

200828017A

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

「緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクス  
クラスター解析による緑内障統合的診断法の開発」  
に関する研究

平成20年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 木下 茂

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

「緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクス  
クラスター解析による緑内障統合的診断法の開発」  
に関する研究

平成20年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 木下 茂

平成 21 (2009) 年 4 月

## 目 次

I. 総括研究20年度終了報告		
緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクスクラスター解析による緑内障 統合的診断法の開発に関する研究	木下 茂	1
II. 分担研究20年度終了報告		
1. 緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクスクラスター解析による緑内障 統合的診断法の開発に関する研究	木下 茂	8
2. 臨床データ、サンプル収集と解析	森 和彦	19
3. ゲノム解析、変形プロテオミクス解析に関する研究	田代 啓	26
4. 統合的診断アルゴリズム開発に関する研究	長崎生光	30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		33
IV. 研究成果の刊行物・別刷		37

[ 1 ]

總括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)

総括研究報告書

「緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクスクラスター解析による  
緑内障統合的診断法の開発」に関する研究

研究代表者 木下 茂

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

研究要旨

緑内障は日本における中途失明を生じる第1位の疾患であり、眼科スクリーニング検査等で発症予測診断が可能になれば、早期治療により失明の確率を低下させることができることが米国の大規模追跡調査で証明されているため、国民の健康維持に大きく貢献することになる。我々は事前に、ゲノム情報を絡めた本疾患の発症・予後予測診断技術の開発を目的として、広義原発開放隅角緑内障と健常者を含めた約800例の血液検体について、50万の一塩基多型(SNP)の全ゲノムSNP解析による緑内障関連候補SNPの選別を完了し、特許出願した。落屑緑内障に関連する*LOXLI*遺伝子についてもリシークエンスを行い、報告されたアイスランド人集団と日本人集団でアレル頻度に差があることを見出し、日本人固有のSNP解析が重要であることを事前に確認した。

そこで、本研究では、広義原発開放隅角緑内障関連SNPの臨床応用を現実的なものにするために、緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクス解析による診断アルゴリズムを構築して診断支援・強化することを全体の目的とした。診



断 SNP チップ作製のためのマーカーSNPs 同定実験と、cytometric bead array system 法を応用して 29 種類のサイトカインの血漿中濃度を同時測定する変形プロテオミクス解析データ取得実験を実行した。全ゲノム解析とは別集団の約 1000 例のゲノム DNA についてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を完了して、さらに 718 例の全ゲノム解析と約 1000 例の別集団カスタムチップ解析結果を Mantel-Haenszel 法で統合して緑内障症例 800 対コントロール例 800 についてカイ 2 乗検定で解析して 172 個のマーカーSNPs を同定した。一方、変形プロテオミクス解析の手法では、125 例について 29 種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定を試みて 11 種類のサイトカインの同時測定に成功し、そのうち 4 種類のサイトカインで疾患群とコントロール群に有意差を認め、緑内障関連血中マーカータンパク質として同定した。さらに、ジェノタイプングデータと血中サイトカイン濃度データの関係を総合的に考慮する診断アルゴリズム構築の検討をサポートベクターマシン (SVM: Support Vector Machine) を用いて行なった。また、上記の解析と平行して、原発開放隅角緑内障 (広義) および正常コントロール例に対して血液サンプルの収集を行うとともに、種々の臨床機器を用いた緑内障精密検査を行い、緑内障性視神経障害の有無ならびに程度に関して臨床データの解析を行った。なお緑内障症例は京都府立医大緑内障専門外来に受診中の患者から、正常コントロール例は緑内障正常ボランティア健診事業受診者の中から選択し、いずれも十分なインフォームドコンセントとともに書面による同意を得た。ボランティア健診事業では緑内障専門外来におけるものと同等の緑内障精密検査を行い、正常者の中でもランク分けを行った。今年度末の時点で、最終的に原発開放隅角緑内障 (広義) 1028 例、正常コントロール例 1144 例のゲノムサンプルならびに臨床データを収集することができた。

## 研究分担者

森 和彦

京都府立医科大学大学院  
視覚機能再生外科学 講師

田代 啓

京都府立医科大学大学院  
ゲノム医科学 教授

長崎 生光

京都府立医科大学大学院  
数学 教授

### A 研究目的

緑内障は日本における中途失明を生じる第1位の疾患であり、眼科スクリーニング検査等で発症予測診断が可能になれば、早期治療により失明を予防することが出来るため、国民の健康維持に大きく貢献することになる。日本人集団を対象に、ゲノムワイド相関解析とその確認試験による原発開放隅角緑内障マーカーSNPs同定、及び、変形プロテオミクスデータ取得による緑内障関連血中マーカータンパク質同定を目的として研究した。さらに診断支援・強化を目的としたアルゴリズムの構築に向けた基礎的解析を実施した。

### B 研究方法

#### (1) ジェノタイピングデータ

本研究開始前の718例による全ゲノム解析結果に基づいて設計していたイルミナ社製カスタムチップのハイブリダイゼーション実験を行う。20年4月以降に分担研究者の森らが新たに検査と採血を行って収集した200例以上の広義原発開放隅角緑内障症例とコントロール症例について細胞株化とゲノムDNA抽出を行いつつ、全ゲノム解析とは別集団の約1000例のゲノムDNAについてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を行う。その約1000例の別集団カスタムチップ解析結果をMantel-Haenszel法にて718例の全ゲノム解析結果と統合してメタレベル解析を行う。

#### (2) サイトカインデータ

変形プロテオミクスの手法では125例について29種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定をビーズとフローサイトメトリー装置を用いるcytometric bead array system法にて原発開放隅角緑内障関連血中マーカー

ータンパク質を同定する。

### (3) 診断アルゴリズム構築

本報告では、サポートベクターマシン (SVM: Support Vector Machine) を用いた分析を行なった。SVM は、高次元の仮説空間で線形的なアプローチで学習を行うシステムである。分析に用いた SVM はソフトマージン分類法で、カーネル関数は RBF (RadialBasis Function)、パラメータは、ジェノタイプングデータについては、グリッドリサーチによるパラメータ推定を行い、サイトカイン濃度では、 $C=1$ ,  $\gamma=1$ /入力ユニット数を用いた。また、比較として、線形判別分析の結果を用いた。

### (4) サンプル収集とその検査と診断

京都府立医科大学附属病院眼科、緑内障専門外来を通院中の原発開放隅角緑内障 (広義) 患者の中から、十分なインフォームドコンセントを行った後に書面による同意を得ることができた患者を本研究に組み入れた。緑内障病型の診断基準は、日本緑内障学会による緑内障診療ガイドライン、日

本緑内障学会が主体となり岐阜県多治見市で行われた緑内障疫学調査 (多治見スタディ)、およびヨーロッパ緑内障学会の緑内障判定基準に準拠して行った。また正常コントロール例については当院における緑内障正常ボランティア健診事業受診者の中から選択し、緑内障専門外来におけるものと同等の緑内障精密検査を行い、正常者の中でもランク分けを行った。正常ボランティア健診事業における緑内障精密検査内容は、視野検査として FDTスクリーナー (マトリックス、カールツァイスメディテック社)、ハンフリー視野計プログラム SITA fast (カールツァイスメディテック社; 視野異常出現時)、レフ、ケラト、ノンコンタクトトノメーター (ニデック社)、視神経乳頭形状解析検査として HRT-II (ハイデルベルグエンジニアリング社)、GDxVCC (カールツァイスメディテック社)、無散瞳眼底写真 (トプコン社)、細隙灯顕微鏡による前後眼部検査を施行した。視野異常検出症例ならびに眼圧が 21mmHg を超えた症例に対しては、2 次検査として緑内障専門医がゴールドマン圧平眼圧計



での眼圧測定ならびに隅角検査を行った。これらのすべての検査結果をもとに、複数の緑内障専門医が独立して緑内障の有無を判定した。さらに視神経乳頭の形状を基に、独自に作成した分類により正常コントロールのランク分けを行った。さらに本研究に参加した正常コントロール例および原発開放隅角緑内障（広義）患者に対し、臨床的背景因子を探る目的で問診を文書で行い、緑内障家族歴、緑内障診断時年齢、眼既往症、全身合併症、睡眠時間、飲酒・喫煙を含む生活習慣などを調査した。

## C 研究結果

### (1) ジェノタイピングデータ

イルミナ社製カスタムチップのハイブリダイゼーション実験を行った。平成 20 年 4 月以降に分担研究者の森らが新たに検査と採血を行って収集した 200 例以上の緑内障症例とコントロール症例について細胞株化とゲノム DNA 抽出を行った。全ゲノム解析とは別集団の約 1000 例のゲノム DNA についてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を行った。その

約 1000 例の別集団カスタムチップ解析結果を Mantel-Haenszel 法にて 718 例の全ゲノム解析結果と統合して緑内障症例 800 以上対コントロール例 800 以上としてカイ 2 乗検定を行って 172 個の原発開放隅角緑内障マーカー SNPs を同定した。

### (2) サイトカインデータ

変形プロテオミクスの手法にて、125 例について 29 種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定を試みて 11 種類のサイトカインの同時測定に成功し、そのうち 4 種類のサイトカインで疾患群とコントロール群に有意差を認め、原発開放隅角緑内障関連血中マーカータンパク質として同定した。

### (3) 診断アルゴリズム構築

ジェノタイピングデータの分析は、全ゲノム SNP 情報からランダムに  $n=560$  [Case ( $n=280$ ), Control ( $n=280$ )] を選んで学習し、イルミナ社製カスタムチップの  $n=1040$  [Case ( $n=521$ ), Control ( $n=519$ )] を用いた分析を行った。SVM と線形判別分析の 10 回の平均判別率は、そ

れぞれ、SVM では 69.79%、線形判別分析では 68.26%が得られた。

サイトカインデータの分析は、ランダムに Case (Progress POAG); n= 26, Control ; n= 26 を選んで学習し、残りのデータ Case (Progress POAG) ; n=47, Control ; n= 26 の分析を行なった。SVM と線形判別分析の 10 回の平均判別率では、それぞれ SVM:62.19%、線形判別分析 : 63.84%が得られた。

#### D 考察

SNPs 解析結果 (遺伝的体質) と血漿中サイトカイン濃度 (病態と遺伝的体質の両方が反映されている可能性がある) の両方のデータを統合的に解析する前提として、症例数追加による今回同定したマーカーSNPs とマーカータンパク質のさらなる信頼性向上が次年度以降も重要である。しかし一方、今回得られた 172 個の原発開放隅角緑内障マーカーSNPs と 4 個の原発開放隅角緑内障血中マーカータンパク質を用いて、それぞれの診断力を判定することと、統合的診断アルゴリズム開発の生データとして供することは可能であり、分析を予備実験として

実行し、SVM による判別関数を推測した。平成 21 年度には、症例追加と再現実験による生データの信頼性向上と、本年度の結果を基にしてそれぞれの複雑な特徴空間からブートストラップ法などを用いて仮説を作成し、その結果から集合体を構成することにより総合的診断アルゴリズムの構築を目指す。

#### E 結論

ゲノムワイド相関解析とその確認試験をSNPs 判定チップによるジェノタイプピングで行い、一方、変形プロテオミクスによって血漿中多種類サイトカイン濃度同時測定データを取得した。その基礎データについてケースコントロール解析を行い、172 個の原発開放隅角緑内障マーカーSNPs を同定することと 4 個の原発開放隅角緑内障マーカーサイトカインを同定することに成功した。また、SVM による判別関数を推測することにより、それぞれの複雑な特徴空間からブートストラップ法などを用いて仮説を作成し、その結果から集合体を構成することによって総合的診断アルゴリズムの

構築を目指す方向性が得られた。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

論文発表

巻末研究成果一覧表参照

H 知的財産の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

[ II ]

分担研究報告



厚生労働省科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)

分担研究報告書

「緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクスクラスター解析による  
緑内障統合的診断法の開発」に関する研究

研究分担者 木下 茂

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

研究要旨

本研究では、広義原発開放隅角緑内障関連 SNP の臨床応用を現実的なものにするために、緑内障診断 SNP チップと変形プロテオミクス解析による診断アルゴリズムを構築して診断支援・強化することを全体の目的とした。診断 SNP チップ作製のためのマーカーSNPs 同定実験と、cytometric bead array system 法を応用して 29 種類のサイトカインの血漿中濃度を同時測定する変形プロテオミクス解析データ取得実験を実行した。全ゲノム解析とは別集団の約 1000 例のゲノム DNA についてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を完了して、さらに 718 例の全ゲノム解析と約 1000 例の別集団カスタムチップ解析結果を Mantel-Haenszel 法で統合して緑内障症例 800 対コントロール例 800 についてカイ 2 乗検定で解析して 172 個のマーカーSNPs を同定した。一方、変形プロテオミクス解析の手法では、125 例について 29 種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定を試みて 11 種類のサイトカインの同時測定に成功し、そのうち 4 種類のサイトカインで疾患群とコントロール群に有意差を認め、緑内障関連血中

マーカータンパク質として同定した。さらに、ジェノタイピングデータと血中サイトカイン濃度データの間を総合的に考慮する診断アルゴリズム構築の検討をサポートベクターマシン (SVM: Support Vector Machine) を用いて行なった。また、原発開放隅角緑内障 (広義) および正常コントロール例に対して血液サンプルの収集を行うとともに、種々の臨床機器を用いた緑内障精密検査を行い、緑内障性視神経障害の有無ならびに程度に関して臨床データの解析を行った。なお緑内障症例は京都府立医大緑内障専門外来に受診中の患者から、正常コントロール例は緑内障正常ボランティア健診事業受診者の中から選択し、いずれも十分なインフォームドコンセントとともに書面による同意を得て、サンプル収集を行った。ボランティア健診事業では緑内障専門外来におけるものと同等の緑内障精密検査を行い、正常者の中でもランク分けを行った。今年度末の時点で、最終的に原発開放隅角緑内障 (広義) 1028 例、正常コントロール例 1144 例のゲノムサンプルならびに臨床データを収集することができた。

## A 研究目的

日本人集団を対象に、ゲノムワイド相関解析とその確認試験による原発開放隅角緑内障マーカー-SNPs同定、及び、変形プロテオミクスデータ取得による緑内障血中マーカータンパク質同定を目的として研究した。さらに診断支援・強化を目的としたアルゴリズムの構築に向けた基礎的解析を実施した。

## B 研究方法

### (1) ジェノタイピングデータ

本研究開始前の 718 例による全ゲノム解析結果に基づいて設計していたイルミナ社製カスタムチップのハイブリダイゼーション実験を行った。収集した 200 例以上の広義原発開放隅角緑内障症例とコントロール症例について細胞株化とゲノム DNA 抽出を行いつつ、全ゲノム解析とは別集団の約 1000 例のゲノム DNA について

カスタムチップハイブリダイゼーション実験を行った。その約 1000 例の別集団カスタムチップ解析結果を Mantel-Haenszel 法にて 718 例の全ゲノム解析結果と統合してメタレベル解析を行った。

#### (2) サイトカインデータ

変形プロテオミクスの手法では 125 例について 29 種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定をビーズとフローサイトメトリー装置を用いる cytometric bead array system 法にて原発開放隅角緑内障関連血中マーカータンパク質を同定した。

#### (3) 診断アルゴリズム構築

本報告では、サポートベクターマシン (SVM: Support Vector Machine) を用いた分析を行なった。SVM は、高次元の仮説空間で線形的なアプローチで学習を行うシステムである。分析に用いた SVM はソフトマージン分類法で、カーネル関数は RBF (Radial Basis Function)、パラメータは、ジェノタイプングデータについては、グリッドリサーチによるパラメータ推定を行い、サイトカイン濃度では、

