

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

正常眼圧緑内障における緑内障遺伝子ミオシリン変異の検討

分担研究者 岩田 岳 国立病院東京医療センター・国立感覚器センター（仮称）主任研究員
研究協力者 泉香奈子 慶應義塾大学医学部

研究要旨：緑内障遺伝子ミオシリンは線維柱帯だけでなく視神経乳頭にも発現がみられることから、正常眼圧緑内障の原因遺伝子になりうるか検討した。正常眼圧緑内障80人において、ミオシリン遺伝子をPCR法+SSCP法にてスクリーニングした。同定された2つのミオシリン変異体のCOS-1細胞への導入・発現実験を行い、多型または変異の性質を検討した。その結果、正常眼圧緑内障とミオシリン変異との関連を示唆する明らかな所見はなかった。

A. 研究目的

緑内障遺伝子ミオシリンは、高眼圧による若年発症緑内障の原因遺伝子である。ミオシリンは線維柱帯だけでなく視神経乳頭にも発現がみられることから（Noda S, Mashima Y, Obazawa M, et al. Myocilin expression in the astrocytes of the optic nerve head. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:1129-1135.）、正常眼圧緑内障の原因遺伝子になりうる可能性がある。今回、正常眼圧緑内障患者においてミオシリン遺伝子変異をスクリーニングし、得られた変異に関して、*in vitro*での発現実験を行い、ミオシリン変異が正常眼圧緑内障と関連があるか検討した。

B. 研究方法

1) ミオシリン変異のスクリーニング

正常眼圧緑内障80人において、ミオシリン遺伝子を7つの領域にわけ、PCR法にて増幅した。PCR産物をSSCP法にてスクリーニングし、変異の存在が疑われたエキソン領域を直接塩基配列決定法により、変異の有無を確認した。正常人100名を対照とした。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNAを抽出した。

2) 変異ミオシリンの発現実験

今回得られたミオシリン変異の内2種類の変異体（Arg158Gln, Aso208Glu）および以前に開放隅角緑内障患者において我々が同定した2種類のミオシリン変異体（Ile360Asn, Ala363Thr）（高橋弘毅、真島行彦、他：日眼会誌 106:201-207, 2002）、そして本導入実験のコントロールとしてIle477Ser変異の5種類のミオシリン変異体をCOS-1細胞に導入・発現させた。

この発現実験系では野生型および多型では、細胞外にミオシリンが分泌され、培養液中にミオシリンが検出される。一方、変異では細胞外にミオシリンは分泌されない（Jacobson N, et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Hum Mol Genet* 2001;10:117-125.）。

C. 研究結果

1) ミオシリン変異のスクリーニング

6種類のミオシリン遺伝子変異が検出されたが、アミノ酸変化を来たした変異は4種類あった（表1）。しかし、正常人にもみられた変異や他の施設では多型が疑われた変異であった。

Table 1. Number of study subjects with sequence alterations detected in the myocilin gene

Sequence alteration	NTG patients (%) n=80	Control Subjects (%) n=100	p values*
Arg 46 Stop (136 C to T)	2 (2.5%)	0 (0%)	0.20
Arg 76 Lys (227 G to A)	7 (8.8%)	3 (3%)	0.11
Arg 158 Gln (473 G to A)	2 (2.5%)	0 (0%)	0.20
Asp 208 Glu (624 C to G)	3 (3.8%)	5 (5%)	0.50
Ala 488 Ala (1464 C to T)	1 (1.3%)	0 (0%)	0.45
3' non-coding (1515+73 G to C)	3 (3.8%)	1 (0%)	0.24

*: Fisher's exact probability test

2) 変異ミオシリンの発現実験

5種類の変異ミオシリン変異体および野生型ミオシリンをCOS-1細胞に導入・発現させた結果、Arg158GlnおよびAso208Glu変異は、野生型と同様に、細胞外へのミオシリンの分泌がみられた。一方、Ile360Asn、Ala363ThrおよびIle477Ser変異では、細胞外へのミオシリン分泌は観察されなかった。

Fig. 1

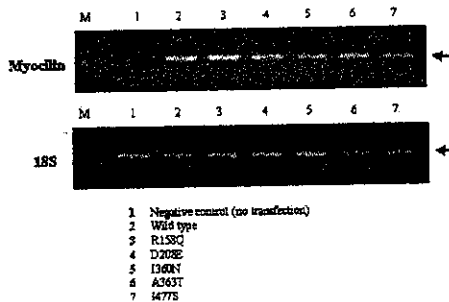


Figure 1: Myocilin RNA expression in transfected COS-1 cells.

