

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

急性骨髄性白血病における白血病幹細胞の cytosine arabinoside 感受性に
及ぼす TNF α の作用の解析

分担研究者 宮内 潤 国立小児病院研究検査科長

研究要旨

白血病細胞集団を維持すると考えられる白血病幹細胞は、その増殖を造血因子に依存しており、細胞周期特異的に働く cytosine arabinoside (Ara-C)の効果は造血因子の増殖刺激作用によって増強される。Tumor necrosis factor α (TNF α)は IL-3 などの造血因子の作用を増強することから、AML の白血病幹細胞の Ara-C 感受性に及ぼす TNF α の作用を解析した。AML の白血病コロニー形成に対し、TNF α は IL-3 または GM-CSF との併用にてしばしば増強作用を示し、GM-CSF には抑制作用を示した。しかし白血病幹細胞の自己複製に対しては、TNF α は単独で常に抑制作用を示し、IL-3 との併用でも多くは抑制を示したが、1例で増強がみられた。白血病幹細胞の Ara-C 感受性に対して TNF α は、IL-3 との併用にて自己複製を増強した症例も含め、全例で感受性を低下させた。TNF α によって活性化される転写因子である NF- κ B の影響を、そのサブユニットである p65 と p50 に対するアンチセンス・オリゴヌクレオチド（以下各々 ASp65、ASp50）を作製し、その効果を解析したところ、AML の白血病細胞株では、ASp65 または ASp50 を TNF α に加えると Ara-C 感受性が有意に増強したが、患者検体では Ara-C 感受性は低下した。以上の結果から、TNF α は白血病幹細胞の Ara-C 感受性を細胞周期と無関係に調節すること、および NF- κ B(p65/p50 サブユニット)は apoptosis に対して抑制・誘導のいずれの作用も有することが示された。

A. 研究目的

白血病細胞集団は、つよい増殖能と自己複製能を有する白血病幹細胞によって維持されている。白血病幹細胞の自己複製は白血病患者の重要な予後因子であり、治療の標的といえる。造血因子の増殖刺激作用によって白血病幹細胞をより多く細胞周期に導入し、細胞周期特異的に働く cytosine arabinoside (Ara-C)の効果を増

強させる新戦略が検討されている。Tumor necrosis factor α (TNF α)は IL-3 などの造血因子の作用を増強することから、本研究では AML の白血病幹細胞の増殖、自己複製、Ara-C 感受性に及ぼす TNF α の作用を解析した。

B. 研究方法

メチルセルロースによるコロニー培養

および液体培養にて、白血病幹細胞の増殖と自己複製に及ぼす造血因子（G-CSF, GM-CSF, IL-3）と TNF α の単独ないし併用作用を検討した。また白血病幹細胞の Ara-C 感受性に及ぼす造血因子（IL-3）と TNF α の単独及び併用効果を検討した。

NF- κ B は TNF α のシグナル伝達系路で働く転写因子で、apoptosis 抑制に働く。TNF α 存在下における白血病幹細胞の Ara-C 感受性変化への NF- κ B の関与を調べるため、NF- κ B の主なサブユニットである p65 と p50 に対するアンチセンス・オリゴヌクレオチド（以下各々 ASp65、ASp50）を作製し、これを用いて NF- κ B の機能を阻害することによって、その効果を解析した。

C. 研究結果

AML 患者検体の白血病コロニー形成に対し、TNF α は IL-3 または GM-CSF との併用にてしばしば増強作用を示し、G-CSF には抑制作用を示した。しかし白血病幹細胞の自己複製に対しては、TNF α は単独で常に抑制作用を示し、IL-3 との併用でも多くは抑制を示したが、1 例で増強がみられた。

白血病幹細胞の Ara-C 感受性に対し、TNF α は多くの症例で感受性を低下させ、IL-3 との併用でも、増殖が増強された症例も含め、全例で感受性が低下した。AML の白血病細胞株では、ASp65 または ASp50 を TNF α に加えると、Ara-C 感受性は有意に増強した。一方患者検体では IL-3 の存在下で TNF α と ASp65 または ASp50 を加えると、いずれの症例でも Ara-C 感受性は低下した。細胞株と患者検体の間

