

57. 裂孔原性網膜剥離における硝子体中 SDF-1

とその他のサイトカイン

大塚寛樹¹⁾、有村 昇¹⁾、山切啓太¹⁾、

橋口照人²⁾、丸山征郎²⁾、坂本泰二¹⁾

(¹⁾ 鹿児島大、²⁾ 鹿児島大血管代謝病態解析学)

研究要旨 Stromal cell derived factor-1 (SDF-1)は骨髄由来幹細胞の誘導を介して、血管新生、発生、創傷治癒等に関与する。眼科領域では虚血性眼疾患における関与が報告されているものの、非虚血性眼疾患についての検討は少ない。今回裂孔原性網膜剥離を含む非血管新生眼疾患の硝子体中 SDF-1 濃度とその他のサイトカイン濃度を測定し検討した。裂孔原性網膜剥離 (RRD) 49 眼、黄斑円孔 (MH) 18 眼、黄斑上膜 (ERM) 11 眼の計 78 例 78 眼を対象とした。手術時に硝子体を採取し、SDF-1 を ELISA 法、Interleukin (IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、Tumor necrosis factor (TNF)- α を Cytometric bead array (CBA) 法で測定した。測定結果の群間比較には Mann Whitney-U 検定を用い、SDF-1 と罹病期間、剥離範囲、及び、その他のサイトカインとの相関は Spearman 順位相関係数にて評価した。SDF-1 濃度の平均値は RRD で 87.2 pg/ml、ERM では 23.9 pg/ml、MH では 52.0 pg/ml で、RRD では MH よりも有意に高値であった ($P=0.01$)。また RRD の硝子体中 SDF-1 濃度は罹病期間、剥離範囲のそれぞれと有意な相関を認めた ($P=0.026$, $R_s=0.336$, $P=0.019$, $R_s=0.358$)。また RRD では IL-6、IL-8 も高値であり、SDF-1 との間に有意な相関を認めた ($P=0.001$, $R_s=0.498$, $P=0.006$, $R_s=0.414$)。SDF-1 は、非血管新生眼疾患である RRD においても、創傷治癒や炎症に重要な役割をはたしている可能性が示唆された。RRD においては病態に応じて高値であり、一部の炎症性サイトカインと相関を認めることから、その病態へ関与していると考えられる。

A. 研究目的

Stromal cell derived factor-1 (SDF-1) は骨髄由来幹細胞の誘導を介して、血管新生、発生、創傷治癒等に関与することが報告されている。眼科領域においては増殖糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症で硝子体中の SDF-1 濃度が高値であることが報告されている。その一方で非血管新生疾患についての検討は少ない。今回裂孔

原性網膜剥離を含む、血管新生をきたすことの少ない疾患について、硝子体中の SDF-1 濃度を測定し検討したので報告する。

B. 研究方法

鹿児島大学眼科で 2005 年から 2008 年までに硝子体手術を施行された 78 例 78 眼を対象とし、レトロスペクティブに検討を行った。症例の内訳は裂孔原性網膜剥離 (RRD)

49眼、黄斑円孔 (MH) 18眼、黄斑上膜 (ERM) 11眼であった。硝子体手術時に硝子体を採取し、測定時に解凍し、SDF-1をELISA法、Interleukin (IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、Tumor necrosis factor (TNF)- α をCytometric bead array (CBA)法で測定した。またRRDについては診療録をもとに、視力低下、視野狭窄等の症状を自覚してから手術までの期間を罹病期間とし、また手術記録に記載された剥離した網膜の範囲を剥離範囲として調査し、硝子体中のSDF-1濃度とともに検討を行った。測定結果の群間比較にはMann-Whitney-U検定を用い、SDF-1と罹病期間、剥離範囲、及びその他のサイトカインとの相関はSpearman順位相関係数にて評価した。

(倫理面への配慮)

患者硝子体の使用は鹿児島大学病院倫理委員会の承認の元に行った。

C. 研究結果

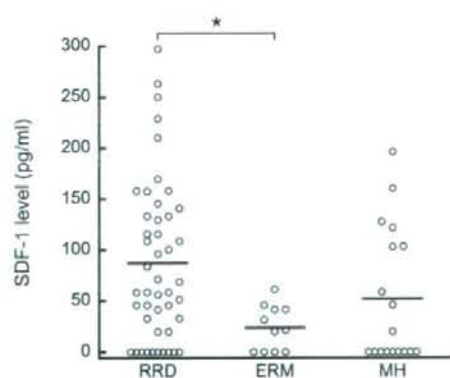


図1 非虚血性眼疾患の硝子体中SDF-1濃度

RRDのSDF-1濃度の平均値は87.2pg/ml、ERMでは23.9 pg/ml、MHでは52.0 pg/mlで、RRDではERMよりも有意に高値であった

($P=0.01$)。RRDについては罹病期間とSDF-1濃度に有意な相関関係を認め($P=0.026$ 、 $R_s=0.336$)、発症からの期間が長いほどSDF-1が高値である傾向があった。

