

20000584

厚生科学研究研究費補助金

感覚器障害及び免疫アレルギー研究事業

網膜色素変性の遺伝子解析と保護因子の  
遺伝子導入による治療法の開発

平成12年度 総括研究報告書

主任研究者 玉 井 信

平成13 (2001) 年4月

厚生科学研究研究費補助金

感覚器障害及び免疫アレルギー研究事業

網膜色素変性の遺伝子解析と保護因子の  
遺伝子導入による治療法の開発

平成12年度 総括研究報告書

主任研究者 玉 井 信

平成13 (2001) 年4月

# 目 次

## I. 総括研究報告

網膜色素変性の遺伝子解析と保護因子の遺伝子導入による治療法の開発

## II. 分担研究報告

な し

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I. 総括研究報告書

## 網膜色素変性の遺伝子解析と保護因子の遺伝子導入による治療法の開発

主任研究者 玉井 信

### 研究要旨

厚生省特定疾患である網膜色素変性症、視神経萎縮、また、加齢性黄斑変性症は高齢化社会の進行とともに急増傾向にあるが、有効な治療法は確立されていない。網膜色素変性症は、近年、遺伝子技術の進歩により様々な原因遺伝子の同定が進んでいるにもかかわらず、有効な治療法はなく、経過観察が行われているのみである。これらの症例に対し、神経細胞保護効果を有する遺伝子を導入した細胞の移植、正常な遺伝子を導入することが唯一の治療法と考えられる。これらの疾患モデル動物を用いた研究では、塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)などの増殖因子の遺伝子導入により、視細胞の変性を抑制できることが確認されている。このような背景から、臨床応用可能な遺伝子導入技術の確立は、これらの疾患に対する有効な治療法となり得ると考えられる。失明の可能性が考えられる患者の現在の視力を維持、または回復する治療法は最も患者自身が期待していることで、臨床応用可能な遺伝子導入技術の開発により、充分達成可能であると考えられる。

我々はこれまでに加齢黄斑変性症に対し、日本における特殊性も考慮し、移植免疫を避ける意味からも非自己の網膜色素上皮ではなく、自己の虹彩色素細胞の移植をすでに実施している。このように正式に倫理委員会の承認の基に、虹彩色素上皮細胞移植を実施している研究機関は国内では当教室のみで、45名の患者の移植手術を施行し、経過観察を行っている。これらの経験をもとに、更に重篤な視機能障害を来す網膜色素変性症に対し、臨床応用可能な遺伝子導入技術の開発することは、21世紀に向かって画期的な治療法であり、日本のみでなく全世界的な視覚障害者の新たな救済の道を開くこととなる。特に網膜色素変性症は厚生省から難病に指定された遺伝性疾患で失明にいたる患者は全国に25,000-30,000人、全世界では150万人と推定されている。これらの患者に根本的な治療法となり得ることがこの研究の最も大きな意義である。

### A. 研究目的

網膜色素変性は進行性の夜盲、視野狭窄、視力低下を主症状とする疾患で、有病率は、人口10万人に対して、12.5人から36.8人と推定されている。また失明原因の上位に位置する疾患で、先天盲の第1位を占めている。本疾患に対し有効な治療法を講ずることは失明対策上重要である。近年の分子遺伝学の進歩により従来全く原因が不明であった本疾患の遺伝子レベルでの異常が徐々にではあるが明らかになってきている。当教室では世界で初めてペリフェリン/RDS遺伝子コドン244の2つの変異、コドン184およびコドン200の変異が明らかしたほか、同遺伝子コドン172の変異、ロドプシン遺伝子コドン347の変異および第19染色体長腕に連鎖する本疾患家系が検出され、本疾患の遺伝的異質性の理解、遺伝子レベルでの病因の解明に貢献してきた。我々は網膜色素変性症、加齢黄斑変性症患者の極低視力を客観的に評価するための機器を新たに開発(特許申請中)しており、このように原因遺伝子の究明、移植技術