の培養条件を統一するため、IL-3 の存在下で造血因子依存性の白血病細胞株に TNF α と ASp65 または ASp50 を添加しても、Ara-C 感受性はやはり増強した。一方 IL-3 非存在下で患者検体に TNF α と ASp65 または ASp50 を添加すると Ara-C 感受性は低下した。

…

D. 考察

TNF α は造血因子による増殖刺激作用を正または負に調節する作用を有することが示された。Ara-C は細胞周期にある細胞に選択的に作用することから、白血病幹細胞の Ara-C 感受性は細胞周期に関与するとされているが、TNF α による造血因子の増殖刺激作用の増強・抑制に関わらず、白血病幹細胞の Ara-C 感受性は常に低下したことから、TNF α は白血病幹細胞の細胞周期に無関係にその Ara-C 感受性に影響を与えるものと考えられた。

検討した骨髄性白血病細胞株 3 株はいずれも、IL-3 の存在下、非存在下のいずれにおいても、ASp65 および ASp50 の存在下で Ara-C 感受性は亢進した。この事実は、NF- κ B が一般に apoptosis を抑制するという過去のデータに一致する結果と考えられた。しかし患者検体の白血病幹細胞は逆に、ASp65、ASp50 の添加にて Ara-C 感受性がさらに低下したことから、NF- κ B は特定の条件下あるいは細胞種によっては、apoptosis を促進する場合があることが示唆された。

E. 結論

1) TNF α は白血病幹細胞の Ara-C に対する感受性を細胞周期と無関係に調節す

ることが明らかにされた。

2) NF- κ B(p65/p50 サブユニット)は apoptosis の抑制作用が広く知られるが、特定の条件下では apoptosis を促進する作用も有することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyauchi J: In vitro effects of interleukin-12 on the growth of blast progenitors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 15:1996-1998, 2001
- 2) Nakajima Y, Kawakubo K, Kuriyama Y, Miyauchi J, Ohyashiki K: A clustered dense body in a patient with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Haematologica* 86:109-110, 2001
- 3) Kumon K, Kobayashi H, Namiki T, Tsunematsu Y, Miyauchi J, Kikuta A, Horikoshi Y, Komada Y, Hatae Y, Eguchi H, Kaneko Y: Frequent increase of DNA copy number in the 2q24 chromosome region and its association with a poor outcome in hepatoblastoma: Cytogenetic and comparative genomic hybridization analysis. *Jpn J Cancer Res* 92:854-862, 2001
- 4) Noma M, Sekiguchi A, Chikada M, Ishizawa A, Miyauchi J, Okada R: Quantitative analysis of hypertrophy in cardiac chambers in cyanotic tetralogy of Fallot. *Jpn Heart J* 42:173-184, 2001
- 5) 宮内 潤: 最近注目される骨髄病変：
(1)小児の骨髄異形成症候群と慢性骨髄

増殖症. *病理と臨床* 19:1197-1201, 2001

- 6) 宮内 潤: 骨髄標本における特殊検査：(2)電子顕微鏡検査. *病理と臨床* 19:1079-1083, 2001
 - 7) 嶋寺伸一、佐伯守洋、中野美和子、黒田達夫、中目和彦、宮内 潤、正木英一：
Multifocal neuroblastoma が示唆された副腎および仙骨前神経節芽腫の1例. *日小外会誌* 37:305-310, 2001
- ### 2. 学会発表
- 1) 宮内 潤、伊藤千賀子、本名敏郎、他：
化学療法後に転移巣で褐色細胞に分化した神経芽腫の1剖検例. 第17回日本小児癌学会総会 (2001年12月5、6日、東京)
 - 2) 黒田達夫、中野美和子、宮内 潤、他：
当科における新生児神経芽腫の治療経験. 第17回日本小児癌学会総会 (2001年12月5、6日、東京)
 - 3) 森川信行、黒田達夫、宮内 潤、他：
A1 プロトコール(91)が有効であった Prader-Willi 症候群に合併した肝細胞癌の一例. 第17回日本小児癌学会総会 (2001年12月5、6日、東京)
 - 4) 正木英一、本名敏郎、宮内 潤、他：
骨軟部腫瘍の放射線治療. 第17回日本小児癌学会総会 (2001年12月5、6日、東京)
 - 5) 長山ハルナ、熊谷昌明、宮内 潤、他：
多発性骨転移を伴った小円形細胞型脂肪肉腫の4歳女児例. 第17回日本小児癌学会総会 (2001年12月5、6日、東京)

平成13年度 厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

小児がんの発生生物学的特性の解明と診断への応用に関する研究

分担研究報告書

小児がんの遺伝疫学的研究

分担研究者 谷村雅子(国立成育医療センター研究所成育社会医学研究部長)

研究要旨：若年出産の小児がんへの影響の有無、染色体異常や遺伝子突然変異への影響の有無を探ることを目的として、1985～1999年に診断された小児がん全国登録例における出生時の母の年齢を調べた。20歳未満の割合は、同時期の一般集団中の割合に比して、泌尿器系がん（2.3%）、交感神経系腫瘍（1.8%）、悪性リンパ腫（1.7%）で高率傾向であった。若年出産と小児がんとの関係について、生物学的ならびに社会学的観点からの詳細な調査が望まれる。

A. 研究目的

小児がんを引き起こす染色体の転座や遺伝子の突然変異、染色体不分離などが報告されているが、それらの変異を生じさせる要因は殆ど不明である。小児がんの治癒率は近年めざましく向上したものの、成人がんにおける喫煙対策やビタミン摂取の様な予防策は小児がんでは皆無に等しい。自ら不調を訴えることのできない乳幼児においては、早期発見にも限界があり、小児がんの予防が切望される。最近判明した極低出生体重児の肝芽腫リスクの上昇は、出生後の環境と宿主の未熟性の両者の相互作用による可能性が強まってきた。極低出生体重児の新生児期の環境暴露から半年から数年の短期間でがんが発生したことになる。小児がんの4割は0～2歳で発生するが、短期間で発生する可能性を考えると、妊娠前・胎児期・出生後の環境が大きく関与しているものがあるかも知れない。

小児がん全国登録票には、がん疫学者の故平山雄氏の提案で1985年から妊娠前・妊娠中の環境要因に関する設問が加えられた。質問が詳細なため記載の無い登録票も多いので登録資料だけから結論を導くことは難しいが、より高精度の調査の方向性の手がかりを得るために検討を開始した。

母の高齢出産はトリソミー型ダウン症候群など染色体不分離の危険率を高めるが転座には影響しないことが知られている。遺伝子の突然変異への影響の有無は解明されていない。他方、若年出産の染色体や遺伝子の変異への影響については調査報告がない。小児がんと出産年齢との関係については、ダウン症候群では白血病のリスクが高まるため、白血病の親の出産年齢の平均は確かに他の小児がんより高い。

わが国においては、出産年齢の高齢化傾向が続いているが、他方で若年出産の割合も増加している（図1）ことに鑑み、本年は、若年出産の小児がんへの影響の有無、染色体異常や遺伝子突然変異への影響の有無を探ることを目的として、若年出産と小児がんとの関係を小児がん全国登録資料を用いて調べた。

B. 研究方法

小児がん全国登録例中、1985～1999年に診断され、出生時の母の年齢が記載された小児がん12,850例中の、出生時の母の年齢が20歳未満の割合を同時期の一般集団中頻度（人口動態統計；厚生労働省大臣官房統計情報部編）と比較した。

（倫理面への配慮）

本登録は保護者のインフォームドコンセントを得られた症例を対象としており、個人情報の漏洩なきよう資料は施錠して保管し、発表は集計結果のみとした。

C. 結果

小児がん患児の出生時の母の年齢が20歳未満の割合を図2に示す。同時期の一般集団中の割合（0.93～1.55%）と較べると、小児がん全体では1.46%で差がないが、泌尿器系がん（2.29%）、交感神経系腫瘍（1.82%）、悪性リンパ腫（1.69%）で高率傾向であった（図2）。

神経芽腫は発生年齢により異なる型が含まれると考えられているので年齢群別に比較した（表1）。神経芽腫マスキング発見例が殆どを占め、自然治癒例など予後良好型が多い生後6月～11ヶ月診断例では1.03%と低い。遺伝子変