また網膜の剥離範囲とSDF-1濃度も有意な相関を認め($P=0.019$ 、 $R_s=0.358$)、剥離した範囲が広いほどSDF-1濃度が高値である傾向がみられた。

炎症性サイトカインとSDF-1の関連についてはIL-6とIL-8のそれぞれに有意な相関関係を認め($P=0.001$ 、 $R_s=0.498$ 、 $P=0.006$ 、 $R_s=0.414$)、その他のサイトカインとは有意な相関は認めなかった。

D. 考察

SDF-1については、これまでは主に血管新生の増悪因子としてとらえられており、非血管新生疾患についての検討は少ない。今回の研究では疾患毎に硝子体中のSDF-1濃度に差が認められ、必ずしも血管新生を伴わない症例においても高値を示す例もあることから、血管新生以外にも、様々な病態に関与している可能性が示唆された。最近ではSDF-1が末梢組織へ集積すると考えられる骨髄由来細胞の働きが、様々な病態に関与していると報告されている。骨髄由来のfibrocyteによる線維化や網膜傷害時の組織修復における骨髄由来細胞の重要性なども報告されており、SDF-1は眼内の創傷治癒や組織保護に関連した分子である可能性もある。今回の検討から、SDF-1は従来考えられていた、虚血と血管新生ばかりではなく、組織損傷や炎症によっても上昇し、骨髄由来細胞を集積することにより、組織修復や保護、線維化等にも関与している可能性が示唆された。

E. 結論

SDF-1は虚血性眼疾患における血管新生に関与するだけでなく、様々な非血管新生眼疾患の病態へも関与する可能性が示唆された。裂孔原性網膜剥離においては病態に応じて高値であり、一部の炎症性サイトカインと相関を認めることから、その病態へ関与していると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿予定

2. 学会発表

なし

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

I. 参考文献

1. Lima e Silva R et al: The SDF-1/CXCR4 ligand/receptor pair is an important contributor to several types of ocular neovascularization. FASEB J. 21, 3219-3230, 2007.
2. Ki-i Y et al: Stromal-derived factor-1 and inflammatory cytokines in retinal vein occlusion. Curr Eye Res. 32, 1065-1072, 2007.

58. Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける

網膜血管の白血球接着と腎障害の関連性

高橋秀徳¹⁾、中川 卓¹⁾、Wu Yaqiong²⁾、入山 彩¹⁾、小畑 亮¹⁾、井上裕治¹⁾、

柳 靖雄¹⁾、玉置泰裕¹⁾、沼部敦司³⁾、上原譽志夫²⁾、新家 眞¹⁾

(¹⁾ 東京大、²⁾ 東京大保健センター、³⁾ 獨協医科大臨床検査部)

研究要旨 目的:網膜においては、高血圧による網膜血管接着白血球(leukostasis)と各種接着因子の関連については明らかになっているが、網膜の leukostasis と腎障害を来す機序の関連は未だ明確にはなっていない。本研究では、Dahl 食塩感受性高血圧ラット(Dahl)における網膜の leukostasis と腎障害の経時的な変化を検討することで両者の関連を検討した。方法:Dahl4 週齢♂20 匹を 8%高食塩食で飼育し、アクリジンオレンジを静注し、Scanning Laser Ophthalmoscope で網膜血管に付着する白血球を数えた。網膜より各種接着因子の mRNA を半定量 RT-PCR にて発現を解析した。また、負荷後 3 日、1 週間、2 週間、3 週間に 5 匹ずつ採尿し、尿蛋白を測定し、腎硬化度(GS)と糸球体中細胞数を測定した。

結果:WBC は 8%高食塩食負荷後有意な上昇を認めた。網膜において E-selectin が 2.2 倍、ICAM-1 が 1.6 倍の上昇を認めた。GS は負荷後 1 週間から上昇したが、尿蛋白は負荷後 2 週間から上昇した。多変量解析にて GS と関連が深かったのは血圧、WBC であった。

結論:腎臓の形態学的変化は網膜の白血球付着に伴って出現し、機能的な変化は形態学的変化を来した後に出現する。腎臓の形態学的変化と網膜血管接着白血球数は関連が強く、早期の高血圧臓器障害を、網膜血管から評価できる可能性がある。

A. 研究目的

網膜においては、高血圧による網膜血管接着白血球(leukostasis)と各種接着因子の関連については明らかになっているが、網膜の leukostasis と腎障害を来す機序の関連は未だ明確にはなっていない。

また、腎臓の血管内皮への白血球接着を観察することは困難であり、一方眼底では白血球接着の観察は容易である²⁾。

そこで本研究では、Dahl 食塩感受性高血圧ラット(Dahl)における網膜の leukostasis と腎障害の経時的な変化を検討することで

両者の関連を検討した。

B. 研究方法

Dahl4 週齢♂20 匹を 8%高食塩食で飼育し、アクリジンオレンジを静注し、Scanning Laser Ophthalmoscope で眼底を蛍光で撮影し、網膜血管に付着する白血球数を数えた。網膜より各種接着因子³⁾の mRNA を半定量 RT-PCR にて発現を解析した。血清から単球遊走因子(MCP-1)と血中可溶細胞内接着分子(sICAM-1)と腫瘍壊死因子(TNF- α)を ELISA で測定した。ま

た、負荷後3日、1週間、2週間、3週間に5匹ずつ採血・採尿し、尿蛋白、基底膜破壊に関連の深い尿中プロスタグランジン合成酵素(PGDS)を測定し、腎硬化度(GS)と糸球体中細胞数を測定した。コントロールとして0.3%食塩食のまま7週齢まで飼育したDahlを用いた。

(倫理面への配慮)

動物実験はARVO statementに基づき行い、東京大学動物実験実施マニュアルに従いラットの苦痛軽減に努めた。

C. 研究結果

WBCは8%高食塩食負荷後1週間にピークがあり、負荷後3週目においてもコントロールと比較して有意な上昇を認めた。3週間負荷したDahl網膜においてコントロールと比較しE-selectin、ICAM-1がそれぞれ2.2倍、1.6倍の上昇を認めた。MCP-1、P-selectin、VCAM-1は有意差がなかった。一方、GSは負荷後1週間から上昇したが、糸球体中細胞数・尿蛋白・PGDSは負荷後2週間から上昇した。多変量解析にてGSと関連が深かったのは血圧、糸球体細胞数、WBCであった。

体重・血圧・尿ナトリウム・尿タンパク

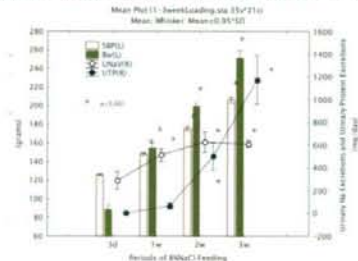


図1：体重・血圧・尿ナトリウム・蛋白

体重・血圧・尿ナトリウム・尿タンパク

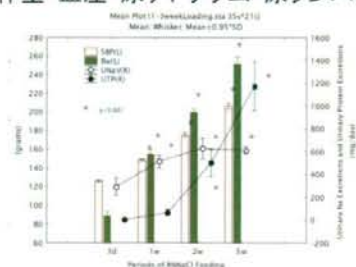


図2：体重・血圧・尿ナトリウム・蛋白

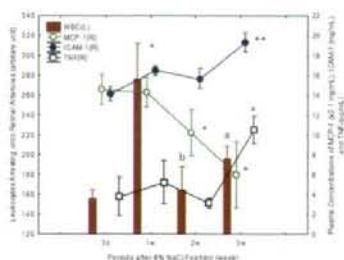


図3：接着白血球・MCP1・sICAM1・TNF

D. 考察

ダール食塩感受性高血圧ラットにおいて、高食塩食負荷1週間後をピークとする網膜血管接着白血球増加を認めた。腎臓の形態学的変化も網膜の白血球付着に伴って出現し、機能的な変化は形態学的変化を来した後に出現する。腎臓の形態学的変化と網膜血管接着白血球数は関連が強く、早期の高血圧臓器障害を、網膜血管から評価できる可能性がある。

E. 結論

早期の高血圧臓器障害を、網膜血管から評価できる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Takahashi H, Yaqiong W, Yanagi Y, Kawabata Y, Negoro H, Araie M, Uehara Y: Blood pressure rising determines adhesion of white blood cells to retinal artery in young spontaneously hypertensive rats. The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Fukuoka, Japan 2006