の開発、効果判定機器の開発を終え、今後は原因遺伝子に対して正常な遺伝子を導入する、あるいは網膜変性を保護する遺伝子を導入した細胞を移植するなどの遺伝子導入技術を用いた治療が必要と考えられる。以上のことから、本研究では網膜色素変性の原因遺伝子の解明と遺伝子導入による変性阻止を目的とする。

具体的には臨床応用のための遺伝子導入法と遺伝子導入による細胞機能の変化および副作用に関する研究を行う。現在、臨床上で遺伝子治療に用いられているベクターは、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルスが主要なものであるが、それぞれのベクターには長所と短所があり、目的に適したベクターを選択することは非常に重要である。我々は日本での臨床応用の可能性を考慮し、アデノウイルスをベクターとして用いることとした。その根拠として、遺伝子治療の対象疾患が致死的な病気でないことから安全性の高いベクターを選択する必要があったためである。レトロウイルス、アデノ随伴ウイルスは染色体DNAに導入遺伝子が組み込まれるため、挿入部位によっては重篤な副作用を示す可能性がある。それに対してアデノウイルスは核内にエピソームとして存在するため、挿入変異を起こす可能性はない。アデノウイルスを用いることの問題点は、導入遺伝子の発現期間が短いこと、そして副作用としてウイルス粒子の全身への伝播による炎症反応が報告されていることである。そこで、アデノウイルスベクターによる遺伝子導入法とその発現期間の検討、6. アデノウイルスの全身への副作用、について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

我々の研究計画は、最終的に網膜色素変性症を遺伝子導入虹彩色素細胞（IPE）を移植することによって治療することである。その1は臨床応用に向けウイルスベクターを用いて培養虹彩色素上皮細胞に目的の遺伝子を導入する技術を確認すること、その2としてウイルスベクターによって遺伝子導入した細胞の移植効果の確認、そして最終的にはサルを用いてウイルスベクターの副作用の検討を行うことである。

本年度は

- 1) ラット IPE に対して、視細胞変性に抑制効果を持つことが確認されているBDNF、CNTF、axokine cDNAをウイルスベクターを用いて導入し、培養下での導入遺伝子の発現をRT-PCRで調べた。

まず、それぞれの目的遺伝子を含むベクター作製を行った。コスミドベクターにBDNF、CNTF、axokine cDNAをライゲーションし、正方向に導入されたクローンを単離した。その後、導入されたcDNAの配列はシーケンスを行い、その配列を確認した。調整したコスミドをリン酸カルシウム法にて293細胞に感染させ、ウイルス粒子を調製した。調製したウイルス液は定法に従い、ウイルス力価を測定し、培養虹彩色素上皮細胞（IPE）への感染はMultiplicity of infection (MOI)20で感染させた。感染させたIPEは経時的にRNAを抽出し、半定量的PCRにより、導入した遺伝子の発現を調べた。また、タンパクの発現はウエスタンブロッティングにより調べた。以下、BDNF、CNTF、axokineを導入したアデノウイルスベクターをそれぞれ、Ad-BDNF, Ad-CNTF, Ad-axokine と

表す。

2) 導入遺伝子の恒常的な発現の細胞機能に及ぼす影響について、視細胞外節の貪食能を指標として調べた。この研究には、プラスミドベクターを用いた。その理由として、プラスミドベクターを用いて目的遺伝子を導入した場合、ジェネティシンにより遺伝子導入細胞のみを得ることが出来るためである。ウイルスベクターによる導入では、その都度、導入効率が問題となり、導入遺伝子の効果を判定することが難しいと考えたため、プラスミドベクターを用いた。

BDNF遺伝子を導入した培養IPEに、牛眼より分離した視細胞外節を蛍光標識し、これを培養IPEに添加し、添加20時間後に蛍光顕微鏡写真を撮影し、蛍光を取り込んだ面積を測定することにより、貪食能を評価した。

3) DNAマイクロアレイを用いて、ウイルスベクターによる遺伝子導入による他の遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。

培養IPEにウイルスベクターを用いて、BDNF遺伝子を導入し、導入後、total RNAを抽出し、マイクロアレイに用いた。コントロールとして $\beta$ ガラクトシダーゼ遺伝子を導入したIPEを用いた。