$C=1$ ,  $\gamma=1$ /入力ユニット数を用いた。

また、比較として、線形判別分析の結果を用いた。

#### (4) サンプル収集とその検査と診断

京都府立医科大学附属病院眼科、緑内障専門外来を通院中の原発開放隅角緑内障 (広義) 患者の中から、十分なインフォームドコンセントを行った後に書面による同意を得ることができた患者を本研究に組み入れた。緑内障病型の診断基準は、日本緑内障学会による緑内障診療ガイドライン、日本緑内障学会が主体となり岐阜県多治見市で行われた緑内障疫学調査 (多治見スタディ)、およびヨーロッパ緑内障学会の緑内障判定基準に準拠して行った。また正常コントロール例については当院における緑内障正常ボランティア健診事業受診者の中から選択し、緑内障専門外来におけるものと同等の緑内障精密検査を行い、視神経乳頭の形状を基に、独自に作成した分類により正常コントロールのランク分けを行った。さらに本研究に参加した正常コントロール例および原発開放隅角緑内障 (広義) 患者に対し、



臨床的背景因子を探る目的で問診表を記入してもらい、緑内障家族歴、眼既往症、全身合併症を含む生活習慣などを調査した。

## C 研究結果

### (1) ジェノタイプピングデータ

イルミナ社製カスタムチップのハイブリダイゼーション実験を行った。20年4月以降に分担研究者の森らが新たに検査と採血を行って収集した200例以上の緑内障症例とコントロール症例について細胞株化とゲノムDNA抽出を行った。全ゲノム解析とは別集団の約1000例のゲノムDNAについてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を行った。その約1000例の別集団カスタムチップ解析結果をMantel-Haenszel法にて718例の全ゲノム解析結果と統合して緑内障症例800以上対コントロール例800以上としてカイ2乗検定を行って172個の原発開放隅角緑内障マーカーSNPsを同定した。

### (2) サイトカインデータ

変形プロテオミクス解析の手法に

て、125例について29種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定を試みて11種類のサイトカインの同時測定に成功し、そのうち4種類のサイトカインで疾患群とコントロール群に有意差を認め、原発開放隅角緑内障血中マーカータンパク質として同定した。

### (3) 診断アルゴリズム構築

ジェノタイプピングデータの分析は、全ゲノムSNP情報からランダムにn=560 [Case (n=280), Control (n=280)]を選んで学習し、イルミナ社製カスタムチップのn=1040 [Case (n=521), Control (n=519)]を用いた分析を行った。SVMと線形判別分析の10回の平均判別率は、それぞれ、SVMでは69.79%、線形判別分析では68.26%が得られた。

サイトカインデータの分析は、ランダムにCase (Progress POAG); n=26, Control; n=26を選んで学習し、残りのデータCase (Progress POAG); n=47, Control; n=26の分析を行なった。SVMと線形判別分析の10回の平均判別率は、それぞれ、SVM:62.19%、線形判別分析:63.84%が得られた。



## D 考察

SNPs 解析結果（遺伝的体質）と血漿中サイトカイン濃度（病態と遺伝的体質の両方が反映されている可能性がある）の両方のデータを統合的に解析する前提として、症例数追加による今回同定したマーカーSNPs とマーカータンパク質のさらなる信頼性向上が次年度以降も重要である。しかし一方、今回得られた 172 個の原発開放隅角緑内障マーカーSNPs と 4 個の原発開放隅角緑内障関連血中マーカータンパク質を用いて、それぞれの診断力を判定することと、統合的診断アルゴリズム開発の生データとして供することは可能であるので分析を実行した。分析結果より、SVM による判別関数を推測した。今後、症例追加と再現実験による生データの信頼性向上と、本年度の結果を基にして、それぞれの複雑な特徴空間からブートストラップ法などを用いて仮説を作成し、その結果から集合体を構成することによって総合的診断アルゴリズムの構築を目指す。

## E 結論

多数例の緑内障および正常コントロールのサンプル収集を行い、ゲノムワイド相関解析とその確認試験を SNPs 判定チップによるジェノタイピングで行った。一方、変形プロテオミクスによって血漿中多種類サイトカイン濃度同時測定データを得た。その基礎データについてケースコントロール解析を行って、172 個の原発開放隅角緑内障マーカーSNPs を同定することと 4 個の原発開放隅角緑内障関連マーカーサイトカインを同定することに成功した。

## F 健康危険情報

該当なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

1. Mori K, Imai K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Hirota-Takeshita H, Nakano M, Taniguchi T, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S. LOXL1 genetic polymorphisms are associated with exfoliation glaucoma in the

- Japanese population. *Molecular Vision*. 2008. 14(6): 1037-40
2. Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Effects of switching from topical beta-blockers to latanoprost on intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008. 24(2): 230-34
3. Yamamura K, Mori K, Hieda O, Kinoshita S. Anterior segment optical coherence tomography findings of acute angle-closure glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2008. 52(3): 231-2
4. Sekiyama E, Matsuyama Y, Higo D, Nirasawa T, Ikegawa M, Kinoshita S, Tashiro K. Applying Magnetic Bead Separation / MALDI-TOF Mass Spectrometry to Human Tear Fluid Proteome Analysis. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*. 2008; 1(7): 368-373
5. 中野正和、米田一仁、木下 茂、田代 啓. 眼科領域におけるアレイ解析の動向 . 遺伝子医学 MOOK, 2008.1:271-276
6. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of combined IL-13/IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome accompanied by ocular surface complications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 May; 49(5): 1809-13
7. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R, JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008; 9(11): 1617-22

8. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of Fas ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 989-91
9. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, Mitsuishi Y, Kinoshita S. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Molecular Vision*. 2008 Mar 17;14:550-5.
10. Kojima K, Ueta M, Hamuro J, Hozono Y, Kawasaki S, Yokoi N, Kinoshita S. Human conjunctival epithelial cells express functional Toll-like receptor 5. *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar; 92(3): 411-6. Epub 2008 Jan 22.
11. Nakamura T, Sekiyama E, Takaoka M, Bentley AJ, Yokoi N, Fullwood NJ, Kinoshita S. The use of trehalose-treated freeze-dried amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Biomaterials*. 2008 Sep; 29(27): 3729-37. Epub 2008 Jun 10.
12. Takaoka M, Nakamura T, Sugai H, Bentley AJ, Nakajima N, Fullwood NJ, Yokoi N, Hyon SH, Kinoshita S. Sutureless amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction with a chemically defined bioadhesive. *Biomaterials*. 2008 Jul; 29(19): 2923-31. Epub 2008 Apr 15.
13. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, Kinoshita S. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec; 49(12): 5319-24. Epub 2008 May 9.
14. Yoshida Y, Ban Y, Kinoshita S. Tight Junction Transmembrane Protein Claudin Subtypes Expression and Distribution in Human Corneal and Conjunctival Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec 30.



2 学会発表

1. Mori K, Ikeda Y, Naruse S, Matsuda A, Imai K, Kimura K, Kinoshita S. Combined Goniosynchialysis with Double-Mirror Goniolens and Cataract Extraction in Treatment of Primary Angle Closure/Glaucoma, 2008 Annual meeting of European Glaucoma Society (EGS), Berlin, Germany, 2008. 6.1-6.
2. Ikeda Y, Mori K, Naruse S, Matsuda A, Imai K, Kimura K, Kinoshita S. Distribution of Optic Nerve Disc Size and Rim Area in Normal Japanese Subjects, 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, USA. 2008.4.29.
3. Imai K, Mori K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Nakano M, Taniguchi T, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S. A case-control study of the Lox11 gene in Japanese exfoliation glaucoma patients. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, USA, 2008.5.1.
4. Naruse S, Ikeda Y, Mori K, Matsuda A, Kinoshita S. Comparison of systemic hemodynamic-related factors between patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. 2008 Annual meeting of American Academy of Ophthalmology (AAO), Atlanta, GA, USA. 2008.11.9.
5. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, Kinoshita S. Association of combined IL-13/IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, USA, 2008.4.28.
6. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T,