

高齢者の視覚機能低下等に対する実態把握と予防・治療法の標準化に関する研究 (25-14)

主任研究者 星 最智 国立長寿医療研究センター (眼科医長)

研究要旨

感覚器障害の中でも視覚障害は高齢者の QOL を著しく低下させる要因の 1 つになっている。本研究では高齢者に特化した視覚障害の克服を目指し、包括的な研究を行う。視機能障害を有する高齢者が増加しているという平成 17 年の全国調査の結果をふまえ、後期高齢者の主な視覚障害の原因である緑内障と加齢黄斑変性を取り上げる。具体的には、一塩基多型 (SNP) にもとづく緑内障の早期ゲノム診断法の確立、緑内障の手術成績に影響するリスクファクターの検討およびその対策としての新規治療薬の開発、スペクトラルドメイン光干渉断層計等による加齢黄斑変性の非侵襲的診断法の確立、基礎研究も含めた加齢黄斑変性に対する新規治療法の開発、の多方面からアプローチを行い、緑内障と加齢黄斑変性の克服を目指す。また、高齢者に発症頻度が高く有効な薬剤が存在しない水疱性角膜症に対して、角膜内皮治療薬の開発を進めて創薬につなげる。さらに、瞳孔の対光反応を利用した高齢者が受検しやすい客観的視機能診断装置の開発と臨床応用を行い、高齢者視機能診断装置としてその普及を試みる。中枢神経機能の評価の窓口として瞬目に着目し、超高速カメラを備えた非侵襲で客観的な瞬目解析装置を用いてパーキンソン病等の中枢神経疾患の簡易スクリーニング法を開発する。

主任研究者

星 最智 国立長寿医療研究センター 先端診療部 眼科 医長

分担研究者

寺崎浩子 名古屋大学大学院 医学系研究科 教授  
木下 茂 京都府立医科大学 感覚器未来医療学 教授  
上野盛夫 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 助教  
田代 啓 京都府立医科大学 ゲノム医科学部門 教授  
山田 潤 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 客員講師  
羽室淳爾 京都府立医科大学 医学研究科 特任教授  
田淵昭雄 ツカザキ病院 顧問  
谷原秀信 熊本大学大学院 生命科学研究部 眼科学分野 教授  
奥村直毅 同志社大学 生命医科学部 医工学科 助教

## A. 研究目的

感覚器障害の中でも視覚障害は高齢者の QOL を著しく低下させる要因の 1 つになっている。本研究では高齢者に特化した視覚障害の克服を目指し、包括的な研究を行う。対象疾患としては、高齢者の主な視覚障害の原因である緑内障と加齢黄斑変性のほか、有効な薬物治療がない水疱性角膜症を取り上げる。その他、パーキンソン病などの中枢神経疾患を瞬目という感覚器機能から早期にスクリーニングする方法を検討する。

## B. 研究方法・結果・結論

### 【緑内障】

①緑内障に関連する一塩基多型 (SNP) 情報に基づくゲノム検診法の確立を目標に、本年度は、既に我々がゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって取得している広義原発開放隅角緑内障 (広義 POAG) に関連する SNP を用いて、発症リスクを予測するゲノム検診用のアルゴリズムの開発を試みた。まず、クラスタリング解析によって、広義 POAG の GWAS で得られた  $p$  値が上位の SNP の中から相互に連鎖していない候補 SNP を抽出した。次に、機械学習法の一つであるサポートベクターマシーン (SVM) を応用し、ゲノム検診に用いる候補 SNP の個数や組み合わせ等の至適化を行った。10 交差検証を用いて検診アルゴリズムの有用性を評価した結果、緑内障の発症リスクの判別率として最大で 73.7% を示したことから、実用可能な水準のゲノム検診法が開発できたものと考えられた。また、緑内障の主要病型のうち、既に GWAS を実施した落屑症候群/落屑緑内障に加えて、広義 POAG のエキソームアレイ解析および原発閉塞隅角緑内障 (PACG) の GWAS を実施し、それぞれの病型に関連する SNP を取得した。今後、これらの候補 SNP 情報を加え、検診アルゴリズムの精度のさらなる向上を検討することによって、緑内障の主要な病型を網羅したゲノム検診法の確立およびその実用化を追究していく。

②ヒストン脱アセチル化阻害薬 (以下、HDAC 阻害薬) は肺や心臓等の線維化を抑制する効果が報告されている。われわれはこれまで緑内障手術成績に大きな影響を与える結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞化に対する HDAC 阻害薬の阻害効果を明らかにしてきた。本研究は、その HDAC 阻害薬の結膜線維芽細胞に対する効果について、未知のものを検索することが目的であり、研究の結果、HDAC 阻害剤はヒト結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を抑制する作用を有し、緑内障濾過手術後の結膜の創傷治癒に対する治療薬になる可能性が示唆された。この作用の分子メカニズムについてはさらなる検討が必要である。一方で、サイトカインレベルに代表される炎症反応は緑内障手術後の創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、将来的には動物レベルで緑内障手術後の過剰な創傷治癒に対する有効性を確認することが求められる。

### 【加齢黄斑変性】

①これまでの研究から、ヒスタミン受容体 H4 (HRH4) 受容体拮抗薬をマウス眼球内に投

与することによって、レーザー誘発脈絡膜新生血管（CNV）の増大を抑制することが確認されている。HRH4 受容体拮抗薬はアトピー性皮膚炎など他疾患での研究において経口内服薬が開発されており、今回、マウス眼球にレーザー誘発 CNV を作成した後、HRH4 受容体拮抗薬を経口投与し、硝子体注射時と同様にレーザー誘発 CNV を抑制する効果が得られるかを確認した。ストレスに応答した網膜色素上皮細胞からの VEGF 産生の研究では、アルツハイマー病の原因として広く知られるアミロイド β を網膜色素上皮に投与し、小胞体ストレスのマーカー発現が亢進するか確認し、さらに小胞体ストレスの阻害薬として広く用いられる 4-phenylbutyric acid（PBA）を投与し VEGF の産生量変化を測定した。

VEGF を分子ターゲットとしていない治療用分子標的薬（抗体）を、レーザー誘発 CNV を有するマウス眼球内に投与し、CNV の成長に関与するか検討したところ、HRH4 を標的とした内服治療によってマウス脈絡膜新生血管が縮小する結果が得られた。また、アミロイド β を網膜色素上皮細胞に投与したところ血管内皮増殖因子（VEGF）の発現増加が確認され、さらに小胞体ストレスの阻害薬として広く用いられる PBA を投与すると、その VEGF の発現増加が抑えられることが確認された。これらのことから、アミロイド β による VEGF 発現に小胞体ストレスが関与していることが示唆された。一方 VEGF に依存しないメカニズムで新生血管・抗新生血管の作用があるか否かについて研究を進めた結果、分子標的のデザインによらず、一般的に治療に用いられるほぼ全ての抗体型治療薬に抗血管新生抑制作用があることが確認された。

以上のことより、従来抗 VEGF 薬に完全に依存していた加齢黄斑変性に対する治療手段として、HRH4 受容体拮抗薬の内服投与が新たな治療ツールとして確認された。また、今日の臨床で広く用いられている分子標的薬の多くは、非特異的なメカニズムで VEGF の産生を抑制し、加齢黄斑変性患者の眼底に存在する CNV を縮小する効果が期待できることが示唆された。さらに、小胞体ストレスが VEGF 産生に寄与していることが確認されたことから、小胞体ストレス抑制薬による加齢黄斑変性治療も可能性を有していると考えられた。②形態学的な加齢黄斑変性の病態評価法としては、侵襲的な蛍光眼底造影が主流であり、綿密な治療計画を要する本疾患には不向きである。そこで、非侵襲的な眼底診断法である脈絡膜断層撮影と眼底自発蛍光撮影を用いて、加齢黄斑変性およびその類縁疾患とされる中心性漿液性脈絡網膜症を対象に、疾患特異的な所見や、治療による所見変化の解析を行った。脈絡膜断層像の解析では古泉らが開発した Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography（EDI-OCT）法、眼底自発蛍光撮影には眼底カメラ型装置および共焦点走査レーザー検眼鏡を用いて網羅的に黄斑部の撮影を行った。

滲出型加齢黄斑変性の自然経過もしくは治療介入により発生しうる重篤な合併症として網膜色素上皮裂孔が上げられるが、我々は眼底のメラニンを反映する近赤外眼底自発蛍光の手法を用い網膜色素上皮裂孔の経時的变化を観察、その修復過程は 2 種類の組織変化により構成されることを示した。また、同様の近赤外自発蛍光を用い片眼性の加齢黄斑変性症例の未発症両眼を観察、加齢黄斑変性の前駆病変を従来の眼底自発蛍光よりもより早い

段階で検出可能であることを明らかにした。加齢黄斑変性の誘引疾患であるとされる中心性漿液性脈絡網膜症に関して EDI-OCT や眼底自発蛍光を含む画像所見の多角的な解析も行い、その片眼性/両眼性の差異やレーザー治療後の変化を学会で報告した。眼底自発蛍光の研究では従来知りえなかった合併症の修復過程や前駆病変の超早期の同定を明らかにした。EDI-OCT 関連の研究では両眼性中心性漿液性脈絡網膜症の特徴や脈絡膜肥厚をきたす pachychoroidopathy といわれる新たな疾患概念との関連を明らかにした。

③加齢黄斑変性 (AMD) は今なお視力予後の不良な疾患であり、現医療では血管新生抑制に焦点が当たっているが治療効果は限定的である。我々は『RPE とマクロファージ (以下 Mps) との情報ネットワークの破綻による RPE の機能変性』を AMD 早期病態の本質と考え研究を行っている。C57BL/6 マウスから採取した初代 RPE と腹腔由来 Mps の共培養における培養上清中のサイトカイン産生量を ELISA 法にて測定した。また、LPS 添加と、本炎症増悪への関与が疑われる TNF- $\alpha$  添加による影響についても検討した。最後に、RPE による Alexa488 標識 POS 貪食能を検出し、変性による貪食能変化を検定した。その結果、マウス primary RPE と Mps の共培養系において、各単独培養に比較して、MCP-1、IL-6、VEGF の相乗的産生増強が確認され、RPE からの IL-6 と Mps からの TNF- $\alpha$  産生を介する炎症 vicious cycle の存在が示唆された。同時に他因子の介在も示唆されている。これらの産生増強は LPS もしくは TNF- $\alpha$  刺激負荷によりさらに増強された。また、Mps 亜集団 (M1/M2) が共培養系での MCP-1、IL-6、VEGF 産生に異なる作用を及ぼすことを確認した。RPE/Mp 共培養系の培養上清を別途 RPE に作用させることにより、RPE の POS 貪食能は有意に抑制された。RPE は Mps による TNF $\alpha$  産生を抑制するが本抑制作用の消長に及ぼす効果についても、明らかな仮説を立てるに至った。少なくとも、RPE と Mps との IL-6、TNF- $\alpha$  を介する協奏的 vicious cycle が RPE の POS 貪食能を低下させると判明した。

④Mps 亜集団の活性化に関与し、AMD 病態と直接対応する補体系の抑制経路の破綻と AMD 病態の対応に関与する免疫組織学的な研究、補体活性化抑制因子の発現動態に及ぼす低分子化合物の検定も進展した。新規医薬品候補物質の有用性の実験的 POC 確立にも成功した。病態との対応が注目されている CFH と標的抑制分子を同じくする新しい補体活性化抑制因子 CTRP6 に関与する免疫組織学的解析や薬物による発現制御の研究も進めることができた。新規医薬品候補物質の有用性の臨床的 POC 確立としては、TGFb2 刺激や TNFa1 刺激で発現が変動する fibrosis 関連遺伝子並びに RPE 細胞膜状の CD44 アイソフォーム v6 の発現が増大し EMT 経路を介する線維化高進機構が判明した。TNFa、TGFb 何れも HDAC 回路を直接、間接に係ることで本回路を亢進する。新規低分子阻害物質 OBP801 は既存 HDAC 阻害剤 SAHA やトリコスタチンより 1/1000 の濃度で HDAC1 活性を阻害して線維化を抑制することが判明し、特に、TNFa、TGFb 双方の刺激における線維化を抑制することが判明した。今後は、本作用の特性を更に既存医薬品と比較するとともに、開発研究を進める。また、新たに判明した LOX の強力な阻害作用の分子機構を解明する。特許出願並びに化合物提供のベンチャー企業との協議で医薬品会社との開発研究への了承を得た

ので、抗線維化療法として、まず、加齢黄斑変性症、緑内障患者における抗線維化療法剤としての有用性を評価する。新規病態診断技術の開発としては、RPE からの補体抑制因子 CTRP6 ならびに Clusterin の産生が Mps との細胞間相互作用により抑制され、また逆に、炎症増幅回路に係る TNF- $\alpha$  産生も RPE により抑制されることを世界で初めて見出した。炎症回路の増幅、補体活性化抑制回路の破綻の双方に係る RPE 変性分子機構を明らかにすることで、この破綻機構を指弾できる医療技術の創生に取り組む。本経路への OBP801 の薬理効果も検定する。本研究から考えられる成果は、組織線維化とは眼内増殖性疾患に共通する重篤な病態で、線維化抑制という共通の治療法で複数の疾患を対象に治療介入できることである。AMD、PVR、PDR という後眼部の重篤疾患に共通に大きな光明を提供する。それと同時に、創傷治癒過程における抗線維化作用は眼科領域では緑内障手術患者に広範囲適用可能であるが、本研究での有用性確立は広く、腎線維症、肺線維症、心筋梗塞患者への展開など OBP801 の臨床適用の可能性を一気に広げる。また、OBP による線維化抑制の作用特性が HDAC 阻害、LOX 阻害の双方の経路にあることは新規創薬開発に大きな可能性を拓くと考えられる。

#### 【角膜内皮治療薬】

高齢者の白内障手術に起因する水疱性角膜症は本邦における角膜移植の原因として第一位であり、高齢者の視力障害の重要な治療対象である。我々は ROCK 阻害剤が角膜内皮の細胞増殖を促進するという効果をこれまでに発見したが、ウサギを用いた創傷治癒モデルを用いて、ROCK 阻害剤が白内障手術の侵襲による角膜内皮障害の治療に応用できるか否かについて検討した。具体的には、ウサギの角膜内皮を機械的に 50%の範囲で除去し、研究用試薬である ROCK 阻害剤 (Y-27632) の点眼を行った。基剤を点眼した群と比較して、ROCK 阻害剤の点眼群では角膜内皮の創傷治癒が促進し、最終的に基剤点眼群では角膜が混濁したのに対して、ROCK 阻害剤点眼群では角膜が透明治癒した。さらに、緑内障治療薬として 2014 年より世界に先駆けて本邦で点眼薬として承認を受け臨床的に使用されている ripasudil についても、製薬メーカーの提供を受けて、同様の実験系で評価を行った。Ripasudil を点眼として投与することでウサギを用いた創傷治癒モデルにおいて創傷治癒が促進することを確認した。ROCK 阻害剤が本邦における角膜移植の原因の第一位である白内障手術に起因する水疱性角膜症の発症を予防できる可能性があることを動物試験にて示した。既に、京都府立医科大学附属病院において、白内障手術により角膜内皮が広範囲に障害された患者に対して ROCK 阻害剤を点眼投与する臨床研究を進めている。予備的に効果および安全性を確認しつつある。今後、製薬メーカーとの共同開発を行うために協議を進めている。また特に、ripasudil は drug repositioning により緑内障で使用されているものを、角膜内皮疾患に応用することで、速やかかつ低コストでの開発の可能性があると考えられる。

### 【客観的視機能診断装置】

今回、我々は短波長光刺激を用いた瞳孔視野測定が緑内障の程度を評価可能であるか明らかとするために、既存の緑内障の程度評価の指標である網膜厚および自覚的視野測定 (SAP) による閾値と短波長光刺激を用いた瞳孔視野測定の縮瞳率 (PP) の関連を調査した。すでに緑内障において HFA の mean deviation (MD)、central mean sensitivity (MS)、および central total deviation と OCT の GCC 厚間に関連があることが明らかにされており、緑内障性視野障害が網膜の菲薄化に起因することが示されている。本研究においても SAP の閾値と OCT の GCC 厚間に 0.624~0.684 の相関があったことから、SAP と OCT の測定結果に関連があることが示された。次に PP の中心縮瞳率と SAP の中心窩閾値間に相関はなく ( $r = .232$ )、加えて上および下側縮瞳率と下および上側 GCC 厚間には弱い ( $r = .323$ ) または相関がほとんどなく ( $r = .232$ )、上および下側縮瞳率と上および下側閾値間に弱い相関 (それぞれ  $r = .684, .627$ ) があった。このことから、縮瞳率と GCC 厚および閾値間の関連は弱いまたはほとんどないことが推察される。したがって、現段階において縮瞳率を指標として、緑内障による視覚障害の程度や GCC 厚の菲薄化の程度を推定するのは困難であると考えられた。縮瞳率と GCC 厚および閾値間の関連が弱い事柄の主因は縮瞳率のバラツキであると考えられる。バラツキの指標である CV は中心縮瞳率で 0.47、SAP の中心窩閾値で 0.08 であり、縮瞳率は閾値に比べバラつきが多い傾向が示された。上下側縮瞳率比、下上側 GCC 厚比および上下側閾値比は個体内で上下側もしくは下上側の比率を算出して指標として用いる事から縮瞳率、GCC 厚および閾値を指標とした場合よりも個体間の差異の影響を受けにくい。個体間の差異の影響を受けにくい上下側縮瞳率比と下上側 GCC 比 ( $r = .732$ ) および上下側閾値比間 ( $r = .427$ ) に相関があった事は上下側縮瞳率比と上下側閾値比および下上側 GCC 厚比間に明らかな関連がある事を示し、個体間のバラツキの影響を受けない各個体内において、縮瞳率の低下は閾値の低下や GCC の菲薄化を反映していると推定される。したがって縮瞳率を指標として個体内における緑内障の進行の程度の評価は可能であると考えられる。また、緑内障は視野および網膜の上下側で障害の進行の程度が異なることから、上下側縮瞳率比は緑内障の進行の程度を示す一つの指標となると考えられる。さらに緑内障の検出においても上下側の縮瞳率の比率を指標として用いることで視野および網膜の上下側で障害の程度が異なる早期緑内障の検出に有用であると考えられる。しかしながら、緑内障が進行して上下側で障害の程度が近似し来る場合、上下側縮瞳率比を指標として評価、検出しがたい問題もある。

### 【瞬目解析装置】

瞬目運動の制御には中枢神経ネットワークが関与するため、瞬目の異常は中枢神経の異常を示唆するものと考えられる。本研究では、高速瞬目解析装置を用いて自発瞬目および随意瞬目を評価し、中枢神経疾患 (パーキンソン病, PD) の初期段階のスクリーニングへの応用を試みた。健常高齢者と PD 患者を対象として瞬目検査を施行した結果、自発性瞬目

における健常高齢者との違いを検出することができた。さらに、PD に特徴的な瞬目を考慮して、PD をスクリーニングする方法を検討したところ、感度は 0.76、特異度 0.78、AUC (ROC 曲線下面積) 0.81 と良好な結果を得た。

本研究により、中枢神経疾患、特に PD において、患者と健常者の違いを示す瞬目特徴量が現れており、脳機能の新たな定量化手法としての可能性が示唆された。現時点では PD 患者の約 80% を健常者と自発性瞬目の特徴量によってスクリーニングできるが、健常者の偽陽性率も 16% となっており、今後健常者も含めてさらに症例数を増やし、加齢に伴う瞬目の変化およびパーキンソン病を中心とした中枢神経疾患の早期スクリーニング可能なデータベースの構築を目指す。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Khor CC, Nakano M, Tashiro K, et al., Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat. Genet.*, 48: 556-562, 2016.
- 2) Nakano M, Okumura N, Nakagawa H, Koizumi N, Ikeda Y, Ueno M, Yoshii K, Adachi H, Aleff R, Butz M, Highsmith EW, Tashiro K, Baratz KH, Kinoshita S, Wieben ED. Trinucleotide Repeat Expansion in TCF4 Gene of Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy in Japanese. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 56: 4865-4869, 2015.
- 3) Adachi H, Tominaga H, Maruyama Y, Yoneda K, Maruyama K, Yoshii K, Kinoshita S, Nakano M, Tashiro K. Stage-specific reference genes significant for quantitative PCR during mouse retinal development. *Genes Cells*, 20: 625-635, 2015.
- 4) Li Z, Nakano M, Tashiro K, et al., A common variant near TGFBR3 is associated with primary open angle glaucoma. *Hum. Mol. Genet.*, 24: 3880-3892, 2015.
- 5) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Yoon KC, Kim MK, Seo KY, Joo CK, Tashiro K, Kinoshita S. HLA-A\*02:06 and PTGER3 polymorphism exert additive effects in cold medicine-related Stevens–Johnson syndrome with severe ocular complications. *Hum. Genome Var.*, 2: 15023, 2015.
- 6) Shobayashi K, Inoue T, Kawai M, Iwao, K, Ohira S, Kojima S, Kuroda U, Nakashima K, Tanihara H. Postoperative changes in aqueous monocyte chemotactic protein-1 levels and bleb morphology after trabeculectomy vs. Ex-PRESS shunt surgery. *PLoS One* 10:e0139751, 2015.
- 7) Matsumura R, Inoue T, Tanihara H. Bleb-like finding caused by idiopathic scleral

- thinning in an eye with absolute glaucoma. *Journal of Glaucoma* 25:e288-e290, 2016.
- 8) Cho H, Kojima S, Inoue T, Fukushima A, Kee C, Tanihara H. Effect of laser suture lysis on filtration openings: a prospective three-dimensional anterior segment optical coherence tomography study. *Eye* 29:1220-1225, 2015.
- 9) Pattabiraman PP, Inoue T, Rao PV. Elevated intraocular pressure induces Rho GTPase mediated contractile signaling in the trabecular meshwork. *Experimental Eye Research* 136:29-33, 2015.
- 10) Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, Iwao K, Fukushima M, Tanihara H. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56:3541-3548, 2015.
- 11) Bogdanovich S, Kim Y, Hirano Y, Baffi JZ, Tarallo V, Li S, Yasuma T, Arpitha P, Fowler BJ, Wright CB, Apicella I, Greco A, Brunetti A, Ruvo M, Sandomenico A, Nozaki M, Ijima R, Kaneko H, Ogura Y, Terasaki H, et al. Human IgG1 antibodies suppress angiogenesis in a target-independent manner. *Signal Transduct Target Ther.* 2016; 1.
- 12) Matsui A, Kaneko H, Kachi S, Ye F, Hwang SJ, Takayama K, Nagasaka Y, Sugita T, Terasaki H. Expression of vascular endothelial growth factor by retinal pigment epithelial cells induced by amyloid- $\beta$  is depressed by an endoplasmic reticulum stress inhibitor. *Ophthalmic Res.* 2015; 55(1):37-44.
- 13) Nakanishi A, Ueno S, Kawano K, Ito Y, Kominami T, Yasuda S, Kondo M, Tsunoda, K, Iwata T, Terasaki H. Pathologic changes of cone photoreceptors in eyes with occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(12): 7243-7249.
- 14) Futamura Y, Asami T, Nonobe N, Kachi S, Ito Y, Sato Y, Hayakawa M, Terasaki H. Buckling surgery and supplemental intravitreal bevacizumab or photocoagulation on stage 4 retinopathy of prematurity eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2015; 59(6):378-388.
- 15) Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015; 122(10):2044-2052.
- 16) Kaneko H, Ra E, Kawano K, Yasukawa T, Takayama K, Iwase T, Terasaki H. Surgical videos with synchronised vertical 2-split screens recording the surgeons' hand movement. *Ophthalmologica.* 2015; 234(4):243-246.
- 17) Yasuda S, Kachi S, Ueno S, Piao CH, Terasaki H. Flicker electroretinograms before and after intravitreal ranibizumab injection in eyes with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(6):e465-468.
- 18) Sato Y, Oshiro M, Takemoto K, Hosono H, Saito A, Kondo T, Aizu K, Matsusawa M, Futamura Y, Asami T, Terasaki H, Hayakawa M. Multicenter observational study

- comparing sedation/analgesia protocols for laser photocoagulation treatment of retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2015; 35(9):965-969.
- 19) Iwase T, Ra E, Yamamoto K, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H. Differences of retinal blood flow between arteries and veins determined by laser speckle flowgraphy in healthy subjects. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(33):e1256.
- 20) Ueno S, Kawano K, Ito Y, Ra E, Nakanishi A, Nagaya M, Terasaki H. Near-infrared reflectance imaging in eyes with acute zonal occult outer retinopathy. *Retina*. 2015; 35(8):1521-1530.
- 21) Goma F, Oshima Y, Mori R, Kano M, Saito M, Yamashita A, Iwata E, Maruko R; Fujisan Study Group. Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with anibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy: The Fujisan Study. *Retina*. 2015; 35(8):1569-1576.
- 22) Yanagida K, Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Kaneko H, Murotani K, Matsui S, Terasaki H. Sex-related differences in ocular blood flow of healthy subjects using laser speckle flowgraphy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(8):4880 -4890.
- 23) Yasuda S, Kachi S, Kondo M, Ueno S, Kaneko H, Terasaki H. Significant correlation between retinal venous tortuosity and aqueous vascular endothelial growth factor concentration in eyes with central retinal vein occlusion. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0134267.
- 24) Nagaya M, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T, Terasaki H. Pikachurin protein required for increase of cone electroretinogram b-wave during light adaptation. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0128921.
- 25) Yamamoto K, Iwase T, Ushida H, Sugita T, Terasaki H. Changes in retinochoroidal thickness after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(5):3034-3040.
- 26) Kataoka K, Matsumoto H, Kaneko H, Notomi S, Takeuchi K, Sweigard JH, Atik A, Murakami Y, Connor KM, Terasaki H, Miller JW, Vavvas DG. Macrophage-and RIP3-dependent inflammasome activation exacerbates retinal detachment-induced photoreceptor cell death. *Cell Death Dis*. 2015; 6:e1731.
- 27) Ijima R, Kaneko H, Ye F, Takayama K, Nagasaka Y, Kataoka K, Funahashi Y, Iwase T, Kachi S, Kato S, Terasaki H. Suppression of laser-induced choroidal neovascularization by the oral medicine targeting histamine receptor H4 in mice. *Transl Vis Sci Technol*. 2015; 4(2):6.
- 28) Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Murotani K, Matsui S, Terasaki H. Diurnal variations in blood flow at optic nerve head and choroid in healthy eyes: diurnal variations in blood flow. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(6):e519.

- 29) Asami T, Kachi S, Mohamed UA, Ito Y, Terasaki H. High osmolarity effect of intravitreal plasmin enzyme on rabbit retina. *Nagoya J Med Sci.* 2015;77(1- 2):245-252.
- 30) Ueno S, Nakanishi A, Nishi K, Suzuki S, Terasaki H. Case of paraneoplastic retinopathy with retinal ON-bipolar cell dysfunction and subsequent resolution of ERGs. *Doc Ophthalmol.* 2015; 130(1):71-76.
- 31) Kuniyoshi K, Terasaki H, Arai M, Hirose T. Macular electroretinogram in stargardt's disease/fundus flavimaculatus. *Ophthalmologica* 2015;233(2):113- 114.
- 32) Ye F, Kaneko H, Nagasaka Y, Ijima R, Nakamura K, Nagaya M, Takayama K, Kajiyama H, Senga T, Tanaka H, Mizuno M, Kikkawa F, Hori M, Terasaki H. Plasma-activated medium suppresses choroidal neovascularization in mice: a new therapeutic concept for age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2015; 5:7705.
- 33) Ogura Y, Terasaki H, Gomi F, Yuzawa M, Iida T, Honda M, Nishijo K, Sowade O, Komori T, Schmidt-Erfurth U, Simader C, Chong V; VIEW 2 Investigators. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration: outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(1):92-97.
- 34) Tetsuya Yamagishi, Nobuhiro Terao, Hideki Koizumi. Neovascular age-related macular degeneration: polypoidal choroidal vasculopathy Fundus Autofluorescence second edition (Noemi Lois, John V. Forrester) 94-99, Wolters Kluwer, Philadelphia, USA, 2015
- 35) Yamagishi T, Oshima Y. How RAP and PCV Can Affect the Management of AMD. *Retinal Physician.* 2015. Vol.4
- 36) 堀内稔子、山田潤: N-アセチルシステイン点眼によるアレルギー性結膜炎抑制効果. 明治国際医療大学誌 13: 1-7, 2015.
- 37) Okumura N, Kakutani K, Numata R, Nakahara M, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse K, Kinoshita S, Koizumi N: Laminin-511 and 521 enable efficient in vitro expansion of human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56(5):2933-2942, 2015.
- 38) Nakano M, Okumura N, Nakagawa H, Koizumi N, Ikeda Y, Ueno M, Yoshii K, Adachi H, Aleff R, Butz M, Highsmith E, Tashiro K, Wieben E, Kinoshita S, Baratz K: Trinucleotide Repeat Expansion in the TCF4 Gene in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy in Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*56(8):4865-4869, 2015 (co-first authors)
- 39) Okumura N, Minamiyama R, Ho L, Kay EP, Kawasaki S, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, KruseF, Young RD, Quantock AJ, Kinoshita S, Koizumi N: Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in the Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Laboratory Investigation.* 95, 1291-1304, 2015.

- 40) Nakagawa H, Koizumi N, Okumura N, Suganami H, Kinoshita S: Morphological Changes of Human Corneal Endothelial Cells after Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) Administration: A Prospective Open-Label Clinical Study. *PLoS One*. 10(9):e0136802. doi: 10.1371, 2015.
- 41) Okumura N, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Nakagawa H, Kinoshita S, Koizumi N: Effect of the Rho Kinase Inhibitor Y-27632 on Wound Healing of the Corneal Endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 56(10):6067-6074, 2015.
- 42) Okumura N, Kusakabe A, Hirano H, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N: Density-gradient centrifugation enables the purification of cultured corneal endothelial cells for cell therapy by eliminating senescent cells. *Sci Rep*. Oct 7;5:15005, doi: 10.1038/srep15005, 2015.
- 43) Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Nakano S, Fullwood NJ, Kinoshita S, Koizumi N: Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) Transiently Alters the Morphology of Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 56(12):7560-7567, 2015.

## 2. 学会発表

- 1) Adachi H, Nakagawa H, Tokuda Y, Ikeda Y, Yoshii K, Okumura N, Koizumi N, Ueno M, Kinoshita S, Nakano M, Tashiro K. Genetic study of Fuchs' endothelial corneal dystrophy in Japanese. 第3回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム, 京都, 2016.3.4.
- 2) 尾形佳祐、奥村直毅、辻本勇氣、中原マキ子、中野正和、田代啓、Schlötzer-Schrehardt U、Kruse FE、Tourtas T、小泉範子. Fuchs 角膜ジストロフィにおける TC4 遺伝子の発現解析. 第3回同志社大学先端医工学研究センターシンポジウム, 京都, 2016.3.4.
- 3) 尾形佳祐、奥村直毅、辻本勇氣、中原マキ子、中野正和、田代啓、木下茂、Schlötzer-Schrehardt U、Tourtas T、Kruse FE、小泉範子. Fuchs 角膜内皮ジストロフィ患者における TCF4 遺伝子の発現解析. 角膜カンファレンス 2016, 長野, 2016.2.18-20.
- 4) 足立博子、富永洋之、丸山悠子、米田一仁、丸山和一、木下茂、中野正和、田代啓. 血管新生関連候補遺伝子が血管内皮細胞の管腔形成能に与える影響の解析, 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 2015.12.1-4.
- 5) 足立博子、富永洋之、丸山悠子、米田一仁、丸山和一、木下茂、中野正和、田代啓. マウス血管内皮細胞株を用いた管腔形成能評価系の確立. 第5回4大学連携研究フォーラム, 京都, 2015.11.25.
- 6) 池田陽子、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、吉井健悟、佐藤隆一、佐藤史子、中野正和、田代啓、木下茂. 問診による広義原発開放隅角緑内障の背景因子の病型別比較解析. 第26回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.9.11-13.

- 7) Ikeda Y, Nakano M, Mori K, Ueno M, Imai K, Tokuda Y, Adachi H, Sato R, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S. New susceptible genetic variants of exfoliation syndrome/exfoliation glaucoma in a Japanese population. 6th World Glaucoma Congress, Hong Kong, 2016.6.6-9.
- 8) 池田陽子、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、吉井健悟、佐藤隆一、佐藤史子、中野正和、田代啓、木下茂. 広義原発開放隅角緑内障における長期眼圧変動. 第 119 回日本眼科学会, 札幌, 2015.4.16-19.
- 9) 二口亜希子、井上俊洋、藤本智和、黒田詩子、井上みゆき、高橋枝里、正林耕平、大平さおり、小島祥、谷原秀信. ヒト結膜線維芽細胞の活性化に対する HDAC 阻害剤の効果. 第 119 回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4.16-19.
- 10) 二口亜希子、井上俊洋、藤本智和、黒田詩子、井上みゆき、正林耕平、大平さおり、小島祥、谷原秀信. HDAC 阻害剤のヒト結膜創傷治癒モデルに対する影響の cDNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析. 第 26 回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.9.11-13.
- 11) 西澤麻保、高橋枝里、井上俊洋、大平さおり、岩尾圭一郎、谷原秀信: ぶどう膜炎性緑内障におけるトラベクトミー後の白内障手術が眼圧経過に与える影響の検討. 第 26 回日本緑内障学会, 名古屋, 2015.9.11-13.
- 12) 岩尾圭一郎、西澤麻保、井上俊洋、谷原秀信: トラベクトミー施行後ぶどう膜炎続発緑内障・開放隅角緑内障の白内障術後眼圧比較. 第 69 回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.11.22-25.
- 13) 川畑和幸、井上俊洋、正林耕平、岩尾圭一、谷原秀信. 血管新生緑内障に対するエキスプレスチューブシャント手術の成績. 第 69 回日本臨床眼科学会, 名古屋, 2015.11.22-25.
- 14) Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, Kuroda U, Inoue-Mochita M, Takahashi E, Shobayashi K, Ohira S, Kojima S, Tanihara H. Histone deacetylase inhibitor attenuates TGF-β2 induced human conjunctival fibroblast activation. ARVO, Denver, Colorado, USA, 2015.5.3-7.
- 15) Nishizawa A, Takahashi E, Ohira S, Iwao K, Inoue T, Tanihara H. The effect of phacoemulsification on failure of trabeculectomy in uveitic glaucoma patients. XXXIII ESCRS, Barcelona, Spain, 2015.9.5-9.
- 16) Takahashi E, Nishizawa A, Inoue T, Kawabata K, Tanihara H. Two cases with scleral fixation of intraocular lens after trabeculectomy. XXXIII ESCRS, Barcelona, Spain, 2015.9.5-9.
- 17) Iwao K, Nishizawa A, Inoue T, Tanihara H. Impact of phacoemulsification on postoperative IOP after MMC trabeculectomy for uveitic glaucoma. XXXIII ESCRS, Barcelona, Spain, 2015.9.5-9.
- 18) Kaneko H. Dry AMD: Potential therapeutic targets. APAO, Taipei, Taiwan, 2016.3.24.

- 19) Ra E, Iwase T, Asami T, Yamamoto K, Kaneko H, Terasaki H. Intraoperative optical coherence tomography findings in eyes with fovea-off rhegmatogenous retinal detachment. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.1.
- 20) Ueno S, Kominami A, Kominami T, Nakanishi A, Piao CH, Ra E, Yasuda S, Asami T, Terasaki H. Intact cone interdigitation zone associated with improvement of macular function after successful fovea-off rhegmatogenous retinal reattachment. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.1.
- 21) Mikoshiba Y, Iwase T, Yamamoto K, Yanagida K, Kobayasi M, Ra E, Terasaki H. Change in refraction after lens-sparing vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment and epi-retinal membrane. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.1.
- 22) Ito Y, Iwase T, Yasuda S, Asami T, Nonobe N, Akahori T, Okado S, Terasaki H. Comparisons of optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in detecting neovascularization and capillary nonperfused areas in eyes with diabetic retinopathy. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.1.
- 23) Yasuda S, Ueno S, Kachi S, Kominami T, Nakanishi A, Piao CH, Terasaki H. Repeated Flicker electroretinograms recordings before and after intravitreal ranibizumab injection in eyes with central retinal vein occlusion. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.3
- 24) Nakanishi A, Ueno S, Kominami T, Ito Y, Hayashi T, Katagiri S, Iwata T, Terasaki H. Diminished density of cone photoreceptors in fovea of eyes with autosomal recessive bestrophinopathy. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.4.
- 25) Takayama K, Kaneko H, Ye F, Hwang SJ, Iwase T, Asami T, Ito Y, Ueno S, Yasuda S, Terasaki H. Increased ocular levels of microRNA-148a in cases of retinal detachment promote epithelial–mesenchymal transition. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.4
- 26) Nagasaka Y, Kaneko H, Ye F, Takayama K, Terasaki H. The importance of Caveolin-1 in the eyes with proliferative vitreoretinopathy. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.4.
- 27) Kominami T, Ueno S, Nakanishi A, Kominami A, Kondo M, Furukawa T, Terasaki H. Temporal properties of cone ERGs of Pikachurin null mutant mouse. ARVO, Seattle, USA, 2016.5.5.
- 28) 山岸哲哉、寺尾信宏、加藤雄人、山崎太三、木下茂. 近赤外自発蛍光による網膜色素上皮裂孔の経時的变化観察 第 119 回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4.16.
- 29) 寺尾信宏、山岸哲哉、加藤雄人、山崎太三、木下茂. 両眼に発症した中心性漿液性脈絡網膜症の特徴 第 119 回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4.16.
- 30) 山岸哲哉、寺尾信宏、加藤雄人、外園千恵. 滲出型加齢黄斑変性の僚眼の近赤外眼底自発蛍光所見. 第 69 回日本臨床眼科学会総会, 名古屋, 2015.10.22.

- 31) 寺尾信宏、山岸哲哉、加藤雄人、山本雄士、古泉英貴、外園千恵. 中心性漿液性脈絡網膜症に対する光線力学的療法前後の眼軸長変化. 第 69 回日本臨床眼科学会総会, 名古屋, 2015.10.22.
- 32) Yamada J, Ueno M, Toda M, Shinomiya K, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. Allogeneic sensitization and tolerance induction post corneal endothelial cell injection into the anterior chamber. ARVO, Seattle, WA, USA, 2016.5.4.
- 33) Yamawaki T, Yamada J, Ito E, Kinoshita S, Sotozono C, Hamuro J. Inflammatory vicious cycle between retinal pigment epithelium (RPE) and macrophages reduces the phagocytic function of RPE. ARVO, Seattle, WA, USA, 2016.5.1.
- 34) 山脇敬博、飛田直美、向敦史、山田潤、羽室淳爾、木下茂. 加齢黄斑変性の病態に関する炎症増悪回路の抑制法の開発. 第 119 回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4.17.
- 35) 山脇敬博、山田潤、伊藤瑛子、羽室淳爾、外園千恵. 加齢黄斑変性における炎症増悪と RPE の機能変性. 第 8 回網膜シンポジウム RRM (Retina research meeting), 東京, 2015.10.31.
- 36) 山田潤、戸田宗豊、上野盛夫、篠宮克彦、外園千恵、木下茂、羽室淳爾. マウスを用いたヒト培養内皮細胞の接着に関する基剤の検討. 第 40 回日本角膜学会総会・第 29 回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.19.
- 37) 中山知倫、山田潤、篠宮克彦、外園千恵、木下茂、羽室淳爾. アロ角膜内皮細胞移植マウスモデルにおける免疫寛容誘導条件の検討. 第 40 回日本角膜学会総会・第 29 回日本角膜移植学会, 長野, 2016.2.20.
- 38) 山脇敬博、伊東瑛子、山田潤、木下茂、外園千恵、羽室淳爾. 加齢黄斑変性における炎症増悪と RPE 機能変性についての検討. 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.4.7.
- 39) Okumura N, Nakano S, Kusakabe A, Inoue R, Okazaki Y, Kakutani K, Kinoshita S, Koizumi N: Effect of the cell density of cultivated corneal endothelial cells on tissue engineering for the treatment of corneal endothelial dysfunction. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2015, Colorado, USA, 2015.5.3.
- 40) 奥村直毅、中野新一郎、日下部綾香、井上亮太、岡崎友吾、角谷和哉、木下茂、小泉範子. 培養角膜内皮細胞移植における移植細胞の細胞密度が治療効果に与える影響. 第 119 回日本眼科学会総会, 札幌, 2015.4.16.
- 41) 奥村直毅. 角膜内皮障害に対する新しい治療法の開発～再生医療と薬物療法～. 京滋眼科臨床懇話会, 京都, 2015.4.25.
- 42) 奥村直毅、中野新一郎、日下部綾香、井上亮太、岡崎友吾、角谷和哉、木下茂、小泉範子. 培養角膜内皮細胞移植における老化が治療効果与え影響. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会, 京都, 2015.11.10.
- 43) 丹沢慶一、田淵昭雄、星最智、日野智之、富田久美子. 高齢者における短波長光刺激を用いた瞳孔視野測定による緑内障の検出. 第 53 回日本神経眼科学会, 埼玉, 2015.11.6-7.

44) 山中行人、渡辺彰英、木村直子、福岡秀記、水野俊樹、近藤正樹、鷺見幸彦、鈴木一隆、豊田晴義、木下茂. 瞬目高速解析装置を用いた健常者とパーキンソン病の自発性瞬目の比較, 第 119 回日本眼科学会, 札幌, 2015.4.17.

45) Yamanaka Y, Watanabe A, Fukuoka H, Naoko K, H, Suzuki K, Toyoda H, Shigeru K. Assessment of the Kinematic Features of Spontaneous Blinks in Patients With Parkinson Disease. AAO, Las Vegas, NV, USA, 2015.11.16.

46) 山中行人、渡辺彰英、木村直子、福岡秀記、水野敏樹、近藤正樹、鷺見幸彦、鈴木一隆、豊田晴義、外園千恵、木下茂. 瞬目高速解析装置を用いたパーキンソン病の病期による自発性瞬目の検討. 第 120 回日本眼科学会, 仙台, 2016.4.7.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

瞬目計測装置及び瞬目計測方法

出願番号 2010 - 232878 (平成 22 年 10 月 15 日)

出願人 浜松ホトニクス (株)、京都府立医大

発明者 鈴木一隆、豊田晴義、宅見宗則、木村直子、渡辺彰英、木下茂

他 4 件

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし