

令和 5 年 6 月 19 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：19K09924

研究課題名(和文) コンピュータ分子設計PAI-1阻害薬を用いたぶどう膜炎モデル軽症化の検討

研究課題名(英文) Involvement of plasminogen activator inhibitor-1 in the pathogenesis of uveitis

研究代表者

岩田 大樹 (Iwata, Daiju)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：70374402

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)：本研究では眼炎症疾患の動物モデルであるEAUを用いてPAI-1と炎症の関連と、PAI-1阻害薬による眼炎症の軽症化について検討した。まずぶどう膜炎患者の硝子体液中ではPAI-1濃度が有意に高くなることが明らかとなった。またEAUマウスの網膜ぶどう膜炎でPAI-1の発現が亢進すること、さらにPAI-1阻害薬によりその重症度が低下することを確認した。さらにTranswell Assayで、阻害薬によりマクロファージの遊走が低下することを確認した。これらの結果からPAI-1が非感染性ぶどう膜炎の炎症の進展に関与しており、PAI-1が非感染性ぶどう膜炎に対する新たな治療標的となる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ぶどう膜炎動物モデルEAUの網膜でのPAI-1の発現変化と病態への関与を検討し、炎症増悪とともにPAI-1の発現が亢進すること、またぶどう膜炎患者の眼局所の検体である硝子体液中でPAI-1濃度が有意に高値となること、さらにPAI-1阻害薬を用いた治療でEAUの重症度の有意な低下することを初めて明らかとした。またTranswell Assayの結果からはPAI-1阻害薬による炎症抑制の背景にあるメカニズムとしてマクロファージの遊走抑制が関与している可能性を示した。これらの結果を礎として、眼炎症の治療にこれまでと異なる分子標的からの治療スキームが我が国から誕生し、大きな社会貢献になると予測される。

研究成果の概要(英文)：Plasminogen activator inhibitor (PAI) -1 has been widely accepted as the major inhibitor of endogenous fibrinolysis pathways. In addition to this role, PAI-1 has a further role in inflammatory diseases. The aim of this study is to evaluate the involvement of PAI-1 in the pathogenesis of ocular inflammation. Firstly, we measured the protein levels of PAI-1 in vitreous samples from patients with uveitis using a magnetic multiplex bead-based quantitative immunoassay. The protein levels of PAI-1 were significantly higher in the vitreous samples of patients with uveitis than in the controls ($P < 0.05$). Secondly, the retinochoroidal mRNA level of PAI-1 was significantly upregulated in the EAU mice compared to the control mice ($P < 0.05$). Furthermore, the clinical severity of EAU was ameliorated by treatment with PAI-1 inhibitor, IMD4482 ($P < 0.05$). The migration of THP-1 macrophages was significantly suppressed by IMD4482. Thus, PAI-1 has potential as a novel therapeutic target for uveitis.

研究分野：眼科 ぶどう膜炎

キーワード：ぶどう膜炎 PAI-1 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 EAU

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

線溶系の異常と炎症が関連する病態はぶどう膜炎や内眼手術後の患者でもしばしばみられ、眼内での炎症が増強するとともにフィブリンが前房内に析出し、虹彩前癒着、虹彩後癒着、続発緑内障などを合併し、不可逆的な重篤な視機能障害をきたすことがある。プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)は線溶系の生理的阻害因子の一つと考えられ、その増加は動脈硬化症や血管の再構築に関与する。

一方で PAI-1 の発現はトランスフォーミング増殖因子(TGF- β)、インターロイキン 1(IL-1)などの炎症性サイトカインに制御され、炎症局所で発現が上昇すること、さらに活性化マクロファージの遊走に不可欠なタンパクとして知られている。これらからマクロファージ浸潤に伴う激烈な炎症と線維化に至る疾患の新たな治療標的分子として注目されている。しかしながら現在まで眼炎症疾患における眼局所での PAI-1 の動態やその関与について報告されていない。

2. 研究の目的

本研究は眼炎症疾患の動物モデル EAU を用いて PAI-1 の関与を解明すること、PAI-1 阻害薬による眼炎症の軽症化について検討することを目的としている。

3. 研究の方法

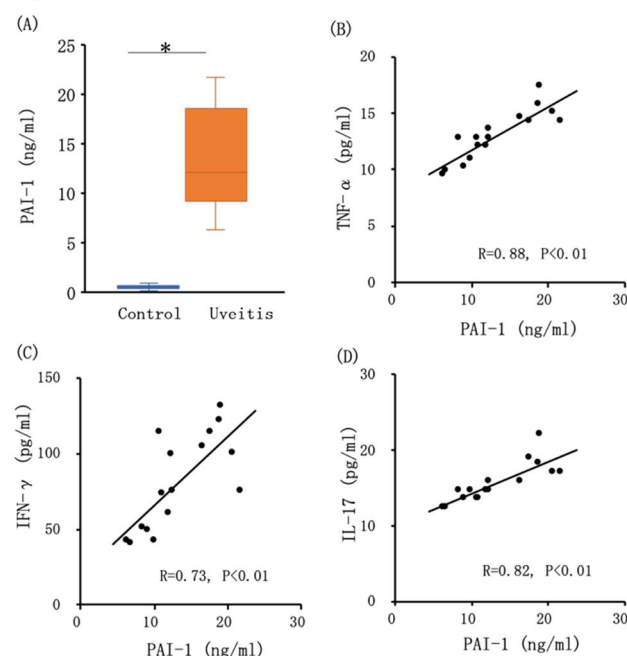
非感染性ぶどう膜炎患者における PAI-1 の眼局所でのタンパク濃度の変化を調べるため、硝子体液を用いた検討を行った。対象は特発性ぶどう膜炎患者 16 名(ぶどう膜炎群)、非炎症性眼疾患患者 16 名(対照群)とし、硝子体手術時に採取された硝子体液中の PAI-1 ならびに炎症性サイトカインである IFN- γ 、TNF- α 、IL-17 のタンパク濃度を Magnetic Luminescence Assay により測定した。EAU マウスを用いた検討では、B10.BR マウスに K2 ペプチドと CFA の懸濁液を皮下注射して免疫し、EAU を惹起した。免疫後、11、16、21 日目のマウスから網脈絡膜を摘出し、リアルタイム定量 PCR 法を用いて、PAI-1 の mRNA 発現を測定し、K2 ペプチドを除いて免疫した対照群と比較検討した。PAI-1 阻害による治療効果を検討するために、溶媒に溶かした PAI-1 阻害剤(IMD4482)投与群と溶媒のみ(対照群)を免疫の3日後から20日目までそれぞれ連日投与し、臨床的重症度を経時的に観察した。また、IMD4482 のマクロファージ遊走への影響を検討するため、Transwell Assay を用いた検討を行った。トランスウェルの上部にマクロファージ細胞を入れ、下層に PAI-1(5 μ M)と各濃度の IMD4482(0、0.1、1 μ M、10 μ M、100 μ M)を添加し、37 度で 24 時間培養し、遊走したマクロファージの細胞数を計数した。

4. 研究成果

(1) 硝子体液中、および血清中の PAI-1 のタンパク濃度

ぶどう膜炎群の硝子体液中の PAI-1 濃度(12.32 \pm 4.88ng/ml)は、対照群(0.50 \pm 0.30ng/ml)と比べ有意に高かった(Figure1A; $p < 0.01$)。また、ぶどう膜炎群の硝子体液中の TNF- α 、IFN- γ 、IL-17 タンパク濃度(13.0 \pm 2.1pg/ml、80.77 \pm 30.4pg/ml、15.7 \pm 2.5pg/ml)は、対照群(6.9 \pm 0.3pg/ml、23.4 \pm 1.1pg/ml、10.4 \pm 0.2pg/ml)と比べて、有意に高かった($p < 0.05$)。さらに、ぶどう膜炎群の硝子体液中の PAI-1 濃度は、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17 の硝子体液中のタンパク濃度と相関を示した(Figure1B-D; $p < 0.01$)。次に、血清中の PAI-1 のタンパク濃度を測定し比較した。ぶどう膜炎群の血清中の PAI-1 濃度(3.09 \pm 1.95pg/ml)は、対照群(2.24 \pm 1.10pg/ml)と比べて有意な差はなかった($p = 0.41$)。さらにぶどう膜炎の原因疾患別に比較しても有意な差はみられなかった($p = 0.63$)。非感染性ぶどう膜炎患者の硝子体液中において、PAI-1 濃度が非炎症性眼疾患の患者の硝子体液よりも上昇していることを明らかにした。眼内液の解析については、増殖糖尿病網膜症患者の硝子体液で PAI-1 のタンパク濃度が上昇するが(Qin et al. 2022)、一方で、加齢黄斑変性症患者の前房水では PAI-1 が検出されないことが報告され

Figure1.



ている(Bertelmann et al. 2013)。非感染性ぶどう膜炎患者の硝子体液の PAI-1 のタンパク濃度の上昇を明らかにした報告はなく、本研究の結果は新たな発見と言える。

Figure2.

(2) EAU 網脈絡膜中の PAI-1 の mRNA 発現

自己免疫性ぶどう膜炎動物モデルである EAU マウスで炎症の進展中に PAI-1 の発現亢進がみられるかを検討するため、EAU マウスおよびその対照群として網膜抗原をのぞいて免疫したコントロールマウス由来の網脈絡膜組織の PAI-1 の mRNA 発現の EAU 経過中の変化を検討した (n=6)。PAI-1 の mRNA 発現は、EAU 群で対照群と比べて、免疫後 16 日目において有意に高く (p<0.05)、21 日目では有意に低かった (Figure2 ; p<0.05)。PAI-1 が炎症反応の増強とともに発現が行進しており、EAU の病態に関与していることが示唆された。

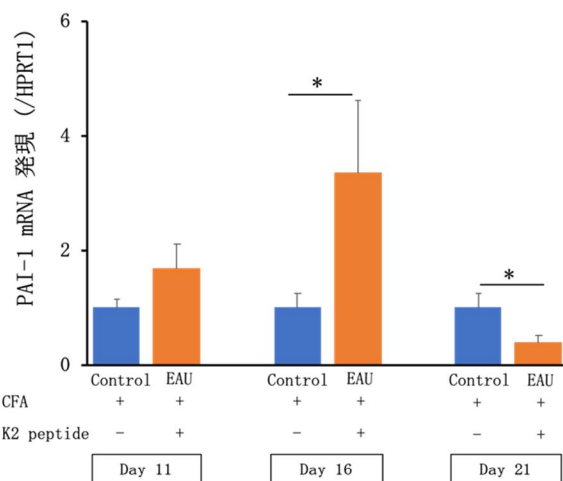


Figure3.

(3) PAI-1 阻害による EAU の重症度の変化

PAI-1 阻害による EAU の眼炎症の抑制効果を臨床的重症度で検討した (n=18-20)。EAU マウスに PAI-1 阻害剤である IMD4482 を投与し、対照群の EAU マウスと比較した。IMD4482 投与群の臨床的重症度は、免疫後 10 日目 (p<0.05)、14 日目 (p<0.01)、17 日目 (p<0.01)、および 21 日目 (p<0.01) に対照群より有意に低かった (Figure3 ; p<0.05)。

(Score)

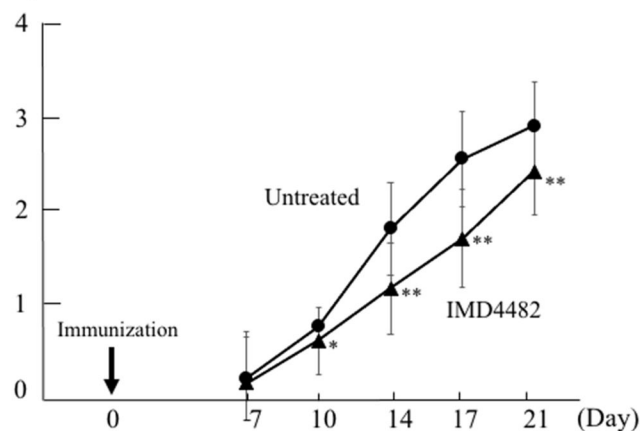
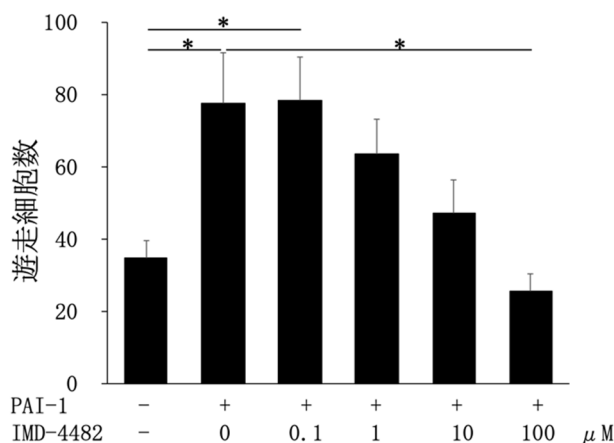


Figure4.

(4) PAI-1 阻害によるマクロファージ遊走への影響

PAI-1 阻害剤である IMD4482 のマクロファージ遊走に対する効果を検討した (Figure4; n=4)。THP-1 マクロファージを PAI-1 なしで培養した場合、遊走した細胞数は 34.9 ± 9.4 個/視野であったが、PAI-1 刺激により遊走細胞数は有意に増加した (77.8 ± 28.0 個/視野) (p<0.05)。一方で、PAI-1 とともに IMD4482 を培地に添加した場合には、その濃度依存的に遊走細胞数の減少がみられ、IMD4482 を $100 \mu\text{M}$ 添加した群においては、その遊走細胞数は PAI-1 刺激のみを行った群と比べて有意に減少した (25.7 ± 9.8 個/視野) (p<0.05)。



PAI-1 阻害剤は、バイアスピリンやワーファリンなどの既存薬に比べて出血性副作用が少なく腎臓保護作用が期待される抗血栓治療薬として期待され、特に心血管疾患の予防または治療のために開発されてきた。また、近年 PAI-1 は細胞の接着、剥離、ならびに移動にも大きく影響することが示され、炎症性疾患や腫瘍性疾患の治療薬としても注目されている。今回使用した IMD4482 も新規の PAI-1 阻害剤の一つである。IMD4482 は低分子量であることから、ドラッグデリバリーに優れているという特徴を有している。中塚らはこの IMD4482 が PAI-1 活性を阻害することにより、がん細胞の細胞接着やがんの転移を抑制することを報告している (Nakatsuka et al. 2017)。

本研究により、PAI-1 が非感染性ぶどう膜炎の炎症の進展に関与しており、PAI-1 が非感染性ぶどう膜炎に対する新たな治療標的となる可能性が示された。非感染性ぶどう膜炎の治療に関しては、これまでマクロファージの遊走を標的とした薬剤はなく、PAI-1 阻害剤が新しい治療戦略として期待される。

引用文献

Qin Y, Zhang J, Babapoor-Farrokhran S, et al. (2022) PAI-1 is a vascular cell-specific HIF-2-dependent angiogenic factor that promotes retinal neovascularization in diabetic patients. *Sci Adv* 8:eabm1896 doi: 10.1126/sciadv.abm1896

Bertelmann T, Spychalska M, Kohlberger L, et al. (2013) Intracameral concentrations of the fibrinolytic system components in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:2697-2704 doi: 10.1007/s00417-013-2374-8

Nakatsuka E, Sawada K, Nakamura K, et al. (2017) Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination. *Oncotarget* 8:89887-89902 doi: 10.18632/oncotarget.20834

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

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 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 Shinagawa Mayuko, Namba Kenichi, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Hase Keitaro, Suzuki Kayo, Hirooka Kiriko, Kitaichi Nobuyoshi, Hiraoka Miki, Ishida Susumu	4. 巻 25
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 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 Iwata Daiju, Namba Kenichi, Yamamoto Taku, Mizuuchi Kazuomi, Saito Wataru, Ohno Shigeaki, Kitaichi Nobuyoshi, Ishida Susumu	4. 巻 2020
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 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 Suzuki Kayo, Namba Kenichi, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Ito Takako, Hase Keitaro, Kitaichi Nobuyoshi, Ishida Susumu	4. 巻 259
2. 論文標題 Development of cytomegalovirus retinitis after negative conversion of cytomegalovirus antigenemia due to systemic antiviral therapy	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 971~978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-020-05011-0	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 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 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 Miyazawa H., Fujita Y., Muramatsu K., Iwata H., Nomura T., Namba K., Hoshina D., Shimizu H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Refractory juvenile psoriatic uveitis without arthritis: a literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 e173-e175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.16127	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 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 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 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 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 Uraki Takehiko, Namba Kenichi, Mizuuchi Kazuomi, Iwata Daiju, Ohno Shigeaki, Kitaichi Nobuyoshi, Ishida Susumu	4. 巻 14
2. 論文標題 Cyclosporine and prednisolone combination therapy as a potential therapeutic strategy for relentless placoid chorioretinitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 87 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2019.03.005	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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 鈴木佳代、岩田大樹、南場研一、荻野 陽、長谷敬太郎、水内一臣、平岡美紀、北市伸義、Richard Foxton、石田 晋
2. 発表標題 抗Angiopoietin2/Vascular endothelial growth factor 二重特異性抗体を用いたぶどう膜炎の軽症化
3. 学会等名 第41回日本眼薬理学会
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 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 潜在性脈絡膜炎がみられた尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群の1例
3. 学会等名 第168回北海道眼科集談会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加瀬 諭、南場研一、岩田大樹、小野澤真弘、岡田宏美、水内一臣、伊東崇子、北市伸義、石田 晋
2. 発表標題 北海道大学病院における眼内リンパ腫のMyd88の発現、遺伝子変異
3. 学会等名 フォーサム2021仙台
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北市伸義、植原 治、バルト ジャヴサンドラム、岩田大樹、南場研一、長澤敏行、安彦善裕、太田 亨、大野重昭
2. 発表標題 パーチェット病患者における口腔内細菌叢の解析
3. 学会等名 フォーサム2021仙台
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 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 竹内正樹、河越龍方、澁谷悦子、山根敬浩、石原麻美、岩田大樹、鴨居功樹、慶野 博、毛塚剛司、酒井 勉、大黒伸行、岡田アナベルあやめ、川島秀俊、園田康平、高瀬 博、北市伸義、南場研一、蕪城俊克、竹内 大、大野重昭、後藤 浩、水木信久
2. 発表標題 ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの策定
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 岩田大樹
2. 発表標題 iPS細胞由来免疫細胞を用いたぶどう膜炎モデル軽症化の試み. シンポジウム「クリニカルサイエンティストによる眼免疫研究の最前線」
3. 学会等名 フォーサム2021仙台（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩田大樹
2. 発表標題 疫学からみるぶどう膜炎：過去、現在、未来. サブスペシャリティサンデー9「ぶどう膜診療アップデート」
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yokoi K, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Hase K, Suzuki K, Hirooka K, Sekine N, Ishida S.
2. 発表標題 Fundus autofluorescence angiography for monitoring Bechet 's uveitis treated with Adalimumab
3. 学会等名 Web Symposium Precision Medicine in Ocular Inflammation Study group (PMOIS):
4. 発表年 2020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 Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Ishida S
2. 発表標題 A specific IKK inhibitor suppresses experimental autoimmune uvetis 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 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 江口 洋、橋田徳康、宮本龍郎、鳥山浩二、馬詰和比古、堀田英美香、長谷川英一、岩田大樹
2. 発表標題 症例から学ぶ眼炎症性疾患 ~感染症とぶどう膜炎~. 「インストラクションコース」
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グ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 清野修平、水内一臣、南場研一、岩田大樹、品川真有子、長谷敬太郎、伊東崇子、石田 晋
2. 発表標題 再発がみられた単純ヘルペスウイルス2型による急性網膜壊死の1
3. 学会等名 第166回北海道眼科集談会
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 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 Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Ishida S
2. 発表標題 Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis with IKK inhibitor in mice
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 岩田大樹
2. 発表標題 周術期の炎症管理. シンポジウム17 「ぶどう膜炎手術のエッセンス」
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田大樹
2. 発表標題 非感染性ぶどう膜炎の生物学的製剤治療～実際の使用経験～. ランチョンセミナー 21 「より良いぶどう膜炎診療を目指して ～診療科連携の重要性～」
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田大樹
2. 発表標題 ぶどう膜炎におけるレーザースペックルフローグラフィーの見かた. セミナー3「光干渉断層計 他」
3. 学会等名 GOIW2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田大樹
2. 発表標題 NF-kB inhibitors to animal models of uveitis
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 岩田大樹、南場研一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 臨床眼科	5. 総ページ数 6
3. 書名 原田病. 6.ぶどう膜炎.	

1. 著者名 岩田大樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本眼炎症学会誌	5. 総ページ数 2
3. 書名 免疫チェックポイント阻害薬による有害事象 (irAE) としてのぶどう膜炎	

1. 著者名 岩田大樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 眼科	5. 総ページ数 8
3. 書名 レーザースペックルフローグラフィー. 特集ぶどう膜網膜炎のイメージング検査	

1. 著者名 岩田大樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本臨床	5. 総ページ数 5
3. 書名 眼病変の治療. 特集: ペーチェット病.	

1. 著者名 岩田大樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 392
3. 書名 眼科疾患最新の治療2019-2021 【眼痛(目が痛い)】	

1. 著者名 岩田大樹、南場研一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 眼科グラフィック 5 【ぶどう膜炎の治療アップデート】ステロイド治療 基本と応用	

1. 著者名 岩田大樹、南場研一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 84
3. 書名 Pharma Medica ぶどう膜炎におけるTNF阻害薬使用に伴う感染症リスク管理	

1. 著者名 岩田大樹、南場研一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 324
3. 書名 眼科 2019年3月号(61巻3号) ぶどう膜炎に対する生物製剤の応用	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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