異が関与し予後不良型が多い1～4歳診断例では2.34%、5～14歳診断例では1.91%で、1～4歳診断例では一般集団より有意に高率であった。若年出産の染色体や遺伝子の損傷の可能性が考えられる。但し、神経芽腫発生年齢にかかわらず若年出産した母の喫煙率は3割を超える高率であった。

D. 考察

粗集計から若年出産と幾つかの小児がんとの関係の可能性が示された。若年出産が真に関係しているとしても、若年親には喫煙や妊娠中の不十分な健康管理など種々の問題を伴うことが少なくないので、配偶子、若年母胎、妊娠中の健康管理、出生後の環境問題のいずれが問題であるのかも含めて、詳細に調査する必要がある。

E. 結論

若年出産と遺伝子の突然変異との関係については調査報告がないが、若年出産の割合が幾つかの小児がんにおいては高い傾向がみられ、若年出産の生物学的あるいは社会的な影響の可能性も考えられる。詳細な調査が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, Higashigawa M, Tanimura M.

Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: Cohort study in 7 Prefectures in Japan. J Clinical Oncol, in press.

Matsubasa T, Uchino T, Karashima S, Kondo Y, Maruyama K, Tanimura M, Endo F.

Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8-OHdG. Free Radical Research 36: 189-193, 2002.

小児がん全国登録委員会

小児悪性新生物全国登録委員会報告-1998年度成績.

小児がん 38: 593-617, 2001.

2. 学会発表

谷村雅子, 上田一博, 福澤正洋, 松井一郎

小児がんの家族歴.

人類遺伝学会第46回大会, 大宮, 10月4日, 2001.

谷村雅子

低出生体重児の肝芽腫リスク -がん登録から原因究明研究へ-

公開・合同シンポジウム, 東京, 2月6日, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表1. 神経芽腫診断年齢別、若年出産の割合と喫煙率
(1985～1999年診断例)

神経芽腫 診断年齢	出生時の母年齢が 20歳未満の割合	20歳未満で出産した 母の喫煙率
0-5月	5/323	1.55%
6-11月	18/1746	1.03%
1-4歳	21/896	2.34%
5-14歳	7/367	1.91%

図1. 出産時の母の年齢が20歳未満の割合の
年次推移 (人口動態統計)

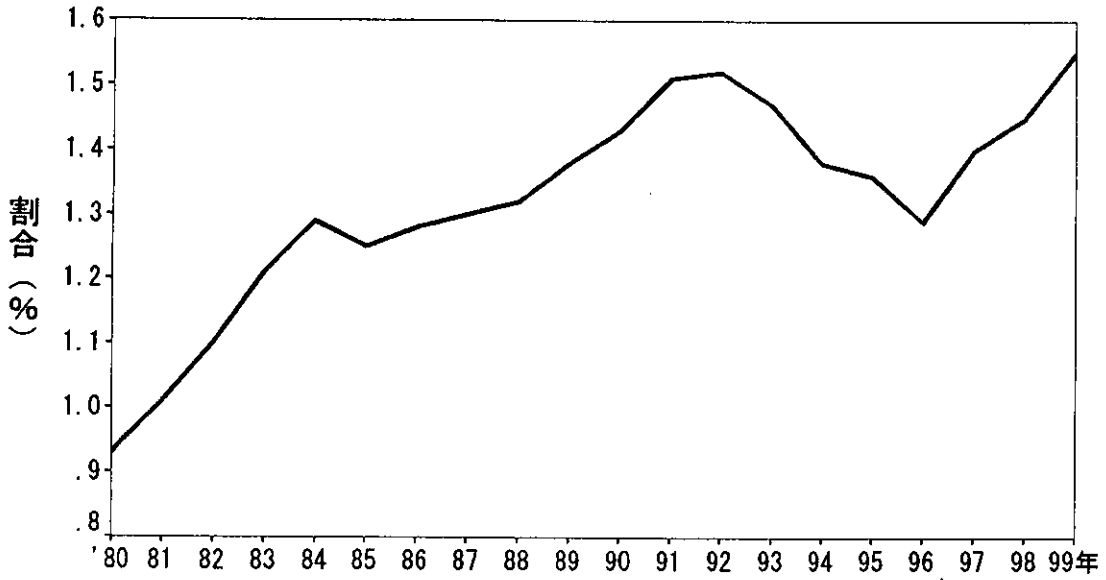
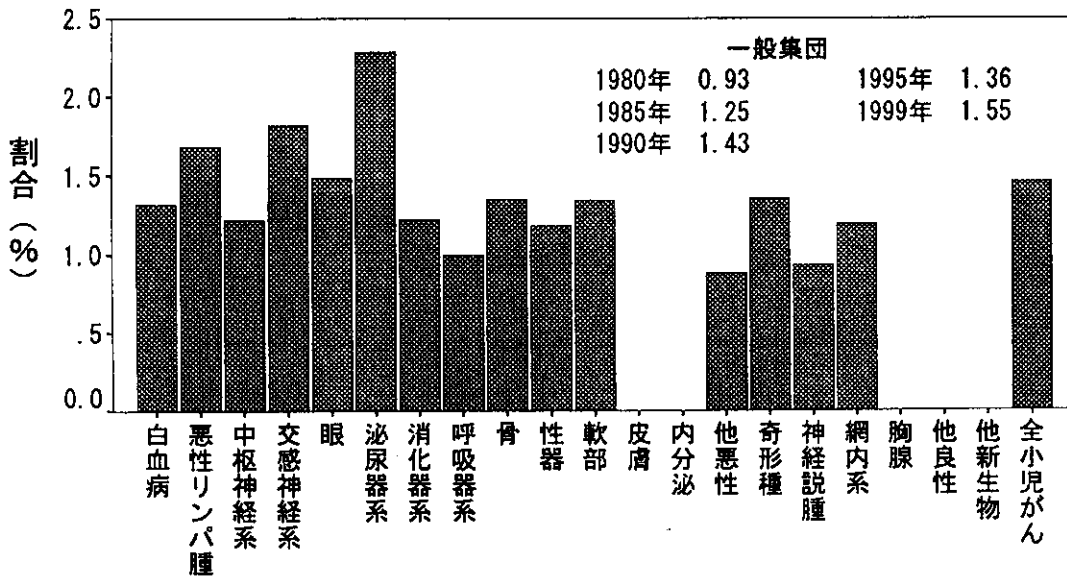


図2. 出生時の母の年齢が20歳未満の割合
(小児がん全国登録1985—99年診断例)



網膜芽細胞腫全国登録の追跡調査

分担研究者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長
網膜芽細胞腫全国登録委員会

研究要旨：網膜芽細胞腫登録のうち、昭和 61、62 年度登録症例の 10 年後追跡調査、および平成 3、4 年度登録症例の 5 年後追跡調査を行った。登録症例のうち追跡可能であったものは 10 年後追跡調査で 29.9%、5 年後追跡調査で 42.3%であり、生存率は 10 年後追跡調査で 95.3%、5 年後追跡調査で 95.0%であった。網膜芽細胞腫に適切な治療を行えば生存率が高く、5 年経過すればほぼ原病による生存率は安定するが、2 次がんの発生が増加することが示唆された。

A. 研究目的

網膜芽細胞腫全国登録委員会は 1975 年に「がんの子どもを守る会」の後援により設立された。毎年全国の大学病院、国公立・私立病院(206 施設)に患者の有無を問い合わせ、登録票記載を依頼し、症例は発見した年ごとに番号をつけて登録される。現在までに 2500 余例が登録されている。今回は昭和 61、62 年度登録症例の 10 年後追跡調査、および平成 3、4 年度登録症例の 5 年後追跡調査を行った。

B. 研究方法

登録票にもとづき、昭和 61、62 年度登録症例、および平成 3、4 年度登録症例の登録施設に追跡調査票を送付し、これを回収して 10 年後追跡調査、および 5 年後追跡調査を行った。

