科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4年 6月23日現在

機関番号: 17102

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2019~2021

課題番号: 19K09952

研究課題名(和文)網膜色素変性の炎症を制御する障害関連分子パターンとその受容機構の解明

研究課題名(英文)Identification of DAMPs Recognition Mechanisms that Regulate Neuroinflammation in Retinitis Pigmentosa

研究代表者

村上 祐介(Murakami, Yusuke)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号:50634995

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):網膜色素変性(RP)の神経炎症機序を明らかにするため、特に死細胞から放出される障害関連分子パターン(DAMPs)の認識機構に着目して研究を行った。RPモデルマウスから、DAMPs認識の主要経路であるTLRs/Myd88とCLRs/Card9のそれぞれをノックアウトすると、Myd88欠失により網膜変性が促進された。またMyd88欠失により、マイクログリアの網膜外層への遊走が阻害され、網膜環境の恒常性が崩れた。従って、TLR/Myd88経路はRPのDAMPs認識機構として重要であり、マイクログリアの活性化・遊走を介して網膜保護的な役割を担うことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義 網膜色素変性(RP)は遺伝性の網膜変性疾患で、治療法のない難病である。近年の研究から神経炎症がRP病態に 大きく関わっていることが分かってきたが、どのようなメカニズムで神経炎症が誘導されるのか、その役割は何 なのかは不明であった。本研究は、TLR/Myd88経路がマイクログリアの活性化と遊走に重要であり、TLR/Myd88を 介した神経炎症が網膜保護的に働くことを明らかにした。RPの神経炎症について、そのメカニズムの一端を解明 するとともに、TLR/Myd88を新たなRPの治療標的として同定することができた。

研究成果の概要(英文): We investigated the mechanisms of neuroinflammation in retinitis pigmentosa (RP), especially focused on the recognition systems of damage-associated molecular patterns (DAMPs) released from dead cells. TLR/Myd88 or CLRs/Card9 was genetically depleted from RP model mice. Phenotype analyses showed accelerated retinal degeneration by Myd88 deficiency, associated with attenuated microglial migration and neurotoxic changes in retinal microenvironment. These results suggest that TLR/Myd88 pathway is essential for DAMPs recognition in RP and that this pathway mediates neuroprotective microglial activation and migration.

研究分野: 眼科学

キーワード: 網膜色素変性 神経炎症 DAMPs

1.研究開始当初の背景

網膜色素変性(Retinitis Pigmentosa: RP)は遺伝性の網膜変性疾患で、我が国の失明原因の第2位を占めており、治療法のない難病としてアンメットニーズの高い疾患である。これまでの RP 研究は、原因遺伝子の探索や、遺伝子異常に起因する杆体視細胞死のメカニズム解析が主体であったが、我々の研究を含めた近年の研究から、RP の病態に神経炎症が大きく関与していることが明らかとなってきている(1)。

細胞死と炎症が密接に関係していることは古くから知られており、炎症細胞は死細胞を貪食することで組織の恒常性を保つ一方で、過剰な炎症反応は細胞障害や瘢痕形成を促し、病態を増悪させる場合もある。細胞死と炎症をつなぐ分子メカニズムとして、死細胞(あるいは死にかかった細胞)から放出される障害関連分子パターン(Damage-associated molecular patterns: DAMPs)が炎症細胞側のレセプター(Toll-like receptors: TLRs, C-type lection receptors: CLRs など)に認識されるとの概念が提唱されている(2)。しかし、RPの病態において、どのような分子群がDAMPsのキープレーヤーであるのか、またDAMPsの認識にどのレセプター/アダプター蛋白が重要であるのかは分かっていない。

このような背景から、特に DAMPs の認識機構に着目し、RP における神経炎症メカニズムの解明、さらには治療への応用を目指して研究を計画した。

2.研究の目的

RP の神経炎症誘導に鍵となる DAMPs とその認識機構を同定し、それらの RP 病態における 役割を明らかにする。

3.研究の方法

(1)倫理および法令等の遵守への対応

動物実験に関する指針、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(平成 18 年文部科学省告示 71 号) また国立大学法人九州大学における動物使用に関する規則を遵守し、また動物に対する倫理的配慮に留意して研究を行った。

動物実験計画書ならびに遺伝子組換え実験計画書は、管理部局の承認を受けて実施した。

(2)動物モデル

RP モデル動物は Pde6b 遺伝子異常を有する rd10 マウスを用いた。TLR シグナルの伝達に重要なアダプタータンパクである Myd88 を欠失したマウス ($Myd88^+$ マウス)、CLR シグナルの伝達に重要なアダプタータンパクである Card9 を欠失したマウス ($Card9^+$ マウス) と rd10 マウスを交配し、rd10; $Myd88^+$ マウスと rd10; $Card9^+$ マウスを作成した。

(3)表現型解析

それぞれのマウスより眼球 / 網膜を経時的に採取し、組織学的解析(網膜外顆粒層厚、Iba-1 陽性マイクログリア / マクロファージ密度、PNA 陽性錐体細胞密度)、フローサイトメトリー解析(CD45 / CD11b 染色による網膜レジデントマイクログリアと単球由来マクロファージの測定)機能解析(網膜電図)を実施した。

(4)遺伝子発現解析

生後 21 日の rd10 マウス、rd10; $Myd88^+$ マウス、rd10; $Card9^+$ マウスの網膜から RNA を抽出し、神経炎症関連分子を網羅的に解析した。パネルには、神経炎症に関連した 757 遺伝子を含む nCounter mouse neuroinflammation panel を用いた。

(5)タンパク発現解析

Myd88 の欠失に伴い変動が見られた Serpina3n, Ifitm3 について、免疫染色を行いタンパク発現の変化を確認した。

(6)統計解析

2 群の検定には Student t test を用いた。3 群以上の検定には、Bonferroni 法で補正した多重比較検定を用いた。

4.研究成果

研究成果については特許申請に使用する可能性があり、後日公開する。

< 引用文献 >

1. Murakami Y, Ishikawa K, Nakao S, Sonoda KH. Innate immune response in retinal homeostasis and

inflammatory disorders. Prog Retin Eye Res. 2020;74:100778.

2. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. Cell. 2010;140(6):798-804.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件(うち査読付論文 20件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件)

[雑誌論文] 計20件(うち査読付論文 20件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件)	
1. 著者名 Fujiwara Kohta、Ikeda Yasuhiro、Murakami Yusuke、Tachibana Takashi、Funatsu Jun、Koyanagi Yoshito、Nakatake Shunji、Shimokawa Shotaro、Yoshida Noriko、Nakao Shintaro、Hisatomi Toshio、 Ishibashi Tatsuro、Sonoda Koh-Hei	4.巻 61
2	F 36/-/-
2. 論文標題	5.発行年
Aqueous Flare and Progression of Visual Field Loss in Patients With Retinitis Pigmentosa	2020年
3.雑誌名 Investigative Opthalmology & Visual Science	6.最初と最後の頁 26~26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1167/iovs.61.8.26	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 Shimokawa Shotaro、Fujiwara Kohta、Murakami Yusuke、Funatsu Jun、Nakatake Shunji、Yoshida Noriko、Sonoda Koh-Hei、Ikeda Yasuhiro	4. 巻
2.論文標題	5 . 発行年
Effect of Topical Dorzolamide on Cystoid Macular Edema in Retinitis Pigmentosa	2020年
3.雑誌名	6 . 最初と最後の頁
Ophthalmology Retina	1036~1039
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1016/j.oret.2020.05.012	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	4.巻
Murakami Yusuke、Nakabeppu Yusaku、Sonoda Koh-Hei	21
2. 論文標題	5 . 発行年
Oxidative Stress and Microglial Response in Retinitis Pigmentosa	2020年
3.雑誌名	6 . 最初と最後の頁
International Journal of Molecular Sciences	7170~7170
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/ijms21197170	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
T	
1 . 著者名	4.巻
Takeda Atsunobu、Yanai Ryoji、Murakami Yusuke、Arima Mitsuru、Sonoda Koh-Hei	11
2.論文標題	5 . 発行年
New Insights Into Immunological Therapy for Retinal Disorders	2020年
3.雑誌名 Frontiers in Immunology	6 . 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3389/fimmu.2020.01431	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 Koyanagi Yoshito、Ueno Shinji、Ito Yasuki、Kominami Taro、Komori Shiori、Akiyama Masato、	4 34
Kovanadi Yoshito Heno Shinii Ito Yasiki Kominami laro Komori Shiori Akivama Masato	4.巻
	61
Murakami Yusuke, Ikeda Yasuhiro, Sonoda Koh-Hei, Terasaki Hiroko	
2.論文標題	5 . 発行年
Relationship Between Macular Curvature and Common Causative Genes of Retinitis Pigmentosa in	2020年
Japanese Patients	2020
	6 BW LB 4 6 F
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Investigative Opthalmology & Visual Science	6
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1167/iovs.61.10.6	有
オープンアクセス	国際共著
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	<u>-</u>
1 JJJJJCN Clader N. Alan JJJJJCN Ela	
	I . w
1.著者名	4 . 巻
Koyanagi Yoshito、Akiyama Masato、Nishiguchi Koji M、Murakami Yusuke、et al.	NA
,	
2 - 经分摊的	c
2. 論文標題	5.発行年
Regional differences in genes and variants causing retinitis pigmentosa in Japan	2021年
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
	Ahead of Print
Japanese Journal of Ophthalmology	Anead of Print
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1007/s10384-021-00824-w	有
10.1007/\$10304-021-00024-W	, in
オープンアクセス	国際共著
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	-
1 . 著者名	4 . 巻
Murakami Yusuke、Koyanagi Yoshito、Fukushima Masatoshi、et al.	21
2 . 論文標題	5 . 発行年
Genotype and Long-term Clinical Course of Bietti Crystalline Dystrophy in Korean and Japanese	2021年
	2021—
Patients	
- 1011	6.最初と最後の頁
3.雑誌名	
	63-4
3.雑誌名 Ophthalmology Retina	
Ophthalmology Retina	63-4
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	63-4
	63-4
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009	63-4 査読の有無 有
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009	63-4 査読の有無 有
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 オープンアクセス	63-4 査読の有無 有 国際共著
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009	63-4 査読の有無 有
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 オープンアクセス	63-4 査読の有無 有 国際共著
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する
のphthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1. 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH,	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1 . 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y.	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1 . 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y.	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する
Ophthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1 . 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2 . 論文標題	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する
8載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1.著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2.論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する 4 . 巻 257
移載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1.著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2.論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.	を
8載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1.著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2.論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. 3.雑誌名	63-4査読の有無有国際共著該当する4 . 巻 2575 . 発行年 2019年6 . 最初と最後の頁
移動論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1 . 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2 . 論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.	を
のphthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1 . 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2 . 論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. 3 . 雑誌名	63-4査読の有無有国際共著該当する4 . 巻 2575 . 発行年 2019年6 . 最初と最後の頁
のphthalmology Retina 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1 . 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2 . 論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. 3 . 雑誌名	63-4査読の有無有国際共著該当する4 . 巻 2575 . 発行年 2019年6 . 最初と最後の頁
周載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1.著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2.論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. 3.雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する 4 . 巻 257 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 1169-1181
問載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1.著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2.論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. 3.雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する 4 . 巻 257 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 1169-1181
周載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1.著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2.論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. 3.雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する 4 . 巻 257 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 1169-1181
周載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 オープンアクセス	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する 4 . 巻 257 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 1169-1181
周載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 オープンアクセス	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する 4 . 巻 257 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 1169-1181 査読の有無 有
日載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2021.02.009 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 1. 著者名 Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y. 2. 論文標題 Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. 3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	63-4 査読の有無 有 国際共著 該当する 4 . 巻 257 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 1169-1181

	. "
1 . 著者名 Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Omodaka K, Abe T, Komori S, Gao D, Hirakata T, Kurata K, Hosono K, Ueno	4.巻 56
S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH.	
2. 論文標題 Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients.	5 . 発行年 2019年
3.雑誌名 J Med Genet.	6.最初と最後の頁 662-670
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2018-105691	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 Y, Ishikawa K, Nakao S, Sonoda KH.	4.巻 ⁷⁴
2.論文標題 Innate immune response in retinal homeostasis and inflammatory disorders.	5.発行年 2020年
3.雑誌名 Prog Retin Eye Res.	6.最初と最後の頁 100778
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.preteyeres.2019.100778	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
. ***	, <u> </u>
1 . 著者名 Ishizu M, Murakami Y, Fujiwara K, Funatsu J, Shimokawa S, Nakatake S, Tachibana T, Hisatomi T, Koyanagi Y, Akiyama M, Momozawa Y, Ishibashi T, Sonoda KH, Ikeda Y.	4 .巻 60
2.論文標題 Relationships Between Serum Antioxidant and Oxidant Statuses and Visual Function in Retinitis Pigmentosa.	5 . 発行年 2019年
3.雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6.最初と最後の頁 4462-4468
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-26927.	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 Funatsu J, Murakami Y, Nakatake S, Akiyama M, Fujiwara K, Shimokawa S, Tachibana T, Hisatomi T,	4.巻 ¹⁴
Koyanagi Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Ikeda Y. 2 . 論文標題 Direct comparison of retinal structure and function in retinitis pigmentosa by co-registering microperimetry and optical coherence tomography.	5 . 発行年 2019年
3 . 雑誌名 PLoS One.	6.最初と最後の頁 e0226097
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226097.	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
カーノンアフ じん Claids i、 入はカーノファフ じんか 四無	<u> </u>

1.著者名	4 244
	4. 巻
Nakamura Shun, Fujiwara Kohta, Yoshida Noriko, Murakami Yusuke, Shimokawa Shotaro, Koyanagi	6
Yoshito, Ikeda Yasuhiro, Sonoda Koh-Hei	- 7×1= t-
2. 論文標題	5.発行年
Long-term Outcomes of Cataract Surgery in Patients with Retinitis Pigmentosa	2022年
	C 247 1 2 1 2 1 2 1
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Ophthalmology Retina	268 ~ 272
曷載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	
10.1016/j.oret.2021.12.010	有
t − プンアクセス	国際共著
」 フライフピス 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	
ク フファフ にろ Clor/ob v i、 人lor リファフ にろが 凹 無	<u>-</u>
1.著者名	4 . 巻
· 自自由 Hayashi Takaaki、Murakami Yusuke、Mizobuchi Kei、Koyanagi Yoshito、Sonoda Koh-Hei、Nakano	4 · 공 42
Tadashi	74
Tabasiii 2.	5 . 発行年
	5 . 発行中 2021年
Complete congenital stationary night blindness associated with a novel <i>NYX</i> variant (p.Asn216Lys) in middle-aged and older adult patients	2021年
(p.asnziblys) in middle-aged and older adult patients 3.雑誌名	6.最初と最後の頁
	6. 販例と取役の貝 412~419
Ophthalmic Genetics	412~418
 弱載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	
10.1080/13816810.2021.1904422	有
10.1000/10010010.2021.1304422	i i
· プンアクセス	国際共著
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	-
コーランティ これではない、人はコーランティ 日本	
1.著者名	4 . 巻
· 自由日 Shimokawa Shotaro、Murakami Yusuke、Fujiwara Kohta、Funatsu Jun、Nakatake Shunji、Koyanagi	Publish Ahead of Print
Yoshito, Akiyama Masato, Yoshida Noriko, Takeda Atsunobu, Ikeda Yasuhiro, Sonoda Koh-Hei	
・ in文標題	5.発行年
- নাল্সাসক্ষ Recurrence Rate of Cystoid Macular Edema with Topical Dorzolamide Treatment and Its Risk	2021年
Factors in Retinitis Pigmentosa	20217
Factors in Netrintis Figmentosa 3.雑誌名	6.最初と最後の頁
• 40 HAD 14	- ・************************************
Retina	NΔ
Retina	NA
Retina	NA
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000003286	査読の有無 有
 載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000003286	査読の有無
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000003286	査読の有無 有
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000003286 ロープンアクセス 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	査読の有無 有 国際共著 -
 載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.000000000003286 - 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 . 著者名	査読の有無 有 国際共著 -
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000003286 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	査読の有無 有 国際共著 -
 載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.000000000003286 コープンアクセス	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 1
動動文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 1 5 . 発行年
調載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.000000000003286 ロープンアクセス 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 . 著者名 Funatsu Jun、Murakami Yusuke、Shimokawa Shotaro、et al. 2. 論文標題 Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 1
調載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.000000000003286 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 . 著者名 Funatsu Jun、Murakami Yusuke、Shimokawa Shotaro、et al. : 論文標題 Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in retinitis pigmentosa	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 1 5 . 発行年 2022年
調載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000003286 「一プンアクセス 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 . 著者名 Funatsu Jun、Murakami Yusuke、Shimokawa Shotaro、et al. . 論文標題 Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in retinitis pigmentosa . 雑誌名	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 1 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁
調輸文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.000000000003286 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 . 著者名 Funatsu Jun、Murakami Yusuke、Shimokawa Shotaro、et al. . 論文標題 Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in retinitis pigmentosa	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 1 5 . 発行年 2022年
調載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000003286 ロープンアクセス 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 . 著者名 Funatsu Jun、Murakami Yusuke、Shimokawa Shotaro、et al. は. 論文標題 Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in retinitis pigmentosa は. 雑誌名	査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 1 5 . 発行年 2022年 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/IAE.0000000000003286 オープンアクセス	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 1 5.発行年 2022年 6.最初と最後の頁 NA
調載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000003286 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 1.著者名 Funatsu Jun、Murakami Yusuke、Shimokawa Shotaro、et al. 2.論文標題 Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in retinitis pigmentosa 3.雑誌名 PNAS Nexus	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 1 5.発行年 2022年 6.最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.000000000003286 オープンアクセス	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 1 5.発行年 2022年 6.最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.000000000003286 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 1. 著者名 Funatsu Jun、Murakami Yusuke、Shimokawa Shotaro、et al. 2. 論文標題 Circulating inflammatory monocytes oppose microglia and contribute to cone cell death in retinitis pigmentosa 3. 雑誌名 PNAS Nexus B載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgac003	査読の有無 国際共著 - 4.巻 1 5.発行年 2022年 6.最初と最後の頁 NA 査読の有無
	査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 1 5.発行年 2022年 6.最初と最後の頁 NA

1.著者名	4 . 巻
Mori Kenichiro, Ishikawa Keijiro, Fukuda Yosuke, Ji Rui, Wada Iori, Kubo Yuki, Akiyama Masato, Notomi Shoji, Murakami Yusuke, Nakao Shintaro, Arakawa Satoshi, Shiose Satomi, Hisatomi Toshio, Yoshida Shigeo, Kannan Ram, Sonoda Koh-Hei	Epub ahead of print
2.論文標題 <i>This is a continuous of the continuous setting of the continuous setting of the continuous setting of the pathogenesis of age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy</i>	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Human Molecular Genetics	6.最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddac020	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 Takeda Atsunobu、Hasegawa Eiichi、Notomi Shoji、Ishikawa Keijiro、Arima Mitsuru、Murakami Yusuke、Nakao Shintaro、Hisatomi Toshio、Sonoda Koh-Hei	4.巻 Volume 15
2.論文標題 Surgical Outcomes of Contrast Sensitivity and Visual Acuity in Uveitis-Associated Cataract	5 . 発行年 2021年
3.雑誌名 Clinical Ophthalmology	6.最初と最後の頁 2665~2673
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPTH.S314173	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
. ***	4 244
1 . 著者名 Takeda Atsunobu、Hasegawa Eiichi、Yawata Nobuyo、Notomi Shoji、Ishikawa Keijiro、Murakami Yusuke、Hisatomi Toshio、Kimura Kazuhiro、Sonoda Koh-Hei	4.巻 Epub ahead of print
2.論文標題 Increased vitreous levels of B cell activation factor (BAFF) and soluble interleukin-6 recepto in patients with macular edema due to uveitis related to Beh?et's disease and sarcoidosis	5 . 発行年 r 2022年
3.雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6.最初と最後の頁 NA
Property of Artificial and Experimental opininal property	101
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1007/s00417-022-05600-1	査読の有無有
10.1007/s00417-022-05600-1 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
10.1007/s00417-022-05600-1 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 1 . 著者名 Kim Hyeong Min、Murakami Yusuke、Woo Se Joon	有 国際共著 - 4.巻 Publish Ahead of Print
10.1007/s00417-022-05600-1 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 1 . 著者名 Kim Hyeong Min、Murakami Yusuke、Woo Se Joon 2 . 論文標題 Clinical features of RBC-coated IOL after breakthrough vitreous hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration	有 国際共著 - 4.巻 Publish Ahead of Print 5.発行年 2020年
10.1007/s00417-022-05600-1 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 1.著者名 Kim Hyeong Min、Murakami Yusuke、Woo Se Joon 2.論文標題 Clinical features of RBC-coated IOL after breakthrough vitreous hemorrhage secondary to	有 国際共著 - 4.巻 Publish Ahead of Print 5.発行年
10.1007/s00417-022-05600-1 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 1.著者名 Kim Hyeong Min、Murakami Yusuke、Woo Se Joon 2.論文標題 Clinical features of RBC-coated IOL after breakthrough vitreous hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration 3.雑誌名 Journal of Cataract and Refractive Surgery	有 国際共著 - 4 . 巻 Publish Ahead of Print 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 NA
10.1007/s00417-022-05600-1 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 1 . 著者名 Kim Hyeong Min、Murakami Yusuke、Woo Se Joon 2 . 論文標題 Clinical features of RBC-coated IOL after breakthrough vitreous hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration 3 . 雑誌名	有 国際共著 - 4.巻 Publish Ahead of Print 5.発行年 2020年 6.最初と最後の頁

T .
2.発表標題 網膜色素変性の炎症を制御するDAMPs受容機構とその役割
3.学会等名 日本眼科学会
4 . 発表年 2020年
1. 発表者名 Koyanagi Y, AKiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Komori S, Gao D, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH
2 . 発表標題 Regional differences in causative genes and variants in 1,204 Japanese patients with retinitis pigmentosa
3.学会等名 EURETINA(国際学会)
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 筒井紗季、村上祐介、小柳俊人、秋山雅人、池田康博、園田康平
2 . 発表標題 RHO遺伝子変異による網膜色素変性19例の臨床像
3.学会等名 網膜硝子体学会
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 小柳俊人、村上祐介、下川翔太郎、藤原康太、秋山雅人、武田篤信、池田康博、園田康平
2.発表標題 網膜色素変性の発症年齢と原因遺伝子の関連
3.学会等名 網膜硝子体学会
4 . 発表年 2020年

〔学会発表〕 計16件(うち招待講演 4件/うち国際学会 4件)

1 . 発表者名 下川翔太郎、村上祐介、舩津淳、 池田康博、園田康平
2.発表標題 網膜色素変性の炎症を制御する DAMPs受容機構とその役割
3 . 学会等名 第124回 日本眼科学会
4 . 発表年 2020年
1 . 発表者名 舩津淳、村上祐介、下川翔太郎、中武俊二、藤原康太、久冨智朗、池田康博、園田康平
2 . 発表標題 網膜色素変性モデルマウスにおいて単球由来マクロファージは錐体細胞死を促進する
3 . 学会等名 第123回 日本眼科学会
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 村上 祐介
2 . 発表標題 細胞死を標的とした 網膜変性疾患の治療戦略
3 . 学会等名 第123回 日本眼科学会(招待講演)
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 村上 祐介
2 . 発表標題 脈絡膜疾患基礎研究の進め方:酸化ストレスからのアプローチ
3 . 学会等名 第123回 日本眼科学会(招待講演)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Genotype and Clinical Characteristics of 8 cases with Bietti Crystalline Dystrophy
2 . 発表標題 Yusuke Murakami, Masatoshi Fukushima, Yoshito Koyanagi, Masato Akiyama, Yasuhiro Ikeda, Koh-Hei Sonoda
3 . 学会等名 Korean Ophthalmology Society(招待講演)(国際学会)
4 . 発表年 2019年
1. 発表者名 沖田 絢子, 村上 祐介, 秋山 雅人, 下川 翔太郎, 舩津 淳, 藤原 康太, 池田 康博, 園田 康平
2 . 発表標題 網膜色素変性患者における 血清サイトカイン/ケモカインと視機能の関連
3 . 学会等名 第73回 臨床眼科学会
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 下川翔太郎、村上祐介、舩津淳、小柳俊人、池田康博、園田康平
2 . 発表標題 網膜色素変性の神経炎症に連動する遺伝子群のプロファイリング
3.学会等名 日本眼科学会
4 . 発表年 2021年
1 . 発表者名 小柳俊人、村上祐介、下川翔太郎ら
2 . 発表標題 定型網膜色素変性における原因遺伝子の特定率の年代毎の違い
3 . 学会等名 日本眼科学会
4 . 発表年 2021年

1.発表者名 Shimokawa Shotaro, Murakami Yusuke, Fujiwara Kohta, et al.
2 . 発表標題 Recurrence Rate of Cystoid Macular Edema with Topical Dorzolamide Treeatment and Risk Factors in Retinitis Pigmentosa
N. A. Pr. C.
3 . 学会等名 ARVO(国際学会)
4.発表年
2021年
1.発表者名
Tsutsui Saki, Murakami Yusuke, Koyanagi Yoshito, et al.
2.発表標題
2 . 光衣信題 Genotype and long-term clinical features of RHO-associated retinitis pigmentosa in Japanese patients
3 . 学会等名 ARVO(国際学会)
4.発表年
2021年
1.発表者名
1. 光表自石 中村駿、藤原康太、下川翔太郎村上祐介ら
2 . 発表標題 網膜色素変性における 遺伝子型と黄斑部合併症の関連
A A A A A A A A A A A A A A A A A A A
3.学会等名 日本網膜硝子体学会
4 . 発表年
2021年
1.発表者名
村上祐介
2 . 発表標題 神経炎症を標的とした網膜変性治療薬の開発
3.学会等名 日本網膜硝子体学会(招待講演)
4.発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

	佃	

儿州大学眼科			
九州大字眼科 http://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp			

6. 研究組織

ь	,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
	園田 康平	九州大学・医学研究院・教授	
研究分担者	(Sonoda Koh-Hei)		
	(10294943)	(17102)	
	池田 康博	九州大学・医学研究院・准教授	
研究分担者	(Ikeda Yasuhiro)		
	(20380389)	(17102)	
研究分担者	柴田 健輔 (Shibata Kensuke)	山口大学・大学院医学系研究科・講師	
	(50529972)	(15501)	

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			
韓国	Seoul National University	Bundang Hospital	Se Joon Woo	他4機関
米国	Harvard University	Massachusetts Eye and Ear Infirmary	Demetrios Vavvas	