

6. 東 範行 : II 型 /Aggressive
Posterior ROP に対する硝子体手術の適応と時期. あたらしい眼科 2009; 26: 473-480.

著書

1. 東 範行 : 平岡美依奈 : 未熟児網膜症眼底アトラス. エルゼヴィア 2009.
2. 東 範行 : 未熟児網膜症. 視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵 2010; In press.
3. 東 範行 : 網膜裂孔. 視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵 2010; In press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

小児の角膜移植治療の現況

研究分担者 大橋 裕一
愛媛大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

小児の角膜移植治療は多くの問題を抱えており、未だ治療戦略は確立していない。本研究においては、本邦及び海外の小児の角膜移植治療の現状に対して文献的検討・考察を行った。

A. 研究目的

先天性角膜疾患は非常に頻度が低い疾患であるが、早期から角膜混濁により視力を喪失するため早期の角膜移植が必須である。しかしながら小児の角膜移植術には数々の問題点が存在し、未だその治療戦略は確立していない。本研究においては小児の角膜移植の現状を把握することにより、今後の先天性角膜疾患に対しての治療指針を確立することである。

B. 研究方法

網羅的に国内、海外の先天性角膜混濁及び小児の角膜移植に関する報告を検索し、先天性角膜混濁に対する治療の経緯、現状を把握解析する。

C. 研究結果

医中誌 WEB において「先天性角膜混濁」では 51 件が、「小児」と「角膜移植」で検索すると文献 30 件が一致するが、その中で小児の角膜移植に対して症例別の予後にまで言及している文献は 3 件であり、いずれも 1990 年前後に報告であった。

海外においては、Pub Med で “congenital corneal opacity” と “keratoplasty” で検索すると 402 件が一致し、“pediatric” と “keratoplasty” では 78 件が一致した。これらの海外の報告を参考にした小児の角膜移植に関して現状では、先天性角膜混濁の有病率は約 3 人/10 万人であり、その約 40% が Peters 奇形である。

次いで強膜化角膜（約 18%）、デルモイド（約 15%）、先天緑内障（約 7%）などが比較的高い頻度で認められる。しかし、海外においても術後成績を、術後の角膜透明度とするか、視力予後にするか評価方法が統一されていないのが現状であり、疾患ごとの術後成績を論じるにはいたっていない。その中で、治療後の評価としては、視力予後を指標とすることが妥当と考えられる。術後の視力予後を大きく左右する因子は、角膜混濁の発症した時期であり、視機能が発達した後に角膜混濁をきたした症例の視力予後は比較的良好である。一方で、先天性疾患は手術時期が早期になるため、術中・術後の合併症の可能性が高くなること、術後の弱視治療が困難であることから、視力予後を評価項目とした場合には、成績は良好であるとはいえない。対象疾患の分類において、先天性角膜混濁は緑内障の合併の有無で分けられているが、緑内障合併例ではその治療成績が特に不良である。その理由としては、角膜移植に先行して緑内障治療を行う必要があり、また術後にも緑内障再発の可能性が高いことがあげられる。一方で、緑内障を合併しない先天性の角膜混濁症例においては、近年の手術技術や術後管理および弱視治療の進歩により、比較的良好な治療成績も報告されるようになってきている。

D. 考察

今回の検討から、小児の先天性角膜疾患は頻度が非常に低いため、治療の飛躍的な進歩はないものの、症例ごとに視機能回復を目標にした手術時期、方法が定まりつつあるのが現状である。

E. 結論

まず、本邦における先天性角膜混濁及び小児の角膜移植治療の現状を把握するための調査が必須であり、その結果をふまえて治療戦略を確立することが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto Y, Uno T, Joko T, Shiraishi A, Ohashi Y. Effect of Anterior Chamber Depth on Shear Stress Exerted on Corneal Endothelial Cells by Altered Aqueous Flow after Laser Iridotomy. Invest Ophthalmol Vis Sci. in press

2. 学会発表

1. 白石敦、鄭曉東、山本康明、原祐子、大橋裕二
生体共焦点顕微鏡 (HRT II / RCM) による角膜内皮ジストロフィーの診断 第 63 回臨床眼科学会 2009
2. 原祐子、竹澤由起、白石敦、鄭曉東、山本康明、山口昌彦、宇野敏彦、大橋裕一 DSAEK 後に epithelial ingrowth を発症した 1 例 第 63 回臨床眼科学会 2009
3. 原祐子、三谷亜里沙、溝上志朗、白石敦、山口昌彦、宇野敏彦、鄭曉東、山本康明、大橋裕一 メソトキセレート眼内注入が奏効した DSAEK 後 epithelial ingrowth の 1 例 第 33 回眼科手術学会 2010
4. 白石敦、鄭曉東、山本康明、原祐子、大橋裕二 家族性に認められた Posterior Corneal Vesicle (PCV) の HRT2-RCM 像 第 34 回角膜カンファレンス, 2010

5. 鄭曉東、白石敦、原祐子、山本康明、大橋裕二 Pseudoexfoliation endotheliopathy と考えられる水疱性角膜症の一例 第 34 回角膜カンファレンス 2010

6. 原祐子、白石敦、宇野敏彦、山口昌彦、鄭曉東、山本康明、大橋裕一 発症基盤の異なる epithelial ingrowth 3 症例の HRT II /RCM 所見 第 34 回角膜カンファレンス 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

先天性角膜混濁の発生頻度と PAX6 遺伝子異常

研究分担者 西田 輝夫

山口大学大学院医学系研究科 眼科学教授

研究要旨

山口県における先天性角膜混濁の発生頻度および PAX6 遺伝子異常の有無を評価した。山口県では、出生約 4,000 に 1 児の頻度で先天性角膜混濁を有する児が出生していた。

A. 研究目的

九州北部・山口県における先天性角膜混濁眼の発生頻度および遺伝子変異、臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日までに山口大学医学部附属病院眼科を受診した先天性角膜混濁の初診患者数を調査した。また、平成 17～19 年度の期間に当科で遺伝子検索を行った 72 例のうち、先天性角膜混濁と関与すると考えられている TGFBI および PAX6 の遺伝子異常の有無を調査した。

（倫理面への配慮）

全ての遺伝子検索を行う前に、文書での説明および同意を得た。

C. 研究結果

平成 21 年度に山口大学医学部附属病院眼科を初診した 2118 名のうち、先天性角膜混濁の患者は 3 名であった。その内訳は、Peters 奇形 2 名、強膜化角膜 1 名であった。また、平成 17～19 年度に得た検体の TGFBI、PAX6 の遺伝子異常を疑われたのはそれぞれ 43 例、7 例であった。先天性角膜混濁と特に関連が強いとされる PAX6 そのうち 3 例で heterozygous の遺伝子異常を検出した。

D. 考察

当院は山口県の中核医療機関であり、先天性角膜混濁のほとんどが当院を受診しているものと考えられ、出生数が年間約 13,000 人前後である山口県での先天性角膜混濁の発生頻度は出生約 4,000 児に 1 児程度であると考えられた。また、先天

性角膜混濁眼のPAX6の遺伝子異常の有無は、7例中3例であり、その遺伝子異常にも傾向がみられなかったことから遺伝子異常の検索にはさらなる調査が必要であると考えられた。

63 回日本臨床眼科学会，福岡県，2009/10/11

H. 知的財産権の出願・登録情報
該当なし

E. 結論

先天性角膜混濁の発生頻度は4,000出生に1児程度であるが、その疫学検討および遺伝子異常検索には去らなく調査が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada N, Kawamoto K, Morishige N, et al. Double mutation (R124H, N544S) of TGFBI in two sisters with combined expression of Avellino and lattice corneal dystrophies. *Molecular Vision* 15:974-979, 2009.5

2. 学会発表

1. 山田直之，森重直行，近間泰一郎ら.
TGFBI 遺伝子の P501T 点変異を認めた症例の遺伝学的所見と表現型. 第 113 回日本眼科学会総会，東京都，2009/04/16

2. 山田直之，森重直行，近間泰一郎ら.
TGFBI 遺伝子に double mutation を認めた角膜ジストロフィの遺伝学的所見と表現型. 第

厚生労働省科学研究費補助金（難治生疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性角膜混濁のオミックス分析による病態解析

研究分担者 東城 博雅
大阪大学 准教授

研究要旨

先天性角膜混濁を構成する種々の疾患の患者管理指針を確立するためには各疾患の分子レベルでの病態解析が必要である。本研究では、角膜中央部への脂質沈着による結晶状実質混濁をきたす常染色体優性遺伝性シュナイダークリスタル角膜ジストロフィ（SCCD）の詳しい病態情報を得るため、患者角膜の網羅的脂質解析を行った。SCCD 角膜では、コレステロールの他にスフィンゴ脂質生合成の起点であるセラミドとその下流にあるスフィンゴミエリン、ラクトシルセラミド、ガングリオシド GM3 などのスフィンゴ脂質が著増していた。これらの脂質は情報伝達の間と考えられている細胞膜マイクロドメインの主要構成成分である。以上の結果から、最近同定された SCCD の責任遺伝子 UBIAD1、UbiA prenyltransferase domain containing 1 がコレステロールと膜マイクロドメイン形成のホメオスタシスに関連し、その異常が SCCD の病態形成に関与することが示唆された。

A. 研究目的

先天性角膜混濁に含まれる種々の疾患の診断・治療方針など適切な患者管理指針を得るためには、最新の超音波や光学的な臨床診断技術に加え、遺伝子をはじめその下流の生体分子レベルでのオミックス技術を用いた病態解析が必要である。本研究では、分担研究者が開発し性能向上のため不断に改良を進めている高速液体クロマトグラフィー（HPLC）/イオントラップ質量分析（MS）システムを用いたリピドミクス技術による鳥瞰的脂質一斉分析法（overview lipidomics）により混濁角膜脂質を分析し病態解析に役立てることを目的とする。今年度は、シュナイダ

ークリスタル角膜ジストロフィ（SCCD）

症例の解析を行った。SCCD は角膜中央部に脂質沈着による結晶状実質混濁を生じる希な常染色体優性遺伝性疾患である。2007 年に責任遺伝子がプレニルトランスフェラーゼ様ドメインをコードする UBIAD1 であることが報告されているが、その機能は不明である。今回の研究により UBIAD1 の機能とその欠損による SCCD の病態形成との関連の手がかりが得られると期待される。

B. 研究方法

症例： 数年前から視力低下を訴えて、2007 年 4 月に東京医療センター・感覚器セ

ンター眼科を初診した70歳男性。右眼は白内障手術の既往あり、視力は両眼ともに0.1、眼底には異常なく、既往歴、全身検査にも高脂血症を含めて特記すべきこと無し。角膜中央部に特徴的な円盤状のびまん性結晶状実質混濁を認めSCCDと診断した。2007年6月に、症例の右眼に全層角膜移植を行った。術後、現在まで移植片は透明に保たれており、視力は0.6と改善された。手術時に得られた角膜片を半割して、半分を病理検査、半分を脂質分析に供した。病理組織において、H-E染色でははっきりとした異常所見を認めないが、Oil red Oによる脂肪染色では実質がびまん性に染色されており、SCCDの診断と合致していた。

脂質分析:右眼の全層角膜移植時に得られた角膜半割を検体とし、対照として42歳男性の円錐角膜と74歳女性の水疱性角膜症の角膜検体を用いた。

脂質分子種含量比較のため、検体の入ったガラス試験管に濃度既知の天然にはほとんど存在しない内部標準脂質を添加後、定法のヘキサン/2-プロパノール溶媒系により脂質を抽出した。抽出脂質1-2・1をマイクロシリンジで取り、分担研究者が開発した3溶媒グラジエント高速液体クロマトグラフィー(HPLC)/イオントラップ質量分析(MS)システムに直接注入した。脂質は順相シリカゲルHPLCでクラスごとに分離され、溶出液をオンラインでイオントラップ型MS装置LCQdec-XPPlus

(ThermoFischerScientific社)に導入して構造を解析した。脂質の安定なイオン化を保つために、分担研究者が開発したフッ素化コーティングされた超撥水性

ESIチップ(FortisTip)を装着したエレクトロスプレー・イオン化(ESI)源を用いた。順相シリカゲルHPLCでは、ヘキサン・イソプロパノール・水を主体にした溶出溶媒中の水の濃度を増加させることにより脂質を極性の順にクラス毎に溶出させ、pmolオーダーの感度でMSスペクトルとタンデムマススペクトルを自動的に安定して測定できた。脂質は、MS/MSとMS³スキャンにより同定した。コレステロールは、ESI法では十分なイオン化が得られないが、多量成分であるので薄層クロマトグラフィー(TLC)で分離・同定・定量した。

(倫理面への配慮)

臨床サンプルに関しては、対象患者からインフォームドコンセントと感覚器センターの倫理委員会の承諾を得たのちに研究に使用した。

C. 研究結果

SCCD角膜と対照として同時期に手術を行った74歳女性の水疱性角膜症、42歳男性の円錐角膜の角膜から抽出した脂質(角膜湿重量0.65mgに相当する脂質量)をTLCにより展開した。4種類の溶媒で段階的に展開することによりリン脂質からコレステロールエステル(CE)にわたる脂質をプレートの1レーン上で展開して、同時に展開した標準物質の移動度と比較して脂質を同定した。SCCDでは遊離型のコレステロール、スフィンゴミエリンの組織湿重量あたりの含量が著明に増加していた。一方で、生体膜脂質の主成分であるフォスファチジルコタノールアミン(PE)、フォスファチジルコ

リン (PC) 含量は減少していた。この結果は、本課題研究代表者・山田等により報告された TLC-Flame ionization detector 法の分析結果と一致していた。さらに詳細に検討すると、対照レーンには検出できない非水酸化脂肪酸(N)とスフィンゴシン(S)からなるセラミド Cer(NS)も検出可能な量に増加していた。

TLCは含量の多い脂質クラスの総量を比較するには有用であるが、各脂質の構造的同定ができないので MHPLC/MS 法でさらに詳細に検討した。本法の特徴は TLC と同様のシリカをパックした順相カラムを用いて、極性の低いコレステロールエステルなどから極性の高いセラミド・グルコシルセラミド・リン脂質というように脂質クラスを分離できることである。その結果、一回のクロマトグラフィーで多種類の脂質を鳥瞰的に解析でき、種々の脂質代謝異常を簡便に検出可能であるので、本法を overview lipidomics と呼んでいる。

対照と比較して SCCD の角膜では、スフィンゴ脂質の生合成の起点となるセラミド Cer(NS)が 24.2 倍、その下流にあるスフィンゴミエリンが 9.5 倍増加していた。セラミドに糖が順次縮合して合成されるスフィンゴ糖脂質のうち、ラクトシルセラミドやガングリオシド GM3 はほとんど対照で検出できないが、SCCD では前者は約 150 pmol/mg 組織湿重量に著増し、後者も検出できる量に増加していた。SCCD で増加しその脂肪酸組成(%)を対照と比較可能な Cer(NS)とスフィンゴミエリンでは、SCCD において C18:0 を持つ分子種組成比が増加し C24:0 を持つ分子種組成比が減少していた。SCCD において増加す

るスフィンゴ糖脂質ラクトシルセラミドやガングリオシド GM3 では、長鎖脂肪酸 C22:0, C24:1, C24:0 を持つ分子種が主成分であった。リン脂質では、TLC の結果と一致して SCCD で PE, PC の含量が減少していたが、PE では脂肪酸組成にあまり変化はなく、PC では、18:1;18:1、18:0;18:1、18:1;18:2、16:0;20:3、18:0;20:4、18:1;20:3 などを持つ分子種の組成比が選択的に低下していた。

D. 考察

今回の検討で、SCCD においてこれまで報告されていたコレステロール、スフィンゴミエリンだけではなく、スフィンゴ脂質全般の著名な蓄積が明らかとなった。スフィンゴ脂質生合成はセリンとパルミトイル CoA の縮合反応によって開始されてスフィンゴイド塩基骨格が形成され、それに脂肪酸が縮合してセラミドが合成される。セラミドはその下流に位置するすべてのスフィンゴ脂質合成の起点となる。セラミドと PC とのホスホコリン交換反応によりスフィンゴミエリンが合成される。また、段階的な糖の縮合によりグルコシルセラミド、ラクトシルセラミド、ガングリオシド GM3 などのスフィンゴ糖脂質が合成される。SCCD ではセラミド Cer(NS)は対照の 24 倍と著増し、対照では検出感度以下の微量成分である下流のラクトシルセラミド、ガングリオシド GM3 も著増していた。SCCD で増加するコレステロール、スフィンゴミエリン、ガングリオシド GM3 は細胞膜マイクロドメインの主要構成成分である。UBIAD1 の一次作用部位は不明であるが、その欠損によってコレステロールの合成・輸送あるいは貯蔵型の CE

への変換異常によりコレステロールの細胞膜での蓄積が起り、このため他のマイクロドメイン形成脂質の供給も増え、マイクロドメイン形成が促進されることが示唆された。この場合、バルクの脂質二重層に存在するPCやPEなどは相対的に減少しなければならず測定結果と一致した。最近の研究から、受容体等を介するシグナル伝達は、マイクロドメインを経由して行われることが示されており、細胞膜のマイクロドメイン密度の増加は、シグナル系の変調をきたしSCCDの病態形成に関与することが示唆される。

UBIAD1は脂質代謝との直接的な関連は知られておらず、なぜ角膜に脂質沈着が生じるかはわかっていなかった。本研究の結果から、細胞膜マイクロドメインの主要成分となる脂質の蓄積が示され、UBIAD1はコレステロールとマイクロドメイン形成に関連することが示唆された。UBIAD1はprenyltransferaseドメインを持つたんぱく質をコードするが、この酵素は細胞内小胞輸送を司るRabタンパクの活性を制御することや、UBIAD1はapolipoprotein Eと直接結合するという報告があるが、その機能は推測の域を出ない。SCCDの詳細な病態形成メカニズムは今後の課題であり、本研究によってUBIAD1の機能の理解に新たな進歩が得られたので更に検討を進めていきたい。

E. 結論

分担研究者が開発したHPLC/イオントラップMS法によりSCCDの鳥瞰的角膜脂質解析を行った。SCCD角膜ではコレステロールのほかスフィンゴ脂質代謝が亢進していた。SCCDの責任遺伝子UBIAD1が

コードするたんぱく質はコレステロールやスフィンゴ脂質の代謝制御や運搬に関与している可能性が示唆された。SCCDで著増するコレステロール、スフィンゴミエリン、ガングリオシドGM3は、情報伝達場として注目されている膜マイクロドメインの主要構成成分であり、UBIAD1たんぱく質欠損によるマイクロドメインのホメオスタシス異常がSCCDの病態形成に関与することが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanabe, A., Matsuda, M., Fukuhara, A., Miyata, Y., Komuro, R., Shimomura, I., and Tojo, H. Obesity causes a shift in metabolic flow of gangliosides in adipose tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379, 547-552 (2009) (査読有)
2. Takeshi Kawamura, Masaharu Nomura, Hiromasa Tojo, Kiyonaga Fujii, Hiroko Hamasaki, Sayaka Mikami, Yasuhiko Bando, Harubumi Kato, Toshihide Nishimura Proteomic analysis of laser-microdissected paraffin-embedded tissues: (1) Stage-related protein candidates upon non-metastatic lung adenocarcinoma. *J. Proteomics* in press (2010) (査読有)

3. Toshihide Nishimura, Masaharu Nomura, Hiromasa Tojo, Hiroko Hamasaki, Tetsuya Fukuda, Kiyonaga Fujii, Sayaka Mikami, Yasuhiko Bando, Harubumi Kato Proteomic analysis of laser-microdissected paraffin-embedded tissues: (2) MRM assay for stage-related proteins upon non-metastatic lung adenocarcinoma.
J. Proteomics in press (2010)
(査読有)

2. 学会発表

1. 山田昌和, 阿久根陽子, 望月 弘嗣, 東城博雅 シュナイダー角膜ジストロフィの沈着脂質の網羅的解析 第34回角膜カンファレンス 仙台 2010年2月11日
2. 東城博雅, 田邊文, 福原淳範, 下村伊一郎 肥満脂肪組織ガングリオシドの HPLC/質量分析による分子種分析 第82回日本生化学会神戸 2009年10月22日
3. 竹村 浩昌, 東城博雅, 近藤玄 遺伝子マウスを用いたホスホリパーゼ B/リパーゼの生理的機能の解析. 第82回日本生化学会 神戸 2009年10月22日
4. 中川学, 東城博雅, 藤井茂 D. discoideum の psi-factor 中に存在する糖鎖の新しい構造 第82回日本生化学会 神戸 2009年

10月24日

5. Tojo, H., Tanabe, A., Fukuhara, A., and Shimomura, I. Obesity causes a shift in steady-state metabolic flow of gangliosides to downstream from GM3 in obese adipose tissues 50th international conference on the bioscience of lipids, Regensb 2009年9月7日

6. Tojo, H., Nonomura, S. Sumi, R., Igura, T., Bando, Y., and Ito, T. Parallel lipidomic and proteomic analysis of early-stage choline deficiency-induced fatty liver in mice. 3rd European proteomic association (EuPA) congress Stockholm 2009年6月7日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究の成果の刊行に関する一覧表（書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名		出版年	ページ
東 範行・平岡美依奈		東 範行、平岡美依奈	未熟児網膜症眼底アトラス	エルゼヴィア	東京	2009	
東 範行	未熟児網膜症		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
東 範行	網膜裂孔		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
山田昌和	こどもの目やに、抗菌薬でいいの？	黒坂大次郎	眼科インストラクションコース18. 眼科診療のスキルアップ、白内障・小児・ぶどう膜炎編.	メジカルビュー	東京	2009	123-127
重安千花・山田昌和	コンタクトレンズと角膜代謝.	坪田一男	眼科プラクティス28 標準コンタクトレンズ診療.	文光堂	東京	2009	37-40
山田昌和・水野嘉信	アクネ菌角膜炎	大橋 裕一	眼科プラクティス29 眼感染症の謎を解く	文光堂	東京	2009	134-135
水野嘉信・山田昌和	抗菌薬	大橋 裕一	眼科プラクティス29 眼感染症の謎を解く	文光堂	東京	2009	426-429
山田昌和	ニューキノロン製剤の薬剤移行比較	大橋 裕一	眼科プラクティス29 眼感染症の謎を解く	文光堂	東京	2009	430-431

研究の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
Yamada M, Hatou S, Mochizuki H.	Conjunctival Fixation Sutures for Refractory Superior Limbic Keratoconjunctivitis.	Br J Ophthalmol	93	1570-1571	2009
Hatou S, Yamada M, Mochizuki H, Shiraishi A, Joko A, Nishida T.	The effects of dexamethasone on the Na,K-ATPase activity and pump function of corneal endothelial cells.	Curr Eye Res	34	347-354	2009
Hatou S, Yamada M, Mochizuki H, Nishida T.	Role of protein kinase C in regulation of Na ⁺ - and K ⁺ -Dependent ATPase activity and pump function in corneal endothelial cells.	Jpn J Ophthalmol	53	235-242	2009
Mochizuki H, Yamada M, Hatou S, Tsubota K.	Turnover rate of tear film lipid layer determined by Fluorophotometry.	Br J Ophthalmol	93	1535-1538	2009
Yamada M, Hiratsuka Y, Roberts CB, Pezzullo ML, Yates K, Takano S, Miyake K, Taylor HR.	Prevalence and causes of visual impairment in adult Japanese population: present status and future projection.	Ophthalmic Epidemiol	17(1)	50-57	2010
Yamada M, Mizuno Y, Miyake Y, the Cataract Survey Group of National Hospital Organization in Japan.	A multicenter study on health-related quality of life of cataract patients: baseline data.	Jpn J Ophthalmol	53	470-476	2009
山田昌和	本邦の視覚障害の現状と将来.	日本の眼科	80	1005-1009	2009
Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, Nishina S, Okuyama M, Azuma N.	Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in two Japanese children's hospitals.	Jpn J Ophthalmol.	53	384-388	2009
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N.	Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography.	Am J Ophthalmol.	148	544-550	2009
Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N.	Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography.	Ophthalmology	116	1377-82	2009
Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N.	Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography.	Ophthalmology	116	2442-2447	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N .	Congenital rotated macula with good vision and binocularity.	Jpn J Ophthalmol	53	452-454	2009
Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, Azuma N.	Analysis of pathology in type I Stickler syndrome.	Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol	247	715-718	2009
Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, Nishina S, Azuma N, Katada T, Nishina H.	Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells.	Biol Pharm Bull	32	999-1003	2009
Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajiho H, Yokoi T, Noda E, Nishina S, Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H.	CrxOS maintains self-renewal of murine embryonic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun	390	1129-1135	2009
Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Fukami M, Ogata T.	Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype.	J Clin Endocrinol Metab.	95	756-764	2010
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N.	Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery.	Am J. Ophthalmol	149	in press	2010
伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行	液晶視力表システムチャートSC-2000によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果	眼臨紀	3	70-73	2010
伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行	国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴	眼臨紀	3	in press	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
東 範行	未熟児網膜症の最新の医療	医療	62	in press	2010
東 範行	黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用	医学のあゆみ	226	965-972	2008
東 範行	未熟児網膜症の診断と治療	日本眼科医会		in press	2010
平岡美依奈・東 範行	未熟児網膜症	Current Therapy	27	902-906	2009
東 範行	未熟児網膜症診療－最近の考え方	あたらしい眼科	26	433	2009
東 範行	II型/Aggressive Posterior ROPに対する硝子体手術の適応と時期	あたらしい眼科	26	473-480	2009
Atsushi Kobayashi et al.	Severe Optic Neuropathy Caused by Dichloromethane Inhalation	JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	24/6	607-612	2008
S. Kawasaki & others	Evaluation of filtering bleb function by thermography	British Journal of Ophthalmology	93	1331-1336	2009
Yamamoto Y. Uno T, Joko T, Shiraishi A, Ohashi Y.	Effect of Anterior Chamber Depth on Shear Stress Exerted on Corneal Endothelial Cells by Altered Aqueous Flow after Laser Iridotomy	Investigative Ophthalmology & Visual Science		in press	2009
Goto T, Zheng X , Ohashi Y.	Cosmetic Product Migration Onto the Ocular Surface: Exacerbation of Migration After Eyedrop Instillation	CLINICAL SCIENCE		in press	
Tomoyuki Kamano et al.	Genetic Dissociation of Dacryoadenitis and Sialadenitis in a Sjogren's Syndrome Mouse Model with Common and Different Susceptibility Gene Loci	Investigative Ophthalmology & Visual Science	50	3257-3265	2009
Atsushi Shiraishi	In vivo and in vitro Laser Confocal Microscopy to Diagnose Acanthamoeba Keratitis			in press	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
A. Shiraishi, T. Kobayashi, Y. Hara et al.	Rapid detection of Acanthamoeba cysts in frozen section of corneal scrapings with Fungiflora Y	British Journal of Ophthalmology	93	1563-1565	2009
Atsushi Shiraishi	Effectiveness of in vivo Confocal Microscopy in Detecting Filamentous Fungi during Clinical Course of Fungal Keratitis			in press	
Kawasaki S. et al.	Disruption of the Posterior Chamber-Anterior Hyaloid Membrane Barrier During Phacoemulsification and Aspiration as Revealed by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging	ARCH OPHTHALMOL	127	465	2009
Yuko Hara, Atsushi Shiraishi, Yuichi Ohashi	Hypoxia-altered signaling pathways of toll-like receptor 4 (TLR4) in human corneal epithelial cells	Molecular Vision	15	2515-2520	2009
Takeshi Kobayashi, Ryuji Yoshioka, Atsushi Shiraishi, Yuichi Ohashi	New technique for culturing corneal epithelial cells of normal mice	Molecular Vision	15	1589-1593	2009
Yuko Hara, Atsushi Shiraishi et al,	Alteration of TLR3 pathways by glucocorticoids may be responsible for immunosusceptibility of human corneal epithelial cells to viral infections	Molecular Vision	15	937-948	2009
渡邊潔、糸井素純、 加賀 梶田雅義、大 橋祐一、他	インターネットによるコンタクト レンズ眼障害アンケート 調査 の集計結果報告 (平成20年度)	日本の眼科	80/12	1615-1621	2009
宮永将、子島良平、 宮井尊史、加賀谷文 絵、宮田和典、大橋 祐一、浅利志	白内障手術の周術期における結膜 嚢内常在菌叢 フルオロキノロン 点眼薬による滅菌化と感受性変化	臨床眼科	63/10	1659- 1666	2009
宇野敏彦、大橋祐 一、今安正樹、森理	コンプライアンスの低い使用環境 における多目的用材 の消毒効果試 験	日本コンタクトレン ズ学会誌	51/1	36-41	2009
中村葉、横井則彦、 木下茂、太田清彦、 大橋祐一	レンズ下の酸素分圧に対するオル ソケラトロジー レンズの影響	日本コンタクトレン ズ学会誌	51/1	13-16	2009
木村由衣、宇野敏 彦、山口昌彦、原裕 子、島村一郎、鈴 木崇、山西茂喜、 大橋祐一	愛媛大学眼科における細菌性角膜 炎症例の検討	あたらしい眼科	26/6	833-837	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木崇、白石敦、宇野敏彦、江口秀一郎、勝海修、望月清文、井上康、岡宮史武、宮田和典、大橋祐一	洗面所における微生物汚染調査	あたらしい眼科	26/10	1387-1391	2009
白石敦、山西茂喜、山本康明、山口昌彦、大橋祐一	ドライアイ症状患者におけるlid-wiper epitheliopathy の発現頻度	日本眼科学会雑誌	113/5	596-600	2009
鎌尾知行、溝上志朗、川崎史朗、大橋祐一	副腎皮質刺激ホルモン療法中における眼圧の経時変化を観察し得たWest症候群の2例	日本眼科学会雑誌	113/5	601-605	2009
Yamada N, Kawamoto K, Morishige N, et al	Double mutation (R124H, N544S) of TGFBI in two sisters with combined expression of Avellino and lattice corneal dystrophies.	Molecular Vision	15	974-979	2009
Tanabe, A., Matsuda, M., Fukuhara, A., Miyata, Y., Komuro, R., Shimomura, I., and Tojo, H.	Obesity causes a shift in metabolic flow of gangliosides in adipose tissues.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	379	547-552	2009
Takeshi Kawamura, Masaharu Nomura, Hiromasa Tojo, Kiyonaga Fujii, Hiroko Hamasaki, Sayaka Mikami, Yasuhiko Bando, Harubumi Kato, Toshihide Nishimura	Proteomic analysis of laser-microdissected paraffin-embedded tissues: (1) Stage-related protein candidates upon non-metastatic lung adenocarcinoma.	J. Proteomics	in press		2010
Toshihide Nishimura, Masaharu Nomura, Hiromasa Tojo, Hiroko Hamasaki, Tetsuya Fukuda, Kiyonaga Fujii, Sayaka Mikami, Yasuhiko Bando, Harubumi Kato	Proteomic analysis of laser-microdissected paraffin-embedded tissues: (2) MRM assay for stage-related proteins upon non-metastatic lung adenocarcinoma.	J. Proteomics	in press		2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Conjunctival fixation sutures for refractory superior limbic keratoconjunctivitis

CASE REPORT

A 75-year-old Japanese woman was referred to us for persistent irritation in September 2006. She reported a history of foreign-body sensation in the left eye for 4 years. Slit-lamp examination revealed hypertrophy, hyperaemia and pronounced fluorescein staining of the superior bulbar conjunctiva in the left eye (fig 1A,B). Schirmer test results were 2 mm in the right eye and 1 mm in the left eye. The diagnosis of superior limbic keratoconjunctivitis (SLK) with aqueous deficiency dry eye was made based on these findings. Initially, treatment was attempted with 0.1% fluorometholone and 0.1% sodium hyaluronate eye-drops without success. Punctal plugs inserted to the upper and the lower puncta provided little symptomatic relief.

We applied fixation sutures to the superior bulbar conjunctiva in December 2006 to attempt to treat this refractory condition. First, the patient received a topical and subconjunctival injection of lidocaine 2%. A traction suture was made by placing a 6-0 silk suture at the limbus at the 12 o'clock position, so as to rotate the eye downward (fig 2). Stretching the redundant superior bulbar conjunctiva with a spatula, anchoring sutures were then placed using 10-0 nylon sutures at a location 10-12 mm from the limbus to fixate the conjunctiva with the sclera. Two stitches

were placed nasally from the superior rectus muscle, and three stitches were placed temporally. Postoperatively, the patient received 0.5% levofloxacin and 0.1% fluorometholone eye-drops four times daily for 2 weeks. Two weeks after the procedure, the patient reported complete resolution of symptoms. Slit-lamp examination revealed a marked reduction in conjunctival hyperaemia and fluorescence staining of the affected area (fig 1C,D). The patient's findings remained stable through over 1 year of follow-up.

QUESTIONS

1. What is the pathophysiology of SLK?
2. What medical treatment options exist for SLK?
3. What surgical options exist for SLK?

See page 1686 for answers

M Yamada, S Hatou, H Mochizuki

Division for Vision Research, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

Correspondence to: Dr M Yamada, Division for Vision Research, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-8902, Japan; yamadamasakazu@kankakuki.go.jp

Funding: Supported by a grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

Competing interests: None.

Ethics approval: Ethics approval was provided by the institutional review board of National Tokyo Medical Center.

Patient consent: Obtained.

Br J Ophthalmol 2009;93:1570-1571. doi:10.1136/bjo.2008.142166

Figure 1 Before surgery, hyperaemia and hypertrophic changes are seen in the superior bulbar conjunctiva (A). The affected area is intensively stained with fluorescein sodium (B). Two weeks after the operation, marked improvements in hyperaemia and fluorescein staining are apparent (C, D).

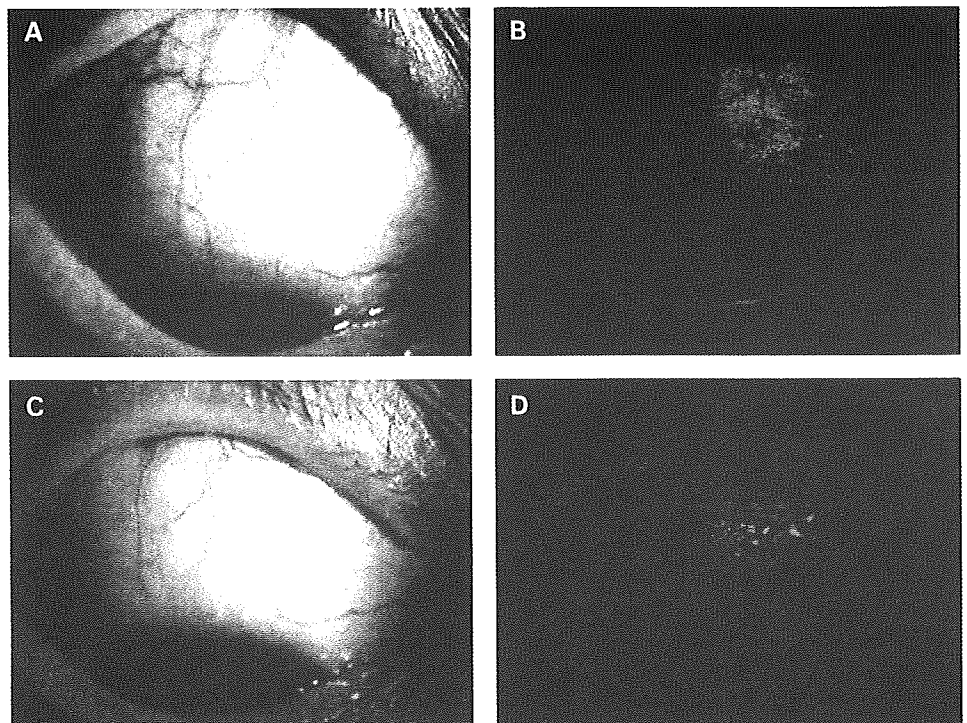


Figure 2 Traction suture made by placing a 6-0 silk suture at the limbus at the 12 o'clock position in order to rotate the eye down ward (A,B). Stretching the redundant superior bulbar conjunctiva with a spatula, anchoring sutures were used by placing 10-0 nylon sutures at 10-12 mm from the limbus to fixate the conjunctiva to the sclera (C). Two stitches were placed nasally from the superior rectus muscle, and three stitches were placed temporally (D).

