

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02954

研究課題名(和文) 遺伝性網膜疾患の中型-大型動物モデルの拠点形成と新規治療法開発

研究課題名(英文) Formation of a strategic base for production of large animal models of inherited retinal diseases and their treatments

研究代表者

近藤 峰生 (Kondo, Mineo)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80303642

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は2015年に世界で初めて完全型先天停在夜盲の犬(cCSNB犬)を発見し、その系統を樹立することに成功した。今回我々は、このcCSNB犬の原因遺伝子を同定することに成功した(Das et al. Sci Rep. 2019)。原因遺伝子はLRIT3であり、実際の患者のcCSNBの原因遺伝子の1つと同じであった。さらに我々は、正常なLRIT3遺伝子を搭載した変異型アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)をcCSNB犬の硝子体内に注射することによる遺伝子治療を試みた。コロナウイルスの流行により実験計画は遅れを生じたが、遺伝子治療後のcCSNB犬の網膜機能回復を確認する実験が現在進行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝性の網膜疾患に関しては、現在有効な治療法がほとんどない。網膜の中で光を受け取るために重要な視細胞や網膜色素上皮細胞の機能不全の一部の疾患には遺伝子治療が試みられている。しかし、網膜の中で情報伝達の2番目の細胞である双極細胞の機能不全疾患には全く治療法がない。今回の研究では、我々が2015年に世界で初めて発見した完全型先天停在夜盲の犬(cCSNB犬、双極細胞の機能障害による夜盲の犬)の原因遺伝子、LRIT3を同定した。さらにこの犬モデルの治療を目的として、正常なLRIT3遺伝子を搭載したウイルスベクターを作成し、遺伝子治療を行った。

研究成果の概要(英文)：In 2015, we discovered the dog model of complete-type congenital stationary night blindness (cCSNB dog), and successfully established its family lineage (Kondo et al. PLoS One. 2015). In this study, We have succeeded in identifying the causative gene of this cCSNB dog (Das et al. Sci Rep. 2019). The causative gene was LRIT3, which was identical to one of the causative genes of cCSNB in human. We further attempted gene therapy by intravitreal injection of adeno-associated viral vector (AAV) carrying the normal LRIT3 gene for cCSNB dogs. Although the experimental plan was delayed due to the coronavirus pandemic, our experiments are now underway to confirm the recovery of retinal function of cCSNB dogs after gene therapy.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜 夜盲 動物モデル 犬 遺伝子 遺伝子治療 網膜電図 先天停在夜盲

1. 研究開始当初の背景

(1) 疾患の病態解明や新規治療法の開発には、適切な動物モデルの確立が極めて重要である。眼科領域において未だに治療法に乏しい網膜色素変性をはじめとする遺伝性網膜疾患においても、これまで多くの動物モデルが発見・作成されてきた。しかしその多くはマウスやラットのような小動物(最近では zebrafish)であり、特に日本ではラットより大きな遺伝性網膜疾患モデルが発見・作成されてこなかった。欧米で遺伝子治療が成功したレーバー先天盲の遺伝子治療では、マウスモデルの成功に続いて、大型動物モデルである犬で治療を成功させて電気生理学のおよび行動学的実験でその効果を実証したことが人への臨床応用につながったことはよく知られている(Acland et al. Nat Genet 2001 など)。犬や猫などの中型-大型動物は眼球の大きさが人に類似しており、遺伝子導入の際の手術手技も実際の患者を想定した実験を行うことができる。さらに、生理学のおよび行動学的な効果の判定実験も大きな動物の方がより確実に行うことが可能である。

(2) このような状況の中、研究代表者の近藤は、眼球の大きさがヒトに類似しており、繰り返しの手術操作や眼内注射にも耐えうる中型動物での網膜色素変性モデルを作成すれば、この疾患の病態解明や治療法開発に有用であると考え、2004年にロドプシン P347L トランスジェニックウサギ(Tg ウサギ)の作成を開始し、世界で初めてウサギの網膜色素変性の作成に成功し、(Kondo et al. IOVS. 2009)この Tg ウサギの系統樹立と網膜変性過程を研究した。

