

眼内 VEGF 濃度と網膜電図の変化に関する研究

研究分担者 近藤峰生 名古屋大学大学院医学系研究科感覚器障害制御学 准教授

研究要旨：未熟児網膜症では網膜虚血により眼内に血管内皮増殖因子（VEGF）をはじめとするサイトカインが産生され、それによって網膜に増殖性病変が形成される。ROP の眼内の VEGF 濃度を非侵襲的に予測することができれば、ROP の活動性の評価や治療適応に役立つと考えられる。そこで今回我々は、眼内の代表的虚血性疾患の 1 つである網膜中心静脈閉塞（CRVO）から様々な ERG 反応を記録し、同時に前房水の VEGF 濃度を測定し、両者にどのような相関がみられるのかを検討した。その結果、杆体-錐体混合成分の b/a 比、錐体成分の b 波潜時、およびフリッカ成分の潜時の 3 つが統計学的に有意に VEGF 濃度と相関し、後者の 2 つの相関が特に高かった。今回の結果から、ROP を含む網膜の虚血性疾患において、錐体系 ERG 反応の潜時を計測することによって、おおよそその眼内の虚血の程度および VEGF 濃度を予測できる可能性があることがわかった。

A. 研究目的

未熟児網膜症（ROP）では、網膜血管の発育が途中で停止し、網膜の周辺部に広範囲な無血管領域が形成される。この無血管領域から産生されるサイトカインによって眼内に増殖性変化が生じ、それによって網膜剥離が生じる。最近の研究により、ROP の無血管領域から産生されるサイトカインとしていくつもの因子が関わっていることが報告されている（Sato et al. 2009）が、主たる因子は血管内皮増殖因子（VEGF）である。実際にROP の眼内では VEGF 濃度が高く、また眼内に VEGF に対する抗体を注射することによってROP の活動性が低下することがわかっている（Sato et al. 2009; Nonobe et al. 2009）。

最近の研究により、眼内に産生される VEGF の濃度は、眼内の虚血の状態とよく相関することが示されている。しかしながら、実際に眼内の虚血性疾患において VEGF 濃度と、網膜の電気生理学的指標である網膜電図（ERG）の間にはどのような相関があるのかについては知られていない。これまで我々はROP の網膜機能を電気生理学的に研究するための様々な手段について検討を重ねてきた。

そこで今回は、眼内の代表的虚血性網膜疾患の 1 つである網膜中心静脈閉塞（CRVO）から様々な ERG 反応を記録し、同時に前房水の VEGF を測定し、両者にどのような相関がみられるのかを検討した。この研究は、ROP の網膜の虚血状態を ERG のどのようなパラメーターで評価すればよいのかについて有用な情報を与える。

B. 研究方法

対象：名古屋大学医学部附属病院に受診し、

CRVO に伴う黄斑浮腫に対してベバシズマブ注射を施行した CRVO の連続症例 20 名（26-78 歳、男性 13 名、女性 7 名）を対象とした。発症から受診までの期間は、3-54 週（平均 16.3 週）であった。矯正視力は、0.01-0.5 であり、中心窩網膜厚は 469-1625 μm （平均 720 μm ）であった。

方法：CRVO に伴う黄斑浮腫に対してベバシズマブ注射を施行する際に、前房水を 0.05ml 採取し、ELISA 法によって VEGF 濃度を計測した。

ERG は全視野刺激によって記録した。杆体反応は 20 分の暗順応後に 0.01 $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ の刺激を用いて記録した。錐体-杆体混合反応は、暗順応後に 44 $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ の刺激を用いて記録した。錐体 ERG は 10 分の明順応後に、68 cd/m^2 の白色背景光下に 4 $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ の刺激を用いて記録した。30-Hz フリッカ ERG は、68 cd/m^2 の白色背景光下に 0.9 $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ の刺激を用いて記録した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は、名古屋大学医学部倫理委員会の承諾を得て行った。患者には研究の目的と方法について詳細に説明し、口頭と書面にて承諾が得られた患者にのみ検査を施行した。

C. 研究結果

図1に、右眼のCRVO患者（60歳、男性）から記録したERG波形を示す。正常な左眼と比較すると、右眼は全体的にERGの振幅が低下し、潜時が延長していることがわかる。また、杆体-錐体混合反応（左から2番目）はa波に対するb波の振幅比（b/a比）が低下していることもわかる。

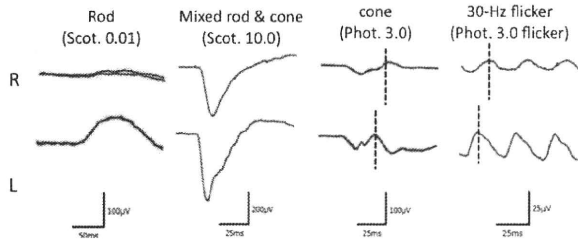


図1: 右眼のCRVO患者のERG波形。この患者の右眼のVEGF濃度は1260 pg/mlであった。

次に、この4つのERGの振幅、潜時およびb/a比と前房水のVEGF濃度の相関を調べた。まず、従来から虚血の指標としてよく使用されている、杆体-錐体混合反応のb/a比については、VEGFと有意な相関を示し、b/a比が低下するほどVEGF濃度が高くなる傾向がみられた(図2、 $P=0.049$ 、 $\rho=-0.45$)。

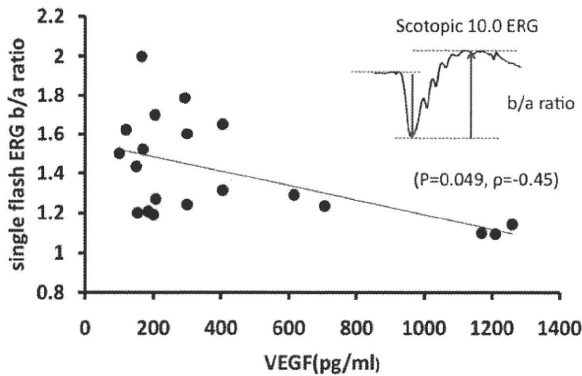


図2: ERGの杆体-錐体混合反応のb/a比とVEGF濃度の相関。両者は有意な相関を示した。(P=0.049、 $\rho=-0.45$)。

また、錐体反応のb波の潜時もVEGF濃度と相関がみられた。つまり、b波の潜時が延長するほどVEGF濃度が高くなる傾向がみられた。(図3、 $P=0.0059$ 、 $\rho=0.63$)。

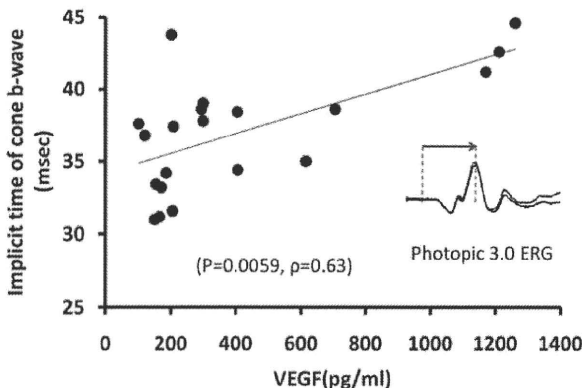


図3: ERGの錐体反応のb波潜時とVEGF濃度の相関。

両者は有意な相関を示した ($P=0.0059$ 、 $\rho=0.63$)。

さらに、フリッカ反応の潜時もVEGF濃度と相関がみられた。つまり、フリッカ反応の潜時が延長するほどVEGF濃度が高くなる傾向がみられた(図2、 $P=0.0059$ 、 $\rho=0.63$)。

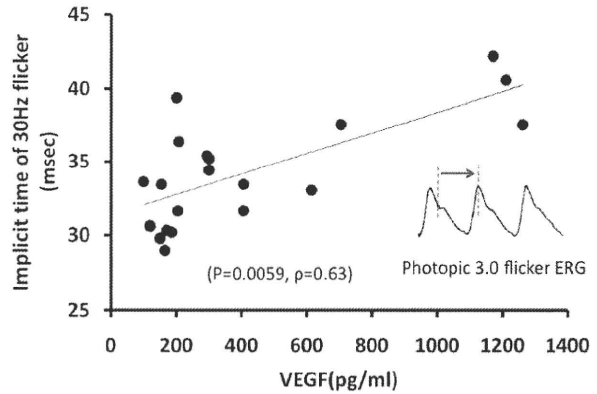


図4: ERGのフリッカ反応の潜時とVEGF濃度の相関。両者は有意な相関を示した。(P=0.0059、 $\rho=0.63$)。

最後に、20眼をフリッカ反応の潜時が37 ms未満である群と、37 ms以上である群の2群に分類したところ、37 ms以上である群のほうが有意にVEGF濃度が高いことがわかり、その中央値は202 pg/mlと909 pg/ml、つまり後者のほうが4倍以上高いことがわかった(図5)

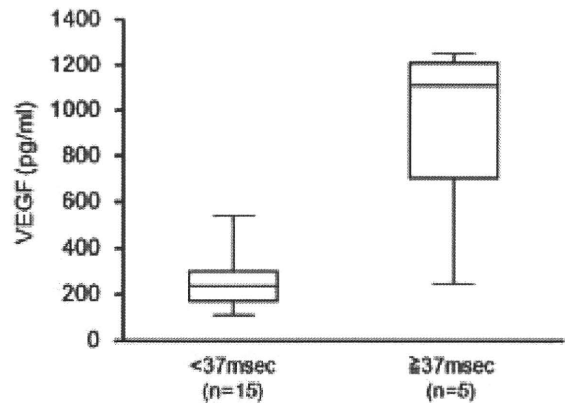


図5: 20眼をフリッカ反応の潜時が37 ms未満である群(左)と、37 ms以上である群(右)の2群に分類してプロットした前房水のVEGF濃度(図5)

D. 考察

今回我々は、網膜虚血をきたす眼内血管病変の代表的な疾患であるCRVOにおいて、ERGの各成分と眼内VEGF濃度の相関を調べた。その結果、杆体-錐体混合反応のb/a比、錐体成分のb波潜時、およびフリッカ成分の潜時、の3つが統計的に有意にVEGF濃度と相関することがわかった。こ

の3つの成分は、これまでも網膜の虚血状態をよく反映することで知られている成分であり、虹彩新生血管の出現を予測できる因子としても有名である。今回の研究によって、ERGを用いた非侵襲的な網膜機能検査でおおよその眼内VEGF濃度を予測することが可能であることがわかった。

これにより、ROPにおいても、特に錐体系ERG反応の潜時を用いることで、眼内の虚血の程度およびVEGF濃度を予測できる可能性があることがわかった。

E. 結論

今回の結果から、ROPを含む網膜の虚血性疾患において、錐体系ERG反応の潜時を計測することによって、おおよその眼内の虚血程度およびVEGF濃度を予測することが可能性があることがわかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kondo H, Saito K, Urano M, Sagara Y, Uchio E, Kondo M. A case of Fukuyama congenital muscular dystrophy associated with negative electroretinograms. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54:622-624.

(2) Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Muraoka K, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:22671-22676.

(3) Kondo M, Mokuno K, Uemura A, Kachi S, Nakamura M, Kondo A, Terasaki H. Paraneoplastic retinopathy associated with retroperitoneal liposarcoma. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:243-245.

(4) Nakamura M, Sanuki R, Yasuma TR, Onishi A, Nishiguchi KM, Koike C, Kadowaki M, Kondo M, Miyake Y, Furukawa T. TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness. *Mol Vis.* 2010 12;16:425-37.

(5) Koike C, Obara T, Uriu Y, Numata T, Sanuki R,

Miyata K, Koyasu T, Ueno S, Funabiki K, Tani A, Ueda H, Kondo M, Mori Y, Tachibana M, Furukawa T. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:332-337.

(6) 近藤峰生. 網膜・視神経疾患動物モデルの網膜電図解析. *日眼会誌.* 2010;114: 248-278.

2. 学会発表

(1) Kondo M, Kurimoto Y, Terasaki H. Recording focal macular PhNR from monkeys. (Symposium) 18th International Congress for Eye Research. Beijing, China, September 28, 2008.

(2) Kondo M, Ikenoya K, Terasaki H. Preservation of macular oscillatory potentials in eyes with retinitis pigmentosa with normal visual acuity. (Symposium) 18th International Congress for Eye Research. Beijing, China, September 28, 2008.

(3) Kondo M, Sugita T, Ito Y, Terasaki H. Assessment of macular function of retinitis pigmentosa using focal macular ERG. (Symposium) The 24th Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, 2009 May 18, Bali, Indonesia.

(4) Kondo M, Sakai T, Komeima K, Ueno S, Terasaki H. Assessment of retinal function in genetically-engineered animal model of retinal degeneration. Korea-Japan Joint Symposium of Clinical electro-physiology of Vision. Urayasu, Japan, Oct 31, 2009.

(5) Kondo M. How to use electrophysiology and imaging for diagnosis of retinal diseases? (Symposium) 42th Congress of Asia-Pacific Academy of Ophthalmology. Beijing, China, Sep 20, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

未熟児網膜症に対する抗 VEGF 抗体の有効性に関する研究

研究分担者 白神史雄 香川大学医学部眼科学講座 教授

研究要旨：未熟児網膜症の4A期における抗 VEGF 抗体（アバスタチン）の有効性を検討した。現在までに2例4眼に投与し、1例2眼では進行が停止し、牽引性網膜剥離の拡大もみとめられなかった。他の1例では両眼ともに進行し、4Bに至る前に硝子体手術を施行した。現在経過は良好であり、観察中である。

A. 研究目的

未熟児網膜症の中には、従来の治療（レーザー治療や手術治療）に抵抗して急速に進行して網膜剥離となって失明する重症型がある。このような重症の未熟児網膜症では、眼内に新生血管増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）が多量に放出され、これにより新生血管が発生し、その新生血管を含んだ膜が形成され（増殖膜）、これが網膜を牽引することにより網膜剥離をおこす。このような重症な未熟児網膜症に対して、抗 VEGF 抗体のアバスタチンの眼内硝子体内投与によって新生血管の活動性を弱める治療が非常に効果的であると最近報告されている。この薬物は眼科治療薬としては現在適応外ではあるが、未熟児網膜症を失明から救う治療として極めて有効であると考えられている。重症の未熟児網膜症に対して本薬剤を眼内に注入し、その後に種々の眼科検査を行ない、眼内新生血管の抑制がみられるかどうか、またはそれによって長期的な視機能成績がどの程度得られるかを判定し、その有用性を検討する。

B. 研究方法

未熟児網膜症で3期に至り、レーザー光凝固を行ったにもかかわらず、進行が停止せず、4A期に至った2例4眼にアバスタチン®（Genentech社、米国）0.50mg/0.02mLを角膜輪部より0.5~1.0mmの位置から硝子体内に注入した。その後眼底、蛍光眼底造影で新生血管の活動性、網膜血管の蛇行の変化などを観察した。

（倫理面への配慮）

香川大学医学部付属病院医薬品等臨床研究審査委員会の承認を受け、患者の両親に詳細な説明を行った上で同意を得た。

C. 研究結果

2例のうち、1例では、両眼ともに、投与後、新生血管の活動性は軽減し、わずかな線維膜を残し

て、牽引性網膜剥離の拡大は停止した。現在、投与後6か月間経過観察を行っているが、良好である。

他の1例では、両眼ともに、投与後、網膜血管の蛇行は改善し、新生血管の活動性も減弱したが、増殖膜の線維化が進行し、牽引性網膜剥離の拡大がみられたので、投与後1週以内に両眼ともに硝子体手術を行った。1眼は増殖膜の処理をほとんど不要であったが、もう1眼では全周増殖膜の処理が必要でガスによる網膜復位が必要であった。現在術後1か月で経過観察中であるが、今のところ問題はない。

どちらの症例も眼局所、全身ともにアバスタチン投与に関連する合併症はみられなかった。

D. 考察

いずれの症例も過去の報告のように、アバスタチン投与によって新生血管の活動性が減弱した。しかしながら、1例では、進行が早く、硝子体手術に至ってしまった。もう少し早い時期の投与が望まれた症例であった。もう1例は、投与の時期がよく、網膜症の鎮静化を得ることができた。投与しなければ確実に硝子体手術に至ったとおもわれる重症例であった。

E. 結論

少数例ではあるが、未熟児網膜症4A期に行うアバスタチン硝子体内投与は、安全で有効である。今後更なる症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

該当する危険あり（詳細）/なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録

なし
3. その他

未熟児網膜症に対する抗 VEGF 治療に関する研究

研究分担者 日下俊次 近畿大学医学部堺病院眼科 教授

研究要旨：2006～2010年の期間に当院で抗 VEGF 治療（bevacizumab 硝子体内投与）を行った stage 3 未熟児網膜症に対して14例20眼に対して治療成績を検討した。網膜光凝固によって病勢が沈静化しない症例は13例18眼、網膜光凝固が施行不能と判断されたのは1例2眼であった。20眼中2眼では stage 4A に進行し、硝子体手術を要したが、それ以外の18眼では bevacizumab 投与で病勢は沈静化し、その後の治療は不要であった。副作用に関して慎重に検討する必要があるが、光凝固治療に反応不良あるいは施行困難な重症例には試みても良い治療法ではないかと考えられた。

A. 研究目的

未熟児網膜症は小児失明原因の上位を占める重要な疾患である。未熟児網膜症に対する確立された標準的な治療法は網膜光凝固であるが、これを適切に行っても病状の進行が抑えられず、牽引性網膜剥離を発症し、硝子体手術を要する重症例が数%存在する。最近では牽引性網膜剥離が一部発生した段階（stage 4）で手術を行うことが提唱され、良好な成績が報告されている。しかし、未熟児網膜症に対する硝子体手術を行えるのは全国的にも限られた施設であり、術者が海外出張などで長期不在にすると患児の治療に支障が出るケースも想定される。

そこで、全国の数箇所の拠点病院で治療が行えることを目指して術式を標準化することが研究の目的である。前年までの研究で牽引性網膜剥離が限局性に生じた段階（stage 4A）で硝子体手術を行う方がさらに進行した段階（stage 4B, 5）で治療を行うより、解剖学的成功率が高く、かつ水晶体温存できる症例の割合が高いことが判明した。今回の研究では抗VEGF療法を用いてさらに早い段階（stage 3）での治療成績を改良することを目的に検討を行った。

B. 研究方法

対象は2006年10月～2010年3月に大阪大学医学部附属病院に紹介され、抗VEGF治療

（bevacizumab硝子体内投与）したstage 3未熟児網膜症14例20眼である。内訳は前医で網膜光凝固が十分に施行されたにも関わらず病勢が沈静化せず、牽引性網膜剥離を来す可能性が高いと判断された13例18眼、水晶体血管膜が著明に発達しており網膜光凝固施行が不可能と判断された症例1例2眼で、性別は男性9例14眼、女

性5例6眼である。出生週数は23～29（平均±標準偏差 26.8±2.7）週、出生体重は454～910（771.0±186.3）gである。

対象に対してbevacizumab0.25-0.5mgを修正週数33～52（39.8±5.4）週に硝子体内投与した。投与前後に検眼鏡的検査、広角デジタル眼底撮影、蛍光眼底撮影を行った。

（倫理面への配慮）

今回の検討では個人名が明らかになることは一切ない。また、bevacizumab硝子体内投与に関しては大阪大学先進医療審査会の承認の元、患児の両親から、書面による同意を得た上で行ったため倫理的な問題はないと考えられる。

C. 研究結果

症例1. 26週3日、826gで出生した女兒。修正31週0日の時点で後極部血管の拡張・蛇行、網膜出血、シャント血管の形成を認め、Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (AP-ROP)と診断され、修正31週2日で両眼に3,000発以上の網膜光凝固が前医で施行された。その後、病状が沈静化しないため当科に紹介された。初診時の眼底写真(右眼)を図1に示す。後極部の拡張・蛇行が

強く、光凝固斑の後極縁よりやや後極側に充血し、隆起した増殖膜を認めた。放置すれば牽引性網膜剥離を来す可能性が高いと判断し、両親から書面による同意を得て、bevacizumab 0.5mgを修正33週3日で硝子体内に投与した。

投与2日後の眼底写真を図2に示すが、後極部血管の拡張・蛇行は改善し、増殖膜の充血も著明に軽減した。その後、追加治療を行うことなく寛解した。現在、投与後1年であるが経過良

好である。

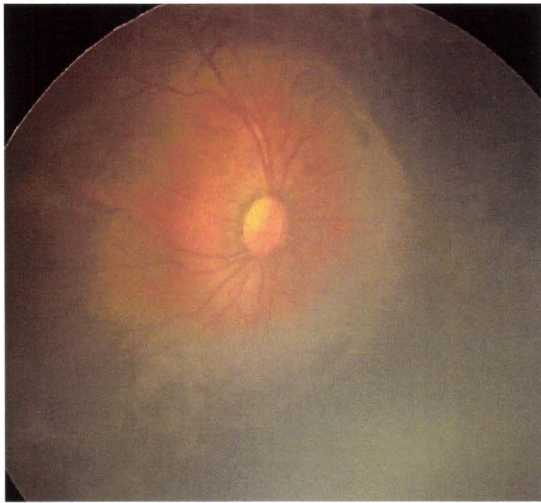


図1 症例1の初診時眼底所見

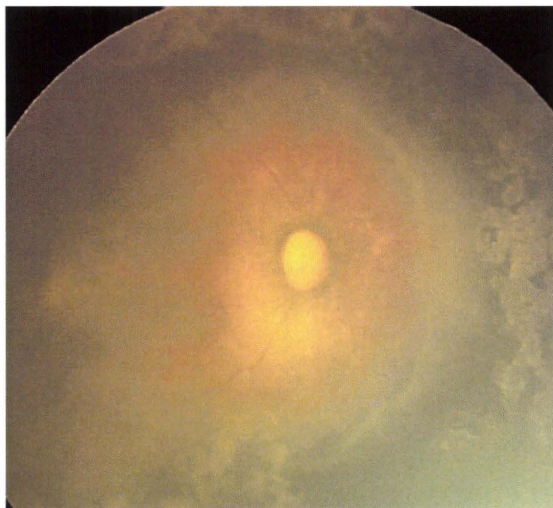


図2 症例1 bevacizumab投与2日後

この症例を含め、18例20眼の全例でbevacizumab投与後に病状（後極血管の拡張・蛇行所見、増殖膜の充血所見）の改善がみられたが、2眼で増殖膜の収縮により牽引性剥離が発生し、stage 4Aに進行した。これら2眼では水晶体温存硝子体手術を行うことで網膜復位を得た。また、別の1眼ではやはり増殖膜の収縮によりstage 5に進行し、残念ながら網膜復位が得られなかった。これらstageが進行した3眼はいずれもbevacizumab投与前に増殖膜が広範囲（2象限以上）に存在した症例であった。それ以外、眼局所、全身における副作用は認めなかった。

