

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09795

研究課題名（和文）高齢発症の因果律としての緑内障発症抵抗遺伝子の同定と動態解析

研究課題名（英文）Identification and kinetic analysis of glaucoma resistance gene with primary open angle glaucoma

研究代表者

池田 陽子（IKEDA, YOKO）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・客員講師

研究者番号：00433243

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、緑内障発症に抵抗する遺伝子を同定するため、緑内障群200例と正常維持群197例及び非緑内障維持群231症例（正常＋緑内障疑い含む）の2種類のゲノムワイド関連解析を実施し、各々13 SNPsと22 SNPsを同定した。そして共通して有意だった7 SNPsと各種臨床情報を用いて多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、ステップワイズ法変数選択にて3 SNPs/眼圧/VCDR/MD値による判別モデルを構築し、特に変数のうち1 SNPとVCDRが有意である事が解った。以上より正常維持バリエーションによる緑内障発症抵抗の診断モデルを構築し、現在Validation解析を実施中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「正常を長期に維持する緑内障発症抵抗遺伝子」に関わるバリエーションの同定ができれば、「緑内障を発症しない予測」が出来、緑内障疑いと診断された場合でのfollow upの適正期間を設定できる。またこれらのバリエーションの診断と検証のモデルを構築することで、緑内障発症予知の副項目診断として応用出来る。また迫り来る高齢化社会に先立っての緑内障の早期発見や先制医療の具体化に繋げて行くことができる

研究成果の概要（英文）：In order to identify the glaucoma resistance genes, we conducted two patterns of genome-wide association studies between 200 in primary open-angle glaucoma group and 197 in normal maintenance group or 231 in the non-glaucoma maintenance group (including normal + glaucoma suspect), and 13 and 22 SNPs were identified from each study. Thus, 7 SNPs with the significant in both studies were applied to multiple logistic regression analysis with several clinical parameters. After performing the stepwise variable selection, a discriminant model was constructed by using 3 SNPs, IOP (intraocular pressure), VCDR (vertical cup to disc ratio) and MD (mean deviation) values, especially the significant variables in 1 SNP and VCDR. As a result, we succeeded to construct the diagnosis model for glaucoma resistance by using normal maintenance variants, and the validation analysis for this model is currently underway.

研究分野：眼科、緑内障、遺伝子

キーワード：原発開放隅角緑内障 遺伝子 正常 遺伝子診断

1. 研究開始当初の背景

我々はさまざまな緑内障病型で発症に関わる遺伝子研究を、独自に、また国際コンソーシアムに参画して行ってきた。しかし緑内障発症の原因遺伝子は、*LOXL1*を除けば相対危険度は低いいため病態解明には至っておらず、その機能や臨床フェノタイプとの対応も十分に判明していない。そこで我々は加齢を含む環境因子全般に目を向けた。緑内障の発症危険因子としては様々な環境要因が存在するが、例えば網膜神経節細胞数は加齢により減少し、軸索や網膜神経節細胞にも障害を起こす眼圧上昇は、寒冷のほか、酸化ストレスにより線維柱帯機能障害や前房水の組成変化が起こり房水動態を悪化させることでも引き起こされる。これら環境要因に抵抗して組織秩序(ホメオスタシス)を維持させる遺伝子が存在すれば、同じ環境ストレス下でも緑内障が発症する/しないの説明の一端は可能であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、環境要因に抵抗することで緑内障を発症させない「緑内障発症抵抗遺伝子」の存在を想定し、その探索および同定を第一目的とする。これは、従来の緑内障発症に関わる遺伝子探索から発想を変えた独自の取組みである。また、それらの遺伝子と前眼部組織間の機能的ネットワーク構成の解析を行い、緑内障の病態解明の一端を担う発現制御機構を推定する。さらに、これらの研究で得られた知見を基に、緑内障発症抵抗遺伝子の情報を利用した発症予知診断技術の確立や、加齢に先立つ予防法、先制医療の具体化に繋げ、食、生活習慣、運動をつなぐ実効性のある医療に貢献することを最終的な目標とする。

3. 研究の方法

(1) まず、「緑内障発症抵抗遺伝子」の探索・同定を行うために、DNA アレイを用いた「ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide Association Study, GWAS)」を実施した。正常対照群としては、一度緑内障の精密スクリーニング検査を受けて非緑内障と判定されたボランティアの内、10年後に再度同様の検査を受けてもなお非緑内障と判定された、10年に渡り正常を維持した「緑内障発症抵抗群」を準備した。この集団からさらに、「正常のみの緑内障発症抵抗群」と、緑内障疑いを含む「非緑内障者による緑内障発症抵抗群」の2通りの集団を編成した。一方、緑内障群としては、緑内障外来の患者より緑内障発症抵抗群の平均年齢とマッチさせた広義原発開放隅角緑内障患者を選び、さらに初期視野異常(ハンフリー静的視野検査において悪い方の眼のMD値が-10dB以上)を持つ症例を選択して編成した。これらの症例のDNAより、アフィメトリクス社製DNAアレイ「SNP 6.0」によるジェノタイプングデータを準備し、「緑内障発症抵抗遺伝子」の探索工程として以下に示すA・Bの2種類の「Discovery解析」を行った。

GWAS-A: 「正常のみの緑内障発症抵抗群」対「緑内障群」によるGWAS

GWAS-B: 「非緑内障者による緑内障発症抵抗群」対「緑内障群」によるGWAS

(2) 次に、A及びBの2種類のGWASによるDiscovery解析より、「緑内障発症抵抗遺伝子」への関連が考えられるバリエーションを抽出し、遺伝子同定のための各種検討を実施した。バリエーションの抽出条件は、最新のゲノム情報に準拠した常染色体上のバリエーションより、Call rate 95%以上、マイナーアレル頻度1%以上、かつ、各緑内障発症抵抗群内でハーディーワインベルグ平衡の検定結果でP値が0.005%以上でフィルタリングを適用した。その後、GWAS研究の分野では世界中で最も一般的に用いられているゲノム解析プログラム「plink」で標準的な手法として実装

されている Allelic Chi-square test、Dominant gene Chi-square test、Recessive gene Chi-square test、Cochran-Armitage trend test、及び Genotypic Chi-square test の 5 種類の統計解析を行い、いずれかの検定で P 値が 0.0001 未満を示したバリエーションを抽出した。また、これらのバリエーションに関する再現性取得のために、70 歳以上で緑内障の精密検査を受け正常と判定された非緑内障群を対象に、イルミナ社製 DNA アレイ「Infinium Asian Screening Array(ASA)」を用いた「Validation 解析」を実施する。最終的には、Discovery 解析と Validation 解析に用いたデータを合わせたメタ解析を実施することで「緑内障発症抵抗遺伝子」の同定を図る。

(3) 「緑内障発症抵抗遺伝子」が明確に同定できた場合には、その遺伝子の機能と役割を推察するための発現解析を行い、遺伝子が明確でない場合には、取得したジェノタイプデータを基に発症診断モデルを構築することとした。発現解析としては、まず当該遺伝子が眼組織の何処に発現されるかを確認する。具体的には、酸化ストレスや房水動態に関わる線維柱帯、虹彩、前房水、網膜神経節細胞に関わる視神経及び網膜についての解析を試みる。緑内障群の眼組織については緑内障手術で得られた組織(線維柱帯/虹彩/毛様体/強膜/前房水など)を用い、また、緑内障発症抵抗群の正常眼については、アメリカアイバンクから購入した同様の眼組織により、当該遺伝子の発現を免疫組織化学染色やウエスタンブロッティングなどの手法を用いて調べる。一方、発症診断モデルに関しては、Discovery 解析で同定したバリエーションのリスクアレルを数値データに変換した上で、初回検査時の年齢/性別/眼圧/視神経乳頭垂直陥凹比/眼軸/MD 値の各種臨床データと組み合わせ、統計解析ソフト「R」を用いて多重ロジスティック回帰分析を行い、緑内障発症への抵抗性に関する判別モデルを構築することとする。

4. 研究成果

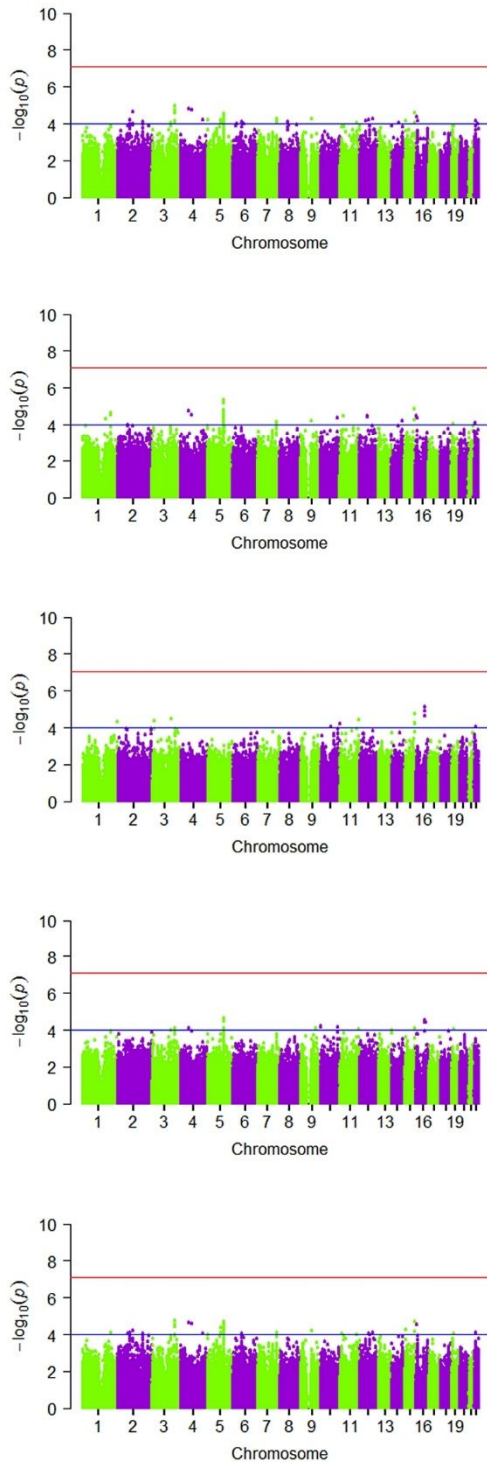
2020 年度に、10 年間正常を維持した非緑内障者による「緑内障発症抵抗群」240 例と、中期未満の視野異常の原発開放隅角緑内障症例からなる「緑内障群」201 例を用いた Discovery 解析の GWAS を実施した。その後、次年度に正常判定を受けた 70 歳以上のボランティアに対し、ASA を用いた Validation 解析をするための準備として、各種臨床情報の再整理及び DNA アレイによる取得済ジェノタイプデータの再検証を行った結果、解析品質向上のために Discovery 解析における GWAS をやり直す事にした。この際、ジェノタイプデータを基に血縁関係者を推定する「IBD/IBS 解析」により特定された近縁関係者を除外することにしたため、最終的に Discovery 解析は次の 2 種類の GWAS により行われた。

GWAS-A : 「正常のみの緑内障発症抵抗群」 197 例 対 「緑内障群」 200 例

GWAS-B : 「非緑内障者による緑内障発症抵抗群」 231 例 対 「緑内障群」 200 例

これらの GWAS を実施した結果、フィルタリング後のバリエーションは全て一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) であり、統計検定対象は GWAS-A で 650,870 SNPs、GWAS-B で 650,142 SNPs となった (図 1)。また、各々の GWAS で 5 種類の統計解析を行った結果、いずれかの統計検定で P 値が 0.0001 未満を示した緑内障発症抵抗関連バリエーションとして、GWAS-A では 98 SNPs、GWAS-B で 118 SNPs が同定された (表 1)。これらの内、Validation 解析を想定した ASA 搭載済み SNP を抽出したところ、GWAS-A からは 13 SNPs、GWAS-B からは 22 SNPs が厳選され、特に GWAS-A と GWAS-B の両方の GWAS に共通するものは計 27 SNPs であった。しかし、これらの同定した SNPs には遺伝子領域のエキソン上に位置する cSNP は無く、また「緑内障発症抵抗遺伝子」として明確に同定できる近傍遺伝子も無かったため、眼組織を用いた発現解析等は困難となった。

A



B

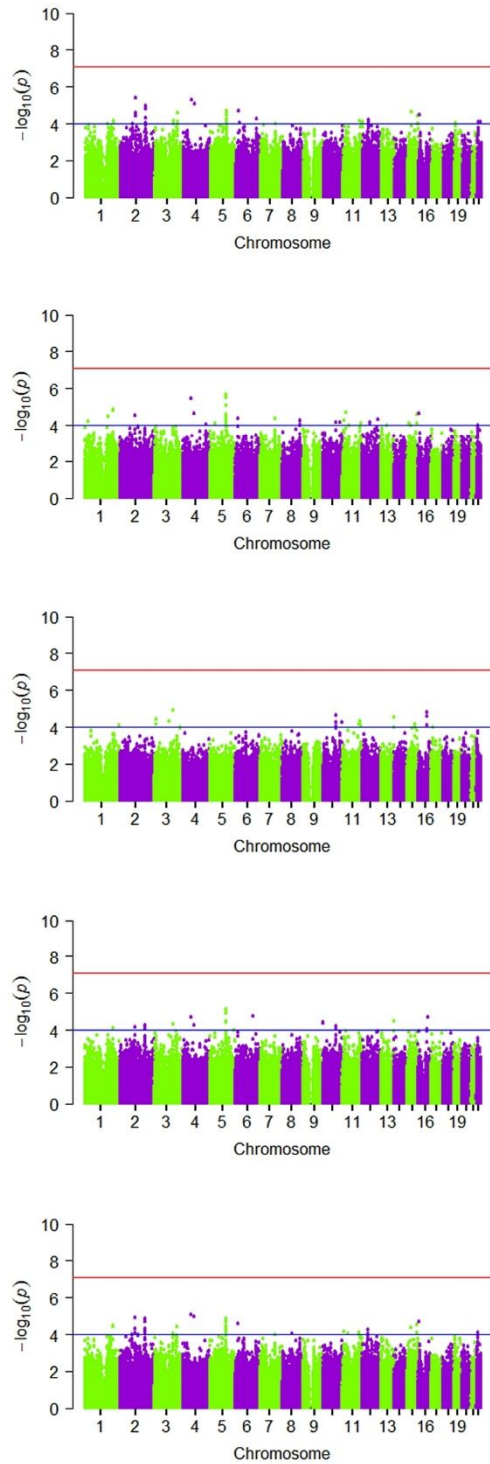


図1 . Discovery 解析における各 GWAS 結果のマンハッタンプロット

Discovery 解析において実施した (A) GWAS-A、及び (B) GWAS-B の結果より、マンハッタンプロットを作成し図示した。それぞれ上から「Allelic Chi-square test」、 「Dominant gene Chi-square test」、 「Recessive gene Chi-square test」、 「Cochran-Armitage trend test」、 及び 「Genotypic Chi-square test」の各検定結果を示し、各々の縦軸はそれらの P 値に対して負の常用対数をとった値である。また、横軸は常染色体の 1 番から 22 番まで、各染色体の 5' 末端側から 3' 末端側への方向に並べた位置情報を示し、各点がフィルタリング済の SNP を示す。なお、赤線は各 GWAS でボンフェローニ補正をした有意水準、青線は $P=0.0001$ の水準を示す。

表1 . Discovery 解析により同定された緑内障発症抵抗関連 SNPs の数

染色体番号 [†]	抽出条件下の全 SNPs		ASA 搭載 SNPs のみ		共通 SNPs
	GWAS-A	GWAS-B	GWAS-A	GWAS-B	
1	7	9	0	0	0
2	4	11	2	1	1
3	8	10	1	5	1
4	3	3	2	1	1
5	28	29	1	3	0
6	3	5	0	1	0
7	5	1	0	0	0
8	2	3	0	0	0
9	2	0	0	0	0
10	6	9	2	1	1
11	4	11	0	3	0
12	6	8	1	2	1
13	1	3	0	2	0
14	2	0	0	0	0
15	6	6	1	0	0
16	6	5	2	2	2
19	1	3	1	0	0
22	4	2	0	0	0
合計	98	118	13	21	7

[†] 17、18、20、21 番染色体上には当該条件に合致する SNPs は存在せず

そこで、GWAS-A・B 両方に有意であった 7 SNPs を、緑内障の発症に抵抗して正常維持に強く関わるものとして選抜し、発症診断モデルの構築を試みた。まず、これら 7 SNPs のジェノタイプデータと初回検査時の臨床データを用いて多重ロジスティック回帰分析し、その後診断に有用な項目をステップワイズ法による変数選択にて絞り込んだ。その結果、3 SNPs と眼圧、視神経乳頭垂直陥凹比、及び MD 値による判別モデルの構築に成功し、特にこれら変数のうち 1 つの SNP と、視神経乳頭垂直陥凹比が有意な項目であった。以上により、本研究の成果として当初の目的の 1 つであった、緑内障発症抵抗性を示す正常維持バリエーションを用いた発症診断モデルを構築することができた。また、このモデル構築を優先するために期間内に遂行できなかった Validation 解析については、現在進行中の ASA による取得済の大規模ジェノタイプデータの品質管理などを含め実施中である。

また、我々はボランティアによる緑内障スクリーニング検査を行った際に、その判定を正常、緑内障疑い、緑内障に分類するのみならず、正常を視神経乳頭形状の垂直陥凹比 (VCDR) をもとに N1、N2、N3 の 3 群に分類してきた。その分類方法は「N1 : (1) VCDR < 0.3; (2) no notching or nerve fiber layer defect; and (3) no undermining」、 「N2 : indicated 0.3 ≤ VCDR < 0.6 and conditions (2) and (3) of N1」、 「N3 : represented 0.3 ≤ VCDR < 0.6 with undermining and condition (2), or 0.6 ≤ VCDR < 0.7 and condition (2) of N1」である。本研究に関連して、初回の緑内障スクリーニング検査から 10

年後に再度同様の検査を実施できた 421 例のボランティアにおいて、正常の分類別に緑内障移行率を見たところ、N1 と N2 では 1.3 %、N3 では 3.9 %であり、一方緑内障疑い判定では 18.2 %であった。これらの結果より、10 年間正常を維持する症例を選択する方法としては、この正常者の分類も有用であることが解った。本研究の目的である正常維持の予測にも応用可能であり、10 年に及ぶ縦断的な研究が実現させた “非緑内障の正常者をさらに分類する” というこの新しいコンセプトについて、我々の論文が 2022 年に Journal of glaucoma 誌において掲載に至ったことは特記すべき成果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 IKEDA YOKO, MORI KAZUHIKO, UENO MORIO, YOSHII KENGO, NAKANO MASAKAZU, SATO RYUICHI, SATO FUMIKO, MARUYAMA YUKO, IMAI KOJIRO, OMI NATSUE, YAMAMOTO YUJI, YAMASAKI TOSHIHIDE, TASHIRO KEI, SOTOZONO CHIE, KINOSHITA SHIGERU	4. 巻 234
2. 論文標題 Seasonal Variation and Trend of Intraocular Pressure Decrease Over a 20-Year Period in Normal-Tension Glaucoma Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 235 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2021.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Yohei, Kiwaki Taichi, Sugiura Hiroki, Asano Shotaro, Murata Hiroshi, Fujino Yuri, Matsuura Masato, Miki Atsuya, Mori Kazuhiko, Ikeda Yoko, Kanamoto Takashi, Yamagami Junkichi, Inoue Kenji, Tanito Masaki, Yamanishi Kenji, Asaoka Ryo	4. 巻 10
2. 論文標題 Predicting 10-2 Visual Field From Optical Coherence Tomography in Glaucoma Using Deep Learning Corrected With 24-2/30-2 Visual Field	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 28 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.13.28	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Bell Katharina, Mori Kazuhiko(3/27), Ikeda Yoko(7), Nakano Masakazu(16), Ueno Morio(17), Kinoshita Shigeru(18), Tashiro Kei(19), Sotozono Chie(20)	4. 巻 129
2. 論文標題 Association of the CYP39A1 G204E Genetic Variant with Increased Risk of Glaucoma and Blindness in Patients with Exfoliation Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 406 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.opthta.2021.11.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 清水 美穂, 池田 陽子, 森 和彦, 上野 盛夫, 今泉 寛子, 吉井 健悟, 木下 茂, 外園 千恵	4. 巻 39
2. 論文標題 0.002%オミデネバグイソプロピル点眼液(エイベリス)の6カ月の眼圧下降効果と安全性の検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 105~111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omoto Takashi, Murata Hiroshi, Fujino Yuri, Matsuura Masato, Yamashita Takehiro, Miki Atsuya, Ikeda Yoko, Mori Kazuhiko, Tanito Masaki, Asaoka Ryo	4. 巻 -
2. 論文標題 Validating the usefulness of sectorwise regression of visual field in the central 10°	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2020-317391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chira-adisai Tanate, Mori Kazuhiko, Kobayashi Akane, Ueno Morio, Ikeda Yoko, Sotozono Chie, Kinoshita Shigeru	4. 巻 41
2. 論文標題 Outcomes of combined gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy and goniosynechialysis in primary angle closure: a retrospective case series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1223 ~ 1231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-020-01676-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omoto Takashi, Murata Hiroshi, Fujino Yuri, Matsuura Masato, Fujishiro Takashi, Hirasawa Kazunori, Yamashita Takehiro, Kanamoto Takashi, Miki Atsuya, Ikeda Yoko, Mori Kazuhiko, Tanito Masaki, Inoue Kenji, Yamagami Junkichi, Asaoka Ryo	4. 巻 61
2. 論文標題 Relationship Between Macular Ganglion Cell Thickness and Ocular Elongation as Measured by Axial Length and Retinal Artery Position	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 16 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.11.16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xu Linchuan, Asaoka Ryo, Kiwaki Taichi, Murata Hiroshi, Fujino Yuri, Matsuura Masato, Hashimoto Yohei, Asano Shotaro, Miki Atsuya, Mori Kazuhiko, Ikeda Yoko, Kanamoto Takashi, Yamagami Junkichi, Inoue Kenji, Tanito Masaki, Yamanishi Kenji	4. 巻 218
2. 論文標題 Predicting the Glaucomatous Central 10-Degree Visual Field From Optical Coherence Tomography Using Deep Learning and Tensor Regression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 304 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2020.04.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Yohei, Asaoka Ryo, Kiwaki Taichi, Sugiura Hiroki, Asano Shotaro, Murata Hiroshi, Fujino Yuri, Matsuura Masato, Miki Atsuya, Mori Kazuhiko, Ikeda Yoko, Kanamoto Takashi, Yamagami Junkichi, Inoue Kenji, Tanito Masaki, Yamanishi Kenji	4. 巻 105
2. 論文標題 Deep learning model to predict visual field in central 10° from optical coherence tomography measurement in glaucoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 507 ~ 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2019-315600	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xu Linchuan, Asaoka Ryo, Murata Hiroshi, Kiwaki Taichi, Zheng Yuhui, Matsuura Masato, Fujino Yuri, Tanito Masaki, Mori Kazuhiko, Ikeda Yoko, Kanamoto Takashi, Yamanishi Kenji	4. 巻 4
2. 論文標題 Improving Visual Field Trend Analysis with OCT and Deeply Regularized Latent-Space Linear Regression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology Glaucoma	6. 最初と最後の頁 78 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ogla.2020.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Futakuchi Akiko, ROCK-S study group collaborators, Morimoto Takeshi, Ikeda Yoko, Tanihara Hidenobu, Inoue Toshihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Intraocular pressure-lowering effects of ripasudil in uveitic glaucoma, exfoliation glaucoma, and steroid-induced glaucoma patients: ROCK-S, a multicentre historical cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66928-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水美穂, 池田陽子, 森 和彦, 今泉寛子, 吉井健悟, 上野盛夫, 木下 茂, 外園千恵	4. 巻 37
2. 論文標題 広義原発開放隅角緑内障における眼圧季節変動の地域差の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 1315-1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水美穂, 池田陽子, 森 和彦, 今泉寛子, 吉井健悟, 上野盛夫, 木下 茂, 外園千恵	4. 巻 37
2. 論文標題 0.002%オミデネバグイソプロピル点眼液(エイベリス)の短期眼圧下降効果と安全性の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 108-113
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 多田香織, 池田陽子, 上野盛夫, 森 和彦, 木下 茂, 外園千恵	4. 巻 37
2. 論文標題 正常眼圧緑内障におけるプロスタグランジン関連薬単剤からカルテオロール塩酸塩・ラタノプロスト配合点眼液への切り替えにおける眼圧下降効果と安全性の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 80-84
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Genetics of Exfoliation Syndrome Partnership, Zheng Li, Masakazu Nakano (13/117), Kazuhiko Mori(38), Yoko Ikeda(39), Morio UEの(40), Kei Tashiro(103), Shigeru Kinoshita(107), Chie Sotozono(108), Chiea Chuen Khor	4. 巻 325
2. 論文標題 Association of Rare CYP39A1 Variants With Exfoliation Syndrome Involving the Anterior Chamber of the Eye	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA	6. 最初と最後の頁 753~753
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jama.2021.0507.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ikeda Y, Mori K, Maruyama Y, Ueno M, Kengo Yoshii K, Yamamoto Y, Imai K, MD, Omi N, Ryuichi Sato R, Sato F, Nakano M, Hamuro J, Tashiro K, Sotozono C, Kinoshita S.	4. 巻 32
2. 論文標題 Novel Vertical Cup-to-Disc Classification to Identify Normal Eyes that Maintain Non-Glaucoma Status: A 10-Year Longitudinal Study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Glaucoma	6. 最初と最後の頁 127-132
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IJG.0000000000002109.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 丸山悠子、池田陽子、吉井健悟、森 和彦、上野盛夫、木下 茂、外園千恵	4. 巻 39
2. 論文標題 プリンゾラミド、プリモニジン単剤併用点眼からプリンゾラミド/プリモニジン合剤への切替え効果の検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 974-977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 清水 美穂、池田 陽子、森 和彦、上野 盛夫、今泉 寛子、吉井 健悟、木下 茂、外園 千恵	4. 巻 39
2. 論文標題 0.002%オミデネバグイソプロピル点眼液(エイベリス)の6ヵ月の眼圧下降効果と安全性の検討.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 三重野洋喜、池田陽子	4. 巻 11
2. 論文標題 超高齢社会の進展を見据えた視野検査法.オクトパス視野計	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 眼科グラフィック	6. 最初と最後の頁 254-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件(うち招待講演 0件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yoshii K, Nanano M, Sato R, Maruyama Y, Yamazaki T, Kinoshita S, Sotozono C
2. 発表標題 ENVIRONMENTAL FACTORS ASSOCIATED WITH FLUCTUATION RANGE OF SEASONAL VARIATION OF INTRAOCULAR PRESSURE IN PRIMARY OPENANGLE GLAUCOMA PATIENTS.
3. 学会等名 9th World Glaucoma E-Congress (WGC-2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tada K, Ikeda Y, Ueno M, Mori K, Kinoshita S, Sotozono C.
2. 発表標題 SAFETY AND EFFICACY OF SWITCHING FROM LATANOPROST/TIMOLOL TO LATANOPROST/CARTEOLOL, TWO TYPES OF FIXED COMBINATION MONOTHERAPY.
3. 学会等名 9th World Glaucoma E-Congress (WGC-2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimizu M, Ikeda Y, Mori K, Imaizumi H, Yoshii K, Ueno M, Kinoshita S.
2. 発表標題 SIX MONTH EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF 0.002% OMIDENEPAG ISOPROPYL.
3. 学会等名 9th World Glaucoma E-Congress (WGC-2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Maruyama Y, Yoshikawa H, Ikeda Y, Mori K, Yoshii K, Ueno M, Kinoshita S, Sotozono C.
2. 発表標題 THE ADD-ON SAFETY AND EFFICACY OF ROCK-INHIBITOR EYE-DROP RIPASUDIL FOR LOWERING INTRAOCULAR PRESSURE IN JAPANESE GLAUCOMA
3. 学会等名 9th World Glaucoma E-Congress (WGC-2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、吉井健悟、丸山悠子、中野正和、佐藤隆一、大見奈津江、今井浩二郎、山本雄士、田代 啓、外園千恵、木下 茂.
2. 発表標題 正常者における前房隅角形状の10年の年代別変化.
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	岡田 陽, 森 和彦, 上野 盛夫, 山本 雄士, 三重野 洋喜, 池田 陽子, 小室 青, 山崎 俊秀, 木下 茂, 外園 千恵.
2. 発表標題	Suture trabeculotomy ab interno術後早期の一過性眼圧上昇.
3. 学会等名	第125回日本眼科学会総会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	尾崎 峯生, 森 和彦 (6/32)、池田 陽子 (19)、上野 盛夫 (20)、外園 千恵 (22)、田代 啓 (23)、中野 正和 (24)、木下 茂 (25)、木内 良明, 杉山 和久, 稲谷 大, 相原 一, 久保田 敏昭, Aung Tin, Khor Chiea Chuen.
2. 発表標題	落屑症候群に関連するCYP39A1 遺伝子のrare variants.
3. 学会等名	第32回. 日本緑内障学会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	清水 美穂, 池田 陽子, 森 和彦, 今泉 寛子, 上野 盛夫, 吉井 健悟, 木下 茂.
2. 発表標題	0.002%オミデネパグイソプロピル点眼液の長期眼圧下降効果と安全性の検討.
3. 学会等名	第32回. 日本緑内障学会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	丸山 悠子, 池田 陽子, 吉井 健悟, 森 和彦, 上野 盛夫, 木下 茂, 外園 千恵.
2. 発表標題	プリンゾラミド、プリモニジン単剤併用点眼からプリンゾラミド/ プリモニジン合剤への切替え効果の検討.
3. 学会等名	第32回. 日本緑内障学会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 多田 香織, 池田 陽子, 丸山 悠子, 上野 盛夫, 森 和彦, 木下 茂, 外園 千恵.
2. 発表標題 プリモニジン酒石塩酸点眼液により角膜混濁をきたした2 例の長期経過.
3. 学会等名 第32回. 日本緑内障学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田陽子
2. 発表標題 新しい緑内障点眼薬を学ぼう. 研修医・コメディカルプログラム 2 あたらしい緑内障治療の実際と評価.
3. 学会等名 第32回. 日本緑内障学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yoshii K, Nakano M, Sato R, Maruyama Y, Imai K, Yamamoto Y, Tashiro K, Sotozono C, Kinoshita S.
2. 発表標題 SEASONAL VARIATION OF INTRAOCULAR PRESSURE IN JAPANESE PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA
3. 学会等名 14th European Glaucoma Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maruyama Y, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yoshii K, Sotozono C, Kinoshita S.
2. 発表標題 INTRAOCULAR PRESSURE LOWERING FACTORS AFTER SWITCHING TO CARTEOLOL/LATANOPROST FIXED COMBINATION EYE DROP THERAPY.
3. 学会等名 14th European Glaucoma Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mori K, Sato F, Sato R, Yamamoto Y, Ueno M, Ikeda Y, Sotozono C.
2. 発表標題 TREND ANALYSIS OF GLAUCOMA PATIENTS WHO UNDERWENT SURGICAL PROCEDURES IN KYOTO, JAPAN FROM 1998 TO 2018
3. 学会等名 14th European Glaucoma Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tada K, Ikeda Y, Ueno M, Mori K, Kinoshita S, Sotozono C.
2. 発表標題 SAFETY AND EFFICACY OF MIKELUNA; IN JAPANESE NTG PATIENTS SWITCHING FROM LATANOPROST.
3. 学会等名 14th European Glaucoma Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富岡靖史、森 和彦、稲富 勉、上野盛夫、池田陽子、山崎俊秀、外園千恵、木下 茂.
2. 発表標題 緑内障チューブシャント手術の角膜内皮細胞密度変化及びリスク因子
3. 学会等名 第44回日本角膜学会総会・第36回日本角膜移植学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、吉井健悟、中野正和、佐藤隆一、丸山悠子、山本雄士、今井浩二郎、外園千恵、木下 茂.
2. 発表標題 広義原発開放隅角緑内障における眼圧季節変動幅に影響する因子
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多田香織、池田陽子、丸山悠子、上野盛夫、伴 由利子、森 和彦、木下 茂、外園千恵.
2. 発表標題 ラタノプロスト・チモロール配合点眼液からラタノプロスト・カルテオロール配合点眼液への切替え効果の検討
3. 学会等名 第31回日本緑内障学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山悠子、吉川晴菜、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、吉井健悟、木下 茂、外園千恵.
2. 発表標題 0.4%リバスジル塩酸塩点眼の眼圧下降効果に関わる因子と安全性の検討
3. 学会等名 第31回日本緑内障学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水美穂、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今泉寛子、木下 茂.
2. 発表標題 0.002%オミデネパグイソプロピル点眼液の6か月間の眼圧下降効果と安全性の検討
3. 学会等名 第31回日本緑内障学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田陽子、森 和彦、吉井健悟、上野盛夫、丸山悠子、佐藤隆一、中野正和、山本雄士、今井浩二郎、外園千恵、木下 茂
2. 発表標題 緑内障疑い/緑内障に移行する臨床因子の決定木を用いた検討.
3. 学会等名 第31回日本緑内障学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、吉井健悟、中野正和、佐藤隆一、丸山悠子、今井浩二郎、山本雄士、山崎俊秀、田代 啓、外園千恵、木下 茂
2. 発表標題 非観血的治療下の緑内障患者における20年の眼圧変動-病型別検討-
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yoshii K, Nakano M, Maruyama Y, Imai K, Omi N, Mieno H, Sato R, Tashiro K, Sotozono C, Kinoshita S
2. 発表標題 Seasonal Variation of Intraocular Pressure in Non-Glaucomatous Subjects
3. 学会等名 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoko Ikeda, Kazuhiko Mori, Morio Ueno, Kengo Yoshii, Yuko Maruyama, Masakazu Nakano, Natsue Omi, Kojiro Imai, Hiroki Mieno, Kei Tashiro, Chie Sotozono, and Shigeru Kinoshita.
2. 発表標題 Ten-Year Change of Anterior Chamber Depth and Angle Level in Normal Healthy Subjects.
3. 学会等名 The 126th Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田香織、池田陽子、上野盛夫、森 和彦、木下 茂、外園千恵
2. 発表標題 プリモニジンまたはプリンゾラミド点眼液から両者配合点眼液への切替え強化効果の検討
3. 学会等名 第33回日本緑内障学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水美穂、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今泉寛子、吉井健悟、木下 茂
2. 発表標題 0.1% プリモニジン酒石酸塩点眼液の副作用累積発現率の検討
3. 学会等名 第33回日本緑内障学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸山悠子、池田陽子、吉井健悟、森 和彦、上野盛夫、木下 茂、外園千恵
2. 発表標題 0.4%リバスジル塩酸塩点眼長期投与眼における点眼後角膜内皮細胞の経時変化
3. 学会等名 33回日本緑内障学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 シンポジウム4. 点眼アドヒアランスと緑内障長期管理. 緑内障管理眼圧の変遷.
2. 発表標題 第33回日本緑内障学会
3. 学会等名 33回日本緑内障学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松田彰、池田陽子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 478
3. 書名 前眼部アトラス(大鹿哲郎監修). 虹彩	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木下 茂 (Kinoshita Shigeru) (30116024)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	田代 啓 (Tashiro Kei) (10263097)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	森 和彦 (Mori Kazuhiko) (40252001)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師 (24303)	
研究分担者	中野 正和 (Nakano Masakazu) (70381944)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究分担者	外園 千恵 (Sotosono Chie) (30216585)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	上野 盛夫 (Ueno Morio) (40426531)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	吉井 健悟 (Yoshii Kengo) (90388471)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	佐藤 隆一 (Sato Ryuichi) (30717533)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	2021年10月に削除

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大見 奈津江 (Oomi Natue) (10438210)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関