

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09975

研究課題名(和文) ベーチェット病発症原因としての口腔内細菌と疾患関連遺伝子の検討

研究課題名(英文) Analysis of oral bacterial flora and disease-related genes in the pathogenesis of Behcet's disease

研究代表者

北市 伸義 (KITAICHI, Nobuyoshi)

北海道医療大学・予防医療科学センター・教授

研究者番号：40431366

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：モンゴル国でのベーチェット病の臨床像の特徴と口腔内細菌叢の特徴の2本の英文原著論文の成果を得た。臨床像は他国と比較して大きな違いはないが、鼻粘膜潰瘍が多くみられ、中央アジア地域に共通する特徴が更なる検討が必要。口腔内細菌叢では Akkermansia 属が減少していた。ヨルダン・ハシミテ王国のサンプルは、新型コロナウイルス感染症の拡大により、代替案として毛髪検体を収集して DNA を抽出、HLA タイピングを先行して進めている。日本人では、自己免疫疾患に関連する自己抗体がベーチェット病患者血液サンプルから特異的に検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベーチェット病多発地域はなぜシルクロード地域に偏在しているのか、臨床像は同一なのか、という問いに挑んだ。

地域性の理由の一つは遺伝要因であることはわかっているが、環境要因について日本とユーラシア大陸の国で調査したところ、口腔内細菌叢である菌種の減少が見られた。世界初の成果であるが、他の国でも同様の結果が出るのか更なる検討が必要。臨床像は各国ほぼ類似していたが、モンゴルでは鼻粘膜潰瘍が多くみられた。日本ではほとんど見られない症状のため、こちらも引き続き検討が必要。

研究成果の概要(英文)：We reported 2 original papers in English on the characteristics of the clinical features of Behcet's disease in Mongolia and on the characteristics of the oral microflora. The clinical features of Behcet's disease in Mongolia were not significantly different from those in other countries, but ulcers on the nasal mucosa were more common, and further investigation is needed to determine whether this is a common feature of the disease in the Central Asian region. In the oral flora, the genus Akkermansia was decreased. In Jordan, due to the spread of new coronavirus infection, hair samples were collected and DNA was extracted as an alternative, and HLA typing is being conducted in advance. In Japanese, autoantibodies associated with autoimmune diseases were specifically detected in blood samples from patients with Behcet's disease.

研究分野：眼科学

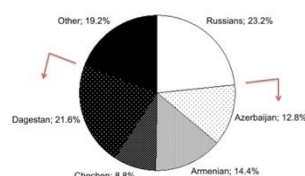
キーワード：ベーチェット病 口腔細菌叢 フローラ ユーラシア大陸

1. 研究開始当初の背景

地理的特徴と未調査地域：ベーチェット病はユーラシア大陸の北緯 30° から 45° の古代シルクロード沿いに多発する難治性疾患である。申請者らが行った大規模国際調査でもやはりその地域に多かったが、人種・民族により臨床像は異なる (Kitaichi N et al. *Br J Ophthalmol* 2007, Kitaichi N et al. *Br J Ophthalmol* 2009)。ただし、中央アジアやモンゴルなどは、現在も未調査地域であり、その地域での臨床像は不明である。

空白の未調査地域に挑む：申請者らは既にロシアでの本病臨床像を検討した。その結果、ロシアにも本病が存在するが白人は少なく、その多くがいずれもロシア国内人口のわずか 1% 程度にすぎないカフカス地方のトルコ系民族であった (Lennikov A, Kitaichi N et al. *Clin Rheumatol*, 2015、右図)。

ロシア患者の民族背景



白人ロシア人は 1/4 以下
半数以上 (57.6%) はアゼルバイジャン人、アルメニア人、
チェチェン人、ダゲスタン人などカフカス地方の民族

疾患感受性遺伝子：申請者らの研究チームの一大成果として遺伝的素因が解明された (Mizuki N, Kitaichi N et al. *Nat Genet.* 2010)。ゲノムワイド遺伝子関連解析 (GWAS) で HLA class I 領域 (*HLA-B*51* と *-A*26*)、*IL10*、*IL23R/IL12RB2* 領域が強く関連した。

しかしこれらの遺伝子は日本人の 10-15% が保有しており、直接の発症原因は別にあると考えられる。

< 学術的問い >

なぜ発症するのか？ なぜシルクロード地域にのみ多発するのか？

疾患感受性遺伝子は日本人とトルコ人などを中心とした研究で明らかになってきたが、発症の直接の原因は不明である。1990 年代前半、日本人患者少数例での検討で、口腔内で常在菌のひとつ *S. Sanguinis* の割合が増加し、かつ患者では全例が変異型であることが示された。cDNA もクローニングされ、95kD の蛋白をコードする遺伝子 (*bes-1*) が同定された。しかも患者血清中で変異型 *S. Sanguinis* の表面蛋白に対する自己抗体はベーチェット病でのみ上昇し (右下図、矢印) 疾患対照の原田病やサルコイドーシスでは上昇しない (Yokota K et al. *Microbiol Immunol* 1992)。口腔内細菌叢と発症との関連を示唆する重要な発見であったが、十分な症例数での解析は出来ず、そもそも当時の技術ではそれ以上の解析は困難であった。

疾患感受性遺伝子をもつ者が多数いるにもかかわらず、なぜ特定の患者だけが発症するのか、なぜ日本を含むシルクロード地域にだけ多発するのか、という問いに新たな切り口から挑戦する必要があると考えた。

2. 研究の目的

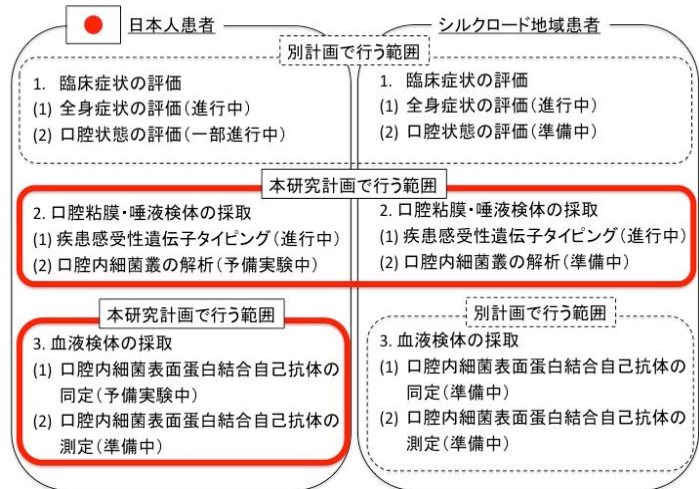
ベーチェット病の直接の「発症原因」を解明することを目的とする。特に口腔内細菌叢との関連に注目する。しかし、日本人だけを解析してもシルクロード地域に偏在する本病の真の原因に迫ることは出来ない。比較対象として中央アジア諸民族の患者でも検討する。

3. 研究の方法

研究の全体デザイン

本研究は、ミッション1：申請者らの患者診察による臨床症状の評価、歯科医による口腔状態の評価、ミッション2：口腔粘膜・唾液検体を採取して頬粘膜細胞からDNAを抽出し、遺伝子タイピングと口腔内細菌叢の分布を解析、ミッション3：血液を採取して口腔内細菌認識自己抗体の有無を検討し、同定し、さらに抗体量を測定することである。それぞれ日本人とシルクロード地域諸民族とで行うため、6つのミッションで構成される。今回の基盤研究(C)では日本人とシルクロード諸民族のミッション2、および日本人のミッション3の3つを検討する(右図太枠内)。

日本とシルクロード地域での研究計画の全体像



研究の具体的方法

(i) ユーラシア大陸内陸部諸国と共同研究体制構築、(ii) ベーチェット病現地調査・臨床像の比較検討、(iii) 患者検体採取、(iv) 患者遺伝子解析、(v) 口腔内細菌叢メタゲノム解析、(vi) 口腔内細菌表面蛋白自己抗体の解析、の順に研究を進める。

患者遺伝子検討

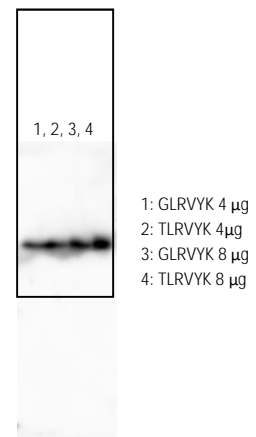
我々のGWASで得られた知見を元に *HLA-B*51*, *-A*26*, *IL10*, *IL23R/IL12RB2*, さらに *HLA-B*5101* と遺伝子相互作用する *ERAP (endoreticulum aminopeptidase) 1* を解析する。また、我々が関連を報告した *TLR4* は微生物認識に重要であり第9染色体で222個のアミノ酸をコードする。TaqMan PCR法で9つの一塩基多型(SNP)を設定して、有意な相関が得られた場合はダイレクトシーケンスを行う。

口腔内細菌叢メタゲノム解析

患者唾液検体からプライマー(515F-806R)を用いて16SrDNA V4領域を増幅し、イルミナ社MiSeqシーケンサーでシーケンスを行った。

患者血清中口腔内細菌自己抗体の検討

患者血清を採取し、口腔内細菌表面蛋白結合自己抗体の有無を検討した。我々はこれまで関連が示唆されてきた口腔内常在菌 *S. Sanguinis* の表面蛋白由来ペプチドおよびその相同ペプチドに対するWestern blotting評価系を独自に確立した(右図)。



4. 研究成果

ヨルダン・ハシミテ王国のサンプルは、新型コロナウイルス感染症の拡大により、代替案として毛髪検体を収集してDNAを抽出、HLAタイピングが進行中である。

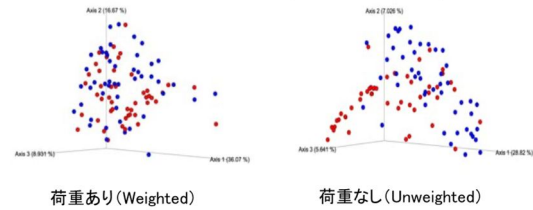
自己免疫疾患に関連する自己抗体がベーチェット病患者血液サンプルから特異的に検出されたが、他施設での検証を継続中である。

モンゴル国でのベーチェット病の臨床像の特徴と口腔内細菌叢の特徴の2本の英文原著論文の成果を得た。臨床像は他国と比較して大きな違いはないが、鼻粘膜潰瘍が多くみられ、中央アジア地域に共通する特徴が更なる検討が必要と考える。口腔内細菌叢では大きな成果が得られた。患者群と健常者群の間で分布の違いが検出され、特に

Akkermansia 属が減少していた(右図)。 *Akkermansia muciniphilia* は2004年に同定された新しい菌で、腸管内では1-4%を占めており、IL-10産生を誘導して上皮バリア機能強化に作用するとされる。クローン病や潰瘍性大腸炎の腸管内で減少しているとの報告があるが、口腔内での報告は初である。また、ベーチェット病でも初めての成果である。ベーチェット病の疾患関連遺伝子のひとつとして *IL-10* 遺伝子が明らかになっていることから、遺伝要因と環境要因に共通のキーワードが見つかったことになる。

モンゴル人の β 多様性解析

Balt J, Uehara O et al: Clin Exp Rheumatol 2020



UniFrac 距離解析では患者と健常者の群間で口腔内細菌叢の分布に有意差あり ($p < 0.01$)
Weighted: $p = 0.005$, Unweighted: $p = 0.001$

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Tajiri N, Kato T, Satoh M, Iizuka M, Taniguchi M, Kitaichi N, Iwabuchi K. | 4. 巻 203 |
| 2. 論文標題 The protective function of invariant natural killer T cells in the relapse of experimental autoimmune uveoretinitis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Exp Eye Res. | 6. 最初と最後の頁 108406 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2020.108406 | 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 Suzuki K, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ito T, Hase K, Kitaichi N, Ishida S | 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 Jpn J Ophthalmol. | 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 Suzuki K, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ito T, Hase K, Kitaichi N, Ishida S. | 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 2021年 |
| 3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol | 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 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 Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Ito T, Hase K, Suzuki K, Onozawa M, Kitaichi N, Ishida S. | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Clinical Features of Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Single-center Study. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis. | 6. 最初と最後の頁 69-75 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10010 | 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 Hashizume M, Aoki K, Ohno S, Kitaichi N, Yawata N, Gonzalez G, Nonaka H, Sato S, Takaoka A | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Disinfectant potential in inactivation of epidemic keratoconjunctivitis-related adenoviruses by potassium peroxymonosulfate. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Ophthalmol | 6. 最初と最後の頁 379-384 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1120672119891408. | 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 D, Namba K, Yamamoto T, Mizuuchi K, Saito W, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. | 4. 巻 11 |
| 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 Ocul Immunol Inflamm | 6. 最初と最後の頁 1-8 |
| 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 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 K, Namba K, Wada H, Tsuji H, Maeda A, Murata T, Otsuka R, Iwata D, Kanda A, Noda K, Kitaichi N, Seino K, Ishida S. | 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 Curr Eye Res. | 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 Balt J, Jamyantjav B, Jav S, Dandii Z, Ganbold C, Horie Y, Lenikov A, Zhang A, Uehara O, Ohno S, Kitaichi N. | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Clinical features of Behcet 's disease in Mongolia: A multicenter study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clin Rheumatol | 6. 最初と最後の頁 2697-2706 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-020-05019-1 | 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 Balt J, Uehara O, Abiko Y, Jamiyanjav B, Jav S, Nagasawa T, Mori M, Horie Y, Fujita M, Lennikov A, Ohta T, Hiraoka M, Iwata D, Namba K, Ohno S, Kitaichi N | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Alteration of oral flora in Mongolian patients with Behcet's disease: a multicentre study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clin Exp Rheumatol | 6. 最初と最後の頁 80-85 |
| 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 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Kase S, Namba K, Kanno-Okada H, Onozawa M, Hidaka D, Iwata D, Mizuuchi K, Fukuhara T, Fukuhara J, Kitaichi N, Matsuno Y, Ishida S | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Immunohistochemical and immunocytochemical analyses in patients with vitreoretinal lymphoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Ocul Immunol Inflamm | 6. 最初と最後の頁 147-155 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2018.1533984. | 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 Kosehira M, Machida N, Kitaichi N | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 A 12-week-long intake of bilberry extract (Vaccinium myrtillus L.) improved objective findings of ciliary muscle contraction of the eye: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison tria | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 pii: E600 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12030600 | 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 Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S | 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 Biochem Biophys Res Commun | 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 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 Machida N, Kosehira M, Kitaichi N | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Clinical Effects of Dietary Supplementation of Lutein with High Bio-Accessibility on Macular Pigment Optical Density and Contrast Sensitivity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Comparison Trial | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 2966 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12102966 | 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 Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behcet's disease: A nationwide survey | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Mod Rheumatol | 6. 最初と最後の頁 708-714 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1649103 | 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 Nakano S. et al | 4. 巻 213 |
| 2. 論文標題 Evaluation of a multiplex Strip PCR test for infectious uveitis: a prospective multi-center study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Am J Ophthalmol | 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 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 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 H, 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 Japan | 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 Toraya S, Uehara O, Hiraki D, Harada F, Neopane P, Morikawa T, Takai R, Yoshida K, Matsuoka H, Kitaichi N, Chiba I, Abiko Y | 4. 巻 108 |
| 2. 論文標題 Curcumin inhibits the expression of proinflammatory mediators and MMP-9 in gingival epithelial cells stimulated for a propped period with lipopolysaccharides derived from Porphyromonas gingivalis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Odontology | 6. 最初と最後の頁 16-24 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-019-00432-8 | 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 Balt J, Jamyanjav B, Jav S, Dandii Z, Ganbold C, Horie Y, Lennikov A, Uehara O, Ohno S, Kitaichi N. | 4. 巻 Epub |
| 2. 論文標題 Clinical features of Behcet's disease in Mongolia: a multicenter study. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clin Rheumato | 6. 最初と最後の頁 Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-020-05019-1 | 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 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 Epub |
| 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 Epub |
| 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 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 Kosehira Marie, Machida Naomichi, Kitaichi Nobuyoshi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 A 12-Week-Long Intake of Bilberry Extract (Vaccinium myrtillus L.) Improved Objective Findings of Ciliary Muscle Contraction of the Eye: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Comparison Trial | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 600 ~ 600 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12030600 | 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 Hashizume Mei, Aoki Koki, Ohno Shigeaki, Kitaichi Nobuyoshi, Yawata Nobuyo, Gonzalez Gabriel, Nonaka Hirotaka, Sato Seiichi, Takaoka Akinori | 4. 巻 Epub |
| 2. 論文標題 Disinfectant potential in inactivation of epidemic keratoconjunctivitis-related adenoviruses by potassium peroxymonosulfate | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Ophthalmology | 6. 最初と最後の頁 Epub |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1120672119891408 | 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 Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Modern Rheumatology | 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) 10.1080/14397595.2019.1649103 | 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 Toraya S, Uehara O, Hiraki D, Harada F, Neopane P, Morikawa T, Takai R, Yoshida K, Matsuoka H, Kitaichi N, Chiba I, Abiko Y. | 4. 巻 108(1) |
| 2. 論文標題 Curcumin inhibits the expression of proinflammatory mediators and MMP-9 in gingival epithelial cells stimulated for a prolonged period with lipopolysaccharides derived from Porphyromonas gingivalis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Odontology | 6. 最初と最後の頁 16-24 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-019-00432-8 | 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 Kase S, Namba K, Kanno-Okada H, Onozawa M, Hidaka D, Iwata D, Mizuuchi K, Fukuhara T, Fukuhara J, Kitaichi N, Matsuno Y, Ishida S. | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Immunohistochemical and Immunocytochemical Analyses in Patients with Vitreoretinal Lymphoma. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Ocul Immunol Inflamm | 6. 最初と最後の頁 147-155 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2018 | 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 Aoki Koki, Gonzalez Gabriel, Hinokuma Rikutarō, Yawata Nobuyo, Tsutsumi Masayuki, Ohno Shigeaki, Kitaichi Nobuyoshi | 4. 巻 95 |
| 2. 論文標題 Assessment of clinical signs associated with adenoviral epidemic keratoconjunctivitis cases in southern Japan between 2011 and 2014 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease | 6. 最初と最後の頁 114885 ~ 114885 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114885 | 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 Gonzalez Gabriel, Yawata Nobuyo, Aoki Koki, Kitaichi Nobuyoshi | 4. 巻 112 |
| 2. 論文標題 Challenges in management of epidemic keratoconjunctivitis with emerging recombinant human adenoviruses | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Virology | 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) 10.1016/j.jcv.2019.01.004 | 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 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 27 |
| 2. 論文標題 Association Study of ARMC9 Gene Variants with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation | 6. 最初と最後の頁 699 ~ 705 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2018.1523438 | 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 Tagawa Yoshiaki, Noda Kousuke, Ohguchi Takeshi, Tagawa Yoshitsugu, Ishida Susumu, Kitaichi Nobuyoshi | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Corneal hyperalgesia in patients with short tear film break-up time dry eye | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The Ocular Surface | 6. 最初と最後の頁 55 ~ 59 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2018.08.004 | 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 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 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 伊東崇子、北市伸義 | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 Behcet病. Vぶどう膜炎・眼内炎症・腫瘍性疾患. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 臨床眼科 | 6. 最初と最後の頁 262-265 |
| 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 大野重昭、岡田アナベルあやめ、後藤 浩、南場研一、北市伸義、有賀俊英、石原麻美、臼井嘉彦、大黒伸行、蕪城俊克、慶野 博、杉田 直、鈴木 潤、園田康平、堤 雅幸、中尾久美子、堀江幸弘、水木信久、八代成子、横井克俊 | 4. 巻 123 |
| 2. 論文標題 ぶどう膜炎診療ガイドライン | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日眼会誌 | 6. 最初と最後の頁 635-696 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 8件）

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 北市伸義 |
| 2. 発表標題 注目の話題 |
| 3. 学会等名 第4回北海道ぶどう膜炎連携フォーラム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北市伸義 |
| 2. 発表標題 ベーチェット病（シルクロード病）とシルクロード地域をつなぐ手がかりを探れ |
| 3. 学会等名 北海道眼炎症免疫セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北市伸義、Javzandulam Balt、Baasankhuu Jamyanjav、堀江幸弘、Anton Lennikov、大野重昭. |
| 2. 発表標題 多施設共同研究によるモンゴルのベーチェット病臨床像の解析 |
| 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 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 ベ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 北市伸義 |
| 2. 発表標題 アデノウイルス角結膜炎 |
| 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 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 北市伸義 |
| 2. 発表標題 老視に対する予防医学的介入の試み |
| 3. 学会等名 東京眼科サミット2020 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 北市伸義 |
| 2. 発表標題 ぶどう膜炎病態解明の歴史とこれからの展望 |
| 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 北市伸義、劉野 |
| 2. 発表標題 IkappaBキナーゼ (IKK) beta 阻害薬によるマウス実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) 軽症化の検討 |
| 3. 学会等名 日本応用酵素協会 第9回全身性炎症疾患の病因・病態の解明に関する研究発表会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ito T, Ishida S, Kitaichi N, Mizuudhi K, Namba K |
| 2. 発表標題 Glyceraldehyde - Derived Advanced Glycation End Products in Vitreous Fluid of Uveitis Patients |
| 3. 学会等名 34th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Ishida S. |
| 2. 発表標題 Diagnostic probability of cell block preparations in vitreoretinal lymphoma |
| 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 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 Kitaichi N. |
| 2. 発表標題 Treatment of ocular Behcet 's disease and its duration in Japan |
| 3. 学会等名 Global Ocular Inflammation Workshops (GOIW) 2019 (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 uveitis 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 Kitaichi N, Ito T. |
| 2. 発表標題 Behcet's disease. |
| 3. 学会等名 Special Lecture. King Abdulla Hospital & Faculty of Medicine, Jordan University of Science and Technology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kitaichi N, Ito T |
| 2. 発表標題 Behcet's disease |
| 3. 学会等名 pecial Lecture. Jordan Rheumatologists Association, Amman (招待講演) (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 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ダ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 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 橋爪芽衣、青木功喜、大野重昭、北市伸義、八幡信代、Gonzalez G、佐藤精一、高岡晃教. |
| 2. 発表標題 アデノウイルス迅速診断市販キットの感度比較 |
| 3. 学会等名 フォーサム2019京都 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊東崇子、酒井正人、山本(前田)万里、西村三恵、堀江幸弘、西平 順、石田 晋、北市伸義 |
| 2. 発表標題 緑茶の経口摂取による眼精疲労・調節機能への臨床効果 |
| 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 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 北市伸義 |
| 2. 発表標題 世界と日本のベーチェット病. 全世界におけるベーチェット病の現状とアダリムマブの最新の話題. |
| 3. 学会等名 第3回日本ベーチェット病学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 北市伸義 |
| 2. 発表標題 ぶどう膜炎診療ガイドラインのポイント概説. |
| 3. 学会等名 第10回北海道眼炎症免疫セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北市伸義 |
| 2. 発表標題 世界と日本のぶどう膜炎 -ペーチェット病を中心に- 特別講演 |
| 3. 学会等名 内科医・眼科医のためのぶどう膜炎診療連携セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北市伸義 |
| 2. 発表標題 世界のぶどう膜炎 -ペーチェット病を中心として- 特別講演 |
| 3. 学会等名 第136回青森眼科集談会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Kitaichi N, Namba K, Ohno S. | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 Springer | 5. 総ページ数 220 |
| 3. 書名 Inflammatory and Infectious Ocular Disorders | |

〔出願〕 計1件

| | | |
|--|-----------------------|------------------|
| 産業財産権の名称 ペーチェット病の診断を補助する方法および検査用キット | 発明者 長澤敏行、北市伸義、古市保志 | 権利者 学校法人東日本学園 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、国際特許 P19HS01W0 | 出願年 2019年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔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 | 南場 研一 (NAMBA Kenichi) (70333599) | 北海道大学・大学病院・講師 (10101) | |
| 研究分担者 | 長澤 敏行 (NAGASAWA Toshiyuki) (90262203) | 北海道医療大学・歯学部・教授 (30110) | |

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 |
|---------|---------|
| | |