以上の研究に加えて、

4) 色素変性の新規原因遺伝子を探索するために、色素変性患者の遺伝子解析を行った。

## C. 研究結果

培養ラットIPEにアデノウイルスをベクターとして用いて、遺伝子導入を行ったところ、導入遺伝子の発現は導入後、3日をピークに約2週間認められた。その発現量はmRNAレベルでコントロール細胞の約20倍、また、培養上清中のタンパクについて見ると、その量は2週間の培養で2000倍にも上昇した。これらの細胞からmRNAを抽出し、マイクロアレイシステムを用いて他のサイトカイン遺伝子の発現変化を調べた。その結果、遺伝子導入によって遺伝子の発現パターンが変化することが明らかとなった。どのような遺伝子が増加するかは現在、詳細に解析中であるが、導入する遺伝子によってもそのパターンは様々であった。

遺伝子導入IPEの視細胞変性阻止効果についても、培養細胞を用いて検討した。今回実験に用いた視細胞は、温度感受性SV40largeT抗原遺伝子を導入したラット網膜よりクローン化した視細胞である（特許申請中）。温度感受性プロモーターの導入により、この視細胞は33°Cの温度条件下では増殖するが、37°Cの培養条件下ではアポトーシスにより死に至るという特徴を持つ。まず、BDNF、CNTF、axokineおよびコントロールとしてGFPを培養ラットIPEに導入した。導入1日後に培地中の血清を除去した後、培養視細胞を共培養し、血清除去により誘導される細胞死に対する保護効果を検討した。その結果、遺伝子導入細胞では有意に視細胞の細胞死が抑制された。

恒常的な導入遺伝子の発現による細胞機能の変化について、視細胞外節の貪食能を指標として検討し

た結果、BDNF遺伝子導入IPEで顕著な貪食能の亢進が認められた。さらにこの貪食能亢進のメカニズムを調べるため、細胞内シグナル伝達系の阻害剤を用いて若干の検討を加えた。BDNFの作用はチロシンキナーゼ型レセプターであるtrkBを介して発現することが知られている。一般にチロシンキナーゼ型レセプターはRas-MAPK系あるいはPI3K系シグナルを介することが報告されている。そこで貪食能の亢進が認められたBDNF導入IPEにおけるMAP Kinase inhibitorあるいはPI3K inhibitorを加え、これらのシグナル伝達系の貪食に及ぼす効果を検討した。その結果、BDNFによる貪食亢進作用はPI3K inhibitorの添加によって阻害された。以上のことから、BDNFによる貪食亢進の主要なシグナル伝達はPI3Kを介して発現していることが明らかとなった。

色素変性の新規原因遺伝子の検索では、新たにFASCN2遺伝子の変異を見つけた。FASCN2の変異はこれまで報告がなく、今回の発見がはじめてである。海外での報告もないことから、日本人特有の変異である可能性も考えられる。

#### D. 考 察

今回の研究により、アデノウイルスベクターを用いることによって、目的遺伝子を効率よく培養IPEに導入できることが明らかとなった。BDNF遺伝子を導入された細胞は視細胞外節の貪食能の亢進が認められ、細胞自身の機能も変化することが分かった。また、マイクロアレイによる検討で導入遺伝子以外の遺伝子発現も二次的に変化することが明らかとなり、この点については更なる検討が必要と思われる。

BDNFなどの神経栄養因子の導入は視細胞変性に対して保護作用を有することが報告されているがその詳細なメカニズムについては依然として不明のままである。古くからRCSラットの視細胞変性はRPEの貪食能の低下が原因と考えられており、実際貪食能の低下は視細胞変性を引き起こすことが知られている。今回、BDNF導入細胞により貪食能の亢進が観察され、BDNFの視細胞変性保護効果に貪食能亢進が関与している可能性も考えられる。