(3) さらに我々は2015年に世界で初めて犬において完全型先天停夜盲(cCSNB)の表現系を有する常染色体劣性の1家系を発見し、その眼科的検査所見、組織学的および免疫組織学的所見を詳細に報告した(Kondo et al. PLoS One. 2015)。これは自然発症のビーグル犬であり、実験動物として飼育されていた犬をスクリーニングする過程で見つかったものである。我々は、この犬に詳細な網膜電図(ERG)による検査を施行し、視細胞からON型双極細胞の伝達が完全に遮断されていることを突き止めた。この犬の原因遺伝子を研究し、それが人のcCSNBと同じ遺伝子によるものであれば、この犬はcCSNB患者の治療実験として極めて有用な動物モデルになると考えられた。

2. 研究の目的

遺伝性の網膜疾患に対しては、未だにほとんど治療法が存在していない。一部の疾患(レーバー先天盲など)に対しては、正常な遺伝子を搭載したAAVベクターを網膜下に注入することにより視機能が改善したことが報告されている。同様の治療は現在コロイデレミア、杆体一色覚、X染色体性の網膜色素変性の一部にも応用されている。しかしながら、これらは全て視細胞あるいは網膜色素上皮細胞に原因がある疾患である。網膜の2次ニューロンである双極細胞の機能異常の疾患に対する治療はまだ未開発である。背景で述べた我々のcCSNB犬は、双極細胞の機能異常が原因で生来の強い夜盲をきたす疾患である。そこで、cCSNB犬の原因遺伝子を同定し、それが人のcCSNBと同じであることを確認し、さらにcCSNB犬に対して遺伝子治療実験を行うことができれば画期的な研究になると考えた。

そこで、今回の研究における目的は、以下の3つである。

(1) 我々が世界で初めて発見したcCSNB犬の原因遺伝子を米国ペンシルバニア大学のAguirre博士との共同研究により同定すること。

(2) もしその原因遺伝子が人のcCSNBと同じものであった場合には、正常な原因遺伝子を搭載した変異型アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を作成すること。

(3) このベクターをcCSNB犬の硝子体内もしくは網膜下に注射し、cCSNBの夜盲が改善するかどうかを、電気生理学のおよび行動学的に解析し、さらに治療後の網膜を免疫組織学的に解析して視細胞とON型双極細胞の間のシナプス構造に改善がみられるかどうかを確認すること。

3. 研究の方法

(1) cCSNB犬の原因遺伝子の研究については、我々が有しているcCSNB犬の家系の血液からDNAを抽出し、犬の全ゲノム解析を行った。犬遺伝子に対する全ゲノム解析は日本では困難であるため、米国ペンシルバニア大学のAguirre博士との共同研究を行った。さらに、原因遺伝子の候補に対しては、抗体を用いてcCSNB犬の網膜におけるタンパクの発現の有無を確認した。

(2) 正常な原因遺伝子を搭載した変異型アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)の作成に関しては岩手大学の富田教授が担当した。目的遺伝子(Invitrogen GeneArtより購入、LRIT3: leucine

rich repeat, Ig-like and transmembrane domains 3 (Ac.No. ENSCAFG00000011519) : cDNA, 2kbp) をプラスミドより光感受性遺伝子(Chr2)を切り出したベクターへサブクローニングした。さらに、作製した発現用プラスミドを用いて、非増殖性アデノアソシエイトウイルスを作製した(アジレント・テクノロジー株式会社の AAV ヘルパーフリーシステムを使用した)。