Takahashi H, Yaqiong W, Numabe A, Yanagi Y, Tamaki Y, Araie M, Uehara Y: White blood cell adhesion and angiotensin ii mechanism in kidney damage in dahl salt-sensitive rats. ISN NEXUS SYMPOSIUM Hypertension and the Kidney. Vienna, Austria 2007

高橋秀徳、Wu Yaqiong、入山彩、小畑亮、井上裕治、柳靖雄、玉置泰裕、沼部教司、上原譽志夫、新家眞：高血圧ラットの臓器障害に及ぼす Fluvastatin の影響と網膜血管の白血球接着との関連性。第 112 回日本眼科学会総会。横浜市、神奈川県 2008

Takahashi H, Yaqiong W, Iriyama A, Obata R, Inoue Y, Numabe A, Yanagi Y, Tamaki Y, Araie M, Uehara Y: Leukocyte Adhesion to Retinal Blood Vessel is Correlated With the Renal Damage of Dahl Salt-Sensitive Rat. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Fort Lauderdale, Florida

2008

Hidenori Takahashi H, Yaqiong W, Numabe A, Yanagi Y, Tamaki Y, Araie M, Uehara Y: Angiotensin subtype-1 receptor antagonist losartan and regulator of G-protein signalling 2 in kidney damage in dahl salt-sensitive rat. Hypertension Berlin, Germany 2008

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

I. 参考文献

1. Nozaki M, Ogura Y, Hirabayashi Y, et al. Enhanced expression of adhesion molecules of the retinal vascular endothelium in spontaneous diabetic rats. *Ophthalmic Res.* 2002 May-Jun;34(3):158-64.
2. Nishiwaki H, Ogura Y, Kimura H, et al. Quantitative evaluation of leukocyte dynamics in retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 Jan;36(1):123-30.
3. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell.* 1994 Jan;76(2):301-14.

IV. 關連業績一覽

1. Inatani M, Iwao K, Kawaji T, Hirano Y, **Ogura Y**, Hirooka K, Shiraga F, Nakanishi Y, Yamamoto H, Negi A, Shimonagano Y, Sakamoto T, Shima C, Matsumura M, Tanihara H. Intraocular pressure elevation after injection of triamcinolone acetonide: a multicenter retrospective case-control study. *Am J Ophthalmol* 145:676-681, 2008
2. Takase A, Yasukawa T, Kato A, **Ogura Y**. Suppressive effect of short-interfering RNA on hyperglycemia-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 on cultured vascular endothelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:989-992, 2008
3. Mizuno D, Matsubara A, **Ogura Y**. Effect of posterior sub-tenon administration of triamcinolone acetonide on leukocyte dynamics in rat retinal microcirculation after panretinal photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:2127-2133, 2008
4. Sato R, Yasukawa T, Hirano Y, **Ogura Y**. Early-onset macular holes following ruptured retinal arterial macroaneurysms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:1779-1782, 2008
5. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Onimaru M, Nakagawa K, Kohno R, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura M, Yabe T, Hasegawa M, **Ishibashi T**, Sueishi K. Inhibition of nuclear translocation of apoptosis-inducing factor is an essential mechanism of the neuroprotective activity of pigment epithelium-derived factor in a rat model of retinal degeneration. *Am J Pathol.* 173:1326-1338, 2008
6. Miyazaki M, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Goto Y, Kohno RI, Murakami Y, Inoue M, Ueda Y, Hasegawa M, Tobimatsu S, Sueishi K, **Ishibashi T**. Synergistic neuroprotective effect via simian lentiviral vector-mediated simultaneous gene transfer of human pigment epithelium-derived factor and human fibroblast growth factor-2 in rodent models of retinitis pigmentosa. *J Gene Med.* 10:1273-1281, 2008
7. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Tanaka S, Kondo H, Okano S, Kohno RI, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, **Ishibashi T**, Sueishi K. Newly developed Sendai virus vector for retinal gene transfer: reduction of innate immune response via deletion of all envelope-related genes. *J Gene Med.* 10: 165-176, 2008
8. Mochizuki Y, Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Miura M, Arita R, Kawahara S, Kita T, Ueno A, **Ishibashi T**. The internal limiting membrane peeling with brilliant blue G staining for retinal detachment due to macular hole in high myopia. *Br J Ophthalmol* 92:1009, 2008

9. Hijioka K, Sonoda KH, Tsutsumi-Miyahara C, Fujimoto T, Oshima Y, Taniguchi M, **Ishibashi T**. Investigation of the role of CD1d-restricted invariant NKT cells in experimental choroidal neovascularization. *Biochem Biophys Res Commun* 374:38-43,2008
10. **Sakamoto T**, Hida T, **Tano Y**, **Negi A**, Takeuchi S, **Ishibashi T**, Inoue Y, Ohguro N, Okada AA. Committee on the Use of Long-lasting Expanding Gases in Ophthalmology. [Survey of the use of long-lasting expanding gases in ophthalmology in Japan] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 112:45-50, 2008
11. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, Kusaka H, **Shiraga F**, Ohji M, **Tano Y**. Microincision Vitrectomy Surgery and Intravitreal Bevacizumab as a Surgical Adjunct to Treat Diabetic Traction Retinal Detachment. *Ophthalmology* 2009 in press
12. Hirooka K, Takagishi M, Baba T, Takenaka H, **Shiraga F**. Stratus Optical Coherence Tomography Study of Filtering Blebs after Primary Trabeculectomy with a Fornix-Based Conjunctival Flap. *Acta Ophthalmologica* 2008 [Epub]
13. Hirooka K, Mizote M, Baba T, Takagishi M, **Shiraga F**. Risk factors for developing avascular filtering bleb after fornix based trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 2008 in press
14. Saito M, Shiragami C, **Shiraga F**, Nakayama D, Iida T. Combined Intravitreal Bevacizumab and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. *Am J Ophthalmol* 146:935-941, 2008
15. Du Y, Hirooka K, Miyamoto O, Itano T, Tokuda M, **Shiraga F**. Both Amacrine and Bipolar Cells Release Glutamate in the Rat Retina After Ischemia/Reperfusion Insult in vitro. *Curr Eye Res* 33:782-788, 2008
16. Baba T, Hirooka K, Takagishi M, Sato S, **Shiraga F**. Plateau Iris Syndrome Associated with Multiple Ciliary Body Cysts with Nocturnal Elevation of Intraocular Pressure. *Canadian J Ophthalmol*, 43:725, 2008
17. Nakamura T, Miyamoto O, Toyoshima T, Hirooka K, Kawai N, **Shiraga F**, Tamiya T, Xi G, Keep RF, Itano T. 3CB2, a marker of radial glia, expression after experimental intracerebral hemorrhage: role of thrombin. *Brain Res* 1226:156-162, 2008

18. Japanese Age-related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group. Photodynamic Therapy with Verteporfin in Japanese Patients with Subfoveal CNV Secondary to AMD: Results of the Japanese AMD Trial (JAT) Extension. *Jpn J Ophthalmol* 52:99-107, 2008
19. Baba T, Nagayama M, Ohtsuki H, Hirooka K, **Shiraga F**. Macular Edema Associated with Latanoprost Use in a Patient with Idiopathic Juxtafoveal Retinal Telangiectasis. *Jpn J Ophthalmol* 52:68-70, 2008
20. Nomoto H, **Shiraga F**, Yamaji H, Fukuda K, Baba T, Takasu I, Ohtsuki H. Macular hole surgery with triamcinolone acetamide-assisted internal limiting membrane peeling. One-year results. *Retina*. 28:427-432, 2008
21. 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班 加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ **高橋寛二**、**石橋達朗**、**小椋祐一郎**、**湯澤美都子**. 加齢黄斑変性の分類と診断基準、日本眼科学会雑誌. 112:1076-1084, 2008
22. **高橋寛二**. 網膜血管腫状増殖の概念と治療、臨床眼科. 62 (増刊号) :250-261, 2008
23. **高橋寛二**. 加齢黄斑変性および関連疾患の診断：蛍光眼底造影の読み方、あたらしい眼科. 25:1205-1213, 2008
24. **高橋寛二**、**湯澤美都子**. 加齢黄斑変性に対するステロイド併用光線力学的療法、あたらしい眼科. 25:1111-1113, 2008
25. **高橋寛二**. 加齢黄斑変性の薬物療法 1) 光線力学的療法、医薬ジャーナル. 44:1561-1567, 2008
26. Jin ZB, Mandai M, Yokota T, Higuchi K, Ohmori K, Ohtsuki F, Takakura S, Itabashi T, Wada Y, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Hiram Y, Ikeda H, Kawagoe N, Oishi A, Ichiyama S, **Takahashi M**, Yoshimura N, Kosugi S. Identifying pathogenic genetic background of simplex or multiplex retinitis pigmentosa patients: a large scale mutation screening study. *J Med Genet*. 45:465-472, 2008
27. Osakada F, Ikeda H, Mandai M, Wataya T, Watanabe K, Yoshimura N, Akaike A, Sasai Y, **Takahashi M**. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*. 26:215-224, 2008

28. Gomi F, **Tano Y**. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol.* 19:208-212, 2008
29. Fujimoto H, Gomi F, Wakabayashi T, Sawa M, Tsujikawa M, **Tano Y**. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 115:1494-1500, 2008
30. Koh S, Maeda N, Hori Y, Inoue T, Watanabe H, Hirohara Y, Mihashi T, Fujikado T, **Tano Y**. Effects of suppression of blinking on quality of vision in borderline cases of evaporative dry eye. *Cornea.* 27:275-278, 2008
31. Hori Y, Maeda N, Sakamoto M, Inoue T, **Tano Y**. Fluoroquinolone-resistant bacteria and methicillin-resistant Staphylococci from normal preoperative conjunctiva. *J Cataract Refract Surg.* 34:711-712, 2008
32. Sayanagi K, Ikuno Y, Soga K, **Tano Y**. Photoreceptor inner and outer segment defects in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol.* 145:902-908, 2008
33. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, **Tano Y**. Age at onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 126:337-340, 2008
34. Koh S, Maeda N, Hamano T, Hirohara Y, Mihashi T, Hori Y, Hosohata J, Fujikado T, **Tano Y**. Effect of internal lubricating agents of disposable soft contact lenses on higher-order aberrations after blinking. *Eye Contact Lens.* 34:100-105, 2008
35. **Tano Y**, **Ishibashi T** and Ophthalmic PDT Study Group. Guidelines for PDT in Japan. *Ophthalmology* 115:585-586, 2008
36. Hori Y, Maeda N, Kosaki R, Inoue T, **Tano Y**. Three cases of idiopathic "multiple-parallel-line" endotheliitis. *Cornea.* 27:103-106, 2008
37. Kawasaki R, Wang JJ, Ji GJ, Taylor B, Oizumi T, Daimon M, Kato T, Kawata S, Kayama T, **Tano Y**, Mitchell P, Yamashita H, Wong TY. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: The Funagata Study. *Ophthalmology.* 115 :1376-1381, 2008

38. Arakawa Y, Hashida N, Ohguro N, Yamazaki N, Onda M, Matsumoto S, Ohishi M, Yamabe K, **Tano Y**, Kurokawa N. Eye-concentrated distribution of dexamethasone carried by sugar-chain modified liposome in experimental autoimmune uveoretinitis mice. *Biomed Res.* 28:331-334, 2008
39. Oshima Y, Chow DR, Awh CC, Sakaguchi H, **Tano Y**. Novel mercury vapor illuminator combined with a 27/29-gauge chandelier light fiber for vitreous surgery. *Retina.* 28:171-173, 2008
40. Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y, Inoue T, Watanabe H, Fujikado T, **Tano Y**. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:133-138, 2008
41. Hashida N, Ohguro N, Yamazaki N, Arakawa Y, Oiki E, Mashimo H, Kurokawa N, **Tano Y**. High-efficacy site-directed drug delivery system using sialyl-Lewis X conjugated liposome. *Exp Eye Res.* 86:138-149, 2008
42. Hayashi R, Yamato M, Saito T, Oshima T, Okano T, **Tano Y**, Nishida K. Enrichment of corneal epithelial stem/progenitor cells using cell surface markers, integrin alpha6 and CD71. *Biochem Biophys Res Commun.* 367:256-263, 2008
43. Yamamoto T, Kamei M, Kunavisarut P, Suzuki M, **Tano Y**. Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246:509-514, 2008
44. Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Oshima Y, Ikuno Y, **Tano Y**. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology.* 115:141-146, 2008
45. Yamakoshi T, Kachi S, Sugita J, Asami T, Ishikawa K, Ito Y, **Terasaki H**. Triamcinolone-assisted removal of internal limiting membrane enhances the effect of vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmic Res.* in press
46. Nakamura Y, Kondo M, Asami T, **Terasaki H**. Comparison of macular hole surgery without internal limiting membrane peeling to eyes with internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green staining. three year follow-up. *Ophthalmic Res.* 41 : 136-141, 2009

47. Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, Sakai T, Machida S, **Terasaki H**. Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys. *Exp Eye Res.* 88:92-98, 2008
48. Nishiguchi KM, Kaneko H, Nakamura M, Kachi S, **Terasaki H**. Identification of photoreceptor precursors in the pars plana during ocular development and after retinal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:422-428, 2008
49. Kaneko H, Nishiguchi KM, Nakamura M, Kachi S, **Terasaki H**. Retardation of photoreceptor degeneration in the detached retina of rd1 mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:781-7, 2008
50. Nishihara H, Kondo M, Ishikawa K, Sugita T, Piao CH, Nakamura Y, **Terasaki H**. Focal macular electroretinograms in eyes with wet type age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:3121-3125, 2008
51. Kondo M, Kurimoto Y, Sakai T, Koyasu T, Miyata K, Ueno S, **Terasaki H**. Recording focal macular photopic negative response (PhNR) from monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:3544-3550, 2008
52. Sugita T, Kondo M, Piao CH, Ito Y, **Terasaki H**. Correlation between macular volume and focal macular electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:3551-3558, 2008
53. Kaneko H, Nishiguchi KM, Nakamura M, Kachi S, **Terasaki H**. Characteristics of bone marrow-derived microglia in the normal and injured retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:4162-4168, 2008
54. Kondo M, Ueno S, Piao CH, Miyake Y, **Terasaki H**. Comparison of focal macular cone ERGs in complete-type congenital stationary night blindness and APB-treated monkeys. *Vision Res* 48:273-280, 2008
55. Koyasu T, Kondo M, Miyata K, Ueno S, Miyata T, Nishizawa Y, **Terasaki H**. Photopic electroretinograms of mGluR6-deficient mice. *Curr Eye Res* 33:91-99, 2008
56. Miyata K, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, **Terasaki H**. Comparison of photopic negative response elicited by red and white xenon flashes in monkeys. *Jpn J Ophthalmol* 52:327-330,

2008

57. Ishikawa K, Ito Y, Mizutani R, Kikuchi M, Mishihara H, **Terasaki H**. New Algorithm to analyse tomographic images quantitatively. *Jpn J Ophthalmol* 52:182-189, 2008
58. Iino Y, Fujimaki T, Fujiki K, **Murakami A**. A novel mutation (967-970+2)delAAAGGT in the choroideremia gene found in a Japanese family and related clinical findings. *Jpn J Ophthalmol*. 52:289-297, 2008
59. 飯野裕、藤巻拓郎、藤木慶子、**村上晶**. 網膜色素変性の2家系に認められた FSCN2 遺伝子変位, *順天堂医学* 54 : 404, 2008
60. 丸橋環、大友香里、井上直紀、根岸貴志、谷内修太郎、舟木俊成、河野博之、**村上晶**. 鎌状赤血球網膜症の1例, *臨眼* 62 : 773-777, 2008
61. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, Hagiwara A, Ogata K, **Yamamoto S**. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* 23 : 304-308, 2009
62. Baba T, Kubota-Tani M, Mitamura Y, **Yamamoto S**. Age-related macular degeneration with massive subretinal hemorrhage easily removed through a retinal break. *Retinal Cases & Brief Reports* 2:292-295, 2008
63. Oshitari T, **Yamamoto S**, Hata N, Roy S. Mitochondria- and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 92:552-556, 2008
64. Oshitari T, Hata N, **Yamamoto S**. Endoplasmic reticulum stress and diabetic retinopathy. *Vascular Health and Risk Management* 4:1-8, 2008
65. Sato E, **Yamamoto S**, Ogata K, Kubota M, Sugawara T, Mizunoya S. Changes of electroretinogram without improvement of retinal circulation after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 116:153-158, 2008
66. Baba T, **Yamamoto S**, Arai M, Arai E, Sugawara T, Mitamura Y, Mizunoya S. Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical

coherence images after successful macular hole repair. *Retina* 28:453-458, 2008

67. Mitamura Y, Ogata K, Oshitari T, Asaumi N, **Yamamoto S**. Retinal detachment with macular hole following intravitreal bevacizumab in patient with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 92:717-718, 2008
68. Mitamura Y, Kubota-Taniai M, Okada K, Kitahashi M, Baba T, Mizunoya S, **Yamamoto S**. Comparison of photodynamic therapy to transpupillary thermotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye* 23:67-72, 2009
69. Fujita K, Oda K, Watanabe J, **Yuzawa M**. How Normal Eyes perform in Reading Low-Contrast Texts. *Jpn J Ophthalmol* 52:44-47, 2008
70. Hattori T, Shimada H, **Yuzawa M**, Kinukawa N, Fukuda T, Yasuda N. needle-shaped deposits on retinal surface in a case of ocular amyloidosis. *Eur J Ophthalmol* 18:473-475, 2008
71. Akaza E, Mori R, **Yuzawa M**. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 28:717-722, 2008
72. Kawashima M, Mori R, Mizutani Y, **Yuzawa M**. Choroidal folds and retinal pigment epithelium tear following intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 52:142-144, 2008
73. Shimada H, **Yuzawa M**, Hirose T, Nakashizuka H, Hattori T, Kazato Y. Pathological findings of multifocal choroiditis with panuveitis and punctate inner choroidopathy. *Jpn J Ophthalmol* 34:1389-1392, 2008
74. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, Shimada H, Kawamura A, Mori R, **Yuzawa M**. Clinicopathological findings of polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:4729-4737, 2008
75. 大平（栃木）香寿美、横山英世、松本容子、姜哲浩、**湯澤美都子**。加齢黄斑変性に対する光線力学療法の評価—1年後の臨床所見—。日本眼科学会誌 112: 855-862, 2008

76. Dewi NA, **Yuzawa M**, Tochigi K, Kawamura A, Mori R. Effects of photodynamic therapy on the choriocapillaris and retinal pigment epithelium in the irradiated area. *Jpn J Ophthalmol.* 52:277-281, 2008
77. Inomata K, Tsunoda K, **Yuzawa M**. Distribution of retinal responses evoked by trans-scleral electrical stimulation detected by intrinsic signal imaging in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:2193-200, 2008
78. Yodoi Y, Tsujikawa A, Nakanishi H, Otani A, Tamura H, Ojima Y, Hayashi H, **Yoshimura N**. Central retinal sensitivity after intravitreal Injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* in press
79. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kojima H, Nakamura H, Kurimoto M, **Yoshimura N**. Photoreceptor integrity and visual acuity in cystoid macular oedema associated with retinitis pigmentosa. *Eye.* in press
80. Sasahara M, Otani A, Yodoi Y, Gotoh N, Kameda T, **Yoshimura N**. Circulating hematopoietic stem cells in patients with choroidal neovascularisation secondary to pathologic myopia. *Eye.* 23 : 718-726, 2009
81. Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Otani A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, **Yoshimura N**. Absence of association between COL1A1 polymorphisms and high myopia in the Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50 : 544-550, 2009
82. Sasahara M, Otani A, Yodoi Y, **Yoshimura N**. Circulating hematopoietic stem cells in patients with idiopathic choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50 : 1575-1579, 2009
83. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kurimoto M, Nakamura H, Kojima H, **Yoshimura N**. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye.* 23 : 561-566, 2009
84. Oishi A, Nakamura H, Tatsumi I, Sasahara M, Kojima H, Kurimoto M, Otani A, **Yoshimura N**. Optical coherence tomographic pattern and focal electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Eye.* 23:299-303, 2009

85. Ojima Y, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Otani A, Tamura H, **Yoshimura N**. Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 29:52-59, 2009
86. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kojima H, Nakamura H, Yodoi Y, **Yoshimura N**. Granulocyte colony-stimulating factor protects retinal photoreceptor cells against light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 49:5629-5635, 2008
87. Nakanishi H, Tsujikawa A, Gotoh N, Hayashi H, Iwama D, Tamura H, Otani A, **Yoshimura N**. Macular complications on the border of an inferior staphyloma associated with tilted disc syndrome. *Retina*. 28:1493-1501, 2008
88. Sasahara M, Otani A, Oishi A, Kojima H, Yodoi Y, Kameda T, Nakamura H, **Yoshimura N**. Activation of bone marrow-derived microglia promotes photoreceptor survival in inherited retinal degeneration. *Am J Pathol*. 172:1693-1703, 2008
89. Osakada F, Ikeda H, Mandai M, Wataya T, Watanabe K, **Yoshimura N**, Akaike A, Sasai Y, Takahashi M. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 26:215-224, 2008
90. Sakamoto A, Hangai M, **Yoshimura N**. Spectral-domain optical coherence tomography with multiple B-scan averaging for enhanced imaging of retinal diseases. *Ophthalmology*. 115:1071-1078, 2008
91. Iwama D, Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Gotoh N, Tamura H, Tsujikawa A, **Yoshimura N**. Photodynamic therapy combined with low-dose intravitreal triamcinolone acetonide for age-related macular degeneration refractory to photodynamic therapy alone. *Br J Ophthalmol*. 92:1352-1356, 2008
92. Kurashige Y, Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Tamura H, Tsujikawa A, **Yoshimura N**. Two-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 146:513-519, 2008
93. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Ikeda H, Kawagoe N, Takahashi M, **Yoshimura N**. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 145:687-694, 2008