#### E. 結 論

我々はBDNFを導入遺伝子の候補として検討してきた。BDNFは視細胞変性だけでなく、網膜神経節細胞に対しても保護的に働くことが知られている。しかし、これらの保護の詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されている。今後これらのことが明らかとなれば、網膜神経細胞保護に有用な因子として利用可能になると思われる。また、遺伝子導入法として、今回アデノウイルスベクターについて検討した結果、アデノウイルスベクターは、細胞に効率よく目的遺伝子を導入することができ、有用な遺伝子導入法であると考えられた。しかし、その発現の持続期間は約2週間と短く、また、アデノウイルスを用いた遺伝子導入では、全身感染の副作用が報告されていることから、今後、動物実験による副作用検討を行い、適切な遺伝子導入法を選択する必要があると思われる。

## II. 分担研究報告

なし

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### F. 研究発表

#### (1) 成果の発表

##### 1) 原著論文による発表

##### ア) 国内誌 (国内英論文誌を含む)

Yamashita A, Nakagawa Y and Tamai M: [A case of acute diffuse atrophy of retinal pigment epithelium]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2000;104:114-20.

Tomita H, Abe T and Tamai M: Ceramide-induced cell death in cultured rat retinal pigment epithelial cells. Tohoku J Exp Med 2000;190:223-9.

Sato M, Abe T and Tamai M: Analysis of the metallothionein gene in age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 2000;44:115-21.

Sato M, Abe T and Tamai M: [Expression of the varicella zoster virus thymidine kinase and cytokines in patients with acute retinal necrosis syndrome]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2000;104:354-62.

Sato M, Abe T and Tamai M: Expression of the Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase and Cytokines in Patients with Acute Retinal Necrosis Syndrome. Jpn J Ophthalmol 2000;44:693.

Ren G, Fuse N, Abe T and Tamai M: mRNA expression of proto-oncogenes and platelet-derived growth factor in proliferative vitreoretinal diseases. Jpn J Ophthalmol 2000;44:308-11.

Nishiyama T, Nishikawa S, Hiroshi, Tomita and Tamai M: Muller cells in the preconditioned retinal ischemic injury rat. Tohoku J Exp Med 2000;191:221-32.

Kimura N, Nishikawa S and Tamai M: Muller cells in developing rats with inherited retinal dystrophy. Tohoku J Exp Med 2000;191:157-66.

Kageyama T, Ishikawa A and Tamai M: Glutamate elevation in rabbit vitreous during transient ischemia-reperfusion. Jpn J Ophthalmol 2000;44:110-4.

Hamamatsu T, Nakagawa Y, Tamai M and Ito M: Visual processing in patients with macular hole. Tohoku J Exp Med 2000;190:249-60.

Fuse N, Suzuki T, Wada Y, Yoshida M, Shimura M, Abe T, Nakazawa M and Tamai M: Molecular genetic analysis of ABCR gene in Japanese dry form age-related



macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 2000;44:245-9.

Akasaka Y, Nishikawa S and Tamai M: Time course of the size of the dark area in macular holes by scanning laser ophthalmoscopy. Tohoku J Exp Med 2000;190:93-101.

Abe T, Yoshida M, Tomita H, Kano T, Sato M, Wada Y, Fuse N, Yamada T and Tamai M: Auto iris pigment epithelial cell transplantation in patients with age-related macular degeneration: short-term results. Tohoku J Exp Med 2000;191:7-20.

向精神薬の長期投与により発生したと考えられる水晶体、角膜混濁の一例 角田雅弘、阿部俊明、玉井信 臨眼54, 1589-1593, 2000

異なる経過を示した成人樹氷状網膜血管炎の3例 内藤章、阿部俊明、吉田まどか、野呂充、玉井信 臨眼54, pp1471-1476, 2000

脊髄小脳変性症の角膜内皮細胞密度と網膜電図の検討 山田教弘、阿部俊明、玉井信 臨眼54, 459-463, 2000

涙腺原発の粘表皮癌の一例 木村久里、阿部俊明、所敏宏、後藤邦彦、玉井信 臨眼54, 1339-1343, 2000

視神経乳頭サルコイドーシスと副腎皮質ステロイドの大量療法 横倉俊二、荒川明、神尾一憲、野呂充、玉井信 臨眼54, 1829-1835, 2000

1%および2%ピロカルピン点眼後のヒト毛様体厚変化の超音波生体顕微鏡による観察 荒川明、玉井信 眼薬理14, 27-29, 2000

桐沢型ぶどう膜炎のVZV thymidine kinase 各種サイトカインの眼内発現の検討 佐藤雅美、阿部俊明、玉井信 日眼会誌104, 354-362, 2000

急速に広範な網膜色素上皮萎縮を呈した1例 山下あさひ、中川陽一、玉井信 日眼学会誌104,114-120、2000

加齢黄斑変性に対する放射線療法の無作為前向き臨床試験 尾関年則、小椋祐一郎、玉井 信、吉田まどか、大黒 浩、中沢 満、湯沢美都子、小川 愛、小野浩一、市辺義章、堀田喜裕、万代道子、高橋寛二、石橋達朗、笹井啓資、辻 一郎 平成11年度厚生省研究報告書, 154-158, 2000

虚血と血清が血管内皮細胞増殖因子に及ぼす影響 阿部俊明、富田浩史、吉田まどか、鹿野哲也、玉井 信 平成11年度厚生省研究報告書, 128-130, 2000

網膜下自己虹彩色素上皮細胞移植術後患者に施行した術前後の意識調査 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、赤坂繁雄、玉井 信 平成11年度厚生省研究報告書, 195-199, 2000

加齢黄斑変性に対する網膜下自己虹彩移植術後の術後視機能経過 鹿野哲也、吉田まどか、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信 平成11年度厚生省研究報告書, 192-194, 2000

#### イ) 国外誌

Wada Y, Nakazawa M, Abe T and Tamai M: A new Leu253Arg mutation in the RP2

gene in a Japanese family with X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:290-3.

Wada Y, Abe T, Fuse N and Tamai M: A frequent 1085delC/insGAAG mutation in the RDH5 gene in Japanese patients with fundus albipunctatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1894-7.

Udono T, Yasumoto K, Takeda K, Amae S, Watanabe K, Saito H, Fuse N, Tachibana M, Takahashi K, Tamai M and Shibahara S: Structural organization of the human microphthalmia-associated transcription factor gene containing four alternative promoters. *Biochim Biophys Acta* 2000;1491:205-19.

Udono T, Totsune K, Takahashi K, Abe T, Sato M, Shibahara S and Tamai M: Increased expression of adrenomedullin mRNA in the tissues of intraocular and orbital tumors. *Am J Ophthalmol* 2000;129:555-6.

Udono T, Takahashi K, Nakayama M, Murakami O, Durlu Yk, Tamai M and Shibahara S: Adrenomedullin in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1962-70.

Shimura M, Yasuda K, Fuse N, Nakazawa M and Tamai M: Effective treatment with topical cyclosporin A of a patient with Cogan syndrome. *Ophthalmologica* 2000;214:429-32.

Arakawa A and Tamai M: Ultrasound biomicroscopic analysis of the human ciliary body after 1 and 2 % pilocarpine instillation. *Ophthalmologica* 2000;214:253-9.

Abe T, Sato M and Tamai M: Variable R1 region in varicella zoster virus in fulminant type of acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol* 2000;84:193-8.

Abe T, Tomita H, Kano T, Yoshida M, Ohashi T, Nakamura Y, Nishikawa S and Tamai M: Autologous iris pigment epithelial cell transplantation in monkey subretinal region. *Curr Eye Res* 2000;20:268-75.

Abe T, Tsuda T, Yoshida M, Wada Y, Kano T, Itoyama Y and Tamai M: Macular degeneration associated with aberrant expansion of trinucleotide repeat of the SCA7 gene in 2 Japanese families. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1415-21.