D. 考察

今回の症例は通常の治療、すなわち網膜光凝

固を十分に行ってもなお、病勢が収まらない症例あるいは光凝固そのものが著明な水晶体血管膜によって施行できないと判断された症例であった。bevacizumab投与によって全ての症例で病状の改善は得られ、17眼では追加治療を行うことなく、寛解した。しかし、すでに増殖膜が広範囲に存在する症例ではbevacizumabによって増殖膜の線維化、収縮が発生し、牽引性剥離がむしろ急速に進行した。Bevacizumabは増殖膜が広範囲に発生する前に投与すべきであると考えられた。

また、今回の検討では症例数が少なく、経過観察期間も短いため、安全性に関する評価は不十分である。成長が旺盛な乳児に対する薬剤の適応外使用であり、一般化して治療法を行う前に、さらに慎重な検討が必要であることは言うまでもない。

E. 結論

網膜光凝固治療に抵抗性、あるいは施行困難なStage 3未熟児網膜症にbevacizumab硝子体内投与は有用であり、増殖膜が広範囲に発達する前に施行すべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

該当する危険 /なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kitaguchi Y, Kusaka S, Yamaguchi T, Mihashi T, Fujikado T. Detection of photoreceptor disruption by adaptive optics imaging and Fourier-domain optical coherence tomography in eyes with occult macular dystrophy. Clin Ophthalmol. in press
- Tokuda, T.; Takeuchi, Y.; Sagawa, Y.; Noda, T.; Sasagawa, K.; Nishida, K.; Fujikado, T.; Ohta, J. Development and in vivo Demonstration of CMOS-Based Multichip Retinal Stimulator With Simultaneous Multisite Stimulation Capability, IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, Volume: 4, Issue: 6, Part: 2; 2010 : 445 - 453
- Tokuda T, Sagawa Y, Noda T, Sasagawa K, Nishida K, Fujikado T, Ohta J.A CMOS-based multichip flexible retinal stimulator for simultaneous multi-site stimulation. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;1:5883-6
- Fujikado T, Morimoto T, Shimojyo H Development of anisometropia in patients

after surgery for esotropia. Jpn J Ophthalmol 2010;54:589-93.

- Mihashi T, Okawa Y, Miyoshi T, Kitaguchi Y, Hirohara Y, Fujikado T Comparison of retinal reflectance changes elicited by transcorneal electrical retinal stimulation to that by optic chiasma stimulation in cats. Jpn J Ophthalmol in press
- Murakami Y, Kusaka S, Hayashi N, Soga K, Fujikado T. Wavefront analysis and ultrastructural findings in an eye with posterior lentiglobus. J AAPOS. 2010;14:530-1
- Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in a rabbit model of retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Apr;51(4):2263-8.
- Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T. Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in adult rats. Exp Eye Res. 2010 Feb;90(2):285-91

2. 学会発表

1. 第 113 回日本眼科学会総会 (4 月 16~19 日、東京) 教育セミナー 6 「小児眼底疾患の診断と治療、日下俊次：小児の後眼部外傷
2. 第 65 回日本弱視斜視学会総会・第 34 回日本小児眼科学会総会 合同学会 (6 月 5 日~6

日 大阪市) 島 千春、日下 俊次、大鳥 安正、三木 篤也、松下 賢治、木内 良明、不二門尚：未熟児網膜症に対する硝子体手術後の続発緑内障

3. 第 227 回 O.C.C. (9 月 12 日、大阪市) 教育講演 日下俊次：未熟児網膜症に対する硝子体手術

4. 第 29 回 日本眼薬理学会. (9 月 13 日、東京) シンポジウム「未熟児網膜症と薬物療法」 日下俊次：未熟児網膜症に対する硝子体手術と抗 VEGF 療法

5. 第 63 回日本臨床眼科学会 (10 月 9~12 日、福岡) 平岡美依奈、日下俊次、東 範行：インストラクションコース、重症未熟児網膜症の管理—いかに光凝固し、いかに次の治療を考えるか—

6. 第 48 回日本網膜硝子体学会総会、第 26 回日本眼循環学会、第 15 回日本糖尿病眼学会総会 合同総会 (12 月 4 日~6 日、名古屋市) 島 千春、日下俊次、下條裕史、森本 壮、不二門尚：stage5 未熟児網膜症に対する硝子体手術成績

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

眼内血管新生抑制に対する NSAIDs に関する研究

研究分担者 坂本泰二 鹿児島大学眼科学 教授

研究要旨：非ステロイド性抗炎症鎮痛薬（NSAIDs）は、眼科炎症性疾患に対し広く用いられており、副作用も少ない薬物である。NSAIDs により誘導される抗酸化タンパク質 Heme oxygenase-1 (HO-1) と眼内血管新生の関連について検討した。NSAIDs 投与により、ARPE-19 細胞で HO-1 が誘導された。ラット CNV モデルでは、NSAIDs による HO-1 発現に伴い CNV サイズが縮小し、浸潤マクロファージ数も減少していた。SnMP による HO-1 阻害で同効果は消失し、眼内 VEGF の上昇がみられた。NSAIDs は同時に抗酸化タンパク質を誘導する。NSAIDs により眼内血管新生は抑制され、その作用機序に抗酸化タンパク質が関連している可能性が示唆された。NSAIDs には抗酸化作用があり、未熟児網膜症を含む酸化ストレス関連眼疾患に有用である可能性がある。

A. 研究目的

未熟児網膜症における血管新生は、病態を決定的に増悪させる因子であり、これを防ぐことは治療成績の改善に大きく寄与する。現在、抗血管内日増殖因子(VEGF)薬が、治療に応用されているが、未熟児の眼内に注射する必要があるため、患者への負担が大きい。非ステロイド性抗炎症鎮痛薬（NSAIDs）は、眼科炎症性疾患に対し広く用いられており、副作用も少ない薬物である。また、同剤は点眼で治療可能であるため、患者への負担のみならず、治療者への負担も少ない。そこで今回 NSAIDs 点眼が眼内血管新生に及ぼす作用を研究した。

ヒト網膜色素上皮細胞株 ARPE-19 とラットレーザー誘発脈絡膜新生血管（CNV）モデルを用い、NSAIDs により誘導される抗酸化タンパク質 Heme oxygenase-1 (HO-1) と脈絡膜血管新生の関連について検討し、またその作用メカニズムを明らかにするための実験を行った。

B. 研究方法

NSAIDs 刺激下の ARPE-19 における、転写因子 NF-E2 related factor 2 (Nrf2) と、その下流の抗酸化タンパク質である HO-1 の発現を Western blotting・免疫染色にて確認した。CNV モデルラットに NSAIDs 点眼の投与を行い、CNV サイズ、CNV 周囲での Nrf2・HO-1 の免疫染色像、ED1 陽性マクロファージ数について非投与時と比較した。さらに脈絡膜血管新生における HO-1 の関連に焦点を当てるため、ラットに HO-1 阻害剤である Stannic mesoporphyrin (SnMP) の腹腔内投与を行い、同様の検討に加え眼内溶液中の Vascular endothelial growth factor (VEGF) の測定を行った。

（倫理面の配慮）

動物を用いた研究は、鹿児島大学の倫理審査委員会の承認を得て行なった（承認番号：MD09091号、MD10076号）。

C. 研究結果

NSAIDs 刺激により、ARPE-19 細胞において、濃度・時間依存的に Nrf2 の核内移行がみられ、HO-1 が誘導された。H2O2 によるアポトーシスを抑制した（図1）。

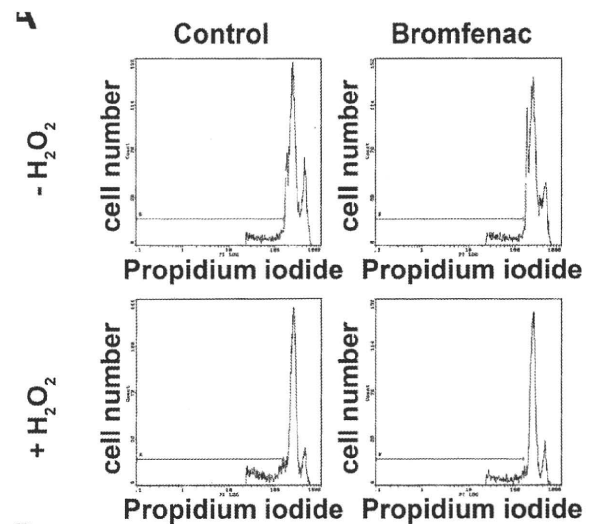


図1 培養RPE細胞に対するアポトーシス抑制効果。

ラット CNV モデルでは NSAIDs 点眼により CNV 周囲の Nrf2 の核内移行と HO-1 発現の増強が認められた。同時に NSAIDs 点眼により CNV サイズが縮小したが SnMP を用いて HO-1 を阻害すると、この効果は消失した。ED1 陽性マクロファージ数は NSAIDs 投与により減少していたが、SnMP 投与を同時に行った場合には、その効果がなくなり、コントロールと同程度のマクロファージ

の集積が認められた (図2)。

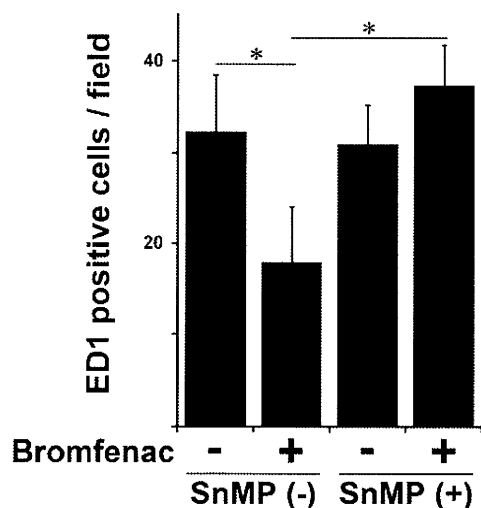


図2 病変部におけるマクロファージ数

眼内容液の検討では SnMP の投与により VEGF の上昇がみられた。

D. 考察

眼内血管新生が NSAIDs 点眼により抑制されるという報告は過去に幾つかあり、NSAIDs の抗炎症作用により網膜 VEGF の発現が抑制されることその機序とされている¹⁴。今回我々の実験においても、NSAIDs 点眼により眼内容液中の VEGF の低下がみられており、これらの報告と一致していた。一方 ARPE-19 細胞、ラット CNV モデル双方で NSAIDs による Nrf2 の活性化とその下流の抗酸化タンパク質 HO-1 の誘導が確認された。ラットモデルではこれに伴い CNV サイズが縮小し ED1 陽性マクロファージ浸潤も減少していた。NSAIDs によるこれらの効果は HO-1 阻害剤 (SnMP) の追加投与によりなくなり、血管新生抑制における NSAIDs の作用の一部に HO-1 等の抗酸化タンパク質が関連している可能性が示唆された。

E. 結論

抗炎症作用のある NSAIDs は、同時に抗酸化タンパク質を誘導する。NSAIDs により脈絡膜血管新生は抑制されるが HO-1 を阻害することでこの効果が見られなくなり、眼内容液中の VEGF も上昇することから、血管新生抑制における NSAIDs の作用の一部に HO-1 等の抗酸化タンパク質が関連している可能性が示唆された。NSAIDs には、抗酸化作用があり、加齢黄斑変性などの酸化ストレスが関与すると考えられる眼疾患に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Laboratory Investigation 誌投稿中

2. 学会発表

①吉永就正, 有村 昇, 園田祥三, 竹之内和則, 野間聖, 川原幸一, 橋口照人, 丸山征郎, 坂本泰二: 「NSAIDs による網膜色素上皮株における抗酸化タンパク質誘導」第 114 回日本眼科学会総会 (名古屋国際会議場・名古屋市) 2010 年 4 月 16 日

②N. Yoshinaga, N. Arimura, S. Sonoda, K. Takenouchi, S. Noma, K.-I. Kawahara, T. Hashiguchi, I. Maruyama, T. Sakamoto: 「NSAIDs Induce Antioxidant Proteins in Retinal Pigment Epithelial Cells」ARVO2010 Annual Meeting (U.S.A, Greater Fort Lauderdale/Broward County Convention Center) May 03, 2010

③吉永就正, 有村 昇, 白澤 誠, 大塚寛樹, 園田祥三, 坂本泰二: 「NSAID eyedrop による脈絡膜血管新生抑制」眼創傷治癒研究会 (和歌山マリーナシティ・和歌山市) 2010 年 8 月 21 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

I. 参考文献

1. Takahashi H, et al. COX-2-selective inhibitor, etodolac, suppresses choroidal neovascularization in a mice model. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ;325:461-466.
2. Takahashi K, et al. Topical Nepafenac inhibits ocular neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ;44:409-415.
3. Yanni SE, et al. The effects of nepafenac and amfenac on retinal angiogenesis. *Brain Res Bull* 2010;81:310-319.
4. Kim, SJ, Toma, HS. Inhibition of choroidal neovascularization by intravitreal ketorolac. *Arch of Ophthalmol* 2010;128:596-600.
5. Kim SJ, Toma HS, Barnett JM, Penn JS. Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF. *Exp Eye Res* 2010;91:537-543.

未熟児網膜症における小切開硝子体手術および bevacizumab 硝子体注射の有用性

研究分担者 門之園 一明 横浜市立大学附属市民総合医療センター眼科 教授

研究要旨：早期硝子体手術が主流となりつつある未熟児網膜症に対して、小切開硝子体手術は良い適応となり得る。また、抗血管内皮増殖因子抗体を使用することで血管活動性が高い症例に対しても安全に手術が施行できると考えられた。

A. 研究目的

未熟児網膜症は未熟児特有の要因に加えて高濃度酸素投与も絡むことで、網膜血管が閉塞し、血管新生を続発する眼内増殖性疾患である。自然治癒傾向が多いが、網膜剥離を発症すると重篤な視力障害を残す。

網膜剥離への進行を回避するために網膜光凝固による治療が行われている。米国のEarly Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) studyの考えに基づき、光凝固の適応はStage 3であるが血管の発育度（zone）ならびに活動性所見（plus disease）によってより早期に行うこともある。このような網膜光凝固治療の標準化により多くの症例で網膜剥離への進行が阻止できている一方で急速な増殖性変化を起し高度な網膜剥離にいたる症例も存在する。

網膜剥離症例に対しては硝子体手術が適応となる。以前はstage5に至ってから硝子体手術をするのが一般的であったが、東らは未熟児網膜症において、光凝固後に立ちあがった増殖組織が硝子体基底部に付着していない時期に手術を行うことで予後を大きく改善できるという、いわゆる早期硝子体手術の概念を提唱した。しかしながら従来の後期硝子体手術に比べると患児の体重はさらに少なく、手術時間の短縮やより低侵襲な手術操作が必要とされる。

我々は未熟児網膜症の早期硝子体手術に対する小切開硝子体手術（MIVS）の有用性について検討した。また新生血管の活動性は視力予後にも大きく影響し、抗血管内皮増殖因子抗体（抗VEGF抗体）との併用も報告されている。他疾患ではあるが抗VEGF抗体に対する新生血管抑制効果が示された研究を報告する。

B. 研究方法

未熟児網膜症に対する早期硝子体手術は、増殖組織が硝子体基底部に接着する前の硝子体線維構築を除去することが重要である。MIVSの最大の欠点は20ゲージ硝子体手術と比較すると器具

の剛性が低く、硝子体切除や膜切除などの術中操作が効率よくできないという点であった。したがって未熟児網膜症において活動性の高い増殖組織の剥離操作が困難になることも懸念される。そこで、様々なDuty cycleやCutting Rateを有する25ゲージ硝子体カッターを用いて牽引性網膜剥離患者を対象に線維血管膜の切除を行った。また、シャフト計の異なる3種類の鉗子に同じ負荷をかけてたわみ量を観察した。

次にMIVSの低侵襲性について評価するため、兎眼を対象に20ゲージ、23ゲージ、25ゲージ硝子体手術を行い、手術時間、術後のタンパク濃度、術中灌流量について比較した。

また、抗VEGF薬の臨床評価のため、ROP患者への長期的な投与手段に先立ち、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体であるbevacizumabを特発性脈絡膜新生血（ICNV）ならびに慢性中心性漿液性脈絡網膜症（chronic CSC）に対して投与し、視力ならびに光干渉断層計にて投与後1年まで評価した。

（倫理面への配慮）

動物実験は動物実験倫理委員会の承認を得て、動物実験に関する基本指針に則り施行した。

ベバシズマブの特発性脈絡膜新生血管（ICNV）ならびに慢性中心性漿液性脈絡網膜症（chronic CSC）患者に対する硝子体内投与については院内倫理委員会の承認後、十分なインフォームドコンセントにて施行した。

C. 研究結果

Duty cycle 39%、Cutting Rate 2500

（Cycles/Minute）の25ゲージ硝子体カッター（Mid Labs社）を使用して27眼の増殖膜除去を行ったところ、2眼で医原性裂孔、1眼で網膜出血を認めたが、全眼で増殖膜切除が可能であった。器具の剛性についてはシャフト長32mmの鉗子が示したしなり量と比較して、シャフト長27mmでは約半分のしなりを示した。さらにシャフト長

27mmにスリーブをつけると約4分の1までしなりが軽減された。

兎眼を用いた動物実験では25ゲージ群において術後1日、3日におけるタンパク濃度が20ゲージ、23ゲージ群と比較して有意に低かった ($p < 0.001$)。また25ゲージ群において術中灌流量が有意に少なかった。

また、ICNVならびにchronic CSCに対するbevacizumab硝子体投与は、1年の経過において全例で視力維持・改善効果ならびに平均中心窩網膜厚の有意な減少を認めた。

D. 考察

今回の検討により、小切開硝子体手術の低侵襲性、剛性を高めた道具の使用による操作性ならびに安全性の向上が示された。未熟児網膜症は網膜の血管病態、VEGFの関与など成人とは全く異なる眼内環境であるが、MIVSは有効な治療手段になり得ると考えられる。しかし、今回の我々の検討は成人眼ならびに動物を対象とした結果から導きだされたものであり、今後は重症未熟児網膜症に対する症例を重ねながら慎重に有効性を検討していく必要があると思われる。

我々が行ったICNV、chronic CSCに対する有効性の評価では抗VEGFの新生血管抑制作用ならびに透過性亢進抑制作用が寄与したと考えられる。新生血管ならびにそこからの滲出性変化が病態に関与する重症未熟児網膜症に対しても同様に有効であることが予想される。しかしながら、抗VEGF使用により牽引性網膜剥離が増悪したという報告もあり、また抗VEGF使用のみでは根本的な治癒には至らないことから今後も慎重に治療指針を検討していくべきであろう。

E. 結論

早期硝子体手術が主流となりつつある未熟児網膜症に対してMIVSは良い適応となると考えられる。また抗VEGF抗体を使用することで活動性の高い網膜剥離症例に対しても安全に手術が施行できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, Sato S, Kobayashi S, Yamane S, Ito R, Arakawa A : Results of 1-year follow-up examinations after intravitreal bevacizumab administration for idiopathic choroidal neovascularization. *Retina*, 30(5):733-8, 2010.

Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, Kobayashi S, Yamane S, Arakawa A : Results of one-year follow-up examinations after intravitreal bevacizumab administration for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2011 ;225(1):37-40.

2. 学会発表

Kadonosono K : A Recednt Technique of Bimanual Membrane Removal for Diabetic Traction Retinal Detachment. The 25th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Beijing, 2010, 9.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

未熟児網膜症の早期硝子体手術の予後に関わる因子の統計学的検討

主任研究者 東 範行 国立成育医療研究センター眼科医長

研究要旨：我々は、aggressive posterior ROP/II型未熟児網膜症（APROP）に対する早期硝子体手術を開発し、良好な予後を得ている。この治療予後をさらに良好にする目的で、手術に関するさまざまな要素について、統計解析を行って検討した。早期硝子体手術を行った APROP 31 例 50 眼（女児 19 例、男児 12 例）において、性別、出生週数、出生体重、Apgar score、挿管期間と酸素投与、重症な全身合併症、ROP の所見として、術前の stage、zone、増殖組織の硝子体基底部への接着、増殖組織の円周方向での範囲、光凝固開始の修正週数、光凝固の範囲（有血管領域まで行ったか否か）、早期硝子体手術時の修正週数、術中合併症のデータを集積し、単変量および多変量解析を行った。その結果、術後に網膜症の再発が起こらない群においては、術前に網膜有血管領域まで踏み込んで光凝固を行った項目のみが有意であった。APROP では、眼底全体に毛細血管閉塞が存在するので、無血管領域だけでなく有血管領域にまで踏み込んで、十分に光凝固を行うことが、術後の再増殖を抑制し、良好な予後に寄与することが示された。

A. 研究目的

未熟児網膜症(ROP)の劇症型（厚生省分類 II 型/国際分類 aggressive posterior ROP、以後 APROP）はきわめて難治で、重篤な網膜剥離に進行し、従来の硝子体手術では有効な予後が得られなかった。しかし、我々の開発した早期手術によって、予後を顕著に改善することができることが判明した。

この治療予後をさらに良好にする目的で、手術に関するさまざまな要素について、統計解析を行って検討した。

B. 研究方法

対象

2005 年 3 月～2008 年 4 月に国立成育医療研究センターにおいて早期硝子体手術を行った stage 4A あるいは stage 4B に進行した APROP 31 例 50 眼（女児 19 例、男児 12 例）。

方法

以下の項目について、データを集積した。

性別、出生週数、出生体重、Apgar score、挿管期間と酸素投与、重症な全身合併症（水頭症、動脈管開存、壊死性腸炎など）。

ROP の所見として、術前の stage、zone、増殖組織の硝子体基底部への接着、増殖組織の円周方向での範囲、光凝固開始の修正週数、光凝固の範囲（有血管領域まで行ったか否か）、早期硝子体手術時の修正週数、術中合併症。

統計解析には、StatLab, SPSS for windows, version 16.0 ソフトウェア (SPSS, Inc, Chicago, IL) を用いた。単変量解析によってリスクファクターと早期硝子体

手術後の再増殖を、Mann-Whitney U test、t-test、Fisher's exact test によって検討した ($P < 0.2$ を有意とした)。多変量解析によって、硝子体手術後の再増殖に関する因子を検討した ($P < 0.01$ を有意とした)。

（倫理面への配慮）

小児の手術と検査に関しては、個人情報保護に十分な配慮を施して、検討を行った。

C. 研究結果

31 例 50 眼のうち、網膜無血管領域にさえ十分な光凝固を受けなかった 5 眼（10%）と既に硝子体基底部に広範囲な増殖組織の癒着が起こっていた 2 眼（4%）は除外し、29 例 43 眼（86%）で検討した。29 例中 19 例は女児、10 例は男児、平均在胎週数 25.2 ± 2.3 週、平均追跡期間は 23.8 ± 10.7 月であった。43 眼のうちの 8 眼（18.0%）は手術後に再増殖が起こり、他は再増殖なく網膜は復位した。再増殖は残存硝子体に沿って、手術後 2～8 週で起こり、段階的に進行し、乳頭との間に牽引性網膜剥離を形成した。8 眼のうち 3 眼は再度の硝子体手術を行った。再増殖組織は網膜に強く接着していたので、十分に切除できず、網膜復位が得られたのは 1 眼に過ぎなかった。4 眼は初回手術の後、部分的な網膜復位が得られた再増殖の強くないもので、1 眼は眼球癆に進行して 2 回目の硝子体手術を行えなかった。

データと統計は、TABLE 1 に示す。

再発群では、男児がやや多かったが、有意差はなかった ($P = 0.042$)。他の全身状態の因子は、再発群と非再発群の間で有意差がなかった。術前に、

stage 4B と硝子体基底部に対する癒着の発生率は再発群で僅かに高かったが、有意ではなかった (P=0.067 と P=0.037)。

一方、非再発群は、光凝固を無血管領域のみならず有血管領域まで踏み込んで行った方が、無血管領域のみに行った場合に比べて多く (74.3%対 12.5%)、有意に差がみられた (P=0.002)。

多変量解析では、光凝固を無血管領域のみならず有血管領域にも踏み込んで行った場合だけが、非再発に相関がみられた (オッズ比 0.049; 95%の信頼区間 0.005-0.459; P=0.008)。他の因子との相関はなかった。

TABLE 1. Univariate Analysis between Baseline Demographics and Recurrence in the eyes with aggressive posterior retinopathy of prematurity after Early Vitreous Surgery

	Recurrence after Early Vitreous Surgery			P Value (Two-Tailed)
	Total (n = 43)	Yes (n = 8; 19%)	No (n = 35; 81%)	
Baseline characteristic				
No. eyes/patients	43/29	8/6	35/25	
Male, no (%)	13 (30.2)	5 (62.5)	8 (22.9)	0.042*
Gestational age (weeks), mean ± SD	25.1±2.3	24.8±2.0	25.2±2.4	0.703†
Birth weight (grams) mean ± SD	808.7±369.6	789.5±302.2	813.0±387.0	0.873†
Apgar score at 5 min, median (range)	6 (1-10)	6 (2-10)	5 (1-10)	0.311‡
Intubation duration (weeks), mean ± SD	57.0±40.6	60.9±49.2	56.1±39.2	0.767†
Severe systemic complication, no. (%)	12 (27.9)	2 (25.0)	10 (28.6)	1.000*
Follow-up period (mon), mean ± SD	23.8±10.7	22.6±7.8	24.1±11.3	1.000†
ROP findings				
Zone, no. (%)				0.404*
1	29 (67.4)	4 (50.0)	25 (71.4)	
2	14 (32.6)	4 (50.0)	10 (28.6)	
Stage, no. (%)				0.067*
4A	37 (86.0)	5 (62.5)	32 (91.4)	
4B	6 (14.0)	3 (37.5)	3 (8.6)	
Fibrovascular tissue and vitreous base adhesion, no. (%)	5 (11.6)	3 (37.5)	2 (5.7)	0.037*
Clock hours of fibrovascular tissue, median (range)	5 (2-12)	9 (2-12)	5 (2-12)	0.344‡
PMA (weeks) at initial PHC, mean ± SD	32.9±1.8	32.1±0.8	33.1±1.9	0.180†
Interval between initial PHC and vitrectomy (weeks), mean ± SD	6.9±3.2	7.0±2.6	6.3±3.3	0.892†
PMA (weeks) at vitrectomy, mean ± SD	39.7±3.1	39.1±2.9	39.2 ±3.9	0.536†
Intraoperative hemorrhage, no. (%)	13 (30.0)	3 (37.5)	10 (28.6)	1.000*
PHC to both vascularized and nonvascularized retina, no. (%)	27 (62.8)	1 (12.5)	26 (74.3)	0.002*

PMA = postmenstrual age; PHC = photocoagulation; SD = standard deviation. *Fisher's exact test. †t test; ‡Mann-Whitney U test.

D. 考察

APROP に対する早期硝子体手術の主な目的は増殖組織が急速に水晶体後面あるいは硝子体基底部に接着する前に、その足場となる硝子体線維構築を取り除くことである、そして、増殖組織と毛様体または硝子体基底部の間の硝子体様ゲルをできるだけ切除する必要がある。しかし、後部硝子体剥離の網膜への接着は、成人に比べて強いので、若干のゲルは網膜の表面上に残る。加えて、増殖組織より前方にある無血管網膜は密な光凝固によって部分的に液化しており、一方で後方の有血管網膜は硝子体ゲルが残存している。したがって、ROP の活動性が術前に十分抑制されていないと、増殖組織は残存硝子体ゲルに沿って、後方の網膜に向かって再発する。

再増殖が起こった 8 眼のうち、わずか 3 眼しか再度の硝子体手術を行えなかった。新生児の網膜に対する硝子体接着は非常に強く、再増殖組織はさらに固く癒着している。ひとたび形成されれば、網膜を傷つけないで牽引を完全除去することはほぼ不可能である。今後は、再増殖を予防するための薬物両方を開発しなければならない。

早期硝子体手術は網膜剥離の進行を予防して、APROP の視力予後を劇的に改善するが、本研究は若干の症例で術後に増殖組織の再発が起こり、無血管領域のみならず有血管領域まで踏み込んで網膜光凝固を行うことが、再発の発生率を低下させる最も重要な因子であることを示した。

過去の我々の蛍光眼底造影による研究では、APROP では通常の classic ROP と異なり、有血管

領域にも広範な毛細血管閉塞が起こっており、ここから硝子体腔へ大量の血管新生因子が放出されていると考えられる。したがって、APROPでは、無血管領域のみならず、有血管領域にも広く密に光凝固を行うことは、網膜症の進行を予防するとともに、硝子体手術に至っても、再増殖の危険性を低下させ、良好な予後を得る上で不可欠である。

広範囲な術前光凝固と早期硝子体手術によって後方の網膜を温存することは、APROPの視覚予後のために現在最も推奨できる方法である。しかし、有血管領域に広範囲かつ密な光凝固を行うことは、夜間視力の低下、不十分な暗順応、周辺視覚の損失、嚢胞状黄斑浮腫などの合併症を起こすことも危惧される。血管新生を阻害する抗血管内皮成長因子薬は過度癒痕化を生じさせるが最も有望な薬物であり、他にTGFβ拮抗薬とrhoキナーゼ抑制薬も増殖予防の候補である。APROPは活動性が非常に高いので、効果が少ない可能性があるし、全身への影響が未知な点では光凝固が安全である。

本研究は症例数や対照群の制限があるが、その結果はAPROPに対する光凝固と硝子体手術のためのプロトコールとなる

E. 結論

重症未熟児網膜症に対する早期硝子体手術の予後に関するさまざまな要素について、統計解析を行って検討した。その結果、術前に網膜有血管領域まで踏み込んで、十分に光凝固を行うことが、術後の再増殖を抑制するのに有用なことが示された。

F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

G. 研究発表

1. 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.

2. 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* 150: 10-15, 2010.
3. Wu J, Kubota J, Hirayama J, Nagai Y, Nishina S, Yokoi T, Asaoka Y, Seo J, Shimizu N, Kajiho H, Watanabe T, Azuma N, Katada T, Nishina H. p38 mitogen-activated protein kinase controls a switch between cardiomyocyte and neuronal commitment of murine embryonic stem cells by activating MEF2C-dependent BMP2 transcription. *Stem Cells Dev* In press, 2010.
4. Ito M, Yokoi T, Sugita S, Shinohara N, Nishina S, Azuma N. Endogenous Candida chorioretinitis in a healthy infant. *Jpn J Ophthalmol* In press, 2010.
5. Fujinami K, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Neovascularization in child following laser pincer-induced macular injury. *Jpn J Ophthalmol* In press, 2010.
6. Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr* In press, 2010.
7. Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N. Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Retina* In press, 2010.
8. 東 範行. 未熟児網膜症の診断と治療. *医療* 63: 235-241, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

4. 特許取得
眼内レンズ交換用ソケット (国内、国際、出願中)
5. 実用新案登録
なし
6. その他

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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	出版地	出版年	ページ
飯田知弘	網膜の自発蛍光はどうして発生するのか？	根木 昭、 他(編)	眼のサイエンス 視覚の不思議	文光堂	東京	2010	162-163
飯田知弘	黄斑上膜、黄斑円孔	山口 徹、 他(編)	今日の治療 指針 2010	医学書院	東京	2010	1179-1180
飯田知弘	小児眼底疾患	山口 徹、 他(編)	今日の治療 指針 2010	医学書院	東京	2010	1182
近藤峰生	杆体は暗所で錐体を抑制しているのか？	根木昭	眼のサイエンス-視覚の不思議	文光堂	東京	2010	140-141
近藤峰生	正常眼底にみえても視力が低下することがある	山下英俊	眼科検査のグノーティセアウトン	シナジー社	東京	2010	217-223
近藤峰生	電気生理学的手法	日本色彩学会	色彩科学ハンドブック	東京大学出版	東京	2010	13-14
門之園一明	23G、25G硝子体手術	下村嘉一	「超入門」眼科手術基本術式	メディカ出版	大坂	2010	157-162
門之園一明	硝子体手術後の再剥離症例の治療	門之園一明	新ES NOW 4 網膜剥離こうすれば治る・復位率100%をめざして	メジカルビュー社	東京	2010	114-118
門之園一明	生体染色	江口秀一	新ES NOW 5 眼科手術のロジックこう考えれば手術は上達する	メジカルビュー社	東京	2010	179-181

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
Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF.	The subfoveal choroidal thickness following treatment of central serous chorioretinopathy.	Ophthalmology	117	1792-1799	2010
Saito M, Shiragami C, Shiraga F, kano M, Iida T.	Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation.	Am J Ophthalmol	148	472-481	2010
Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D.	Combined cases of polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	248:	261-368	2010
Maruko I, Iida T.	Clinical implications of unique RAP and PCV prevalence patterns in Asian patients.	Retinal Physician	7	18-20	2010
Tano Y, Ohji M, EXTEND-I Study Group.	EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration.	Acta Ophthalmol	88	309-316	2010
Nakanishi H, Gotoh N, Yamada R, Yamashiro K, Otani A, Hayashi H, Tsujikawa A, Shimada N, Obno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N.	ARMS2/HTRA1 and CFH polymorphisms are not associated with choroidal neovascularization in highly myopic eyes of elderly Japanese population.	Eye	24	1078-1084	2010

Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Saito K, Kondo T.	Infrared fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy.	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	4956-4962	2010
Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Yamashiro K, Nakata I, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Ozaki M, Yoshitake S, Kuriyama S, Saito M, Iida T, Matsuo K, Matsuda F, Yoshimura N.	Single nucleotide polymorphisms in promoter region of matrix metalloproteinase 1, 2, and 3 in Japanese with high myopia.	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	4432-4436	2010
Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, Nakanishi H, Nakata I, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yamada R, Yoshimura N.	CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation.	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	5914-5919	2010
Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA.	Polypoidal choroidal vasculopathy.	Surv Ophthalmology	55	501-515	2010
Kaneko H, Suzutani T, Aoki K, Kitaichi N, Ishida S, Ishiko H, Ohashi T, Okamoto S, Nakagawa H, Hinokuma R, Asato Y, Oniki S, Hashimoto T, Iida T, Ohno S.	Epidemiological and virological features of epidemic keratoconjunctivitis due to new human adenovirus type 54 in Japan.	Br J Ophthalmol	95	32-36	2011

Nakanishi H, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Nakata I, Saito M, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.	Joint effect of cigarette smoking, CFH and LOC387715/HTRA1 polymorphisms on polypoidal choroidal vasculopathy.	Invest Ophthalmol Vis Sci,	51	6183-6187	2010
Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, Spaide RF.	Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease.	Retina	31	510-517	2011
Imamura Y, Iida T, Maruko I, Zweifel SA, Spaide RF.	Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula.	Am J Ophthalmol	151	297-302	2011
Maruko I, Iida T, Ojima A, Sekiryu T.	Subfoveal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy.	Retina, 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]			
Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T.	Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy.	Am J Ophthalmol, 2011 Feb 3. [Epub ahead of print]			
大路正人,小椋祐一郎,坂本泰二,白神史雄,平形明人,寺崎浩子,東 範行,飯島裕幸,飯田知弘,池田恒彦,石橋達朗,岸 章治,竹内 忍,中嶋 満,根本 昭,堀 貞夫,堀口正之,松村美代,山下英俊,山本修一,湯澤美都子,吉田晃敏,吉村長久;日本網膜硝子体学会.	眼内長期滞留ガス(SF6, C3F8)使用ガイドライン.	日眼会誌	114	110-115	2010
野地裕樹, 古田実, 石龍鉄樹, 飯田知弘	経過観察で症状改善した網膜色素上皮線種の1例.	あたらしい眼科	27	554-557	2010

小島 彰,寺島寛隆,宮坂英世,室井 繁,飯田知弘	スズメバチによる角膜蜂刺症の1例.	眼科	52		2010
大口泰治,丸子一朗,古田実,飯田知弘	急性網膜壊死様の眼底所見を示した悪性リンパ腫の1例.	眼科	52	1217-1222	2010
Nakamura M, Sanuki R, Yasuma TR, Onishi A, Nishiguchi KM, Koike C, Kadowaki M, Kondo M, Miyake	TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness	Mol Vis	16	425-437	2010
Katoh K, Omori Y, Onishi A, Sato S, Kondo M, Furukawa T	Blimp1 suppresses Chx10 expression in differentiating retinal photoreceptor precursors to ensure proper photoreceptor	J Neurosci	30	6515-6526	2010
Koike C, Obara T, Uriu Y, Numata T, Sanuki R, Miyata K, Koyasu T, Ueno S, Funabiki K, Tani A, Ueda H, Kondo M, Mori Y, Tachibana M.	TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade	Proc Natl Acad Sci U S A	107	332-337	2010
Muranishi Y, Sato S, Inoue T, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T	Gene expression analysis of embryonic photoreceptor precursor cells using BAC-Crx-EGFP	Biochem Biophys Res Commun	392	317-322	2010
Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y	Efficacy of suprachoroidal -transretinal stimulation in rabbit model of retinal degeneration	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	2263-2268	2010
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
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