

D. 考察

網膜色素変性 今回のスクリーニングでは優性遺伝 1/36 家系 (2.8%) で病的と考えられる変異が検出されたが、海外からの報告と比較すると非常に低い検出率であった。劣性遺伝では 0/6 (0%) であった。Leber 先天盲は、4 家系と少ない検討であったが、2 家系で変異を認め (*RPE65* c.118G>A および *CRB1* c.1576C>T)、それぞれ原因遺伝子であると推察される。

錐体-(桿体)ジストロフィーおよび黄斑ジストロフィー *ABCA4* 遺伝子の変異を持った症例が多く認められた。しかし、病的と考えられる変異を 2 つ確認できたものは 1 家系 (臨床診断 Stargardt 病) のみであった。*ABCA4* 遺伝子の変異が認められなかった症例については *GUCY2D*、*CEP290* 遺伝子などが含まれる検索セットを追加で行い 2 家系 (臨床診断 優性遺伝錐体ジストロフィー) で分子遺伝学的診断にいたった。

クリスタリン網膜症 7 家系中、3 家系が *CYP4V2* c.802-8_810del17/insGC のホモ接合体、1 家系が複合ヘテロ接合体、2 家系がヘテロ接合体を認めた。本邦からの既報と同様に c.802-8_810del17/insGC の変異がほとんどであった。

E. 結論

表現型が、はっきり網膜色素変性と区別できる疾患については、マイクロアレイを用いたスクリーニングにより多くの変異が検出できた。一方、網膜色素変性については、優性遺伝、劣性遺伝ともに変異の検出率は低く、別の検索方法をとることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 荻野颯、他: マイクロアレイを用いた網膜変性疾患の網羅的遺伝子スクリーニング. 日眼会誌 117、12-18、2013.

2. 学会発表

1. 荻野颯、他: 網膜変性疾患の遺伝子スクリーニング. 京都眼科学会、京都、2012.

H. 参考文献

1. Jaakson K, et al: Genotyping microarray (gene chip) for the ABCR(ABCA4) gene. Hum Mutat 22, 395-403, 2003.
2. 中澤満: 遺伝性網膜変性疾患. 日眼会誌 108, 452-467, 2004.
3. 堀田善裕: 遺伝性眼疾患. 日眼会誌 110, 546-559, 2006.

45. 家族性滲出性硝子体網膜症と Norrie 病における

遺伝子解析と臨床像

新井英介¹⁾²⁾、藤巻拓郎¹⁾、宮崎 愛¹⁾、藤木慶子¹⁾、岩田文乃³⁾、村上 晶¹⁾

(¹⁾順天大、²⁾東京都立小児総合医療センター、³⁾旗の台駅東口いわた眼科)

研究要旨 臨床所見から家族性滲出性硝子体網膜症(Familial exudative vitreoretinopathy : FEVR, MIM 133780)、Norrie 病(MIM 300658)が疑われた患者に対し *FZD4*、*NDP*、*LRP5*、*TSAPN12*、*SOX17*、*ZNF408* の遺伝子解析を行った。

対象は当科受診した FEVR 疑いの 9 家系 22 名と Norrie 病疑いの 1 家系 3 名。

方法は FEVR の家系は上記 6 遺伝子、Norrie 病の家系は *NDP* のエクソン領域を直接塩基配列決定法にて配列を確認した。また変異の確認できなかった家系については ligation-dependent probe amplification 法 (MLPA 法) も施行した。

結果は FEVR の 4 家系 6 名に *FZD4* に変異を認め、Norrie 病の 1 家系 3 名に *NDP* のエクソン 2 を含む領域に欠失を認めた。

直接塩基配列決定法は遺伝子診断に有用な手法であるが、変異の同定が困難な症例も存在する。そのような症例において MLPA 法は有用であった。

A. 研究目的

家族性滲出性硝子体網膜症 (familial exudative vitreoretinopathy: FEVR, MIM133780) とは、低出生体重児の既往がなく、網膜血管が鋸状縁まで 伸展しないなど、未熟児網膜症類似の所見を示す網膜血管の形成異常を基本とした疾患である。原因遺伝子としては、*FZD4*、*NDP*、*LRP5*、*TSAPN12*、*SOX17*、*ZNF408*⁷⁾がある。一方、Norrie 病 (MIM 310600) とは、通常生下時より網膜硝子体の重篤な発生異常を主徴とする疾患で、X 連鎖劣性遺伝形式をとる。20~30%に眼外症状として精神発達遅滞や感音性難聴を合併する。原因遺伝子としては *NDP*がある。臨床所見から FEVR、Norrie 病が疑われた患

者に対し *FZD4*、*NDP*、*LRP5*、*TSAPN12*、*SOX17*、*ZNF408* の遺伝子解析をし、原因遺伝子を明らかにする。

B. 研究方法

対象は当科受診した FEVR 疑いの 9 家系 22 名と Norrie 病疑いの 1 家系 3 名 (母と発端者 2 名)である。

説明と同意を得て患者血液からゲノム DNA を抽出し、FEVR の家系については *FZD4*、*NDP*、*LRP5*、*TSAPN12*、*SOX17*、*ZNF408* の 6 遺伝子を、Norrie 病の家系については *NDP* のエクソン領域を PCR 法で増幅し、増幅した PCR 産物の塩基配列を決定し配列を確認した。また FEVR の家系で変異の確認できなかった症例