Transcribed human myocilin and 18S ribosomal RNA in transfected COS-1 cells were determined by PCR amplification of cDNA generated from COS-1 total RNA. Twenty-five cycles of PCR was performed and 10 μ l of PCR product was loaded on each lane of 1% agarose gel in 1X TBE buffer.

Fig. 2

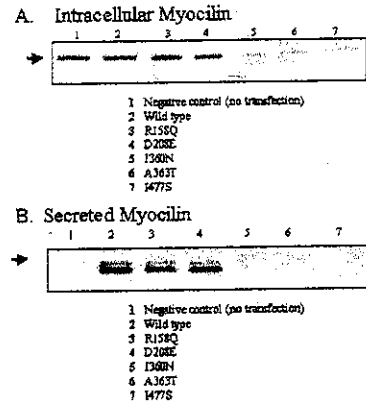


Figure 2: Western blot Analysis of intracellular and secreted myocilin from wild type and mutant transfected COS-1 cells. Wild type and variants were transfected into COS-1 cells to observe the intracellular and extracellular secretion of myocilin. Two micrograms of culture medium or 3.5 μ g of cellular extract were loaded onto each lane for SDS-PAGE. Procedures used for protein transfer to membrane, antibody used in this experiment, and the incubation condition for western blotting are described in Materials and Methods. Intracellular (A) and secreted (B) myocilin was detected by anti-human myocilin peptide antibody.

Fig. 3

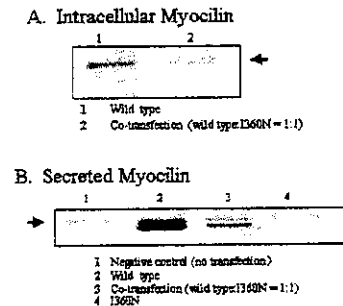


Figure 3: Western blot analysis of intracellular and secreted myocilin from wild type and mutant co-transfected into COS-1 cells. Wild type myocilin and equal amount of variant I360N were mixed and transfected into COS-1 cells. Two micrograms of culture medium or 3.5 μ g of cellular extract were loaded onto each lane for SDS-PAGE. Procedures used for protein transfer to membrane, antibody used in this experiment, and the incubation condition for western blotting are described in Materials and Methods. The intracellular (A) and secreted (B) myocilin was detected by anti-human myocilin peptide antibody.

D. 考察

今回の検討では、アミノ酸変化を伴う変異を4種類、正常眼圧緑内障患者に同定した。しかし、Arg46stop は中国人や白人患者で必ずしも臨床型が一定せず、正常人、POAG 患者にも報告されていることから多型と考えられる。Arg76Lys は欧米人また日本人にみられる頻度の高い多型であることが既に報告されている。従って今回は2種類の変異、Arg158Gln, Aso208Glu に関して注目した。Arg158Gln は今回の検討では正常人には存在しなかったが、他の日本の施設から日本人正常人100名中1人に報告されているので、多型の可能性がある。Aso208Glu 変異は case-control study による統計検討では有意差はなかった。

更に、Arg158Gln, および Aso208Glu 変異体の発現実験からは、野生型と同じパターンで多型と考えられた。しかしながら、COS-1 細胞への本遺伝子導入による変異または多型の鑑別に関して、Jacobson N らの報告は、オルファクトメジン様ドメイン (エキソン3) に存在する変異に関する報告である。この部位に変異が存在すると、ミオシリンの細胞外への分泌が障害される。一方、今回検討した2種類の変異は、エキソン1-2 に存在するミオシン様ドメイン内の変異である。この部位はミオシリンの細胞外への分泌機能とは関連しないという報告もある。従って、このドメインに変異があってもミオシリンが細胞外へ分泌されない可能性も考えられる。

ミオシリン変異による正常眼圧緑内障の発症機序として、POAG とは異なる機序も考えられ。

E. 結論

正常眼圧緑内障とミオシリン変異との関連を示唆する明らかな所見はなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

高橋弘毅、大竹雄一郎、窪田 良、木村 至、宮田 博、宮田和典、谷野富彦、真島行彦：ミオシリン遺伝子変異を持つ家族性原発開放隅角緑内障の2家系。日眼会誌 106:201-207, 2002.