C. 研究結果

登録症例は昭和 61 年度 82 例、62 年度 62 例、平成 3 年度 74 例、4 年度 68 例であった。これらすべての症例について登録された施設へ追跡票を送付したが、回答が得られたものは、昭和 61 年度 40 例(48.8%)、62 年度 34 例(54.8%)、平成 3 年度 36 例(48.6%)、4 年度 38 例(55.9%)であった。このうち追跡が可能であった症例は、昭和 61 年度 22 例(26.8%)、62 年度 21 例(33.9%)、平成 3 年度 28 例(37.8%)、4 年度 32 例(47.1%)であった。平均すると 10 年後追跡調査で 29.9%、5 年後追跡調査で 42.3%で追跡可能であった。生存は、昭和 61 年度 22 例(追跡可能症例の 100%)、62 年度 19

例(90.5%)、平成 3 年度 26 例(89.3%)、4 年度 31 例(96.9%)であった。平均すると生存率は 10 年後追跡調査で 95.3%、5 年後追跡調査で 95.0%であった。

死亡原因は、10 年後追跡調査では、原病死 1 例、2 次がん 1 例(眼窩横紋筋肉腫)、5 年後追跡調査では、原病死 3 例、2 次がん 2 例(悪性線維組織球腫、MFH)であった。

また、生存例のなかでも 10 年後追跡調査では 2 次がんが 4 例(眼窩-頭蓋骨肉腫、後頭部皮下線腫、頭部横紋筋肉腫、甲状腺腫)発生していた。2 次がんは死亡例、生存例をまとめて、1 例を除き、すべて両眼網膜芽細胞腫の症例に発生していた。

D. 考察

網膜芽細胞腫の発症率は出生当たりの 1:16,000-20,000 であり、わが国では出生率の低下にともなってやや登録症例が減少しているものの、ほぼ 70-90 例/年を推移している。今回、昭和 61、62 年度、および平成 3、4 年度の登録症例を選んでそれぞれ 10 年後と 5 年後の追跡調査を行った。ほぼ半数の回答が得られたが、5 年後の追跡調査は 42.3%で追跡可能であったのに対し、10 年後は 29.9%に過ぎなかった。追跡不能の原因は患者の転院や医師の転勤に加え、カルテ保存が 5 年までしか行われないこともあげられる。

追跡できた症例のうち、生存率は 10 年後追跡調査で 95.3%、5 年後追跡調査で 95.0%で大きな差がなかった。ここから、網膜芽細胞腫に適切な治療

を行えば生存率が高く、5年経過すればほぼ生存率は安定することが示唆された。しかし、死亡の原因は5年後追跡調査では原病死が多いのに対して、10年後追跡調査では2次がんが多くなっており、生存していても2次がんの発生がみられた。2次がんの組織形態はさまざまだが眼窩の横紋筋肉腫が多く、これは両眼性網膜芽細胞腫におけるがん体質に加えて、放射線あるいは抗がん剤による片眼の保存療法による晩期合併症も考えられる。2次がんの発生は20年有余におよぶと言われ、さらなる長期の追跡調査が必要である。

E. 結論

網膜芽細胞腫登録のうち、昭和 61、62 年度登録症例の 10 年後追跡調査、および平成 3、4 年度登録症例の 5 年後追跡調査を行った。生存率は 10 年後追跡調査で 95.3%、5 年後追跡調査で 95.0%であった。5 年を経過すればほぼ原病による生存率は安定するが、2次がんの発生が増加することが示唆された

F. 健康危険情報

該当する危険は無し

G. 研究発表

1. 論文発表

東 範行. 日本眼科学会宿題報告 黄斑疾患 黄斑形成と中心視成立の分子細胞生物学 2001;104:960-985.

Kamata Y, Okuyama T, Kosuga K, O'hira A, Kanaji A, Sasaki K, Yamada M, Azuma N.

Adenovirus-mediated gene therapy for corneal clouding in mice with mucopolysaccharidosis type VII. *Molecular Therapy* 2001; in press.

Kosuga M, Sasaki K, Tanabe A, Li XK, Okawa H, Ogino I, Okuda O, Arai H, Sakuragawa N, Kamata Y, Azuma N, Suzuki S, Yamada M, Okuyama T.

Engraftment of genetically engineered amniotic epithelial cells corrects lysosomal storage in multiple areas of the brain in Mucopolysaccharidosis type VII mice. *Molecular therapy* 2001; 3: 139-148.

Kawase E, Azuma N. A case of atypical WAGR syndrome with anterior segment anomaly and microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1855-1856.

Nishina S, Azuma N. Severe macular pucker after infantile retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol* 2001; in press.

東 範行. 光受容器はヒマワリのように向きを変える. *日本の眼科* 2001; 71:1023.

東 範行. 未熟児網膜症 あたらしい眼科 2001;12: 1460-1488

2. 学会発表

東 範行・田所恵子・山田正夫・川瀬英理子・高橋泉・赤沢智宏・高坂新一・中福雅人. Shh による Pax6 の制御と神経網膜の発生. 日本分子生物学会 2001 年 12 月 (神戸)

川瀬英理子・山田正夫・小椋利彦・東 範行. Pax6, Pax2, Tbx5 の相互作用. 日本分子生物学会 2001 年 12 月 (神戸)

東 範行・山田正夫・半田宏・中福雅人. Pax6 による色素上皮細胞から神経網膜への分化転換. 日本眼科学会 2001 年 4 月 (横浜)

川瀬英理子・山田正夫・小椋利彦・東 範行. Pax6, Pax2, Tbx5 の相互作用. 日本眼科学会 2001 年 4 月 (横浜)

高本紀子・奥山虎之・山田正夫・東 範行. オプシンプロモーターと Cre/loxP システムを用いた網膜視細胞への選択的遺伝子導入. 日本眼科学会 2001 年 4 月 (横浜)

鎌田裕子・奥山虎之・山田正夫・東 範行. 全身投与による先天ムコ多糖症 IV 型マウスの遺伝子治療. 日本眼科学会 2001 年 4 月 (横浜)

仁科幸子・富田 香・東 範行. 乳幼児のロービジョンケアの現状と問題点. 日本小児眼科学会 2001 年 5 月 (東京).

仁科幸子・富田 香・東 範行. ロービジョンケアにおけるグレアテスター. 日本弱視斜視学会 2001年6月(静岡).

新井千賀子・仁科幸子・富田 香・東 範行. 視覚障害児の相談における医療機関の連携事例報告2例. 2001年5月(東京).

東 範行. シンポジウム 白内障と遺伝子. 日本白内障学会 2001年6月(福岡)

東 範行. シンポジウム 小児の硝子体手術. 北日本眼科学会 2001年7月(札幌)

東 範行. 特別講演 小児の眼の診方 長崎眼科学研究会 2001年7月(長崎)

東 範行. Pax6 遺伝子の選択的スプライスの機能. Japan Macula Club 2001年8月(軽井沢)

東 範行. シンポジウム 小児眼科学会 形態形成遺伝子の変異と機能. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都)

東 範行. シンポジウム 日本眼科医会 電子カルテ(病院). 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都)

仁科幸子・富田 香・東 範行. ロービジョンケアにおける眼鏡装用の問題点. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都).

高本紀子・東 範行. 早期発症の先天無虹彩に伴う緑内障の手術. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都).

川瀬英理子・東 範行. 乳幼治にみられた骨髄移植後網膜症の1例. 日本臨床眼科学会 2001年10月(京都).

東 範行. 特別講演 小児・若年者の緑内障管理. みちのく緑内障懇話会 2001年10月(東京)

東 範行. 教育講演 先天白内障の管理. 東京

眼科医会 2001年10月(東京)

東 範行. 教育講演 小児の視覚管理. 東京眼科医会 2001年12月(東京)

東 範行. ワークショップ 視覚成立の分子機構と医学への応用 オーガナイザー 第24回日本分子生物学会 2001年12月(横浜)

東 範行. ワークショップ 眼の発生と進化 第24回日本分子生物学会 2001年12月(横浜)

川瀬英理子. PAX6 と EYA1 の変異と相互関係. 第24回日本分子生物学会 2001年12月(横浜)

東 範行. 教育講演 小児の視覚管理. 神奈川県眼科医会 2002年1月(横浜)

東 範行. 眼の形成異常における遺伝子変異. 感覚器障害研究事業発表 2002年2月(東京)

東 範行. 特別講演 眼の形成と進化 宮崎眼科学研究会 2002年2月(宮崎)

東 範行. 未熟児網膜症の管理 日大臨床講演会 2002年2月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし