

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09675

研究課題名(和文) 乳酸シャトル概念に基づく網膜・視神経変性疾患の病態解明と治療法の探索

研究課題名(英文) Understanding of mechanisms and exploration of treatment for neuroretinal degenerative disorder based on a lactate shuttle concept

研究代表者

中村 誠 (Nakamura, Makoto)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：80273788

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)：動物モデルにおいて、高眼圧ストレスは、網膜神経節細胞(RGC)のエネルギー基質である乳酸をアストロサイトからRGCへの輸送するための輸送体発現と相互作用を減弱させた。また、網膜内のグルタミン酸とグルコース濃度を非生理的レベルまで上昇させた。広義原発開放隅角緑内障(POAG)患者の血清と房水の乳酸濃度は、body mass indexと有意な正の相関を示したが、白内障群でそのような相関はなかった。これらの事実は、POAGではRGCのエネルギー基質である乳酸の輸送と代謝障害が生じている可能性があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障性視神経症は多因子疾患の、慢性進行性網膜神経節細胞とその軸索である視神経変性をきたす疾患である。眼圧下降以外には有効な治療法がないが、その原因は、病態の理解が進んでいないことにある。今回の研究者らの研究は、緑内障性視神経症を乳酸輸送・代謝障害という包括的なメカニズムでとらえうる可能性を提唱した。このことは内因性に乳酸産生亢進を促すこと緑内障性視神経症の発症・進行を抑制できる可能性を内在している。近未来に、未だ確立していない緑内障性視神経症の神経保護治療を開拓する礎となる画期的業績であると確信する。

研究成果の概要(英文)：In animal models, ocular hypertensive stress reduced expression and interaction of lactate transporters, which play a pivotal roles in astrocyte-to-neuron shuttle for lactate, the energy substrate of retinal ganglion cells. It increased concentrations of glutamate and glucose to unphysiological levels in retina. Serum and aqueous humor lactate concentrations were significantly correlated to body mass index in patients with primary open-angle glaucoma, while no such a correlation was found in cataract patients. These lines of evidence suggest that POAG may perturb transport and metabolism of lactate, the energy substrate of retinal ganglion cells.

研究分野：眼科

キーワード：緑内障性視神経症 乳酸シャトル モノカルボン酸輸送体 アクアポリン 網膜神経節細胞 アストロサイト

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障は視神経ならびに視神経を構成する軸索の細胞体である網膜神経節細胞(RGC)の進行性変性疾患である。RGCと視神経を不可逆的に障害する疾患は、他にも虚血性視神経症や外傷性視神経症、ならびに Leber 遺伝性視神経症を始めとする遺伝性視神経症などがある。緑内障が緩徐進行性であるのに対し、他の疾患は急性発症であるという違いはあるものの、病態が十分に解明されていない点、ならびに緑内障における眼圧下降治療以外、有効な治療法が存在しない点は共通している。病因は異なっているが、RGC死を抑制することができれば、少なくともその進行を止め、最良のシナリオでは一定の視機能回復を得られる可能性がある。

かつて嫌気代謝の老廃物と思われていた乳酸が、今では好氣的状況下でも持続的に形成され、乳酸産生細胞(組織)から消費細胞(組織)へ運ばれ、グルコースに代わる主要なエネルギー源として働くことが知られるようになった(Brooks, 2018; Mason, 2020)。その代表が、astrocyte-to-neuron lactate shuttle (ANLS)である。ANLSにおいては、中枢神経系で血中のグルコースはアストロサイトによりグルコース輸送体である GLUT1 を介して取り込まれ、解糖系によって乳酸に代謝された後、monocarboxylate transporter (MCT) 1 ないし 4 により細胞外に放出される。放出された乳酸を神経細胞が MCT2 によって取り込み、ピルビン酸へ転換した後、TCA 回路で酸化リン酸化を経て ATP 産生に利用すると考えられていた。

我々はこれまで、水チャンネル aquaporin (AQP)ファミリーの一つ AQP9 に着目して研究を進めてきた。なぜなら、AQP9 は aquaglyceroporin に属し、水ではなく、神経細胞のエネルギー基質である乳酸やピルビン酸を輸送するからである。そして、RGC 細胞体や網膜・視神経アストロサイトに発現すること(Naka, et al. 2010)、視神経挫滅や実験的高眼圧モデルにおいて RGC やアストロサイトでの AQP9 発現が減弱すること(Naka, et al, 2010; Miki, et al. 2013)、グルコースの代わりに乳酸を培地としても培養 RGC 細胞株は生存するが、siRNA により AQP9 発現を抑制すると細胞死が増加することを明らかにし(Akashi, et al. 2015)、AQP9 もまた乳酸輸送を介して RGC の生存に重要な役割を担っていることを報告してきた。さらに、最近我々は、RGC ならびに網膜アストロサイトでは、MCT1, 2, 4 が AQP9 と共発現すること、視神経挫滅は AQP9 の発現を低下させるのみならず、MCT1, 4 と AQP9 の乖離を引き起こすこと、RGC の MCT2 と AQP9 が共発現できない *Aqp9* ノックアウト(KO)マウスでは視神経挫滅による RGC 死が野生型マウスに比べて重篤化することを電気生理学的ならびに組織学的に証明した(Mori, et al. 2020)。すなわち、RGC の生存に ANLS が重要な役割を果たすのみならず、AQP9 と MCT が協調して ANLS を駆動していることを世界で初めて示していた。

近年の観察研究で経口血糖降下薬メトホルミン服用 2 型糖尿病患者は非服用患者に比し、有意に緑内障の発症率が低いことが報告されている(Lin, et al, 2015)。メトホルミンは糖新生を阻害するので、結果的に内因性に乳酸産生を高める。すなわち、もし緑内障性視神経症の発症や進行に網膜内ないし全身の乳酸輸送や代謝不全が関与しているなら、将来的にメトホルミンなどの内因性乳酸産生亢進薬の投与により、その発症や進行抑制とする理論的根拠となることがき たっされていたしかし、この課題にチャレンジした研究は未だ存在しなかった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、視神経挫滅モデルで我々が証明した AQP9 と MCT が協調する ANLS による RGC 神経保護作用が緑内障モデルでも成立するかを証明すること、およびヒト緑内障患者の血清・房水中の乳酸代謝に異常が生じていないかを検討することであった。

## 3. 研究の方法

野生型ならびに *Aqp9* KO マウスの前房内に粘弾性物質とマイクロビーズを注入して、慢性高眼圧モデルを作成する。緑内障自然発症モデルとしては DBA/2J マウスを用いる。眼圧は tonolab を用いて計測する。既報(業績 1)に準じて、MCT1, 2, 4, GLUT1, 3, AQP9 蛋白発現を免疫染色ならびに AQP9 抗体で免疫沈降後、Western blotting により、局在と発現量の変化を経時的に確認する。免疫染色時には発現細胞の同定を行うためマーカー抗体との共染色を行う。また逆行性 RGC 染色ないし TUBB3 染色を行い、組織学的な RGC 減少を追跡する。さらに、高眼圧モデル網膜の代謝物をガスクロマトグラフィ/質量分析によるメタボローム解析で検討した。

また、研究代表者らは糖尿病のない、50 歳以上の白内障患者と広義 POAG 患者、それぞれ 64 名ずつの血清と房水の乳酸濃度を比較する多機関共同研究を実施した。

## 4. 研究成果

視神経挫滅の既報(Mori, et al.)と合致して、慢性高眼圧は RGC 密度、RGC の AQP9 発現量、

網膜の AQP9 の総量を低下させるのみならず、網膜の AQP9 免疫沈降物内の、MCT1 量を低下させ、MCT2 量を増加させていた。免疫沈降物内の MCT4 量は変わらなかった (Murai, et al. 2023)。高眼圧により AQP9 発現量そのものは減っていたので、AQP9 に結合する MCT2 は大幅に増量し、MCT4 も増加していたと考えられる。すなわち、高眼圧を含むストレスに易反応性の AQP9 発現低下を代償して、グリア細胞の MCT4 と RGC の MCT2 の発現は上昇し、ANLS を維持しようとする生体反応が生じている可能性がある。

また、メタボローム解析により、対照において最も高い発現量を示した代謝物は、L-型 lactic acid であった。主成分分析により、対照、眼圧上昇 2 週ならびに 4 週で、それぞれ特徴的な代謝物集団を形成することが分かった (Arai-Okuda, et al. 2024)。階層化クラスター解析で、対照からの変化の程度で区分すると、個体間でばらつきはあるものの、群として見た場合、高眼圧期間の延長につれ、最も量が増加した代謝物がグルタミン酸 (L-型 glutamic acid) で、2 番目に増加したものがグルコースであった。乳酸、グルコース、グルタミン酸に注目して、分散分析を行うと、乳酸は一貫して高濃度を維持し、群間差はなかったのに対し、グルコースとグルタミン酸は高眼圧期間が延長するほど上昇し、4 週時点では、対照に比し、それぞれ、おおよそ 7 倍と 2.5 倍に増加していた。生理的には、脳実質グルコース濃度は血糖の半分以下に厳格に調節されていることが知られている。血糖が上昇すると、正常な脳内代謝レベルを維持するために、脳でのグルコース取り込みは有意に低下する。そして、グルコースを生理的濃度以上に上昇させると、脳実質内のグルタミン酸濃度も倍程度に上昇する。グルタミン酸は過剰になれば興奮性毒性により神経細胞死を誘導することは有名である。また、救急医療の世界では、外傷性脳障害時の高血糖や脳内高グルコース濃度は死亡率を上げることが知られている。その原因として、高血糖は、障害脳領域の酸性化、グルコース・ナトリウム交換の増加、ミトコンドリア断片化の増加、炎症反応の増加、最終糖化物 (advanced glycation end-products, AGEs) の形成増加、グルコースが誘導する ROS 過剰産生、血管内皮細胞での protein kinase C 活性化等を引き起こすからと考えられている。したがって、ストレス環境下に置かれた脳組織 (これは RGC も含む) ではグルコースへの過剰依存が生じ、結果として糖毒性を招来すると言える。

ヒト検体を用いた多機関共同研究により、血清乳酸の中央値は、白内障患者で 7.3mg/dL (0.82mM)、POAG 患者で 7.2mg/dL (0.80mM) で、両群間に有意差はなかった (Mann-Whitney U test,  $P=0.63$ )。また房水乳酸の中央値は、それぞれ、53.0mg/dL (5.91mM) と 52.4mg/dL (5.87mM) で、やはり両者に有意差はなかった ( $P=0.80$ ) (Arai-Okuda, et al. 2024)。教科書には、角膜や水晶体でグルコースが消費され、その老廃物として乳酸が排出されるため、房水グルコース濃度は低く、乳酸濃度は高いと記載されている。しかしながら、濃度勾配依存的な MCT や AQP は前眼部にも発現しているのも、もし、乳酸が単なる老廃物であるならば、こうした輸送体・チャネルを介して乳酸は速やかに前房や眼内から全身循環へと排出されるであろう。高グルコースの毒性的側面ならびに乳酸のエネルギー基質や後述するようなシグナル伝達分子としての重要な生理的役割を考えれば、房水内の低糖・高乳酸濃度は、生理的条件として生体が合目的的に維持していると考えべきである。

さらに、単変量ならびに多変量回帰分析において、血清ならびに房水の乳酸濃度は、POAG 患者では body mass index (BMI) と有意な相関を示し、BMI が高値なほど乳酸濃度が高く、低値だと低かった (Arai-Okuda, et al. 2024)。これに対して、白内障患者ではそうした相関性はなく、BMI に関わらず、乳酸値はほぼ一定のレンジ内に分布した。近年の疫学研究で BMI と緑内障に正の相関があるとする報告が増えている。つまり、太りすぎても痩せすぎても緑内障のリスクは高まるとされる。しかし、肥満や痩せが緑内障に及ぼす影響のメカニズムはよくわかっていない。上述の通り、乳酸は非常に重要なエネルギー基質であり、急性ストレスではそう簡単に濃度が変化することなく、眼内ではヒトでも高濃度で維持されている。すなわち恒常性が維持 (ホメオスターシス) されている。したがって、白内障患者の安静時血清・房水中の乳酸が BMI に関わらず一定範囲に維持されているのは、白内障患者で乳酸ホメオスターシスが保たれていることを意味しているであろう。年、ホメオスターシスの延長線上の概念として、allostasis があり、これは、身体的、心理的、環境的ストレスに反応して、強力なエネルギー依存性の適合反応によって、安定性を維持しようとする生体反応であると考えられている。POAG 患者で BMI 依存性の乳酸濃度変動があることは、POAG 患者は乳酸代謝の生理的なホメオスターシスが崩れ、allostatic な過重負荷状態に置かれていることを反映している。さらに重要な点は、POAG 患者の BMI 依存性乳酸変動が房水内のみならず血清にもみられたところにあり、これは、乳酸代謝 allostasis は眼局所のみならず全身に及んでいることを意味する。

緑内障性視神経症発症には様々な暴露因子と潜在機序が関与するが、こうした多様な背景因子と緑内障性視神経症の関連を一元的に説明することはこれまで困難であった。ANLS と乳酸輸送の RGC 生存と機能維持という乳酸シャトルの概念で緑内障性視神経症の発症機転を捉えれば、その理解が容易になるだけでなく、drug-repositioning による、医療経済上持続可能な治療戦略の開拓する理論的根拠となると考える。

#### 代表関連論文

1. Murai Y, Mori S, Okuda M, et al. Effects of elevated intraocular pressure on retinal ganglion cell density and expression and interaction of retinal aquaporin 9 and monocarboxylate

transporters. *Ophthalmic Res* **66**:1222-1229, 2023.

2. Arai-Okuda M, Murai Y, Maeda H, et al. Potentially compromised systemic and local lactate metabolic balance in glaucoma, which could increase retinal glucose and glutamate concentrations. *Sci Rep* **14**:3683, 2024.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Takano F, Mori S, Okuda M, Murai Y, Ueda K, Sakamoto M, Kurimoto T, Yamada-Nakanishi Y, Nakamura M	4. 巻 260
2. 論文標題 Risk of surgical failure and hemorrhagic complications associated with antithrombotic medication in glaucoma surgery.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 3607-3615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-022-05719-1	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 Okuda M, Mori S, Takano F, Murai Y, Ueda K, Sakamoto M, Kurimoto T, Yamada-Nakanishi Y, Nakamura M	4. 巻 100
2. 論文標題 Association of the prolonged use of anti-glaucoma medications with the surgical failure of ab interno microhook trabeculotomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 e1209-e1215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aos.15090	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 Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, Yamagami A, Ishikawa H, Chuman H, Ishikawa H, Ikeda Y, Sakamoto T, Nakamura M	4. 巻 17
2. 論文標題 Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis	6. 最初と最後の頁 319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13023-022-02478-4	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 -
1. 著者名 Mori S, Tanito M, Shoji N, Yokoyama Y, Kameda T, Shoji T, Mizoue S, Saito Y, Ishida K, Ueda T, Nakamura M; TramTrac Study Group,	4. 巻 5
2. 論文標題 Noninferiority of microhook to Trabectome: Trabectome versus ab interno microhook trabeculotomy comparative study (Tram Trac Study)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmol Glaucoma	6. 最初と最後の頁 452-461
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ogla.2021.11.005	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 盛崇太郎、栗本拓治、前田秀高、中村 誠	4. 巻 14
2. 論文標題 フマル酸モノメチルによる視神経挫滅後の網膜神経節細胞に対する視神経保護効果	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 眼科臨床紀要	6. 最初と最後の頁 437-441
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 Ueda K, Kurimoto T, Takano F, Murai Y, Mori S, Sakamoto M, Nagai T, Yamada-Nakanishi Y, Nakamura M	4. 巻 11
2. 論文標題 Protocol to test the efficiency and safety of frequent applications of skin electrical stimulation for Leber hereditary optic neuropathy: a single-arm, open-label, non-randomised prospective study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e048814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ bmjopen-2021-048814	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 Mori S, Kurimoto T, Maeda H, Nakamura M	4. 巻 22
2. 論文標題 Dimethyl fumarate promotes the survival of retinal ganglion cells after optic nerve injury, possibly through the Nrf2/HO-1 pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010297	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 Arai-Okuda M, Murai Y, Maeda H, Kanamori A, Miki T, Naito T, Sugihara K, Kono M, Tanito M, Onoe H, Hirooka K, Kiuchi Y, Shinohara M, Kusuhara S, Mori S, Ueda K, Sakamoto M, Yamada-Nakanishi Y, Nakamura M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Potentially compromised systemic and local lactate metabolic balance in glaucoma, which could increase retinal glucose and glutamate concentrations	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-54383-4	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 -

1. 著者名 Akatani R, Chihara N, Koto S, Mori S, Kurimoto T, Nakamura M, Tachibana H, Otsuka Y, Ueda T, Omori T, Sekiguchi K, Matsumoto R.	4. 巻 1
2. 論文標題 Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for steroid reduction in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Immunol Med	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) 10.1080/25785826.2024.2304364	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 Miura G, Fujiwara T, Ozawa Y, Shiko Y, Kawasaki Y, Nizawa T, Tatsumi T, Kurimoto T, Mori S, Nakamura M, Hanaoka H, Baba T, Yamamoto S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Efficacy and safety of transdermal electrical stimulation in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioelectron Med	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s42234-023-00125-2	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 Okuda-Arai M, Mori S, Takano F, Ueda K, Sakamoto M, Yamada-Nakanishi Y, Nakamura M.	4. 巻 102
2. 論文標題 Impact of glaucoma medications on subsequent Schlemm's canal surgery outcome: Cox proportional hazard model and propensity score-matched analysis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 e178-e184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.15750	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 Okuda M, Mori S, Ueda K, Sakamoto M, Kusuhara S, Yamada-Nakanishi Y, Nakamura M.	4. 巻 261
2. 論文標題 Favorable effect of ripasudil use on surgical outcomes of microhook ab interno trabeculotomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 2603-2610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-023-06040-1	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 Miura G, Fujiwara T, Iwase T, Ozawa Y, Shiko Y, Kawasaki Y, Nizawa T, Tatsumi T, Baba T, Kurimoto T, Mori S, Nakamura M, Hanaoka H, Yamamoto S.	4. 巻 18
2. 論文標題 Exploratory clinical trial to evaluate the efficacy and safety of transdermal electrical stimulation in patients with central retinal artery occlusion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0282003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0282003	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 Murai Y, Mori S, Okuda M, Kusahara S, Kurimoto T, Nakamura M.	4. 巻 66
2. 論文標題 Effects of Elevated Intraocular Pressure on Retinal Ganglion Cell Density and Expression and Interaction of Retinal Aquaporin 9 and Monocarboxylate Transporters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ophthalmic Res	6. 最初と最後の頁 1222-1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000533497	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 Inatani M, Orii Y, Iwasaki K, Arimura S, Sunagawa H, Shiokawa M, Inoue K, Sakono T, Sakono T, Kuwamura R, Yoshida A, Oi J, Kuwayama Y, Kano K, Kido N, Matsuyama A, Ozaki M, Abe H, Inoue C, Nakagawa S, Musashi K, Kanamori A, Murai Y, Mori S, Ueda K, Kurimoto T, Yamada-Nakanishi Y, Nakamura M, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Randomized Multicenter Clinical Trial Comparing 0.1% Brimonidine/0.5% Timolol Versus 1% Dorzolamide/0.5% Timolol as Adjuncts to Prostaglandin Analogues: Aibeta Crossover Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Adv Ther	6. 最初と最後の頁 4074-4092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-023-02589-9	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 Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, Yamagami A, Ishikawa H, Chuman H, Ishikawa H, Ikeda Y, Sakamoto T, Nakamura M	4. 巻 17
2. 論文標題 Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis	6. 最初と最後の頁 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-022-02478-4	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kyung Woo Kim, Sentaro Kusuhara, Atsuko Katsuyama-Yoshikawa, Sho Nobuyoshi, Megumi Kitamura, Sotaro Mori, Noriyuki Sotani, Makoto Nakamura
2. 発表標題 Changes in gene expression profiling and phenotype in aged multidrug resistance protein4-deficient mouse retina
3. 学会等名 ARVO 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 誠
2. 発表標題 緑内障性視神経症は第4の糖尿病か？
3. 学会等名 第35回日本緑内障学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒井実奈、高野史生、盛崇太郎、上田香織、坂本麻里、中西裕子、金森章泰、前田秀高、中村 誠ほか
2. 発表標題 原発開放隅角緑内障と血清・前房水乳酸濃度の関連についての検討
3. 学会等名 第35回日本緑内障学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒井実奈、上田香織、栗本拓治、楠原仙太郎、中村 誠ほか
2. 発表標題 AQP4免疫視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)モデルマウスの機能的変化についての検討
3. 学会等名 第61回日本神経眼科学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中村 誠	4. 発行年 2023年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 280
3. 書名 ミトコンドリア病診療マニュアル2023	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 相対的求心路瞳孔障害の判定方法、判定装置、および判定プログラム	発明者 中村 誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-197399	出願年 2022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	楠原 仙太郎 (Kusuhara Sentaro) (40437463)	神戸大学・医学研究科・講師  (14501)	
研究分担者	栗本 拓治 (Kurimoto Takuji) (50388815)	神戸大学・医学研究科・助教  (14501)	
研究分担者	上田 香織 (Ueda Kaori) (70792232)	神戸大学・医学部附属病院・助教  (14501)	

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