泉香奈子、真島行彦、大竹雄一郎、谷野富彦、宮田 博、田中靖彦、岩田 岳：正常眼圧緑内障における緑内障遺伝子ミオシリン変異
第13回日本緑内障学会 平成14年9月20日

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

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

ミオシリン生体結合タンパク質の同定・解析

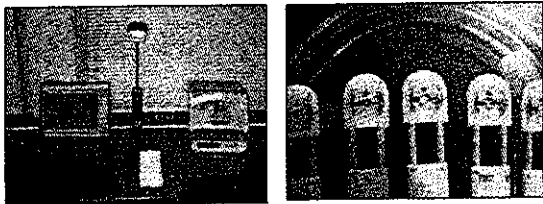
分担研究者 岩田 岳 国立病院東京医療センター・国立感覚器センター（仮称）主任研究員

研究要旨： 緑内障遺伝子ミオシリンの機能を明らかにするために、このタンパク質の発現・精製を試み、水晶発振子を用いたミオシリンのタンパク質間相互作用の解析を行った。水晶発振子によってコラーゲンタイプ4やファイブロネクチンとの相互作用が確認された。

A. 研究目的

緑内障の原因遺伝子として最初に発見されたミオシリンは未だにその機能が未知のままである。このタンパク質は N 末端にロイシンジッパー、C 末端にオルファクトメチンのドメインを持ち、その構造から他のタンパク質との相互作用が考えられる。今回我々はミオシリンを発現・精製して水晶発振子を用いて生体分子との相互作用を検証した。

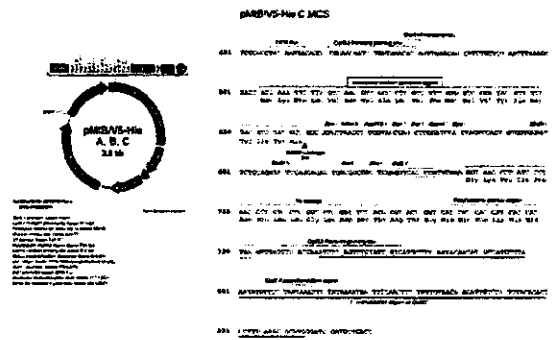
Analysis of Myocilin and Optineurin Protein Interaction Using Quartz-Crystal Microbalance



B. 研究方法

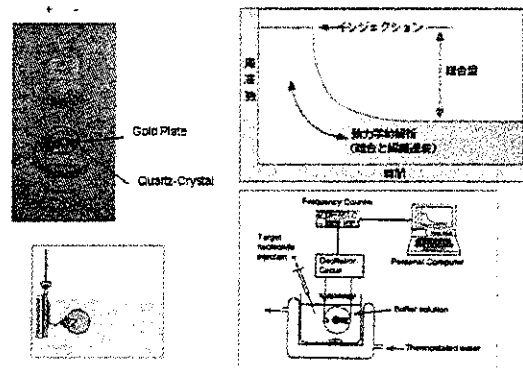
1) ミオシリン cDNA を pMIB 昆虫発現用ベクターに挿入して昆虫細胞 sf21 にトランスフォームした。ベクターが組み込まれた細胞のみを選択して、浮遊培養を行った。培養液を3日おきに回収して、これを透析・濃縮してニッケルカラムによるアフィニティー・カラムさらにゲルろ過によって精製を行った。

Myocilin 発現ベクター



2) 精製ミオシリンは水晶発振子上に固定され、反応チャンバー内で安定した後に、細胞内局在が同一であると考えられているコラーゲンタイプ4やファイブロネクチン等とのタンパク質間相互作用を測定した。

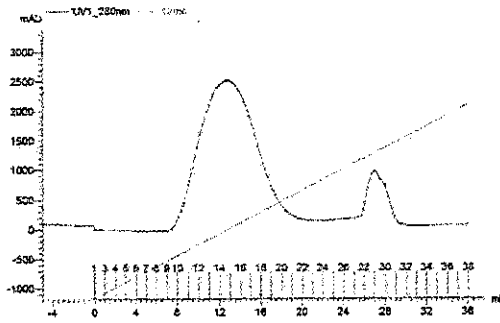
Quartz-Crystal Microbalance (QCM)



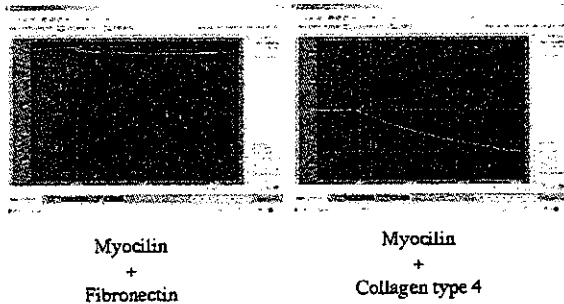
C. 研究結果

ミオシリン・タンパク質を85%の純度で精製した。

Purification of Porcine MYOC by Affinity Chromatography



水晶発振子によってコラーゲンタイプ4や
ファイブロネクチンとの相互作用が確認され
た。



D. 考察

ミオシリンの発現は世界中の研究グループ
によって行われているが水溶液溶解状態で分
解産物のない発現系には成功していない。今
回我々は細胞毒性の高いこのタンパク質を細
胞外へ分泌する発現系を用いることによつて
この問題を克服した。昆虫細胞を用いること
によりタンパク質の修飾が行われ、その結果
分解産物がなく、水溶液に溶解できるミオシ
リンを発現できたと推測する。

分子の相互作用を計測する水晶発振子は化
学分野では10年ほどの歴史があるが、こ
れが最近改良されて、分子量の大きなタンパ
ク質間の相互作用を分析することが可能とな
った。今回は85%の純度のタンパク質を用
いて実験を行ったが、免疫染色で細胞内局在
が同一である、コラーゲンタイプ4やファイ
ブロネクチンについて相互作用が確認された。
相互作用は酵母ツーハイブリッド法や免疫沈
降法、ファーウエスタン法、GST-プルダウン

法などが存在するがこれらの方法は感度が低
い、ノイズが高い、定量性がない、などの欠
点があり、水晶発振子の優位性が確認された。
今後の実験として未知の相互作用生体分子の
検索や、緑内障患者で発見されている変異ミ
オシリンと正常ミオシリンとの相互作用の比
較を行う。

E. 結論

ミオシリンの発現方法を改良して水溶性の
無分解発現系の開発に成功した。精製法には
まだ改良の余地がある。世界で初めて水晶発
振子を眼研究に応用してミオシリンの生体機
能で重要なタンパク質間相互作用の解析を行
った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

C. Darmanin, T. Iwata, D.A. Carper,
L.G. Sparrow, R.P.-T. Chung, O. El-Kabbani.
Expression, Purification and preliminary
crystallographic analysis of human sorbitol
dehydrogenase. *Acta Cryst.* (2003) D59, 558-560

S. Umeda, R. Ayyagari, M. T. Suzuki, Y.
Yoshikawa, F. Iwata, K. Fujiki, A. Kanai, Y.
Takada, Y. Tanaka, and T. Iwata. Molecular
Cloning of ELOVL4 Gene and exclusion as a
candidate gene for early onset macular
degeneration in Cynomolgus Monkey (*Macaca
fascicularis*). *Exp. Anim.* (2003) 52(2)

2. 学会発表

T. Iwata, N. Sanuki, K. Fujiki, H. N. Thanh, A.
Kanai, S. Umeda, T. Nishiyama, Y. Mashima, Y.
Tanaka. Identification of Erythrocyte Antigen
PBDX Expressed in Human Cornea Epithelial
Cells and Keratocytes. The Association of
Research in Vision and Ophthalmology, May 2002,
Fort Lauderdale Florida USA

Y. Tanaka, J. Utsumi, T. Sudo, N. Nakamura, K.
Kigasawa, T. Iwata, M. Matsui. Purification,
Molecular Cloning and Expression of A Novel
Growth Promotive Factor for Retinal Pigment
Epithelial Cells, REF-1/TFPI-2. The Association
of Research in Vision and Ophthalmology, May
2002, Fort Lauderdale Florida USA

K. Izumi, Q. Zhang, Y. Sergeev, Y. Mashima, S. Noda, Y. Imamura, J. Kudoh, N. Shimizu, Y. Tanaka, T. Iwata. Comparison of Retina Specific Amine Oxidase (AOC2) and Super Family Gene Vascular Adhesion Protein 1 (AOC3) Tandemly Located in Chromosome 17q21. The Association of Research in Vision and Ophthalmology, May 2002, Fort Lauderdale Florida USA

T. Nishiyama, S. Umeda, M. T. Suzuki, Y. Yoshikawa, A. Yasosima, F. Iwata, K. Fujiki, A. Kanai, Y. Tanaka, T. Iwata. Histopathological Study of Drusen Observed in Cynomolgus Monkey (*Macaca fascicularis*). The Association of Research in Vision and Ophthalmology, May 2002, Fort Lauderdale Florida USA

S. Umeda, R. Ayyagari, M. T. Suzuki, Y. Yoshikawa, F. Iwata, K. Fujiki, A. Kanai, Y. Takada, Y. Tanaka, T. Iwata. Molecular Cloning of ELOVL4 Gene from Cynomolgus Monkey (*Macaca Fascicularis*). The Association of Research in Vision and Ophthalmology, May 2002, Fort Lauderdale Florida USA

T. Iwata, M. Obazawa, Y. Mashima, S. Noda, J. Kudoh, N. Shimizu, Y. Tanaka. Cloning, Expression and Characterization of Porcine Myocilin. XV International Congress of Eye Research, October 2002 Geneva, Switzerland

岩田岳、梅田慎介、吉川泰弘、Radha Ayyagari、鈴木通弘、岩田文乃、金井淳、田中靖彦。カニクイザルELOVL4遺伝子のクローニングと発現解析。日本眼科学会 2002年5月 (仙台)

泉香奈子、讃岐奈緒子、藤木慶子、Ha Nauyen Thanh、金井淳、梅田慎介、西山隆恒、真島行彦、田中靖彦、岩田岳。ヒト角膜上皮・実質細胞に発現するX染色体遺伝子PBDXの解析。日本眼科学会 2002年5月 (仙台)

尾羽澤実、強張、Yuri Sergeev、真島行彦、野田節子、今村裕、工藤純、清水信義、西山隆恒、田中靖彦、岩田岳。Retina Specific Amine Oxidase (AOC2)とタンデムに位置する兄弟遺伝子Vascular Adhesion Protein 1(AOC3)との比較解析。日本眼科学会 2002年5月

(仙台)

西山隆恒、梅田慎介、鈴木通弘、吉川泰弘、鈴木慶子、金井淳、田中靖彦、岩田岳。カニクイザルにみられるドルーゼンの病理組織学的検索。日本眼科学会 2002年5月 (仙台)

岩田岳

カニクイザルにみられるドルーゼンの病理組織学的検索
第57回国立病院療養所総合医学会 2002年10月 (福岡)

岩田岳、梅田慎介

カニクイザルELOVL4遺伝子のクローニングと発現解析
第57回国立病院療養所総合医学会 2002年10月 (福岡)

岩田岳

視覚器領域の遺伝子研究
厚生労働科学
第3回感覚器疾患研修会 2002年12月 (東京)

岩田岳

若年性黄斑変性カニクイザルの病理学的、生物学的解析
厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業・感覚器障害研究成果発表会 (研究者向け)
2003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

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

緑内障危険因子
—家族性アミロイドーシスとの関連—

分担研究者 谷原 秀信 熊本大学医学部眼科 教授
研究協力者 木村 章 熊本大学医学部眼科

研究要旨：家族性アミロイドーシス(FAP)の続発緑内障について、retrospective に検討した。FAP49例中緑内障12例(24%)、乾性角結膜炎が30例(60%)、硝子体混濁20例(35%) 瞳孔へのアミロイド沈着18例(31%)に見られた。緑内障発症年齢は平均 53.1 ± 7.9 歳、全身症状発症から緑内障発症まで 7.01 ± 3.25 歳、瞳孔へのアミロイド沈着から緑内障発症まで 2.55 ± 1.43 年であった。瞳孔縁のアミロイド沈着後に緑内障がほぼ必発していることから、線維柱帯へのアミロイド沈着による房水流出障害を示唆する結果となった。硝子体混濁や瞳孔へのアミロイド沈着を見た場合緑内障の発症の危険性が高い。

A. 研究目的

家族性アミロイドーシス(FAP)は全身臓器にアミロイドが沈着して成人期から神経障害、起立性低血圧、不整脈が出現し、多くが発病後10年以内に死亡することが多い常染色体優性遺伝性疾患である。日本では九州と長野に集積が見られる。病因はトランスサイレチン(TTR)遺伝子の変異であり、ATTR Val30Met, ATTR Tyr114Cys, ATTR Ser50Ileなどが知られている。FAPの眼症状として乾性角結膜炎、硝子体混濁、続発緑内障などがあげられる。最近になって肝移植がFAPの患者さんに施行され、生命予後が著しく伸びた。それに伴い眼症状とくに続発緑内障が問題になりつつある。今回我々は、FAPにおける続発緑内障の臨床症状、治療成績に関して調査を行った。

B. 研究方法

対象は、1987年～2002年に、熊本大学眼科、神経内科を受診し、FAPと診断のついた49例(男性20例、女性29例)で、年齢は25～76歳(平均 38.6 ± 11.6 歳)であった。

49例すべて遺伝子検査を行い、変異型を調査したところ、ATTR Val30Metが41例(84%)、ATTR Tyr114Cysが6例(13%)、ATTR Ser50Ileが1例(2%)、ATTR Val30Met+Arg104Hisの2重変異が1例(2%)であった。

これらの患者に細隙灯検査、眼圧測定、視野検査、眼底検査を行い、眼圧21mmHg以上、

あるいは視神経乳頭陥凹の拡大とそれに応じた視野異常をもって緑内障と診断した。

緑内障の手術としてトラベクレクトミー、トラベクロトミー+ジヌソトミー、非穿孔性トラベクレクトミーを定法通り行った。

C. 研究結果

49例中緑内障12例(24%)、乾性角結膜炎が30例(60%)、硝子体混濁20例(35%) 瞳孔へのアミロイド沈着18例(31%)に見られた。これらの眼症状のうち緑内障と関連が見られたのは硝子体混濁と瞳孔へのアミロイド沈着であった。

各変異群で緑内障の発生頻度をみるとATTR Val30Met(17%)は他の群全体(57%)と比較すると有為に低かった。

緑内障発症年齢は平均 53.1 ± 7.9 歳、全身症状発症から緑内障発症まで 7.01 ± 3.25 歳、瞳孔へのアミロイド沈着から緑内障発症まで 2.55 ± 1.43 年であった。緑内障発症例のうち3例が肝移植を受けているがこの3例5眼がすべてが肝移植後に緑内障を発症していた。

緑内障発症12例20眼のうち15眼が手術になった。そのうち12眼が当科で手術を行い経過をおえている。12眼のうち9眼でトラベクレクトミーを、2眼でトラベクロトミー+ジヌソトミーを、1眼で非穿孔性トラベクレクトミーを施行した。トラベクレクトミー施行例は全て眼圧経過良好、トラベクロトミー+ジヌソトミー施行例は1例で眼圧上昇により