と Norrie 病の家系については、*FZD4*、*LRP5*、*NDP* の各エクソンに対応する 2 本のプローブをハイブリダイズさせ、両者を 1 本にライゲーションさせた後、PCR 法で増幅させ、電気泳動により各プローブのシグナル強度を測定しコピー数解析を行う MLPA 法も施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得て施行している。

C. 研究結果

FEVR の 4 家系 6 名に *FZD4* の変異を認めた。他 5 家系 16 名については直接塩基配列決定法にて *FZD4*、*NDP*、*LRP5*、*TSAPN12*、*SOX17*、*ZNF408* すべてに変異は認めず、MLPA 法にて *FZD4*、*LRP5*、*NDP* のコピー数にも異常は認めなかった。

Norrie 病の 1 家系 3 名については、直接塩基配列決定法では *NDP* のエクソン 2 において、母は正常であったが、発端者 2 名は PCR で増幅不能であり、MLPA 法にて *FZD4*、*LRP5*、*NDP* のコピー数解析を行った。NDP は X 染色体上に局在しているため、コピー数は正常男性では 1、正常女性では 2 である。発端者は男性であるが、エクソン 2 のシグナルが消失しておりコピー数は 0 でエクソン 2 の欠失を認めた。母はエクソン 2 のシグナル強度が半減しており、コピー数が 1 で保因者である事が確認できた。

Family	Case	Sex	Age	Visual Acuity		Vitreoretinal Findings	Sequene Change
				R	L		
1	III-1	M	7M	0.15	0.03	R:dragged disk L:retinal fold	P104T
	II-1	M	30	1.2	0.15	B:retinal degeneration	P104T
2	III-1	F	2	0.4	0.6	B:retinal degeneration	c.285+1G>T
	II-2	F				Not examined	c.285+1G>T
3	IV-1	F	7M	1.2	0.7	B:dragged disk	-
	III-2	M	26	0.05	0.1	B:retinal fold	H69Y
4	III-1	M	5M	-	-	R:retinal fold L:dragged disk	Not examined
	II-1	M	40			Not examined	H69Y

Table 1. Mutations in the *FZD4* Gene and the Associated Clinical Findings

D. 考察

ヒトには WNT と呼ばれる約 20 種類のタンパク質がある。WNT は一つの細胞から分泌されると、近隣にある細胞に結合し細胞内の特定の遺伝子に作用する。この経路が WNT シグナルと呼ばれ、網膜血管の形成にも関与すると考えられている。現在までの原因遺伝子は

WNTsignal を介して網膜血管の形成に働く事がわかっており、遺伝子解析を進め、病態生理をさらに深く解明できれば、将来的には網膜血管新生が関与する疾患の治療法につながる可能性が考えられる。⁸⁾

家系 2 の *FZD4* c.285+1G>T の変異を認めるが無症候の母親、および家系 4 の *FZD4* p.H69Y の変異を認めるが無症候の父親は未受診のため今後、眼底検査が必要である。

家系 3 のように FEVR の臨床所見があるにもかかわらず、血縁者に認められた *FZD4* p.H69Y の変異が認めない家系もあり、病因との関連性が低い可能性もあるのでプロモーター領域解析、他の血縁者についての検討を行ない、更に精査する必要がある。

E. 結論

FEVR の遺伝子診断は、早期診断による網膜剥離の予防的治療を可能にする。

直接塩基配列決定法は遺伝子診断に有用な手法であるが、変異の同定が困難な症例も存在する。そのような症例において MLPA 法は有用であった。

F. 研究発表

1. 新井英介、他：家族性滲出性硝子体網膜症を Norrie 病における遺伝子解析と臨床像。第 66 回日本臨床眼科学会、京都市、2012。

H. 参考文献

1. Omoto S, et al : Autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy in two Japanese families with *FZD4* mutations (H69Y and C181R). *Ophthalmic Genet* 25, 81-90, 2004.
2. Kondo H, et al : Frizzled 4(*FZD4*) mutations in the patients with familial exudative

vitreoretinopathy with variable expressivity. *Br J Ophthalmol* 87, 1291-1295, 2003.

3. Toomes C, et al : Mutations in *LRP5* or *FZD4* underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet* 74, 721-730, 2004.

4. Kondo H, et al : Novel mutations in Norrie disease gene in Japanese patients with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48, 1276-1282, 2007.

5. Kondo H, et al : Mutations in the *TSPAN12* gene in Japanese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 151, 1095-1100, 2011.

6. Kondo H, et al : Search for *SOX17* gene mutation in patients with familial exudative vitreoretinopathy, ARVO 2011.

7. Collon RW, et al : Combined exom sequencing and linkage analysis reveals a dominant-negative *ZNF408* mutation causing familial exudative vitreoretinopathy, ARVO 2012.

8. 近藤寛之、他：家族性滲出性硝子体網膜症(FEVR)。あたらしい眼科 28、963～968、2011。

46. 3D MRI と swept-source OCT による傾斜乳頭症候群の

視神経と眼球形状の解析

篠原宏成、森山無価、大野京子
(東京医歯大)

研究要旨 傾斜乳頭症候群(TDS)は眼杯裂の閉鎖不全によって生じる先天異常と考えられており、臨床的特徴として、視神経乳頭の上下方向の傾斜、下方強膜の菲薄化、下方の後部ぶどう腫などがある。これらの特徴から、TDS では視神経と眼球に構造的異常が生じていると推察されるが、視神経乳頭の深部構造と眼球形状の詳細な報告はこれまでない。一方、近年 OCT の進歩や 3D MRI により、眼球の深部組織や眼球全体の構造を捉えることが可能になった。そこで我々は swept source OCT と 3D MRI を用いて、TDS の視神経と眼球形状を解析しその特徴を検討した。

A. 研究目的

TDS の視神経と眼球形状を 3D MRI と swept-source OCT(SS-OCT)にて解析し、その特徴を検討する。

B. 研究方法

ステレオ眼底写真または診療録より TDS と診断された 36 名 54 眼において、SS-OCT にて視神経乳頭の深部構造の評価と、中心窩と眼球後部の最突出部位との距離、また中心窩から眼球後部の最突出部位の深さの計測を行った。また、3D MRI にて眼球全体の形状と視神経附着部の形態および位置の特徴を評価した。これらの結果は強度近視の有無によって 2 群に分け解析を行った。

(倫理面への配慮)

後ろ向き研究のため、個別の対象者からインフォームドコンセントを取得せず、研究計画の公示と参加不同意の機会の供与によって研究を実施した。当院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

38 眼は強度近視眼で、16 眼は非強度近視眼であった。SS-OCT の結果、篩状板の後方への傾斜、乳頭上縁でのブルッフ膜と脈絡膜の突出、同じく乳頭上縁での網膜神経線維層の挙上、乳頭下縁での網膜神経線維層の菲薄化という特徴が視神経乳頭部に見られた。最突出部位は 1 例を除いて中心窩下方に存在し、中心窩と最突出部位との距離と深さはそれぞれ $2843.5 \pm 872.6 \mu\text{m}$ 、 $733.1 \pm 360.1 \mu\text{m}$ であった。非強度近視群と強度近視群との比較では、中心窩から最突出部位の距離は非強度近視群で $3497.4 \pm 763.3 \mu\text{m}$ 、強度近視群で $2451.2 \pm 691.5 \mu\text{m}$ であり、非強度近視群で有意に距離が長かった($p=0.002$)。また、中心窩面からの深さは、非強度近視群で $935.8 \pm 396.8 \mu\text{m}$ 、強度近視群で $611.5 \pm 284.4 \mu\text{m}$ であり、非強度近視群で深かった($p=0.03$)。3D MRI では、強度近視の有無にかかわらず眼球後部の下方の突出と視神経の突出部の鼻上側辺縁の附着、附着部の傾斜という共通の特

徴が見られた。



図1 正視 TDS の 3D MRI 画像

D. 考察

篩状板は強膜組織の一部であり、TDS における篩状板の後方への傾斜は眼球下部の広範な変形と関連している可能性がある。TDS では視野障害が高率に認められるが、乳頭上縁でのブルッフ膜と脈絡膜の突出と網膜神経組織の突出下部へのヘルニア、乳頭下縁での網膜神経線維組織菲薄化は、この視野障害の原因であると考えられた。また後極の最突出部位は、強度近視 TDS と比較して、非強度近視 TDS が有意に中心窩からより遠く、また深さも深かったことから、非強度近視 TDS では眼球の伸展拡張が中心窩より下部で生じているのに対し、強度近視 TDS では中心窩を含む眼球下部で伸展拡張が生じていると考えられた。TDS では近視の程度に関わらず、眼球下部の広範な突出と、視神経の突出鼻上側辺縁の付着、付着部の傾斜という共通の特徴が見られたが、TDS の病態の本質は視神経より下方の眼球下部の広範囲な変形であり、視神経はその結果として二次的に傾斜している可能性がある。

E. 結論

SS-OCT と 3D MRI にて TDS の眼球と視神経の構造的異常を捉えることが可能であった。非強度近視の TDS では強度近視の TDS と比較して、眼球下方の変形がより高度であった。また、TDS では眼球下部が限局して突出しており、その突出の上縁に視神経が傾斜して付着していることが確認された。TDS の病態の本質は眼球下部の広範な形態異常の可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿中。

2. 学会発表

2013 年第 117 回日本眼科学会総会にて発表予定。

IV. 關連業績一覽

1. Miyake T, Nishiwaki A, Yasukawa T, Ugawa S, Shimada S, Ogura Y: Possible implication of acid-sensing ion channels in ischemia-induced retinal injury in rats. *Jpn J Ophthalmol* 57: 120-125, 2013.
2. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, Dridi S, Kerur N, Kim Y, Cho WG, Kaneko H, Fowler BJ, Bogdanovich S, Albuquerque RJ, Hauswirth WW, Chiodo VA, Kugel JF, Goodrich JA, Ponicsan SL, Chaudhuri G, Murphy MP, Dunaief JL, Ambati BK, Ogura Y, Yoo JW, Lee DK, Provost P, Hinton DR, Núñez G, Baffi JZ, Kleinman ME, Ambati J: DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell* 149: 847-859, 2012.
3. Tamai K, Matsubara A, Tomida K, Matsuda Y, Morita H, Armstrong D, Ogura Y: Lipid hydroperoxide induced leukocyte-endothelium interaction in the retinal microcirculation. *Studies on retinal and choroidal disorders (Oxidative stress in applied basic research and clinical practice)*. Humana Press: 545-557, 2012.
4. Tujikawa A, Ogura Y: Evaluation of leukocyte-endothelial interactions in retinal diseases. *Ophthalmologica* 227: 68-79, 2012.
5. Ikemori S, Kato A, Yasukawa T, Hattori T, Nozaki M, Ashikari M, Takase A, Morita H, Yoshida M, Ogura Y: Effect of a single-dose regimen of intravitreal ranibizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Exp Ophthalmol* 3: 221, 2012.
6. Hirano Y, Yasukawa T, Mizutani T, Yoshida M, Ogura Y: Recovery of retinal pigment epithelium correlating with restoration of retinal sensitivity in eyes with a retinal pigment epithelial tear. *Acta Ophthalmol*, 2012. [Epub ahead of print]
7. Notomi S, Hisatomi T, Murakami Y, Terasaki H, Sonoda S, Asato R, Takeda A, Ikeda Y, Enaida H, Sakamoto T, Ishibashi T: Dynamic increase in extracellular ATP accelerates photoreceptor cell apoptosis via ligation of P2RX7 in subretinal hemorrhage. *PLoS One* 8: e53338, 2013.
8. Okubo A, Unoki K, Yoshikawa H, Ishibashi T, Sameshima M, Sakamoto T: Hyperreflective dots surrounding the central retinal artery and vein in optic disc melanocytoma revealed by spectral domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 57: 108-112, 2013.

9. Asakuma T, Yasuda M, Ninomiya T, Noda Y, Arakawa S, Hashimoto S, Ohno-Matsui K, Kiyohara Y, Ishibashi T: Prevalence and risk factors for myopic retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmology* 119: 1760–1765, 2012.
10. Murakami Y, Ikeda Y, Yoshida N, Notomi S, Hisatomi T, Oka S, De Luca G, Yonemitsu Y, Bignami M, Nakabeppu Y, Ishibashi T: Receptor interacting protein kinase mediates necrotic cone but not rod cell death in a mouse model of inherited degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 14598–14603, 2012.
11. Hisatomi T, Nakao S, Murakami Y, Noda K, Nakazawa T, Notomi S, Connolly E, She H, Almulki L, Ito Y, Vavvas DG, Ishibashi T, Miler JW: The regulatory roles of apoptosis-inducing factor in the formation and regression processes of ocular neovascularization. *Am J Pathol* 181: 53–61, 2012.
12. Yoshida S, Nakama T, Ishikawa K, Arima M, Tachibana T, Nakao S, Sassa Y, Yasuda M, Enaida H, Oshima Y, Kono T, Ishibashi T: Antiangiogenic shift in vitreous after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 6997–7003, 2012.
13. Ohno-Matsui K, Akiba M, Modegi T, Tomita M, Ishibashi T, Tokoro T, Moriyama M: Association between shape of sclera and myopic retinochoroidal lesions in patients with pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53, 6046–6061, 2012.
14. Ikeda Y, Hisatomi T, Yoshida N, Notomi S, Murakami Y, Enaida H, Ishibashi T: The clinical efficacy of a topical dorzolamide in the management of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250: 809–814, 2012.
15. Nakao S, Arima M, Ishikawa K, Kohno R, Kawahara S, Miyazaki M, Yoshida S, Enaida H, Hafezi-Moghadam A, Kono T, Ishibashi T: Intravitreal anti-VEGF therapy blocks inflammatory cell infiltration and re-entry into the circulation in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 4323–4328, 2012.
16. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Hirakata A, Tokoro T: Intrachoroidal cavitation in macular area of eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 154 : 382–393, 2012.
17. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Shimada N, Ishibashi T, Tokoro T, Spaide RF:

- Acquired Optic Nerve and Peripapillary Pits in Pathologic Myopia. *Ophthalmology* 119 : 1685–1692, 2012.
18. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, Uchino E, Ishibashi T: Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250: 71–78, 2012.
 19. Kojima S, Inatani M, Shobayashi K, Haga, A, Inoue T, Tanihara H: Risk factors for hyphema after trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma*, 2013. [Epub ahead of print]
 20. Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Shobayashi K, Matukawa A, Yoshida A, Tanihara H: Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 7951–7960, 2012.
 21. Iwao K, Inatani M, Seto T, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Okinami S, Tanihara H: Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. *J Glaucoma*, 2012. [Epub ahead of print]
 22. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Takihara Y, Kawaguchi A, Inatani M, Ogata-Iwao M, Tanihara H: Impact of phacoemulsification on failure of trabeculectomy with mitomycin C. *J Cataract Refract Surg* 38: 419–424, 2012.
 23. Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Awai-Kasaoka N, Ogata-Iwao M, Tanihara H: Prognostic risk factors for failure of trabeculectomy with mitomycin C after vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol* 56: 464–469, 2012.
 24. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Fujimoto T, Honjo M, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Yoshimura N, Tanihara H: The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 3092–3103, 2012.
 25. Inoue T, Kawaji T, Inatani M, Kameda T, Yoshimura N, Tanihara H: Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor of pseudophakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg* 38: 1389–1397, 2012.
 26. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Tanihara H; Japanese Phaco-Goniosynechialysis Multicenter Study Group: Long-term efficacy of goniosynechialysis combined with phacoemulsification for primary angle closure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012. [Epub ahead of print]

27. Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, Fukushima M, Tanihara H: Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma*, 2012. [Epub ahead of print]
28. Yamamoto T, Kuwayama Y, Kano K, Sawada A, Shoji N; for the Study Group for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection: Clinical features of bleb-related infection: A 5-year survey in Japan. *Acta Ophthalmologica*, 2012. [Epub ahead of print]
29. Arimura N, Sonoda S, Otsuka H, Yoshingaga N, Yamashita T, Ki-I Y, Okubo A, Sakamoto T: Intravitreal ranibizumab for eyes with polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal hyperpermeability. *Retina*. [Epub ahead of print]
30. Ki-I Y, Yamashita T, Uemura A, Sakamoto T: Long-term intraocular pressure changes after combined phacoemulsification, intraocular lens implantation, and vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol* 57: 57-62, 2013.
31. Yamashita T, Yamashita T, Kawano H, Sonoda Y, Yamakiri K, Sakamoto T: Early imaging of macular hole closure: a diagnostic technique and its quality for gas-filled eyes with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 229: 43-49, 2013.
32. 齊之平真弓、大久保明子、坂本泰二: 鹿児島大学附属病院ロービジョン外来における原因疾患別のニーズと光学的補助具. *眼科臨床紀要* 5: 429-432, 2012.
33. Terasaki H, Shirasawa M, Yamashita T, Yamashita T, Yamakiri K, Sonoda S, Sakamoto T: Comparison of foveal microstructure imaging with different spectral domain optical coherence tomography machines. *Ophthalmology* 119: 2319-2327, 2012.
34. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T: Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 1102-1107, 2012.
35. Sonoda S, Tachibana K, Yamashita T, Shirasawa M, Terasaki H, Uchino E, Suzuki R, Maruyama K, Sakamoto T. Selective gene transfer to the retina using intravitreal ultrasound irradiation. *J Ophthalmol* 2012: 412752, 2012.
36. Nakao K, Abematsu N, Mizushima Y, Sakamoto T: Optic disc swelling in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 1917-1922, 2012.

37. Yamakiri K, Sakamoto T: Early diagnosis of macular hole of gas-filled eyes with Watzke–Allen slit beam test and SD–OCT. *Retina* 32: 767–772, 2012.
38. Kamissasanuki T, Uchino E, Sakamoto T: Choroidal neovascularization of optic disk melanocytoma treated with bevacizumab. *Eur J Ophthalmol* 22: 503–505, 2012.
39. Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, Shirakata Y, Fujiwara A: Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 155: 96–102, 2013.
40. Shirakata Y, Shiragami C, Yamashita A, Nitta E, Fujiwara A, Shiraga F: One-year results of intravitreal bevacizumab and posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide with reduced laser fluence photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Jpn J Ophthalmol* 56: 599–607, 2012.
41. Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, Baba T, Sato S, Shiraga F: Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC Ophthalmol* 12: 29, 2012.
42. Fujita T, Hirooka K, Nakamura T, Itano T, Nishiyama A, Nagai Y, Shiraga F: Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor (AT1-R) blocker via modulating AT1-R signaling and decreased extracellular glutamate levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 4099–4110, 2012.
43. Hirooka K, Fujiwara A, Shiragami C, Baba T, Shiraga F: Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 40: 576–582, 2012.
44. Liu Y, Hirooka K, Nishiyama A, Lei B, Nakamura T, Itano T, Fujita T, Zhang J, Shiraga F: Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system and protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism in retinal ischemia-reperfusion injury. *Exp Eye Res* 96: 116–123, 2012.
45. Lu F, Nakamura T, Toyoshima T, Liu Y, Hirooka K, Kawai N, Okabe N, Shiraga F, Tamiya T, Miyamoto O, Keep RF, Itano T: Edaravone, a free radical scavenger, attenuates behavioral deficits following transient forebrain ischemia by inhibiting oxidative damage in gerbils. *Neurosci Lett* 506: 28–32, 2012.

