

令和 5 年 4 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09788

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症における自己免疫による神経障害を標的とした新規治療法の開発

研究課題名(英文) Novel therapeutic targets regarding autoimmune neurodegeneration 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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は糖尿病黄斑虚血において、intercapillary spaceを新たに自動定量し、臨床的な意義が高いことを示した。また、hyperreflective walls in foveal cystoid spacesを新たに見出し、治療抵抗例となるサインであり、変性との関連が示唆された。自然免疫を強く刺激する物質として細胞外ミトコンドリアに着目し、DNA依存性に細胞障害を惹起することを示した。新たなDNA受容体として、XRCC5, XRCC6を同定し、そのシグナル伝達を阻害すると、細胞障害を軽減できることも分かった。これらは、自己免疫による神経障害に対する新たな治療標的となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、糖尿病網膜症における血管と神経の変性に関する臨床的特徴の一部を明らかにした。また、細胞外ミトコンドリアによる神経変性のメカニズムの一端を解明した。これらの結果は、現在治療方法が存在しない糖尿病による網膜変性の診断基準の確立と治療方法の探索に大きく寄与するものであった。また、網膜には免疫寛容があると従来考えられていたが、実際は、自然免疫と獲得免疫が生じうることを新たに見出し、寛容は相対的なものであることを明らかにしたことは、学術的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that automatically quantified intercapillary spaces have clinical relevance in diabetic macular ischemia and hyperreflective walls in foveal cystoid spaces are a sign of diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. They might be designated as the candidates for the markers of neurovascular unit disturbance.

We investigated extracellular mitochondria as the stimulants of innate immunity and found that they induce cellular damage mediated via DNA. We further identified XRCC5 and XRCC6 as novel DNA receptors and demonstrated that the inhibition of the signal transduction from these molecules reversed cellular damage. It suggests that these molecules may be a novel therapeutic target.

研究分野：眼科

キーワード：糖尿病網膜症 糖尿病黄斑虚血 網膜変性 細胞外小胞 細胞外ミトコンドリア XRCC5, XRCC6 網膜色素上皮

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

1. 研究開始当初の背景

(A)糖尿病網膜症における神経障害

糖尿病網膜症は従来細小血管障害を主体とする疾患と考えられていた。しかし、糖尿病網膜症における視機能に直接影響する神経網膜の障害が生じることは、病理学的な検討から報告されていた (Barber AJ, et al. *J Clin Invest.* 1998)。

近年の眼底イメージングの進歩と共に、神経網膜の形態的な変化が明らかになりつつあり、その視機能障害との関連が報告されている。特に、光干渉断層計(OCT)では、層毎の特異的な変化と、びまん性の非特異的な変化の両者が混在することが報告されている (Murakami T, et al. *Am J Ophthalmol.* 2011; Sun JK, et al. *JAMA Ophthalmol.* 2014)。また、神経障害は一般的に非可逆的と考えられていたが、抗 VEGF 療法後には視細胞が修復することが示され、網膜における神経障害が治療標的になりうるということが明らかになった (Mori Y, et al. *Sci Rep.* 2016)。脳卒中において neurovascular unit、つまり、血管と神経が相互に関連しながら病態を進行させることが提案され、中枢神経障害の病態理解へ大きなインパクトを与えた (Lo EH, et al. *Nat Rev Neurosci.* 2003)。しかし、糖尿病網膜症においては、血管透過性亢進や灌流低下などの血管障害がどのように神経障害を生じるのか、その分子機構が十分には解明されておらず、未だに多くの糖尿病患者が重篤な視機能障害に苦しんでいる。

(B)糖尿病網膜症における自己抗体

特に血液網膜柵の破綻を特徴とする糖尿病黄斑浮腫において神経障害が強いことから、隔絶抗原に対する自己免疫反応が神経障害を惹起する可能性が考えられる。特に、層別の特異的な病変が症例毎で異なる多様性を示すことは、獲得免疫の特徴とよく合致する。また、マウス網膜の PCR では、CD8 の発現はほとんどみられず、細胞性免疫は否定的であった。一方、患者血清に多数の抗網膜抗体が存在していたため、我々は液性免疫に絞って研究を進めた。そこで我々は、糖尿病網膜症における神経障害は自己免疫により促進される、と仮説を立て、研究を進めることにした。

我々は糖尿病患者血清を用いてスクリーニングを行い、抗網膜抗体が多数存在することを見出した。また、実際に、それらのうちで、糖尿病黄斑浮腫において抗 fumarase 抗体と抗 hexokinase 1 抗体を新たに同定した (Yoshitake S, et al. *Diabetologia.* 2019; Yoshitake T, et al. *Sci Rep.* 2019)。特に抗 fumarase 抗体は視細胞障害を惹起することも示され、自己抗体が病態に強く関与することを示している。同時に、未知の自己抗体も多数存在し、そのプロファイリングにより、網膜障害のかなりの部分が説明できる可能性がある。そのメカニズムが解明されれば、治療への応用の可能性も考えられる。

(C)糖尿病網膜症における自然免疫の可能性

糖尿病網膜症において、interleukin (IL)-6, monocyte chemotactic protein (MCP)-1 などの眼内サイトカインの上昇やマクログリア活性化など、非特異的な炎症反応の存在は以前から多くの報告がある (Funatsu H, et al. *Ophthalmology.* 2003)。しかし、主要なサイトカインの一つである Tumor necrosis factor (TNF) を標的とした糖尿病黄斑浮腫の臨床試験の結果は芳しいものではなかった (Theodorriadis PG, et al. *Retina.* 2007)。つまり、その病態において、TNF が複雑なサイトカインネットワークの中心的な役割を果たす訳ではなく、他にキーとなる分子機構が存在することが示唆される。上記のような獲得免疫が発動するには自然免疫の活性化が必須であり、加齢黄斑変性における自然免疫が少しずつ明らかになってきている (Tarallo V, et al. *Cell.* 2012)。しかし、自然免疫に関与する分子機構と糖尿病網膜症の関連はほとんど報告されておらず、そのメカニズムは十分には理解されていない (Loukovaara S, et al. *Acta Ophthalmol.* 2017)。

特に我々が見出した自己抗原が発現しているミトコンドリアは、その障害が糖尿病合併症の病態に重要であり、自然免疫を惹起する足場である (Nishikawa T, et al. *Nature.* 2000; Mills EL, et al. *Nat Immunol.* 2017)。糖尿病網膜症においてミトコンドリア障害などを起点とした自己免疫、つまり、自然免疫によるサイトカイン、炎症細胞による神経障害と、引き続き惹起される獲得免疫による各層に特異的な神経障害の両者を体系的に解明できれば、神経障害の全く新しいパラダイムとなり、新規治療標的となる可能性が高い。

2. 研究の目的

本研究では、糖尿病網膜症において、自然免疫と引き続き惹起される獲得免疫が、神経障害を悪化する分子機構を解明し、治療標的を同定する。

糖尿病網膜症において、neurovascular unit 障害のうち、特に血管と神経の変性過程が注目されつつあり、その臨床的な特徴を明らかにする。我々は予備的な研究で、糖尿病黄斑浮腫における抗網膜抗体が多数存在し、その一部として新規自己抗体を同定した。体系的なプロファイリングを推し進め、自己免疫にかかわる分子機構を解明する。特に、damage-associated molecular pattern による刺激は自然免疫を惹起するとともに獲得免疫の必要条件である。複数ある自然免疫経路の内、抗網膜抗体のプロファイルから推定される DAMP を臨床サンプルを用いて分子

生物学的に評価し、細胞、動物実験を用いて、自然免疫及び獲得免疫を惹起する分子機構を解明する。本 translational research では、糖尿病網膜症における神経障害の中心的な役割を果たす分子機構を解明し、新規治療法の開発につなげる。

3. 研究の方法

(A) 糖尿病網膜症における neurovascular unit 障害のプロファイリング

糖尿病網膜症の進行過程では、血管と神経の変性が重要であり、それぞれ糖尿病黄斑虚血と神経変性の視点から、再度網膜障害の臨床的特徴を評価した。

特に、光干渉断層計による神経とグリアの病変、また、光干渉断層血管撮影による血管の形態変化について、評価を行った。光干渉断層計では、主に網膜断層像の反射強度の変化に着目し、糖尿病黄斑浮腫でみられる hyperreflective walls in foveal cystoid spaces と我々が名付けた病変の臨床的意義を統計的に解析した。光干渉断層血管撮影では、intercapillary space という新たな指標を用いて、正常な血流状態から病的な無灌流領域が生じる過程を、連続的に評価するために、画像処理と定量的評価方法をあらたに開発した。そのパラメータが糖尿病黄斑虚血における診断的意義があるのか、また、視機能との関連について統計的な評価を行った。

(B) 自然免疫に関する臨床的プロファイリング

我々は予備的なデータとして、獲得免疫の一つである自己抗体が糖尿病網膜症患者の一部で増加していることを確認している。今回は、その制御に関わる自然免疫のメカニズムについて評価した。ヒトの自己免疫疾患における自然免疫にはダメージ関連分子パターン(DAMP)、パターン認識受容体(PRR)、インフラマソームが中心的な分子機構となり、反応性に IL-1、IL-18 などのサイトカインを放出する。細胞内のインフラマソーム関連分子や Toll-like receptors などの細胞表面分子に関しては、糖尿病網膜症患者の網膜の mRNA を用いた PCR や免疫染色を用いて、網膜症の病態において重要な分子群の発現解析を行う。また、自然免疫のスイッチである DAMP や実行因子であるサイトカインなどの分泌タンパクは、眼内液中の濃度を ELISA や multiplex beads assay などで、定量的に評価を行う。

(C) 動物実験を用いた自己免疫の translational research

糖尿病網膜症患者の臨床サンプル中の DAMP を精製し、モデル動物に投与することで、自然免疫の誘導を試みる。その際に重要な経路を絞り込み、その阻害物質の投与したモデル動物を用いた解析により、自然免疫の中心的な分子機構を同定する。また同時に、モデル動物における自己抗体産生の評価を行い、獲得免疫の誘導に関しても検討する。

4. 研究成果

(A) 臨床的特徴の解析結果

本研究においては、糖尿病網膜症眼における黄斑部の血流障害の特徴について、光干渉断層血管撮影を用いて評価した。はじめはランダムに血流障害が生じるが、進行期である増殖糖尿病網膜症においては、耳側優位に無灌流領域が拡大するが、必ずしも視力との関連は明瞭ではなかった。そこで、視力との関連が強い血流障害の特徴を見出すために、新たに intercapillary space を自動検出する方法を確立した(Terada N, et al. Sci Rep. 2022)。正常眼における生理的な血管間の空隙が拡大すると、病的な無灌流領域へと連続的に移行するが、新手法を用いると、その様子を定量的に評価することができる。

実際の検討では、糖尿病網膜症の補助診断として、感度、特異度ともに良好であった。さらに、血流障害の位置と視力の関連を評価すると、中心よりも傍中心、下方よりも上方の血流障害と視力低下との関連が強かった(Terada N, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022)。遠心性にシグナル伝達の経路が存在することから、傍中心の無灌流領域は神経節細胞の障害との関連が推測される。本研究では、神経障害と血流障害のいずれが先行するのかは明らかになっておらず、今後の課題である。

糖尿病網膜症における新生血管は、血管アーケードから中間周辺部に多発する。その予防には前駆病変である無灌流領域の評価が重要である。広角光干渉断層血管撮影を用いて網膜血管を撮像し、無灌流領域を自動検出した。非増殖型と増殖型でその存在部位を比較すると、非増殖型では撮像範囲全体にランダムに生じていたが、増殖型では、血管アーケードのすぐ周辺側と耳側に無灌流領域が広く存在していた(Kawai K, et al. Ophthalmol Sci. 2022)。また、一部の非増殖型の症例でも、その範囲に無灌流領域を認める。実際の増殖型への移行は、今後の縦断研究で検証する必要がある。

黄斑部の変性過程には、神経細胞の細胞死とグリア反応がある。特に、細胞死に関しては、視細胞のエリプソイドゾーンや disorganization of the retinal inner layers など、光干渉断層計における所見として臨床的に評価されている。一方、糖尿病網膜症におけるグリオシスの評価はほとんどなされていない。我々は、糖尿病黄斑浮腫症例において、嚢胞様腔に分厚い壁状の構造である hyperreflective walls in foveal cystoid spaces を新たに見出し(Terada N, et al. Sci Rep. 2020)、抗 VEGF 薬に対して治療抵抗性の指標となることを報告した(Nishikawa K, et al. Jpn J Ophthalmol. 2022)。その臨床的特徴からは、グリオシスに相当することが示唆される。今後は、血管細胞、神経細胞、グリア細胞の三者が、相互に悪化させる病態の解明に取り組む必要がある。

(B) 橋渡し研究 ~細胞外小胞による炎症性変性の可能性~

我々は、以前の研究において、糖尿病黄斑浮腫症例で、抗 fumarase 抗体が血中で増加し、視細胞障害を惹起することを見出したが、自己抗体が生じるメカニズムを解明するには至らなかった。つまり、本疾患において、獲得免疫のスイッチを入れる自然免疫のメカニズムは全くわかっておらず、本研究において取り組むことにした。我々は、患者血清を用いた橋渡し研究において、ミトコンドリアマーカ陽性の細かな粒子が培養細胞から放出されることを見出していた。そこで、細胞外小胞に着目し、糖尿病網膜症における炎症と変性のメカニズムの解明を目指した。まず、前述した細かい粒子の特徴を見出すべく、培養上清中の細胞外小胞を遠心にて回収し、その特徴を解析した。やはり、細胞外ミトコンドリアを含むことをフローサイトメトリー、PCR、Western blot 法により確認した。また、増殖糖尿病網膜症において硝子体手術時に取得した硝子体サンプル中にもミトコンドリアが存在することを、電子顕微鏡と PCR にて見出した。その定量的解析では、術前視力とは関連がなく、術後視力不良との関連しており、病態との関連が示唆される結果であったことを報告した（西川他、第 61 回日本網膜硝子体学会総会 2022 年）。

培養細胞由来の細胞外ミトコンドリアを用いて、培養色素上皮細胞 ARPE-19 を刺激すると、用量依存性に細胞障害を惹起した。その電子顕微鏡所見と cathepsin D の細胞質への漏出を確認すると、lysosomal cell death を示唆していた。また、増殖糖尿病網膜症患者の硝子体中の細胞外ミトコンドリアをマウスの網膜下に投与すると、色素上皮と視細胞が障害されていた。興味深いことに、単鎖オリゴ DNA である C151 と A151 を用いて、これらの変化は阻害された。このことから、ミトコンドリア DNA 依存性の現象であることが分かり、報告した（西川他、第 126 回日本眼科学会総会 2022 年）。

我々は更に研究を進め、自然免疫で重要な役割を果たす DNA 受容体・経路である AIM2-caspase1 経路、Toll-like receptor 9、cGAS-STING1 経路の阻害実験を行った。それらの阻害剤は細胞死に対して明らかな効果がなく、未知の DNA 受容体の存在が示唆された。そのため、我々は、ミトコンドリア配列の二重鎖 DNA に結合するタンパクを沈降し、質量分析を用いて DNA 受容体を探索した。その結果、XRCC5 と XRCC6 が同定され、生化学的な検証も行った。これらの DNA 結合タンパクは DNA 断片に結合し、足場でありキナーゼでもある PRKDC とともに複合体を作り、シグナル伝達の起点となる。それらを阻害剤とノックダウンによる阻害実験を行うと、細胞障害と cathepsin D の細胞質への漏出が軽減した。これらから、細胞外ミトコンドリアによる細胞障害は PRKDC 依存性であることを解明し、報告した（西川他、第 127 回日本眼科学会総会 2023 年）。これらの結果は、現在論文として準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17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 Nagasato Daisuke, Muraoka Yuki, Tanabe Mao, Nishigori Naomi, Osaka Rie, Mitamura Yoshinori, Tabuchi Hitoshi, Kadomoto Shin, Murakami Tomoaki, Ooto Sotaro, Suzuma Kiyoshi, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 Foveal Thickness Fluctuation in Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Branch Retinal Vein Occlusion: A Long-term Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology Retina	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2022.02.008	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 Noriko, Murakami Tomoaki, Uji Akihito, Ishihara Kenji, Dodo Yoko, Nishikawa Keiichi, Morino Kazuya, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 12
2. 論文標題 The intercapillary space spectrum as a marker of diabetic retinopathy severity on optical coherence tomography angiography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-07128-0	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 Ishikura Masaharu, Muraoka Yuki, Kadomoto Shin, Nishigori Naomi, Murakami Tomoaki, Ooto Sotaro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Retinal arterial macroaneurysm rupture caused by dissection-like change in the vessel wall	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101346 ~ 101346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2022.101346	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 Sakaguchi Saori, Muraoka Yuki, Kadomoto Shin, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Nishigori Naomi, Ishikura Masaharu, Miyake Masahiro, Miyata Manabu, Uji Akihito, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Three-dimensional locations of ruptured retinal arterial macroaneurysms and their associations with the visual prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04500-4	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 Kawai Kentaro, Murakami Tomoaki, Sakaguchi Saori, Yamada Tatsuya, Kadomoto Shin, Uji Akihito, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Peripheral Choriorretinal Imaging Through a Front Prism on Optical Coherence Tomography Angiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 36 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.14.36	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 Kadomoto Shin, Muraoka Yuki, Uji Akihito, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Hemodynamic and structural changes in retinal arterial macroaneurysm after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101182 ~ 101182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2021.101182	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 Kawai Kentaro, Uji Akihito, Murakami Tomoaki, Kadomoto Shin, Oritani Yasuyuki, Dodo Yoko, Muraoka Yuki, Akagi Tadamichi, Miyata Manabu, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 41
2. 論文標題 IMAGE EVALUATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE SUPPORTED OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IMAGING USING OCT-A1 DEVICE IN DIABETIC RETINOPATHY	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1730 ~ 1738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000000003101	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 Kawai Kentaro, Uji Akihito, Murakami Tomoaki, Kadomoto Shin, Oritani Yasuyuki, Dodo Yoko, Muraoka Yuki, Akagi Tadamichi, Miyata Manabu, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 IMAGE EVALUATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE SUPPORTED OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IMAGING USING OCT-HS100 DEVICE IN DIABETIC RETINOPATHY	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000000003101	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 Nagasato Daisuke, Muraoka Yuki, Osaka Rie, Iida-Miwa Yuko, Mitamura Yoshinori, Tabuchi Hitoshi, Kadomoto Shin, Murakami Tomoaki, Ooto Sotaro, Suzuma Kiyoshi, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Factors associated with extremely poor visual outcomes in patients with central retinal vein occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76840-6	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 Murakami Tomoaki, for the ophthalmology substudy of EMPATHY Investigators, Kato Satoshi, Shigeeda Takashi, Itoh Hiroshi, Komuro Issei, Takeuchi Masahiro, Yoshimura Nagahisa	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 Intensive treat-to-target statin therapy and severity of diabetic retinopathy complicated by hypercholesterolaemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eye	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41433-020-01202-5	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 Yoshida Shigeo, Murakami Tomoaki, Nozaki Miho, Suzuma Kiyoshi, Baba Takayuki, Hirano Takao, Sawada Osamu, Sugimoto Masahiko, Takamura Yoshihiro, Tsuiki Eiko	4. 巻 259
2. 論文標題 Review of clinical studies and recommendation for a therapeutic flow chart for diabetic macular edema	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 815 ~ 836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-020-04936-w	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 Terada Noriko, Murakami Tomoaki, Uji Akihito, Dodo Yoko, Mori Yuki, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Hyperreflective Walls in Foveal Cystoid Spaces as a Biomarker of Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-VEGF Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64332-6	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 Uchitomi Daiki, Murakami Tomoaki, Dodo Yoko, Yasukura Shota, Morino Kazuya, Uji Akihito, Yoshitake Tatsuya, Fujimoto Masahiro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 104
2. 論文標題 Disproportion of lamellar capillary non-perfusion in proliferative diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 857 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2019-314743	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, Uji Akihito, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Kadomoto Shin, Iida-Miwa Yuko, Miyake Masahiro, Miyata Manabu, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 ANGIOGRAPHIC RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF MACULAR EDEMA ASSOCIATED WITH BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000003026	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 Kadomoto Shin, Muraoka Yuki, Uji Akihito, Tamiya Ryosuke, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Oritani Yasuyuki, Kawai Kentaro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Ultrastructure and hemodynamics of microaneurysms in retinal vein occlusion examined by an offset pinhole adaptive optics scanning light ophthalmoscope	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 6078 ~ 6078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.402331	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 KADOMOTO SHIN, MURAOKA YUKI, UJI AKIHITO, TAMIYA RYOSUKE, ORITANI YASUYUKI, KAWAI KENTARO, OOTO SOTARO, MURAKAMI TOMOAKI, IIDA-MIWA YUKO, TSUJIKAWA AKITAKA	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 NONPERFUSION AREA QUANTIFICATION IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002999	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 Uji Akihito, Satta Srinivas R., Muraoka Yuki, Kadomoto Shin, Ooto Sotaro, Murakami Tomoaki, Akagi Tadamichi, Miyata Manabu, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 258
2. 論文標題 Effect of image averaging on optical coherence tomography angiography data in eyes with branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1639 ~ 1648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-020-04713-9	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村上 智昭, 宇治 彰人, 百々 蓉子, 寺田 紀子, 森 雄貴, 辻川 明孝
2. 発表標題 ラニビズマブ硝子体投与後の糖尿病黄斑浮腫寛解の予測因子
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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124回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上智昭
2. 発表標題 眼底イメージングからはじめる糖尿病網膜症研究
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河合健太郎 村上智昭 山田達矢 阪口沙織 宇治彰人 村岡勇貴 加登本伸 宮澤隆史 辻川明孝
2. 発表標題 プリズムレンズを用いたOCT angiography撮影による周辺部網膜の微小循環の評価
3. 学会等名 第59回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kentaro Kawai, Tomoaki Murakami, Saori Sakaguchi, Tatsuya Yamada, Akihito Uji, Akitaka Tsujikawa
2. 発表標題 Peripheral Chorioretinal Imaging Through a Front Prism on Optical Coherence Tomography Angiography
3. 学会等名 第2回国際眼循環学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森野数哉、村上智昭、石原健司、吉武 信、吉武達哉、西川慶一、寺田紀子、辻川明孝
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫における抗VEGF療法前後の血清自己抗体の変化
3. 学会等名 第36回日本糖尿病眼学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上智昭
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫における神経障害と自己免疫
3. 学会等名 第36回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上智昭
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫の病態に迫る
3. 学会等名 第60回日本網膜硝子体学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河合健太郎、村上智昭、森雄貴、石原健司、百々蓉子、寺田紀子、西川慶一、森野数哉、辻川明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症における広角OCT angiographyでの無灌流領域の分布評価の有用性
3. 学会等名 第60回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川 慶一、村上 智昭、石原 健司、百々 蓉子、寺田 紀子、森野 数哉、辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫におけるmicrovesicleによる網膜色素上皮障害
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 村上 智昭、寺田 紀子、石原 健司、百々 蓉子、西川 慶一、森野 数哉、辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症におけるOCT angiographyでのintercapillary spaceと視力の関連
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 河合健太郎、村上智昭、森雄貴、石原健司、百々蓉子、寺田紀子、西川慶一、森野数哉、辻川明孝
2. 発表標題 広角OCTAを用いた糖尿病網膜症における臨床的に重要な無灌流領域
3. 学会等名 第76回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上智昭、寺田紀子、石原健司、百々蓉子、西川慶一、河合健太郎、和田沙織、谷垣裕子、辻川明孝
2. 発表標題 OCT angiographyを用いた糖尿病黄斑虚血の定量的診断の可能性
3. 学会等名 第76回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西川 慶一、村上 智昭、石原 健司、百々 蓉子、寺田 紀子、辻川 明孝
2. 発表標題 糖尿病網膜症における硝子体中の細胞外ミトコンドリアのDNA量と臨床所見
3. 学会等名 第61回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺田紀子、村上智昭、石原健司、西川慶一、和田沙織、谷垣裕子、辻川明孝
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫におけるOCT angiography画像上のflow signalの自動検出
3. 学会等名 第61回日本網膜硝子体学会総会
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	大音 壮太郎 (Ooto Sotaro) (10511850)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究 分担者	池田 華子 (Ikeda Hanako) (20372162)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	

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