

した。これは欠損値補正に用いるデータとして、検体数が多いことでアレル頻度を用いた補正手法にある程度信頼が置ける事と、用いる SNP 数が多いので、例え数個程度の欠損値が生じても影響を十分に補えることが挙げられる。その証拠として、実際に前述の手法で欠損値を補正した内容を用いた論文が複数報告されている。また補正する対象が数種類程度の離散値である事から、比較的補正が容易であるという点がある。

しかし、サイトカインデータではまず検体数・項目数が共に少ないため、同様の欠損値補正法を用いる事は基本的に難しい。また補正対象が連続値であり、ある程度の範囲内である事を除けば、取り得る値は無数に存在する。従って、サイトカイン濃度データでは、基本的にエラー等による欠損値の補正は不可能である。本プロジェクトでは、検量線を用いた濃度算出以前の蛍光度等を利用した欠損値補正等も試してはみたものの、特に注目すべき程の改善は見られなかった。よってサイトカインデータに関しては、無理な欠損値補正を行い、余計なバイアス等を

生じさせる様な事をするよりも、欠損値を持つ検体はその都度除き、より診断に有用なパターン抽出を第一の目標として作業を進める。このため解析によって使用するサイトカインの項目を変えた場合、使用可能な検体数に多少の差異が出る事がある。

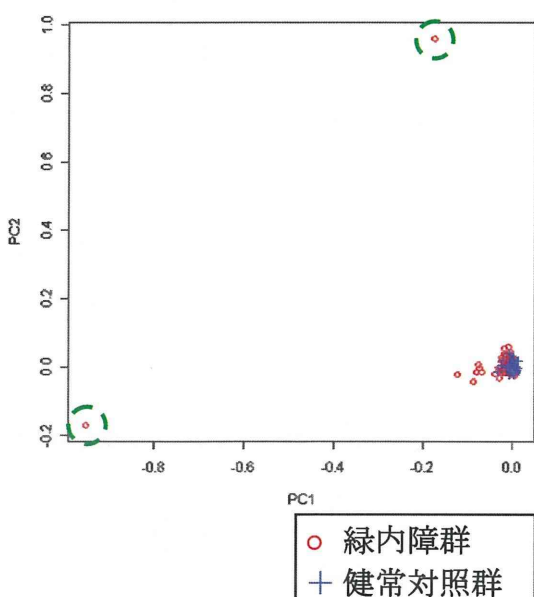
ジェノタイプデータ時とのアプローチにおける 2 つ目の違いは、スクリーニングする解析手法の内容である。既に我々はジェノタイプデータについて多数の解析手法を試し、多くのノウハウを得ている。従って、それら全てサイトカインデータへの解析手法に用いるのは非効率であると考え、一部を厳選して解析を行う事にした。

解析手法のアプローチとしては、ジェノタイプデータ時と同様の方針で行う。すなわち 1st でパターンの学習を行い、2nd のデータを以ってテストを行い、その予測診断精度より各解析手法が適しているかを判断する。

まず PCA で全データを俯瞰してみた。これは全データのバラつきや緑内障群と健常対照群の分布の差異を視覚的に捉えるためには有効な手段であると考えられる。最初に 1st と 2nd

に共通する全 11 項目を用いて、欠損値が 1 つでもある検体を除いたデータで行った解析結果より、第 1・第 2 主成分を用いた 2 次元でプロットしたものを図.11 に示す。

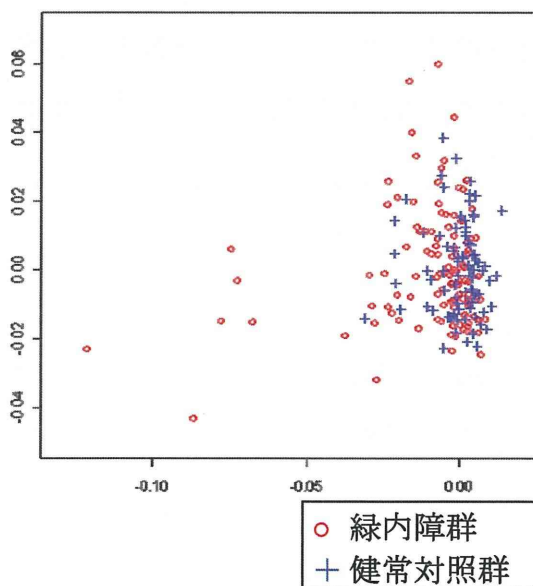
図.11 サイトカインデータ・PCA 結果



この図より、Control の全検体と Case の大半が右下隅に固まってしまっている一方、Case 内の数検体のみが非常に離れて分布している事が解る (図.11 の緑点線内参照)。この原因は Control を基にした正規化をしているため、PCA の結果が Control との差のみが強調された狭い範囲に分布してしまった可能性が考えられる。そこで大半の検体が集まっている部分