46. Sato S, Hirooka K, Baba T, Shiraga F: Comparison of optic nerve head parameters using Heidelberg Retinal Tomography 3 and spectral-domain optical coherence tomography. Clin Exp Ophthalmol 40: 721-726, 2012.
47. 高橋寛二、小椋祐一郎、石橋達朗、白神史雄、湯澤美都子;厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループ:加齢黄斑変性の治療指針、日眼会誌 116: 1150-1155、2012.
48. 高橋寛二:加齢黄斑変性の病態と治療戦略、日眼会誌 116:993-1016、2012.
49. Shima C, Adachi Y, Minamino K, Okigaki M, Shi M, Imai Y, Yanai S, Takahashi K, Ikehara S: Neuroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor on ischemia-reperfusion injury of the retina. Ophthalmic Res 48: 199-207, 2012.
50. 高橋寛二:III 治療技術の進歩—A.加齢黄斑変性、I. 治療戦略:病態・病期による治療法選択、あたらしい眼科 29: 101-108, 2012.
51. Jin ZB, Okamoto S, Xiang P, Takahashi M: Integration-free induced pluripotent stem cells derived from retinitis pigmentosa patient for disease modeling. Stem Cells Transl Med 1: 503-509, 2012.
52. Jin ZB, Takahashi M: Generation of retinal cells from pluripotent stem cells. Prog Brain Res 201: 171-181, 2012.
53. West EL, Gonzalez-Cordero A, Hippert C, Osakada F, Martinez-Barbera JP, Pearson RA, Sowden JC, Takahashi M, Ali RR: Defining the integration capacity of embryonic stem cell-derived photoreceptor precursors. Stem Cells 30: 1424-1435, 2012.
54. 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, Minoshima 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: e31036, 2012.
55. Mandai M, Homma K, Okamoto S, Yamada C, Nomori A, Takahashi M: Adequate time window and environmental factors supporting retinal graft cell survival in rd mice. Cell Medicine 4: 45-54, 2012.

56. Ito T, Komeima K, Yasuma TR, Enomoto A, Asai N, Asai M, Iwase S, Takahashi M, Terasaki H: Girdin and its phosphorylation dynamically regulate neonatal vascular development and pathological neovascularization in the retina. *Am J Pathol* 182: 586–596, 2013.
57. Ushida H, Kachi S, Asami T, Ishikawa K, Kondo M, Terasaki H: Influence of preoperative intravitreal bevacizumab on visual function for proliferative diabetic retinopathy eyes. *Ophthalmic Res* 49: 30–36, 2013.
58. Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H, Nishida K, Fujikado T: Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 4254–4261, 2012.
59. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, Higuchi A, Terasaki H, Kihara S, Murohara T: Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr* 4: 37–40, 2012.
60. Sawa M, Iwata E, Ishikawa K, Gomi F, Nishida K, Terasaki H: Comparison of different treatment intervals between bevacizumab injection and photodynamic therapy in combined therapy for age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 56: 470–475, 2012.
61. Iwata E, Ueno S, Ishikawa K, Ito Y, Uetani R, Piao CH, Kondo M, Terasaki H: Focal macular electroretinograms after intravitreal injections of bevacizumab for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 4185–4190, 2012.
62. Uetani R, Ito Y, Oiwa K, Ishikawa K, Terasaki H: Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye(Lond)* 26: 640–649, 2012.
63. Muraoka Y, Ikeda HO, Nakano N, Hangai M, Toda Y, Okamoto-Furuta K, Kohda H, Kondo M, Terasaki H, Kakizuka A, Yoshimura N: Real-time imaging of rabbit retina with retinal degeneration by using spectral-domain optical coherence tomography. *PLoS One* 7: e36135, 2012.
64. Jones BW, Kondo M, Terasaki H, Lin Y, McCall M, Marc RE: Retinal remodeling. *Jpn J*

- Ophthalmol 56: 289–306, 2012.
65. Hirota R, Kondo M, Ueno S, Sakai T, Koyasu T, Terasaki H: Photoreceptor and post-photoreceptor contributions to photopic ERG a-wave in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 1467–1472, 2012.
 66. 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, Minoshima 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: e31036, 2012.
 67. Nishiguchi KM, Yasuma TR, Tomida D, Nakamura M, Ishikawa K, Kikuchi M, Ohmi Y, Niwa T, Hamajima N, Furukawa K, Terasaki H: C9-R95X polymorphism in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 508–512, 2012.
 68. Kleinman ME, Kaneko H, Cho WG, Dridi S, Fowler BJ, Blandford AD, Albuquerque RJC, Hirano Y, Terasaki H, Kondo M, Fujita T, Ambati BK, Tarallo V, Gelfand BD, Bogdanovich S, Baffi JZ, Ambati J: Short-interfering RNAs induce retinal degeneration via TLR3 and IRF3. *Mol Ther* 20: 101–108, 2012.
 69. Takeuchi K, Kachi S, Iwata E, Ishikawa K, Terasaki H: Visual function 5 years or more after macular translocation surgery for myopic choroidal neovascularisation and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 26: 51–60, 2012.
 70. Takahashi A, Ito Y, Iguchi Y, Yasuma TR, Ishikawa K, Terasaki H: Axial length increases and related changes in highly myopic normal eyes with myopic complications in fellow eyes. *Retina* 32: 127–133, 2012.
 71. Nakashima T, Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Terasaki H, Kondo M, Yasuma T, Wakabayashi T, Nagatani T, Naganawa S: A perspective from magnetic resonance imaging findings of the inner ear: Relationships among cerebrospinal, ocular and inner ear fluids. *Auris Nasus Larynx* 39: 345–355, 2012.
 72. Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Nakai K, Usui S, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Nishida K: Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina* 33, 302–308, 2012.

73. Kamei M, Matsumura N, Sakaguchi H, Oshima Y, Ikuno Y, Nishida K: Commercially available rigid gas permeable contact lens for protecting the cornea from drying during vitrectomy with a wide viewing system. *Clinical Ophthalmology* 6, 1321–1324, 2012.
74. Matsumura N, Kamei M, Tsujikawa M, Suzuki M, Xie P, Nishida K: Low-dose lipopolysaccharide pretreatment suppresses choroidal neovascularization via il-10 induction. *PLoS ONE* 7, e39890, 2012.
75. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, Iida T: Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53, 2300–2307, 2012.
76. Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N: A role for endothelial cells in promoting maturation of astrocytes through the apelin/APJ system. *Development* 139, 1327–1335, 2012.
77. Nakazawa T, Shimura M, Ryu M, Himori N, Nitta F, Omodaka K, Doi H, Yasui T, Fuse N, Nishida K: Progression of visual field defects in eyes with different optic disc appearances in patients with normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 21 : 426–430, 2012.
78. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, Yasuo Y, Nouchi T, Ohguro N, Nishida K: Choroidal observations in Vogt–Koyanagi–Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250, 1089–1095, 2012.
79. Usui A, Mochizuki Y, Iida A, Miyauchi E, Satoh S, Sock E, Nakauchi H, Aburatani H, Murakami A, Wegner M, Watanabe S: The early retinal progenitor-expressed gene Sox11 regulates the timing of the differentiation of retinal cells. *Development* 140: 740–750, 2013.
80. Amano K, Ishiguchi M, Aikawa T, Kimata M, Kishi N, Fujimaki T, Murakami A, Kogo M: Cleft lip in oculodentodigital dysplasia suggests novel roles for connexin43. *J Dent Res* 91(7 Suppl): 38S–44S, 2012.
81. Kasuga T, Chen YC, Bloomer MM, Hirabayashi KE, Hiratsuka Y, Murakami A, Lin SC: Trabecular meshwork length in men and women by histological assessment. *Curr Eye Res* 38, 75–79, 2012.
82. Hamahata T, Fujimaki T, Fujiki K, Miyazaki A, Mizota A, Murakami A: OPA1 mutations in

- Japanese patients suspected to have autosomal dominant optic atrophy. *Jpn J Ophthalmol* 56: 91-97, 2012.
83. Hagiwara A, Mitamura Y, Kumagai K, Baba T, Yamamoto S: Photoreceptor impairment on optical coherence tomographic images in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 97: 137-238, 2013.
84. Kondo M, Sanuki R, Ueno S, Nishizawa Y, Hashimoto N, Ohguro H, Yamamoto S, Machida S, Terasaki H, Adamus G, Furukawa T. Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. *PLoS ONE* 6: e19911, 2012.
85. Yamamoto S, Sugawara T, Murakami A, Nakazawa M, Nao-I N, Machida S, Wada Y, Mashima Y, Miyake Y: Topical isopropyl unoprostone for retinitis pigmentosa: microperimetric results of the phase 2 clinical study. *Ophthalmol Ther* 1: 5-20, 2012.
86. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S: Corneal changes in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 8, 294-302, 2012.
87. Baba T, Kitahashi M, Kubota-Taniai M, Oshitari T, Yamamoto S: Two-year course of subfoveal pigment epithelial detachment in eyes with age-related macular degeneration and visual acuity better than 20/40. *Ophthalmologica* : 102-109, 2012.
88. Yamamoto S, Hanaya J, Mera K, Miyata K: Recovery of visual function in patient with melanoma-associated retinopathy treated with surgical resection and interferon beta. *Doc Ophthalmol* 124: 143-147, 2012.
89. 湯澤美都子: 巻頭言 加齢黄斑変性の病態の研究. *日眼会誌* 116: 609-611, 2012.
90. 湯澤美都子: 第 115 回日本眼科学会総会 特別講演 II ポリープ状脈絡膜血管症. *日眼会誌* 116: 200-232, 2012.
91. Fujita K, Shinoda K, Matsumoto CS, Imamura Y, Tanaka E, Mizutani Y, Mizota A, Yuzawa M: Microperimetric evaluation of chronic central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy. *Clin Ophthalmol* 6: 1681-1687, 2012.
92. Fujita K, Sihoda K, Matsumoto CS, Imamura Y, Mizutani Y, Tanaka E, Mizota A, Oda K, Yuzawa M: Low luminance visual acuity in patients with central serous chorioretinopathy.

