

長寿医療研究開発費 平成 28 年度 総括研究報告

視機能が高齢者の身体機能に与える影響および予防・治療法の標準化に関する研究  
(28-16)

主任研究者 加藤 弘明 国立長寿医療研究センター 眼科部 眼科 医長

研究要旨

加齢や疾病による感覚器（視覚）障害が高齢者の QOL を著しく低下させている。本研究では感覚器障害の克服を目指し、高齢者に特化した包括的研究を行う。本研究では、まず高齢者視覚障害の主な原因である緑内障と加齢黄斑変性を取り上げる。緑内障では一塩基多型（SNP）にもとづくゲノム診断法の確立、術後成績に影響するリスクファクターの検討を行う。加齢黄斑変性では基礎研究も含めた新規治療法の開発を行い疾患の克服を目指す。さらに、高齢者に発症頻度が高く、現在有効な薬剤が存在しない水疱性角膜症に対しては、角膜内皮障害治療薬の開発を行うとともに角膜内皮移植と関連する移植免疫の基礎研究も行う。最後に、視機能と全身の関係にも着目し、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など中枢神経疾患の早期スクリーニングを目指す他、視機能障害とフレイルや認知機能障害との関係を調査する。

主任研究者

加藤 弘明 国立長寿医療研究センター 眼科部 眼科 医長

分担研究者

日野 智之 国立長寿医療研究センター 眼科部 眼科 医員  
外園 千恵 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 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 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  
寺崎 浩子 名古屋大学 眼科学 教授  
谷原 秀信 熊本大学大学院 生命科学部眼科学 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

本研究では感覚器障害の予防・治療の標準化を目指し、高齢者に特化した包括的研究を行う。緑内障は早期診断が重要であるため DNA チップによる検診法の確立が重要である。さらにこれまでに蓄積された臨床データを元に緑内障手術成績を改善する薬物の探索も行う。加齢黄斑変性は現在抗 VEGF 硝子体注射による治療が主流であるが、発症機序を解明することで抗 VEGF に依存しない治療薬の開発を目指す。高齢者に発症頻度が高く、現在有効な薬剤が存在しない角膜内皮障害の治療薬の有効性について、非臨床試験から臨床研究までを一貫して進め、創薬につなげる。また、培養角膜内皮細胞移植における移植免疫学的な安全性の確立のため、マウスを用いた基礎的研究も行うことで治療法の標準化を目指す。瞬目解析装置の高齢者と中枢神経疾患のスクリーニングへの応用では、瞬目のパターン解析および定量解析を継続し、検査機器の開発を目指す。視機能障害がフレイルや認知機能に及ぼす影響を実態調査し、白内障手術等によるフレイルの進行抑制効果を検証する。

## B. 研究方法・結果・結論

### 【緑内障】

①一塩基多型 (SNP) にもとづく緑内障発症リスク判定法の確立に向けて、本年度は、昨年度に確立した実用可能な水準の SVM に基づくゲノム検診法の精度をさらに向上させるために搭載すべき SNP についての検討を加えた。まず、正常眼圧緑内障 (NTG) 関連 SNP について白人の NTG 患者では男性よりも女性の方が当該 SNP の有意性が高いことが報告されたことから、我々が有する日本人 NTG 患者データでの再現性を検証した。そのために、我々が過去に実施したゲノムワイド関連解析のジェノタイプデータを男女別に群分けし相関解析を行ったところ、日本人の NTG 患者においても白人と同様に男性よりも女性の方が当該 SNP の有意性が高いことが判明した。次に、国際共同研究の下、落屑症候群／落屑緑内障のゲノムワイド関連解析を実施した。症例群 9,035 検体、対照群 17,008 検体を用い、イルミナ社の DNA マイクロアレイにより 683,397 個の高精度なジェノタイプデータを取得し、相関解析を実施した。次に、1次スクリーニングで  $p < 1 \times 10^{-4}$  を示したバリエントについて、症例群・4,803 検体／対照群・93,267 検体を用いて再現性を検証した。最終的に、1次スクリーニングと再現性取得実験を統合した症例群・13,838 検体／対照群・110,275 検体を用いたメタ解析を実施した。その結果、1次スクリーニングで取得した  $p < 1 \times 10^{-4}$  を示したバリエントの再現性取得実験および両者のメタ解析の結果、従来の *LOXL1* および *CACNA1A* 由来の SNP に加えて、新たに染色体上の 5 領域 (*RBMS3*, *SEMS6A*, *AGPAT1*, *TMEM136*, *POMP*) 由来の SNP がボンフェローニ補正 ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) を超えて再現された。

今後、これまでに同定された緑内障関連 SNP の選別方法や個数、組み合わせの緻密な検討を加えていくことで、緑内障の主要な病型を網羅するゲノム検診法の確立・実用化が達成できるものとする。

②緑内障濾過手術成績を悪化させる要因として、ヒトテノン嚢由来の線維芽細胞が筋線維芽細胞化することが一因とされ、これを抑制する薬剤である DNA メチル化阻害剤（デシタビン）の効果について検討を行った。ヒト結膜線維芽細胞を用いて、TGF $\beta$ 2 刺激により筋線維芽細胞への分化を誘導し、TGF $\beta$ 2 刺激の 48 時間及び 24 時間前に DNMT 阻害剤であるデシタビン（5-Aza dC, 0.1 $\mu$ M~10 $\mu$ M）を添加し、筋線維芽細胞への分化における効果を調べた。具体的にはデシタビン前刺激あり群となし群で、細胞形態、細胞数、PI/Hoechst 染色を用いた細胞死、Western blotting を用いた各タンパク発現レベル、各タンパクの発現レベルを比較した。その結果、細胞形態は TGF- $\beta$ 2 刺激によって紡錘形から多角形となるが、デシタビン前刺激によって紡錘形が維持される傾向にあった。TGF- $\beta$ 2 刺激によって  $\alpha$ -SMA、1 型コラーゲン、ファイブロネクチンの発現が増加し、この作用はデシタビンの前刺激によって一部抑制された。また、実験で用いた濃度ではデシタビンは毒性を示さず、細胞増殖を抑制することが示唆された。

これらのことから、DNA メチル化阻害剤であるデシタビンは TGF- $\beta$ 2 刺激による筋線維芽細胞化に伴う  $\alpha$ -SMA、1 型コラーゲン発現上昇を抑えることが判った。また、実験で用いた濃度ではデシタビンは毒性を示さず、細胞増殖を抑制することが示唆され、デシタビンは抗線維化薬剤として有望であると考えられる。

#### 【加齢黄斑変性】

①マクロファージ（Mps）亜集団の活性化に係り、加齢黄斑変性（AMD）の病態と直に対応する補体系の活性化抑制経路の破綻と、AMD病態の対応に係る炎症経路の増悪に関する研究については、Mpsと網膜色素上皮（RPE）細胞の共培養系において細胞外微粒子 Exosome の産生が著明に増強されるという全く新しい知見を得た。また、新規医薬品候補物質の有用性の実験的 POC 確立についても成功し、2年後の臨床研究を透視できる段階にきた。新規医薬品候補物質の有用性の実験的 POC 確立としては、TNF $\alpha$ 、TGF $\beta$  のいずれも HDAC 回路を直接、間接に修飾することで EMT 高進、ECM 産生増大回路を高進することで相加的に RPE の線維化を促進することが判明した。さらに、TGF $\alpha$ 、TNF $\beta$  併用における各種遺伝子の発現抑制が既存の HDAC 阻害剤 SAHA に比較し 1000 倍水準で高活性であることが判明した。また、新たに判明した LOX の強力な阻害作用に着目して、緑内障の創傷治癒促進作用の評価も開始した。レーザー照射による脈絡膜申請血管誘導モデル実験で OBP801 は CNV 形成を抑制し、 $\alpha$  SMA 陽性の線維化形成も抑制された。一方、緑内障術後の Bleb 形成に関連し結膜線維芽細胞の線維化に及ぼす効果も検討し、有用な知見を集積した。

新規病態診断技術の開発としては、炎症増幅回路に係る TNF $\alpha$  産生は、生理的条件下では RPE により抑制されること、Malondialdehyde (MDA) など酸化ストレスのある病理学的条件下では、本作用は消滅することを確認した。RPE による補体抑制因子の産生は Mps との細胞間相互作用により抑制される、逆に、RPE による補体活性化因子の産生

はMpsとの相互作用で増強されることも確認できた。また、本共培養系でCD63陽性のExosomesの産生が著明に増強されることも確認できた。

②AMD患者の血液中で、酸化ストレスのマーカーとして知られるMalondialdehyde (MDA) の値が高いことが確認されたことから、MDAが網膜色素上皮細胞 (RPE) に与える影響について検討した。またAMD患者を、AMDに対して進行予防効果があるとされるサプリメントの内服を行った群とそうでない群に分け、血中MDA値の変化と、AMDの臨床像に差が生じるかを検討した。MDAを培養RPEに投与したところ、血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生の不安定化とオートファジーの異常が確認された。さらに $\omega$ -6脂肪酸をマウスに負荷することでマウス血中およびRPE中のMDAが増加すること、さらにはレーザー誘発脈絡膜新生血管が増大することを確認し、これらを研究報告した。一方、AMD患者中でサプリメントを3ヶ月間摂取すると、血液中のMDA値が有意に低下することが確認された。

今回、初めてMDAが直接眼球内でVEGF産生の原因となることが確認され、さらにMDAがオートファジーに関与している可能性が示された。また、米国の大規模スタディで効果が報告されているサプリメントに血中MDA値を下げる効果があることが確認され、臨床疫学調査で効果が確認されたサプリメントの、生物学的メカニズムを検証できた。

#### 【角膜内皮】

①水疱性角膜症に対する新規再生医療として、培養ヒト角膜内皮細胞移植治療を開発中であるが、本治療は前房内に過剰量 ( $5 \times 10^5$ 個もしくは $1 \times 10^6$ 個) の細胞を投与するため、従来の角膜移植と同次元の事象に加えて、本細胞移植医療に起因する事象として拒絶反応リスクが高まると想定される。そこで、京都府立医科大学附属病院眼科で培養ヒト角膜内皮細胞移植を施行した水疱性角膜症患者を対象とし、移植前と移植後4週・12週に実施した血液生化学検査および移植前と移植後2日・1週・2週・4週・8週・12週に実施した細隙灯顕微鏡検査等の眼科検査の結果について検討を行った。

その結果、全ての症例において、従来の角膜移植と同次元の有害事象 (過剰な前眼部炎症、眼感染症、局所投与薬による薬剤アレルギー、全身投与薬による薬剤アレルギー・肝障害・腎障害) も、細胞移植療法に起因する有害事象 (前房内における大量の細胞の存在による拒絶反応) は見られず、本治療法は従来の治療法と比較して、同程度の安全性を有すると考えられた

②現在開発中である、水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞移植治療の予後は、移植細胞の機能のみならず宿主の環境とその応答に左右される。そこで、今回、培養ヒト角膜内皮細胞移植を施行した水疱性角膜症患者から、移植前と移植2日後、1・2週間後、1・3・6ヶ月後の血清を、培養ヒト角膜内皮細胞移植および従来型の角膜内皮移植術の手術時に水疱性角膜症患者から前房水を採取し、検体中の48種類のサイトカインをBio-Plex® マルチプレックスシステムを用いて定量を行った。その結果、水疱性角膜症

患者の術前の血清におけるIL-12, IL-17, IP-10, G-CSF, MIP-1 $\beta$ , RANTES, PDGF-bb, VEGFの濃度は正常者血清に比して高いことがわかった。培養ヒト角膜内皮細胞の培養上清中のサイトカインと水疱性角膜症患者血清中のサイトカインプロファイルとは全く異なっており、相転移した培養ヒト角膜内皮細胞の培養上清と水疱性角膜症の患者前房水の双方において細胞老化関連分泌現象 (Senescence Associated Secretory Phenotype: SASP) に関連するIL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, GM-CSFの濃度が上昇していた。前房水中のサイトカインプロファイルは多様で、GM-CSFのみが高い群、GM-CSFとMIP-1 $\beta$ が高い群、SASP (MCP-1, IL-6, IL-8) が高い群に大別された。

今回、水疱性角膜症患者の前房水のサイトカインプロファイルは多様で、SASP関連サイトカインを多く含むことが明らかとなり、ドナー組織・細胞の特性と前房内局所環境の特性の双方を明らかにすることは、角膜移植医療の予後を規定する因子の解明に繋がると考えられた。

③開発中である培養角膜内皮細胞移植を一般化するにあたり、アロに対する拒絶反応がいかなる条件で発症しやすいかなどの検討が必要である。そこで今回、マウスアロ内皮細胞移植モデルを作成し、アロ内皮細胞に対してアロ感作するかどうか、アロに対する免疫寛容を誘導可能かどうか、検討を行った。C57BL/6マウスから採取した角膜内皮細胞 (mCEC) を $1 \times 10^4$ 個、もしくは脾細胞を無処置BALB/cマウスへ皮下、もしくは前房注入し、B6に対する遅延型過敏反応 (DTH) とACAID誘導を検討した。また、BALB/cマウスの角膜中央2mmに液体窒素クライオ法を用いて内皮細胞脱落を行い、mCEC前房注入後1週間のB6に対するDTHとACAID誘導を検討し、さらにPKH標識したmCECを前房内に注入し、角膜厚評価と組織標本による細胞生着とを評価した。

その結果、アロ角膜内皮細胞は、皮下に入れるとアロに対する遅延型過敏反応を誘導し、アロ免疫原性があることが明らかとなった。さらに、PKHで標識されたドナー由来内皮細胞が移植後少なくとも1週間以上、BALB/c内皮面に生着しており、有意に早期に角膜厚が改善することが確認された。また、前房内に注入したアロ角膜内皮細胞によって遅延型過敏反応は誘導出来なかった。正常眼にアロ内皮細胞を注入した際には、アロ脾細胞を注入した際と同様に、アロに対するACAIDを誘導しており、遅延型過敏反応は陰性となった。本細胞移植モデルでは冷凍凝固による炎症があるため、ACAID誘導はできない。冷凍凝固眼に細胞移植を行うと、アロ脾細胞では遅延型過敏応答を誘導したが、内皮細胞注入ではアロ免疫応答を誘導できなかった。つまり、培養角膜内皮細胞移植は免疫応答を誘導しにくい移植であり、安全性の高い移植であると考えられた。今後、MHC適合・セミ適合条件においても同様の検討を行い、さらに人における安全性を証明予定である。

④角膜内皮治療薬であるRhoキナーゼ阻害剤の企業治験の実現を目標とした取り組みを継続しているが、本年度は、本治療薬の対象疾患であるフックス角膜内皮ジストロフィ (FCD) の病態メカニズムについて検討を行った。今回、FCD患者由来のTGF- $\beta$ シグナルが、疾患モデル細胞において亢進していることを見出した。また、TGF- $\beta$ の刺激により、疾患モデ

ル細胞がフィブロネクチンや1型コラーゲンなどの細胞外マトリックスを大量に産生し、これらが角膜内皮基底膜に沈着することが判明した。さらに、大量に産生された細胞外マトリックスの一部は、**unfolded protein**となり小胞体ストレスを誘導することを示した。

これまでほぼ明らかでなかったFCDの病態メカニズムが解明され、今後、TGF- $\beta$ シグナルがFCDの治療ターゲットとなりうる可能性が考えられた。

### 【視機能と全身】

①我々は独自に開発した高速瞬目解析装置を用いて、パーキンソン病（PD）患者の瞬目を非侵襲的に解析することで、パーキンソン病を感度 76%、特異度 78%で診断する方法を開発した。今回は、同様の瞬目高速解析装置を用いて、病期の異なるパーキンソン病（PD）患者 220 名を対象として 40 秒間ずつ両眼の瞬目測定を行い自発性瞬目について検討した。病期の内訳は Hoehn & Yahr 分類（以下 HY 分類）で、I 度 25 名、II 度 61 名、III 度 92 名、IV 度および V 度 42 名であった。全症例での平均瞬目回数は 21.7 回/分であり、病期によって有意差を認めなかった。閉瞼時における上眼瞼移動距離の平均は、I 度と IV 度および V 度、II 度と IV 度および V 度の間で有意差を認めた。また閉開瞼時の平均最大速度は、I 度と IV 度および V 度、II 度と IV 度および V 度の間で有意差を認めた。

これらの結果から、PD 患者では病期によって瞬目回数の有意差を認めなかったが、上眼瞼移動距離と最大速度では各群間で有意差を認めた。高速瞬目解析装置による自発性瞬目解析は、PD 患者の病期の鑑別に応用できる可能性があると考えられた。

②視機能とフレイルとの関連について検討することを目的に、当研究に同意した患者【140 例 280 眼（健剛群 113 例、フレイル群 27 例）、年齢 74.5 $\pm$ 5.8 歳】を対象として、視機能検査【視力検査、眼圧検査、眼底検査、眼底写真撮影、光干渉断層計を用いた Ganglion Cell Complex (GCC)厚計測】を行った。

その結果、フレイル群は健剛群と比較して有意に、遠見矯正視力は悪く（左右眼で値が良い方の眼での検討）、黄斑部直径 9mm 円内の平均 GCC 厚が薄い（左右眼で平均 GCC 厚が厚い方の眼での検討）ことがわかった。このことから、健剛群と比較してフレイル群では視機能が有意に低下していることがわかり、フレイルが視機能との関連が示唆された。

### （倫理面への配慮）

本研究のうちヒト対象研究では、実施にあたって各施設の倫理委員会、IRB等の承諾を受けるうえで、倫理面、安全面へ配慮し、倫理や法令を遵守し研究を行う。

本研究については、文書により十分な説明を行った上で、解析による個人情報を守秘することを明らかにし、研究への参加について被験者から文書により同意を得る。文書の内容、本疾患や治療等について、被験者が質問できる機会を設け、質問には十分に答える。同意書に署名した後でも本研究への参加を拒否することができることを明確にする。本研究への参加は被験者の自由意思により決定されるものであり不参加による不利

益がないことを説明する。被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力がない場合は、代諾者の同意を得ることとする。

ゲノム配列情報を扱う研究では、ヘルシンキ宣言の精神とヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、各施設の倫理委員会、IRB等の承認を得たうえで、専用暗号化コンピュータによる検体の暗号化や、実験者とは第三者的立場の個人情報管理者による管理、連結可能匿名化など個人情報の漏洩防止に細心の注意を払う。情報の開示、検体の破棄等についても、提供者の利益を損なわぬよう上記倫理指針に従い、適正、厳格に対処する。

実験動物を用いる研究では必要最小限の実験量にとどめ、十分な疼痛コントロールを行い、侵襲を必要最小限に留めるなど、実験動物に不必要な苦痛を与えぬよう留意する。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ueno M, Asada K, Toda M, Schlötzer-Schrehardt U, Nagata K, Montoya M, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. Gene signature-based development of ELISA assays for reproducible qualification of cultured human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 57, 10, 4295-4305, 2016
- 2) Hamuro J, Ueno M, Toda M, Sotozono C, Montoya M, Kinoshita S. Cultured human corneal endothelial cell aneuploidy dependence on the presence of heterogeneous subpopulations with distinct differentiation phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57, 10, 4385-92, 2016
- 3) Ueno M, Asada K, Toda M, Nagata K, Sotozono C, Kosaka N, Ochiya T, Kinoshita S, Hamuro J. Concomitant Evaluation of a Panel of Exosome Proteins and MiRs for Qualification of Cultured Human Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57, 10, 4393-4402, 2016
- 4) Hamuro J, Ueno M, Asada K, Toda M, Montoya M, Sotozono C, Kinoshita S. Metabolic Plasticity in Cell State Homeostasis and Differentiation of Cultured Human Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57, 10, 4452-4463, 2016
- 5) Yamada J, Ueno M, Toda M, Shinomiya K, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. Allogeneic Sensitization and Tolerance Induction After Corneal Endothelial Cell Transplantation in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57, 11, 4572-80, 2016
- 6) Toda M, Ueno M, Yamada J, Hiraga A, Tanaka H, Schlötzer-Schrehardt U, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. The Different Binding Properties of Cultured Human

- Corneal Endothelial Cell Subpopulations to Descemet's Membrane Components. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57, 11, 4599-605, 2016
- 7) Hamuro J, Toda M, Asada K, Hiraga A, Schlötzer-Schrehardt U, Montoya M, Sotozono C, Ueno M, Kinoshita S. Cell Homogeneity Indispensable for Regenerative Medicine by Cultured Human Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57, 11, 4749-61, 2016
- 8) Ueno M, Asada K, Toda M, Hiraga A, Montoya M, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. MicroRNA Profiles Qualify Phenotypic Features of Cultured Human Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57, 13, 5509-5517, 2016
- 9) Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, Kitano J, Nakano S, Tsujimoto Y, Nakamura S, Ueno M, Hagiya M, Hamuro J, Matsuyama A, Suzuki S, Shiina T, Kinoshita S, Koizumi N. Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep*, 2016, 6, 26113, 2016
- 10) Aung T, Tashiro K, et al., Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci. *Nat. Genet.*, 2017 in press.
- 11) Takagaki M, Kinoshita M, Nishino K, Nakano M, Adachi H, Ueno M, Kitamura M, Fujimoto Y, Tashiro K, Tomita Y, Imamura F, Yoshimine T. Downregulation of EGFR in a metastatic brain lesion of EGFR-mutated non-small cell lung cancer using a tyrosine kinase inhibitor: A case report. *Oncol. Lett.*, 13: 2085-2088, 2017.
- 12) Omi N, Tokuda Y, Ikeda Y, Ueno M, Mori K, Sotozono C, Kinoshita S, Nakano M, Tashiro K. Efficient and reliable establishment of lymphoblastoid cell lines by Epstein-Barr virus transformation from a limited amount of peripheral blood. *Sci. Rep.*, 7: 43833, 2017.
- 13) Mori K, Nakano M, Tokuda Y, Ikeda Y, Ueno M, Sotozono C, Kinoshita S, Tashiro K. Stronger association of CDKN2B-AS1 variants in female normal-tension glaucoma patients in a Japanese population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 57: 6416-6417, 2016.
- 14) 田代啓. 緑内障の先制医療 -その夢とハードル-, *あたらしい眼科*, 33: 491-495, 2016.
- 15) Yamada J, Ueno M, Toda M, Shinomiya K, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. Allogeneic sensitization and tolerance induction after corneal endothelial cell transplantation in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 57(11):4572-80, 2016
- 16) Toda M, Ueno M, Yamada J, Hiraga A, Tanaka H, Schlotzer-Schrehardt U, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. The different binding properties of cultured human corneal endothelial cell subpopulations to descemet's membrane components. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 57(11):4599-605, 2016
- 17) Yamawaki T, Ito E, Mukai A, Ueno M, Yamada J, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro

- J. The Ingenious Interactions Between Macrophages and Functionally Plastic Retinal Pigment Epithelium Cells.. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 57(14):5945-53, 2016.
- 18) Kominami T, Ueno S, Okado S, Nakanishi A, Kondo M, Terasaki H. Contributions of second- and third-order retinal neurons to cone electroretinograms after loss of rod function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(3):1417-1424.
- 19) Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, Ueno S, Chang-Hua P, Ito Y, Terasaki H. Short-term focal macular electroretinogram of eyes treated by aflibercept & photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(3):449-455.
- 20) Takayama K, Kaneko H, Ueno S, Maruko R, Piao CH, Yasuda S, Kawano K, Ito Y, Terasaki H. Evaluation of short-term outcomes of intravitreal aflibercept injections for age-related macular degeneration using focal macular electroretinography. *Retina.* 2017;37(3):553-560.
- 21) Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, Ueno S, Chang-Hua P, Ito Y, Terasaki H. Short-term focal macular electroretinogram of eyes treated by aflibercept & photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(3):449-455.
- 22) Takayama K, Kaneko H, Sugita T, Maruko R, Hattori K, Ra E, Kawano K, Kataoka K, Ito Y, Terasaki H. One-year outcomes of 1 + pro re nata versus 3 + pro re nata intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2017;237(2):105-110.
- 23) Fukami M, Iwase T, Yamamoto K, Kaneko H, Yasuda S, Terasaki H. Changes in retinal microcirculation after intravitreal ranibizumab injection in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(2):1246-1255.
- 24) Tsunekawa T, Kaneko H, Takayama K, Hwang SJ, Oishi A, Nagasaka Y, Ye F, Iwase T, Nonobe N, Ueno S, Ito Y, Yasuda S, Matsuura T, Shimizu H, Suzumura A, Kataoka K, Terasaki H. Correlation between miR-148 expression in vitreous and severity of rhegmatogenous retinal detachment. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3427319.
- 25) Kamei M, Terasaki H, Yoshimura N, Shiraga F, Ogura Y, Grotzfeld AS, Pilz S, Ishibashi T. Short-term efficacy and safety of ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion in Japanese patients. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):e29-e35.
- 26) Takayama K, Kaneko H, Kachi S, Ra E, Ito Y, Terasaki H. High-dose intravenous pulse steroid therapy for optic disc swelling and subretinal fluid in non-arteritic

- anterior ischemic optic neuropathy. *Nagoya J Med Sci.* 2017;79(1):103-108.
- 27) Takayama K, Ito Y, Kaneko H, Kataoka K, Sugita T, Maruko R, Hattori K, Ra E, Haga F, Terasaki H. Comparison of indocyanine green angiography and optical coherence tomographic angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond).* 2017;31(1):45-52.
- 28) Ogura Y, Shiraga F, Terasaki H, Ohji M, Ishida S, Sakamoto T, Hirakata A, Ishibashi T. Clinical practice pattern in management of diabetic macular edema in Japan: survey results of Japanese retinal specialists. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61(1):43-50.
- 29) Ueno S, Nakanishi A, Kominami T, Ito Y, Hayashi T, Yoshitake K, Kawamura Y, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. In vivo imaging of a cone mosaic in a patient with achromatopsia associated with a GNAT2 variant. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61(1):92-98.
- 30) Kaneko H, Asami T, Sugita T, Tsunekawa T, Matsuura T, Takayama K, Yamamoto K, Kachi S, Ito Y, Ueno S, Nonobe N, Kataoka K, Suzumura A, Iwase T, Terasaki H. Better visual outcome by intraocular lens ejection in geriatric patients with ruptured ocular injuries. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170094.
- 31) Nagasaka Y, Kaneko H, Ye F, Kachi S, Asami T, Kato S, Takayama K, Hwang SJ, Kataoka K, Shimizu H, Iwase T, Funahashi Y, Higuchi A, Senga T, Terasaki H. Role of caveolin-1 for blocking the epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):221-229.
- 32) Matsuura T, Takayama K, Kaneko H, Ye F, Fukukita H, Tsunekawa T, Kataoka K, Hwang SJ, Nagasaka Y, Ito Y, Terasaki H. Nutritional supplementation inhibits the increase in serum malondialdehyde in patients with wet age-related macular degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9548767.
- 33) Okumura Y, Takai Y, Yasuda S, Terasaki H. Bilateral lacrimal caruncle lesions. *Nagoya J Med Sci.* 2017;79(1):85-90.
- 34) Kenmochi J, Ito Y, Terasaki H. Changes of outer retinal thickness with increasing age in normal fellow eyes of patients with unilateral age-related macular degeneration. *Retina.* 2017;37(1):47-52.
- 35) Yamamoto K, Iwase T, Terasaki H. Long-term changes in intraocular pressure after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment, epi-retinal membrane, or macular hole. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167303.
- 36) Iwase T, Kobayashi M, Yamamoto K, Yanagida K, Ra E, Terasaki H. Changes in blood flow on optic nerve head after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(14):6223-6233.
- 37) Momozawa Y, Akiyama M, Kamatani Y, Arakawa S, Yasuda M, Yoshida S, Oshima Y,

- Mori R, Tanaka K, Mori K, Inoue S, Terasaki H, Yasuma T, Honda S, Miki A, Inoue M, Fujisawa K, Takahashi K, Yasukawa T, Yanagi Y, Kadonosono K, Sonoda KH, Ishibashi T, Takahashi A, Kubo M. Low-frequency coding variants in CETP and CFB are associated with susceptibility of exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2016;25(22):5027-5034.
- 38) Iwase T, Ra E, Asami T, Yamamoto K, Kaneko H, Terasaki H. Pyramidal-shaped residual subretinal fluid at fovea after intravitreal injection of perfluoro-n-octane in eyes with fovea-off rhegmatogenous retinal detachment. *Retina.* 2016;36(11):e108-e110.
- 39) Iwase T, Yamamoto K, Kobayashi M, Ra E, Murotani K, Terasaki H. What ocular and systemic variables affect choroidal circulation in healthy eyes. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(43):e5102.
- 40) Asami T, Kaneko H, Miyake K, Ota I, Miyake G, Kato S, Yasuda S, Iwase T, Ito Y, Terasaki H. An endovascular cannulation needle with an internal wire for the fragmentation of thrombi in retinal vein occlusion. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(5):9.
- 41) Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, Kimoto R, Hwang SJ, Ye F, Nagasaka Y, Tsunekawa T, Matsuura T, Nonobe N, Ito Y, Terasaki H. Nuclear factor (erythroid-derived)-related factor 2-associated retinal pigment epithelial cell protection under blue light-induced oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8694641.
- 42) Takayama K, Ito Y, Kaneko H, Nagasaka Y, Tsunekawa T, Sugita T, Terasaki H. Cross-sectional pupillographic evaluation of relative afferent pupillary defect in age-related macular degeneration. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(39):e4978.
- 43) Nagasaka Y, Ito Y, Ueno S, Terasaki H. Increased aqueous flare is associated with thickening of inner retinal layers in eyes with retinitis pigmentosa. *Sci Rep.* 2016; 6:33921.
- 44) Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Holz FG. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2376-2385.
- 45) Fujinami K, Kameya S, Kikuchi S, Ueno S, Kondo M, Hayashi T, Shinoda K, Machida S, Kuniyoshi K, Kawamura Y, Akahori M, Yoshitake K, Katagiri S, Nakanishi A, Sakuramoto H, Ozawa Y, Tsubota K, Yamaki K, Mizota A, Terasaki H, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K. Novel RP1L1 variants and genotype-photoreceptor microstructural phenotype associations in cohort of Japanese patients with occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):4837-4846.
- 46) Asami T, Terasaki H, Ito Y, Sugita T, Kaneko H, Nishiyama J, Namiki H, Kobayashi

- M, Nishizawa N. Development of a fiber-optic optical coherence tomography probe for intraocular use. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT568-74.
- 47) Iwase T, Yamamoto K, Yanagida K, Kobayashi M, Ra E, Murotani K, Terasaki H. Change in refraction after lens-sparing vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment and epiretinal membrane. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(32):e4317.
- 48) Hasegawa T, Muraoka Y, Ikeda HO, Tsuruyama T, Kondo M, Terasaki H, Kakizuka A, Yoshimura N. Neuroprotective efficacies by KUS121, a VCP modulator, on animal models of retinal degeneration. *Sci Rep.* 2016;6:31184.
- 49) Wang C, Hosono K, Kachi S, Suto K, Nakamura M, Terasaki H, Miyake Y, Hotta Y, Minoshima S. Novel OPN1LW/OPN1MW deletion mutations in 2 Japanese families with blue cone monochromacy. *Hum Genome Var.* 2016;3:16011.
- 50) Takayama K, Kaneko H, Hwang SJ, Ye F, Higuchi A, Tsunekawa T, Matsuura T, Iwase T, Asami T, Ito Y, Ueno S, Yasuda S, Nonobe N, Terasaki H. Increased ocular levels of microRNA-148a in cases of retinal detachment promote epithelial-mesenchymal transition. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(6):2699-2705.
- 51) Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, Katagiri S, Kominami T, Ito Y, Gekka T, Masuda Y, Tsuneoka H, Shinoda K, Hirakata A, Inoue M, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. Clinical and genetic findings of autosomal recessive bestrophinopathy in Japanese cohort. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:86-94.
- 52) Pfeiffer RL, Marc RE, Kondo M, Terasaki H, Jones BW. Müller cell metabolic chaos during retinal degeneration. *Exp Eye Res.* 2016;150:62-70.
- 53) Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Kakutani K, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N: Effect of the Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) on Corneal Endothelial Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 57(3):1284-1292.
- 54) Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, Kitano J, Nakano S, Tsujimoto Y, Nakamura S, Ueno M, Hagiya M, Hamuro J, Matsuyama A, Suzuki S, Shiina T, Kinoshita S, Koizumi N: Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep.* 2016;6:26113. 2016.
- 55) Okumura N, Kakutani K, Inoue R, Matsumoto D, Shimada T, Nakahara M, Kiyonagi Y, Itoh T, Koizumi N: Generation and Feasibility Assessment of a New Vehicle for Cell-Based Therapy for Treating Corneal Endothelial Dysfunction. *PLoS ONE.* 11(6): e0158427. doi:10.1371/journal.pone.0158427. 2016.
- 56) Tanaka H, Okumura N, Koizumi N, Sotozono C, Sumii Y, Kinoshita S: Panoramic view of human corneal endothelial cell layer observed by a prototype slit-scanning wide-field contact specular microscope. *Br J Ophthalmol.* doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308893. 2016. 8.

- 57) Okumura N, Kinoshita S, Koizumi N: The Role of Rho kinase Inhibitors in Corneal Endothelial Dysfunction. *Curr Pharm Des.* 2016 Dec 5.
- 58) Okumura N, Fujii K, Kagami K, Nakahara M, Kitahara M, Kinoshita S, Koizumi N: Activation of the Rho/Rho Kinase Signaling Pathway Is Involved in Cell Death of Corneal Endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* December 2016, Vol.57, 6843-6851.
- 59) Koudouna E, Okumura N, Okazaki Y, Nakano S, Inoue R, Fullwood N, Hori J, Kinoshita S, Koizumi N: Immune Cells on the Corneal Endothelium of an Allogeneic Corneal Transplantation Rabbit Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* January 2017, Vol.58, 242-251.
- 60) Kusakabe A, Okumura N, Wakimasu K, Kayukawa K, Kondo M, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S, Mori K: Effect of Trabeculotomy on Corneal Endothelial Cell Loss in Cases of After Penetrating-Keratoplasty Glaucoma. *Cornea.* 2017 Mar;36(3):317-321.
- 61) Akhbanbetova A, Nakano S, Littlechild SL, Young RD, Zvirgzdina M, Fullwood NJ, Weston I, Weston P, Kinoshita S, Okumura N, Koizumi N, Quantock AJ: A surgical cryoprobe for targeted transcorneal freezing and endothelial cell removal. *Journal of Ophthalmology.* 2017; in press.

## 2. 学会発表

- 1) 日野智之、森和彦、池田陽子、上野盛夫、丸山悠子、今井浩二郎、木下茂、外園千恵。フレイルとハンフリー視野検査における信頼性指標との関連の検討 第28回日本緑内障学会、広島、2017.9.29.
- 2) 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
- 3) Kinoshita S. Friedenwald Lecture: Medical science and future realities in corneal regenerative medicine. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-04
- 4) Kinoshita S. Corneal endothelium in health and disease. ACS Foundation Visiting Professorship, VNIO, Hanoi, Vietnam, 2016-06-15
- 5) Kinoshita S. Paradigm shift of surgical treatment of devastating corneal diseases. Ultramodern concepts in ophthalmology. 2nd Chulalongkorn Eye Center - KPUM Joint Meeting, Bangkok, Thailand, 2016-08-23
- 6) Kinoshita S. Keynote Lecture: Medical science and clinical research in corneal regenerative medicine. EVER2016, Nice, France, 2016-10-06
- 7) Kinoshita S. Plenary session: The future of endothelial keratoplasty. 2016 PAO Congress, Manila, Philippines, 2016-11-25

- 8) Kinoshita S. Corneal endothelium in health and disease, Cornea day. Israel Ophthalmological Society Conference 2016, Tel Aviv, Israel, 2016-05-31
- 9) Kinoshita S. Divergence between medical breakthroughs in corneal endothelial treatment and applied clinical practice. ARVO Mini-Symposium; Corneal Regeneration, ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, 2016-05-02
- 10) Kinoshita S. The clinical research on corneal endothelial cell injection therapy. Focus Session 2; Clinical Translational Research, 7th EuCornea Congress, Copenhagen, Denmark, 2016-09-09
- 11) Kinoshita S. Clinical Research Symposia; Stem Cells and the Eye, Endothelial Stem Cells. ESCRS 2016 (34th Congress of ESCRS) Copenhagen, Denmark, 2016-09-10
- 12) Kinoshita S. Scientific evidence on cultured human corneal endothelial cell-injection therapy. 22nd Biennial Meeting of ISER, Tokyo, Japan, 2016-09-28
- 13) Kinoshita S, Kruse FE, Mehta JS, Jurkunas U, Inatomi T. Instruction course, Diagnosis and management of corneal endothelial diseases. AAO 2016, Chicago, USA, 2016-10-16
- 14) Kinoshita S. Restoring and renewing the endothelium, AAO-APAO Symposium; Corneal endothelial disease; Current surgical treatment and the future of endothelial cell Stimulation and cultured substitute. AAO 2016, Chicago, USA, 2016-10-18
- 15) Kinoshita S. Cornea and external disease symposium, Corneal regenerative medicine. 2016 PAO Congress, Manila, Philippines, 2016-11-24
- 16) Kinoshita S. Symposium 13. The corneal endothelial cell puzzle. JCS Symposium-Regenerative Medicine of the Cornea. 5th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting, Seoul, Korea, 2016-12-10
- 17) Kinoshita S, Ueno M, Asada K, Toda M, Nagata K, Sotozono C, Kosaka N, Ochiya T, Hamuro J. Regulation of mitochondrial respiration under cell culture stress in human corneal endothelial cells. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-03
- 18) Kinoshita S, Ueno M, Asada K, Toda M, Nagata K, Sotozono C, Kosaka N, Ochiya T, Hamuro J. Regulation of mitochondrial respiration under cell culture stress in human corneal endothelial cells. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-03
- 19) Hamuro J, Ueno M, Asada K, Toda M, Montoya M, Sotozono C, Kinoshita S. Metabolic plasticity in the cell-state homeostasis and differentiation of cultured human corneal endothelial cells. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-03
- 20) 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 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-04
- 21) Asada K, Ueno M, Toda M, Hiraga A, Montoya M, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro

- J. The role of dysregulated expression of miRs in the pathogenesis of bullous keratopathy and Fuchs' endothelial corneal dystrophy. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-04
- 22) Tanaka H, Yamamoto A, Hamuro J, Sotozono C, Kinoshita S, Ueno M, Tanaka M. Quantifying the adhesion strength of human corneal endothelial cells in an in vitro model. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-04
- 23) Ueno M, Toda M, Hiraga A, Wakimasu K, Koizumi N, Okumura N, Asada K, Sotozono C, Hamuro J, Kinoshita S. Profiles of cytokines in the aqueous humor and serum of bullous keratopathy patients. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-04
- 24) Toda M, Ueno M, Hiraga A, Asada K, Montoya M, Sotozono C, Kinoshita S, Hamuro J. The cell homogeneity is indispensable for regenerative medicine by cultivated human corneal endothelial cells. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016-05-04
- 25) Ueno M, Asada K, Toda M, Nagata K, Sotozono C, Kosaka N, Ochiya T, Kinoshita S, Hamuro J. Concomitant evaluation of a panel of exosome proteins and miRs for qualification of cultured human corneal endothelial cells. ISEV2016 Annual Meeting, Rotterdam, Netherlands, 2016-05-05
- 26) 今井浩二郎, 上野盛夫, 萩屋道雄, 外園千恵, 羽室淳爾, 木下茂. 再生医療等安全性確保法により必要であった体制整備. 第120回日本眼科学会総会, 仙台, 2016-04-08
- 27) 上野盛夫, 戸田宗豊, 平賀朝子, 小泉範子, 奥村直毅, 浅田和子, 外園千恵, 羽室淳爾, 木下茂. 水疱性角膜症患者の血清中および前房水中サイトカインプロファイルの検討. 第120回日本眼科学会総会, 仙台, 2016-04-10
- 28) 戸田宗豊, 上野盛夫, 平賀朝子, 浅田和子, 外園千恵, 木下茂, 羽室淳爾. 培養ヒト角膜内皮細胞亜集団の特性解析. 第120回日本眼科学会総会, 仙台, 2016-04-10
- 29) 浅田和子, 上野盛夫, 戸田宗豊, 平賀朝子, 落合孝広, 外園千恵, 木下茂, 羽室淳爾. 角膜内皮細胞機能不全における epigenetic な細胞機能制御. 第120回日本眼科学会総会, 仙台, 2016-04-10
- 30) 羽室淳爾, 上野盛夫, 浅田和子, 戸田宗豊, 外園千恵, 木下茂. 角膜内皮細胞機能不全における epigenetic な細胞機能制御. 第120回日本眼科学会総会, 仙台, 2016-04-10
- 31) 上野盛夫. 培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化. 平成28年度京都府立医科大学再生医療シンポジウム, 京都, 2016-09-23
- 32) 足立博子, 富永洋之, 丸山悠子, 米田一仁, 丸山和一, 外園千恵, 木下茂, 中野正和, 田代啓. 新規生理的血管新生関連候補遺伝子が血管新生に与える影響の解析. 第6回4大学連携研究フォーラム, 京都 (2016年12月7日).
- 33) 足立博子, 徳田雄市, 中川紘子, 池田陽子, 上野盛夫, 外園千恵, 木下茂, 中野正和, 田代啓. 日本人 Fuchs endothelial dystrophy 患者におけるゲノムワイド関連解析, 第39回日

本分子生物学会年会, 横浜, 2016.11.30-12.2

34) Nakano M, Adachi H, Tokuda Y, Nakagawa H, Ikeda Y, Ueno M, Sotozono C, Kinoshita S, Tashiro K. Genome-wide association study of Fuchs endothelial corneal dystrophy in a Japanese population. 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Vancouver, 2016.10.18-22

35) Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yamamoto Y, Maruyama Y, Yoshii K, Imai K, Sato R, Sato F, Nakano M, Yoshikawa H, Sotozono C, Tashiro K, Kinoshita S. Clinical phenotype association analysis factors for the risk allele of CDKN2B-AS1 variant in primary open-angle glaucoma patients and normal control subjects. 12th European Glaucoma Society Congress, Plague, 2016.6.19-22

36) Maruyama Y, Ikeda Y, Mori K, Sato R, Sato F, Yoshii K, Ueno M, Imai K, Yoshikawa H, Nakano M, Sotozono C, Tashiro K, Kinoshita S. Four-year evaluation of seasonal intraocular pressure variation in primary open-angle glaucoma patients post trabeculectomy. 12th European Glaucoma Society Congress, Plague, 2016.6.19-22

37) Sannohe C, Ikeda Y, Mori K, Yamada H, Tsuzaki S, Toyokawa C, Nara A, Ueno M, Nakano M, Yoshii K, Kinoshita S, Sotozono C, Tashiro K, Kinoshita S. Analysis of risk factors of female normal-tension glaucoma in the severity of visual field loss. 12th European Glaucoma Society Congress, Plague, 2016.6.19-22

38) Ogata K, Okumura N, Hayashi R, Nakahara M, Nakano M, Tashiro K, Kinoshita S, Schloetzer-Schrehardt U, Tourtas T, Kruse FE, Koizumi N. Trinucleotide repeat expansion and TCF4 gene expression in Fuchs endothelial corneal dystrophy. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Seattle, 2015.5.1-5

39) 池田陽子、森和彦、上野盛夫、山本雄士、丸山悠子、吉井健悟、今井浩二郎、佐藤隆一、佐藤史子、中野正和、田代啓、木下茂、外園千恵. 広義原発開放隅角緑内障における CDKN2B-AS1 のリスクアレルとフェノタイプの解析. 第120回日本眼科学会, 山形, 2016.4.7-10

40) Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yamamoto Y, Yoshii K, Imai K, Maruyama Y, Sato R, Sato F, Nakano M, Tashiro K, Kinoshita S, Sotozono C. Association analysis between the clinical factors of primary open-angle glaucoma and the risk allele of CDKN2B-AS1 variant. 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.3-7

41) 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. 88th Annual meeting of the ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology). Seattle. WA. U.S.A. 2016.5.4

42) 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. 88th Annual meeting of the ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology). Seattle. WA. U.S.A. 2016.5.1
- 43) 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
- 44) 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. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.1
- 45) 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. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.1
- 46) 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 2016 USA, Seattle 2016.5.1
- 47) 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. (Paper) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.1
- 48) 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. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.3
- 49) Nagai N, Izumida Y, Kaji H, Nishizawa M, Katsuyama A, Yamada S, Nakazawa T, Kondo M, Terasaki H, Mashima Y, Abe T. Protective effects of sustained unoprostone release device in Rhodopsin Pro347Leu transgenic rabbits. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.3
- 50) Iwase T, Yamamoto K, Kobayasi M, Terasaki H. Relationship between choroidal circulation and ocular and systemic variables in healthy eyes. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.4
- 51) Nakanishi A, Ueno S, Kominami T, Ito Y, Hayashi T, Katagiri S, Iwata T, Terasaki. Diminished density of cone photoreceptors in fovea of eyes with autosomal recessive bestrophinopathy. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.4
- 52) Shirai H, Mandai M, Kinoshita M, Onoe H, Matsushita K, Kuahara A, Yamasaki S, Terasaki H, Sasai Y, Takahashi M. Transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived retinal tissue in primate models of retinal degeneration with perimetric

- analysis. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.4
- 53) 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
- 54) Nagasaka Y, Kaneko H, Ye F, Takayama K, Terasaki H. The importance of Caveolin-1 in the eyes with proliferative vitreoretinopathy. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.4
- 55) Kominami T, Ueno S, Nakanishi A, Kominami A, Kondo M, Furukawa T, Terasaki H. Temporal properties of cone ERGs of Pikachurin null mutant mouse. (Poster) ARVO 2016 USA, Seattle 2016.5.5
- 56) 奥村直毅、北原美優、橋本佳佑、Theofilos Tourtas、Ursula Schlötzer-Schrehardt、Friedrich E. Kruse、小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィにおける変性タンパク質と小胞体ストレス応答. 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.4.10.
- 57) Okumura N, Hashimoto K, Kitahara M, Nakahara M, Kinoshita S, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Koizumi N: Unfolded protein accumulation induced endoplasmic reticulum stress of corneal endothelial cells in Fuchs endothelial corneal dystrophy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.3.
- 58) Ogata K, Okumura N, Hayashi R, Nakahara M, Nakano M, Tashiro K, Kinoshita S, Schlötzer-Schrehardt U, Tourtas T, Kruse F, Koizumi N: Trinucleotide repeat expansion and TCF4 gene expression in Fuchs endothelial corneal dystrophy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.3.
- 59) Koizumi N, Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Nakano S, Suganami H, Fullwood N, Nakagawa H, Kinoshita S: Effect of rho-associated kinase inhibitor eye drop (ripasudil) on morphology of corneal endothelial cells in humans and rabbits. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
- 60) Hongo A, Okumura N, Nakahara M, Koizumi N: The effect of p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor on cell density and phenotype of cultivated human corneal endothelial cells. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
- 61) Onishi T, Okumura N, Kusakabe A, Kitahara M, Hashimoto K, Nakahara M, Ueda E, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Koizumi N: p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor suppresses apoptosis in a Fuchs endothelial corneal dystrophy cellular model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.
- 62) Shimada T, Okumura N, Inoue R, Okazaki Y, Nakano S, Kinoshita S, Koizumi N:

Effect of the rho-associated kinase inhibitor eye drop ripasudil on corneal endothelial wound healing in a rabbit corneal endothelial damage model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, USA, 2016.5.4.

63) 大西貴子、奥村直毅、日下部綾香、北原美優、橋本佳祐、中原マキ子、上田江美、Ursula Schlötzer-Schrehardt、Friedrich E. Kruse、小泉範子: フックス角膜内皮ジストロフィにおける p38 MAPK 阻害剤のアポトーシス抑制効果の検討. 第 37 回日本炎症・再生医学会, 京都, 2016.6.10.

64) 島田知輝、奥村直毅、Elena Koudouna、井上亮太、岡崎友吾、木下茂、小泉範子: ウサギ角膜移植モデルを用いたドナー角膜内皮における免疫細胞の存在の検討. 第 37 回日本炎症・再生医学会, 京都, 2016.6.10.

65) Okumura N: Translational Research for Corneal Endothelial Disease. Lecture in Cardiff University, Wales, UK, 2016.8.10.

66) Okumura N: Cell-based Therapy for Treating Corneal Endothelial Dysfunction. TERMIS-AP 2016 Annual Conference, Taipei, Taiwan, 2016.9.5.

67) Okumura N: Cell-based therapy for treating corneal endothelial dysfunction. The 11th Catholic International Stem Cell Symposium, Seoul, Korea, 2016.9.10.

68) 大家義則、奥村直毅、羽藤晋、平見恭彦: 再生医療ナナメヨミ. 第 70 回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.4.

69) Okumura N: Sustained Activation of Unfolded Protein Response Induces Cell Death in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. The 5th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society (ACS 2016), Seoul, Korea, 2016.12.9.

70) 奥村直毅: 角膜内皮障害におけるトランスレーショナルリサーチ. 第 153 回和歌山眼科学会. 和歌山, 2016.12.18.

71) 奥村直毅: 水疱性角膜症治療の低侵襲化～過去 10 年間の進化とそして未来～. 第 2 回 MIOS の会. 東京, 2017.1.28.

72) 本郷茜、奥村直毅、中原マキ子、小泉範子: ヒト角膜内皮細胞培養における p38 MAP キナーゼ阻害剤の細胞老化抑制の検討. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.16

73) 各務貴斗、奥村直毅、中原マキ子、小泉範子: 角膜内皮細胞の adherens junction における nectin-afadin 系の関与. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.16

74) 大西貴子、奥村直毅、橋本佳祐、小泉範子: Fuchs 角膜内皮ジストロフィの小胞体ストレスにおける p38 MAPK 経路の関与. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.16

75) 遠藤眞子、奥村直毅、小泉範子: 角膜内皮障害におけるカスパーゼ阻害剤の有効性の検討. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡,

2017.2.16

76) 林良祐、奥村直毅、尾形佳祐、中野正和、Theofilos Tourtas、Friedrich E. Kruse、Ursula Schlötzer-Schrehardt、小泉範子: フックス角膜内皮ジストロフィ患者角膜内皮における TCF4 遺伝子の発現量解析. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17

77) 奥田浩和、奥村直毅、北原美優、橋本佳祐、小泉範子: 角膜内皮における小胞体ストレス応答による細胞死. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17

78) 松本大輝、奥村直毅、岡崎友吾、島田知輝、小泉範子、外園千恵、木下茂、森和彦: 線維柱帯切除術が角膜内皮密度に与える影響. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17

79) 島田知輝、奥村直毅、Elena Koudouna、井上亮太、岡崎友吾、木下茂、小泉範子: 全層角膜移植後のドナー角膜内皮における免疫細胞の存在の検討. 角膜カンファレンス 2017 第 41 回日本角膜学会総会・第 33 回日本角膜移植学会, 福岡, 2017.2.17

80) 本郷茜、奥村直毅、中原マキ子、小泉範子: p38 MAP キナーゼ阻害剤の角膜内皮の細胞老化への影響. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017.3.7

81) 石田直也、奥村直毅、本郷茜、日和悟、小泉範子、廣安知之: 培養角膜内皮細胞の品質評価を目指した自動画像解析ソフトウェアの開発. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017.3.7

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし