

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09471

研究課題名(和文) エネルギー代謝調節因子による網膜下線維癆痕化制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of a role of an energy metabolism regulator in development of subretinal fibrosis

研究代表者

武田 篤信 (Takeda, Atsunobu)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：40560313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ニューロメジンU (NmU)  $-/-$  と対照の野生型マウス (WT) とに網膜下線維癆痕化を誘導すると、NmU KOで網膜下線維癆痕化が促進された。WTにおいて眼内にNmUを投与により濃度依存性に網膜下線維癆痕化が抑制された。WT腹腔由来マクロファージと、NmU $+/+$ 、NmU受容体1 (NmUR1)  $-/-$ 、またはNmUR2  $-/-$  RPEを共培養し、NmUまたは基剤刺激によるRPEのEMTマーカー  $\alpha$ -SMAの発現を免疫染色法で調べた。NmUは  $\alpha$ -SMAの発現はすべてのRPEで抑制された。NmUは網膜下線維癆痕化制御に関与するが、NmUR1、NmUR2とは別の受容体を介している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢黄斑変性 (AMD) は欧米において中途失明原因第1位の疾患であり、わが国でも急激な高齢化に伴い罹患者数も増加の一途を辿っている。AMDにおける視力低下の約9割が視機能に重要な黄斑部に脈絡膜血管新生 (CNV)、続いて起こる網膜下線維癆痕化により視力障害が不可逆となる。CNVに対して血管内皮増殖因子 (VEGF) を標的とした薬剤が開発され、保険適応となり、有効である。しかし、抗VEGF療法後に網膜下線維癆痕化が増悪する報告があり、網膜下線維癆痕化の治療法の開発が急務となっているが、未だ実用化されていない。本研究結果からNmUの網膜下線維癆痕化抑制機構の解明が新規治療法開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In murine experimental choroidal neovascularization model, development of subretinal fibrosis was decreased in the eyes of Neuromedin U (NmU)  $-/-$  mice compared to that of NmU $+/+$  mice. The volume of subretinal fibrosis was significantly inhibited by intravitreal administration of NmU in a dose dependent manner. Expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA), which is a marker for epithelial mesenchymal transition (EMT), was examined on NmU $+/+$ , NmU receptor (R) 1  $-/-$ , or NmUR2  $-/-$  retinal pigment epithelium (RPE) cells during co-culture with activated peritoneal macrophages (PEM) with or without intravitreal administration of NmU by immunohistochemistry. Expression of  $\alpha$ -SMA was inhibited by NmU administration on all of NmU $+/+$ , NmUR1  $-/-$ , and NmUR2  $-/-$  RPE cells during co-culture with activated PEMs. Thus, these results suggest that NmU play a suppressive role in the development of subretinal fibrosis through activation of unknown receptors other than NmUR1 and NmUR2.

研究分野：眼炎症

キーワード：加齢黄斑変性 眼炎症 ぶどう膜炎 サイトカイン 眼免疫 眼内悪性リンパ腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration : AMD)は欧米において中途失明原因第1位の疾患であり、わが国でも急激な高齢化に伴い罹患者数も増加の一途を辿っている。AMDにおける視力低下の約9割が視機能に重要な黄斑部に脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization : CNV)が生じ、CNVから二次的に生じる網膜下線維癥痕化により視力障害が不可逆となる。CNVに対して血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor A : VEGFA)を標的とした薬剤が開発され、保険適応となり、有効である。しかし、抗VEGFA療法後に網膜下線維癥痕化が増悪するとの報告もあり、網膜下線維癥痕化に対する治療法の開発が急務となっている。網膜下線維癥痕化に対する治療として、抗PDGF-BB中和抗体の臨床試験が治療効果不十分のため中止となるなど、未だ実用化されていない。

本研究で着目している代謝制御因子ニューロメジンU(Neuromedin U: NmU)は、摂食抑制、エネルギー代謝亢進作用、骨代謝亢進作用だけでなく、Th2サイトカインとして炎症に関わる作用があることが明らかにされている。我々のグループでの実験的ぶどう膜炎モデルにおけるNmU欠損マウスの解析により、NmUがぶどう膜炎発症に関与するTh1反応を抑制することで、ぶどう膜炎抑制的に作用することを見出している(投稿準備中)。その制御機構として、NmUの受容体が網膜色素上皮細胞(retinal pigment epithelial cells: RPE)に発現していることからNmUによるRPEの活性化がこの制御機構に関与している可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、NmUのRPEを介した免疫抑制機構を網膜下線維癥痕化抑制機構の解明を中心に、ニューロメジンUと網膜下線維癥痕化の病態との関連を明らかにし、新たな炎症制御機構による網膜下線維癥痕化の診断、治療への臨床応用への礎を築くことである。

## 3. 研究の方法

NmUの網膜下線維癥痕化の役割についての解析

(1) NmUの実験的脈絡膜新生血管(CNV)モデルにおける作用についての解析(*in vivo*)

1. 正常マウス眼におけるNmUR1, NmUR2の免疫染色を行った。
2. 野生型マウスを用いてCNV誘導直後に眼内にNmUを投与し、CNV誘導後day 14に網膜下線維化について網膜下線維癥痕化(コラーゲンtype 1陽性)の体積を比較した。
3. NmU KOと対照マウスにCNVをそれぞれ誘導した後、day 14の網膜下線維癥痕化の体積を比較した。
4. NmU KOと対照マウスにCNVをそれぞれ誘導した後、day 7のCNV(レクチンB4陽性)の体積を比較した。

(2) NmUによる眼局所の炎症制御機構の解明(*in vitro*)

1. 野生型マウスの腹腔からチオグリコレートで誘導した活性化マクロファージを調整した。調整した活性化マクロファージをWT由来の網膜色素上皮細胞(RPE)と共培養し、NmUまたは基剤の刺激により、RPEにおけるEMTマーカーである $\alpha$ -SMAの発現変化について免疫染色法で調べた。
2. NmUR1またはNmUR2遺伝子欠損マウス由来RPEと共培養し、 $\alpha$ -SMAの発現変化について免疫染色法で調べた。
3. WTとNmU KOのマウスを用いて脈絡膜新生血管モデルにおいて眼内に浸潤した細胞分画を、フローサイトメトリーを用いて解析し、CNV誘導後3日目のILC2の経時変化を調べた。

IL-6の網膜下線維癥痕化における役割についての解析。

(1) 手術で摘出したヒト脈絡膜血管新生板の薄切標本を用いてIL-6の発現を免疫染色法で解析した。

(2) IL-6の網膜下線維癥痕化モデルにおける作用についての解析(*in vivo*)

1. 手術で摘出したヒト脈絡膜血管新生板の薄切標本を用いてIL-6の発現を免疫染色法で解析した。
2. 野生型マウスに網膜下線維癥痕化モデルを誘導し、IL-6受容体中和抗体、またはIL-6のsiRNAを眼内に投与し、コントロール抗体、siRNA投与群とday 7の網膜下線維癥痕化(コラーゲンtype 1陽性)の体積を比較した。
3. IL-6欠損マウスまたは野生型マウス由来の腹腔からチオグリコレートで誘導した活性化マクロファージを調整した。レーザーにてCNV誘導後に調整した活性化マクロファージを眼内に移植し網膜下癥痕化を誘導し、誘導後7日目の網膜下癥痕化の体積を測定し比較した。

眼内悪性リンパ腫診断における硝子体切除液セルブロックによる悪性細胞検出成績について解析した。対象は2001年1月～2016年3月に九州大学病院眼科で硝子体手術を施行した39例43眼の眼内悪性リンパ腫患者である。セルブロック法でリンパ腫細胞を検出できない条件に付いて多変量解析を用いて診療録を基に後ろ向きに調べた。

制御性サイトカイン IL-35 の硝子体網膜リンパ腫 (VRL) の生命予後予測因子の可能性についての解析。

2008年1月～2016年4月に九州大学病院眼科で硝子体手術を施行したVRL群22眼、内因性ぶどう膜炎(EU)群24眼、対照(C)群20眼の、手術時に採取した硝子体液中IL-2, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27p28, IL-28, IL-29, IL-35の濃度をMultiplex Luminex® assayで測定した。VRL群の平均観察期間は48.7か月、脱落は5眼であった。VRL群を各サイトカインの濃度の中央値で2群に分け、網膜下浸潤病変の有無、脳病変の有無、全死亡率(overall survival: OS)、無増悪生存期間、中枢神経病変の発症率など、臨床像との関連を調べた。全生存率(OS)の比較はKaplan-Meier法により生存曲線を作成し、log-rank検定を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1)

1. マウス正常眼においてNmUR1、NmUR2(黄色)ともRPEに局在していた(図1、未発表)。
2. CNV誘導後day 14に網膜下線維化がNmUの眼内投与により濃度依存性に網膜下線維癒痕化が抑制された(図2、未発表)。

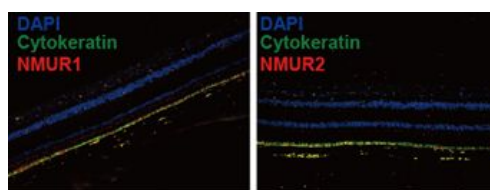


図1 NmUR1とNmUR2の眼内局在

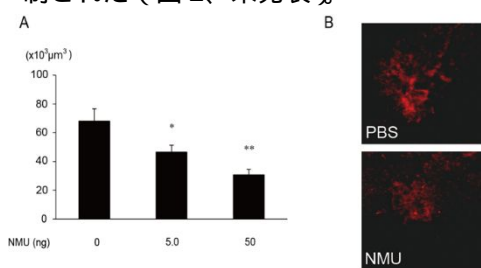


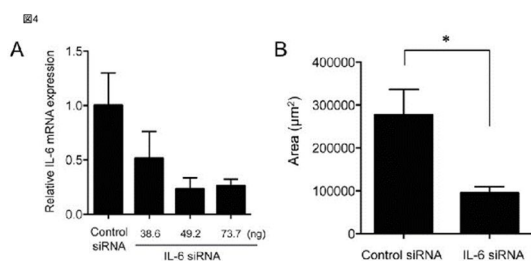
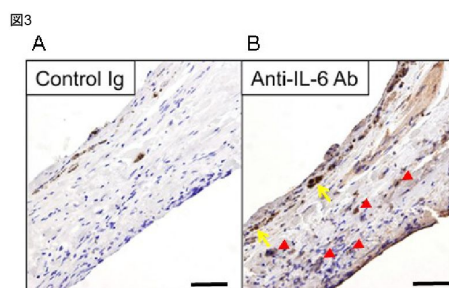
図2 NMU眼内投与による網膜下線維化体積の抑制

3. 網膜下線維癒痕化はNmU KOで対照マウスと比べ有意に増加していた。

- (2) 1. NmUによりRPEにおけるα-SMAの発現は抑制された。
2. NmUR1またはNmUR2遺伝子欠損マウス由来RPEと共培養したが、α-SMAの発現変化にα-SMAの発現は抑制された。
3. NmU KOのマウス脈絡膜新生血管モデルにおいて眼内に浸潤した細胞を解析し、ILC2、の経時変化を調べたが、検出できなかった。

これらの結果から、NmUにはRPEのEMTを抑制する作用があり、その抑制作用はNmUR1、NmUR2とは別の受容体を介している可能性が示唆された。

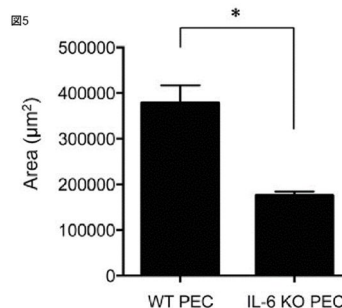
1. ヒト標本を免疫染色するとIL-6の発現が網膜色素上皮細胞(黄色矢印)と間質の炎症細胞(赤色矢頭)にみられた(図3)。
2. マウス網膜下線維癒痕化モデルにおいてIL-6受容体中和抗体の眼内投与により、網膜下線維癒痕化が抑制された。
3. また、RNA干渉法でsi-IL-6の眼内投与により、IL-6の遺伝子発現が濃度依存性に抑制され、網膜下線維癒痕化が抑制された(図4)。



低下していた(図5)。

これらの結果からマクロファージ由来のIL-6の発現が網膜下線維癒痕化に重要な働きがあることがわかった。(Sato K, Takeda A, et al., *Immunol. Med.*, 2018)。

4. RPEまたは間質炎症細胞(主にマクロファージ)のどちら由来のIL-6が病態に重要なかを調べた。IL-6欠損腹腔内マクロファージを用いた網膜下線維癒痕化誘導能は野生型腹腔内マクロファージと比し有意に



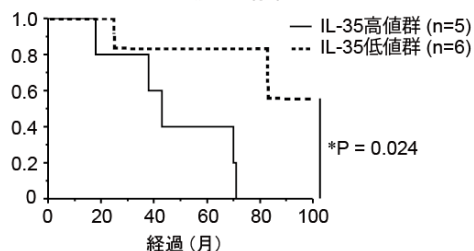
眼内悪性リンパ腫診断における硝子体切除液セルブロックによる悪性細胞検出成績について解析し、セルブロック法でリンパ腫細胞を検出できない条件に付いて多変量解析を用いて後ろ向きに調べた。多変量解析に用いた交絡因子は年齢、性別、硝子体切除時の白内障手術併用、硝子体混濁の重症度（SUN 分類でグレード3以上）、IL-10/IL-6 比1未満、網脈絡膜病変、ステロイド全身投与の7因子である。セルブロック由来薄切標本では43眼中33眼（76.7%）で検出可能であり、31眼でB細胞マーカー、2眼でT細胞マーカー陽性の異型リンパ球がみられた。性・年齢調整において硝子体切除時の白内障手術併用、網脈絡膜病変によりセルブロックによる悪性細胞検出が有意に低下した（ $p = 0.02$ 、 $p = 0.04$ ）。多変量解析後も同様の結果となった。これらの結果から眼内悪性リンパ腫において、硝子体切除時の白内障手術併用または網脈絡膜病変がみられた症例では、硝子体切除液セルブロックからの悪性細胞検出が悪くなる可能性が示唆された（Ito T, Takeda A, et al., 2019）。

表 1 眼内悪性リンパ腫におけるセルブロック法で診断困難となる要因の多変量解析

因子	オッズ比	95%CI	p値
年齢	1.06	(0.96-1.16)	0.268
性別 (女性)	0.39	(0.05-2.91)	0.359
症状出現から手術までの期間 (か月)	1.04	(0.95-1.14)	0.400
白内障手術併用	12.34*	(1.36-111.69)	0.025*
硝子体混濁 SUN分類 Grade 3 and 4	2.80	(0.42-18.54)	0.286
網膜下病変あり	6.22	(0.94-41.22)	0.058
術前ステロイド全身投与	0.45	(0.04-7.13)	0.652

VRL 群では IL-10、IL-22 の濃度が EU 及び C 群よりも有意に高かった。IL-35、sIL-2R $\alpha$  の濃度が VRL 及び EU 群で C 群よりも有意に高かった。次に VRL 群を各々の制御性サイトカイン濃度の中央値で 2 群に分け、年齢、性別、全死亡率（overall survival: OS）、無増悪生存期間、中枢神経病変の発症率など、臨床像と関連について調べた。IL-35 の濃度が高い群では低い群と比し、OS が低く、とくに初発時に眼内病変のあるリンパ腫では有意に低かった（図 6）。他のサイトカインでは差がなかった。IL-35 には炎症を抑制する働きのある制御性 T リンパ球の分化、増殖を促進する報告がある。これらの結果から IL-35 により増殖誘導された制御性 T リンパ球が抗腫瘍免疫を抑えることで腫瘍細胞の生存、増殖を助け、病態を悪化させる可能性が示唆された。臨床的には、治療開始前に眼原発の VRL 患者由来の硝子体液中 IL-35 を測定することが初期治療から治療を強化するなどの診断方針の決定に利用できる可能性が考えられた。また、また、IL-35 とそれに関連する因子が VRL の新規治療標的となる可能性が考えられた（Takeda A, et al., *Sci Rep.*, 2020）。現在、さらに興味深い因子について硝子体網膜リンパ腫との関連について研究を進めている。

図 6 硝子体液中 IL-35 の中央値により 2 群に分けた際の累積全生存率



Takeda A, et al. *Sci Rep.* 10(1): 15715, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ito T, Takeda A, Fujiwara K, Hasegawa E, Nakao S, Ohishi Y, Oda Y, Yoshikawa H, Sonoda KH.	4. 巻 257
2. 論文標題 Risk factors for failure of vitrectomy cell block technique in cytological diagnosis of vitreoretinal lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 1029-1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-019-04266-6.	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 Hasegawa E, Takeda A, Yawata N, Sonoda KH.	4. 巻 42
2. 論文標題 The effectiveness of adalimumab treatment for non-infections uveitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Med.	6. 最初と最後の頁 79-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1642080.	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 武田 篤信	4. 巻 36
2. 論文標題 眼内悪性リンパ腫・仮面症候群関連.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 53-58
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 武田 篤信	4. 巻 2019-2021
2. 論文標題 仮面症候群 (眼内悪性リンパ腫).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 眼科疾患 最新の治療	6. 最初と最後の頁 290-291
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 Takeda A, Arima M, Ishikawa K, Hasegawa E, Murakami Y, Sonoda KH.	4. 巻 1
2. 論文標題 Acute Retinal Necrosis and Progressive Outer Retinal Necrosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina Atlas, Inflammatory and Infectious Ocular Disorders.	6. 最初と最後の頁 215-220
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 3. 今井 尚徳、永田 健児、加瀬 諭、武田 篤信、楠原 仙太郎	4. 巻 32
2. 論文標題 手術相談室 胃悪性リンパ腫の脈絡膜転移を疑う症例に対する網脈絡膜生検.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 眼科手術	6. 最初と最後の頁 243-248
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 Sato Kota, Takeda Atsunobu, Hasegawa Eiichi, Jo Young-Joon, Arima Mitsuru, Oshima Yuji, Ryoji Yanai, Nakazawa Toru, Yuzawa Mitsuko, Nakashizuka Hiroyuki, Shimada Hiroyuki, Kimura Kazuhiro, Ishibashi Tatsuro, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 41
2. 論文標題 Interleukin-6 plays a crucial role in the development of subretinal fibrosis in a mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 23 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09114300.2018.1451609	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 Ohno T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA., Takeda A, Fukuhara T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Mizuki N	4. 巻 5
2. 論文標題 Association Study of ARMC9 Gene Variants with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients	5. 発行年 2018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) 10.1080/09273948.2018.1523438. [Epub ahead of print]	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 A, Yamada H, Hasegawa E, Arima M, Notomi S, Myojin S, Yoshimura T, Hisatomi T, Enaida H, Yanai R, Kimura K, Ishibashi T, Sonoda KH	4. 巻 62
2. 論文標題 Crucial role of P2X7 receptor for effector T cell activation in experimental autoimmune uveitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 398 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0587-4	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 Ueda S, Akahoshi M, Takeda A*, Inoue Y, Omoto A, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Arinobu Y, Niino H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Hikita SI, Fukuhara T, Ishibashi T, Sonoda KH, Akashi K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behçet's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 9 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/eurjrheum.2017.17068	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 武田 篤信	4. 巻 35
2. 論文標題 網膜剥離を伴ったサイトメガロウイルス網膜炎の6症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 1567 ~ 1570
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 Takeda Atsunobu, Yanai Ryoji, Murakami Yusuke, Arima Mitsuru, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 11
2. 論文標題 New Insights Into Immunological Therapy for Retinal Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.01431	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 Takeda Atsunobu, Hasegawa Eiichi, Nakao Shintaro, Ishikawa Keijiro, Murakami Yusuke, Hisatomi Toshio, Arima Mitsuru, Yawata Nobuyo, Oda Yoshinao, Kimura Kazuhiro, Yoshikawa Hiroshi, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 10
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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15715
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 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 Sakono T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA, Takeda A, Ito T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida Hi, Okinami S, Horita N, Ota M, Mizuki N	4. 巻 15
2. 論文標題 Variants in IL23R-C1orf141 and ADO-ZNF365-EGR2 are associated with susceptibility to Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0233464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233464	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 Okita Ayako, Murakami Yusuke, Shimokawa Shotaro, Funatsu Jun, Fujiwara Kohta, Nakatake Shunji, Koyanagi Yoshito, Akiyama Masato, Takeda Atsunobu, Hisatomi Toshio, Ikeda Yasuhiro, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 61
2. 論文標題 Changes of Serum Inflammatory Molecules and Their Relationships with Visual Function in Retinitis Pigmentosa	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.11.30	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20件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yamana S, Hasegawa E, Takeda A, Yawata N, Sonoda KH.
2. 発表標題 Long term outcomes of infliximab in patients with Behcet's disease-related uveitis.
3. 学会等名 ARVO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年



1 . 発表者名 Hasegawa E, Yamana S, Yawata N, Takeda A, Sonoda KH.
2 . 発表標題 Outcomes of the treatment for refractory non-infectious uveitis with Adalimumab.
3 . 学会等名 GOIW 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hasegawa E, Yamana S, Yawata N, Takeda A, Sonoda KH.
2 . 発表標題 Effectiveness of treatment with Adalimumab in refractory non-infectious uveitis.
3 . 学会等名 The 12th Joint Meeting of Chinese-Japanese-Korean ophthalmologists. ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hasegawa E, Yamana S, Yawata N, Takeda A, Sonoda KH.
2 . 発表標題 A case of adult T-cell leukemia presenting with scleritis.
3 . 学会等名 I0IS Congress 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yamana S, Hasegawa E, Takeda A, Yawata N, Sonoda KH.
2 . 発表標題 Risk factors associated with persistent ocular inflammation in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease.
3 . 学会等名 I0IS Congress 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 納富昭司, 武田篤信, 森賢一郎, 山口宗男, 石龍悠, 石川桂二郎, 向野利一郎, 久富智朗, 園田康平
2. 発表標題 ひきこもりに合併した2型糖尿病による増殖糖尿病網膜症の4例
3. 学会等名 第89回九州眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川英一, 山名智志, 八幡信代, 武田篤信, 園田康平
2. 発表標題 強膜炎をきっかけに診断がついた成人T細胞性白血病の1例
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 山名智志, 長谷川英一, 八幡信代, 武田篤信, 園田康平
2. 発表標題 フォークト- 小柳-原田病患者における慢性化に関する因子の検討
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 武田篤信, 長谷川英一, 柴田健輔, 石川桂二郎, 木村和博, 吉田茂生, 八幡信代, 吉川洋, 園田康平
2. 発表標題 眼内悪性リンパ腫とT細胞関連制御性サイトカインの関与
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 岡村美砂子, 長谷川英一, 石川桂二郎, 八幡信代, 山名智志, 中尾新太郎, 疋田伸一, 武田篤信, 園田康平
2. 発表標題 九州大学におけるサイトメガロ角膜内皮炎に対するガンシクロビル点眼治療
3. 学会等名 第56回日本眼炎症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森賢一郎, 武田篤信, 納富昭司, 有馬充, 石川桂二郎, 園田康平
2. 発表標題 内頸動脈ステント留置術後に血管新生緑内障が増悪した眼虚血症候群の1例
3. 学会等名 第36回日本眼循環学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田 篤信
2. 発表標題 眼内液を用いた眼内悪性リンパ腫の診断 Diagnosis of intraocular lymphoma based on findings of the intraocular fluids
3. 学会等名 第122回 日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田 篤信
2. 発表標題 眼内悪性リンパ腫診断における硝子体切除液セルブロックによる悪性細胞検出成績
3. 学会等名 フォーサム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田 篤信
2. 発表標題 眼内悪性リンパ腫とT細胞関連制御性サイトカインとの関連について
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田 篤信
2. 発表標題 アダリムマブを使用した非感染症ぶどう膜炎の2例
3. 学会等名 第56回六大学合同眼科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田 篤信
2. 発表標題 九州大学病院におけるサイトメガロウイルス角膜内皮炎に関するガンシクロビル点眼治療
3. 学会等名 第56回六大学合同眼科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田 篤信
2. 発表標題 頸動脈ステント留置術後に増悪した眼虚血症候群の1例
3. 学会等名 第56回六大学合同眼科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田 篤信
2. 発表標題 眼炎症疾患の臨床検査診断の進歩について（PCR検査、病理学的診断など）
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 武田 篤信
2. 発表標題 高齢者の網膜硝子体悪性リンパ腫
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeda A, Hasegawa E, Nakao S, Ishikawa K, Murakami Y, Hisatomi T, Arima M, Yawata N, Oda Y, Kimura K, Yoshikawa H, Sonoda KH.
2. 発表標題 Vitreous levels of interleukin-35 as a prognostic factor in B-cell vitreoretinal lymphoma.
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 武田 篤信	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の治療指針 2020年版	

1. 著者名 武田 篤信	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 眼内悪性リンパ腫の診断と治療	

1. 著者名 武田 篤信	4. 発行年 2018年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 ぶどう膜炎 / 切除組織 ~ セルブロック法を用いた硝子体切除標本の診断 ~	

1. 著者名 武田 篤信	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカル葵出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 眼内悪性リンパ腫の診断と治療	

1. 著者名 武田篤信, 園田康平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 三輪書店	5. 総ページ数 7
3. 書名 両眼性に重篤な閉塞性網膜血管炎を発症した全身疾患	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学医学部眼科  
http://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp/

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	園田 康平  (Sonoda KohHei)  (10294943)	九州大学・医学研究院・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
---------	---------