を拡大したものを、図.12 に示す。

図.12 PCA 結果・拡大版

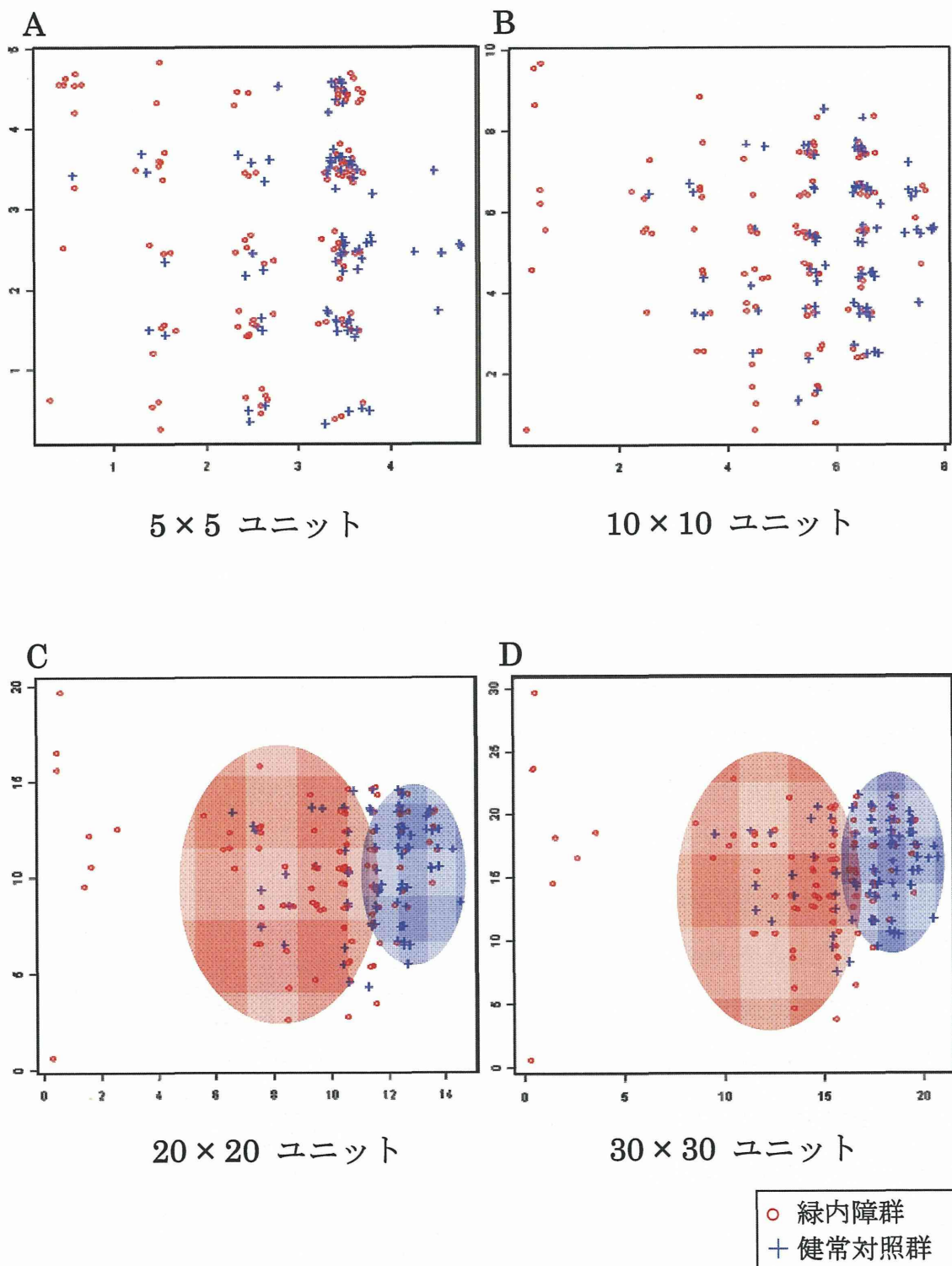


この図より、全体的に非常に狭い範囲に分布してはいるものの、Case と Control の間には差がある事が解る。従って、今後は Case と Control 間の小さい差を効果的に判別する手法を探る事とする。

ジェノタイプデータの時には PCA、SOM 共に明確な判別は出来なかったものの、異なる挙動を示した事から、解析の可能性が広がった。そこで同様にサイトカインデータに関しても、同じ計算条件で SOM による解析を試し、図.13 にそれらの結果をまとめた。

この図より、ジェノタイプデータの

図.13 SOM を用いたサイトカインデータの解析結果



時とは異なり、少数の検体が離れている点、それに比較して大多数の検体が一箇所に集中する点で、SOMはPCAと似た傾向を示している。特にCとDは図.12に近い形をしており、各検体間の類似性や差異を同様に捉えている事が示唆される。ただ集中している部分では、図中に薄色で示した範囲の様にCaseとControlの集中部分が微妙にずれていると考えられ、PCAよりも分離している模様である。

以上の結果をまとめると、一見似た傾向がある様に思われるCaseとControlのデータだが、PCAに比べて人工知能的な解析手順を含んでいるSOMの方が、2群の差をより強調して分離できる様である。

従って、ジェノタイプデータ時に試した手法の内、単純な統計解析手段を踏んでいるLDAやMahalanobis距離を用いた解析は適していないと考えられる。またDTやNBCも、それぞれ分岐や確率といった離散値に適した手法であるので、連続値、特にこのサイトカインデータの様な差の小さいものに関しては、同様に適していないものと推察される。

以上の理由により、以降はジェノタイプデータの解析時に最も有用だったSVMを中心に検証する。また組合せ最適化等を組合わせた時に良い成績を出したLDAに関しても、改善の余地があるものとして、合わせて検証していく。さらに、サイトカインの項目数がジェノタイプのSNPsに比べて少ない事から、必要があれば項目を絞る試みも同時に行う。

まず1stの検体に対してLDAを用いてパターンを学習し、2ndのデータでテストを行った結果を表.8にまとめた。なお、この時解析に用いた検体はエラーを持つものを除いているため、表.2に記載してある検体数よりは少なくなっている。

表.8 サイトカインデータ・LDA結果

Stage	集団	+	-	Sensitivity / Specificity
1st	Case	32	6	84.21%
	Control	9	25	73.53%
		Accuracy		79.17%
2nd	Case	26	46	36.11%
	Control	9	43	82.69%
		Accuracy		55.65%
All	Case	58	52	52.73%
	Control	18	68	79.07%
		Accuracy		64.29%

この結果より、学習に用いたデータに対する検証としてのテストでは8割近い判別が出来ているものの、2ndに対する予測診断率は55%に留まり、特に Sensitivity に関しては5割を切るという悪い結果になっている。しかし Control 検体に対する Specificity は十分高い事から、LDA 及びサイトカインデータが全く解析に適していない訳ではないと考えられる。ただジェノタイプデータの時の様に、1st の検体数が Case と Control 間でそれほど差が無いため、どちらか片方の集団を過学習している可能性は低いと思われる。

そこで解析に使用するサイトカインデータの項目数を、11項目から t 検定等の基本的な統計解析で有意と判断された4項目に絞り込んだ。そのデータを用いた LDA の解析結果を表.9にまとめた。

表.9 サイトカインデータ・LDA 結果
(4項目に絞り込んだ場合)

Stage	集団	+	-	Sensitivity / Specificity
1st	Case	25	13	65.79%
	Control	9	25	73.53%
		Accuracy		69.44%
2nd	Case	36	36	50.00%
	Control	12	40	76.92%
		Accuracy		61.29%
All	Case	61	49	55.45%
	Control	21	65	75.58%
		Accuracy		64.29%

表.9の結果を表.8のものと比較すると、Sensitivity が5割台にまで回復しており、予測診断率は6割台に達している。この様に解析に使用するサイトカインの項目を絞り込めば、診断精度が改善する余地はあると考えられる。ただし、先の PCA・SOM の結果を見る限り、Case と Control 間の差は小さいために容易に改善できるものではなく、ジェノタイプデータ解析時の経験より LDA での解析精度はこの程度が限界と思われる。

続いて SVM によるサイトカインデータの解析を行った。SVM の解析の内 RBF に関しては、ジェノタイプデータの解析時にはその膨大なデータ

量のために行えなかった「Grid Search」を実施した(図.14)。これは RBF を用いた SVM 解析において、必要とされる γ (gamma) と Cost という 2 つのパラメータに対して、自動的に最適な値を探索するプログラムである。ただし最適パラメータの探索は網羅的に行われるため、Grid Search の実行には非常に時間がかかるが、サイトカインデータのサイズ程度が実用的であるためこれを用いた。図は前述の 2 つのパラメータを一定間隔で徐々に変化させた時、学習データへの誤判定割合がどうなるかを網羅的にプロットしたものである。従って、ここで用いる RBF では、誤判定率が最も小さい時のパラメータ(図.14 中の赤矢印の点)を使用することとした。

Grid Search により得た最適パラメータを用いた RBF、及び Polynomial の 2 種類のカーネル関数を使った SVM でサイトカインデータを解析した時の結果を表.10 に示す。

この結果より、4 項目を用いた場合の RBF カーネル関数を用いた SVM が、最も高い予測診断率を出している事が解った。これはジェノタイプデータ

の解析と同じ傾向の結果であり、非常に興味深い。従って、これらの結果を元にサイトカインデータを統合させる仕組みを構築する。

(6) 統合的診断アルゴリズム

これまでに述べたジェノタイプデータ、及び血中サイトカイン濃度データの各解析結果を元に、両データの相乗効果を反映させる統合的診断アルゴリズムを検討した。

本プロジェクトでは、基礎検討段階で多重ロジスティック回帰分析など多変量解析の結果が思わしく無かった事と、遺伝的要因が深く関与するジェノタイプデータと、環境的要因が関与するサイトカインデータの統合という意味を鑑みた新たなアプローチを模索した。ただし、最終的に本プロジェクトが開発に至り、有用な結果を出すに至ったその統合的診断アルゴリズムの詳細は、現在論文投稿中である。ここではその統合的診断アルゴリズムの概要を説明する。