- Clin Exp Optom 96: 100–105, 2012.
93. Fujita K, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto CS, Mizutani Y, Mizota A, Yuzawa M: Correlation of integrity of cone outer segment tips line with retinal sensitivity after half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 15: 579–585, 2012.
 94. Fujita K, Matsumoto CS, Mizutani Y, Imamura Y, Tanaka E, Stofuka S, Shinoda K, Mizota A, Oda K, Yuzawa M: Reading performance with different contrast characters in patients with central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol 90: e575–e577, 2012.
 95. 湯澤美都子: ポリープ状脈絡膜血管症. 日大医学雑誌 71: 282–286, 2012.
 96. 平山真理子、湯澤美都子: 特集 眼科で使えるサプリメント 2.AREDS サプリメント. 眼科 54: 847–851, 2012.
 97. 荻野顕、大石明生、牧山由希子、中川聡子、栗本雅史、大谷篤史、吉村長久: マイクロアレイを用いた網膜変性疾患の網羅的遺伝子スクリーニング. 日眼会誌 117、12–18, 2013.
 98. Wakazono T, Ooto S, Hangai M, Yoshimura N: Photoreceptor outer segment abnormalities and retinal sensitivity in acute zonal occult outer retinopathy. Retina, 2012. [Epub ahead of print]
 99. Takayama K, Ooto S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Tsujikawa A, Yoshimura N: Retinal structural alterations and macular sensitivity in idiopathic macular telangiectasia type 1. Retina 32: 1973–1980, 2012.
 100. Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, Matsumoto A, Yoshimura N: Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. Ophthalmology 119: 1666–1678, 2012.
 101. Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N: Visual prognosis of eyes with submacular hemorrhage associated with exudative age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 56: 589–598, 2012.
 102. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura

- N: Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 794–798, 2012.
103. Nakata I, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Kumagai K, Tsujikawa A, Liu K, Chen LJ, Liu DT, Lai TY, Sakurada Y, Yoneyama S, Cheng CY, Cackett P, Yeo IY, Tay WT, Cornes BK, Vithana EN, Aung T, Matsuo K, Matsuda F, Wong TY, Iijima H, Pang CP, Yoshimura N: Association of genetic variants on 8p21 and 4q12 with age-related macular degeneration in Asian populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 6576–6581, 2012.
104. Nakata I, Tsujikawa A, Yamashiro K, Otani A, Ooto S, Akagi-Kurashige Y, Ueda-Arakawa N, Iwama D, Yoshimura N: Two-year outcome of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012. [Epub ahead of print]
105. Hirashima T, Hangai M, Nukada M, Nakano N, Morooka S, Akagi T, Nonaka A, Yoshimura N: Frequency-doubling technology and retinal measurements with spectral-domain optical coherence tomography in preperimetric glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 129–137, 2013.
106. Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Nakata I, Ueda-Arakawa N, Yoshimura N: Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250: 1129–1136, 2012.
107. Ellabban AA, Hangai M, Yamashiro K, Nakagawa S, Tsujikawa A, Yoshimura N: Tomographic fundus features in pseudoxanthoma elasticum: comparison with neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye (Lond)* 26: 1086–1094, 2012.
108. Guo C, Otani A, Oishi A, Kojima H, Makiyama Y, Nakagawa S, Yoshimura N: Knockout of *ccr2* alleviates photoreceptor cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 104: 39–47, 2012.
109. Ellabban AA, Tsujikawa A, Ogino K, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, Yoshimura N: Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol* 6: 837–844, 2012.

110. Kojima H, Otani A, Ogino K, Nakagawa S, Makiyama Y, Kurimoto M, Guo C, Yoshimura N: Outer retinal circular structures in patients with Bietti crystalline retinopathy. *Br J Ophthalmol* 96: 390–393, 2012.
111. Otani A, Kojima H, Guo C, Oishi A, Yoshimura N: Low-dose-rate, low-dose irradiation delays neurodegeneration in a model of retinitis pigmentosa. *Am J Pathol* 180: 328–336, 2012.
112. Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N: Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment. *Am J Ophthalmol* 154: 125–136, 2012.
113. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Nakata I, Yamashiro K, Tsujikawa A, Oishi A, Yoshimura N: Prevalence and Genomic Association of Reticular Pseudodrusen in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2012. [Epub ahead of print]
114. Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Otani A, Nakayama Y, Yoshimura N: Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 153: 68–80 e1, 2012.
115. Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, Ogino K, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N: Macular choroidal thickness and volume in eyes with angioid streaks measured by swept source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 153: 1133–1143 e1, 2012.
116. Furuta M, Iida T, Maruko I, Kishi S, Sekiryu T: Submacular choroidal neovascularization at the margin of staphyloma in tilted disk syndrome. *Retina* 33: 71–76, 2013.
117. Saito M, Iida T, Kano M: Two-Year Results of Combined Intravitreal Anti-VEGF agents and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. *Jpn J Ophthalmol*, 2012. [Epub ahead of print]
118. Sekiryu T, Iida T, Sakai E, Maruko I, Ojima A, Sugano Y: Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol* 2012: 638064, 2012.
119. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Akiba M, Sekiryu T: Morphologic analysis in pathologic myopia using high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol*