

201128143B

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

小眼球による視覚障害の原因を特定するための
疫学調査と診断・治療基準の創成

(課題番号H22-難治-一般-184)

平成22年度～23年度 総合研究報告書

平成24年(2012年)3月

研究代表者 仁科幸子
(国立成育医療研究センター眼科医員)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

小眼球による視覚障害の原因を特定するための
疫学調査と診断・治療基準の創成

(課題番号H22-難治-一般-184)

平成22年度～23年度 総合研究報告書

平成24年(2012年)3月

研究代表者 仁科 幸子
(国立成育医療研究センター眼科医員)

目 次

I. 総合研究報告書

小眼球による視覚障害の原因を特定するための疫学調査と診断・治療基準の創成

仁科 幸子 国立成育医療研究センター 眼科 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 20

III. 研究成果の刊行物、別刷 29

小眼球による視覚障害の原因を特定するための疫学調査と診断・治療基準の創成

研究代表者 仁科 幸子 国立成育医療研究センター眼科医員

研究要旨：小眼球（症）患者の実態に関する全国疫学調査の結果を解析し、臨床上の問題点と課題を抽出、これを基盤として、小眼球症の原因究明のための研究、病因・病態及び保有視機能の早期診断法、小眼球症・合併異常・眼窩の発育に関する画像評価法、小眼球症・合併異常に対する治療法の研究を実施し、よりよい診断・治療基準の作成に結びつけることを目的とした。本研究によって得られた成果は以下のとおりである。

I. 小眼球症の臨床像・患者実態の解析

1) 小眼球症に関する全国調査の解析：小眼球症の実態に関する全国調査の結果を解析し、早期診断と有効な治療・ロービジョンケアの導入によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いこと、片眼の重度小眼球には義眼を導入する整容治療基準を示すことが有益であること、視機能を生涯にわたり保持するためには併発症の手術治療法、長期的な管理プロトコルの作成・普及が重要であることが示された。2) 義眼の実態調査：小眼球に対する義眼の実態調査を行った結果、小児期に義眼を新規作成する際には、頻回・長期間の調整を要すること、3歳以降になると患児の抵抗が強く装着困難となることが示された。最適な導入時期・方法を示し、小児期からの整容治療に対する支援を行う必要がある。

II. 小眼球症の原因究明・病因解析

1) 網羅的な遺伝子解析：小眼球症の原因究明のため、網羅的な遺伝子解析の方法（MLPA）を応用した。2) 次世代シーケンシング技術による遺伝子解析：全ゲノム連鎖解析及び次世代シーケンサーによる全エクソン解析の手法を原因遺伝子解明に応用し、原因同定が困難と予想された常染色体優性遺伝の小瞳孔・小角膜・白内障を伴う小眼球家系の原因遺伝子を同定した。3) 真性小眼球の遺伝子解析：原因遺伝子 *MFRP* の異常を同定し、常染色体劣性遺伝であることを明らかとした。4) 網膜色素変性患者の遺伝子変異と病因解明：100名の日本人常染色体劣性遺伝(ar) 網膜色素変性(RP)患者を対象として *EYS* 遺伝子解析を行った結果、*EYS* の寄与は18%と大きく、原因変異は我が国の arRP 患者において突出して頻度の高い遺伝子変異であることがわかった。早期診断が可能となり、遺伝カウンセリングを行う上で極めて有用な情報となる。5) レーバー先天黒内障の遺伝子解析：レーバー先天黒内障(LCA)の原因遺伝子 *RPE65* 及び *EYS* の変異解析を日本人 LCA 患児28名に行った。本疾患に対して有効な治療法を開発するために、原因遺伝子の特定・変異解析が役立つ。6) 小眼球症の原因遺伝子の変異解析：小眼球症の発症機序を研究するため *Sox2*、*Pax3*、*Sox10* など小眼球に関わる遺伝子の解析に有用な松果体由来不死化細胞株 G2P-7 細胞を樹立した。

III. 保有視機能の早期診断

1) 小眼球症の形態：機能評価：小眼球症患児11例18眼に対し、全身麻酔下にて通常の眼科検査と同時に光干渉断層計(OCT)、網膜電図(ERG)、黄斑局所網膜電図(M-ERG)による新しい形態・機能検査を実施し、詳細な検討を加えた。さまざまな小眼球症における保有視機能の早期診断に有用と考えられた。

IV. 小眼球症・合併異常の画像評価

1) CT画像による眼窩内の形態評価：CTによって小児の小眼球症例でも眼球・眼窩の形態評価が可能である。眼窩CT撮影と画像再構成の最適条件を設定した。2) 小眼球症の眼窩の画像評価：重症小眼球に伴う眼窩組織・眼窩骨の形態的発育異常について画像評価し、片眼性の重度小眼球に対する整容治療基準を作成するために、片眼性小眼球症15例に対し眼窩CTを撮影し検討を加えた。画像解析の結果、眼球体積が健眼の50%以下の小眼球では、眼窩組織・眼窩骨とも健側の約80%以下の発育不全をきたし、眼窩横径に2mm以上の差を生じていた。重度小眼球に対しては0歳から拡張器を用いて結膜嚢を拡大し、早期に義眼を装着して眼窩の発育を促す必要がある。3) MRI画像による眼窩内の外眼筋評価：小眼

球症の眼窩内組織の評価法として、MRI は外眼筋の形態評価、炎症評価に有用である。STIR 法による信号強度比を求め、眼窩内の炎症病変を評価することができる。

V. 小眼球症・併発症の管理・治療法

1) 小眼球症の手術に関する全国調査 (二次調査) : 小眼球症の併発症 (白内障、緑内障、網膜剥離) に対する手術に関し、手術年齢、術前合併症、術式、術中・術後合併症、再手術、視力につき書面にて詳しく調査した。よりよい管理・治療、手術法、術後管理につき検討した。2) 小眼球症の白内障手術に関する文献調査 : ほぼ全例で浅前房または閉塞隅角緑内障を合併し、術中・後合併症を 1~4 割に認め、一部には悪性緑内障などの重篤な障害を来していた。閉塞隅角緑内障を予防する観点から比較的早期での白内障手術を検討する必要がある。3) 安全な小眼球症の白内障手術治療の開発 : 小眼球症の白内障手術では、閉塞隅角緑内障や脈絡膜欠損(コロボーマ)を伴い、チン小帯の脆弱例が多い。前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での安全な手術法の開発のため基礎データを収集した。

VI. 小眼球症診療ガイドラインの提言

成果を国内外に発信し、希少疾患である小眼球症に対する理解を促し、適切な診断・管理・治療法の普及につとめた。本研究成果をもとに小眼球症診療ガイドラインの提言を行う。

研究分担者

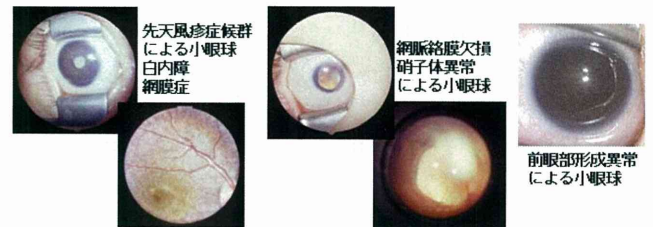
近藤 寛之 産業医科大学眼科学教室
准教授
堀田 喜裕 浜松医科大学眼科学講座
教授
西田 保裕 滋賀医科大学医学部眼科
准教授、病院教授
黒坂 大次郎 岩手医科大学眼科学講座
教授

小眼球症

- ・様々な全身、眼異常に合併
- ・病因は様々、発症機序不明
- ・推定1万人に1人
- ・重篤な視覚障害をきたす
- ・診断、治療基準、治療法は確立していない



極小眼球



A. 研究目的

小眼球 (症) は小児期より生涯にわたり重篤な視力障害を起こす疾患で、全身疾患に伴う例のみならず、単独の眼疾患であっても、生活面で長期に支障をきたす。小眼球に関する調査研究は欧米でもきわめて少ないが、その頻度は出生数 10 万人に 10~19 人と推測され、我が国においても同等と考えられる希少な疾患である。小眼球症には眼球全体が小さいもの以外に、角膜、水晶体、網膜硝子体などの異常を合併するものも多く、その程度はさまざまである。一部で原因遺伝子が発見されているものもあるが、多くは原因が十分に明らかにされていない。また視覚障害の効果的な治療法も確立していない。

小眼球症は、原因や病態を早期に明らかにし、適切な治療や訓練を行えば、保有視機能の発達が期待できるものもある。一方、視力が望めない場合は早期からリハビリ (ロービジョンケア) を開始し社会参画を促す必要がある。しかし乳幼児期には眼科検診が行われないため、十分な診察が受けられず、適切な対応が得られていないものが多い。

平成 21 年度には、本研究の基盤として、小眼球症に関する全国疫学調査を実施した。本研究の目的は、小眼球症の全国調査の結果を解析し、臨床上の問題点と課題を抽出、これを基盤として、小眼球症の原因究明のための研究、病因・病態及び保有視機能の早期診断法、小眼球症・合併異常・眼窩の発育に関する画像評価法、小眼球症・合併異常に対する治療法の実施し、よりよい診断・治療基準の作成に結びつけることである。

B. 研究方法

I. 小眼球症の臨床像・患者実態の解析

1) 小眼球症に関する全国調査の解析

小眼球 (症) 患者の疫学、臨床像、視覚障害の実態を把握し、臨床上の問題点を抽出するために、平成21年度に全国疫学調査を実施した。日本眼科学会専門医制度研修施設他1151病院に対し、過去2年間 (2008.1~2009.12) に診療した小眼球症例

の有無、手術症例の有無、および患側、性別、年齢、家族歴と遺伝形式、眼所見、手術治療、全身異常、視力、眼鏡・補助具および義眼の使用について、書面にて例・眼数を調査したものである。全国調査の結果を集計し、小眼球患者の実態について解析した。

2) 義眼の実態調査

全国の主要な義眼店に対し、過去3年間(2008~2010年)に作成・調整した小眼球症に対する義眼の実態について書面にて調査した。対象は先天のおよび二次的な小眼球(重症未熟児網膜症・網膜剥離等による眼球萎縮)とし、症例、患側、性別、新規作成時の年齢、再作成時の年齢、調整回数、調整期間、義眼装着における問題例、費用について、例・眼数を調査した。

II. 小眼球症の原因究明・病因解析

1) 網羅的な遺伝子解析

DNAプローブを用いた遺伝子欠失診断法(MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification)を小眼球症の遺伝子に応用するため、専用のオリゴプローブを設計し、MLPAを立ち上げ、小眼球症の原因遺伝子の検索とプローブの設計を行った。MLPAが小眼球症の遺伝子解析に応用可能であるか、その有用性を検討した。

2) 次世代シーケンズ技術による遺伝子解析

小瞳孔・小角膜・白内障を伴う小眼球症の1家系(常染色体優性遺伝)、5名の罹患者を含む9名を対象とした。全ゲノム連鎖解析、全遺伝子(エクソーム)解析のためのライブラリー作成、次世代シーケンズによるシーケンズを行い、塩基配列決定とバイオインフォマティクス解析を行った。

3) 真性小眼球の遺伝子解析

日本人の真性小眼球5例に対し原因遺伝子MFRPの検索を行った。

4) 網膜色素変性患者の遺伝子変異と病因解明

100名の日本人の常染色体劣性遺伝(ar)網膜色素変性(RP)患者を遺伝子解析の対象とした。倫理規定に基づき遺伝子検査について十分な説明を行い、インフォームドコンセントが得られた患者に対し、詳細な問診と眼科的検査を行った。確定診断された患者の末梢血よりDNAを抽出し、EYSの全44エクソンをPCRダイレクトシーケンズ法にて解析した。

5) レーバー先天黒内障の遺伝子解析

日本人のレーバー先天黒内障(LCA)患児28例に対し、原因遺伝子RPE65及びEYSの変異解析を行った。

6) 小眼球症の原因遺伝子の変異解析

小眼球症の原因遺伝子の変異解析と発生機序の解明を目的とするため、視細胞特異的遺伝子プ

ロモーターとSV40 Large T抗原遺伝子を用い、視器の発生に関わる種々の遺伝子を発現する視細胞由来不死化細胞株の樹立を試みた。

III. 保有視機能の早期診断

1) 小眼球症の形態・機能評価

保有視機能の早期診断のため、さまざまな小眼球症の小児11例18眼(男児7例、女児4例)に対し、全身麻酔下にて通常の眼科検査と同時に光干渉断層計(OCT)、網膜電図(ERG)、黄斑局所網膜電図(M-ERG)による新しい形態・機能検査を実施し詳細な検討を加えた。

形態検査はOCT(RS-3000, NIDEK)及び手持ち式OCT(iVue, Optovue)を用い、必要に応じて小眼球用に作成したコンタクトレンズを装着して施行した。

機能検査は、まず白色LED電極(EW-202, メイヨー)刺激による全視野ERG(ニューロパック, MEB-2200, 日本光電)を用い、未熟児・乳児・小眼球用に作成した電極のうち適合する形状サイズを選んで装着し、ICSEVプロトコルに準じて実施した。次に黄斑局所ERG(ER-80, Kowa)を用い、刺激光サイズ15度、発光時間100msec, 10msecとして検査を実施した。



図1. 新しい形態・機能検査

IV. 小眼球症・合併異常の画像評価

1) CT画像による眼窩内の形態評価

小眼球症例の眼球、眼窩組織、眼窩骨の二次元および三次元的形態評価を行うためのヘリカルCT撮影の最適条件(スライス厚、ピッチ幅)と、その後の画像再構成の最適条件(スライス厚)を検討した。正常成人1名を被検者として、眼窩CTを条件別に撮影した。装置はヘリカルCTスキャナーであるPHILIPS社製 Brilliance 64を用いた。

2) 小眼球症の眼窩の画像評価

重症小眼球に伴う眼窩組織・眼窩骨の形態的発育異常について画像評価するため、片眼性小眼球症15例に対し眼窩CTを撮影し検討を加えた。撮影条件は研究IV-1)をもとに最適条件を設定し、

水平断・冠状断・矢状断の画像を再構成した。骨条件画像から眼窩体積、軟部条件画像から眼球体積を解析した。

眼窩の評価として眼窩横径（眼窩幅）、眼窩縦径（眼窩高）、眼窩長（眼窩軸長）を計測、さらに水平断で眼窩・骨眼窩をトレースして最大断面積を計測し、全スライスの全断面積からスライス厚を乗じて眼窩容積・骨眼窩容積を計算した（図2）。眼球体積は、同様に水平断の全スライスの断面積からスライス厚を乗じて計算した。



(a) 眼窩容積、骨眼窩容積
眼窩横径、眼窩長



(b) 眼窩縦径

図2. 眼窩の計測法

3) MRI画像による眼窩内の外眼筋評価

小眼球に伴う眼窩内組織の変化として外眼筋の評価を行うため、short TI inversion recovery (STIR) 法を用いたMRI画像上での信号強度計測を行うと、形態のみならず炎症の程度の定量化も可能である。斜視、眼球運動障害を有さない正常被検者13名（13眼）を対象とし、外眼筋信号強度計測を行い、外眼筋炎症の有無や程度を判断する基準値を検討した。

計測筋は上・下・内・外直筋と上斜筋とし、MRI装置の付属ソフトで得られた眼窩冠状断画像上の測定筋をカーソルで囲み、その平均信号強度計測を求めた。各被検者の同一スライスでの大脳白質を基準組織として、(外眼筋信号強度) / (大脳白質信号強度) 比を算出した。

V. 小眼球症・併発症の管理・治療法

1) 小眼球症の手術に関する全国調査

全国調査（一次調査）の結果、総数のうち手術治療例が21.4%あり、併発症である白内障、緑内障、網膜剥離に対する手術頻度が高いことが示された。一次調査でこれらの疾患の手術例3例以上

ありと回答した32施設に対し、二次調査への協力を依頼した。

対象は過去3年間（2008.1月～2010年12月）の小眼球症の白内障・緑内障・網膜剥離手術例とし、手術年齢、性別、患側、術式、術前合併症、術前視力、術中・術後早期合併症、術後合併症、再手術、再手術年齢、最終年齢、術後最終視力につき書面にて詳しく調査した。

2) 小眼球症の白内障手術に関する文献調査

小眼球症への白内障手術の問題点などを調べる目的で、医学中央雑誌またはPubmedにおいて、小眼球症と白内障手術、nanophthalmos and cataract surgeryを検索語として2000年以降の文献を調べた。このうち小眼球症に対する白内障手術成績が記述されていた7論文につき、術前合併症、術式、術中・術後合併症、視力予後につき調べた。

2) 安全な小眼球症の白内障手術治療の開発

小眼球症の白内障手術では、閉塞隅角緑内障や脈絡膜欠損(コロボーマ)を伴い、チン小帯の脆弱例が多い。前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での安全な手術法の開発が必要である。

眼内圧の変動の少ない術式を開発すべく基礎データを収集した。PEA装置はアルコン社のインフィニティ[®]、45°Kelman型ミニフレアチップ、ウルトラスリーブを使用した。ボトル高60, 75, 90, 100cmによる灌流量(ml/分)の測定、切開幅2.4mm, 3.0mmによるBSSの創口やサイドポートからのリーク量の測定、吸引(15ml/分, 30ml/分, 45ml/分)をかけた状態でのリーク量の測定を行った。

VI. 小眼球症診療ガイドラインの提言

本研究成果を国内外に発信し、講演を行った。また眼科専門医向けのホームページ・紙面にて診療ガイドラインの提言を行う。

(倫理面への配慮)

臨床研究、疫学研究、及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、倫理委員会の承認下に遂行した。

形態・機能・画像評価に関しては、臨床上必要性のある患者に対して同意を得て実施したもので、本研究による患者への負担は生じていない。症例の解析にあたっては、個人が特定できないよう配慮して行った。

全国調査（二次調査）には、各施設が自由意思で参加とし、不参加によって不利益を被らない。実施についての情報は、当センターおよび協力施設においてポスターを掲示し公開した。プライバシーの保護には十分配慮し、調査用紙の回収、成果を公表する場合には匿名化を行い、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果および考察

I. 小眼球症の臨床像・患者実態の解析

1) 小眼球症に関する全国調査の解析

全国調査によって総計454施設から総数851症例1254眼の調査結果を得て、これを解析した。

過去2年間に医療機関を受診した小眼球患者の患側は両眼性、片眼性とも同等の比率であり、年齢は0～9歳が50%を占め、視覚の発達途上の小児期における診断・治療・管理・訓練（リハビリ）の重要性が示された。また視覚障害や併発症の問題に対し、継続した管理が必要とされている。

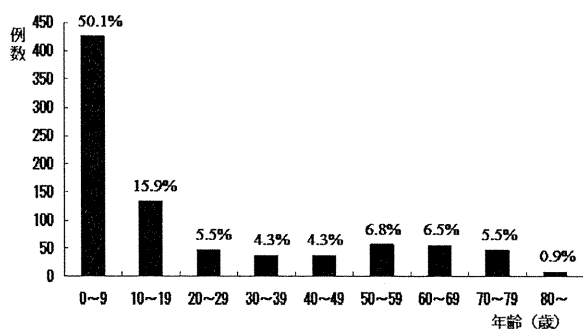


図3. 受診者の年齢分布

家族歴を7%に認め、うち常染色体優性遺伝が41%であったが不明例も多く、遺伝的背景や病因は十分検索、解明されていないものが多い。このため研究IIを推進した。

眼所見として、真性小眼球26%、無・極小眼球14%など眼球全体の異常に加えコロボーマ19%、網膜硝子体形成異常18%など後眼部異常を伴う例が多かった。併発症として白内障34%、緑内障13%、網膜剥離7%の頻度が高かった。とくに後眼部の形態・機能解析について研究IIIを推進した。

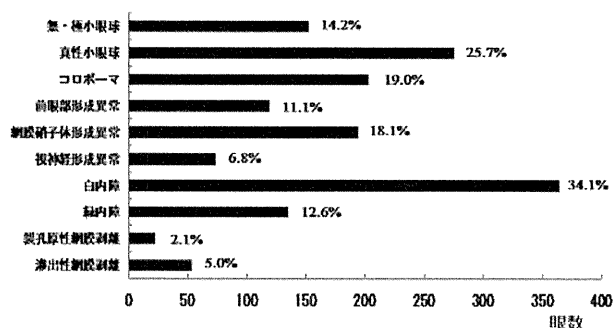


図4. 小眼球症の眼所見

手術治療を要した例は総数の21%と高率で、小児・若年期から併発症である白内障、緑内障、網膜剥離に対する手術頻度が高い。手術法と予後を解析し、よりよい治療・管理基準を作成するため研究Vを行った。

