

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16964

研究課題名(和文) 青色光照射による網膜色素上皮障害の詳細なメカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanism of blue light exposure-derived retinal pigment epithelium damage

研究代表者

高山 圭 (Takayama, Kei)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・眼科学・講師)

研究者番号：10735947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト加齢黄斑変性(AMD)発症眼では病変部位に酸化ストレス代謝物質(マロンジアルデヒド：MDA)が蓄積していること、ヒト網膜色素上皮細胞(RPE)を培養しMDAを添加すると炎症が惹起され、血管内皮増殖因子(VEGF)が産生され細胞が障害される事を確認した。また、青色光照射によりRPEで酸化ストレスが生じ酸化ストレスに対する防御機構であるNRF2が亢進していること、NRF2 knock out mouse RPEは細胞障害が増強した。臨床で、AMD症例の血中MDA濃度が非AMD患者より有意に高値であり、抗酸化ストレス物質含有サプリメント内服にて有意に血中酸化ストレスが減少することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢黄斑変性(AMD)の発症に青色光が関与する。ディスプレイやLED等から青色光照射が増加し平均寿命が延びていることから、今後AMD患者が増加する可能性が高い。治療法として抗VEGF硝子体内注射や光線力学療法があるが、様々な合併症が報告されている。さらに、抗VEGF硝子体内注射・光線力学療法ともに治療費が高額である事、AMDを完治できる治療ではないために治療終了は無く延々と高額な治療費用が発生する事から、金銭的にも患者の負担が大きい。詳細な機序の解明によって、本邦の中途失明原因4位を占めているAMDの新規発症患者を減少する事は、社会的・医療経済的に有意義な研究であると確信している。

研究成果の概要(英文)：We first confirmed that malondialdehyde (MDA) levels were significantly increased in eyes of age-related macular degeneration (AMD) patients. In ARPE-19 cells, MDA treatment induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression alternation, cell junction disruption, and autophagy dysfunction that was also observed in eyes of AMD patients. Blue light (BL) exposure increased cell death rate and ROS generation in ARPE-19 cells in a time-dependent manner; cell death was caused by apoptosis. Moreover, BL exposure induced nuclear factor (erythroid-derived)-related factor 2 (Nrf2) mRNA upregulation and Nrf2 nuclear translocation in RPE. Cell death rate was significantly higher in RPE cells from Nrf2^{-/-} mice than from wild-type mice. Then, we compare serum levels of MDA in patients with wet wAMD, patients with dry AMD, and patients without AMD and to evaluate the efficacy of nutritional supplementation for treating elevated serum MDA in patients with wAMD

研究分野：眼科

キーワード：光障害 酸化ストレス 加齢黄斑変性 青色光

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 加齢黄斑変性(AMD)は中途失明の主要原因疾患で、現在の治療では完治できない。網膜色素上皮細胞(RPE)が酸化ストレスや炎症によって障害され、網膜下に脈絡膜新生血管が生じ網膜が障害を受ける。青色光は蛍光灯や発光ダイオード(LED)に含まれ、RPEに酸化ストレスを生じAMD発症に関与することは既に報じられているが詳細なメカニズムは不明である。

(2) 近年の生活環境ではディスプレイやLED等からの青色光照射が増加している事、また男女共に平均寿命が延びていることから、今後さらにAMD患者が増加する可能性が高い。現在施行されている治療法として抗VEGF硝子体内注射や光線力学療法があるが、出血・感染・網膜機能の低下・心虚血疾患や脳虚血疾患を誘引するといった様々な合併症が報告されている。さらに、抗VEGF硝子体内注射・光線力学療法ともに治療費が高額である事、AMDを完治できる治療ではないために治療終了は無く延々と高額な治療費用が発生する事から、金銭面的にも患者の負担が大きい。

(3) 私は、以前から光照射によってヒトRPEが障害されること¹、さらには光の中でも青色光照射下(青色LED)で培養すると照射時間に依存して活性酸素が発生すること、ヒトAMD眼には酸化ストレスの生体内指標として用いられるマロンジアルデヒド(MDA)が網膜に蓄積し、ヒトRPEの培養液にMDAを添加すると細胞障害性があるとともに、VEGFが産生されることを報告した。²