非穿孔トラベクレクトミー、トラベクレクトミーを施行して落ち着いた。非穿孔性トラベクレクトミー施行例は眼圧上昇によりトラベクレクトミーを行った。

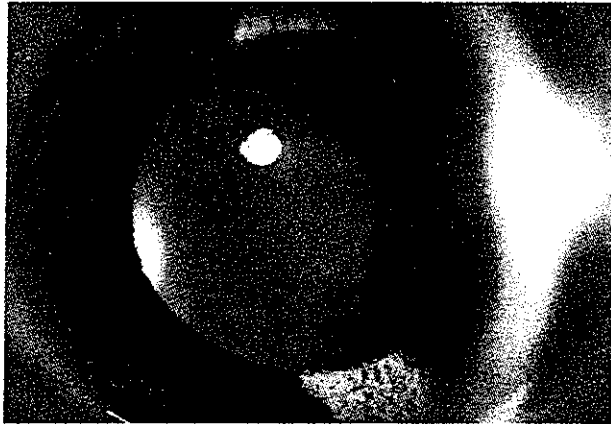


図 1. 水晶体前面のアミロイド沈着

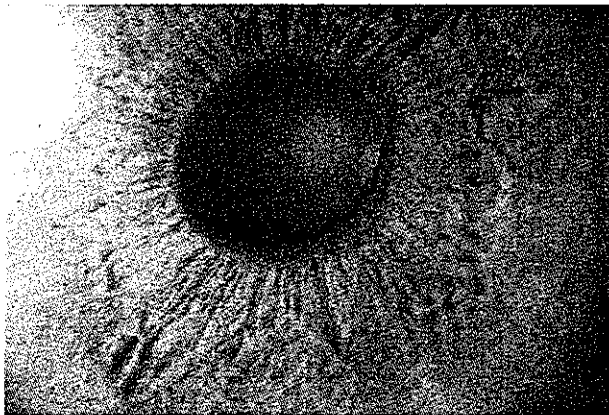


図 2. 瞳孔縁のアミロイド沈着

D. 考察

緑内障の発症頻度については今回 24%であり、これまでの報告 27%とあまり変わらなかった。緑内障発症と硝子体混濁、瞳孔縁のアミロイド沈着との関連を指摘したのは今回の調査が初めてであり、とくに瞳孔縁のアミロイド沈着後に緑内障がほぼ必発していることから、緑内障発症のメカニズムとして考えられている上強膜静脈へのアミロイド沈着による眼圧上昇説と、線維柱帯へのアミロイド沈着による房水流出障害説のうち後者のメカニズムを示唆する結果となった。

肝移植により全身のアミロイドの産生は抑えられるが眼は網膜色素上皮などで異型 TTR を産生しているとの報告がある。我々の症例でも緑内障発症例のうち 3 例が肝移植を施行されており、この 3 例は全て肝移植後に緑内障を発症した。

手術療法に関しては現在の時点でもっとも効果的な方法はトラベクレクトミーと思われ

る。トラベクレクトミーや非穿孔性トラベクレクトミーでは線維柱帯に再び蓄積されたアミロイドによって眼圧の再上昇をみる可能性が高いと考えられる。

E. 結論

FAP による緑内障は 24%の発症頻度であり、硝子体混濁やとくに瞳孔へのアミロイド沈着を見た場合緑内障の発症の危険性が高い。今後肝移植により延命は期待できるが、眼の合併症、硝子体混濁や緑内障は増えていくものと思われる。点眼治療ではコントロール不能な例が多く、現在のところトラベクレクトミーがもっとも有用な手術療法と考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

有村和枝, 木村章, 古賀貴久, 米村昌宏, 安東えい子, 谷原秀信. 家族性アミロイドーシスにおける続発緑内障についての検討 第 13 回日本緑内障学会 平成 14 年 9 月 20 日 (横浜)

木村章, 家族性アミロイドーシス 眼科, 44, 1670-1673, 2002

Kimura A, Ando E, Fukushima M, Koga T, Hirata A, Arimura K, Ando Y, Negi A, Tanihara H. Secondary Glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Ophthalmol 121:351-356, 2003

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 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
真島行彦	緑内障の原因遺伝子解明戦略	眼科紀要	53	753-756	2002
高橋弘毅、大竹雄一郎、窪田良、他	ミオシリン遺伝子変異を持つ家族性原発開放隅角緑内障の2家系	日眼会誌	106	201-207	2002
真島行彦	先天緑内障と遺伝子変異	日本眼科臨床医報	97	113-116	2003
石川果林、谷野富彦、大竹雄一郎、他	正常眼圧緑内障における最高眼圧の違いによる視野・乳頭形態の比較	日眼会誌	107	印刷中	2003
Mashima Y, et al.	Optic disc excavation in an atrophic stage of Leber's hereditary optic neuropathy: differentiation from normal-tension glaucoma	Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	241	75-80	2003
Ohtake Y, Tanino T, Suzuki Y, Miyata H, Taomoto M, Azuma N, Tanihara H, Araie M, Mashima Y.	Phenotype of cytochrome P4501B1 gene (CYP1B1) mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma	Br J Ophthalmol	87	302-304	2003
Kimura A, Ando E, Fukushima M, Koga T, Hirata A, Arimura K, Ando Y, Negi A, Tanihara H.	Secondary Glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy.	Arch Ophthalmol	121	351-356	2003

20020657

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.47の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。