(3) cCSNB 犬に対する遺伝子治療

ベクターの濃度は複数用意し、最初は硝子体注射で行うが、効果がない、あるいは不十分の場合は網膜下注射に切り替えることとした。生後1年以内の若年の cCSNB 犬を用いた。注射後3か月後-6か月に ERG 検査と行動実験を行うこととした。ERG 検査は全身麻酔後に30分の暗順応を行い、その後、ERG の閾値レベルから最大 10cd-s/m² の強さまで様々な光刺激で ERG を記録することとした。特に錐体応答が惹起されない低い光刺激レベルで記録する ERG は重要であり、cCSNB 犬では低光刺激レベルでは全く ERG 応答が観察されない。これが遺伝子治療後に記録できるレベルに回復するかどうか重要な実験となると予想された。

行動学的実験に関しては、犬の飼育室の近くにスペースを確保し、いくつかの障害物を置いた。出発地点から目的場所まで歩行させ、到達するまでの時間と障害物への衝突回数をカウントした。我々はこれまでに cCSNB 犬では暗所において有意に衝突回数が多く到達までの時間が長いことを報告したが、これが遺伝子治療後にどの程度回復するかを繰り返し観察することとした。この場合、部屋の明るさを絶対暗所から薄暗い環境までいくつかのレベルに可変して行うことが大切である。

さらに ERG 実験と行動学的実験を終了した後に犬の網膜を摘出し、視細胞と ON 型双極細胞の構造が未治療の cCSNB よりも改善しているかどうかを確認することにした。さらに視細胞と ON 型双極細胞の結合部に特異的に発現している様々なタンパクの抗体を用いて免疫組織学的な観察を行うことにした。これにより、LRIT3 の発現だけでなく視細胞と ON 型双極細胞の結合部が構造的に改善しているかどうかを確認することができる。

4. 研究成果

(1) 原因遺伝子の同定

米国ペンシルバニア大学の Aguirre 博士との共同研究により、我々の cCSNB 犬の原因遺伝子は LRIT3 であることがわかった (Das, Kondo, et al. Sci Rep. 2019)。我々の cCSNB 犬は 1bp のホモ欠失があり (CFA32: 30,038,862_30,038,863delG) タンパク質の早い段階でフレームシフトを起こすものであり、LRIT3 のほぼ完全な機能喪失となることが予想された。さらに我々は、cCSNB の網膜に対する抗体 LRIT3 の反応についても調べた。その結果、cCSNB 犬の網膜では LRIT3 は全く発現していないことを確認した。

LRIT3 遺伝子は人の cCSNB において現在知られている 5 つの原因遺伝子 (NYX, GRM, TRPM1, GRP179, LRIT3) の 1 つである。これにより、我々の cCSNB 犬は人の cCSNB の大型動物モデルとして治療研究に使用できることがわかった。

(2) 遺伝子治療に向けたベクター作成

LRIT3 遺伝子は比較的短い遺伝子であり、AAV に搭載することが可能であると考えられた。そこで我々は正常な LRIT3 遺伝子を搭載した AAV ベクターを作成した。目的遺伝子 (Invitrogen GeneArt より購入、LRIT3: leucine rich repeat, Ig-like and transmembrane domains 3 (Ac.No. ENSCAFG00000011519) : cDNA, 2kbp) を岩手大学にて作製したプラスミドより光感受性遺伝子 (Chr2) を切り出したベクターへサブクローニングした。さらに、作製した発現用プラスミドを用いて、非増殖性アデノアソシエイトウイルスを作製した(アジレント・テクノロジー株式会社の AAV ヘルパーフリーシステムを使用した)。ベクターの濃度に関しては、高濃度と低濃度の 2 種類を作成した。

(3) 硝子体注射による遺伝子治療

正常な LRIT3 遺伝子を搭載したベクターを若年の cCSNB 犬の硝子体内に注射した。最初の実験では、注射によりベクターが網膜まで効率よく到達していないことがわかり、2 回目の実験からは硝子体カッターで中心部の硝子体を切除した後にベクターを投与した。この遺伝子治療の実験の途中にコロナウイルスの流行があり、実験計画に遅れが生じた。しかしながら、2021 年 10 月から実験が再開され、現在は遺伝子治療後に cCSNB 犬の夜盲が改善するかどうかを、ERG を用いて解析している。この実験の終了後には行動学的に夜盲が改善したかどうかを解析し、さらに cCSNB 犬の網膜を免疫組織学的に解析して、治療後に cCSNB 犬の網膜に実際に LRIT3 が発現し、視細胞と ON 型双極細胞の間のシナプス構造の改善がみられるかどうかを確認する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 17件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Matsui Y, Miyata R, Uchiyama E, Matsubara H, Kondo M	4. 巻 258
2. 論文標題 Misalignment of foveal pit and foveal bulge determined by ultrahigh-resolution SD-OCT in normal eyes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 2131-2139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-020-04813-6.	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 Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Pontikos N, Liu X, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Li H, Zou X, Wu S, Sun Z, Ahn SJ, Kim MS, Mun YS, Park KH, Robson AG, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group	4. 巻 221
2. 論文標題 Spatial Functional Characteristics of East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease); EAOMD Report No. 2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 169-180
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2020.07.025	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 Kato K, Sugawara A, Nagashima R, Sugimoto M, Ikesugi K, Matsubara H, Takeuchi M, Kondo M	4. 巻 142
2. 論文標題 Case of lens-induced uveitis associated with supernormal flicker ERG amplitudes after cataract surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 233-238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10633-020-09786-9	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 Liu X, Fujinami K, Kuniyoshi K, Kondo M, Ueno S, Hayashi T, Mochizuki K, Kameya S, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Pontikos N, Sakuramoto H, Kominami T, Terasaki H, Katagiri S, Mizobuchi K, Nakamura N, Yoshitake K, Miyake Y, Li S, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical and Genetic Characteristics of 15 Affected Patients From 12 Japanese Families with GUCY2D-Associated Retinal Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/tvst.9.6.2	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 Kato K, Sugawara A, Nagashima R, Ikesugi K, Sugimoto M, Kondo M	4. 巻 9
2. 論文標題 Factors Affecting Photopic Negative Response Recorded with RETeval System: Study of Young Healthy Subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.9.9.19	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 Chujo S, Sugimoto M, Sasaki T, Matsui Y, Kato K, Ichio A, Miyata R, Matsubara H, Kondo M	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparison of 2-Year Outcomes between Intravitreal Ranibizumab and Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema with "Treat-and-Extend" Regimen-Its Usefulness and Problems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 2848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9092848	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 Ichio A, Sugimoto M, Matsubara H, Mochida D, Kato K, Kondo M	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Intravitreal Aflibercept on Retinal Function and Improvement of Macular Edema Associated With Diabetic Retinopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.9.11.2	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 Poulter JA, Gravett MSC, Taylor RL, Fujinami K, De Zaeytijd J, Bellingham J, Rehman AU, Hayashi T, Kondo M,	4. 巻 42
2. 論文標題 New variants and in silico analyses in GRK1 associated Oguchi disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Mutat	6. 最初と最後の頁 164-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu	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 Das RG, Becker D, Jagannathan V, Goldstein O, Santana E, Carlin K, Sudharsan R, Leeb T, Nishizawa Y, Kondo M, Aguirre GD, Miyadera K	4. 巻 9
2. 論文標題 Genome-wide association study and whole-genome sequencing identify a deletion in LRIT3 associated with canine congenital stationary night blindness.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 14166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50573-7.	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 Katagiri S, Hayashi T, Nakamura M, Mizobuchi K, Gekka T, Komori S, Ueno S, Terasaki H, Sakuramoto H, Kuniyoshi K, Kusaka S, Nagashima R, Kondo M, Fujinami K, Tsunoda K, Matsuura T, Kondo H, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T	4. 巻 61
2. 論文標題 RDH5-Related Fundus Albipunctatus in a Large Japanese Cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.3.53.	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 Yang L, Fujinami K, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo M, Mizota A, Naoi N, Shinoda K, Kameya S, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Arno G, Pontikos N, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Nakamura N, Mawatari G, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshitake K, Iwata T, Tsunoda K; JEGC study group.	4. 巻 10
2. 論文標題 Genetic Spectrum of EYS-associated Retinal Disease in a Large Japanese Cohort: Identification of Disease-associated Variants with Relatively High Allele Frequency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62119-3.	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 Matsui Y, Ichio A, Sugawara A, Uchiyama E, Suimon H, Matsubara H, Sugimoto M, Ikesugi K, Kondo M	4. 巻 2019
2. 論文標題 Comparisons of Effective Fields of Two Ultra-Widefield Ophthalmoscopes, Optos 200Tx and Clarus 500	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Res Int	6. 最初と最後の頁 7436293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-27378-1_60.	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 Pfeiffer RL, Anderson JR, Emrich DP, Dahal J, Sigulinsky CL, Morrison HAB, Yang JH, Watt CB, Rapp KD, Kondo M, Terasaki H, Garcia JC, Marc RE, Jones BW	4. 巻 1185
2. 論文標題 Pathoconnectome Analysis of Muller Cells in Early Retinal Remodeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 365-370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-27378-1_60.	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 Perlman I, Kondo M, Chelva E, Robson AG, Holder GE	4. 巻 140
2. 論文標題 ISCEV extended protocol for the S-cone ERG	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 95-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-019-09730-6.	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 Kominami T, Ueno S, Nishida K, Inooka D, Kominami A, Kondo M, Terasaki H	4. 巻 60
2. 論文標題 Electrically Evoked Potentials Are Reduced Compared to Axon Numbers in Rhodopsin P347L Transgenic Rabbits With Severe Photoreceptor Degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 2543-2550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-26972.	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 Ueno S, Kominami T, Okado S, Inooka D, Kondo M, Terasaki H	4. 巻 184
2. 論文標題 Course of loss of photoreceptor function and progressive Muller cell gliosis in rhodopsin P347L transgenic rabbits	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Eye Res	6. 最初と最後の頁 192-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2019.04.026.	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 McCulloch DL, Kondo M, Hamilton R, Lachapelle P, Messias AMV, Robson AG, Ueno S	4. 巻 138
2. 論文標題 ISCEV extended protocol for the stimulus-response series for light-adapted full-field ERG	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 205-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-019-09685-8.	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 Katagiri S, Iwasa M, Hayashi T, Hosono K, Yamashita T, Kuniyoshi K, Ueno S, Kondo M, Ueyama H, Ogita H, Shichida Y, Inagaki H, Kurahashi H, Kondo H, Ohji M, Hotta Y, Nakano T	4. 巻 8
2. 論文標題 Genotype determination of the OPN1LW/OPN1MW genes: novel disease-causing mechanisms in Japanese patients with blue cone monochromacy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29891-9	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 Sugimoto M, Tsukitome H, Okamoto F, Oshika T, Ueda T, Niki M, Mitamura Y, Ishikawa H, Gomi F, Kitano S, Noma H, Shimura M, Sonoda S, Sawada O, Ohji M, Harimoto K, Takeuchi M, Takamura Y, Kondo M, Sakamoto T	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical preferences and trends of anti-vascular endothelial growth factor treatments for diabetic macular edema in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 475-483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12929	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 Ueno S, Inooka D, Nakanishi A, Okado S, Yasuda S, Kominami T, Sayo A, Morimoto T, Kondo M, Katagiri S, Hayashi T, Terasaki H	4. 巻 39
2. 論文標題 CLINICAL COURSE OF PARANEOPLASTIC RETINOPATHY WITH ANTI-TRPM1 AUTOANTIBODY IN JAPANESE COHORT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 2410-2418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002329	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 Matsubara H, Uchiyama E, Suzuki K, Matsuda Y, Kondo M	4. 巻 9
2. 論文標題 A Case of Focal Choroidal Excavation Development Associated with Multiple Evanescent White Dot Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Rep Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 388-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000492747	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 Matsui Y, Kondo M, Uchiyama E, Mityata R, Matsubara H	4. 巻 257
2. 論文標題 New clinical ultrahigh-resolution SD-OCT using A-scan matching algorithm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 255-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-4183-6	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 Miyata R, Kondo M, Kato K, Sugimoto M, Matsubara H, Ikesugi K, Ueno S, Yasuda S, Terasaki H	4. 巻 59
2. 論文標題 Supernormal Flicker ERGs in Eyes With Central Retinal Vein Occlusion: Clinical Characteristics, Prognosis, and Effects of Anti-VEGF Agent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 5854-5861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-25087	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 Kondo H, Oku K, Katagiri S, Hayashi T, Nakano T, Iwata A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Hiyoshi A, Uchio E, Kondo M, Oishi N, Kameya S, Mizota A, Naoi N, Ueno S, Terasaki H, Morimoto T, Iwaki M, Yoshitake K, Iejima D, Fujinami K, Tsunoda K, Shinoda K, Iwata T	4. 巻 6
2. 論文標題 Novel mutations in the RS1 gene in Japanese patients with X-linked congenital retinoschisis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Genome Var	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-018-0034-6	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 Shu I, Ishikawa H, Nishikawa H, Morikawa S, Okamoto F, Sakamoto T, Sugimoto M, Kondo M, Iwasaki M, Kinoshita T, Toibana T, Mitamura Y, Takamura Y, Motohashi R, Shimura M, Sakurai Y, Takeuchi M, Gomi F	4. 巻 97
2. 論文標題 Scleral buckling versus vitrectomy for young japanese patients with rhegmatogenous retinal detachment in the era of microincision surgery: real-world evidence from a multicentre study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 e736-e741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.14050	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 Ayaki M, Kuze M, Kondo M, Tsubota K, Negishi K	4. 巻 2019
2. 論文標題 Association between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Eye Fatigue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Res Int	6. 最初と最後の頁 3014567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/3014567	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 Araki T, Ishikawa H, Iwahashi C, Niki M, Mitamura Y, Sugimoto M, Kondo M, Kinoshita T, Nishi T, Ueda T, Kato A, Yasukawa T, Takamura Y, Gomi F.	4. 巻 14
2. 論文標題 Central serous chorioretinopathy with and without steroids: A multicenter survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0213110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone	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 McCulloch DL, Kondo M, Hamilton R, Lachapelle P, Messias AMV, Robson AG, Ueno S	4. 巻 138
2. 論文標題 ISCEV extended protocol for the stimulus-response series for light-adapted full-field ERG	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 205-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-019-09685-8	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

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 Effects of recording sequence on flicker electroretinographics recorded with natural pupils corrected for pupil area
3. 学会等名 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 Multifocal ERG
3. 学会等名 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 Clinical approach to nyctalopia
3. 学会等名 The Visual System: Structure Meets Function (Singapore) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 Clinical applications of the mfERG
3. 学会等名 57th ISCEV Symposium (Seoul, Korea) 教育講演 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 Clinical Usefulness of Electrophysiology
3. 学会等名 Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (Bangkok, Thailand) 教育講演 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 Clinical application of multifocal ERG
3. 学会等名 The 50th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 Supernormal Flicker ERGs in Eyes With Central Retinal Vein Occlusion: Clinical Characteristics, Prognosis, and Effects of Anti-VEGF Agent
3. 学会等名 Macula Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo M
2. 発表標題 upernormal flicker ERGs in eyes with central retinal vein occlusion: Clinical characteristics, prognosis, and effects of anti-VEGF agent
3. 学会等名 The 11th Joint Meeting of Japan-Korea-China Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	杉本 昌彦 (SUGIMOTO Masahiko) (00422874)	三重大学・医学部附属病院・講師 (14101)	
研究分担者	生杉 謙吾 (IKESUGI Kengo) (10335135)	三重大学・医学系研究科・准教授 (14101)	
研究分担者	松原 央 (MATSUBARA Hisashi) (20378409)	三重大学・医学部附属病院・講師 (14101)	
研究分担者	富田 浩史 (TOMITA Hiroshi) (40302088)	岩手大学・理工学部・教授 (11201)	

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			
米国	ペンシルバニア大学			