Macular degeneration associated with aberrant expansion of trinucleotide repeat of SCA7 gene in two Japanese families. Abe T., Tsuda T., Yoshida M., Wada Y., Itabashi T., Tamai M. *Arch Ophthalmol* 118, 1415-1421, 2000

## 2) 原著論文以外による発表 (レビュー等)

### ア) 国内誌 (国内英論文誌を含む)

黄斑浮腫の診療 網膜変性疾患と黄斑浮腫 阿部俊明 小椋祐一郎編, 眼科診療プラクティス59, 文光堂, 29, 2000

臨床と研究の接点「脊髄小脳変性症から学ぶもの」阿部俊明 神経眼科17, 348-352, 2000  
AMDの外科的治療と色素上皮移植 阿部俊明 中島章、玉井信ら編, 眼科診療Q&A, 六法出版社, 25, 2000

加齢黄斑変性に対する網膜色素上皮移植 阿部俊明 メディカルビュー社, 278-279, 2000  
黄斑部錐体の発達における特徴 西川真平 眼科診療Q&A, 六法出版社, 134-135, 2000

海外文献紹介 山口克宏 Diabetes Frontier 11, 772-773, 2000

海外文献紹介 山口克宏 Diabetes Frontier 11, 923, 2000

眼科感染症 山口克宏、玉井信 化学療法の領域16, S-2増刊号203-208, 2000

網膜色素変性による重度視力障害患者に対する視機能評価を目的とした新たな光覚測定装置の開発と臨床応用 中川陽一 平成11年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業 若手研究者奨励研究報

加齢黄斑変性：病態研究と治療法の新しい展開 玉井信 臨眼54,1664-1673, 2000

日本における網膜・視神経の移植研究の歩みと世界の現況 玉井信 日本の眼科71,13-16, 2000

眼科感染症. 山口克宏, 玉井信 化学療法の領域 16, S-2、203-208, 2000

アレスチン遺伝子異常による網膜変性(2) アレスチンとは 和田裕子、玉井信 臨眼54, 1656-1658, 2000

アレスチン遺伝子異常による網膜変性(3) 小口病2 和田裕子 中沢満 玉井信 臨眼54, 1767-1770, 2000

アレスチン遺伝子異常による網膜変性(4) 小口病3 和田裕子 中沢満 玉井信 臨眼54, 1885-1887, 2000

### イ) 国外誌

Lens epithelial changes and mutated gene expression in patients with myotonic dystrophy. Abe T., Sato M., Kuboki J., Kano T. and Tamai M. Review Series Neurology, 18-19, 2000

## 口頭発表

### 国内

Clinical experience of autologous iris pigment epithelium transplantation in submacular surgery for AMD. Makoto Tamai, Madoka Yoshida, Tetsuya Kano,

- Toshiaki Abe, Hiroshi Tomita 第10回日韓合同眼科学会, 米子, 2000
- Examination of the activity of choroidal neovascular membranes. Toshiaki Abe, Madoka Yoshida, Tetsuya Kano, Hiroshi Tomita, Masami Sato, Makoto Tamai. 第10回日韓合同眼科学会, 米子, 2000
- Macular changes and visual outcome of cultured auto iris pigment cells transplantation in age-related macular degeneration. Madoka Yoshida, Tetsuya Kano, Toshiaki Abe, Hiroshi Tomita, Makoto Tamai. 第10回日韓合同眼科学会, 米子, 2000
- The visual functions of cultured auto iris pigment epithelial cell transplantation in patients with age-related macular degeneration in short time periods. Tetsuya Kano, Madoka Yoshida, Toshiaki Abe, Hiroshi Tomita, Makoto Tamai. 第10回日韓合同眼科学会, 米子, 2000
- 虚血と血清が血管内皮細胞増殖因子に及ぼす影響の検討 阿部俊明、富田浩史、吉田まどか、鹿野哲也、佐藤雅美、玉井 信 第104回日本眼科学会, 京都, 2000
- 全視野刺激型光覚測定装置LoVE (Low Vision Evaluator) による重症網膜色素変性患者の視機能評価 中川陽一、山田翼、和田裕子、佐藤肇、館花裕子、玉井信 第104回日本眼科学会, 京都, 2000
- RDH5遺伝子1085delC/InsGAAG変異およびGly35Ser変異の臨床像の多様性 和田裕子、佐藤肇、川村后幸、阿部俊明、玉井 信 第104回日本眼科学会, 京都, 2000
- 加齢黄斑変性に対する網膜下自己虹彩色素細胞移植術後の画像変化 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信 第104回日本眼科学会、京都, 2000
- 網膜神経保護 富田浩史 第104回日本眼科学会, シンポジウム, 京都, 2000
- 加齢黄斑変性に対する網膜下自己虹彩移植術の術後視機能経過 鹿野哲也、吉田まどか、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信 第104回日本眼科学会, 京都, 2000
- 加齢黄斑変性の病態研究 阿部俊明 第38回北日本眼科学会 網脈絡膜萎縮・加齢黄斑変性研究班公開講演会, 仙台, 2000
- 小児外傷白内障の治療成績 武田宜之、所敏宏、野呂充、玉井信 第38回北日本眼科学会, 仙台, 2000
- HLA-B27陽性で格子状角膜変異症3A型の3家系 飯塚基史、和田裕子、野呂充、玉井信 第38回北日本眼科学会, 仙台, 2000
- HLA-B27陽性で網膜色素変性症を伴った1例 川村后幸、和田裕子、佐藤肇、玉井信 第38回北日本眼科学会, 仙台, 2000
- 出産後に両眼CMEを発症した1例 伊藤亜紀、吉田まどか、赤坂繁雄、野呂 充、玉井 信 第70回南東北眼科研究会, 山形, 2000
- 高圧酸素療法後に脳硬塞を発症した網膜動脈分枝閉鎖症の一例 川村后幸、田中友博、吉田まど

か、桑原創一郎 第71回南東北眼科研究会, 仙台, 2000

Systemic Lupus Erythematosus に合併したchoroidopathy の一例 志村雅彦、田中友博、阿部俊明、斉藤信一郎 第72回南東北眼科研究会, 福島, 2000

非典型的な網膜色素上皮裂孔を認めた一症例の画像所見 吉田まどか、鹿野哲也、板橋俊隆、中川陽一、阿部俊明 第72回南東北眼科研究会, 福島, 2000

著明な眼球突出を伴った頭蓋縫合早期癒合症の1例 野呂充、板橋俊隆、饗場智、堺武男、吉田康子、鈴木洋一、真田武彦、今井敬道、第54回日本臨床眼科学会, 東京, 2000

緑内障患者におけるLow Vision Evaluator (LoVE) とゴールドマン視野の相関性 神尾一憲、高野良真、館花裕子、中川陽一、玉井信 第54回日本臨床眼科学会, 東京, 2000

突発性黄斑円孔の走査レーザー検眼鏡と光学的干渉断層計による病態の評価 赤坂佳子、西川真平、玉井信 第54回日本臨床眼科学会, 東京, 2000

遺伝性網膜変性疾患の分子遺伝学的検討 特にvisual cycleとの関連について 和田裕子 第54回日本臨床眼科学会 シンポジウム, 東京, 2000

精神遅滞、小頭症及び杆体錐体ジストロフィーを呈する一家系 佐藤肇、和田裕子、川村后幸、涌沢亮介、阿部俊明、玉井信 第54回日本臨床眼科学会, 東京, 2000

萎縮型加齢黄斑変性と診断した症例の特徴の検討 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、布施昇男、安田佳奈子、玉井 信 第54回日本臨床眼科学会, 東京, 2000

MRIが診断に有用であった眼窩血腫の一例 板橋俊隆、中川陽一、玉井信 第54回日本臨床眼科学会, 東京, 2000

Rep-1遺伝子Cys182stop変異を認めたコロイデレミアの一例 川村后幸、和田裕子、佐藤肇、玉井信 第54回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2000

加齢黄斑変性の外科的治療 「色素上皮移植」阿部俊明 第23回日本眼科手術学会シンポジウム, 名古屋, 2000

黄斑部とミュラー細胞 西川真平 第23回日本眼科手術学会, 名古屋, 2000

強角膜全層移植を行った4例 所敏宏、佐藤雅美、布施昇男、野呂充、玉井信 第23回日本眼科手術学会, 名古屋, 2000

加齢黄斑変性に対する脈絡膜新生血管除去と網膜下自己虹彩色素細胞移植術の画像による評価 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信 第23回日本眼科手術学会, 名古屋, 2000

加齢黄斑変性に対する新生血管除去と網膜下自己虹彩移植術の術後視機能評価 鹿野哲也、吉田まどか、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信 第23回日本眼科手術学会, 名古屋, 2000

加齢黄斑変性に対する放射線療法の無作為前向き臨床試験 尾関年則、小椋祐一郎、玉井 信、吉田まどか、大黒 浩、中沢 満、湯沢美都子、小川 愛、小野浩一、市辺義章、堀田喜裕、万代道子、高橋寛二、石橋達朗、笹井啓資、辻 一郎 平成11年度厚生省班会議, 東京, 2000

虚血と血清が血管内皮細胞増殖因子に及ぼす影響 阿部俊明、富田浩史、吉田まどか、鹿野哲也、玉井 信 平成11年度厚生省班会議, 東京, 2000

網膜下自己虹彩色素上皮細胞移植術後患者に施行した術前後の意識調 吉田まどか、鹿野哲也、阿部俊明、赤坂繁雄、玉井 信 平成11年度厚生省班会議, 東京, 2000

加齢黄斑変性に対する網膜下自己虹彩移植術後の術後視機能経過 鹿野哲也、吉田まどか、阿部俊明、富田浩史、赤坂繁雄、玉井 信 平成11年度, 厚生省班会議, 東京, 2000

全視野刺激型光覚測定装置LoVE (Low Vision Evaluator) による重症網膜色素変性患者の視機能評価 中川陽一、山田翼、和田裕子、佐藤肇、館花裕子、玉井信 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班班会議, 東京, 2000

Low Vision Evaluator (LoVE) を用いた網膜色素変性症の視機能評価 中川陽一、和田裕子 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班班会議, 仙台, 2000

LoVEによる多施設研究の中間報告 板橋俊隆、中川陽一、和田裕子 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班 班会議, 仙台, 2000

加齢黄斑変性の治療戦略 「色素上皮移植」阿部俊明 第39回日本網膜硝子体学会シンポジウム, 神戸, 2000

LoVE (Low Vision Evaluator)による新たな視機能評価の試み 中川陽一、山田翼、和田裕子、玉井信 科学技術振興調整費による目標達成型脳科学研究『網膜神経回路網・視神経の再生における制御因子に関する研究』リエゾン会議・研究報告会, つくば, 2000

増殖糖尿病網膜症の硝子体手術後の角膜上皮障害に関与する因子について 荒川明、玉井信 第6回糖尿病眼学会, 札幌, 2000

## 海 外

Muller cells in the human foveal region. Nishikawa S., Tamai M. ARVO 2000

Grading of low vision in retinitis pigmentosa Nakagawa Y, Yamada T, Wada Y, and Tamai M. ARVO 2000

Macular changes and visual outcome of cultured auto iris pigment epithelial cell transplantation in age-related macular degeneration. M. Yoshida, T. Kano, T. Abe, H. Tomita, S. Akasaka, and M. Tamai. ARVO 2000

The visual functions of cultured auto iris pigment epithelial cell transplantation in patients with age-related macular degeneration in short time period. T. Kano., M. Yoshida, T. Abe., H. Tomita, S. Akasaka, and M. Tamai. ARVO 2000

Clinical variability of parents associated with gene mutations of visual cycle protein, arrestin RPE65 and RDH5 genes. Y. Wada, M. Nakazawa, T Abe, N Fuse, and M. Tamai. ARVO 2000

Molecular cloning and functional properties of Kir7.1, an inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel from the retinal pigment epithelium (RPE). Shimura M., Yuan Y., Campochiaro P., Zack D.J. and Hughes B. A. 15th Annual Department of Ophthalmology Research Day, 2000

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

20000584

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
P.5-12の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。



