害のメカニズムを研究している。網膜障害の検討には、組織学的な評価に加え OCT、網膜電図(electroretinogram; ERG)を用いた *in vivo*での検討を予定している。眼底イメージングの予

備研究の結果からは、双極細胞や神経節細胞などの他の細胞種にも視機能障害を惹起する病変が存在しており、自己抗体の影響を検討する。

4. 研究成果

A. 最新の眼底イメージング機器を用いた臨床的病変解析

我々は、新たな眼底イメージング機器である OCT angiography を用いた研究で、糖尿病網膜症眼において、3層ある毛細血管叢の内層もしくは外層のみが脱落する所見が、神経グリア組織における変性病変や嚢胞様腔と対応していることを見出した (Dodo Y, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018)。また、脈絡膜毛細血管板における血流障害についても報告し、視細胞障害や視力障害との関連が強いことを示した (Dodo Y, et al. Sci Rep. 2017)。黄斑と黄斑外では、網膜血管の存在する位置が異なり、灌流セグメントを形成するという新規知見を見出した。つまり、黄斑では複数の動脈により灌流されるが、黄斑外では一動脈による栄養しか得られない部位が広い。糖尿病網膜症で臨床的に重要な所見である無灌流域 (nonperfused areas) 形成は、黄斑外で進行しやすいことが以前から知られていたが、灌流の重複性その一因となっていることを示した (Yasukura S, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018)。また、眼底自発蛍光は、網膜色素上皮の状態を評価できるが、糖尿病黄斑浮腫における新たな所見として、短波長および近赤外波長での顆粒状病変が生じることを見出した (Yoshitake S, et al. Eye. 2019)。これらの研究により糖尿病網膜症における視機能障害の原因となる未知の病態の一部が明らかになり、今後展開予定である分子機構の研究の対象となる。

また、日常診療で使用される眼底診断機器である光干渉断層計 (OCT) を用いた解析で、一般的な治療法である抗 VEGF 療法の治療回数や視力改善と関連する因子として、網膜厚、嚢胞様腔内の hyperreflective foci が重要であることを見出した。視力改善に重要な hyperreflective foci、投与回数に強い中心網膜厚、また、新たな OCT 所見である hyperreflective walls は、DME の遷延を予測する因子であった。これらは、実臨床において複数の治療法が存在する糖尿病黄斑浮腫の治療を最適化するために有用な情報である。つまり、労働世代の視力障害の大きな原因となっている本疾患の治療の質を向上させることで、社会的貢献が可能であると考えられる。

B. 新規血清バイオマーカーとしての自己抗体

本研究において、我々は疾患に関連する新規自己抗体として、抗 fumarase 抗体と抗 hexokinase 1 抗体を同定し、糖尿病黄斑浮腫の患者血清で有意に上昇していることを報告した (Yoshitake S, et al. Diabetologia 2019; Yoshitake S, et al. Sci Rep. 2019)。多くの因子が関与する糖尿病黄斑浮腫の発症や進行において、多変量解析を用いた解析においても、これらの自己抗体は疾患との有意な関連があった。つまり、採血結果から、糖尿病黄斑浮腫の存在がある程度推測できることを意味しており、今後の内科・眼科連携の質を向上する可能性がある。

興味深いことに、近年の糖尿病黄斑浮腫の第一選択である抗 VEGF 療法において、抗 fumarase 抗体が視力改善の予測因子であることも新たに見出し、その臨床的な意義が非常に大きいことを確認した (Yoshitake T, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019)。

C. 網膜障害の原因となる自己免疫機序の解明

イメージング所見が示唆していた unmet medical needs である視細胞障害がある。患者血清からの抗 fumarase 抗体を精製し、培養細胞やモデル動物を用いた translational research を行った。抗体による組織障害のメカニズムは複数存在するが、少なくとも本自己抗体は補体と協働して、黄斑部視細胞障害を惹起することを見出し、本疾患の新規分子機構を明らかにした (Yoshitake S, et al. Diabetologia. 2019)。

細胞レベルのメカニズムでは、補体依存性に細胞内カルシウムイオン濃度が上昇し、ミトコンドリア障害、つまり、cytochrome C や apoptosis-inducing factor (AIF) といったアポトーシス因子が細胞質に流出し、caspase-3 活性化することで、細胞障害が生じることが明らかとなった。これらの研究結果は、糖尿病網膜症や糖尿病黄斑浮腫において視力低下に強く寄与する黄斑部視細胞障害に対する新たな治療標的を提案するものであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kogo Takahiro, Muraoka Yuki, Iida Yuto, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Kadomoto Shin, Iida-Miwa Yuko, Numa Shogo, Miyake Masahiro, Miyata Manabu, Uji Akihito, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 61
2. 論文標題 Angiographic Risk Features of Branch Retinal Vein Occlusion Onset as Determined by Optical Coherence Tomography Angiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 8~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/iovs.61.2.8	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 Yoshitake Tatsuya, Murakami Tomoaki, Suzuma Kiyoshi, Dodo Yoko, Fujimoto Masahiro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Hyperreflective Foci in the Outer Retinal Layers as a Predictor of the Functional Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 873
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-57646-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 Yoshitake Tatsuya, Murakami Tomoaki, Suzuma Kiyoshi, Fujimoto Masahiro, Dodo Yoko, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Predictor of Early Remission of Diabetic Macular Edema under As-Needed Intravitreal Ranibizumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-44078-6	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 Iida-Miwa Yuko, Muraoka Yuki, Iida Yuto, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Suzuma Kiyoshi, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Branch Retinal Vein Occlusion: Treatment Outcomes According to the Retinal Nonperfusion Area, Clinical Subtype, and Crossing Pattern	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-42982-5	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 Morino Kazuya, Murakami Tomoaki, Dodo Yoko, Yasukura Shota, Yoshitake Tatsuya, Fujimoto Masahiro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 60
2. 論文標題 Characteristics of Diabetic Capillary Nonperfusion in Macular and Extramacular White Spots on Optical Coherence Tomography Angiography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 1595 ~ 1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-26534	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 Yoshitake Tatsuya, Murakami Tomoaki, Yoshitake Shin, Suzuma Kiyoshi, Dodo Yoko, Fujimoto Masahiro, Ito Shinji, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-Hexokinase 1 Antibody as a Novel Serum Biomarker of a Subgroup of Diabetic Macular Edema	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39777-z	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 Yoshitake Tatsuya, Murakami Tomoaki, Yoshitake Shin, Suzuma Kiyoshi, Dodo Yoko, Fujimoto Masahiro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 60
2. 論文標題 Anti-Fumarase Antibody as a Predictor of Functional Efficacy of Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 787 ~ 787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-26209	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 Yoshitake S, Murakami T, Suzuma K, Yoshitake T, Uji A, Morooka S, Dodo Y, Fujimoto M, Shan Y, Fort PE, Ito S, Tsujikawa A, Yoshimura N.	4. 巻 62
2. 論文標題 Anti-fumarase Antibody Promotes the Dropout of Photoreceptor Inner and Outer Segments in Diabetic Macular Oedema	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 504-516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-018-4773-1	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 Kogo Takahiro, Muraoka Yuki, Ooto Sotaro, Suzuma Kiyoshi, Murakami Tomoaki, Iida Yuto, Iida-Miwa Yuko, Ghashut Rima, Miyata Manabu, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 39
2. 論文標題 FIXATION STATUS AFTER RESOLUTION OF MACULAR EDEMA ASSOCIATED WITH BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1896 ~ 1905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002250	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 Yoshitake Tatsuya, Murakami Tomaoki, Yoshitake Shin, Suzuma Kiyoshi, Dodo Yoko, Fujimoto Masahiro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 60
2. 論文標題 Anti-Fumarase Antibody as a Predictor of Functional Efficacy of Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 787 ~ 787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-26209	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 Yoshitake Tatsuya, Murakami Tomaoki, Yoshitake Shin, Suzuma Kiyoshi, Dodo Yoko, Fujimoto Masahiro, Ito Shinji, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-Hexokinase 1 Antibody as a Novel Serum Biomarker of a Subgroup of Diabetic Macular Edema.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 787-794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39777-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 Masayo Suda, Hideo Nakanishi, Tadamichi Akagi, Tomoaki Murakami, Kiyoshi Suzuma, Kenji Suda, Takanori Kameda, Satoshi Morooka, Hanako O Ikeda, Akitaka Tsujikawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Baerveldt or Ahmed glaucoma valve implantation with pars plana tube insertion in Japanese eyes with neovascular glaucoma: 1-year outcomes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2439-2449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPHTH.S183689. eCollection 2018	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 Yasukura Shota, Murakami Tomoaki, Suzuma Kiyoshi, Yoshitake Tatsuya, Nakanishi Hideo, Fujimoto Masahiro, Oishi Maho, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 59
2. 論文標題 Diabetic Nonperfused Areas in Macular and Extramacular Regions on Wide-Field Optical Coherence Tomography Angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 5893 ~ 5893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-25108	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 Yoshitake Shin, Murakami Tomoaki, Suzuma Kiyoshi, Yoshitake Tatsuya, Uji Akihito, Morooka Satoshi, Dodo Yoko, Fujimoto Masahiro, Shan Yang, Fort Patrice E., Ito Shinji, Tsujikawa Akitaka, Yoshimura Nagahisa	4. 巻 62
2. 論文標題 Anti-fumarase antibody promotes the dropout of photoreceptor inner and outer segments in diabetic macular oedema	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 504 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-018-4773-1	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 Yoshitake Shin, Murakami Tomoaki, Uji Akihito, Fujimoto Masahiro, Dodo Yoko, Suzuma Kiyoshi, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 33
2. 論文標題 Granular lesions of short-wavelength and near-infrared autofluorescence in diabetic macular oedema	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eye	6. 最初と最後の頁 564 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41433-018-0256-3	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 Kogo Takahiro, Muraoka Yuki, Ooto Sotaro, Suzuma Kiyoshi, Murakami Tomoaki, Iida Yuto, Iida-Miwa Yuko, Ghashut Rima, Miyata Manabu, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 34
2. 論文標題 FIXATION STATUS AFTER RESOLUTION OF MACULAR EDEMA ASSOCIATED WITH BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002250	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 Murakami Tomoaki, Suzuma Kiyoshi, Dodo Yoko, Yoshitake Tatsuya, Yasukura Shota, Nakanishi Hideo, Fujimoto Masahiro, Oishi Maho, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Decorrelation Signal of Diabetic Hyperreflective Foci on Optical Coherence Tomography Angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27192-9	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 Ghashut Rima, Muraoka Yuki, Ooto Sotaro, Iida Yuto, Miwa Yuko, Suzuma Kiyoshi, Murakami Tomoaki, Kadomoto Shin, Tsujikawa Akitaka, Yoshimura Nagahisa	4. 巻 38
2. 論文標題 EVALUATION OF MACULAR ISCHEMIA IN EYES WITH CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1571 ~ 1580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000001749	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 Dodo Y, Murakami T, Suzuma K, Yoshitake S, Yoshitake T, Ishihara K, Fujimoto M, Miwa Y, Tsujikawa A.	4. 巻 58
2. 論文標題 Diabetic Neuroglial Changes in the Superficial and Deep Nonperfused Areas on Optical Coherence Tomography Angiography.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 5870-5879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22156	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 Osaka R, Muraoka Y, Miwa Y, Manabe K, Kobayashi M, Takasago Y, Ooto S, Murakami T, Suzuma K, Iida Y, Tsujikawa A.	4. 巻 239
2. 論文標題 Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: 1 Initial Injection versus 3 Monthly Injections.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 27-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000479049	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 Iida Y, Muraoka Y, Ooto S, Suzuma K, Murakami T, Iida-Miwa Y, Ghashut R, Tsujikawa A.	4. 巻 182
2. 論文標題 Morphologic and Functional Retinal Vessel Changes in Branch Retinal Vein Occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 168-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2017.08.004	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 Dodo Y, Suzuma K, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, Yoshitake T, Miwa Y, Murakami T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical relevance of reduced decorrelation signals in the diabetic inner choroid on optical coherence tomography angiography.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05663-9.	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 Mori Y, Murakami T, Suzuma K, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, Dodo Y, Yoshitake T, Miwa Y, Tsujikawa A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Relation between macular morphology and treatment frequency during twelve months with ranibizumab for diabetic macular edema.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0175809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0175809	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 Uji A, Murakami T, Suzuma K, Yoshitake S, Arichika S, Ghashut R, Fujimoto M, Yoshimura N.	4. 巻 38
2. 論文標題 INFLUENCE OF VITRECTOMY SURGERY ON THE INTEGRITY OF OUTER RETINAL LAYERS IN DIABETIC MACULAR EDEMA.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000001519.	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 Iida Y, Muraoka Y, Uji A, Ooto S, Murakami T, Suzuma K, Tsujikawa A, Arichika S, Takahashi A, Miwa Y, Yoshimura N.	4. 巻 37
2. 論文標題 ASSOCIATIONS BETWEEN MACULAR EDEMA AND CIRCULATORY STATUS IN EYES WITH RETINAL VEIN OCCLUSION: An Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1896-1904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000001433	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15件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森野 数哉, 村上 智昭, 鈴間 潔, 吉武 達哉, 藤本 雅大, 百々 蓉子, 辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症における高反射病変とOCT angiography所見
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉武 達哉 村上 智昭 鈴間 潔 中西 秀雄 藤本 雅大 百々 蓉子 大石 真秀 辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症患者血清における抗citritin抗体の同定
3. 学会等名 第122回日本眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上智昭
2. 発表標題 糖尿病網膜症における自己免疫機序による神経障害
3. 学会等名 第122回日本眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 保倉祥太、村上智昭、鈴間 潔、中西秀雄、 吉武達哉、藤本雅大、大石真秀、辻川明孝
2. 発表標題 OCT angiographyを用いた糖尿病網膜症における黄斑内外の無灌流域の評価
3. 学会等名 第122回日本眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上智昭、鈴間 潔、吉武達哉、 藤本雅大、百々蓉子、辻川明孝
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫へのラニピズマブ後の視力予後とOCT所見の関連
3. 学会等名 第35回日本眼循環学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上智昭
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫に対する抗VEGF療法
3. 学会等名 第35回日本眼循環学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上智昭、鈴間潔、藤本雅大、 吉武達哉、百々蓉子、辻川明孝
2. 発表標題 ラニピズマブにより6か月以内に糖尿病黄斑浮腫が消失する症例を予測する因子
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉武 達哉, 村上 智昭, 鈴間 潔, 百々 蓉子, 保倉 祥太, 中西 秀雄, 藤本 雅大, 大石 真秀, 辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症におけるhyperreflective fociのOCT angiography所見
3. 学会等名 第23回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上 智昭, 加藤 聡, 重枝 崇志, 伊藤 裕, 小室 一成, 竹内 正弘, 吉村 長久
2. 発表標題 高コレステロール血症に対するスタチンによる強化脂質低下治療の糖尿病網膜症への影響
3. 学会等名 第23回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上 智昭
2. 発表標題 糖尿病と脈絡膜 OCTを用いた脈絡膜の層別解析
3. 学会等名 第23回日本糖尿病眼学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 保倉 祥太, 村上 智昭, 鈴間 潔, 中西 秀雄, 吉武 達哉, 藤本 雅大, 大石 真秀, 辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症におけるOCT angiographyの所見
3. 学会等名 第123回京都眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上 智昭, 鈴間 潔, 中西 秀雄, 吉武 達哉, 藤本 雅大, 大石 真秀, 辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫におけるラニズマブ後の視細胞の変化
3. 学会等名 第123回京都眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上智昭
2. 発表標題 ここまで見える!ここまで使える!! ~糖尿病網膜症編~
3. 学会等名 第71回 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上智昭、百々蓉子、鈴間 潔、中西秀雄、吉武 信、吉武達哉、藤本雅大、大石真秀、辻川明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症におけるOCT angiographyによる層別無灌流域とOCT所見との関連
3. 学会等名 第71回 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上智昭 鈴間潔 中西秀雄 吉武達哉 藤本雅大 大石真秀 辻川明孝
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫へのラニズマブの効果とhyperreflective fociの関
3. 学会等名 第56回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2017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	大音 壮太郎 (Ooto Soutaro) (10511850)	京都大学・医学研究科・特定講師 (14301)	
研究 分担者	鈴間 潔 (Suzuma Kiyoshi) (80335265)	香川大学・医学部・教授 (16201)	