

progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243, 3-8, 2005.

4. Avery RL, et al: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113, 1695-1705, 2006.

55. 近視性脈絡膜新生血管に対する Pegaptanib sodium と

Bevacizumab 硝子体内投与の短期的治療効果の比較

北川貴子、湯澤美都子

(日本大・駿河大)

研究要旨 駿河台日本大学病院倫理委員会承認後、2009年9月から2010年2月に中心窩下に活動性の近視性脈絡膜新生血管(m-CNV)を認める矯正視力0.05以上の症例を、エントリー順に Pegaptanib 0.3mg(P群)と Bevacizumab 1.25mg(B群)に14眼ずつ割りつけ硝子体内投与した。視力、中心12度以内の網膜感度、病変最大直径(GLD)、上腕血圧を投与前、投与3か月で MAN whitney's U 検定を用い群間比較し、投与前後を Wilcoxon の検定で比較した。また眼底所見を比較した。

投与前の群間比較では、両群間に有意差はなかった($P>0.05$)。投与回数は P 群で全症例6週おきに2回、B群で6週おきに平均1.5回であった。投与3か月後では平均 LogMAR 視力(P:0.38,B:0.24)、平均網膜感度(P:8.17dB,B:9.43dB)、平均 GLD(P:1096 μ m,B:1042 μ m)、平均収縮期/拡張期血圧(P:124/72mmHg,B:130/74mmHg)で両群間に有意差はなかった($P>0.05$)。投与前後で、網膜感度、血圧で両群ともに有意差はなかった。平均視力、平均 GLD において、B群でのみ有意差を認めた。($P<0.05$)。投与3か月後、蛍光漏出が消失したものの P 群で7眼、B群で10眼。減少したものの P 群で7眼、B群で4眼であった。全例、眼局所、全身に有害事象は認めなかった。

m-CNV に対する Pegaptanib と Bevacizumab 硝子体内投与3か月では、B群で視力改善効果が高かった。

A. 研究目的

m-CNV に対する Pegaptanib sodium と Bevacizumab 硝子体内投与の3か月の治療効果を比較した。

B. 研究方法

対象は、2009年12月から2010年2月に駿河台日本大学病院眼科を受診し、矯正視力0.05以上、眼軸長26.5mm以上、年齢が20歳以上、中心窩下に活動性の CNV、過去に治療歴が

ないものを全てみたした連続症例28例28眼。

方法は、対象をエントリー順に Pegaptanib sodium0.3mg(P群)と Bevacizumab 1.25mg(B群)に14眼ずつ割りつけ、硝子体内投与した。初回投与6週後に、フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)にて蛍光漏出がみとめられ、出血や漿液性網膜剥離などの滲出性所見が認められれば再投与した。

検討項目は投与前、初回投与3か月後に平均視力、眼底直視下微小視野計(MP-1[®])に

よる平均網膜感度、平均 GLD、上腕血圧を MAN whitney's U 検定を用い群間比較し、投与前後を Wilcoxon の検定で比較した。また、滲出および眼底所見の推移、治療回数を比較した。

治療前の群間比較は P 群で年齢 59.7 歳、眼軸長 28.59mm、log MAR 視力 0.47、GLD1280 μ m、網膜感度 7.43dB、血圧 128/72mmHg、B 群で年齢 57.5 歳、眼軸長 29.15mm、log MAR 視力 0.45、GLD1378 μ m、網膜感度 7.42dB、血圧 128/72mmHg ($P > 0.05$) で、両群間に有意差は認めなかった。

(倫理面への配慮)

患者に造影検査、Pegaptanib sodium、Bevacizumab 硝子体内投与を行うことに関して書面によるインフォームドコンセントを得た。個人のデータを漏らさない。

C. 研究結果

平均 LogMAR 視力は P 群で投与前 0.47、投与 3 か月後 0.38 ($P=0.1$)、B 群で投与前 0.45、投与 3 か月後 0.24 ($P=0.03$) で、B 群で有意に視力が改善した。しかし、3 か月後に両群間では有意差を認めなかった ($P=0.12$)。0.3logMAR 以上の変化を改善または悪化としたところ、P 群で 3%で改善、87%で不変であった。B 群で 29%で改善、64%不変であった (図 1)。

中心 12 度の平均網膜感度は P 群で、投与前後で ($P=0.12$)、B 群で投与前後で ($P=0.07$) で、どちらも有意差は認めなかった。また 3 か月後に両群間に有意差を認めなかった ($P=0.14$)。3dB 以上の変化を改善または悪化としたところ P 群で 14%で改善、79%不変であった。B 群で 21%で改善、79%で不変であった。

平均 GLD は P 群で投与前 1280 μ m、投与 3

か月後 1096 μ m ($P=0.07$)、B 群で投与前 1378 μ m、投与 3 か月後で 1042 μ m ($P=0.008$) で B 群で有意に縮小した (図 2)。

収縮期/拡張期血圧は両群ともに有意な上昇を認めなかった。

投与後、蛍光造影で完全に色素漏出がとまった CNV は P 群で 7 眼、B 群で 10 眼。色素漏出が減少した CNV は P 群で 7 眼、B 群で 4 眼であった。滲出性変化では、P 群で投与前に出血を認めたもの 13 眼、漿液性網膜剥離を認めたもの 9 眼、B 群ではそれぞれ 11 眼ずつであった。投与後出血が残存したものは P 群で 3 眼、漿液性網膜剥離が残存したものは 1 眼であった。B 群でそれぞれ 1 眼ずつで残存した。

治療回数は P 群で全症例 2 回、B 群で平均 1.5 回であった。

全例、眼局所、全身に重篤な有害事象は認めなかった。

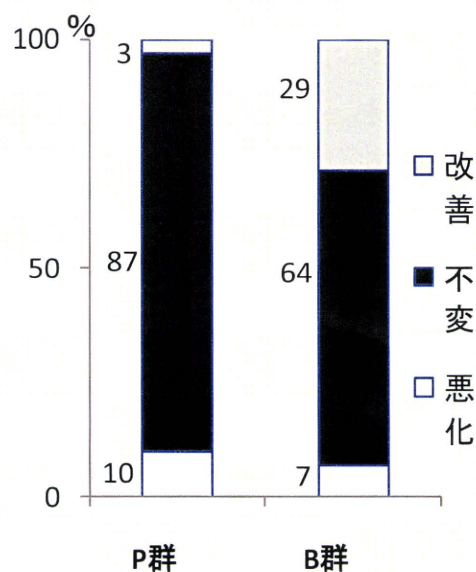


図 1 3 か月後の矯正視力の推移

0.3logMAR 以上の変化を改善または悪化とした

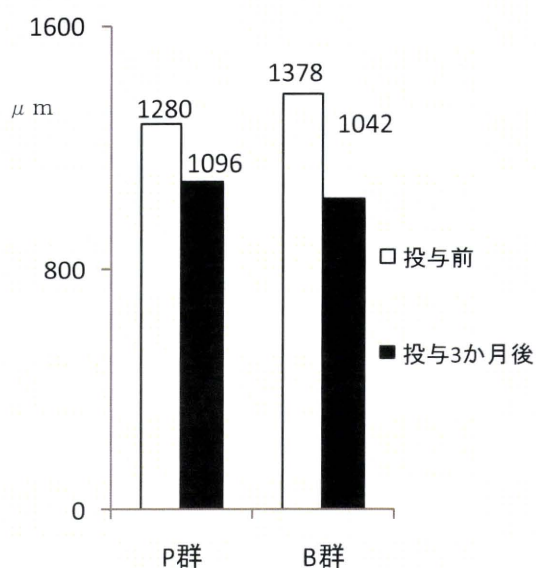


図2 投与前後のGLDの推移

D. 考察

m-CNV に対する Pegaptanib sodium の単独投与および Bevasizumab 硝子体内投与との治療効果を比較した報告はない。

林らはm-CNV に対して Bevasizumab 硝子体内投与が光線力学療法 (PDT) より視力改善効果が高いと報告し¹⁾、現在近視性 CNV に対して我が国では Bevasizumab が多く用いられている。しかし、Bevasizumab は血管内増殖因子 (VEGF) のすべてのアイソフォームを阻害するため、眼内の VEGF の生理作用である脈絡膜血管透過性の維持や神経栄養因子としての作用に影響する可能性がある。また、嶋らは Bevacizumab の眼局所投与の合併症の1つに高血圧があると報告している²⁾。

Pegaptanib sodium は VEGF165 以外の VEGF の生理的作用を温存できるため安全性が高い薬剤である。しかし、加齢黄斑変性患者において、他の非選択性 VEGF 阻害剤に比べ、視力改善効果が低い事が知られている。今回の結果では両群とも、眼底、造影所見は両群とも

に改善していたが、視力は B 群で有意に改善していた。これは B 群では GLD が有意に改善しており、病変サイズの縮小に伴い CNV が中心窩から外れた事が視力に影響したためと考えた。

短期的な治療効果の比較では、Pegaptanib sodium よりも、Bevacizumab 硝子体内投与が有効であった。今後は網脈絡膜委縮の拡大の程度を含む長期的な予後を検討する必要があると考えた。

E. 結論

m-CNV に対する Pegaptanib sodium と Bevacizumab 硝子体内投与 3 か月では、Bevacizumab において、GLD が有意に縮小し視力の改善が得られた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

北川貴子、湯澤美都子: 近視性脈絡膜新生血管に対する Pegaptanib sodium と Bevacizumab 硝子体内投与の短期治療成績. 第64回日本臨床眼科学会、神戸、2010.

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

1. 参考文献

1. Hayashi K, et al: Am J Ophthalmol, 2009.
2. Shima C, et al: Acta Ophthalmol , 2008.

56. 後部ぶどう腫の境界に生じる

ポリープ状脈絡膜血管症の造影所見

平山真理子、川村昭之、湯澤美都子

(日本大・駿河台)

研究要旨 後部ぶどう腫の境界部に認めたポリープ状脈絡膜血管症(PCV)の異常血管網とポリープ状病巣のフルオレセイン蛍光眼底造影(FA)所見とインドシアニングリーン蛍光眼底造影(IA)所見を検討した。後部ぶどう腫の境界部では脈絡毛細管板の萎縮と残存脈絡膜動脈の拡張、脈絡膜流出路不足による脈絡膜静脈の閉塞及び脈絡膜動脈の減少が見られた。栄養血管である残存脈絡膜静脈は拡張、蛇行が強く、ポリープ状病巣の造影所見は脈絡膜血管異常による典型的PCVと同じであった。

A. 研究目的

高度近視、傾斜乳頭症候群(TDS)など後部ぶどう腫を呈する疾患では後部ぶどう腫の境界部にポリープ状脈絡膜血管症(PCV)を合併することがある¹⁻³⁾。後部ぶどう腫の境界部は、網膜色素上皮(RPE)及び脈絡膜毛細管板の萎縮を認め、異常血管網およびポリープ状病巣が把握しやすい。そこで後部ぶどう腫に合併したPCVのIA所見を検討し病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は平成18年から22年の間に駿河台日本大学病院を受診した後部ぶどう腫の境界部にポリープ状病巣を認めた9例9眼。(男性2眼、女性8眼。31歳～81歳。TDS8眼、高度近視1眼。)フルオレセイン蛍光眼底造影検査(FA)とインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査(IA)を施行し、異常血管網とポリープ状病巣及び脈絡膜循環、周囲正常脈絡膜の透過性亢進

について検討した。

(倫理面への配慮)

造影検査の施行について十分なインフォームドコンセントを取り、患者から承諾を得た。

C. 研究結果

全ての症例で後部ぶどう腫の境界部は充盈欠損による低蛍光を認め、脈絡膜動脈及び脈絡膜静脈の減少を認めた。その範囲は異常血管網の範囲に一致していた。

異常血管網は9眼全てで残存した脈絡膜動脈が栄養血管となり、後部ぶどう腫の境界部の中を走行した。この栄養血管は、Heiderberg Retina Angiographを施行した4眼中3眼(75%)で拡張と蛇行が著明であった。流出血管は全ての症例で不明であった。

9眼中8眼(89%)で、脈絡膜中大血管の拡張を認めた。

IA後期に異常血管網の範囲よりも広範囲に周辺の脈絡毛細管板の透過性亢進による組織

染を認めた。この範囲はFAの網膜色素上皮の萎縮部を示すwindow defectの部位よりも広がった。

図1 73歳女性。

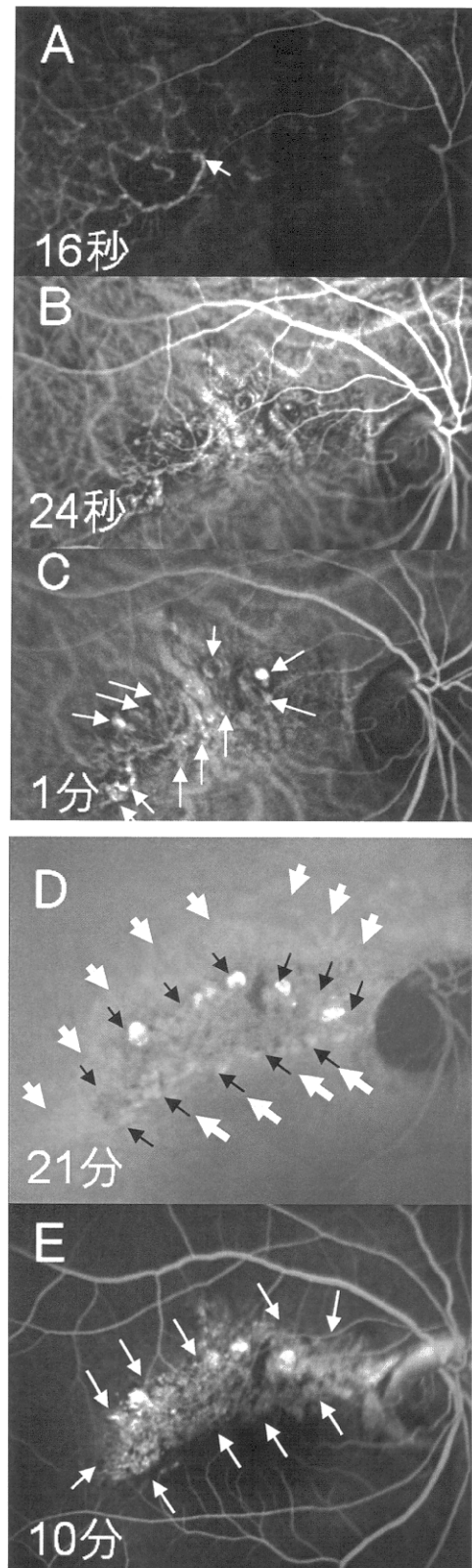
A.IA 16秒。残存脈絡膜動脈(矢印)。網膜血管が描出されるよりも早期から描出されている。

B.IA 24秒。異常血管網は後部ぶどう腫境界部の残存脈絡膜動脈より分岐し、孤状の低蛍光部分を走行する。血管には口径不同が認められる。また、後部ぶどう腫の辺縁では脈絡膜中大血管の拡張が著明である。

C.IA 1分。後部ぶどう腫の境界部の先端に複数のポリープ状病巣(矢印)を認める。

D.IA 21分。異常血管網は視神経乳頭の近傍まで達する広範囲に認める(細矢印)。周囲の脈絡毛細管板の透過性亢進による組織染の範囲は(太矢印)異常血管網よりも広い。

E.FA 10分。網膜色素上皮の萎縮部を示すwindow defectの範囲は異常血管網の範囲に一致している(矢印)。



D. 考察

後部ぶどう腫の境界部では、RPE及び脈絡毛細管板の萎縮が存在し、中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)、網膜色素上皮剥離(PED)、脈絡膜新生血管(CNV)、脈絡膜ひだなど様々な異常の発生母地になることが報告されている。しかし、脈絡膜動静脈及び中大血管といった脈絡膜血管の循環についての詳しい報告はなされていない。

一般的に後部ぶどう腫は形態異常や血流障害により、脈絡膜排出路が不足しており、中大血管の拡張を認める。今回、我々の症例も脈絡膜中大血管の拡張が89%の症例で確認された。

後部ぶどう腫の境界部周囲では広範囲に脈絡膜組織染がみられ、後部ぶどう腫境界部の残存脈絡毛細管板の機能異常を代償するように周囲の脈絡膜毛細管板が透過性亢進をするといえる。

IAではRPEおよび脈絡膜毛細管板の萎縮が高度であったため、流入血管が同定できた。脈絡膜脈動脈の減少による虚血及び、加齢性変化、炎症による脈絡膜静脈の閉塞により残存動脈圧の上昇が引き起こされ、拡張、蛇行し、栄養血管となりPCVの発生母地となった。

川村はPCVのIA所見にはCNV様と、脈絡膜血管異常と考えられる異なった2つのパターンがあると報告した。(厚生省厚生労働省科学研究費補助金総合研究報告書2010)HRAで撮影した4眼のうち3眼は異常血管網を構成する血管の拡張と蛇行が著明であった。この造影所見は脈絡膜血管異常による狭義PCVと類似の所見であった。後部ぶどう腫は加齢とともに拡大し^{4,5)}境界部の変化も徐々に進行すると考えられる。今回の症例でもゆっくりと後部ぶどう腫が拡大し、境界部の脈絡膜の循環障害がPCV発

生の原因となった可能性がある。

E. 結論

脈絡膜細動脈の減少と脈絡膜細静脈の閉塞が認められる場合には残存脈絡膜動脈の拡張がおこり、脈絡膜血管異常による典型的PCVと類似のPCVが起こりやすい。

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

平山真理子、川村昭之、森隆三郎、湯澤美都子:傾斜乳頭症候群のポリープ状脈絡膜新生血管のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見. 第64回日本臨床眼科学会、神戸、2010.

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

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Mauget-Fayssse M, Cornut PL, Quaranta El-Maftouhi M, Leys A: Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disc and high myopia. Am J Ophthalmol 142, 970-975, 2006.
2. 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.

3. 佐々木奈々、有澤章子、永井由巳、長央由里子、高橋寛二、松村美代:傾斜乳頭症候群にポリープ状脈絡膜血管症を合併した2症例. *眼紀* 3、785-789、2010.

4. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Futagami S, et al: Morphology and long-term changes of choroidal vascular structure in highly myopic eyes with and without staphyloma. *Ophthalmology* 114, 1755-1762, 2007.

5. Hsiang HW, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al: Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 146, 102-110, 2008.

57. 網膜色素上皮へのアミロイドβ 負荷と小胞体ストレス

加地 秀、松井朝子、黒土 愛、牛田弘明、藤井康生、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 ドルーゼンの構成成分であるアミロイドβ (Ab) の負荷により、網膜色素上皮 (RPE) での血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生が増加することが報告されており、我々はこれに小胞体ストレスが関与することを報告している。本研究では Ab 負荷による RPE のアポトーシスの有無、小胞体ストレスの関与について検討した。Ab 負荷により、小胞体ストレスマーカーである GRP78、Caspase4 の発現は増加し、小胞体ストレスを抑制する 4-フェニル酪酸 (PBA) を添加すると減少した。また Caspase 12 に関しては活性型である cleaved caspase 12 が増加した。TUNEL 陽性細胞は Ab 負荷により増加し、PBA を添加すると減少した。小胞体ストレスを標的とした薬剤は加齢黄斑変性の予防に有用である可能性がある。

A. B. 研究目的、方法

小胞体は、タンパク質の生成と適正な 3 次元構造への折りたたみ、異常な構造となったタンパク質の分解を行う細胞内小器官である。このタンパク質の折りたたみ機構の破綻や、処理能力を超える量のたんぱく質の生成、遺伝学的変異などによる異常なたんぱく質の合成などにより、小胞体内に異常なタンパク質が過剰に蓄積することによって引き起こされる状態を小胞体ストレスといい、近年、神経変性疾患や糖尿病などさまざまな疾患の原因となりうるとして注目されている。そのようなストレス状態が生じたときに働く細胞の恒常性維持のための調節機構を unfolded protein response (UPR) と呼び、1) 折りたたみを実行する小胞体シャペロンと呼ばれる分子の転写を活性化させ、小胞体内の折りたたみ容量を増加させるという反応、2) これ以上小胞体に送られるタンパク質の量が増えないようにする翻訳抑制という反応、3) 小胞体関連分解と呼ばれる異常タンパク質の

分解機構を活性化させるという反応をしめすが、これらの反応の限界を超えると、細胞はアポトーシスをおこす。小胞体ストレスを惹起する原因としては酸化ストレスや炎症などが報告されており、ドルーゼンの構成成分であるアミロイドβ の負荷もまた、細胞に小胞体ストレスを介して、アポトーシスをおこすことが報告されている^{1,2}。本研究の目的は1)アミロイドβ 負荷による RPE での小胞体ストレスの発生を確認し、最初にヒト RPE 由来の培養細胞である ARPE-19 をコンフルエントまで培養した。その後 1,10 あるいは 25 μM のアミロイドβ を加えた培養液に交換して24時間培養したものと、4-フェニル酪酸 (以下 PBA) を添加した培養液で 14 時間培養したのちに、アミロイドβ を負荷したものの細胞と培養液を回収した。ウェスタンブロット法にて細胞ライセート中の GADD153/CHOP、caspase4、caspase12、コントロールとしての GAPDH を検出した。一部のウェルの細胞については回収することなく、抗 GRP78/Bip 抗体を

用いた免疫染色、TUNEL 染色を施行した。PBA とは、ケミカルシャペロンと呼ばれる低分子脂肪酸で、小胞体ストレスの抑制作用を持つとされる薬剤である。また、GRP78/Bip は、小胞体ストレスによって転写が促進される小胞体シャペロンであり、caspase4、caspase12 は、小胞体ストレスによってのみ活性化されるカパーゼである。

(倫理面への配慮)

本研究は、実験動物やヒトを実験対象としていない。

C. 研究結果

アミロイドβ 負荷により、コントロールと比較して GRP78/Bip のシグナルは増強しており、PBA の添加により減弱した(図 1)。ポジティブコントロールとして小胞体ストレスをおこすことが知られている tunicamycin を使用した。

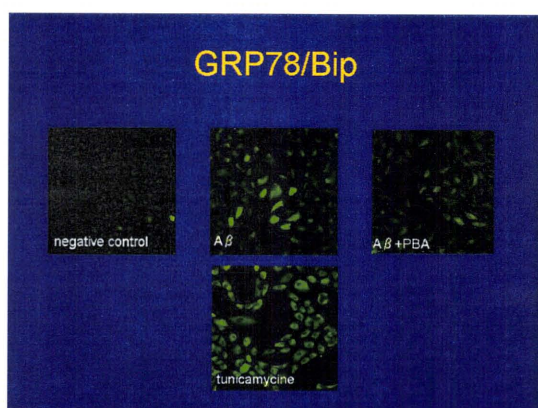


図1 アミロイドβ、PBA 負荷による GRP78/Bip 発現の変化

同様に小胞体ストレスのマーカーである GADD153/CHOP のシグナルはアミロイドβ 刺激にて増強した。Caspase12 は活性化されると約 36kDa に分断されるが(Cleaved caspase12)、これはアミロイドβ 負荷により増加し、PBA の添加にて減少した。caspase4 に関しては、procaspase4 の増加が見られ、これも PBA によ

って減少した。(図 2)。

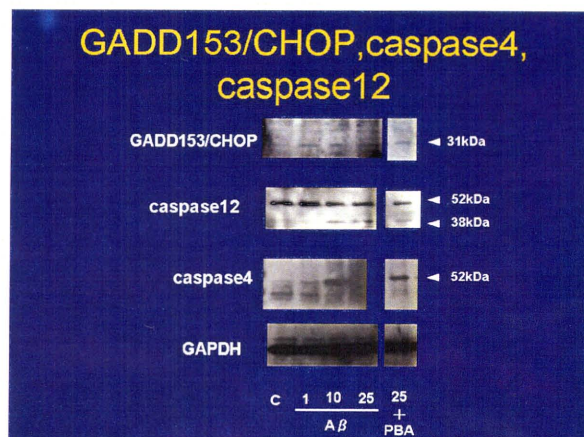


図2 アミロイドβ、PBA 負荷による GADD153/CHOP、caspase4、caspase12 発現の変化

TUNEL 染色の結果であるが、アミロイドβ 負荷により、tunicamycin ほどではないものの、コントロールに比べて TUNEL 陽性細胞の増加が見られ、PBA の添加で減少した。(図 3)。



図3 アミロイドβ、PBA 負荷による TUNEL 陽性細胞の変化

D. 考察

我々は昨年度の研究で ARPE19 に対するアミロイドβ 負荷により、小胞体ストレスマーカーと VEGF の発現が増大しており、PBA の添加により、これらの発現は減少することを見出し、小胞体ストレスを標的とした治療は滲出型加齢

黄斑変性発症の予防に有用である可能性がある」と報告した。また小胞体ストレス負荷により RPE のアポトーシスがおこること³、網膜変性モデルの視細胞死に小胞体ストレスが関与していることが報告されている⁴。小胞体ストレスに伴うアポトーシスと関係があると考えられている caspase としては caspase 4¹、caspase 12²があるが、今回の研究によって、RPE へのアミロイド β 負荷は caspase 4, cleaved caspase 12 の増加をもたらし、PBA の添加はこれを減少させることがわかった。小胞体ストレスを標的とした治療は萎縮型加齢黄斑変性発症の予防にも有用であるかもしれない。また、小胞体ストレスによりアミロイド β の発現が増大するという報告もあることから⁵、実際の眼内では蓄積したアミロイド β が小胞体ストレスを引き起こし、それがさらにアミロイド β の産生を促すというポジティブフィードバックがかかるという可能性も考えられる。

E. 結論

RPE へのアミロイド β 負荷による VEGF 産生の増加には、小胞体ストレスが関与している可能性がある。また、小胞体ストレスを抑制する薬剤により RPE での VEGF 産生の抑制が可能であったことから、小胞体ストレスを標的とした薬剤は加齢黄斑変性の予防に有用である可能性があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

加地 秀、他：網膜色素上皮へのアミロイド β 負荷と小胞体ストレス. 第 49 回日本網膜硝子体学会総会、大阪市、2010.

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. Hitomi J et al: Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol* 165, 347-56, 2004.
2. Nakagawa T et al: Endoplasmic reticulum stress is implicated in retinal inflammation and diabetic retinopathy. *FEBS Lett* 583, 1521-1527, 2000.
3. Bian ZM et al: Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 403, 98-103, 2000.
4. Yang LP et al: Activation of endoplasmic reticulum stress in degenerating photoreceptors of the rd1 mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48, 5191-5198, 2007.
5. Koyama Y et al: Induction of amyloid beta accumulation by ER calcium disruption and resultant upregulation of angiogenic factors in ARPE19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, 2376-2383, 2008.

IV. 關連業績一覽

1. Hirano Y, Yasukawa T, Usui Y, Nozaki M, Ogura Y: Indocyanine green angiography-guided laser photocoagulation combined with sub-tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for idiopathic macular telangiectasia. *Br J Ophthalmol* 94, 600–605, 2010.
2. Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Miyazaki M, Inoue M, Hasegawa M, Sueishi K, Ishibashi T: Inhibition of choroidal neovascularization via brief subretinal exposure to a newly developed lentiviral vector pseudotyped with Sendai virus envelope proteins. *Hum Gene Ther* 21, 199–209, 2010.
3. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, Hiraoka T, Oshika T: Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 744–751, 2010.
4. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hasegawa Y, Hiraoka T, Oshika T: Measurement of ophthalmodynamometric pressure with the vented-gas forced-infusion system during pars plana vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 4195–4199, 2010.
5. Sugiura Y, Okamoto F, Okamoto Y, Hasegawa Y, Hiraoka T, Oshika T: Ophthalmodynamometric pressure in eyes with proliferative diabetic retinopathy measured during pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol*, 2011 in press.
6. Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ogasawara K, Ohji M: Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 1606–1608, 2010.
7. Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ohji M: Aqueous vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of pegaptanib or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 30, 1034–1038, 2010.
8. Sakamoto T, Sheu SJ, Arimura N, Sameshima S, Shumura M, Uemura A, Kawano H, Wu TT, Sohma R, Noda Y: Vitrectomy for exudative age-related macular degeneration with vitreous hemorrhage. *Retina* 30, 856–864, 2010.

9. 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* 88, 60–64, 2010.
10. Saito M, Shiragami C, Shiraga F, Kano M, Iida T: Comparison of combined therapy between intravitreal triamcinolone acetonide with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 149, 472–481, 2010.
11. Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, Ono A, Tenkumo K: One-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 149, 465–471, 2010.
12. Shiragami C, Shiraga F, Yamaji H, Fukuda K, Takagishi M, Morita M, Kishigami T: Unintentional displacement of the retina after standard vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmology* 117, 86–92, 2010.
13. Ikuno Y, Nagai Y, Matsuda S, Arisawa A, Sho K, Oshita T, Takahashi K, Uchihori Y, Gomi F: Two-year visual results for older asian women treated with photodynamic therapy or bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 149, 140–146, 2010.
14. Ohnaka M, Okuda-Ashitaka E, Kaneko S, Ando A, Maeda M, Furuta K, Suzuki M, Takahashi K, Ito S: Induction of arginase II mRNA by nitric oxide using in vitro model of gyrate atrophy of choroid and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010. [Epub ahead of print]
15. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 94, 1215–1218, 2010.
16. 佐々木奈々、有澤章子、永井由巳、長央由里子、高橋寛二、松村美代: 傾斜乳頭症候群にポリープ状脈絡膜血管症を合併した2症例、*眼科臨床紀要* 3、785–789、2010.

17. 永井由巳、有澤章子、正健一郎、尾辻剛、西川真生、津村晶子、久保木香織、長央由里子、高橋寛二: 滲出型加齢黄斑変性におけるスペクトラルドメイン OCT 所見. 眼科臨床紀要 3、804-811、2010.
18. 正健一郎、尾辻剛、津村晶子、有澤章子、永井由巳、高橋寛二: 加齢黄斑変性 occult 脈絡膜新生血管に対する光線力学療法、臨床眼科 1921-1925、2010.
19. 高橋寛二: 加齢黄斑変性の治療戦略、日本の眼科 81、608-613、2010.
20. Yokoyama D, Machida S, Kondo M, Terasaki H, Nishimura T, Kurosaka D: Pharmacological dissection of multifocal electroretinograms of rabbits with Pro347Leu rhodopsin mutation. Jpn J Ophthalmol, 54, 458-466, 2010.
21. Komeima K, Ito Y, Nakamura M, Terasaki H: Inner retinal cleavage associated with idiopathic epiretinal membrane. Retinal Cases & Brief Reports 4, 132-134, 2010.
22. Kondo M, Mokuno K, Uemura A, Kachi S, Nakamura M, Kondo A, Terasaki H: Paraneoplastic retinopathy associated with retroperitoneal liposarcoma. Clin Ophthalmol 4, 243-245, 2010.
23. Kachi S, Kobayashi K, Ushida H, Ito Y, Kondo M, Terasaki H: Regression of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion during anti-TNF- therapy for rheumatoid arthritis. Clin Ophthalmol 4, 667-670, 2010.
24. Fujii Y, Kachi S, Ito A, Kawasumi T, Honda H, Terasaki H: Transfer of gene to human retinal pigment epithelial cells using magnetite cationic liposomes. Br J Ophthalmol 94, 1074-1077, 2010.
25. Yasuda C, Ueno S, Kondo M, Kondo N, Piao CH, Terasaki H: Analyses of ERG in a patient with intraocular lymphoma. Clin Ophthalmol 4, 301-306, 2010.
26. Hatta Y, Ishikawa K, Nishihara H, Ozawa S, Ito Y, Terasaki H: Effect of photodynamic therapy alone or combined with posterior subtenon triamcinolone acetonide or intravitreal bevacizumab on choroidal perfusion. Retina 30, 495-502, 2010.

27. Yasuma TR, Nakamura M, Nishiguchi KM, Kikuchi M, Kaneko H, Niwa T, Hamajima N, Terasaki H: Elevated C-reactive protein levels and ARMS2/HTRA1 gene variants in subjects without age-related macular degeneration. *Mol Vis* 16, 2923-2930, 2010.
28. Nishiguchi KM, Kataoka K, Kachi S, Komeima K, and Terasaki H: Regulation of pathologic retinal angiogenesis and inhibition of VEGF-VEGFR2 binding by soluble heparan sulfate. *PLoS ONE*, 2010 in press.
29. Kataoka K, Nishiguchi KM, Kaneko H, van Rooijen N, Kachi S, Terasaki H: The roles of vitreal macrophages and circulating leukocytes in retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010 in press.
30. Ishikawa K, Nishihara H, Ozawa S, Piao CH, Ito Y, Kondo M, Terasaki H: Focal macular electroretinograms after photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011 in press.
31. Yasuda S, Kondo M, Kachi S, Ito Y, Terui T, Ueno S, Terasaki H: Rebound of macular edema after intravitreal bevacizumab therapy in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*, 2011 in press.
32. Terui T, Kondo M, Sugita T, Ito Y, Kondo N, Ota I, Miyake K, Terasaki H: Changes in the area of capillary nonperfusion before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina*, 2011 in press.
33. Naka M, Kanamori A, Negi A, Nakamura M: Reduced expression of aquaporin-9 in rat optic nerve head and retina following elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 4618-4626, 2010.
34. Kondo N, Bessho H, Honda S, Negi A: Additional evidence to support the role of a common variant near the complement factor I gene in susceptibility to age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet* 18, 634-635, 2010.

35. Hirabayashi H, Honda S, Morioka I, Yokoyama N, Sugiyama D, Nishimura K, Matsuo M, Negi A: Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. *Eye* 2010. [Epub ahead of print].
36. Kondo N, Bessho H, Honda S, Negi A: Complement factor H Y402H variant and risk of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2010. [Epub ahead of print]
37. 村上晶: ゲノム医学と眼科診療. 日眼会誌 114、67 -76、2010.
38. 村上晶: 網膜変性疾患の網羅的遺伝子解析. 日本の眼科 597、1530-1533、2010.
39. Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K, Sugawara T, Hiramatsu A, Shibata M, Mitamura Y: Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol* doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01866.x, 2010.
40. Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A, Sugawara T, Yamamoto S: Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Clinical and Experimental Ophthalmology* doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02321.x, 2010.
41. Oshitari T, Yoshida-Hata N, Yamamoto S: Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose. *Brain Res* 1346, 43-51, 2010.
42. Shinojima A, Hirose T, Mori R, Kawamura H, Yuzawa M: Morphologic findings in acute central serous chorioretinopathy using spectral domain OCT with simultaneous angiography. *Retina* 30, 193-202, 2010.