まず最終的に統合的診断アルゴリズムが使用した検体について説明する。

図.14 サイトカインデータに対する SVM の Grid Search 結果

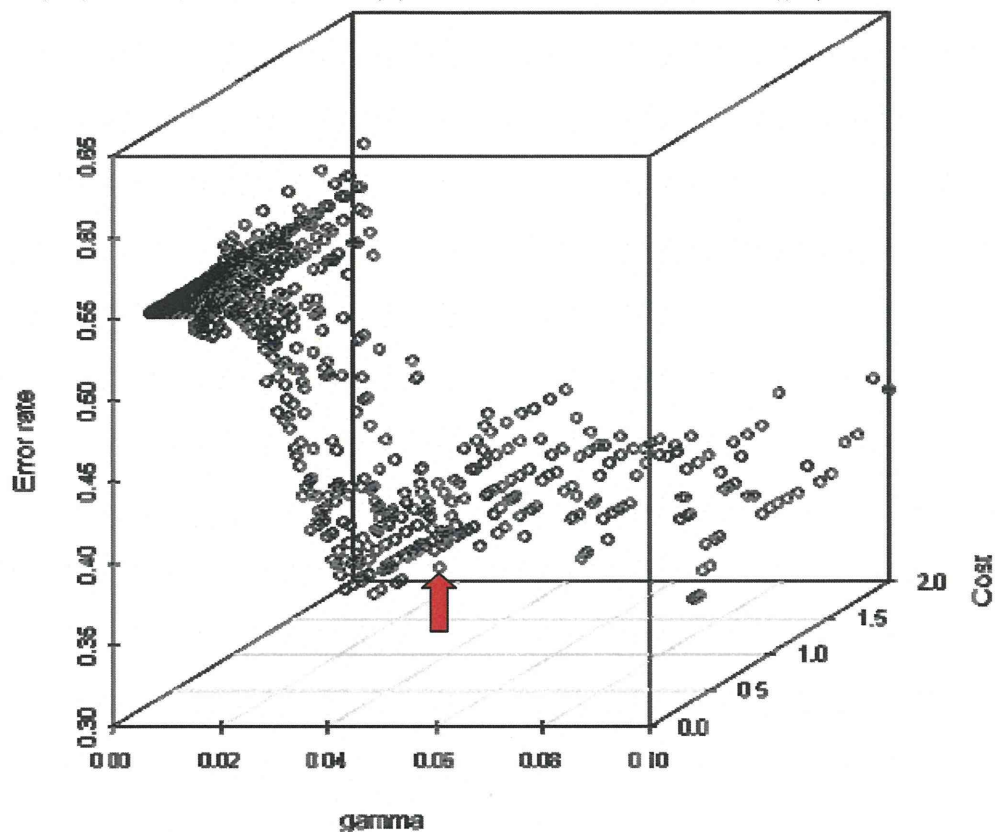


表.10 サイトカインデータに対する SVM の解析結果

Stage	集団	11 項目				4 項目				
		+	-	Sensitivity / Specificity	Accuracy	+	-	Sensitivity / Specificity	Accuracy	
Polynomial	1st	Case	37	1	97.37%	76.39%	37	1	97.37%	68.06%
		Control	16	18	52.94%		22	12	35.29%	
	2nd	Case	45	27	62.50%	54.84%	53	19	73.61%	58.06%
		Control	29	23	44.23%		33	19	36.54%	
	All	Case	82	28	74.55%	62.76%	90	20	81.82%	61.73%
		Control	45	41	47.67%		55	31	36.05%	
RBF	1st	Case	33	5	86.84%	80.56%	29	9	76.32%	73.61%
		Control	9	25	73.53%		10	24	70.59%	
	2nd	Case	29	43	40.28%	50.81%	44	28	61.11%	62.10%
		Control	18	34	65.38%		19	33	63.46%	
	All	Case	62	48	56.36%	61.73%	73	37	66.36%	66.33%
		Control	27	59	68.60%		29	57	66.28%	

これはサイトカインの解析に用いたものと同じ検体により構成され、同様に 1st と 2nd の 2 群を用意した。また既に説明した通り (B 研究方法(4)) を参照)、これらは GWAS 集団の構成員でもあるため、全てジェノタイプとサイトカインの両データを持っている。そしてこれまでの各種検証事項と同様の手順で、1st に対する緑内障群と健常対照群のパターン学習結果を以って、2nd の各検体の予測診断を行い、その精度を評価するという流れで、試験及び検証を行っている。

次に使用したデータについて説明する。まず SNPs については、前述の検証結果を踏まえ、165 SNPs からさらに絞り込んで数十 SNPs 程度とした。この理由は、1 つには特に寄与の大きいと思われる SNPs を抽出する事で予測診断精度を向上させつつ、偽陽性を招く様なノイズとなりうる SNPs を取り除いた結果である。もう 1 つの理由は、LDA などの一部解析手法では行列計算の性質や制限の関係上、変数の数が多過ぎると計算精度の低下を招く事である。本プロジェクトにおいて、統合的診断アルゴリズム用に使用可

能な検体は前述の 1st と 2nd からなる検体数が上限となり、特にパターン学習に用いる 1st は 84 検体に限られるため、前述の行列計算の制限に抵触し易くなってしまう。よって、これを回避するためには解析に使用する SNPs の数を少なくする必要がある、前述の通り減らす事になった。

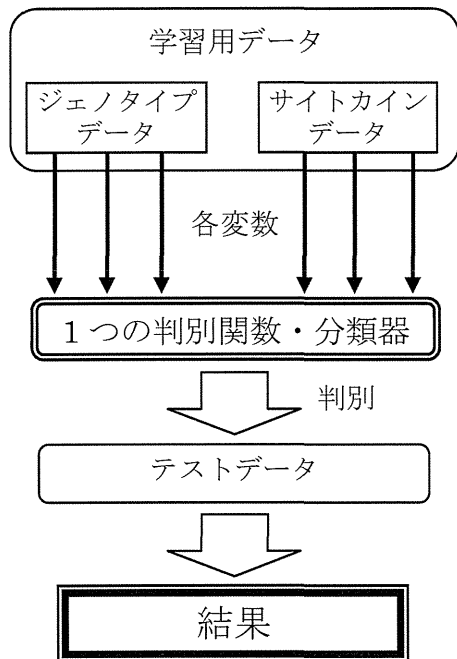
一方のサイトカインデータについては、項目数が少ない事もあり前述の行列計算で問題になる事はない。従って、(C 研究成果(5)) で検討を重ねた結果を元に、解析に使用するサイトカインの項目、及び解析手法を選別する。

統合的診断アルゴリズムの全体の流れは図.15 に示す通りである。この図は従来一般的な手法と合わせて表記してある。

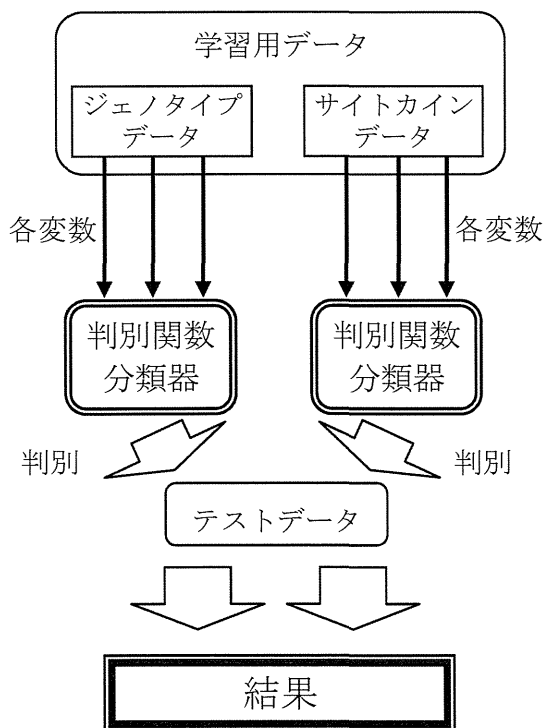
本プロジェクトで扱うデータの様に学習用データに複数の形質が存在する様な場合、一般的には多重ロジスティック回帰分析に代表される様な多変量解析を用いる。この様な手法では図中 A. で示した様に各変数に何らかの重みを付けた上で、形質の違いに関わらず複数の変数を 1 つの判別関数や分類器にまとめて学習する。

図.15 統合的診断アルゴリズム概要

[A. 一般的な方法]



[B. 統合的診断アルゴリズム概要]



そしてその結果を各検体のテストデータに対して適用し、結果を出力する。このAの様な場合、全体の流れが単純である事から実験系の構築が容易である事と、考慮すべき判別関数や分類器が1つで済む利点がある。ただし、特徴の異なるデータが存在する場合、それらの違いを1つの関数等で表現しきる事は難しい。また検体によっては異なる特徴同士が相互作用して発症に関与している場合と、片方の特徴のみが疾患に関与している場合が考えられるため、両方の場合を捉えられる仕組みを考慮する必要がある。

これに対して図中.B で示した本プロジェクトの統合的診断アルゴリズムは学習用データを単純に一まとめにする解析ではなく、各データに対して一定の評価基準を設け、最終的に統合し診断結果を出力する方針を採用している。例えば、これまでに検討して来た様な各種解析手法の中から、ジェノタイプ、サイトカイン各々に対して適した解析手法を用いれば、それぞれの判別能力については一定の水準が保たれる。これは1つの関数に全てまとめてしまう多重ロジスティック

回帰分析等に対して、各データの特徴が十分に生かせるために有利と考えられる部分である。

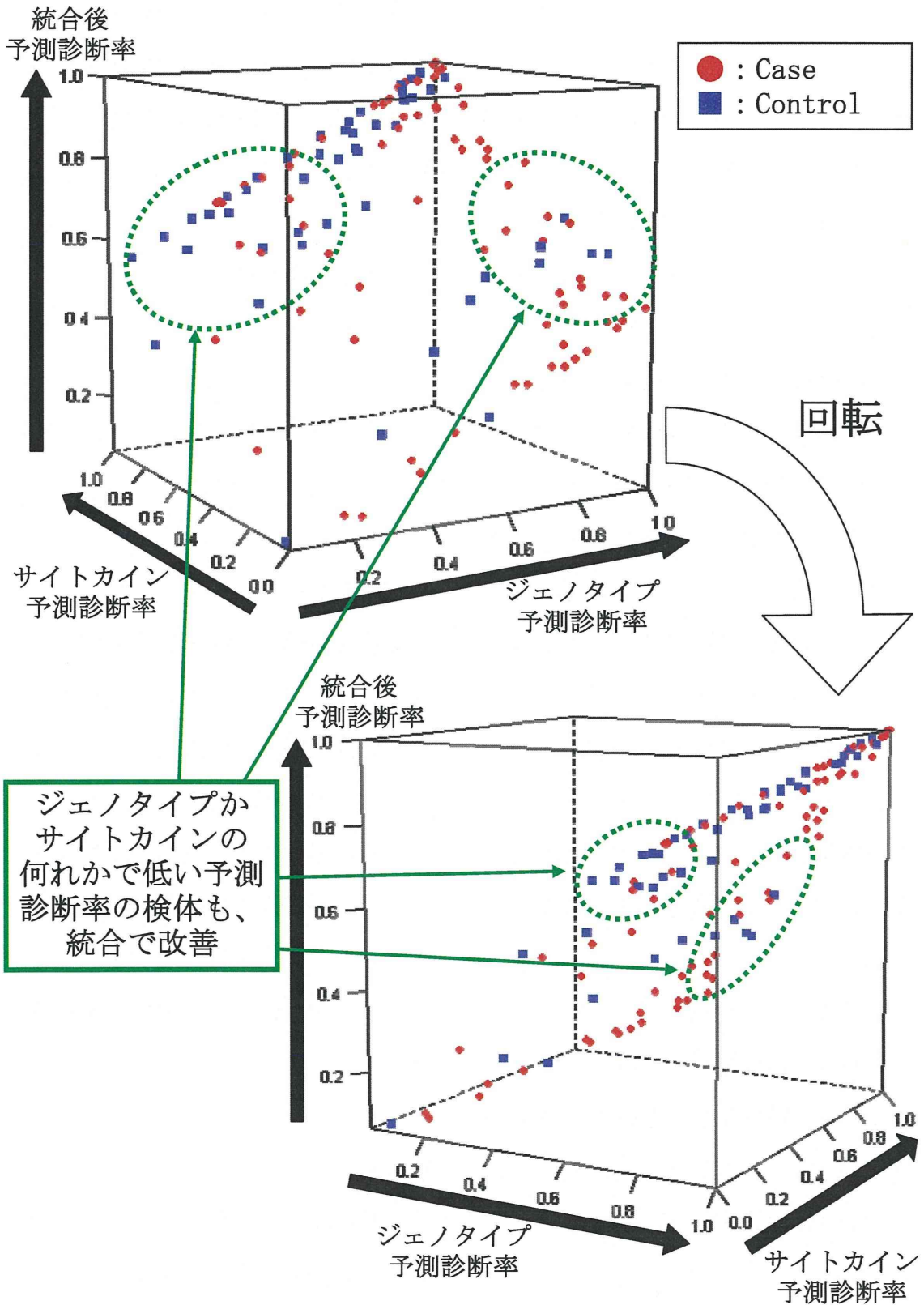
また相互作用に対する解析能力も優れていると思われる。例えばジェノタイプのみが発症リスクとなっている検体の場合、ジェノタイプデータによる予測診断率が十分に高くなると考えられるため、サイトカインデータの成績が多少悪くても、最終的に正しく診断できる可能性が高い。逆に両データ間の相互作用が疑われる場合も双方の予測診断精度が共に十分に高くなると期待されるため、総じて予測診断率は高くなるはずである。この様に本研究では、異なる特徴を持つデータに対して無理に一まとめにするのではなく、途中の過程で一度分けてから統合する方式を採用している。

この統合的診断アルゴリズムを実際に使用した際の検討結果の 1 例を図.16 に示す。この図は各検体に対してジェノタイプ、サイトカイン各データを用いた場合の予測診断率と、それらを統合した場合の予測診断率を 3次元空間にプロットしたものであり、位置関係をより解り易くするために「統

合後予測診断率」の軸を中心に回転させた図を 2 つ描いている。これを見れば解る様に、多くの検体が統合後に診断率の向上を達成していることが解る。また統合後の予測診断率が多少低い検体に関しても、ジェノタイプ、サイトカインの各々である程度の判別が出来ているものもある。これは単純な統合の効果のみに注目しているのではなく、何れか一方のデータでも診断できる可能性のある検体に対しては、アルゴリズムが積極的に判断している事の表れと推測される。

以上の事から、本プロジェクトは目標としていたジェノタイプデータとサイトカインデータによる統合的診断アルゴリズムを構築できたと考えられる。

図.16 統合アルゴリズムの結果例



D. 考察

まずジェノタイピングデータについては、その膨大な量のデータを扱える状態にするまでに多大な労力を要したが、その結果、非常に多くの解析手法やそのノウハウを得る事ができた。それらは今後、本プロジェクトが保有している各種検体データに対する他の解析への応用が期待される。

また解析の過程で、診断への寄与が大きい SNP やその組合せが見えて来た。それらは現在、ここには盛り込まれなかったデータにおいて追試中であり、今後統合アルゴリズムの精度向上に役立つものと考えられる。

サイトカインデータの解析については、先行していたジェノタイプデータの解析のノウハウを流用できたため、効率的かつ効果的に進める事ができた。

最後に、統合的診断アルゴリズムについては、比較的新しい解析手法を応用しつつ、斬新なものを構築する事ができたために、論文化して投稿する共に、将来的な実用化が期待される。

E. 結論

ジェノタイプとサイトカインという異なる性質を持った2種類のデータに対して、各々に有用な解析手法や知見を蓄積しつつそれらを統合して診断するアルゴリズム構築に成功した。

F. 健康危険情報

当該なし

2. 落屑緑内障の発症マーカーSNPを同定する研究

A. 研究目的

落屑緑内障は、POAG との鑑別が必要で、特にゲノム診断の必要性がある疾患単位である。血液検査で鑑別を可能にするための発症リスク判定チップ作製に必要なマーカーSNP 同定のために、落屑緑内障症例を収集し、アフメトリクス社製の DNA アレイである 1000K チップを用いた解析を実施する。

B. 研究方法

落屑緑内障症例は、POAG 症例と同様、本学倫理委員会承認のもと倫理を遵守して、本学附属病院とバプテス

トアイクリニックと御池眼科池田クリニックで収集した。それらの症例より得たゲノム DNA サンプルは、1000k チップを用いたハイブリダイゼーション実験に使用され、得られたデータは、落屑緑内障との関連解析に用いられる。対照群は、原発開放隅角緑内障の対照群と同様に、分担研究者・森ら 3 名の緑内障専門医による精密診断で緑内障陰性と判定された例である。

C. 研究成果

落屑緑内障約 200 症例と、そのジェノタイプデータを収集した。なお、このジェノタイプデータについては、アフメトリクス社による 1000K チップ用クラスタリングアルゴリズムで、現在精度向上のための計算中である。この計算は、同クラスタリングアルゴリズムとしては、世界でも有数、日本では最大規模の症例数なので、統計学的検出力の高い解析が可能になる。その一方で、非常に計算時間がかかり、現在もなお進行中である。

D. 考察

ジェノタイピング結果と、それに基づく統計解析の結果次第では、日本人に固有な落屑緑内障マーカーが得られると期待できる。特に、近年欧米で落屑緑内障マーカーを報告したアイスランドの研究報告で行われた全ゲノム解析の症例数はわずか 76 例であり、今回の我々はその約 3 倍に及ぶため、検出力の見地からも日本人固有の落屑緑内障マーカーが得られることが大いに期待できる。

また、今後 POAG と同様にサイトカインデータを取得することで、統合アルゴリズムへの応用が期待される。これは落屑緑内障への診断能力の向上のみならず、同アルゴリズムの汎用性を実証する事にも繋がる。従って本研究は統合アルゴリズムがより多くの疾患に対し有効な診断手段となり得るかを検証するために重要である。

E. 結論

血液検査による落屑緑内障リスク判定に向けた基礎的研究が進展した。

F. 健康危険情報

当該なし

G. 研究発表

木下 茂

1 論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Nakano M, Taniguchi T, Yagi T, Tokuda Y, Fuwa M, Inatomi T, Yokoi N, Tashiro K, Kinoshita S. Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by means of a genome-wide association study. *J. Allergy Clin. Immunol.*,2010 126: 1218-1225
2. Ueta M, Mizushima K, Yokoi N, Naito Y, Kinoshita S. Gene-expression analysis of polyI:C-stimulated primary human conjunctival epithelial cells. *Br J Ophthalmol.* 2010 Nov;94(11):1528-32.
3. Ueta M, Mizushima K, Yokoi N, Naito Y, Kinoshita S. Gene-expression analysis of polyI:C-stimulated primary human conjunctival epithelial cells. *Br J Ophthalmol.* 2010 Nov;94(11):1528-32.
4. Fukuoka H, Kawasaki S, Yamasaki K, Matsuda A, Fukumoto A, Murakami A, Kinoshita S. Lattice corneal dystrophy type IV (p.Leu527Arg) is caused by a founder mutation of the TGFBI gene in a single Japanese ancestor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Sep;51(9):4523-30.
5. Imai K, Hamaguchi M, Mori K, Takeda N, Fukui M, Kato T, Kawahito Y, Kinoshita S, Kojima T. Metabolic syndrome as a risk factor for high-ocular tension. *Int J Obe (Lond).* 2010 Jul;34(7):1209-17.
6. Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Maruyama K, Kinoshita S, Mochizuki M. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uvei-

- tis.Br J Ophthalmol. 2010 Mar;94(3):336-40.
7. Ueta M, Mizushima K, Yokoi N, Naito Y, Kinoshita S. Expression of the interleukin-4 receptor alpha in human conjunctival epithelial cells. Br J Ophthalmol. 2010 Sep;94(9):1239-43.
 8. Ueta M, Kawai T, Yokoi N, Akira S, Kinoshita S. Contribution of IPS-1 to polyI:C-induced cytokine production in conjunctival epithelial cells. Biochemical and Biophysical Research .2011 (404)419–42
 9. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Prostaglandin E Receptor 4 Expression in Human Conjunctival Epithelium and Its Downregulation in Devastating Ocular Surface Inflammatory Disorders. Arch Ophthalmol. 2010 128 (10), 1369-1371
 10. Kinoshita S, Ueta M. Innate Immunity of the Ocular Surface. Jpn J Ophthalmol 2010;54:194–198
 11. Ueta M, Kinoshita S. Ocular Surface Inflammation Mediated by Innate Immunity. Eye & Contact Lens. 2010 Vol36, (5), September 2010
 12. 池田陽子、中野正和、田代 啓、森和彦、木下 茂. 緑内障の検査診断学 . 3 . 遺伝子診断 . 眼科.53(2):207-220,2010
 13. 木下 茂、小泉範子、外園千恵、中村隆宏、稲富勉、上田真由美、川崎 諭、山田潤、横井則彦、上野盛夫、丸山和一、奥村直毅、伴由利子、西崎暁子、関山英一、永田真帆、中司美奈、東原尚代、鈴木智、佐野洋一郎、山崎健太、谷岡秀敏、高橋浩昭、岡野明、羽室淳爾、Andrew J. Quantock、Nigel J. Fullwood. 角膜疾患の未来医療. 日本眼科学会雑誌 114(3) : 161-199, 2010
- 2 学会発表
1. Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Imai K, Yagi T, Omi N, Tokuda Y, Fuwa M, Tashiro K, Kinoshita S.

- Association Between General Systematic Disease and the Marker Snps for Primary Open-Angle Glaucoma. 2010 Annual Meeting of the ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2010.5.3
2. Mori K, Tanaka H, Koizumi H, Ueno M, Ikeda Y, Imai K, Kinoshita S. Choroidal Thickness Evaluation Accompanied by Intraocular Pressure Change Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. 2010 Annual Meeting of the ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2010.5.4
 3. Imai K, Mori K, Ueno M, Ikeda Y, Kawasaki S, Yagi T, Ohmi N, Fuwa M, Tashiro K, Kinoshita S. The Rs16958477 SNP in the Promoter Region of the LOXL1 Gene is Associated With the LOXL1 Gene Expression Level. 2010 Annual Meeting of the ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2010.5.6
 4. Yamamoto M, Okumura N, Takahashi H, Ueno M, Sakamoto Y, Liles M, Young RD, Quantock AJ, Kinoshita S, Koizumi N. The Effect of ROCK inhibitor on Corneal Wound Healing and the Transformation of Keratocytes. BSMB Autumn Meeting 2010, Norwich, 2010.9.6-7
 5. Ueno M, Ikeda Y, Imai K, Mori K, Kinoshita S. Clinical-based observational study of glaucoma patient distribution and drug preference in Japanese common clinic in 2009. 9th EGS Congress, Madrid, 2010.9.12-17
 6. Mori K, Ikeda Y, Ueno M, Imai K, Kinoshita S. Long-term clinical outcomes of trabeculotomy ab externo for the treatment of glaucoma after corneal trans-

- plantation. 9th EGS Congress, Madrid, 2010.9.12-17
7. Tada K, Ueno M, Mori K, Ikeda Y, Imai K, Kinoshita S. Three cases of lens-induced secondary glaucoma with combination mechanism which developed several years after cataract surgery. 9th EGS Congress, Madrid, 2010.9.12-17
 8. Takahashi H, Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Sakamoto Y, Hamuro J, Kinoshita S. The Efficacy of A ROCK Inhibitor Containing Corneal Storage Medium for Corneal Endothelial Cells. 2010 Annual Meeting of the ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2010.5.4
 9. Okumura N, Koizumi N, Ueno M, Sakamoto Y, Takahashi H, Hirata K, Hamuro J, Kinoshita S. The Effect of a ROCK Inhibitor on Corneal Endothelial Cell Migration in an in vitro Wound-Healing Model. 2010 Annual Meeting of the ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2010.5.4
 10. Ueno M, Nakai Y, Matsumura M, Takahashi M, Sasai Y, Kinoshita S. Induction of Ocular Tissues From Human Pluripotent Stem Cells on the Amniotic Membrane Matrix. 2010 Annual Meeting of the ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2010.5.4
 11. Koizumi N, Okumura N, Takahashi H, Ueno M, Sakamoto Y, Hirata K, Hamuro J, Kinoshita S. Cell-Injection Therapy Using Cultivated Corneal Endothelial Cells Combined With a ROCK Inhibitor in a Rabbit Model. 2010 Annual Meeting of the ARVO (The Association for Research in Vision and Oph-

- thalmology), Fort Lauderdale, Florida, U.S.A., 2010.5.5
12. Ueta M, Sotozono C, Nakano M, Taniguchi T, Yagi T, Tokuda Y, Fuwa M, Inatomi T, Yokoi N, Tashiro K, Kinoshita S. Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome with ocular involvement identified by genome-association study in a Japanese population. Keystone Symposia “Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases”, Kyoto, 2010.6.6-11
 13. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、近藤衣里、木下 茂. 線維柱帯切除術後早期の眼圧季節変動の検討. 第 33 回日本眼科手術学会総会、東京、2010. 1. 22
 14. 上野盛夫、森 和彦、池田陽子、今井浩二郎、木下 茂. 抗緑内障薬上市前後における線維柱帯切開術適応症例の臨床背景と眼圧経過の検討. 第 33 回日本眼科手術学会総会、東京、2010. 1. 22
 15. 小泉範子、奥村直毅、高橋浩昭、上野盛夫、坂本雄二、平田香菜、羽室淳爾、木下 茂. 水泡性角膜症に対する Rho キナーゼ阻害剤を用いた角膜内皮細胞前房注入の試み. 第 34 回角膜カンファレンス・第 26 回日本角膜移植学会、仙台、2010. 2. 12
 16. 奥村直毅、小泉範子、上野盛夫、坂本雄二、高橋浩昭、平田香菜、羽室淳爾、木下 茂. 臨床応用を目指した角膜内皮機能不全に対する水泡性角膜症に対する Rho キナーゼ阻害剤点眼治療法の開発. 第 34 回角膜カンファレンス・第 26 回日本角膜移植学会、仙台、2010. 2. 12
 17. 山本真弓、奥村直毅、高橋浩昭、上野盛夫、坂本雄二、平田香菜、木下 茂、小泉範子. 選択的 Rho キナーゼ阻害剤による角膜実質細胞の筋線維芽細胞への形質転換への影響. 第 34 回角膜カンファレンス・第 26 回日本角膜移植学会、仙台、2010. 2. 12
 18. 高橋浩昭、小泉範子、奥村直毅、上野盛夫、坂本雄二、平田香菜、羽室淳爾、木下 茂. ウサギ角膜

- 内皮障害眼における選択的Rhoキナーゼ阻害剤による創傷治癒効果の検討. 第34回角膜カンファレンス・第26回日本角膜移植学会、仙台、2010.2.12
19. 池田陽子、高橋純子、森 和彦、上野盛夫、永田真帆、斎田孝彦、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114回日本眼科学会総会、第63回日本臨床眼科学会学術展示優秀賞受賞講演、名古屋、2010.4.16
20. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、八木知人、大見奈津江、徳田雄市、不破正博、田中雅深、田代啓、木下 茂. 原発開放隅角緑内障疾患マーカーSNPsと全身疾患の関連性の検討. 第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010.4.15
21. 今井浩二郎、森 和彦、上野盛夫、池田陽子、川崎 諭、中野正和、谷口孝純、大見奈津江、田代啓、木下 茂. LOXL1 遺伝子プロモータ領域の遺伝子多型と落屑緑内障の関係. 第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010.4.15
22. 奥村直毅、小泉範子、上野盛夫、坂本雄二、高橋浩昭、平田香菜、羽室淳爾、木下 茂. 選択的Rhoキナーゼ阻害剤による角膜内皮細胞遊走への影響. 第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010.4.16
23. 加藤浩晃、上野盛夫、山村麻里子、池田陽子、今井浩二郎、横山貴子、森 和彦、木下 茂. 緑内障患者の近見視力障害と読字能力の相関. 第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010.4.16
24. 山脇敬博、池田陽子、今井浩二郎、上野盛夫、森 和彦、木下 茂. 狭義開放隅角緑内障患者の血液生化学データの検討. 第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010.4.16
25. 森 和彦、新開陽一郎、加藤浩晃、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、木下 茂. Soemmering ringによる続発閉塞隅角緑内障に対する手術療法. 第116回京都眼科学会、京都、2010.7.4
26. 永田健児、上野盛夫、多田玲、森和彦、中野由紀子、小森秀樹、丸山和一、木下 茂. 4才で発症した

- Vogt-小柳-原田病の一例. 第116回京都眼科学会、京都、2010.7.4
27. 小森秀樹、上野盛夫、米田一仁、木下 茂. Uveal effusion に対するマイトマイシンC併用強膜開窓術. 第116回京都眼科学会、京都、2010.7.4
28. 今井浩二郎、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、木村健一、木下 茂. 血液生化学データによる正常眼圧緑内障と全身疾患との関連性の検討. 第21回日本緑内障学会、博多、2010.9.24
29. 森 和彦、新開陽一郎、加藤浩晃、多田香織、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、木下 茂. Soemmering ring による続発閉塞隅角緑内障眼に対する手術療法. 第21回日本緑内障学会、博多、2010.9.24
30. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、大見奈津江、不破正博、中野正和、八木知人、徳田雄市、田代 啓、木下 茂. カスタムチップによる既知緑内障遺伝子解析. 第21回日本緑内障学会、博多、2010.9.25
31. 高橋佳奈子、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、岩間亜矢子、多田香織、吉村彰紘、木下 茂. 網膜神経線維層厚解析装置による正常眼圧緑内障の長期経過観察. 第21回日本緑内障学会、博多、2010.9.24
32. 吉村彰紘、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、岩間亜矢子、多田香織、高橋佳奈子、木下 茂. 正常眼圧緑内障の視神経乳頭形状解析装置による長期経過観察症例の検討. 第21回日本緑内障学会、博多、2010.9.24
33. 南泰明、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、岩間亜矢子、多田香織、高橋佳奈子、木下 茂. 多剤併用例におけるラタノプロストからビマトプロストへの切替え効果の検討. 第21回日本緑内障学会、博多、2010.9.24
34. 高橋純子、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、永田真帆、木下 茂. ラタノプロスト点眼液及び安定性改善処方製剤MPR-0717の有効性比較試験. 第21回日本緑内障学会、博多、