

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)(一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09985

研究課題名(和文)ぶどう膜炎における上皮増殖因子受容体依存性局所炎症増幅回路の検討

研究課題名(英文) Analysis of epidermal growth factor receptor dependent inflammation amplifier activation in uveitis

研究代表者

南場 研一 (Namba, Kenichi)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：70333599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ぶどう膜炎患者血清中では上皮増殖因子受容体(EGFR)のリガンドは増加していることが示された。

マウスに網膜抗原由来ペプチドを免疫し実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)を惹起し、その網脈絡膜組織内のmRNA発現を調べたところ、EGFRのリガンドのうち、ベタセルリンのみが発現上昇しており、それは免疫から14日、17日目に上昇し、21日目には発現量が減少することが判明した。EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブを投与することによりマウスEAUが抑制されるかどうかの検討を行ったところ、ゲフィチニブ投与群において有意にEAUが抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ぶどう膜炎の治療には従来より主としてステロイド薬が用いられ、近年ではさらに免疫抑制薬やtumor necrosis factor (TNF)阻害薬といった免疫系細胞を標的とした治療薬が登場してきた。しかし、それらの薬剤にて十分な効果が得られない症例が多くみられる。本研究では、EGFR介した非免疫系細胞による局所炎症増幅回路に着目し、EGFRがぶどう膜炎の病態に関与していること、EGFRの阻害によりぶどう膜炎が抑制される可能性を示した。非免疫系細胞を標的とする治療が実現されれば、これまでの治療とは異なる分子標的治療が誕生する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Ligand for epidermal growth factor receptor (EGFR) was shown to be increased in the sera of patients with uveitis.

When mice were immunized with peptides derived from the retinal antigen to induce experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) and their mRNA expression in the retinal choroidal tissue was examined, only betacellulin among the EGFR ligands was upregulated, which increased on days 14 and 17 after immunization and decreased on day 21 thereafter. When we examined whether gefitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, suppressed mouse EAU, we found that EAU was significantly suppressed in the gefitinib-treated group.

研究分野：眼免疫

キーワード：上皮増殖因子受容体 ぶどう膜炎 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 網膜脈絡膜炎 EGFR EAU ベタセルリン 非免疫系細胞

## 1. 研究開始当初の背景

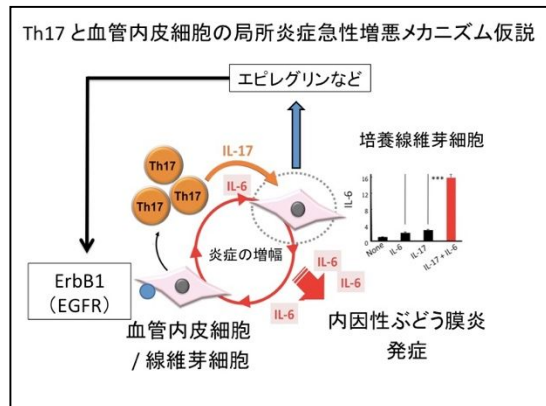
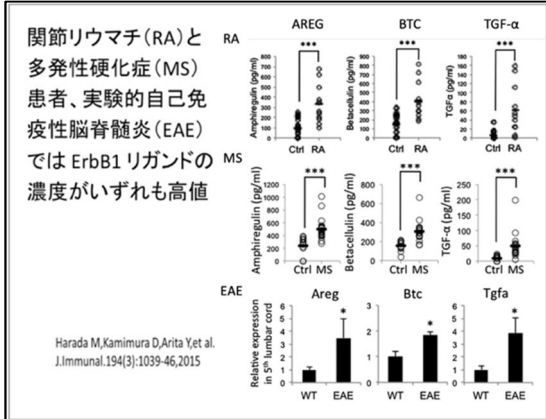
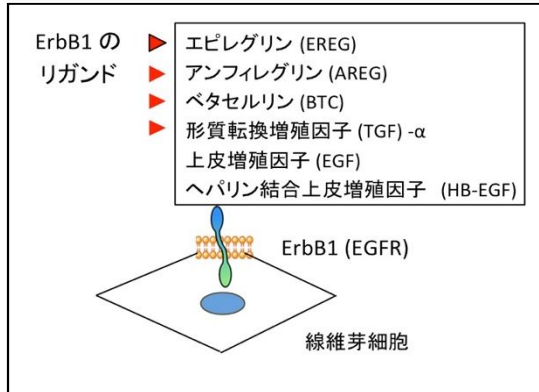
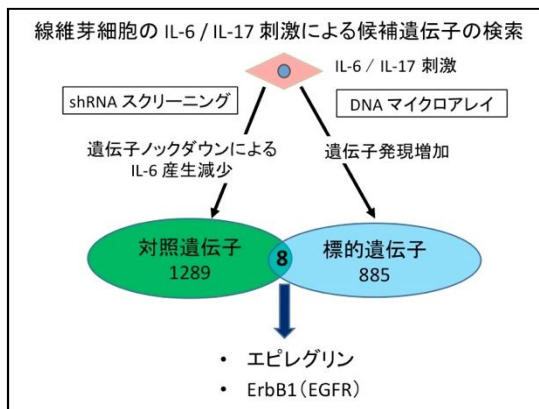
内因性ぶどう膜炎の病態には T 細胞を主体とした免疫系細胞が主に関わっているが、眼と同様に免疫学的特権領域とされる脳・脊髄の多発性硬化症モデルでは、非免疫系細胞である線維芽細胞や血管内皮細胞に IL-6 や IL-17 が作用して炎症増幅回路が形成される(Ogura H et al, Immunity 2008)。実際どのような遺伝子が活性化されるのか？我々は shRNA スクリーニングおよび DNA アレイを用いて検討し、両方で重複する遺伝子はわずか 8 個、そのうちリガンドと受容体の関係にあるものはエピレグリンと上皮増殖因子受容体 (EGFR) の一つである ErbB1 のみであった(右上図)。ErbB1 に結合するリガンドは現在、エピレグリン (EREG)、アンフィレグリン (AREG)、ベタセルリン (BTC)、形質転換増殖因子 (TGF-α)、上皮増殖因子 (EGF)、ヘパリン結合上皮増殖因子 (HB-EGF) の 6 種類が知られている(右中図)。

ヒトの関節リウマチ (RA) と多発性硬化症 (MS) 患者、およびその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) で、エピレグリン以外の ErbB1 リガンドであるアンフィレグリン、ベタセルリン、TGF-α の 3 種類(前ページ矢頭)の血中濃度を測定すると、いずれも高値であった(右下図)。

我々はこれらの結果から、「ぶどう膜炎においても自己免疫性 Th17 細胞から供給される IL-6 と IL-17 によって眼局所では血管内皮細胞が IL-6 を過剰に分泌して炎症が増幅される急性炎症発症回路が存在し、その回路はさらにエピレグリンあるいはそれ以外のリガンドが分泌され、細胞表面の EGFR からシグナルが入ることによってさらに増強する未知のサイクルが機能しているのではないか」との仮説を立てた(右図)。

## 2. 研究の目的

今回我々は EGFR を介する経路のぶどう膜炎の病態形成への関与について検討することを目的とした。



### 3. 研究の方法

#### (1)ぶどう膜炎患者における EGFR およびそのリガンドに関する検討

ぶどう膜炎群 (サルコイドーシス、フォークト-小柳-原田病、ベーチェット病、HLA-B27 関連急性前部ぶどう膜炎) およびコントロール群として健常人について、血清中の EGFR およびそのリガンドの濃度をマルチプレックス法にて測定した。

#### (2)実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎マウス (EAU) における EGFR およびそのリガンドに関する検討

##### マイクロアレイ法での関連分子の検討

T細胞を刺激し眼内の炎症を誘導するペプチド (IRBP651-670) と完全フロイントアジュバントを混合したものをマウス (C57BL/6) に皮下注射を行い、また百日咳毒素を腹腔内注射を行い免疫することにより EAU を惹起させた。その EAU マウスの網脈絡膜を摘出し、網脈絡膜組織の mRNA から cDNA を作成し、マイクロアレイ法にて関連する分子の発現の評価を行った。

##### EAU 発症マウスにおける EGFR およびそのリガンドの mRNA 発現の検討

マウスを免疫して EAU を惹起し、またコントロールとして EAU 惹起ペプチドを除いて免疫したマウスをコントロールマウスとして用意した。免疫後 14 日目の EAU マウスとコントロールマウスの網脈絡膜を摘出し、網脈絡膜組織の tRNA から cDNA を作成し、PCR 法にて EGFR およびそのリガンドの mRNA 発現を調べ、EAU マウスとコントロールマウスで差があるかを検討した。また、mRNA 発現が EAU において亢進していたリガンドについては免疫後の経時的な mRNA 発現の変化もコントロールマウスと比較検討した。