2. 研究の目的

(1) 青色光照射による活性酸素の発生は報告したが、それに対する防御機構はまだ解明されていない。また、青色光による細胞障害の機序として、上記の酸化ストレス以外にも光照射自体による遺伝子障害、また光吸収で産生される熱による障害も報告されている。In vivoでその機序がどの程度の割合で青色光によって生じた酸化ストレスに対する防御機構として作用しているのかも解明されていない。我々の研究室は酸化ストレスに対する防御機構であるnuclear factor (erythroid-derived)-like 2 (Nrf2) 遺伝子欠損(Nrf2^{-/-})マウスを所有しているため、それを用いて検討する。

(2) AMDの病態に白血球数増加が関与するという事はAMD発症に炎症が関与していることが示唆され、慢性炎症によって酸化ストレスが増加し血清中MDA濃度が上昇する。青色光照射によって酸化ストレスが生じること、酸化ストレス(MDA)が網膜に蓄積していること、MDAには細胞障害性がありRPEに添加するとVEGFが産生されることを示した。上記の研究から実臨床におけるAMDと酸化ストレスの関連を調べるとともに抗酸化治療を行うことで、新たな治療方法・予防方法への可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) ヒトRPE、野生型マウス由来RPE、およびNrf2^{-/-}マウス由来RPEを青色LED光照射下で培養し、細胞障害、酸化ストレス、細胞死の状態を調べた。また、RPEの核・細胞室中のNrf2経路の変化を調べるためにWestern blottingやqPCRによってタンパクの変化を調べた。

(2) 滲出型AMD患者、萎縮型AMD患者、対照群としてAMDを発症していない患者の血中MDA濃度を測定し、臨床データと血中MDA濃度の相関を調べた。また、滲出型AMD患者を抗酸化物質含有サプリメント摂取・非摂取にランダムに振り分け、3か月後の血中MDA濃度を測定することで、抗酸化物質含有サプリメントの効果を検討した。

4. 研究成果

(1) まず、RPEに青色光照射を行なった際に、照射時間によって変化するかどうか調べた。RPEを青色光照射下で6時間、12時間、24時間培養すると、照射時間に依存して細胞死が誘発されると同時に酸化ストレス(reactive oxygen species: ROS)が産生され、非照射群と比較すると有意に増加していた。照射下培養のRPEは細胞形態が円形に変化し、TUNEL陽性細胞が多かった。細胞核・細胞質を分離してWestern blottingを大々々と、細胞全体のNrf2タンパクの増加は見られなかったが、

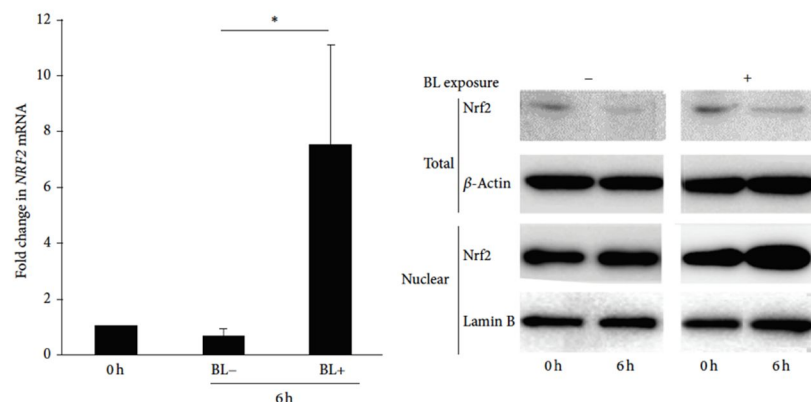


図 1. ARPE-19 を青色光照射下で培養した後の Nrf2 messenger RNA、核内・細胞質内の Nrf2 タンパクの変化

核内に Nrf2 が移行していること、また Nrf2 messenger RNA が増加していることを確認した(図 1)。

(2) 上記の結果から、青色光照射を行うと時間に依存して RPE に酸化ストレスが生じて細胞が障害されて apoptosis が惹起されること、防御因子である Nrf2 が核内に移行して抗酸化ストレスへの防御反応が出現することを示した。そこで、青色光照射への Nrf2 の重要性を調べるために野生型マウス由来 RPE、および Nrf2^{-/-} マウス由来 RPE を青色 LED 光照射下で培養すると、Nrf2^{-/-} マウス由来は 24 時間照射にて半数以上の細胞が障害され、野生型マウス由来 RPE と比較して有意に細胞死が多かった。

(3) 滲出型 AMD 群 20 例、萎縮型 AMD 群 20 例、対照群 24 例の血清 MDA 濃度を比較すると滲出型 AMD 群でのみ有意に高値であり、萎縮型 AMD 群は対照群と有意差はなかった。また、滲出型 AMD 群をランダムに 10 例ずつ、抗酸化物質含有サプリメント摂取群・非摂取群の 2 群に分けて 3 カ月摂取させると、抗酸化物質含有サプリメント摂取群のみ血清 MDA 値が有意に低下した(図 2)³

(4) 次に、血清 MDA 濃度と臨床所見〔年齢、矯正視力、脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization: CNV)の範囲〕との相関関係を調べたところ、滲出型 AMD 群で CNV の範囲とのみ相関関係がみられた。すなわち、滲出型 AMD は全身での酸化ストレスと関連があり、CNV の範囲に相関して炎症が惹起され血清 MDA 濃度が高くなる可能性があり、抗酸化物質の内服により酸化ストレスが減少する可能性が示唆された。

3

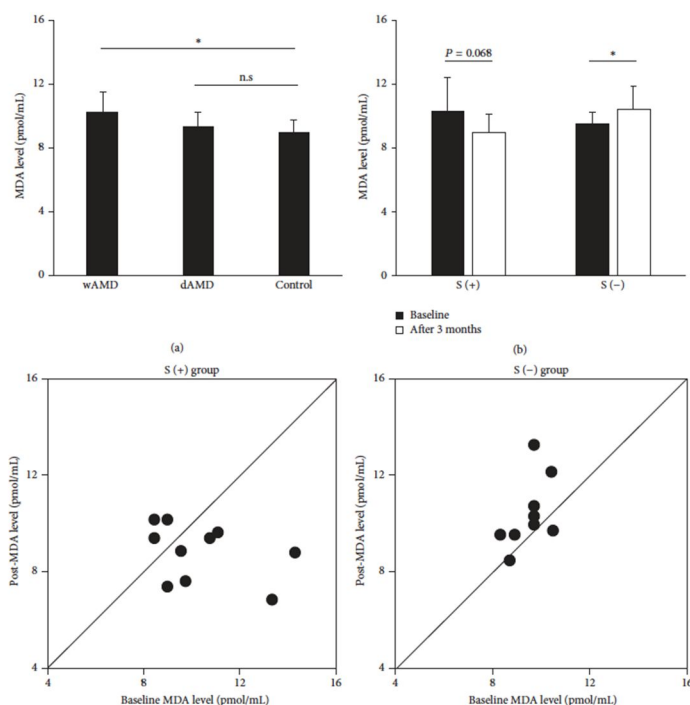


図 2. 滲出型 AMD、萎縮型 AMD、対象群の血清中 MDA 濃度と抗酸化物質含有サプリメント摂取による変化

<引用文献>

1. Takayama K, Sato T, Karasawa Y, Sato S, Ito M, Takeuchi M. Phototoxicity of indocyanine green and Brilliant Blue G under continuous fluorescent illumination on cultured human retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(11):7389-7394.
2. Ye F, Kaneko H, Hayashi Y, et al. Malondialdehyde induces autophagy dysfunction and VEGF secretion in the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Free radical biology & medicine*. 2016;94:121-134.
3. Matsuura T, Takayama K, Kaneko H, et al. Nutritional Supplementation Inhibits the Increase in Serum Malondialdehyde in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:9548767.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Takayama K, Harimoto K, Sato T, Sakurai Y, Taguchi M, Kanda T, Takeuchi M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Age-related differences in the clinical features of ocular sarcoidosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0202585
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0202585	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 Kanda Koji, Takayama Kei, Enoki Toshio, Takeuchi Masaru	4. 巻 Volume 11
2. 論文標題 Chronic postcataract endophthalmitis caused by <i>Penicillium</i> species in an immunocompetent patient	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Medical Case Reports Journal	6. 最初と最後の頁 259 ~ 262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/IMCRJ.S175374	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 Takayama Kei, Kaneko Hiroki, Ito Yasuki, Kataoka Keiko, Iwase Takeshi, Yasuma Tetsuhiro, Matsuura Toshiyuki, Tsunekawa Taichi, Shimizu Hideyuki, Suzumura Ayana, Ra Eimei, Akahori Tomohiko, Terasaki Hiroko	4. 巻 8
2. 論文標題 Novel Classification of Early-stage Systemic Hypertensive Changes in Human Retina Based on OCTA Measurement of Choriocapillaris	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-33580-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 Nonobe Norie, Kaneko Hiroki, Ito Yasuki, Takayama Kei, Kataoka Keiko, Tsunekawa Taichi, Matsuura Toshiyuki, Suzumura Ayana, Shimizu Hideyuki, Terasaki Hiroko	4. 巻 39
2. 論文標題 OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF THE FOVEAL AVASCULAR ZONE IN CHILDREN WITH A HISTORY OF TREATMENT-REQUIRING RETINOPATHY OF PREMATURITY	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 111 ~ 117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/IAE.0000000000001937	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 Shimizu Hideyuki, Kaneko Hiroki, Suzumura Ayana, Takayama Kei, Namba Rina, Funahashi Yasuhito, Kataoka Keiko, Iwase Takeshi, Hwang Shiang-Jyi, Ito Seina, Yamada Kazuhisa, Ueno Shinji, Ito Yasuki, Terasaki Hiroko	4. 巻 8
2. 論文標題 Biological Characteristics of Subsilicone Oil Fluid and Differences With Other Ocular Humors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.8.1.28	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 Takeuchi Jun, Kataoka Keiko, Ito Yasuki, Takayama Kei, Yasuma Tetsuhiro, Kaneko Hiroki, Terasaki Hiroko	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Optical Coherence Tomography Angiography to Quantify Choroidal Neovascularization in Response to Aflibercept	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000487611	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 Sora Daisuke, Takayama Kei, Taguchi Manzo, Sato Tomohito, Sakurai Yutaka, Kanda Takayuki, Takeuchi Masaru	4. 巻 9
2. 論文標題 Topical Corticosteroid-Resolved Rubeosis Iridis with Neovascular Glaucoma Caused by Noninfectious Granulomatous Uveitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 243~247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488137	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 Horio Junna, Kaneko Hiroki, Takayama Kei, Tuzuki Kinichi, Kakiyama Hiroko, Iwami Miou, Kawase Yoshikatsu, Tsunekawa Taichi, Yamaguchi Naoko, Nonobe Norie, Terasaki Hiroko	4. 巻 62
2. 論文標題 Changes in refractive characteristics in Japanese children with Down syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 231~236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0565-x	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 Yasuda Mami, Takayama Kei, Kanda Takayuki, Taguchi Manzo, Someya Hideaki, Takeuchi Masaru	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of intraocular pressure-lowering effects of ripasudil hydrochloride hydrate for inflammatory and corticosteroid-induced ocular hypertension	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0185305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0185305. eCollection 2017	査読の有無 無
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 Kaneko Hiroki, Matsuura Toshiyuki, Takayama Kei, Ito Yasuki, Iwase Takeshi, Ueno Shinji, Nonobe Norie, Yasuda Shunsuke, Kataoka Keiko, Terasaki Hiroko	4. 巻 238
2. 論文標題 Increased Retinal Thinning after Combination of Internal Limiting Membrane Peeling and Silicone Oil Endotamponade in Proliferative Diabetic Retinopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 226 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000479482	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 Kaneko Hiroki, Takayama Kei, Asami Tetsu, Ito Yasuki, Tsunekawa Taichi, Iwase Takeshi, Funahashi Yasuhito, Ueno Shinji, Nonobe Norie, Yasuda Shunsuke, Suzumura Ayana, Shimizu Hideyuki, Kimoto Reona, Hwang Shiang-Jyi, Terasaki Hiroko	4. 巻 7
2. 論文標題 Cytokine profiling in the sub-silicone oil fluid after vitrectomy surgeries for refractory retinal diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03124-x	査読の有無 無
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 Takayama Kei, Kaneko Hiroki, Kataoka Keiko, Hattori Kyoko, Ra Eimei, Tsunekawa Taichi, Fukukita Hiroshi, Haga Fuminori, Ito Yasuki, Terasaki Hiroko	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison between 1-year outcomes of aflibercept with and without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: Retrospective observation study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0176100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0176100. eCollection 2017	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 Yamada Kazuhisa, Kaneko Hiroki, Tsunekawa Taichi, Shimizu Hideyuki, Suzumura Ayana, Namba Rina, Takeuchi Jun, Kataoka Keiko, Takayama Kei, Inoue Makoto, Ito Yasuki, Terasaki Hiroko	4. 巻 97
2. 論文標題 Silicone oil associated retinal light exposure under a surgical microscope	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e742-e746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.14038	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 Takayama Kei, Obata Hiroto, Takeuchi Masaru	4. 巻 28
2. 論文標題 Efficacy of Adalimumab for Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease Refractory to Conventional Corticosteroids and Immunosuppressive Therapy and Complicated by Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 509 - 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2019.1603312	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 Takayama Kei, Kaneko Hiroki, Ueno Shinji, Maruko Ruka, Piao Chang-Hua, Yasuda Shunsuke, Kawano Kenichi, Ito Yasuki, Terasaki Hiroko	4. 巻 37
2. 論文標題 EVALUATION OF SHORT-TERM OUTCOMES OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT INJECTIONS FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION USING FOCAL MACULAR ELECTRORETINOGRAPHY	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 553 - 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000001225	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 Kaneko Hiroki, Asami Tetsu, Sugita Tadasu, Tsunekawa Taichi, Matsuura Toshiyuki, Takayama Kei, Yamamoto Kentaro, Kachi Shu, Ito Yasuki, Ueno Shinji, Nonobe Norie, Kataoka Keiko, Suzumura Ayana, Iwase Takeshi, Terasaki Hiroko	4. 巻 12
2. 論文標題 Better Visual Outcome by Intraocular Lens Ejection in Geriatric Patients with Ruptured Ocular Injuries	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0170094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0170094	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 Matsuura Toshiyuki, Takayama Kei, Kaneko Hiroki, Ye Fuxiang, Fukukita Hiroshi, Tsunekawa Taichi, Kataoka Keiko, Hwang Shiang-Jyi, Nagasaka Yosuke, Ito Yasuki, Terasaki Hiroko	4. 巻 2017
2. 論文標題 Nutritional Supplementation Inhibits the Increase in Serum Malondialdehyde in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/9548767	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 Rina, Kaneko Hiroki, Suzumura Ayana, Shimizu Hideyuki, Kataoka Keiko, Takayama Kei, Yamada Kazuhisa, Funahashi Yasuhito, Ito Seina, Nonobe Norie, Terasaki Hiroko	4. 巻 60
2. 論文標題 In Vitro Epiretinal Membrane Model and Antibody Permeability: Relationship With Anti-VEGF Resistance in 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 2942~2942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-26788	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 Takayama Kei, Kaburaki Toshikatsu, Takeuchi Masaru	4. 巻 27
2. 論文標題 Development of Acute Retinal Necrosis in a Patient with Ocular Sarcoidosis: A Case Report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 1067~1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2019.1635168	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 Takayama Kei, Someya Hideaki, Yokoyama Hiroshi, Takamura Yoshihiro, Morioka Masakazu, Sameshima Seiji, Ueda Tetsuo, Kitano Shigehiko, Tashiro Maki, Sugimoto Masahiko, Kondo Mineo, Sakamoto Taiji, Takeuchi Masaru	4. 巻 9
2. 論文標題 Risk Factors of Neovascular Glaucoma After 25-gauge Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy with Vitreous Hemorrhage: A Retrospective Multicenter Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51411-6	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 Takayama Kei, Someya Hideaki, Yokoyama Hiroshi, Kimura Takeshi, Takamura Yoshihiro, Morioka Masakazu, Sameshima Seiji, Ueda Tetsuo, Ogata Nahoko, Kitano Shigehiko, Tashiro Maki, Sugimoto Masahiko, Kondo Mineo, Sakamoto Taiji, Takeuchi Masaru	4. 巻 98
2. 論文標題 Prognostic factors of vitrectomy for complications in eyes with proliferative diabetic retinopathy: a retrospective multicentre study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e434-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.14292	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 Murata Toshihiko, Sako Nanae, Takayama Kei, Harimoto Kozo, Kanda Koji, Herbort Carl P., Takeuchi Masaru	4. 巻 2019
2. 論文標題 Identification of Underlying Inflammation in Vogt?Koyanagi?Harada Disease with Sunset Glow Fundus by Multiple Analyses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	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) 10.1155/2019/3853794	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 Sato Tomohito, Takeuchi Masaru, Karasawa Yoko, Takayama Kei, Enoki Toshio	4. 巻 9
2. 論文標題 Comprehensive expression patterns of inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with neovascular age-related macular degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55191-x	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 Someya Hideaki, Takayama Kei, Takeuchi Masaru, Yokoyama Hiroshi, Kimura Takeshi, Morioka Masakazu, Takamura Yoshihiro, Sameshima Seiji, Ueda Tetsuo, Ogata Nahoko, Tashiro Maki, Kitano Shigehiko, Sakamoto Taiji	4. 巻 2019
2. 論文標題 Outcomes of 25-Gauge Vitrectomy for Tractional and Nontractional Diabetic Macular Edema with Proliferative Diabetic Retinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 5304524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/5304524	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 Sakurai Yutaka, Takayama Kei, Abe Tatsuhiro, Takeuchi Masaru	4. 巻 99
2. 論文標題 Chronic chorioretinal detachment under normal intraocular pressure in eye with uveitic glaucoma after trabeculectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18652 ~ e18652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018652	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 Suzumura Ayana, Kaneko Hiroki, Funahashi Yasuhito, Takayama Kei, Nagaya Masatoshi, Ito Seina, Okuno Toshiaki, Hirakata Toshiaki, Nonobe Norie, Kataoka Keiko, Shimizu Hideyuki, Namba Rina, Yamada Kazuhisa, Ye Fuxiang, Ozawa Yoko, Yokomizo Takehiko, Terasaki Hiroko	4. 巻 69
2. 論文標題 n-3 Fatty Acid and Its Metabolite 18-HEPE Ameliorate Retinal Neuronal Cell Dysfunction by Enhancing M β ller BDNF in Diabetic Retinopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 724 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db19-0550	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 Matsura Toshiyuki, Kaneko Hiroki, Takayama Kei, Shibata Rei, Kataoka Keiko, Ito Seina, Tsunekawa Taichi, Shimizu Hideyuki, Suzumura Ayana, Namba Rina, Ito Yasuki, Murohara Toyoaki, Terasaki Hiroko	4. 巻 20
2. 論文標題 Diacron reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential tests for patients with age-related macular degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-020-01334-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 -

1. 著者名 Takamura Yoshihiro, Matsumura Takehiro, Ohkoshi Kishiko, Takei Tatsuhiko, Ishikawa Kunihiro, Shimura Masahiko, Ueda Tetsuo, Sugimoto Masahiko, Hirano Takao, Takayama Kei, Gozawa Makoto, Yamada Yutaka, Morioka Masakazu, Iwano Masayuki, Inatani Masaru	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional and anatomical changes in diabetic macular edema after hemodialysis initiation: One-year follow-up multicenter study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64798-4	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takayama K
2. 発表標題 Optical coherence tomography angiography of choriocapillaris: normative macular choriocapillaris vasculature and novel classification of early-stage systemic hypertensive changes: A cross-sectional study
3. 学会等名 ARVO 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayama K
2. 発表標題 Difficulty of diagnosis for ocular sarcoidosis in Japanese unprecedented ageing society
3. 学会等名 14th ISER (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山 圭
2. 発表標題 硝子体手術を施行した増殖糖尿病網膜症例の再手術となる危険因子；国内多施設共同研究
3. 学会等名 第122回眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山 圭
2. 発表標題 Mechanism of Light Exposure-Induced Cell Death and Cell Protection in Retinal Pigment Epithelium Cells
3. 学会等名 第52回 日本眼炎症学会 フォーサム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山 圭
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜に硝子体手術直前の抗VEGF硝子体投与の有無による術前術後因子の比較：多施設共同研究
3. 学会等名 網膜硝子体学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山 圭, 染谷 秀彬, 竹内 大, 横山 弘, 木村 剛, 高村 佳弘, 盛岡 正和, 鮫島 誠治, 坂本 泰二, 上田 哲生, 北野 滋彦, 杉本 昌彦, 近藤 峰生, J-CREST Study Group
2. 発表標題 硝子体手術を施行した増殖糖尿病網膜症例の再手術となる危険因子 国内多施設共同研究
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 英幸, 兼子 裕規, 高山 圭, 恒川 太一, 松浦 聡之, 鈴村 文那, 南波 里奈, 寺崎 浩子
2. 発表標題 難治性網膜疾患のシリコンオイル下液のサイトカイン濃度と網膜厚の関係
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 局所ステロイド点眼が奏功した非感染性肉芽腫性ぶどう膜炎血管新生緑内障の一例
2. 発表標題 空 大将, 高山 圭, 村田 敏彦, 峰 いずみ, 蕪城 俊克, 竹内 大
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遷延型VKHの炎症の評価におけるICGスコアの有用性
2. 発表標題 村田 敏彦, 高山 圭, 阿部 竜大, 神田 貴之, 播本 幸三, 竹内 大
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増殖糖尿病網膜症患者における房水中の炎症性サイトカインと房水フレア値との相関
2. 発表標題 藤田 雄己, 佐藤 智人, 染谷 秀彬, 高山 圭, 唐澤 容子, 竹内 大
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恒川 太一, 兼子 裕規, 高山 圭, 寺崎 浩子
2. 発表標題 高山 圭, 兼子 裕規, 松浦 聡之, 福喜多 寛, 片岡 恵子, 長坂 洋介, 恒川 太一, 伊藤 逸毅, 寺崎 浩子
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 兼子 裕規, 高山 圭, 長坂 洋介, 恒川 太一, 黄 香寂, 寺崎 浩子
2. 発表標題 網膜の線維化を制御する因子の探索
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高山 圭
2. 発表標題 Short-Term Outcomes of nAMD with Asteroid Hyalosis Treated by Anti-VEGF
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 高山圭
2. 発表標題 眼サルコイドーシスの発症年齢と臨床所見の年齢による変化
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山圭
2. 発表標題 夕焼け状眼底を呈したVogt-小柳-原田病でのサブクリニカルな炎症の評価方法の検討
3. 学会等名 第53回日本眼炎症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山圭
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の長期有効性の検討
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 高山圭
2. 発表標題 増殖糖尿病網膜症に合併した牽引性網膜剥離に対する極小切開硝子体手術の術後視力を予測する因子：多施設合同研究
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayama Kei
2. 発表標題 Risk and Prognostic Factors of Neovascular Glaucoma After 25-gage Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy with Vitreous Hemorrhage: A Retrospective Multicenter Study
3. 学会等名 ARVO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayama Kei
2. 発表標題 Long-term Outcomes of Treatment with Infliximab for Behcet Uveitis
3. 学会等名 15th IOIS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------------------------	-----------------------	----