

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 10 月 27 日現在

機関番号：87105

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09829

研究課題名(和文) シングルセルレベルでの眼内増殖組織の活動性バイオマーカー検索

研究課題名(英文) Activity biomarker search for intraocular proliferative tissue at the single cell level

研究代表者

中尾 新太郎 (Nakao, Shintaro)

独立行政法人国立病院機構九州医療センター(臨床研究センター)・その他部局等・客員研究員

研究者番号：50583027

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)：眼内増殖性疾患に対して4つのアプローチを行なった。網膜前膜44症例をシングルセル解析のため回収したが、1サンプルあたり細胞数920個と、十分なcDNAが回収できず、本解析においてサンプルの条件再設定が必要である。増殖網膜症マウスモデル(高酸素誘導)において、虚血に關与するマクロファージ分画をシングルセル解析で見出した。増殖糖尿病網膜症モデル(VEGF強制発現)において、硝子体組織レジデントマクロファージが自己増殖することを見出した。増殖糖尿病網膜症においてOCT angiographyを用いて増殖膜の血管構造を解析し、血管形態が3つあり疾患活動性とその血管volumeの相関を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眼内増殖性組織は視機能低下に繋がる重要な病態である。しかし、現治療は硝子体手術による組織除去であり、新規治療法開発のために病態解明が求められる。眼内増殖の各病態にどのような白血球分画が重要かは不明であった。本研究では、増殖膜形成に關与する網膜虚血に、血管新生とは異なる分画が關与していることを見出した。今後、この細胞分画をターゲットとする治療開発が眼内増殖性疾患の制御につながる可能性が示唆された。又OCT angiographyを用いた眼内増殖膜内の血管構造が3つのタイプに分類可能であり、その血管体積が疾患活動性と關与することを見出した。これら検査は非侵襲的に増殖膜の病態把握に有用である。

研究成果の概要(英文)：Three approaches were taken to elucidate the pathogenesis of intraocular proliferative diseases. (1) Forty-four cases of epiretinal membrane removed by vitrectomy were collected for single-cell analysis, but the number of cells was 920 per sample, and sufficient cDNA could not be collected. In this analysis, it is considered that appropriate condition setting is necessary for the samples collected by vitrectomy. (2) In a mouse model of proliferative retinopathy, we found a macrophage fraction involved in ischemia by single-cell analysis. (3) In a proliferative diabetic retinopathy model (over-expression of VEGF), we found local proliferation of vitreous resident macrophages. (4) We analyzed the vascular structure of the proliferative membrane in proliferative diabetic retinopathy using OCT angiography, and found that there are three vascular morphologies and the correlation between disease activity and vascular volume.

研究分野：網膜

キーワード：増殖糖尿病網膜症 網膜虚血 血管新生 イメージング OCT angiography

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症はじめとした網膜疾患治療は劇的に進歩し、以前は失明を免れない症例も救えるようになった。その一因として硝子体手術の普及・進歩があり、難治であった網膜増殖性疾患(増殖糖尿病網膜症・増殖硝子体網膜症)の多くは失明を免れるようになった。しかし、一部の症例では増殖性変化(増殖膜)の活動性が高く、複数回の手術を要し、失明に至る症例も存在する。その問題点として、「増殖の活動性バイオマーカーが存在しないこと」が挙げられる。増殖性疾患のメカニズムは、病理学的検討を中心に進められてきたが、治療法開発には至っていない。増殖網膜症では「細胞増殖や線維化」によって引き起こされる無秩序な組織増殖という癌に似た病態を示し、多くの細胞がその形成・活動性に関与する。既存の増殖膜研究は病理学的な“断片的な観察”と単一の分子や細胞の機能にフォーカスしており、その病態の全体像は明らかではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、網膜増殖性疾患(増殖糖尿病網膜症・増殖硝子体網膜症)における眼内増殖膜における“活動性”にフォーカスを当て、病態メカニズムを解析すること。

3. 研究の方法

(1) 患者増殖膜サンプルを用いたシングルセル RNA シークエンス解析

術前に申請者が手術を施行する増殖膜を有する疾患(黄斑前膜)患者に十分な説明を行い、同意書を取得した。サンプル採取が手術の妨げになる場合や合併症が生じた場合などは採取せずに除外とした。IC についてカルテに記載した。2人の術者が2施設(九州医療センター、九州大学病院)にて網膜前膜の硝子体手術時に増殖膜採取を行なった。当日のうちに九州大学眼科研究室にて採取したサンプルのサンプル調整を行う。大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生命創成探求センター(共同研究承認済み)にてシングルセル解析のため、サンプル調整を行なった。

(2) 増殖網膜症マウスモデル(高酸素誘導)における虚血関連マクロファージ分画の同定

高酸素負荷網膜症モデル 10 マウス(20 眼)網膜を分離し、10% FBS を含む DMEM 中で細断し、サンプルを 40 μ m メッシュに通し、網膜単細胞懸濁液とした。BV421 抗マウス CD11b および 7AAD で染色し、BD FACS Aria でソーティングを行なった。バーコード付きエマルジョン単細胞ゲルビーズ(GEM)を 10x Genomics Chromium によって作成し、逆転写して単細胞 RNA-seq ライブラリーを生成後、データ分析を行なった。低品質の細胞を除外するために、遺伝子の数が 200 未満または 2500 を超える細胞を除去した。また、ミトコンドリア遺伝子の転写産物が 10% を超える細胞も除去した。3 つ以上の細胞で検出されなかった遺伝子はさらなる分析から除外した。補正後、3 つのグループの発現プロファイルが統合された。リンパ球と網膜神経細胞のクラスターは除外した。関連するクラスター内の細胞と残りの細胞の間で遺伝子発現を比較しました。統計的有意性は、MAST (Model-based Analysis of Single cell Transcriptomic) を使用して評価した。多重比較はボンフェローニの多重比較検定を行なった。

(3) 増殖糖尿病網膜症モデル(VEGF 強制発現)における硝子体レジデントマクロファージの自己増殖

VEGF 強制発現マウス(Kimba, P14 ~ P20)に、BrdU (50 mg/kg)を 7 日間腹腔内注射し、P21 で両眼を摘出し、尾静脈から末梢血を採取した。網膜および白血球の単細胞懸濁液を、抗マウス CD11b、CX3CR1、CD206 で染色した。フローサイトメトリーは、BD FACSCalibur を使用した。データは Cytobank (<https://premium.cytobank.org>) を使用して分析した。BrdU1 CX3CR1 細胞のゲートを設定し解析した。

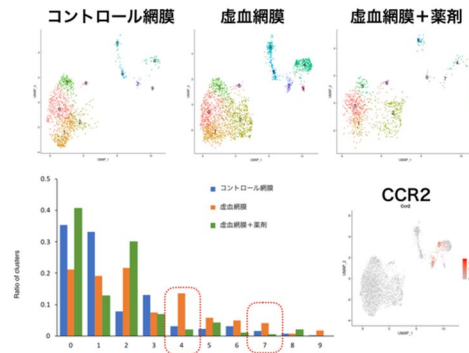
(4) 増殖糖尿病網膜症における OCT angiography を用いた血管構造解析

連続した 27 人の増殖糖尿病網膜症患者の 29 眼を対象とした。同日に OCT angiography (OCT-HS100; Canon Inc) および FA (Spectralis HRA-OCT; Heidelberg Engineering または Optos California; Optos) を施行した。フルオレセイン血管造影画像を用いて、独立した網膜専門家により活動性を評価した。OCT angiography 画像を 3 次元展開し、3 つのタイプに分類した。またその血管面積と血管体積を測定した。

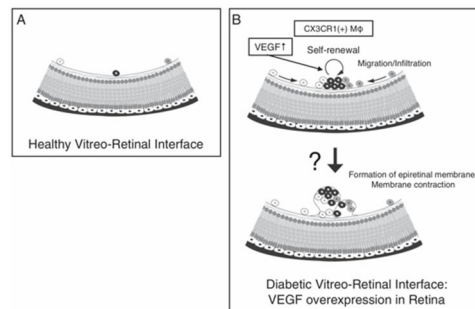
4. 研究成果

(1) 硝子体手術により除去した網膜前膜 44 症例をシングルセル解析のため回収したが、1 サンプルあたり 920 個の細胞数であり、十分な cDNA が回収できなかった。本解析において眼内手術によるサンプルの条件設定が必要であることが考察された。

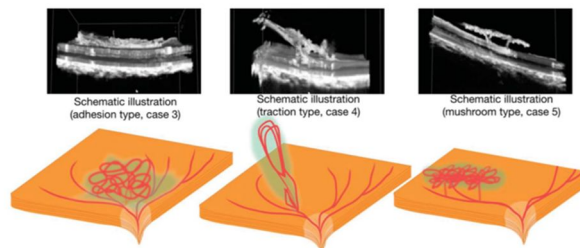
(2)増殖網膜症マウスモデルにおいて、虚血網膜に存在しているマクローファージ分画は M1-like マクローファージ(CD80 陽性)であることを免疫染色で確認していた(1)。また、以前の我々の報告で Rho-kinase (ROCK)阻害剤により網膜虚血が改善することを報告している。そのため、本研究においてはコントロール網膜、虚血網膜、虚血網膜+ROCK 阻害剤の3群において、シングルセル RNA シークエンス解析を行なった。その中でクラスター4 と 7 が有意に虚血網膜で増加し、ROCK 阻害剤にて抑制されていた(右図)。これらの分画は CCR2 が有意に発現しており、ROCK 阻害剤により網膜における MCP-1 が抑制していることを確認した。これらの結果より、増殖網膜症における主病態である網膜虚血形成に MCP-1 依存的に浸潤した CCR2 陽性マクローファージが関与し、ROCK 阻害剤がその治療候補となることが示唆された(2)。



(3) 増殖糖尿病網膜症患者にて、超高解像度 OCT において網膜硝子体界面における高輝度反射(hyperreflective foci; 以下 HRF)が増加していることを観察した。増殖糖尿病網膜症モデルマウス(Kimba マウス)においても、網膜硝子体界面 HRF 増加が観察され、同時にマクローファージ増加を免疫染色にて確認した。この硝子体界面マクローファージは CX3CR1 陽性 CCR2 陰性であり、組織マクローファージであることが示唆された。マクローファージ消去薬剤にて HRF が減少することより、網膜硝子体界面 HRF の一部は組織マクローファージであることが考察された。また、これらマクローファージは BrdU 取り込みがあることから、自己増殖をしていることが示された。抗 VEGF 療法により、それら増殖は抑制されたことより、増殖糖尿病網膜症において、VEGF 発現増加に伴い、硝子体界面マクローファージが自己増殖し、OCT にて HRF として認識できることを見出した(上図)(3)。本結果は今後、HRF が増殖網膜症における活動性などのバイオマーカーとなる可能性を示唆しており今後の検討が必要である。



(4) 増殖糖尿病網膜症において、OCT angiography を用いて線維血管増殖膜の血管構造について 3D 解析を行なった。その形状から 3 つの形態(adhesion type, traction type, mushroom type)に分類可能であった(右図)。また adhesion type ではほとんどの症例で網膜との結合血管を認識できないのに対し、traction type と mushroom type ではその血管を認識できた。これらは患者への説明や、術者の手術計画に有用である可能性が示唆された。



<引用文献>

1. Yamaguchi M, Nakao S, Arita R, Kaizu Y, Arima M, Zhou Y, et al. Vascular Normalization by ROCK Inhibitor: Therapeutic Potential of Ripasudil (K-115) Eye Drop in Retinal Angiogenesis and Hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):2264-76.
2. Yamaguchi M, Nakao S, Arima M, Little K, Singh A, Wada I, Kaizu Y, Matoba T, Shiraishi W, Yamasaki R, Shibata K, Go Y, Ishibashi T, Uemura A, Stitt AW, Sonoda KH. Heterotypic Mononuclear Phagocytes Differentially Contribute to Retinal Ischemia and Neovascularization in Diabetic Retinopathy. 投稿中.
3. Yamaguchi M, Nakao S, Wada I, Matoba T, Arima M, Kaizu Y, Shirane M, Ishikawa K, Nakama T, Murakami Y, Mizuochi M, Shiraishi W, Yamasaki R, Hisatomi T, Ishibashi T, Shibuya M, Stitt AW, Sonoda KH. Identifying Hyperreflective Foci in Diabetic Retinopathy via VEGF-induced Local Self-Renewal of CX3CR1+ Vitreous Resident Macrophages. *Diabetes.* 2022, 71:2685-2701.
4. Nakao S, Kaizu Y, Horie J, Wada I, Arima M, Fukuda Y, Ishikawa K, Sonoda KH. Volumetric Three-Dimensional Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retin Cases Brief Rep.* 2023, 17(3):315-320.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakao S, Kaizu Y, Horie J, Wada I, Arima M, Fukuda Y, Ishikawa K, Sonoda KH.	4. 巻 -
2. 論文標題 Volumetric Three-Dimensional Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retin Cases Brief Rep.	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/ICB.0000000000001183.	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 Wada I, Nakao S, Yamaguchi M, Kaizu Y, Arima M, Sawa S, Sonoda KH.	4. 巻 62
2. 論文標題 Retinal VEGF-A Overexpression Is Not Sufficient to Induce Lymphangiogenesis Regardless of VEGF-C Upregulation and Lyve1+ Macrophage Infiltration.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci .	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) 10.1167/iovs.62.13.17.	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 Fukuda Y, Nakao S, Kohno RI, Ishikawa K, Shimokawa S, Shiose S, Takeda A, Morizane Y, Sonoda KH.	4. 巻 66
2. 論文標題 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 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 264-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-022-00910-7.	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 Nakao S, Nishida T, Sonoda KH.	4. 巻 26
2. 論文標題 Removal of MIRAgel scleral buckle implants using Yankauer suction catheter with adjusted diameter	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol Case Rep.	6. 最初と最後の頁 101470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2022.101470.	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 Munk MR, Nakao S, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Recommendations for OCT Angiography Reporting in Retinal Vascular Disease: A Delphi Approach by International Experts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina.	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) 10.1016/j.oret.2022.02.007.	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 該当する

1. 著者名 中尾新太郎, 園田康平.	4. 巻 98
2. 論文標題 糖尿病の合併症 網膜症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 34-39
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 中尾新太郎	4. 巻 42
2. 論文標題 糖尿病網膜症ガイドラインを読み解く 糖尿病網膜症の検査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical View Point	6. 最初と最後の頁 2-3
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 福田洋輔, 中尾新太郎	4. 巻 38
2. 論文標題 糖尿病網膜症・黄斑浮腫に対するイメージングの進歩	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 301-307
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 中尾新太郎	4. 巻 38
2. 論文標題 糖尿病網膜症の治療：これがスタンダードだ！軽症ないし中等度非増殖糖尿病網膜症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 399-402
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 福田洋輔、中尾新太郎	4. 巻 5
2. 論文標題 血管性病変/増殖前糖尿病網膜症 (OCT angiographyにて短期間で灌流密度の低下がみられた増殖前糖尿病網膜症の症例)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼科診療ビジュアルラーニング 網膜、硝子体	6. 最初と最後の頁 180-182
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 中尾 新太郎	4. 巻 51
2. 論文標題 糖尿病網膜症の診断と治療のupdate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 412-420
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 中尾 新太郎	4. 巻 27
2. 論文標題 網膜・硝子体 1、加齢黄斑変性関係 Q2、OCT angiographyを用いた加齢黄斑変性へのアプローチを教えてください	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新しい眼科	6. 最初と最後の頁 65-70
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 Nakamura S, Nakao S, Shiose S, Kohno RI, Hasegawa E, Sonoda KH	4. 巻 -
2. 論文標題 Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Immune Choroiditis Following Acute Retinal Necrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Ophthalmol	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) 10.1038/s41598-021-83334-6.	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 Nakao S, Sonoda KH	4. 巻 138
2. 論文標題 Gas Bubbles in The Anterior Chamber.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 e202049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83334-6.	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 中尾 新太郎	4. 巻 42巻3号
2. 論文標題 糖尿病網膜症の検査	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 メディカルビューポイント	6. 最初と最後の頁 2-3
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 中尾 新太郎	4. 巻 38巻3号
2. 論文標題 糖尿病網膜症・黄斑浮腫に対するイメージングの進歩	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 301-307
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 船津治彦、中尾新太郎	4. 巻 1
2. 論文標題 第3章水晶体 散瞳後に水晶体の偏位を確認	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼科鑑別診断実力アップQ&A	6. 最初と最後の頁 94-96
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 中尾 新太郎	4. 巻 1
2. 論文標題 第4章網膜・脈絡膜 糖尿病患者の黄斑浮腫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼科鑑別診断実力アップQ&A	6. 最初と最後の頁 197-199
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 Arima M, Nakao S, Kaizu Y, Wada I, Yamaguchi M, Fujiwara K, Akiyama M, Stitt AW, Sonoda KH.	4. 巻 -
2. 論文標題 Diabetic vascular hyperpermeability: optical coherence tomography angiography and functional loss assessments of relationships among retinal vasculature changes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83334-6.	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 Murata T, Kondo M, Inoue M, Nakao S, Osaka R, Shiragami C, Sogawa K, Mochizuki A, Shiraga R, Ohashi Y, Kaneko T, Chandrasekhar C, Tsujikawa A, Kamei M.	4. 巻 551
2. 論文標題 The randomized ZIPANGU trial of ranibizumab and adjunct laser for macular edema following branch retinal vein occlusion in treatment-naive patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	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) 10.1038/s41598-020-79051-1.	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 Mori K, Ishikawa K, Wada I, Kubo Y, Kobayashi Y, Nakama T, Haruta M, Akiyama M, Nakao S, Yoshida S, Sonoda KH.	4. 巻 e0241343
2. 論文標題 Changes in metamorphopsia after the treat-and-extend regimen of anti-VEGF therapy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	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) 10.1371/journal.pone.0241343.	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 Zhou D, Kimura S, Takeyama H, Haraguchi D, Kaizu Y, Nakao S, Sonoda KH, Tadano K.	4. 巻 10.1002/rcs.2177.
2. 論文標題 Eye Explorer: A robotic endoscope holder for eye surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Med Robot.	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) 10.1002/rcs.2177.	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 Takeda A, Hasegawa E, Nakao S, Ishikawa K, Murakami Y, Hisatomi T, Arima M, Yawata N, Oda Y, Kimura K, Yoshikawa H, Sonoda KH.	4. 巻 15715
2. 論文標題 Vitreous levels of interleukin-35 as a prognostic factor in B-cell vitreoretinal lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	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) 10.1038/s41598-020-72962-z.	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 Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, Tachibana T, Funatsu J, Koyanagi Y, Nakatake S, Shimokawa S, Yoshida N, Nakao S, Hisatomi T, Ishibashi T, Sonoda KH.	4. 巻 26
2. 論文標題 Aqueous Flare and Progression of Visual Field Loss in Patients With Retinitis Pigmentosa.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	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) 10.1167/iovs.61.8.26.	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 -

〔学会発表〕 計44件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 Californiaがあれば診療がわかる
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 中尾新太郎
2. 発表標題 抗VEGF療法抵抗性DMEの炎症をターゲットとしたイメージングと病態解明
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症診療ガイドラインとEBM
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 病態とエビデンスから考えるDME治療
3. 学会等名 Retina Update Meeting Online
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症 Up to Date
3. 学会等名 糖尿病フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症における内科連携について
3. 学会等名 Kyushu Retina Terrace
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 病態とエビデンスから考えるDME治療
3. 学会等名 BRVO・DME治療の羅針盤
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 病態とエビデンスから考えるDME治療
3. 学会等名 第9回眼科医療の未来を考える会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 病態を考慮したDME診療：炎症の側面から
3. 学会等名 フォーサム2021仙台
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 病態を考慮したDME診療
3. 学会等名 Okinawa DME Export Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 Retinal Imaging: Current Status and Future Direction
3. 学会等名 Zhang Han先生との企画：Hanlin Garden (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 私が考えるDME治療
3. 学会等名 第7回Urayasu Macular CLUB
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 100th anniversary of insulin discover:合併症におけるインスリンの功と罪
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会・第27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 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症の細胞生物学と新規治療の可能性
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会・第28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 中尾新太郎
2. 発表標題 DME診療アップデート
3. 学会等名 第2回和歌山シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 進化し続ける眼内内視鏡
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 中尾新太郎
2. 発表標題 DMEの病態から考えた導入期積極投与の意義
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 中尾新太郎
2. 発表標題 網膜イメージング 現在とこれから
3. 学会等名 第137回佐賀大学眼科臨床懇話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 DME戦略～Foccus on Fluid～
3. 学会等名 第3回HONGO Retina Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 impact of Anti-VEGF therapy on photoreceptor in patients with exudative age-related macular degeneration
3. 学会等名 8th Beijing-Youngnam-Kyusyu Retina Meeting（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 Foucus Wild Field OCT&High Resolution OCT
3. 学会等名 The 14th joint Meeeting of japan-China-Korea Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症 Up to Date
3. 学会等名 糖尿病フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 形態学的改善を指標とした糖尿病黄斑浮腫治療戦略
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 中尾新太郎
2. 発表標題 血管生物学のイノベーション
3. 学会等名 第25回日本心血管生物医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 病態とエビデンスから考える糖尿病網膜症診療
3. 学会等名 第16回State-of-the-Art web 眼科研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 病態を考慮したこれからのDME診療導入期治療とそれから
3. 学会等名 NOVARITIS PHARMA WEB SYEPOSIUM (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 抗VEGF阻害薬プロルシズマルの特性
3. 学会等名 Fukuoka Area Macula Meeting (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 BRVO周辺部のマネジメント
3. 学会等名 BRVO全国講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 チャレンジ硝子体手術2020～増殖に挑む～
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 最近の糖尿病網膜症診療
3. 学会等名 地域医療生涯研修セミナー 第三回講演（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 ZIPANG STUDYから考えるBRVOのレーザー併用治療の位置づけ
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 基礎/病態から考えるDME
3. 学会等名 エキスパートと共に考えるDME治療2020（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 DME/nAMDの病態を血管構造から考える
3. 学会等名 第59回網膜硝子体学会総会(招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 DMEについて
3. 学会等名 Asia-Pacific Retina Forum 2020(招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症を深く知る
3. 学会等名 Asia-Pacific Retina Forum 2020(招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症における 網膜硝子体界面マクロファージの局所増殖
3. 学会等名 日本糖尿病合併症学会・日本糖尿病眼学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田洋輔, 中尾新太郎, 海津嘉弘, 和田伊織, 有馬充, 石川桂二郎, 園田康平
2. 発表標題 ポリューメトリック3次元 OCT angiographyを用いた増殖糖尿病網膜症における網膜新生血管評価
3. 学会等名 日本糖尿病眼学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎, 海津嘉弘, 和田伊織, 有馬充, 山口宗男, 石川桂二郎, 園田康平
2. 発表標題 糖尿病網膜症における毛細血管瘤の疎密と臨床的意義の関連性
3. 学会等名 日本糖尿病眼学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫における抗VEGF療法治療抵抗メカニズム：炎症に伴うクローディン5とROCKシグナル
3. 学会等名 日本糖尿病眼学会シンポジウム 糖尿病網膜症に対する新たな治療戦略
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 福田洋輔, 中尾新太郎, 海津嘉弘, 和田伊織, 有馬充, 石川桂二郎, 園田康平
2. 発表標題 OCT angiographyのFAZ測定に対するAIによるDenoise処理
3. 学会等名 第1回日本眼科AI学会総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症による失明ゼロを目指して
3. 学会等名 第4回大阪眼科アカデミー
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 エビデンスに基づいたBRVO診療
3. 学会等名 Specialist Lecture Series
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 糖尿病網膜症の最新の課題
3. 学会等名 地域で取り組む糖尿病治療
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中尾新太郎
2. 発表標題 DMEの失明ゼロを目指した個別化治療
3. 学会等名 Novartis Pharma Web Symposium
4. 発表年 2020年～2021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	石川 桂二郎 (Ishikawa Keijiro) (00795304)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	山口 宗男 (Yamaguchi Muneo) (50848017)	福岡大学・医学部・助教 (37111)	
研究分担者	有馬 充 (Arima Mitsuru) (60772845)	九州大学・大学病院・学術研究員 (17102)	
研究分担者	澤 新一郎 (Sawa Shinichiro) (80611756)	九州大学・生体防御医学研究所・教授 (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
---------	---------