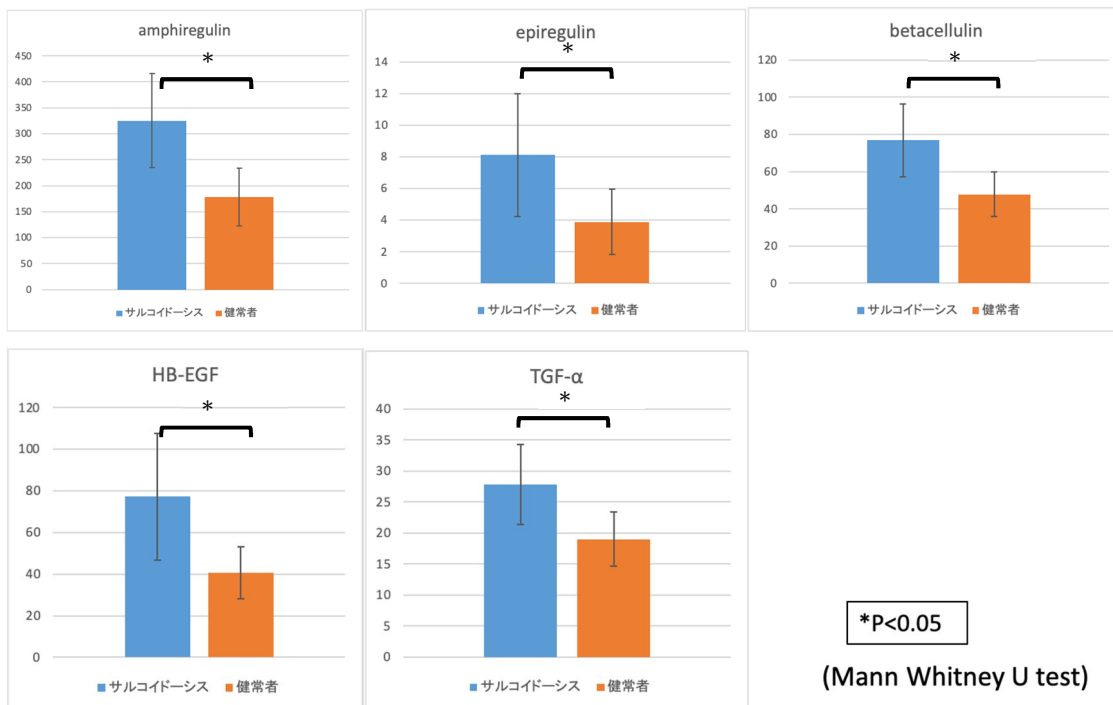
#### (3)EGFR チロシンキナーゼ阻害剤によるマウス EAU の抑制

マウスを免疫して EAU を惹起し、免疫後 7 日目から 14 日目までにかけて EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブの腹腔内投与を行い、コントロール群には溶媒である DMSO のみを 7 日目から 14 日目までにかけて腹腔内投与を行った。7 日後から 2、3 日おきに 19 日目まで、検眼鏡を用いて経瞳孔的にマウス眼底検査を行った。我々の既報 (Namba K et al: J Immunol, 2000) に基づきぶどう膜炎を経時的に評価した (臨床的重症度)。また、免疫後 19 日目にマウスを安楽死させ、眼球を摘出し、固定後組織標本を作製し、組織学的に重症度を評価検討した (組織学的重症度)。

### 4. 研究成果

#### (1)ぶどう膜炎患者における EGFR および EGFR のリガンドに関する検討

ぶどう膜炎群 (サルコイドーシス、フォークト-小柳-原田病、ベーチェット病、HLA-B27 関連急性前部ぶどう膜炎) およびコントロール群として健常人について、血清中の EGFR およびそのリガンドをマルチプレックス法にて測定し、ぶどう膜炎群では EREG、AREG、BTC、TGF- $\beta$ 、HB-EGF がコントロール群と比べ有意に上昇していることが判明した (下図)。これらの結果から、他疾患で報告されているようにぶどう膜炎患者においても EGFR 経路の炎症増幅への関与が示唆された。



## (2)EAUにおけるEGFRおよびリガンドの検討

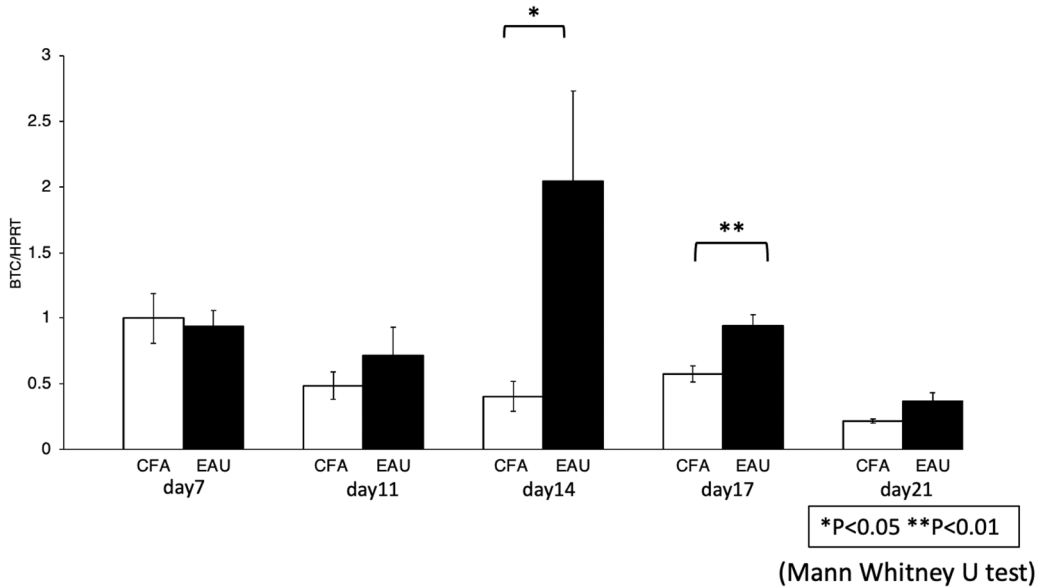
### マイクロアレイ法での関連分子の検討

マウスEAUの網脈絡膜を摘出し、網脈絡膜組織のmRNAからcDNAを作成し、マイクロアレイ法にて関連する分子の発現の評価を行った。EGFRのリガンドであるEREG、AREG、EGFが上昇していること、逆にEGFRは発現が低下していることが示され、マウスEAUにおいてEGF受容体を介するシグナル伝達が病態形成に関わっていることが示唆された。

### EAU発症マウスにおけるEGFRおよびそのリガンドのmRNA発現の検討

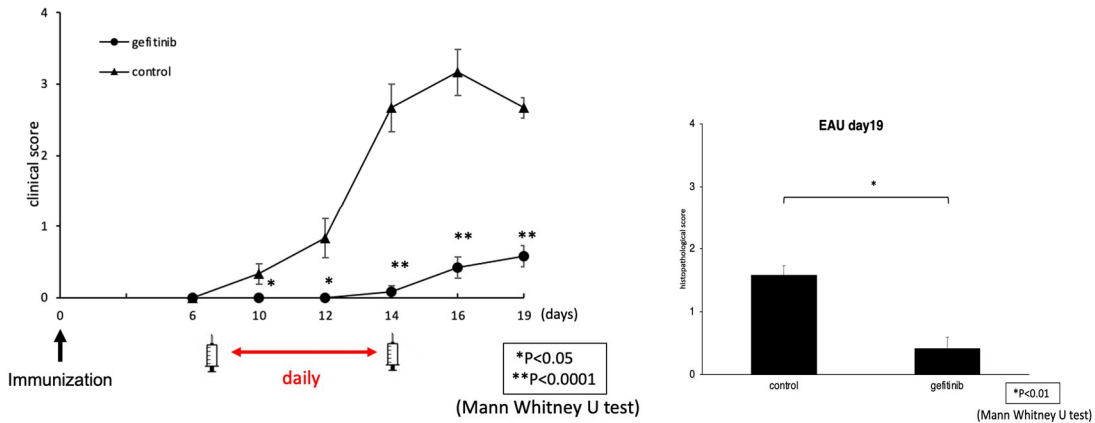
マウスEAUの網脈絡膜を摘出し、網脈絡膜組織のmRNAからcDNAを作成しqPCRでEGFRとリガンドの発現を定量し、EGFRのリガンドであるBTCがEAUマウスにおいてコントロールマウスと比べ優位に上昇していることが示され、EGFRやその他のリガンドであるEREG、AREG、EGF、TGF、HB-EGFの発現量に優位な差は認められなかった。このことからBTCがマウスEAUの炎症の機序に関与していることが示唆された。

また、EAUマウスで上昇が確認されたBTCについて免疫後の発現量の変化を経時的に検討した。すると免疫後7日目、11日目にはEAUマウスとコントロールマウスでBTCの発現量に差は認められなかったが、14日目、17日目でEAUマウスにおいて有意なBTCの増加が認められ、21日目には発現量に差は認められなかった（下図）。このことからマウスの免疫後14,17日目にベタセルリンのmRNAの発現量はピークに達してその後発現量は減少していくことがわかった。



### (3)EGFR チロシンキナーゼ阻害剤によるマウス EAU の抑制

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブを投与することによりマウス EAU が抑制されるかどうかの検討を行った。ゲフィチニブを投与したマウスでは溶媒である DMSO のみを投与したコントロールマウスに比べて優位に EAU の臨床的重症度が抑制されることが示された（左下図）。また、免疫後 19 日目にマウスの眼球を摘出し組織切片を作成したところ、組織学的重症度についてもゲフィチニブ投与群においてコントロール群に比べて優位に EAU が抑制された（右下図）。これらのことから EGFR 回路がマウス EAU の病態に関与していることが示唆された。



以上の結果より、BTC を介した EGFR 経路がマウスの EAU の病態形成に関与していることが判明し、また人においても BTC の血清濃度がぶどう膜炎患者において健常者に比べて増加していることからヒトのぶどう膜炎の病態にも EGFR 経路が関連している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26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 4件）

1. 著者名 Shinagawa Mayuko, Namba Kenichi, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Hase Keitaro, Suzuki Kayo, Hirooka Kiriko, Kitaichi Nobuyoshi, Hiraoka Miki, Ishida Susumu	4. 巻 30
2. 論文標題 The Steroid-Sparing Effect of Adalimumab in the Treatment for the Recurrent Phase of Vogt-Koyanagi-Harada Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09273948.2022.2037657	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 Namba Kenichi, Kaburaki Toshikatsu, Tsuruga Hidekazu, Ogawa Yohei, Iwashita Eri, Goto Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab in Japanese Patients with Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Post-Marketing Surveillance of 251 Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology and Therapy	6. 最初と最後の頁 1147~1161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40123-022-00493-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 Suzuki Kayo, Namba Kenichi, Hase Keitaro, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Ito Takako, Kitaichi Nobuyoshi, Takase Hiroshi, Ishida Susumu	4. 巻 25
2. 論文標題 A case of Epstein-Barr virus acute retinal necrosis successfully treated with foscarnet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101363~101363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoc.2022.101363	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 Weng Xinyu, Iwata Daiju, Namba Kenichi, Suzuki Kayo, Mizuuchi Kazuomi, Nakamura Hiroyuki, Atsumi Tatsuya, Ishida Susumu	4. 巻 25
2. 論文標題 Posterior scleritis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis utilizing rituximab therapy to maintain remission: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101333~101333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoc.2022.101333	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 Namba Kenichi, Takase Hiroshi, Usui Yoshihiko, Nitta Fumihiko, Maruyama Kazuichi, Kushihara Sentaro, Takeuchi Masaki, Azumi Atsushi, Yanai Ryoji, Kaneko Yutaka, Hasegawa Eiichi, Nakai Kei, Tsuruga Hidekazu, Morita Kazuo, Kaburaki Toshikatsu	4. 巻 66
2. 論文標題 Multicenter, retrospective, observational study for the Treatment Pattern of systemic corticoSTERoids for relapse of non-infectious uveitis accompanying Vogt-Koyanagi-Harada disease or sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 130 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00897-7	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 Hase Keitaro, Namba Kenichi, Wada Haruka, Tsuji Hyuma, Maeda Aoi, Murata Tomoki, Otsuka Ryo, Iwata Daiju, Kanda Atsuhiko, Noda Kousuke, Kitaichi Nobuyoshi, Seino Ken-ichiro, Ishida Susumu	4. 巻 46
2. 論文標題 Macrophage-like iPS-derived Suppressor Cells Reduce Th1-mediated Immune Response to a Retinal Antigen	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Eye Research	6. 最初と最後の頁 1908 ~ 1916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02713683.2021.1952605	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 Umazume Akihiko, Ohguro Nobuyuki, Okada Annabelle A., Namba Kenichi, Sonoda Koh-Hei, Tsuruga Hidekazu, Morita Kazuo, Goto Hiroshi	4. 巻 65
2. 論文標題 Prevalence and incidence rates and treatment patterns of non-infectious uveitis in Japan: real-world data using a claims database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 657 ~ 665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00850-8	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 Kanaya Rina, Kijima Riki, Shinmei Yasuhiro, Shinkai Akihiro, Ohguchi Takeshi, Namba Kenichi, Chin Shinki, Ishida Susumu	4. 巻 2021
2. 論文標題 Surgical Outcomes of Trabeculectomy in Uveitic Glaucoma: A Long-Term, Single-Center, Retrospective Case-Control Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of 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) 10.1155/2021/5550776	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 Terada Yukiko, Kaburaki Toshikatsu, Takase Hiroshi, Goto Hiroshi, Nakano Satoko, Inoue Yoshitsugu, Maruyama Kazuichi, Miyata Kazunori, Namba Kenichi, Sonoda Koh-Hei, Kaneko Yutaka, Numaga Jiro, Fukushima Masaya, Horiguchi Noe, Ide Mitsunao, Ehara Fumie, Miyazaki Dai, Hasegawa Eiichi, Mochizuki Manabu	4. 巻 227
2. 論文標題 Distinguishing Features of Anterior Uveitis Caused by Herpes Simplex Virus, Varicella-Zoster Virus, and Cytomegalovirus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 191 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2021.03.020	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 Sonoda Koh-Hei, JOIS (Japanese Ocular Inflammation Society) Uveitis Survey Working Group, Hasegawa Eiichi, Namba Kenichi, Okada Annabelle A., Ohguro Nobuyuki, Goto Hiroshi	4. 巻 65
2. 論文標題 Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 184 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00809-1	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 Iwata Daiju, Namba Kenichi, Yamamoto Taku, Mizuuchi Kazuomi, Saito Wataru, Ohno Shigeaki, Kitaichi Nobuyoshi, Ishida Susumu	4. 巻 29
2. 論文標題 Recent Clinical Features of Intraocular Inflammation in Hokkaido, Japan - Comparison with the Previous Decade -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2020.1836565	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 Suzuki Kayo, Namba Kenichi, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Ito Takako, Hase Keitaro, Kitaichi Nobuyoshi, Ishida Susumu	4. 巻 65
2. 論文標題 Validation of systemic parameters for the diagnosis of ocular sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 191 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00793-6	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 Balt J, Uehara O, Abiko Y, Jamyanjav B, Jav S, Nagasawa T, Horie Y, Mori M, Fujita M, Lennikov A, Ohta T, Hiraoka M, Iwata D, Namba K, Ohno S, Kitaichi N.	4. 巻 27
2. 論文標題 Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behcet's disease: a multicentre study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Rheumatol	6. 最初と最後の頁 80-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Fukutsu Kanae, Namba Kenichi, Iwata Daiju, Mizuuchi Kazuomi, Kase Satoru, Suzuki Kayo, Shimizu Hiroshi, Shibata Yukiko, Yamawaki Fumihiko, Onozawa Masahiro, Ishida Susumu	4. 巻 20
2. 論文標題 Pseudo-inflammatory manifestations of choroidal lymphoma resembling Vogt-Koyanagi-Harada disease: case report based on multimodal imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-020-01353-9	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 Liu Ye, Kitaichi Nobuyoshi, Wu Di, Hase Keitaro, Satoh Masashi, Iwata Daiju, Namba Kenichi, Kanda Atsuhiko, Noda Kousuke, Itai Akiko, Iwabuchi Kazuya, Ishida Susumu	4. 巻 525
2. 論文標題 Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK inhibitor IMD-0354	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 589 ~ 594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.117	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 Meguro A, Ishihara M, Petrek M, Yamamoto K, Takeuchi M, Mrazek F, Kolek V, Benicka A, Yamane T, Shibuya E, Yoshino A, Isomoto A, Ota M, Yatsu K, Shijubo N, Nagai S, Yamaguchi E, Yamaguchi T, Namba K, 28名省略, Mizuki N	4. 巻 3
2. 論文標題 Genetic control of CCL24, POR, and IL23R contributes to the pathogenesis of sarcoidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01185-9	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 Mizuuchi Kazuomi, Saito Wataru, Namba Kenichi, Ishida Susumu	4. 巻 10
2. 論文標題 Multiple evanescent white dot syndrome and panuveitis: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12348-020-00221-3	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 Nakano Satoko, Tomaru Yasuhiro, Kubota Toshiaki, Takase Hiroshi, Mochizuki Manabu, Shimizu Norio, Sugita Sunao	4. 巻 213
2. 論文標題 Evaluation of a Multiplex Strip PCR Test for Infectious Uveitis: A Prospective Multicenter Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 252 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2019.10.031	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 南場研一	4. 巻 91
2. 論文標題 ぶどう膜炎における生物学的製剤治療. 眼科医の手引き.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本の眼科	6. 最初と最後の頁 188-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Goto Hiroshi, Zako Masahiro, Namba Kenichi, Hashida Noriyasu, Kaburaki Toshikatsu, Miyazaki Masanori, Sonoda Koh-Hei, Abe Toshiaki, Mizuki Nobuhisa, Kamoi Koju, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Adalimumab in Active and Inactive, Non-Infectious Uveitis: Global Results from the VISUAL I and VISUAL II Trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 40 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2018.1491605	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 Hashimoto Yuki, Saito Wataru, Namba Kenichi, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Noda Kousuke, Kanda Atsuhiko, Ishida Susumu	4. 巻 257
2. 論文標題 Comparison of clinical characteristics in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease with and without anti-retinal antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1751 ~ 1758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-019-04330-1	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 Ohno Tomoko, Meguro Akira, Takeuchi Masaki, Yamane Takahiro, Teshigawara Takeshi, Kitaichi Nobuyoshi, Horie Yukihiko, Namba Kenichi, Ohno Shigeaki, Nakao Kumiko, Sakamoto Taiji, Sakai Tsutomu, Nakano Tadashi, Keino Hiroshi, Okada Annabelle A., Takeda Atsunobu, Fukuhara Takako, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Association Study of ARMC9 Gene Variants with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 699 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2018.1523438	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 Takeuchi Masaru, Kanda Takayuki, Kaburaki Toshikatsu, Tanaka Rie, Namba Kenichi, Kamoi Koju, Maruyama Kazuichi, Shibuya Etsuko, Mizuki Nobuhisa	4. 巻 98
2. 論文標題 Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e14668 ~ e14668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000014668	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 Liu Ye, Kitaichi Nobuyoshi, Wu Di, Hase Keitaro, Satoh Masashi, Iwata Daiju, Namba Kenichi, Kanda Atsuhiko, Noda Kousuke, Itai Akiko, Iwabuchi Kazuya, Ishida Susumu	4. 巻 525
2. 論文標題 Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK inhibitor IMD-0354	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 589-594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.117	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 Takeuchi Masaru, Usui Yoshihiko, Namba Kenichi, Keino Hiroshi, Takeuchi Masaki, Takase Hiroshi, Kamoi Koju, Hase Keitaro, Ito Takako, Nakai Kei, Maruyama Kazuichi, Kobayashi Eri, Mashimo Hisashi, Sato Tomohito, Ohguro Nobuyuki, Hori Junko, Okada Annabelle A., Sonoda Koh- hei, Mizuki Nobuhisa, Goto Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Ten-year follow-up of infliximab treatment for uveitis in Behcet disease patients: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	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) 10.3389/fmed.2023.1095423	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 Suzuki Kayo, Ishihara Mami, Namba Kenichi, Ohno Shigeaki, Goto Hiroshi, Takase Hiroshi, Kawano Shigeru, Shibuya Etsuko, Hase Keitaro, Iwata Daiju, Mizuuchi Kazuomi, Kitaichi Nobuyoshi, Mizuki Nobuhisa, Ishida Susumu	4. 巻 66
2. 論文標題 Clinical features of ocular sarcoidosis: severe, refractory, and prolonged inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 447 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-022-00927-y	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42件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kenichi Namba
2. 発表標題 Diagnosis and Management of Posterior Segment Inflammation
3. 学会等名 International Ocular Inflammation Society (IOIS) 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻野 陽、南場研一、岩田大樹、長谷敬太郎、鈴木佳代、北市伸義、平岡美紀、外丸靖浩、秋山也寸史、石田 晋
2. 発表標題 治療中に逆説的憎悪がみられた結核性ぶどう膜炎の一例
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木佳代、南場研一、加瀬 諭、荻野 陽、岩田大樹、水内一臣、平岡美紀、北市伸義、石田 晋
2. 発表標題 眼内リンパ腫における血清と硝子体液中の可溶性インターロイキン2受容体の検討
3. 学会等名 フォーサム2021仙台
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一、蕪城俊克、鶴我英知、小川洋平、岩下恵理、後藤 浩
2. 発表標題 非感染性ぶどう膜炎患者251例を対象としたアダリムマブの市販後調査報告
3. 学会等名 フォーサム2021仙台
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣岡季里子、南場研一、有塚 舞、清野修平、田川義晃、山下結衣、岩田大樹、石田 晋
2. 発表標題 脈絡膜炎の併発が考えられた特発性視神経網膜炎の1例
3. 学会等名 フォーサム2021仙台
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横井康一、南場研一、岩田大樹、水内一臣、長谷敬太郎、鈴木佳代、廣岡季里子、関根伸子、石田 晋
2. 発表標題 眼底自発蛍光が再発検出・治療選択に有用であった急性後部多発性斑状色素上皮症の1例
3. 学会等名 フォーサム2021仙台
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一、高瀬 博、臼井嘉彦、新田文彦、丸山和一、楠原仙太郎、竹内正樹、安積 淳、柳井亮二、金子 優、長谷川英一、中井 慶、霧我英和、守田和央、蕪城俊克.
2. 発表標題 VKH病及び眼サルコイドーシス再燃時における全身ステロイド薬の使用実態調査
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ベーチェット病に伴うぶどう膜炎
3. 学会等名 令和3年度北海道・東北地区のリウマチの治療とケア教育研修会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ぶどう膜炎治療戦略・2021 アダリムマブ適応取得5年間の使用経験を中心に
3. 学会等名 第5回HUMIRA Expert Summit
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ベーチェット病眼病変の診断と治療 -新ガイドラインより-
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ぶどう膜炎におけるマルチモーダルイメージング
3. 学会等名 第3回東京オフサルミックセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一.
2. 発表標題 ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の使用 実際の使用経験
3. 学会等名 第二回沖縄眼炎症疾患セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南場研一.
2. 発表標題 ぶどう膜炎診療におけるフレアメーカーの有用性
3. 学会等名 レーザーフレアメーターWebカンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻野 陽、南場研一、岩田大樹、水内一臣、長谷敬太郎、鈴木佳代、石田 晋.
2. 発表標題 著明な脈絡膜萎縮に至ったフォークト-小柳-原田病における脈絡膜画像所見
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Ishida S.
2 . 発表標題 Diagnostic probability of cell block preparations in vitreoretinal lymphoma
3 . 学会等名 15th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Suzuki K, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ito T, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S.
2 . 発表標題 Usability of blood examinations and imaging examinations in the diagnosis of ocular sarcoidosis
3 . 学会等名 15th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Weng XY, Iwata D, Namba K, Suzuki K, Mizuuchi K, Ishida S.
2 . 発表標題 A case of posterior scleritis with ANCA-associated vasculitis syndrome requiring rituximab therapy
3 . 学会等名 15th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hase K, Namba K, Kitaichi N, Iwata D, Tsuji H, Wada H, Seino K, Ishida S.
2 . 発表標題 Induced pluripotent stem cells- derived suppressor cells ameliorate experimental autoimmune uveoretinitis in mice
3 . 学会等名 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年



1. 発表者名 Namba K.
2. 発表標題 Cytopathology of Vitreoretina, Lymphoma: Human Retinal Organoids and Disease Modelling.
3. 学会等名 34th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東崇子、南場研一、岩田大樹、水内一臣、加瀬 諭、長谷敬太郎、鈴木佳代、北市伸義、大野重昭、石田 晋
2. 発表標題 間質性腎炎ぶどう膜炎 (TINU) 症候群32例の臨床像
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金谷莉奈、大口剛司、田川義晃、木嶋理紀、岩田大樹、田川義継、南場研一、石田 晋
2. 発表標題 遷延する角結膜炎後に閉瞼固守を伴う眼瞼けいれんを生じた一例
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 品川真有子、水内一臣、南場研一、鈴木佳代、長谷敬太郎、伊東崇子、岩田大樹、北市伸義、石田 晋
2. 発表標題 Vogt-小柳-原田病再発例に対するアダリムマブ導入療法の検討
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内 大、南場研一、蕪城俊克、毛塚剛司、水木信久、園田康平
2. 発表標題 症例から学ぼうぶどう膜炎診療のストラテジー
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 翁 欣瑜、岩田大樹、南場研一、鈴木佳代、水内一臣、石田 晋
2. 発表標題 MPO-ANCA陽性ANCA関連血管炎症候群に伴う後部強膜炎の1例
3. 学会等名 フォーサム2019京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木佳代、南場研一、山口瑞穂、水内一臣、岩田大樹、伊東崇子、北市伸義、高瀬 博、石田 晋
2. 発表標題 Epstein-Barr ウイルスによる急性網膜壊死の一例
3. 学会等名 フォーサム2019京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣岡季里子、南場研一、山下結衣、水内一臣、岩田大樹、橋本勇希、石田 晋
2. 発表標題 視神経乳頭循環動態の経時変化が観察できた原田病に前部虚血性視神経症を合併した1例
3. 学会等名 フォーサム2019京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷敬太郎、南場研一、北市伸義、岩田大樹、辻飛雄馬、和田はるか、清野研一郎、石田 晋
2. 発表標題 人工多能性幹細胞由来マクロファージ様免疫抑制細胞を用いたぶどう膜炎モデルの軽症化
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ぶどう膜炎におけるマルチモーダルイメージング
3. 学会等名 第8回栃眼医獨協眼科病診連携の会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 小児ぶどう膜炎の診断と治療
3. 学会等名 第2回 JIA Expert Meeting in Hokkaido（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 眼サルコイドーシスの診断のポイント
3. 学会等名 KOWA Web Conference（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ぶどう膜炎におけるマルチモーダルイメージング
3. 学会等名 瀬戸内眼科コロシウム2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ぶどう膜炎診療における病診連携
3. 学会等名 第4回日大板橋病院眼科・病診連携の会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 ベージェット病に伴う網膜ぶどう膜炎の治療方針～北海道大学病院でのレミケードの使用経験～
3. 学会等名 TNF-inhibitorのBestUseを考える会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 非感染性ぶどう膜炎に対するTNF阻害薬治療の位置づけ
3. 学会等名 フォーサム2019京都 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 新ペーチェット病診療ガイドラインについて～眼病変を中心に～
3. 学会等名 フォーサム2019京都（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南場研一
2. 発表標題 非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の使用～実際の使用経験～
3. 学会等名 第89回九州眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻野 陽、南場研一、岩田大樹、鈴木佳代、水内一臣、平岡美紀、北市伸義、石田 晋
2. 発表標題 ぶどう膜炎の経過中に視神経病変がみられた眼サルコイドーシスの2例
3. 学会等名 第42回日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有田拓矢、南場研一、岩田大樹、鈴木佳代、荻野 陽、石田 晋
2. 発表標題 無症候性脈絡膜炎がみられた尿管管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群の1例
3. 学会等名 フォーサム2022せとうち
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木佳代、岩田大樹、南場研一、長谷敬太郎、平岡美紀、村田美幸、北市伸義、大野重昭、石田 晋
2. 発表標題 Plasminogen activator inhibitor-1阻害薬による実験的自己免疫性ぶどう膜炎の軽症化
3. 学会等名 フォーサム2022せとうち
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣岡季里子、岩田大樹、南場研一、荻野 陽、鈴木佳代、水内一臣、平岡美紀、石田 晋
2. 発表標題 Vogt-小柳-原田病に生じた中心性漿液性脈絡網膜症の診断に画像検査が有用であった1例
3. 学会等名 フォーサム2022せとうち
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木佳代、岩田大樹、南場研一、長谷敬太郎、平岡美紀、村田美幸、北市伸義、Richard Foxton、石田 晋.
2. 発表標題 Angiopoietin2とvascular endothelial growth factorの眼炎症への関与
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内 大、臼井嘉彦、南場研一、慶野 博、竹内正樹、高瀬 博、鴨居功樹、長谷敬太郎、伊東崇子、中井 慶、丸山和一、小林恵理、堀 純子、真下 永、佐藤智人、大黒信幸、岡田アナベルあやめ、園田康平、後藤 浩、水木信久
2. 発表標題 ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療の5年以上の検討：多施設研究
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022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	村上 正晃  (Murakami Masaaki)  (00250514)	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授   (10101)	
研究 分担者	北市 伸義  (Kitaiichi Nobuyoshi)  (40431366)	北海道医療大学・予防医療科学センター・教授   (30110)	

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