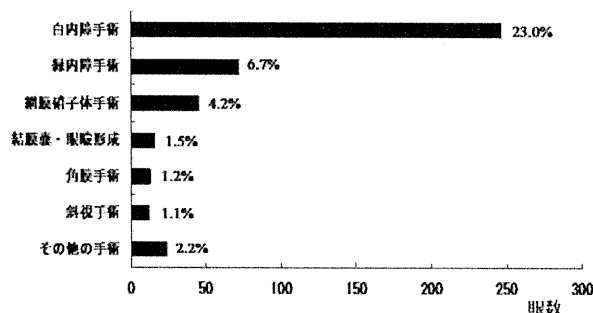


図5. 小眼球症の手術治療

全身異常の合併は31%と高率で、重複障害児（者）に対する治療・管理・リハビリの体制をつくることも必要であると考えられる。

視力は、約30%が0.1以上と推定された。有効な治療・ロービジョンケアの早期導入と併発症の管理によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いと考えられる。

一方、片眼の重度小眼球に対しては、重度視覚障害を早期に診断し、眼球・眼窩発育不全を画像評価して義眼を導入する整容治療基準の作成が有益と考えられた。後述の義眼の調査及び研究IVによって整容治療について更に検討した。

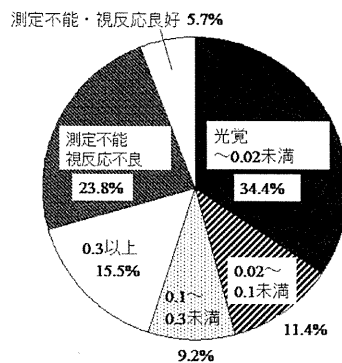


図6. 小眼球症の視力

2) 義眼の実態調査

全国の主要義眼店6店の協力を得て、過去3年間に作成・調整した義眼総数468例の調査結果を得た。内訳はアツザワプロテーゼ東京151例(32%)、カジヤマプロテーゼ148例(32%)、日本義眼研究所101例(21%)、アツザワプロテーゼ九州36例(8%)、アツザワプロテーゼ横浜28例(6%)、笑瞳4例(1%)であった。

(1) 患側・性別

患側は両眼性80例(17%)、片眼性388例(83%)と片眼例が圧倒的に多く、性別は女性248例(53%)、男性220例(47%)と同等の比率であった。

(2) 作成年齢

総数468例のうち新規作成は138例（29%）であった。新規作成例の年齢分布（図7）は0歳：42例、1歳：20例、2歳：28例、3～5歳：32例、6～12歳：19例、13～19歳：10例、20歳以上：12例であった。小眼球症に対する義眼（整容治療）の導入年齢は、0歳が最も多く、2歳までに行われる比率が高い。しかし3歳以降、遅い場合には20歳以降に新規作成される例もみられた。おそらく対象として先天的な小眼球に加え、二次的な小眼球（重症未熟児網膜症・網膜剥離等による眼球萎縮）を含めたためと考えられる。

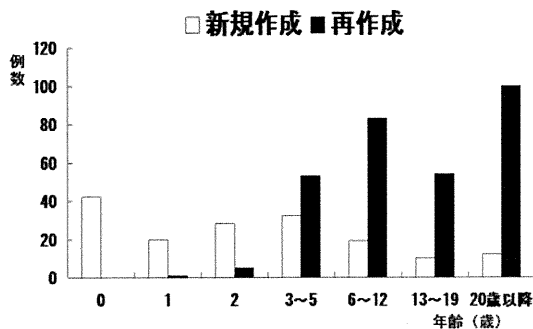


図7. 義眼の作成年齢

一方、再作成例の年齢分布（図7）は1歳：1例、2歳：5例、3～5歳：53例、6～12歳：83例、13～19歳：54例、20歳以上：100例であった。早い場合には、3歳以降で再作成を要することが示された。特に乳児期に義眼の導入を要する先天性の重度小眼球では、小児の著しい成長によって早期に頻回に義眼の調整や再作成が必要になると考えられる。良好な整容治療を実施するためには、乳幼児期から継続した管理と支援が必要である。

(3) 義眼の調整

新規作成例について、義眼の調整回数（本人用義眼作成までの間に仮義眼を試した回数）、及び調整期間（本人用義眼作成までに要した期間）を調べた結果を図8に示す。調整回数は1回：50眼（26%）、2回：30眼（15%）、3回以上：116眼（59%）であった。調整期間は1ヵ月未満：58眼（32%）、1～3ヵ月：46眼（25%）、4～6ヵ月：67眼（37%）、6ヵ月以上：12眼（6%）であった。小眼球症例ごとの特徴や重症度によって異なると考えられるが、一般に新規作成には3回以上の調整が必要であること、調整期間が約6ヵ月かかる可能性があることが示された。患児・家族の負担を軽減するために、最適な導入時期・方法を検討することが課題である。整容治療基準を作成するために、研究IVを進めた。

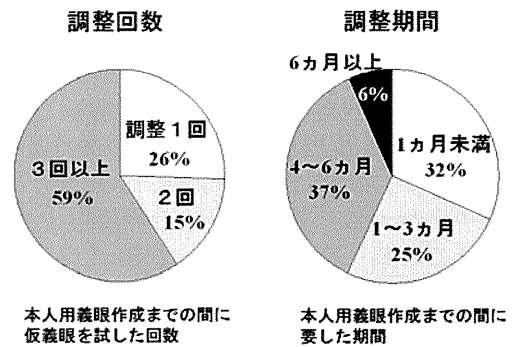


図8. 義眼の調整

(4) 義眼装着における問題

新規作成例について調査した結果、義眼装着に問題のあったものは、患児が装着を嫌がった：10眼、結膜嚢形成手術を要した：3眼、結膜嚢拡張が不十分：1眼、角結膜障害のため装着困難：1眼であった。無眼球・極小眼球で眼瞼結膜の形成不全を伴う例では義眼の導入が難しいと考えられるが、それよりも小児に義眼を導入する際には、受け入れる患児に抵抗が強いことが問題となっていた。調整に長期間を要することも鑑みて、患児と家族の抱える負担に対し、つねに適切な指導・ケアを行う必要がある。

義眼導入時期（年齢）が遅かったため眼窩・顔面の左右差が出てしまったものは3眼あり、年齢は12歳、2歳であった。また義眼導入時期（年齢）が遅かったため患児が装着を嫌がったと思うものは12眼、年齢は12歳、3歳であり、特に3歳の例が多かった。義眼の新規導入の時期として、3歳以降になると患児の受け入れが困難になることが示唆された。

今回の調査は後ろ向き調査であったため、義眼の導入時における問題例の抽出が十分にできなかった可能性がある。今後、小児に対するよりよい義眼導入・整容治療のために、義眼店と医療機関が連携を密にして対策を立てる必要がある。

(5) 義眼の費用

小眼球に対する義眼の費用に関しては、100%自費：58%、視覚障害者手帳から費用負担：42%であった。義眼に関しては、昭和25年から、眼球摘出後の眼窩保護のため装用を必要とする場合のみ保険給付が行われており、現在、眼球摘出を行わない小眼球に対するコンタクト義眼は保険給付の対象外である。

小眼球に対する義眼の装着は、整容治療であるとともに眼窩・顔面骨の正常な発育を促す役割を担っている。発達途上の小児においては、重症小眼球に対する義眼の装着は不可欠であり、適切な時期を逃すと不可逆的な眼窩・顔面骨の変形をき

たすおそれがある。しかし義眼の費用は約95000円と高額であり、適切な時期に導入・調整・再作成するには、家族の経済的負担が非常に大きい。この点を鑑みて、小児期には小眼球の義眼に対しても給付が行われることが望まれる。

II. 小眼球症の原因究明・病因解析

1) 網羅的な遺伝子解析

小眼球症の原因となる8遺伝子 (*BMP4*, *CHX10*, *CRYBA4*, *OTX2*, *RAX*, *SLX2*, *SLX6*, *GDF6*) 27エクソンに設計を試み、20 (74%) は設計可能であった。

MLPAは小眼球症遺伝子の網羅的なスクリーニングとして有用な方法であることが示された。

3) 次世代シーケンス技術による遺伝子解析

先天白内障の原因遺伝子であるGJA8遺伝子の異常を検出し、Sanger法によってこの遺伝子変異が家系内での罹患の有無に一致することを確認した。今回みつかった新規の変異が小眼球、小瞳孔などの異常を併発するものと考察した。本法は小眼球症のルーチンの解析には不向きであるが、本症例のように小眼球症を含む特異な臨床像によって新規の遺伝子が推定される症例には、原因の究明に有用な方法である。

これらの研究をさらに推進することによって多くの小眼球症の遺伝子診断が可能となり、原因究明に役立つと考えられる。

4) 真性小眼球の遺伝子解析

真性小眼球の原因遺伝子のひとつである*MFRP*の異常を5例中3例に同定し、常染色体劣性遺伝であることを明らかにした。現在多数例に対して、遺伝子型と臨床像の相関について解析を進めている。

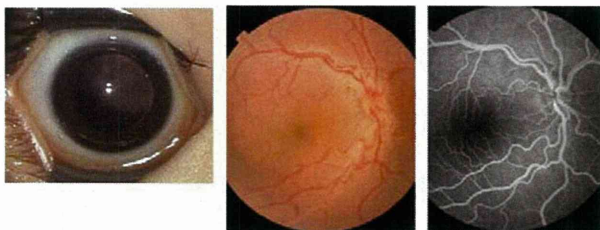


図9. 真性小眼球：4歳男児の眼底所見

5) 網膜色素変性患者の遺伝子変異と病因解明

*EYS*遺伝子解析の結果、日本人18人のarRP患者から7種の疾患原因変異を同定した。今回の遺伝子解析により、日本人arRP患者における*EYS*の寄与は18%と大きく、原因変異c.4957_4958insAとc.8868C>Aは我が国のarRP患者において突出して頻度の高い遺伝子変異である可能性が高いことがわかった。早期診断が可能となり、遺伝カウンセリングを行う上で極めて有用な情報となる。

6) レーバー先天黒内障の遺伝子解析

レーバー先天黒内障(LCA)の原因遺伝子*RPE65*

および*EYS*の変異解析を日本人LCA患児28名に行った。LCAは生後早期より高度に視力が障害される網膜色素変性類似疾患であり、ときに高度遠視・小眼球を伴う。英米では*RPE65*を欠損した患者に対し遺伝子治療がすでに行われ、視機能の改善例が報告されている。本研究結果では、我が国のLCAは*RPE65*や*EYS*の高頻度変異の関与を認めなかった。

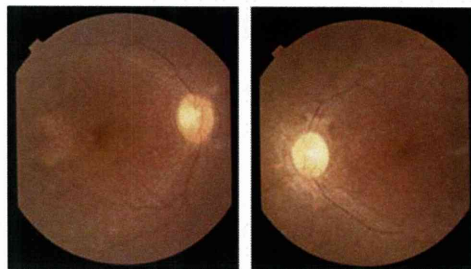


図10. LCA：3歳男児の眼底所見

本疾患に対して有効な治療法を開発するために、原因遺伝子の特定・変異解析が役立つと考えられる。

6) 小眼球症の原因遺伝子の変異解析

ヒト錐体特異的*GNAT2*プロモーターと、SV40 *LargeT*を用い、トランスジェニックマウス (TgM) を作製した。継代培養して株化細胞 (G2P-7) の樹立に成功した。同細胞では、*Sox2*, *Pax3*, *Sox10* 遺伝子等、小眼球やWaardenburg症候群に関わる遺伝子の発現を認めた。松果体由来不死化細胞株G2P-7細胞は、小眼球に関わる遺伝子の発現研究に有用な可能性がある。

III. 保有視機能の早期診断

1) 小眼球症の形態・機能評価

小眼球症11例18眼の年齢は生後6ヵ月～9歳、分類は真性小眼球3例6眼、他の眼異常に伴う小眼球8例12眼、全身異常は5例 (45%) に認めた。他の眼異常として、視神経形成異常7眼、網脈絡膜コロボーマ6眼、先天白内障 (術後無水晶体眼) 4眼、水晶体脱臼3眼、無虹彩3眼、*Persistent Fetal Vasculature* 3眼、白子眼底2眼を認めた。重度の小眼球眼は検査不能であり含まれていない。

OCTによる形態検査によって真性小眼球では黄斑肥厚(100%)、黄斑ひだ・分離(67%)を認め、他の小眼球症では黄斑部中心窩陥凹欠損(67%)、網膜全層異形成(50%)を検出した。

ERGによる機能検査によって真性小眼球では全視野ERGは正常(100%)、黄斑局所ERGは正常67%、振幅低下33%であった。他の小眼球症では全視野ERGは正常33%、錐体杆体応答低下67%、黄斑局所ERGは正常17%、振幅低下17%、消失67%であった。

真性小眼球ではOCTにて黄斑肥厚・ひだ・分離を認めたがERGによる機能検査は良好であった。

(図11) 一方他の小眼球症では高度の黄斑形態・機能異常を67%と高率に認めた。黄斑の形態検査と機能検査所見は合致しており、保有視機能の早期評価に有用と考えられた。

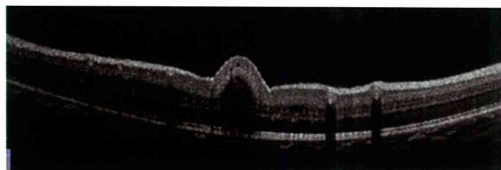


図11 (a) OCT：黄斑部網膜の肥厚・ひだ・分離

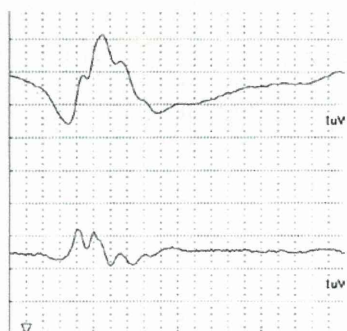


図11 (b) 黄斑局所ERG：正常
(刺激光サイズ15度、発光時間10msec)

IV. 小眼球症・合併異常の画像評価 1) CT画像による眼窩内の形態評価

CT撮影の条件は、スライス厚0.67 mm, 1.0 mmとも眼球, 外眼筋, 視神経などの眼窩組織が描出され、各ピッチ幅による撮影時間は0.27 mmで12.7秒, 0.48 mmで7.1秒, 0.70 mmで5.1秒であった。また、再構成画像の条件は、多数のスライスで眼窩組織が描出されたスライス厚1.0 mmではsignal/noise比(S/N比)の低い画像となった。

CT撮影条件としてピッチ幅0.48mm、スライス厚0.67mmが適切である。再構成画像の条件として、スライス厚1.0mmの画像ではpartial volume effectが少ないため、外眼筋に代表される微小な眼窩内組織が多数の連続スライスに亘って描出されるが、薄切スライスのためにS/N比が低く、眼窩組織の計測には支障をきたすことが予想される。一方、スライス厚5.0mmの画像では、partial volume effectが大きいため、詳細な形態評価は困難である。S/N比とpartial volume effectを考慮すると、再構成画像のスライス厚は2.0-3.0mmが適切と考えた。

2) 小眼球症の眼窩の画像評価

片眼性小眼球症の小児15例に対し、眼窩CTによる画像評価を実施した。性別は男性7例、女性8例、年齢分布は0歳: 8例、1歳: 2例、2、3、4、6、8歳: 各1例で、4歳以上の3例はすでにコンタクト義眼を

装着している例であった。患側の眼所見として極小眼球4眼、第一次硝子体過形成遺残4眼、Peters異常4眼、網脈絡膜コロボーマ2眼、家族性滲出性硝子体網膜症(牽引性網膜剥離)1眼を認めた。患側の角膜径は0~10mm、眼軸長は0~20mmであった。患側の視力は15眼中13眼で光覚(-)と推定され他の2眼は測定困難であった。

患側と健側を比較すると、患側の眼球容積の比率が小さいほど骨眼窩容積、眼窩容積の比率も小さくなり、眼窩横径の差も大きい傾向にある。したがって小眼球の重症度に伴った眼窩組織・眼窩骨の形態的な発育異常が起こることが示された。計測値より検討すると、眼球容積が健側の80%以下の小眼球では、眼窩組織・眼窩骨とも健側の約90%以下の発育不全をきたす。眼窩横径に2mm以上の差を生じる。50%以下の小眼球では約80%以下の眼窩発育不全をきたすと考えられた(図12a)。

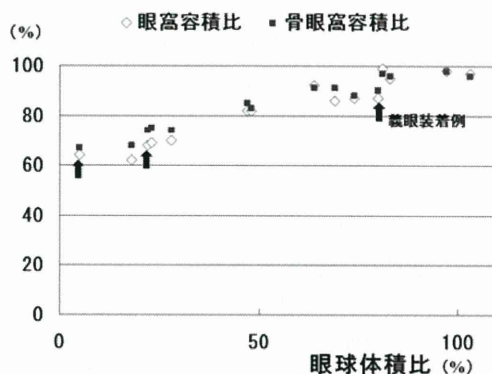


図12 (a) 眼球体積比と眼窩容積比 (N=15例)

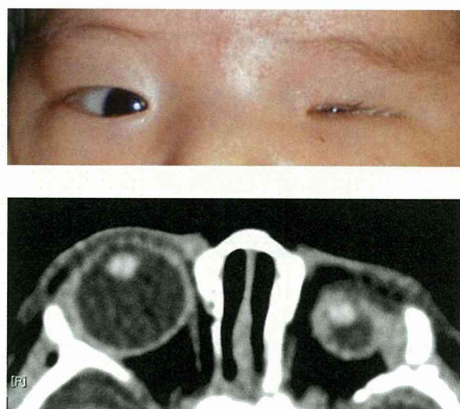


図12 (b) 左極小眼球に伴う眼窩発育不全, 0ヵ月(眼球23%, 骨眼窩75%, 眼窩69%, 横径-4.7mm)

重度小眼球に対しては0歳から拡張器を用いて結膜嚢を徐々に拡大し、早期に義眼を装着して眼窩の発育を促すことが必要と考えられる(図12b)。また、成長に応じて義眼の調整・再作成を適切に行うことが小児期では重要な課題である。

3) MRI画像による眼窩内の外眼筋評価

対象とした正常被験者の各外眼筋の平均信号強度比とその標準偏差は、上直筋で 1.07 ± 0.27 、下直筋で 1.38 ± 0.27 、外直筋で 1.32 ± 0.18 、内直筋で 1.46 ± 0.25 、上斜筋で 1.29 ± 0.25 であった。また各筋の信号強度比の分布は上直筋で0.59から1.53、下直筋で1.01から1.91、外直筋で1.04から1.59、内直筋で1.12から1.94、上斜筋で0.91から1.81で、正常ではいずれの外眼筋も信号強度比が2.0を超えることはなかった。この結果から、信号強度比が少なくとも2.0以上の場合、外眼筋に何らかの炎症と浮腫が存在する指標になると考えられ、小眼球に伴う眼窩病変の検出に役立つ。

V. 小眼球症・併発症の管理・治療法

1) 小眼球症の手術に関する全国調査

総計16施設 (50.0%) から回答を得て、総数107症例188眼の調査結果を得た。内訳は、白内障手術90例147眼 (うち緑内障同時手術1眼、網膜剥離同時手術7眼)、緑内障手術20例29眼 (うち白内障同時手術1眼)、網膜剥離手術15例20眼 (うち白内障同時手術7眼)、のべ手術眼数は196眼であった。

(1) 手術年齢

併発症別に検討すると、白内障では0～9歳が36.1%を占め、次いで60歳代の比率が24.5%と比較的高かった。これに対し、緑内障では0～9歳34.5%に次いで40歳代、50歳代の比率が20.7%、17.2%と比較的高かった。また網膜剥離でも0～9歳と同等に40歳代の比率が25.0%と高い。小眼球症では、小児期やより若年期において、併発症に対する手術治療が必要になる可能性があることが示された。特に緑内障は、自覚症状がないままに進行して恒久的な視機能障害を及ぼすことが危惧される。適切な手術治療時期を逃さないために、小児期からの継続した眼科管理を推進・普及させることが重要である。

(2) 術式

白内障では超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術が53.7%であり、眼内レンズ挿入困難な例の比率が高い。術前に狭隅角・閉塞隅角緑内障を高率に伴っており、緑内障の治療のために白内障手術が必要となる症例が多い。他にもチン小帯の脆弱例、コロボーマを伴う例など手術の難易度の高い症例が多い。

緑内障では線維柱帯切除術、線維柱帯切開術、隅角癒着解離術、レーザー虹彩切開術、(周辺)虹彩切除術など、病態によって、さまざまな術式が選択されている。残存視機能を保持するために、早期発見と適切な病態診断が重要であり、しばしば早期に手術適応の決定が必要と考えられる。

網膜剥離では硝子体手術、強膜開窓術、白内障同時手術が多い。とくに小眼球症に対する硝子体

手術、白内障同時手術は非常に難易度が高いため、網膜剥離発症のリスクを高める眼球打撲や目押しの防御につとめる必要がある。

表 1 a. 術中・術後早期合併症 (白内障)

	眼数	%
高眼圧	9	6.1
角膜浮腫	8	5.4
角膜混濁	6	4.1
浅前房・前房消失	5	3.4
後囊破損	5	3.4
チン小帯断裂	4	2.7
前房内フィブリン析出	4	2.7
uveal effusion	3	2.0
増殖硝子体網膜症	2	1.4
虹彩脱出	2	1.4
点状表層角膜炎	2	1.4
デスメ膜皺襞	2	1.4
虹彩欠損	2	1.4
脈絡膜出血	2	1.4
脈絡膜剥離	1	0.7
網膜出血	1	0.7
網膜裂孔	1	0.7
水晶体落下	1	0.7

表 1 b. 術後合併症 (白内障)

	眼数	%
後発白内障	22	15.0
緑内障	16	10.9
滲出性網膜剥離	6	4.1
虹彩癒着・虹彩変形	5	3.4
網膜剥離	4	2.7
2枚挿入した IOL 間に沈着物	2	1.4
狭隅角	2	1.4
脈絡膜剥離	2	1.4
高眼圧	1	0.7
角膜混濁	1	0.7
角膜炎	1	0.7
脈絡膜出血	1	0.7
PVR	1	0.7
IOL 偏位	1	0.7
uveal effusion	1	0.7
角膜内皮減少	1	0.7

(3) 術中・術後合併症

術中・術後早期合併症は、いずれも高頻度に起こっていることがわかった。白内障手術では高眼

圧、角膜浮腫、浅前房、後囊破損、チン小帯断裂のほか後眼部の合併症もみられ、視機能の予後に重大な影響を及ぼす合併症も少なくない(表1a)。

緑内障手術では術後低眼圧をきたしやすいことが問題である。手術の難易度が高く、合併症を起こしやすいことをあらかじめ念頭に置き、十分な術前の準備と対策が必要である。術後合併症として、白内障手術では、緑内障が高率(10.9%)に合併することが問題である(表1b)。術後管理において緑内障の早期発見治療が重要な課題である。

(4) 再手術

白内障は24.5%、緑内障は31.0%、網膜剥離は35.0%、全体で52眼(26.5%)であった。小眼球症では併発症に対する再手術率が高く、難治性であることが示された。

(5) 視力

全体として、術前は視力不明例の比率が多い。0.3<の視力良好群の比率が術前22.4%から術後31.6%へ増加し、0.1-0.3の視力群の比率が術前15.8%から術後24.5%へ増加している。一方<0.02の視力不良群の比率も、術前15.3%から術後19.4%へ増加している。白内障手術によって視力の向上する例がある一方で、緑内障、網膜剥離手術の難治例や重篤な合併症を生じた例では、術後に高度の視力障害をきたすと考えられる。

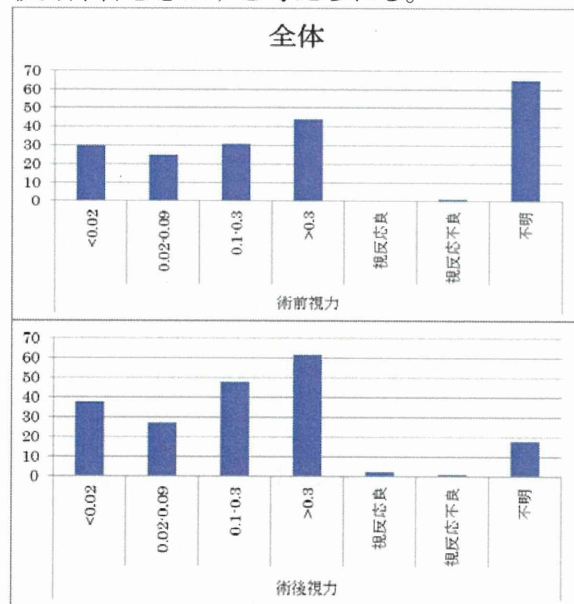


図13. 術前・術後視力 (全体)

併発症別にみると、白内障では0.3<の視力良好群の比率が術前25.9%から術後36.7%へ増加し、0.1-0.3の視力群の比率が術前15.6%から術後27.9%へ増加しているが、一方、<0.02の視力不良群の比率も、術前13.6%から術後15.6%へ増加している。少数ではあるが、白内障術後に重篤な合併症を生じ、高度の視力障害をきたした例があるこ

とに注意すべきである。小眼球症において最も頻度の高い白内障手術に関し、本研究班で研究開発を行ったより安全な手術法の普及につとめることが課題である。

緑内障では、<0.02の視力不良群の比率が術前13.8%から術後24.1%へ増加し、0.02-0.09の視力群の比率も術前17.2%から術後24.1%へ増加している。小眼球症に併発する緑内障は難治例が多く、視力予後不良であることが示された。残存視機能の保持のために、継続した眼科管理の重要性、早期発見と適切な病態診断に基づいて早期に手術適応の決定を行う必要性を、全国へ普及すべく情報発信につとめている。

網膜剥離では、緑内障よりもさらに視力良好群は減少し、<0.02の視力不良群の比率が術前30.0%から術後40.0%へ増加し、0.02-0.09の視力群の比率も術前10.0%から術後20.0%へ増加している。緑内障以上に難治例や、重篤な合併症を生じる例が多く、高度の視力障害をきたす比率が高い。手術は非常に難易度が高く、予後がきわめて不良であることを強調し、網膜剥離発症のリスクを高める眼球打撲の防御など、安全管理に十分配慮するよう情報発信している。

2) 小眼球症の白内障手術に関する文献調査

ほぼ全例で浅前房または閉塞隅角緑内障を合併し、術中・後合併症を1~4割に認めていた。術後の視力回復は6~7割で、3~2割は改善が得られていなかった。多くの例で白内障手術により、前房が深くなり眼圧のコントロールが良好となったが、一部には悪性緑内障などの重篤な障害を来していた。極端に浅前房になる前に、閉塞隅角緑内障を予防する観点から比較的早期での白内障手術を今後検討する必要がある。

3) 安全な小眼球症の白内障手術治療の開発

USスリーブからの単位時間当たりの平均灌流量はボトルの高さに比例して増加した。創口とサイドポートからのリーク量を測定した結果、切開幅2.4mmではボトル高60cm~100cmのいずれの設定でも平均0.09ml/分で漏れはほとんどなかったが、切開幅2.75mmと3.0mmではボトルを高くする程リーク量は増加した。同じ切開幅・ボトル高でも吸引流量が少ない程リーク量は多かった。

切開創に適応したUSスリーブとチップを選択し創口からのBSSの漏れを減らすこと、サイドポートの使用を最小限にすることによって、効率的に前房の安定性が得られる可能性が考えられた。

安全な小眼球症の白内障手術法につき、全国へ発信・普及につとめることが課題である。

VI. 小眼球症診療ガイドラインの提言

本研究成果を国内外に発信し普及につとめた。小眼球症の診断・管理に関する講演を全国および

各地域の眼科専門医、家族向けに行い、希少疾患である小眼球症に対し理解を促した。さらに眼科専門医向けのホームページ・紙面にて診療ガイドラインの提言を行う予定である。

D. 結論

I. 小眼球症の臨床像・患者実態の解析

小眼球(症)に関する全国調査の結果を解析し、早期診断と有効な治療・ロービジョンケアの導入によって保有視機能を十分活用できる例が比較的多いこと、片眼の重度小眼球には義眼を導入する整容治療基準を示すことが有益であること、視機能を生涯にわたり保持するためには併発症の手術治療法、長期的な管理プロトコルの作成・普及が重要であることが示された。

小眼球に対する義眼の実態調査を行った結果、小児期に義眼を新規作成する際には、頻回・長期間の調整を要することが示された。また3歳以降になると装着困難例がみられた。最適な導入時期・方法を示し、支援を検討する必要がある。

II. 小眼球症の原因究明・病因解析

MLPAは小眼球症遺伝子の網羅的なスクリーニングとして有用な方法となりうる。

全ゲノム連鎖解析及び次世代シーケンサーによる全エクソン解析の手法を原因遺伝子解明に応用し、原因同定が困難と予想された常染色体優性遺伝の小眼球家系の原因遺伝子を同定した。

真性小眼球では原因遺伝子*MFRP*の異常を同定し、常染色体劣性遺伝であることを明らかとし、遺伝子型と臨床像の解析を進めている。

100名の日本人arRP患者を対象として*EYS*遺伝子解析を行った結果、*EYS*の寄与は18%と大きく、原因変異は我が国のarRP患者において突出して頻度の高い遺伝子変異であることがわかった。早期診断が可能となり、遺伝カウンセリングを行う上で極めて有用な情報となる。

レーバー先天黒内障(LCA)の原因遺伝子*RPE65*及び*EYS*の変異解析を日本人LCA患児28名に行った。本疾患に対して有効な治療法を開発するために、原因遺伝子の特定・変異解析が役立つと考えられる。

小眼球症の発症機序を研究するため*Sox2*、*Pax3*、*Sox10*など小眼球に関わる遺伝子の解析に有用な松果体由来不死化細胞株G2P-7細胞を樹立した。

III. 保有視機能の早期診断

OCT、ERG、M-ERGによる新しい形態・機能検査は、さまざまな小眼球症における保有視機能の早期診断に有用と考えられた。

IV. 小眼球症・合併異常の画像評価

CTによって小児の小眼球症例でも、眼球・眼窩の形態評価が可能である。眼窩CT撮影と画像再構

成の最適条件を設定した。

眼窩CTによる画像解析を行い、重症小眼球症に伴う眼窩組織・眼窩骨の発育不全を示した。これは整容治療を導入する基準となる。

小眼球症の眼窩内組織の評価法として、MRIは外眼筋の形態評価、炎症評価に有用である。STIR法による信号強度比を求め、眼窩内の炎症病変を評価することができる。

V. 小眼球症・併発症の管理・治療法

小眼球症の手術に関する全国調査(二次調査)を行い、併発症(白内障、緑内障、網膜剥離)に対するよりよい管理・治療、手術法、術後管理につき検討した。

小眼球例の白内障手術に関する文献調査にて、ほぼ全例で浅前房または閉塞隅角緑内障を合併し、術中・後合併症を1~4割に認め、一部には悪性緑内障などの重篤な障害を来していた。閉塞隅角緑内障を予防する観点から比較的早期での白内障手術を今後検討する必要がある。

小眼球症の白内障に対し、前房内の安定性を高め、眼内圧を抑えた状態での安全な手術法の開発のため基礎データを収集した。術者は切開創に適應したUSスリーブとチップを選択して創口からのBSSの漏れを減らすこと、サイドポートの使用を最小限にすることによって、効率的に前房の安定性が得られる可能性が考えられた。

VI. 小眼球症診療ガイドラインの提言

本研究成果を国内外に発信し、希少疾患である小眼球症に対し理解を促した。適切な診断・管理・治療法の普及につとめた。本研究成果をもとに小眼球症診療ガイドラインを提言する。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. Survey of microphthalmia in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, Feb 23.[Epub ahead of print].
2. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic Features of CHARGE Syndrome with CHD7 Mutations. *Am J Med Genet A*. 2012, Feb 2.[Epub ahead of print].
3. Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiram Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshim S, Hotta Y. Two novel mutations in the *EYS* Gene are possible major

- causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population. PLoS ONE, 7(2): e31036, 2012
4. Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea*, 31 (3): 293-8, 2012
 5. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. *Am J Ophthalmol*, 153 (1): 81-87, 2012
 6. Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N. Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts. Transaction book of XIth ISA meeting, in press
 7. Yamasaki T, Kawasaki H, Arakawa S, Shimizu K, Shimizu S, Reiner O, Okano H, Nishina S, Azuma N, Penninger JM, Katada T, Nishina H. Stress-activated protein kinase MKK7 regulates axon elongation in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci*, 31(46): 16872-16883, 2011
 8. Suzuki S, Kim O-H, Makita Y, Saito T, Lim G-Y, Cho T-J, Al-Swaied A, Alrashees S, Sadoon E, Miyazaki O, Nishina S, Superti-Furga A, Unger S, Fujieda K, Ikegawa S, Nishimura G. Axial Spondylometaphyseal Dysplasia: Additional Reports. *Am J Med Genet A*, 155A(10): 2521-2528, 2011
 9. Tanaka M, Nishina S, Ogonuki S, Akaike S, Azuma N. Nishida's procedure combined with medial rectus recession for large-angle esotropia in Duane syndrome. *Jpn J Ophthalmol*, 55(3): 264-267, 2011
 10. Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N. Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Retina*, 31(8): 1717-1719, 2011
 11. Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A*, 155: 409-414, 2011
 12. 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
 13. Ito M, Yokoi T, Sugita S, Shinohara N, Nishina S, Azuma N. Endogenous candida chorioretinitis in a healthy infant. *Jpn J Ophthalmol*, 54: 629-631, 2010
 14. Fujinami K, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Choroidal neovascularization in child following laser pointer-induced macular injury. *Jpn J Ophthalmol*, 54: 631-633, 2010
 15. 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*, 157: 331-333, 2010
 16. 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*, 19: 1723-1734, 2010
 17. 仁科幸子、中山百合、横井匡、東範行、近藤寛之、西田保裕. 小眼球症に伴う眼窩發育異常の画像評価. *眼科臨床紀要* 印刷中.
 18. 仁科幸子、東 範行. 小児の緑内障治療. *あたらしい眼科* 29: 7-12, 2012
 19. 伊藤牧子、仁科幸子. 視力障害、斜視、弱視. *小児科診療* 75: 189-194, 2012
 20. 仁科幸子. 乳児の眼鏡. *あたらしい眼科* 28: 38-40, 2011
 21. 仁科幸子. 視力障害のフォローアップ. *周産期医学* 41: 1396-1398, 2011.
 22. 初川嘉一、仁科幸子、菅澤淳、木村亜紀子、矢ヶ崎悌司、不二門尚、平野慎也. 小児の間欠性外斜視に対する後転短縮術の治療成績：多施設共同研究. *日本眼科学会雑誌* 115: 440-446, 2011
 23. 伊藤一清水里美、赤池祥子、越後貫滋子、仁科幸子、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. *眼科臨床紀要* 3: 70-73, 2010
 24. 仁科幸子、横井匡、横井多恵、小林百合、野田英一郎、東範行. 乳幼児眼疾患の発見・受診経路と初診時期. *眼科臨床紀要* 3: 172-177, 2010
 25. 仁科幸子. 視神経無形成. *眼科* 52: 205-209, 2010
 26. 伊藤一清水里美、赤池祥子、越後貫滋子、仁科幸子、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. *眼科臨床紀要* 3: 346-352, 2010
 27. 田中三知子、仁科幸子. 小児の眼筋麻痺. *あたらしい眼科* 27: 909-915, 2010
 28. 福島梨沙、重安千花、水野嘉信、横井 匡、中川温子、仁科幸子、東範行、山田昌和. セントラルデルモイドの1例. *臨眼* 64: 1337-1340, 2010
 29. Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchio E, et al: Mutations in TSPAN12 gene in Japanese

- patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 151: 1095-1100, 2011.
30. Miyamoto N, Izumi H, Miyamoto R, Kondo, H, et al: Quercetin induces the expression of peroxiredoxin 3 and 5 through Nrf2/NRF1 transcription pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 1055-1063, 2011.
 31. Miyamoto N, Izumi H, Miyamoto R, Bin H Kondo H, et al: Transcriptional regulation of activating transcription factor 4 (ATF4) under oxidative stress in retinal pigment epithelial ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 1226-1234, 2011.
 32. Kondo H, Saito K, et al: A case of Fukuyama congenital muscular dystrophy associated with negative electroretinograms. *Jpn J Ophthalmol*, 54:622-624, 2010
 33. Poulter JA, Ali M, et al: Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet*, 86:248-253, 2010
 34. 近藤寛之. 家族性滲出性硝子体網膜症. あたらしい眼科 28: 963-968, 2011.
 35. 渡辺晃久、近藤寛之、松下五佳、森田啓文、田原昭彦: 未熟児網膜症に対する抗VEGF療法の効果の検討. *眼科手術* 2011; 25: 115-117.
 36. 有田直子、林英之、内尾英一、近藤寛之. 重症未熟児網膜症に対しベバシズマブ硝子体内投与を行った症例の検討. *臨床眼科*, 65:1225-1229,2011.
 37. 小山田剛、近藤寛之、林英之、内尾英一: 成人と小児における増殖硝子体網膜症の手術成績. *臨眼*;64:543-546, 2010.
 38. Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Usami S, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Novel USH2A mutations in Japanese Usher syndrome type 2 patients: marked differences in the mutation spectrum between the Japanese and other populations. *J.Hum.Genet.* 56(7), 2011.
 39. Clinical features of a Japanese case with Bothnia dystrophy, Nojima K, Hosono K, Zhao Y, Toshiba T, Hikoya A, Asai T, Kato M, Kondo M, Minoshima S, Hotta Y. *Ophthalmic Genetics*, in press.
 40. Sawada M, Sato M, Hikoya A, Wang C, Mihoshima S, Azuma N, Hotta Y. A case of aniridia with unilateral Peters anomaly. *J. AAPOS*. 15(1), 2011.
 41. Ohtsubo M, Sato M, Hikoya A, Hosono K, Minoshima S, Hotta Y. A Japanese Case of X-linked Ocular Albinism Associated with *GPRI43* Gene Mutation. *Jpn.J. Ophthalmol.* 54(6), 624-626, 2010.
 42. Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Takizawa Y, Hosono K, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Mutation analysis of the *MYO7A* and *CDH23* genes in Japanese patients with Usher syndrome type 1. *J. Hum. Genet.* 55(12), 796-800, 2010.
 43. Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Hair roots as an mRNA source for mutation analysis of Usher syndrome-causing genes. *J Hum Genet.* 55(10):701-703, 2010.
 44. Higashiyama T, Nishida Y, Ugi S, Ishida M, Nishio Y, Ohji M. A case of extraocular muscle swelling due to IgG4-related sclerosing disease. *Jpn J Ophthalmol*, 55: 315-317, 2011.
 45. Muraki S, Nishida Y, Harada Y, Kakinoki M, Sawada O, Yoshida K, Ohji M. A New Muscle Transposition Procedure to Correct Cyclodeviation without Tenotomy. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, pp1-3, 2010.
 46. 伊藤友香, 西田保裕, 村木早苗, 柿木雅志, 大路正人: 上転障害以外に眼所見が乏しかった甲状腺眼症の2例. *臨床眼科* 65 (9) : 1425-1429, 2011
 47. 西川亜希子, 西田保裕, 村木早苗, 柿木雅志, 大路正人: 外傷性下直筋断裂に用いた水平筋全幅移動術. *眼科臨床紀要* 3 (2): 145-148, 2010.
 48. 西田保裕: 複視の画像診断. あたらしい眼科 27 (7): 869-874, 2010.
 49. 西田保裕: 固定名斜視のMRIによる評価について教えてください. あたらしい眼科 27: 249-251, 2010.
 50. 西田保裕: 外転神経麻痺に対する眼筋移動術. *眼科* 52 (13) :1877-1882, 2010.
 51. Ishikawa Y, Hashizume K, Kishimoto S, Tezuka Y, Nishigori H, Yamamoto N, Kondo Y, Maruyama N, Ishigami A, Kurosaka D. Effect of vitamin C depletion on UVR-B induced cataract in SMP30/GNL knockout mice. *Exp Eye Res.* 94:85-89, 2012.
 52. Machida S., Tamada K., Oikawa., Gotoh Y., Nishimura T., Kaneko M., Kurosaka D. Comparison of Photopic Negative Response of Full-Field and Focal Electroretinograms in Detecting Glaucomatous Eyes. *Journal of Ophthalmology* 2011:11.
 53. Tsubota K., Yoshida T., Kurosaka D., Richard K. Lee, Eduardo C. Alfonso, Nakazawa T.: Miami to Japan Eye-Care Rescue Mission: Vision Van Helps Relief Efforts. *American Journal of Ophthalmology* 2011, 152(5):886-887.
 54. Tamada K., Machida S., Oikawa T., Miyamoto H., Nishimura T., Kurosaka D.: Correlation between Photopic Negative Response of Focal Electroretinograms and Local Loss of Retinal

- Neurons in Glaucoma. *Current Eye Research*, 2010, 35(2):155-164.
55. Machida S., Tamada K., Yokoyama D., Kaneko M., Kurosaka D.: Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electroretinogram to detect glaucomatous eyes. *Br J ophthalmol*, 2010, 94:202-208
 56. Yokoyama D., Machida S., Kondo M., Terasaki H., Nishimura T., Kurosaka D.: Pharmacologic Dissection of Multifocal Electroretinograms of Rabbits with Pro347Leu Rhodopsin Mutation. *Jpn J Ophthalmology*, 2010, 54:458-466.
 57. Machida S., Takahashi T., Gotoh N., Yoshimura N., Fujiwara T., Kurosaka D.: Monozygotic twins of polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4: 793-800.
 58. Kobayashi T., Machida S., Fujiwara T., Ishibe T., Kurosaka D.: Vitreous levels of vascular endothelial growth factor in eyes with anterior hyaloidal fibrovascular proliferation. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4:1043-1046.
 59. Hamabata K., Hashizume K., Ishikawa Y., Fujiwara T., Machida S., Kurosaka D.: Mutton Fat-like Subretinal Precipitates Associated with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2010, 18(1):44-45.
 60. Sugawara E., Machida S., Fujiwara T., Kurosaka D., Hayakawa M.: Punctate Inner Choroidopathy in Mother and Daughter. *Jpn J Ophthalmol*, 2010, 54:505-507.
 61. 田中三知子、黒坂大次郎：眼内レンズにまつわるトラブル 5. 小児の場合. *眼科* 53 (5) : 667-671, 2011.
 62. 黒坂大次郎：東日本大震災による岩手県被災地での眼科診療. *日本の眼科* 82 (5) : 619-621, 2011.
 63. 鎌田有紀、木澤純也、黒坂大次郎. 水晶体乳化吸引術における創口およびサイドポートからの灌流液の漏れの影響. *IOL&RS* 25(1): 85-89, 2011.
 64. 石川陽平、橋爪公平、西郡秀夫、真島行彦、黒坂大次郎：ステロイド誘発鶏胚白内障モデルでの semicarbazide-sensitive monoamine oxidase 阻害剤の効果. *岩手医誌* 63 (4) : 229-236, 2011.
 65. 黒坂大次郎：若年者の白内障手術のポイント. アトピー白内障手術のポイント. *IOL&RS* 25 (3) : 328-331, 2011
 66. 早川真奈、木村桂、濱端久仁子、黒坂大次郎：TECHNIS 1-Piece (ZCB00) の術後早期成績の検討. *IOL&RS* 24 (1) : 113-117, 2010.
 67. 木村桂、工藤利子、江川勲、浦上千佳子、鎌田有紀、黒坂大次郎：岩手県におけるマイクロケラトロンでの直接採取強角膜片の細菌学的ならびに角膜内皮細胞密度の検討. *あたらしい眼科* 27 (10) : 1445-1448, 2010
 68. 黒坂大次郎、鎌田有紀：白内障・屈折手術の論点 コアキシャル フェイコ. *IOL&RS* 24 (1) : 72-74, 2010.
 69. 早川真奈、橋爪公平、石川陽平、塩谷鐘子、村井憲一、高橋公美、藤原貴光、町田繁樹、黒坂大次郎：加齢黄斑変性における酸化ストレスマーカーの検索. *岩手医誌*. 62 : 247-254, 2010.
 70. 木澤明実、藤原貴光、菅原剛、早川真奈、町田繁樹、黒坂大次郎：高気圧酸素療法で治療した毛様網膜動脈閉塞を伴う網膜中心静脈閉塞症の1例. *眼科*. 52: 819-825, 2010
 71. 黒坂大次郎、浦上千佳子：特集 眼のかすみ眼のかすみを起こす疾患 (2) 白内障. *あたらしい眼科*. 27 (2) : 158-164, 2010
 72. 黒坂大次郎：小児の度数決定. *臨床眼科*. 64 (11) : 137, 2010
2. 学会発表
 1. Nishina S. Invited speaker of the Symposium "Challenging pediatric ophthalmology management problems" Assessment and management of microphthalmos. 25th APAO Congress – A Joint Meeting of APAO/AAO. Beijing, China, 2010.9
 2. Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N. Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts. XI meeting of the International Strabismological Association. Istanbul, Turkey, 2010.9
 3. 仁科幸子. 小児ロービジョン患者の視機能評価. 第114回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4
 4. 仁科幸子. 先天性水晶体偏位の管理. 第114回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4
 5. 仁科幸子. 未熟児網膜症の診断と治療. 聖マリアンナ医科大学周産期カンファレンス, 2010.4
 6. 仁科幸子. 発達緑内障の早期発見と診断. 第66回日本弱視斜視学会総会・第35回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7
 7. 伊藤牧子, 田中三知子, 横井匡, 小林百合, 野田英一郎, 仁科幸子, 東範行. 小児眼底の広範囲な構造と機能の検査. 第66回日本弱視斜視学会総会・第35回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7
 8. 田中三知子, 伊藤牧子, 横井匡, 野田英一郎, 小林百合, 仁科幸子, 東範行. 検眼鏡的に異常がない視力不良例に対する網膜電図検査. 第66回日本弱視斜視学会総会・第35回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7

9. 初川嘉一、仁科幸子、菅澤淳、木村亜紀子、矢ヶ崎悌司、不二門尚、平野慎也. 外斜視の多施設共同研究 2. 術前眼位と手術効果. 第 66 回日本弱視斜視学会総会・第 35 回日本小児眼科学会総会合同学会, 東京, 2010.7
10. 仁科幸子. 小児の眼疾患の診方. 茨城県眼科医会講演会, つくば, 2010.8
11. 仁科幸子. 小眼球の診断と管理. 杏林大学オープンカンファレンス, 2010.10
12. 伊藤牧子、田中三知子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行. 小児における全身麻酔下での局所網膜電図検査. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学学会, 盛岡, 2010.10
13. 田中三知子、伊藤牧子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行. 小児の網膜疾患に対する全身麻酔下での局所と全視野の網膜電図所見. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学学会, 盛岡, 2010.10
14. 仁科幸子、黒坂大次郎、西田保裕、近藤寛之、小林百合、東範行. 小眼球症の実態に関する全国調査. 第 64 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2010.11
15. 田中三知子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行. 乳頭周囲ぶどう腫/ 朝顔症候群の黄斑の構造と機能. 第 49 回日本網膜硝子体学会, 大阪, 2010.11
16. 仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2010.11
17. 仁科幸子. 小児白内障手術の術後管理. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1
18. 仁科幸子. 小児の続発緑内障の治療戦略. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1
19. 小林百合、田中三知子、横井匡、仁科幸子、東範行. 水晶体後方完全脱臼を呈した小児同胞 2 例に対する手術治療. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1
20. 仁科幸子. 小児の眼疾患の診かた. 第 92 回香川県眼科集談会, 高松, 2011.3
21. 仁科幸子、小林百合、横井匡、東範行、近藤寛之、西田保裕. 小眼球症に伴う眼窩發育異常の画像評価. 第 36 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2011.7
22. 伊藤牧子、横井匡、小林百合、仁科幸子、東範行、小川学、杉田直. 乳児にみられたカンジダ眼内炎の 1 例. 第 36 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2011.7
23. 小林百合、伊藤牧子、横井匡、仁科幸子、東範行、田中三知子. 強膜内陥術の網膜牽引軽減によって視力が向上した網膜ひだの 1 症例. 第 36 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2011.7
24. 仁科幸子. 小児の屈折・視力検査の実際. 第 27 回日本弱視斜視学会講習会, 京都, 2011.7
25. 仁科幸子. 小眼球症の診断と管理. 第 34 回獨協医科大学眼科・栃木県眼科医会合同講演会, 宇都宮, 2011.7
26. 仁科幸子、小林百合、伊藤牧子、横井匡、東範行. 小眼球症における黄斑の形態と機能. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10
27. 仁科幸子. 小児の屈折矯正-遠視の屈折矯正. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10
28. 仁科幸子. 小児の斜視. 第 21 回東邦大学第二眼科と世田谷区・渋谷区・目黒区眼科医会合同勉強会, 渋谷, 2011.10
29. 仁科幸子. 小児眼疾患ケーススタディ. 第 13 回西東京眼科フォーラム, 吉祥寺, 2011.11
30. 仁科幸子、小崎里華、柳橋達彦、東範行、岡本伸彦、初川嘉一、黒澤健司、山根敬浩、水野誠司、都築欣一、小崎健次郎. CHD7 遺伝子変異による CHARGE 症候群の眼合併症. 第 56 回日本人類遺伝学会, 幕張, 2011.11
31. 仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2011.11
32. 仁科幸子. もう一度学ぼう! 小児眼科の ABC. 第 15 回千駄木フォーラム, 上野, 2011.12
33. 宇井理人、東範行、仁科幸子、小林百合、横井匡、伊藤牧子. 家族性滲出性硝子体網膜症に対するバックリング手術. 第 50 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2011.12
34. Yokoi T, Ui R, Ito M, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Analysis of retinal structure and function in eyes with foveal hypoplasia. 第 50 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2011.12
35. 仁科幸子. 小児白内障手術の術後管理. 第 35 回日本眼科手術学会, 京都, 2012.1
36. 仁科幸子. 小眼球症の診断と管理. 第 146 回宮崎県眼科医会講演会, 宮崎, 2012.2
37. 仁科幸子. 乳幼児の眼科疾患と検査. 宮崎県眼科医会眼科職員上級者講演会, 宮崎, 2012.2
38. 仁科幸子. 小眼球症の診断と管理. 第 14 回静岡県小児眼科学研究会, 浜松, 2012.3
39. 仁科幸子. 小眼眼疾患・ケーススタディ. 第 17 回北陸眼疾患シンポジウム, 金沢, 2012.3
40. Kondo H, Tawara A, Uchio E, Hayashi K, Tahira T: Search for SOX17 Gene Mutations In Patients With Familial Exudative Vitreoretinopathy. Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, 2011.
41. Kondo, H: Glaucoma after early vitrectomy for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Association of Pediatric Retinal Surgeons Meeting. Duck Key, Florida, 2011.
42. Kondo, H: Classic Vitreous Surgery for Stage 5

- Retinopathy of Prematurity. Subspecial Day of ROP, International Summit Forum for Strabismus and Pediatric Ophthalmology, Shanghai, 2010.
43. Kondo, H: Early Vitreous Surgery for Stage 4 Retinopathy of Prematurity. Subspecial Day of ROP, International Summit Forum for Strabismus and Pediatric Ophthalmology, International Summit Forum for Strabismus and Pediatric Ophthalmology, Shanghai, 2010.
 44. Kondo, H: Retinal Detachment in Infancy and the Genetics. International Summit Forum for Strabismus and Pediatric Ophthalmology, Shanghai, 2010.
 45. Kondo H, Tahira T, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchio E, Tawara A, Hayashi K: TSPAN12 Gene Mutations In Patients With Autosomal Dominant Familial Exudative Vitreoretinopathy. Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, 2010.
 46. 村田勝一郎、近藤寛之、田原昭彦：増殖糖尿病網膜症術後も光干渉断層計で黄斑部剥離の遷延を認めた2例. 第50回日本網膜硝子体学会総会、東京、2011.12
 47. 松下五佳、近藤寛之、田原昭彦：MFRP 遺伝子異常を認めた真性小眼球症の1例. 第36回日本小児眼科学会総会、京都、2011.7
 48. 近藤寛之、堀田喜裕、近藤峰生、高橋政代：眼科診療に必要な遺伝性網膜硝子体疾患—診療スタンダード2011. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
 49. 近藤寛之、直井信久、福島慶美：bevacizumabを用いた未熟児網膜症の治療. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
 50. 近藤寛之、日下俊次、遠藤亜有子、外尾恒一、森本壮、内尾英一、近藤峰生：X連鎖性網膜分離症にみられたRS1遺伝子異常と臨床像. 第115回日本眼科学会総会、東京、2011.4
 51. 近藤寛之：未熟児網膜症の診断と治療 硝子体手術. 第34回日本眼科手術学会総会、京都、2011.1
 52. 渡辺晃久、近藤寛之、松下五佳、森田啓文：田原昭彦網膜剥離を併発または切迫した未熟児網膜症に対する抗VEGF抗体の硝子体注射. 第34回日本眼科手術学会総会、京都、2011.1
 53. 近藤寛之、日下俊次、吉永亜紀、内尾英一、田原昭彦、林健志、田平知子：TSPAN12 遺伝子異常による家族性滲出性硝子体網膜症. 第64回日本臨床眼科学会、神戸、2010.11
 54. 有田直子、林英之、内尾英一、近藤寛之：重症未熟児網膜症に対し抗VEGF抗体治療を行った症例の検討. 第64回日本臨床眼科学会、神戸、2010.11
 55. 小島亜有子、松下五佳、近藤寛之、田原昭彦、内尾英一：早期硝子体手術後の未熟児網膜症に続発緑内障を生じた1例. 第80回九州眼科学会、佐賀、2010
 56. 近藤寛之、林孝彰、近藤峰生、吉田茂生、神前賢一、石橋達朗、寺崎浩子、常岡寛、田原昭彦、内尾英一：わが国のStickler症候群にみられたCOL2A1 遺伝子異常とその臨床像. 第114回日本眼科学会総会、名古屋、2010.4
 57. Hosono K, Ohishi K, Yamamoto S, Nakanishi H, Yamaguchi Y, Kudoh J, Shimizu N, Hotta Y, Minoshima S. Establishing a mouse cell line from a brain tumor developed with SV40 Large T antigen driven by a photoreceptor-specific gene promoter. ARVO, Fort Lauderdale, 2011.
 58. Nojima K, Hosono K, Zhao Y, Toshiba T, Asai T, Kato M, Minoshima S, Hotta Y. Clinical features of a Japanese patient with Bothnia dystrophy. ARVO, Fort Lauderdale, 2011.
 59. Sawada M, Sato M, Hikoya A, Wang C-X, Minoshima S, Azuma N, Hotta Y. A case of aniridia with a unilateral lens malposition. WOC, Berlin 2010.6
 60. Hotta Y, Hosono K, Nojima K, Zhao Y, Toshiba T, Asai T, Kato M, Minoshima S. Clinical features of a Japanese patient with Bothnia dystrophy. ISGEDR, Bengaluru, 2011.1
 61. Hosono K, Wang C-X, Nakanishi N, Hotta Y, Minoshima S. Fine analysis of the deletion in red/green opsin genes and the upstream locus control region (LCR) found in two Japanese families with blue cone monochromacy (BCM). ISGEDR, Bengaluru, 2011.1
 62. Minoshima S, Hosono K, Ohishi K, Yamamoto S, Yamaguchi Y, Kudoh J, Shimizu N, Hotta Y. Establishing a mouse cell line from a tumor developed with SV40 Large T antigen driven by a photoreceptor-specific gene promoter. The 10th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium Hamamatsu Meeting, Hamamatsu, 2010.
 63. 細野克博、大石健太郎、山口良考、工藤純、清水信義、堀田喜裕、藁島伸生. 視細胞特異的プロモーターとSV40LargeT抗原によるマウス培養細胞株の樹立. 第115回日本眼科学会総会、東京、2011.5.
 64. 堀田喜裕、細野克博、野嶋計寿、趙洋、彦谷明子、近藤峰生、藁島伸生. 日本人のBothniaジストロフィの1例. 第18回日本遺伝子診療学会、京都、2011.
 65. 鳥居薫子、根岸貴志、細野克博、澤田麻友、彦谷明子、佐藤美保、堀田喜裕. 口腔粘膜

- からの慢性進行性外眼筋麻痺の遺伝子診断の試み. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.
66. 大坪正史、佐藤美保、彦谷明子、細野克博、蓑島伸生、堀田喜裕. OA1 遺伝子検査にて確定診断できた眼白子症の 1 例. 第 114 回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4
 67. 王春霞、細野克博、川野敏夫、加地秀、中村誠、寺崎浩子、三宅養三、中西伸夫、堀田喜裕、蓑島伸生. 青錐体一色型色覚日本人家系の赤緑遺伝子解析. 第 114 回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4
 68. 蓑島伸生、王春霞、細野克博、川野敏夫、加地秀、中村誠、中西伸夫、寺崎浩子、三宅養三、清水信義、堀田喜裕. 青錐体一色型色覚日本人 2 家系の赤緑オプシン遺伝子変異のゲノム解析. 第 17 回日本遺伝子診療学会, 津, 2010.8
 69. 稲垣理佐子、青島明子、浅野麻衣、鷺山愛、藤田由美子、根岸貴志、佐藤美保、堀田喜裕. 浜松医大における視覚障害を持つ乳幼児に対する早期療育相談. 第 11 回日本ロービジョン学会学術総会, 岡山, 2010.10
 70. 大坪正史、佐藤美保、彦谷明子、細野克博、蓑島伸生、堀田喜裕. *GPR143* 遺伝子検査にて確定診断できた眼白子症の 1 例. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, さいたま, 2010.10
 71. 野嶋計寿、細野克博、趙洋、彦谷明子、東芝孝彰、佐藤美保、加藤勝、蓑島伸生、堀田喜裕. 日本人の *Bothnia* ジストロフィも超長時間の暗順応によって ab 波が回復する. 第 64 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2010.11
 72. 伊藤友香、西田保裕、村木早苗、柿木雅志、大路正人: 眼窩画像診断が有用であった上転障害の 2 例. 第 64 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2010.11
 73. 西田保裕、村木早苗、大路正人: 甲状腺眼症による上転障害例の眼位変化にともなう眼圧変化の検討. 第 115 回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5.
 74. 東山智明、村木早苗、石井正弘、西田保裕、大路正人. 外斜視術後の戻りに対する両眼内直筋短縮術の効果について. 第 67 回日本弱視斜視学会総会, 京都市, 2011.7.
 75. 富田靖之、柿木雅志、西田保裕、藤川正人、大路正人: 外眼筋炎に視神経障害を合併した一例. 第 49 回日本神経眼学会総会, 神戸, 2011.11.
 76. 西田保裕: 斜視手術の基本 水平筋手術. 第 34 回日本眼科手術学会, 東京都, 2011.1
 77. 西田保裕. 外眼筋に画像診断を活用する. 第 114 回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4
 78. 西田保裕: 外眼筋に対する画像診断の実際. 第 141 回和歌山眼科学会, 和歌山, 2010.12
 79. T.Nishimura,S.machida,K.Tamada,D.Yokoyama, D.Kurosaka:Retinal Ganglion Cell Function after Repeated Injections of Ranibizumad into Vitreous of Patients with Age-related Macular Degeneration.ARVO, Fort Lauderdale, 2011.5.
 80. C.Urakami,S.Kishimoto,Y.tezuka,H.Mishigori,D. Kurosaka:Lovastain Influences TGF- β -Induced Myofibroblast Transdifferentiation in Lens Epithelial Cells.ARVO, Fort Lauderdale, 2010.5.
 81. T.Tamada,S.Machida,T.Oikawa,H.Miyamoto,D.K urosaka:Correlation Between Photopic Negative Response of Focal Electroretinograms and Local Structures of Retinal Neurons in Glaucoma. ARVO, Fort Lauderdale, 2010.5.
 82. D.Yokoyama,S.Machida,M.Kondo,H.Terasaki,T. Nishimura,D.Kurosaka : Pharmacological Dissection of Multifocal Electroretinograms of Rabbits With Pro347Leu Rhodopsin Mutation. ARVO, Fort Lauderdale, 2010.5.
 83. Machida S, Tamada K, Oikawa T, Yokoyama D, Kaneko M, Kurosaka D:Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electororetinogram to discriminate glaucomatous eyes. ARVO, Fort Lauderdale, 2010.5.
 84. Y.Kamata,T.Saino,D.Kurosaka,Y.Satoh:Effect of ATP on Intracellular Calcium Dynamics in Rat Lacrimal Gland.THE AMERICAN SOCIETY FOR CELL BIOLOGY 50TH ANNUAL MEETING, Philadelphia, 2010.12.
 85. Machida S, Tamada K, Oikawa T, Gotoh Y, Yokoyama D, Nishimura T, Kaneko M, Kurosaka D:Clinical application of the focal photopic negative response to patients with open angle glaucoma. ISCEV, Fremantle, 2010.10.
 86. 長澤真奈、橋爪公平、黒坂大次郎、小森景子、村木康秀、安藤靖恭: 治療開始が遅れた原田病の予後に関する検討. 第 327 回 岩手眼科集談会, 盛岡, 2011.11.
 87. 町田繁樹、玉田邦房、大黒浩、黒坂大次郎: 視覚症状で発症した鼻腔内の悪性黒色腫の 1 例. 第 327 回岩手眼科集談会, 盛岡, 2011.11.
 88. 黒坂大次郎: 眼内レンズ挿入眼の術後管理. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1.
 89. 伊藤愉一胤、村井憲一、長澤真奈、黒坂大次郎: 黄斑円孔手術後のうつむき姿勢に関する検討. 第 34 回日本眼科手術学会, 京都, 2011.1.
 90. 黒坂大次郎: 白内障手術の fluidics. 第 168 回九州大学眼科研究会, 福岡, 2011.2.
 91. 黒坂大次郎: 白内障手術—じっとこらえて何もしない核片処理—. 第 2 回 Hokkaido Young Surgeon Academy, 札幌, 2011.3.
 92. 鳴海新平、宮本博之、黒坂大次郎: 過去 5 年