

200930008A

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21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 22 (2010) 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21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 22 (2010) 年 4 月

目 次

I. 総括研究21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 統的診断法の開発に関する研究	木下 茂	1
II. 分担研究21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	9
2. 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(臨床データ、サンプル収集と解析)	森 和彦	20
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	27
4. 統合的診断アルゴリズム開発に関する研究	長崎 生光	32
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		35
IV. 研究成果の刊行物・別刷		41

[I]

総括研究報告

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

京都府立医科大学医学研究科 視機能再生外科学 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確率を低下させることができることは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、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1575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のアレル頻度解析およびその結果をもとにして独自に作成したカスタムチップを用いてアレル頻度解析を行い、それらの結果をマンテルヘンゼル法で統合解析し、最終的に有意な6SNPs(①rs547984、②rs540782、③rs693421、④rs2499601、⑤rs7081455、⑥rs7961953)の原発開放隅角緑内障の疾患マーカー候補遺伝子を得た。それらの結果は2009年7月にProceedings of National Academy of Sciences(PNAS: 2009;106(31):12838-12842)に報告を行った。①から④までのSNPsは同一の連鎖不平衡ブロックの上に存在した。

また本研究では、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

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データによる診断アルゴリズムを構築して診断支援・強化して、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 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データ取得実験を分担して実行した。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、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収集・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) 1279 例、正常コントロール例 1565 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。21

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300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857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。その後Mantel-Haenszel法にて全ゲノム解析結果と統合してマンテルヘンゼル法で統合解析を行った。最終的に有意な6 SNPs (①rs547984、②rs540782、③rs693421、④rs2499601、⑤rs7081455、⑥rs7961953)の原発開放隅角緑内障の疾患マーカー候補遺伝子を得た。それらの結果は2009年7月に Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS. 2009;106(31):12838-12842)に報告を行った。

(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法にて原発開放隅角緑内障血中マーカータンパク

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、ジェノタイプリ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、 $C=1$, $\gamma=1/\text{入力ユニット数}$ 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った。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) を行った。また新たに追加検査として前房隅角解析の visante (カールツァイスメディテック社)、眼軸測定として IOL マスター (カールツァイスメディテック社)、網膜神経線維層厚解析としてフーリエドメインの 3 DOCT (トプコン社) の 3 つを検査

に組み入れた。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。これらの全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、独自に作成したクライテリア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、睡眠時間、飲酒・喫煙を含む生活習慣などを引き続き調査した。

C 研究結果

(1) ジェノタイピングデータ

21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300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

は原発開放隅角緑内障および正常あわせて718例で解析を行い、全ゲノム解析とは別集団の857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。その別集団カスタムチップ解析結果と全ゲノム解析結果をMantel-Haenszel法を用いて統合解析し、6個の原発開放隅角緑内障マーカーSNPsを同定（①rs547984、②rs540782、③rs693421、④rs2499601、⑤rs7081455、⑥rs7961953）し、原発開放隅角緑内障の疾患マーカー候補遺伝子を得た。これらの結果はPNAS. 2009;106(31):12838-12842.に報告した。

(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 の信頼性向上と今回の血中濃度測定結果の再現性確認が必要である。しかし一方、今

回得られた 6 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ロジスティクス回帰解析などによって判定することと、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。この結果を基に、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多数作り、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した。

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、6 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多数作り、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

特になし

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

分担研究者 木下 茂

京都府立医科大学医学研究科 視機能再生外科学 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データ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 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データ取得実験を分担して実行した。718例で行った全ゲノム解析とは別集団の857例のゲノムDNAについてカスタムチップハイブリダゼーション実験を完了して、さらに全ゲノム解析結果と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866対コントロール例709例についてカイ2乗検定で解析して6個のマーカーSNPsを同定(①rs547984、②rs540782、③rs693421、④rs2499601、⑤rs7081455、⑥rs7961953)した(PNAS. 2009;106(31):12838-12842)。一方、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係を総合的に考慮する診断アルゴリズム構築の検討を行なった。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）1279例、正常コントロール例1565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857例で行った。21年4月以降収集した300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抽出を継続した。全ゲノム解析とカスタムチップ解析の結果をMantel-Haenszel法にてメタレベル解析を行って最終的に6個の原発開放隅角緑内障の疾患マーカー遺伝子候補(①rs547984、②rs540782、③rs693421、

④ rs2499601、⑤ rs7081455、⑥ rs7961953)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法にて原発開放隅角緑内障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、ジェノタイプリ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、 $C=1$ 、 $\gamma=1/\text{入力ユニット数}$ 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た。正常ボランティアの検診参加者には、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、視神経乳頭の形状を基に、独自に作成したクライテリア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前年度に引き続き調査した。

C 研究結果

(1) ジェノタイピングデータ

緑内障症例とコントロールを合わせた総計 718 例を用いた全ゲノム解析結果に基づいて設計し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 857 例実施した。分担研究者の森らが 21 年 4 月以降に新たに検査と採血を行って収集した 300 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 抽出を継続した。全ゲノム解析および別集団カスタムチップ解析結果を Mantel-Haenszel 法にて統合してメタレベル解析を行って最終的に有意な 6 SNPs (①rs547984、②rs540782、③rs693421、④rs2499601、⑤rs7081455、⑥rs7961953) を得た。①から④までの SNPs は同一の連鎖不平衡ブロックの上に存在した。

(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、症例数追加によって今回同定したマーカーSNPs の信頼性向上と今回の血中濃度測定結果の再現性確認が必要である。しかし一方、今回得られた6個の原発開放隅角緑内障マーカーSNPs と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ロジスティクス回帰解析などによって判定することと、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。この結果を基に、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多数作り、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した。

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、6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。

F 健康危険情報
特になし

G 研究発表

1 論文発表

1. Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, Yagi T, Fuwa M, Omi N, Tokuda Y, Tanaka M, Yoshii K, Kageyama M, Naruse S, Matsuda A, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;4;106(31): 12838-12842.
2. Nakano M, Ikeda Y, Yagi T, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Reply to Rao et al.: Appropriate study

- design for genome-wide association study replication to identify variants modestly associated with complex traits. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2009;106(44):125-126.
3. Ueta M, Matsushita M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K. Identification of a novel HLA-B allele, HLA-B*5904. Tissue Antigens. 2009;73:612-614.
 4. Takayama T, Kondo T, Kobayashi M, Ohta K, Ishibashi Y, Kanemaru T, Shimazu H, Ishikawa F, Nakamura T, Kinoshita S, Nakamura K. Characteristic morphology and distribution of bone marrow derived cells in the cornea. The Anatomical Record. 2009;292:756-763.
 5. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Kinoshita S. Prostaglandin E receptor subtype EP3 in conjunctival epithelium regulates late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:466-471.
 6. Ueta M, Uematsu S, Akira S, Kinoshita S. Toll-like receptor 3 enhances late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1189-1189.
 7. Ueta M, Sotozono C, Takahashi J, Kojima K, Kinoshita S. Examination of staphylococcus aureus on the ocular surface of patients with catarrhal ulcers. Cornea. 2009;28(7):780-782.
 8. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Ikezawa Z, Shirakata Y, Hashimoto K, Kinoshita S. Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications. Ophthalmology. 2009;116:685-690.
 9. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S. Successful Treatment of

- Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1004-1011.
10. Yamada J, Hamuro J, Fukushima A, Ohteki T, Terai K, Iwakura Y, Yagita H, Kinoshita S. MHC-matched corneal allograft rejection in an IFN-gamma/IL-17-independent manner in C57BL/6 mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2139-2146.
11. Connon CJ, Douth J, Chen B, Hopkinson A, Mehta JS, Nakamura T, Kinoshita S. Meek KM: The Variation In Transparency Of Amniotic Membrane Used In Ocular Surface Regeneration. *Br J Ophthalmol.* 2009;Mar 19:[Epub ahead of print].
12. Matsuda A, Okayama Y, Terai N, Yokoi N, Ebihara N, Tanioka H, Kawasaki S, Inatomi T, Katoh N, Ueda E, Hamuro J, Murakami A, Kinoshita S. The role of interleukin-33 in chronic allergic conjunctivitis. Characteristic morphology and distribution of bone marrow derived cells in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(10):4646-4652.
13. Koizumi H, Maruyama K, Kinoshita S. Blue light and near-infrared fundus autofluorescence in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2009;Dec 3:[Epub ahead of print].
14. Ang L, Tanioka H, Kinoshita S. Cultivated Human Conjunctival Epithelial Transplantation For Total Limbal Stem Cell Deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;Jul 30:[Epub ahead of print].
15. Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, , Kawasaki S, Matsuda A, Kinoshita S. Investigation of the corneal filament in filamentary keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3696-3702.
16. Okumura N, Ueno M, Koizumi N, Sakamoto Y, Hirata K, Hamuro J,

- Kinoshita S. enhancement on primate corneal endothelial cell survival in vitro by a ROCK inhibitor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3680-3687.
17. Ouchi M, Kinoshita S. Prospective Randomised trial of limbal relaxing incision combined with microincision cataract surgery. Refract Surg. 2009 Oct. 26:1-6: [Epub ahead of print].
18. Matsuda A, Ebihara N, Yokoi N, Kawasaki S, Tanioka H, Inatomi T, Malefyt R, Hamuro J, Kinoshita S, Murakami A. Functional Roles of Thymic Stromal Lymphopoietin for Chronic Allergic Keratoconjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; Sep 9: [Epub ahead of print].
19. Matsuda A, Okayama Y, Ebihara N, Yokoi N, Hamuro J, Walls AF, Ra Chisei, Hopkin JM, Kinoshita S. Hyperexpression of the high affinity IgE receptor- β chain in chronic allergic keratoconjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(6):2871-2877
- 2 学会発表
1. 森和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田彰、今井浩二郎、木村健一、木下茂. 緑内障病型別緑内障家族歴の比較. 第113回日本眼科学会総会、東京、2009. 4. 16
2. 池田陽子、森和彦、成瀬繁太、松田彰、今井浩二郎、木村健一、木下茂. 京滋地区を中心とした Hospital based 緑内障検診による若年者緑内障有病率. 第113回日本眼科学会総会、東京、2009. 4. 16
3. 上野盛夫、佐々木美帆、丸山和一、池田陽子、森和彦、木下茂. 高眼圧により上方視神経部分低形成 (SSOH) 様の視神経乳頭変化をきたした一例. 第63回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 11
4. 池田陽子、高橋順子、森和彦、永田真帆、上野盛夫、齋田孝彦、木下茂. 多発性硬化症の病型別網膜神経線維厚減少量の検討. 第63回日本臨床眼科学会、福岡、