

令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09989

研究課題名(和文) 視覚再生を目指した多角的機能構造解析アプローチ

研究課題名(英文) Multimodal approaches for the recovery of retinal function and morphology in retinal degeneration

研究代表者

寺崎 浩子 (Terasaki, Hiroko)

名古屋大学・未来社会創造機構・特任教授

研究者番号：40207478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：視覚再生の一対象である網膜色素変性の中型動物モデルの残存神経機能は高く、末期の組織学的検討では杆体バイポーラや水平細胞は依然として内部核層に残存していた。巨大な黄斑円孔に行われた自己網膜パッチにより良好な視機能を得る症例があり、その機能の発生起源について微小局所網膜電図や精密な光干渉断層計により解析した。以上より本来ある神経網膜の賦活化は想定以上であることがわかった。一方で、網膜色素変性をはじめとする遺伝性網膜疾患を日本国内のベースで遺伝子検査やmultimodalなimagingを行い遺伝的、ならびに臨床的特徴を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視覚再生の一対象である網膜色素変性の中型動物モデルの残存神経機能は高く、組織学的にも神経細胞は十分に残存している可能性がある。ヒトにおいて自己網膜パッチを移植すると機能が上がる症例があり、詳細な検討では移植前の本来の細胞が、移植片によって、形態機能が回復されたと考えられ、動物、ヒトにおいて本来ある神経網膜の賦活化は想定以上であることがわかり、今後の再生医療に一石を投じたと考える。

網膜色素変性をはじめとする遺伝性網膜疾患をNation-wideで遺伝子検査をしたことやmultimodalなimagingで臨床的特徴を解析したことは、今後の遺伝子治療のベースとして必須の研究であったと考える。

研究成果の概要(英文)：Transgenic rabbits as the medium-sized animal model of retinitis pigmentosa, which is one of the target of visual regeneration, showed the rod bipolar and horizontal cells still remained in the inner nuclear layer in the histological examination at late stage. In the patients, there were cases in which good visual function was obtained by an autologous retinal patch applied to a large macular hole. The origin of the gained function was analyzed by focal electroretinogram or SS-OCT. From the above studies, it was found that the regaining the original neural retinal function would be possible more than expected. Genetic and multimodal imaging of hereditary retinal diseases such as retinitis pigmentosa were performed as a nation-wide to analyze genetic and clinical characteristics of these diseases.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜リモデリング 黄斑円孔 強度近視 網膜色素変性 遺伝性網膜疾患 画像診断 自己網膜パッチ

1. 研究開始当初の背景

本研究では、網膜色素変性、重症網膜剥離など治療がない、またはあっても重篤な視細胞障害をきたす疾患について、病態解明ならびに新規視機能回復治療を研究する。

(1) 網膜色素変性患者における将来の iPS 細胞の移植を見据え、当研究室で開発したトランスジェニック家兎は初めての中型動物モデルであり、経年的に変化する神経ネットワークのリモデリングについて研究ができる環境にある。

(2) 人工網膜治療は、網膜色素変性に対し、網膜外層機能を代償するものであるが、その成功に不可欠な網膜内層機能と形態の評価法を開発し、的確な人工網膜の治療適応を確立する。

(3) 強度近視に伴う黄斑円孔に対し自己網膜移植の症例報告が海外で行われたが、本邦においては海外に比較し多くの強度近視患者が黄斑円孔を患い、その効果の検証が必須である。我々は、これまで長年にわたり黄斑部局所網膜電図の研究さらには先端の画像診断を進めてきたことから、網膜形態・機能さらには血管構築の変化について多面的なアプローチで研究することができる。

2. 研究の目的

本研究では、網膜色素変性をはじめとする遺伝性網膜疾患、重症網膜剥離、萎縮型加齢黄斑変性、病的近視による眼底病変など治療がない、またはあっても重篤な視細胞障害をきたす疾患について、病態解明ならびに新規視機能回復治療を研究する。

(1) 網膜色素変性については、当研究室で開発したトランスジェニック家兎を用い、神経ネットワークの可塑性について各種の組織学的検討と電気生理学的検討を行い、網膜のリモデリングおよび可塑性について研究する。

(2) 網膜色素変性患者の集積により、その臨床的特徴を遺伝子検査とともに解析する。その中で、視細胞の代用である人工網膜あるいはそれに代わる遺伝子治療など、視細胞機能代行の方法を使った治療の成功に不可欠な、網膜内層機能と形態の評価法を開発し、治療適応を確立する。

(3) 強度近視に伴う黄斑円孔(網膜剥離)に対する自己網膜移植後の視機能回復のメカニズムを動物実験で明らかにし、術後の患者では OCT angiography を用いた血管構築の研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 網膜色素変性を代表とする遺伝性網膜変性疾患において、視細胞の変性の病態解明を画像診断では、補償光学眼底カメラによる視細胞の形態の観察、視細胞の錐体密度の推移を測定し、静的視野計を用いた主観的な機能評価と黄斑部局所 ERG を用いた他覚的な評価により、視細胞の密度と残存網膜機能を評価する。

またこれらのデータと網膜色素変性の遺伝子解析の結果をもとに、原因遺伝子と視細胞の減少との関係を明らかにする。

(2) 当研究室で開発したトランスジェニック家兎を用い、経年的に変化する神経ネットワークのリモデリングについて各種の組織学的、電気生理学的検討を行う。ユタ大学との共同研究により computational molecular phenotyping (CMP) という技法で各細胞機能を同定し、長期経過した網膜色素変性家兎組織を引き続き観察する。

(3) 強度近視黄斑円孔網膜剥離の術後に残存した難治性黄斑円孔に対し、自己網膜パッチ移植を行って、術後視力、微小視野、黄斑部局所 ERG、補償光学眼底撮影、構造 OCT で経時的に観察するのに加え、OCT Angiography により、血管構築の変化を観察するなど、多面的な解析を行う。一方、家兎に対しても同様の手術を行い、CMP の手法により、どのように神経ネットワークの構築が行われるのかを観察する。

4. 研究成果

(1) 視覚再生の対象の一つである、網膜色素変性の中型モデルである、我々の開発した Tg ウサギにおける残存神経機能の評価において、ヒトでも可能な EEP で示される電気生理学的値に比較し、解剖で得られた軸索の数は、それ以上に残存していることがわかり、末期の残存神経機能は想定以上に賦活化される可能性があることを見出した。さらに、我々はこれまで、3年までの P347L Tg ウサギについては、組織学的な変化を報告しているが、さらに5年の長期観察により、より進行した網膜色素変性患者の網膜変化を動物モデルで捉えることができたと考えた。すなわち、Tg ウサギの ERG の振幅は徐々に減少し、30~54ヶ月の間に 10 μ V に達した。長期間経過後の組織学的分析では、視細胞は消失していたわけだが、しかしながら、内境界膜と outer plexiform との間の厚さは、WT ウサギの厚さよりも約 1.7 倍厚かった。この肥厚は、顕著なグリオシスによって引き起こされたことが light transmission microscope でわかった。さらに、immunohistochemical な解析では、高齢の

P347L Tg ウサギには glial fibrillary acid protein の過剰な染色があったが、杆体 ON パイポーラ細胞および水平細胞は依然として内部核層に存在していた。以上のように、進行した末期の網膜色素変性であっても依然として視覚再生の道は開ける可能性があるかと判断した。(2) 重篤な視覚障害をきたす主に先天性遺伝性網膜疾患について、名古屋大学医学部附属病院を受診した患者を対象に、あるいは主に先天性遺伝性網膜疾患を登録している研究グループ Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group や網膜剥離 (遺伝性硝子体変性を含む) などを登録している Japan-Retinal Detachment Registry Group との共同研究として、遺伝学的情報と臨床所見との関係の研究を行った。さらに、それらの症例を対象に、電気生理学的診断、レーザースペックルフロー グラフィや光干渉断層計 (OCT) OCT 血管撮影をはじめ最新の画像診断を用いて詳細な臨床所見を捉え、さらには AI を用いた診断法などにも方向性を向けた。その結果、先天性網膜変性疾患の原因遺伝子と画像診断情報は関係があり、80%において AI で予測可能である。また、網膜色素変性では、眼球形態がより急峻な後極部のカーブを描くことがわかり、新たな臨床的特徴であることを突き止めた。網膜色素変性症において本邦を4区画に分けた研究では遺伝型に地域差が認められた。

Best 病ならびに劣性遺伝型 Best 病において、それぞれ 18%および 11%において脈絡膜新生血管を合併することが明らかとなった。滲出がある場合とない場合があり、57%に存在する高輝度物質の観察が重要であるが、OCT angiography は有用な検出手段であることがわかった (右図 1)。

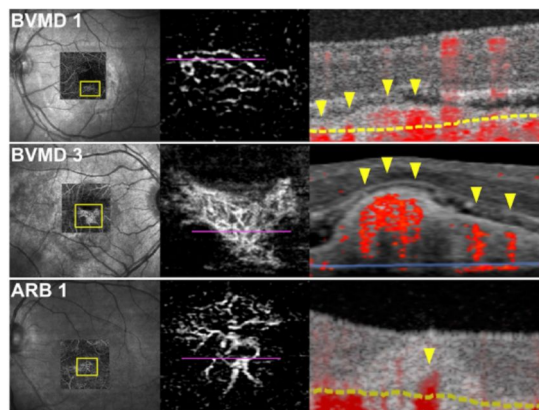


図 1

(3) 自己網膜移植後あるいは網膜剥離復位後の網膜形態・機能について、網膜再生を考えるうえで行った強度近視難治性黄斑円孔に対する自己網膜移動術の症例について、術前、術中、術後の OCT による形態変化とマイクロスコトメリーなどによる機能変化を検証し、視力が向上する症例があること、本来の黄斑円孔部位は暗点のままであるが、その円孔であった部位は縮小すること、その原因はホストの網膜が中心に移動したことによるものと結論した (下図 2)。

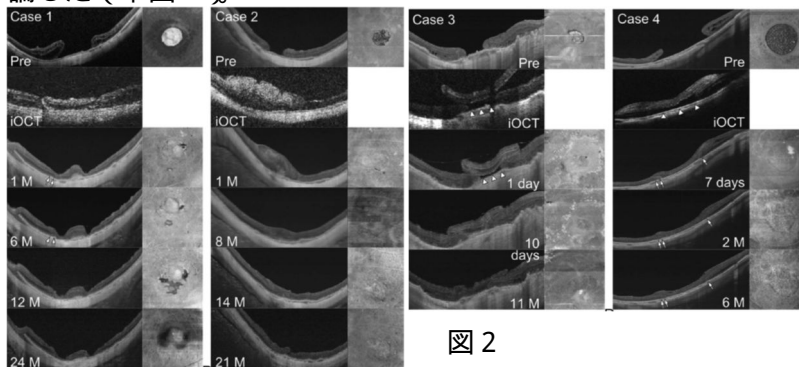


図 2

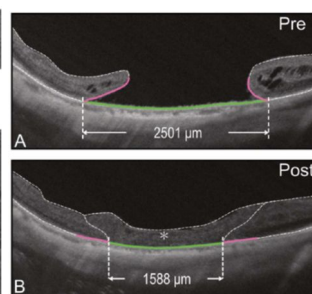


図 3

移動した網膜に対する反応としての新たな所見である網膜下新生血管の発生について報告した (右図 3)。

さらに、当院でのみ測定可能な微小局所網膜電図と SS-OCT を用いて移動術後の視機能改善のメカニズムについて研究したところ、ホスト網膜機能がよい場合には、黄斑円孔部分の網膜機能は回復するが、それは円孔周囲からの良好な網膜の反応が含まれるようになるためであると結論つけた (図 4)。当初予定していた家兎による動物実験は行ったが、海外に移送しての CMP による神経シナプス解析は行うことができなかった。

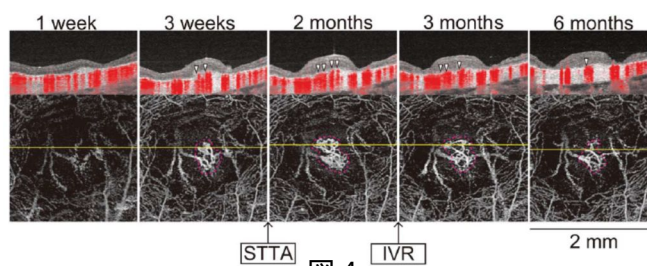


図 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 MITSUMA AYAKO, ITO YASUKI, SHIMOKATA TOMOYA, TANAKA CHIE, UEHARA KAY, NAKAYAMA GORO, TERASAKI HIROKO, ANDO YUICHI	4. 巻 2
2. 論文標題 Direct Observation of Retinal Microvessels in Cancer Patients After Systemic Administration of Bevacizumab and Oxaliplatin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 330 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10113	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 Ota Hikaru, Takeuchi Jun, Nakano Yuyako, Horiguchi Etsuyo, Taki Yosuke, Ito Yasuki, Terasaki Hiroko, Nishiguchi Koji M., Kataoka Keiko	4. 巻 66
2. 論文標題 Switching from aflibercept to brolocizumab for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 278 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-022-00908-1	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 Miyagi Mai, Takeuchi Jun, Koyanagi Yoshito, Mizobuchi Kei, Hayashi Takaaki, Ito Yasuki, Terasaki Hiroko, Nishiguchi Koji M., Ueno Shinji	4. 巻 260
2. 論文標題 Clinical findings in eyes with BEST1-related retinopathy complicated by choroidal neovascularization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1125 ~ 1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-021-05447-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 Tomita Ryo, Iwase Takeshi, Fukami Marie, Goto Kensuke, Ra Eimei, Terasaki Hiroko	4. 巻 11
2. 論文標題 Elevated retinal artery vascular resistance determined by novel visualized technique of laser speckle flowgraphy in branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2021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/s41598-021-99572-7	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 Iwase Chie, Iwase Takeshi, Tomita Ryo, Akahori Tomohiko, Yamamoto Kentaro, Ra Eimei, Terasaki Hiroko	4. 巻 21
2. 論文標題 Changes in pulse waveforms in response to intraocular pressure elevation determined by laser speckle flowgraphy in healthy subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC 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) 10.1186/s12886-021-02070-7	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 Ito Yasuki, Ito Mari, Iwase Takeshi, Kataoka Keiko, Yamada Kazuhisa, Yasuda Sayuri, Ito Hiroki, Takeuchi Jun, Nakano Yuyako, Fujita Ai, Horiguchi Etsuyo, Taki Yosuke, Yatsuya Hiroshi, Terasaki Hiroko	4. 巻 11
2. 論文標題 Prevalence of and factors associated with dilated choroidal vessels beneath the retinal pigment epithelium among the Japanese	5. 発行年 2021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/s41598-021-90493-z	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 Fujinami-Yokokawa Y, Ninomiya H, Liu X, Yang L, Pontikos N, Yoshitake K, Iwata T, Sato Y, Hashimoto T, Tsunoda K, Miyata H, Fujinami K; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group.	4. 巻 -
2. 論文標題 Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Ophthalmol	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-2020-318544.	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 Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, Yoshimura M, Fujiwara K, Akiyama M, Momozawa Y, Ueno S, Terasaki H, Oishi A, Miyata M, Ikeda H, Tsujikawa A, Mizobuchi K, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Park JY, Han J, Kim M, Lee CS, Kim SJ, Park TK, Joo K, Woo SJ, Ikeda Y, Sonoda KH.	4. 巻 -
2. 論文標題 Genotype and Long-term Clinical Course of Bietti Crystalline Dystrophy in Korean and Japanese Patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina	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) 10.1016/j.oret.2021.02.009.	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 Ueno Y, Iwase T, Goto K, Tomita R, Ra E, Yamamoto K, Terasaki H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84067-2.	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 Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Komori S, Gao D, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH.	4. 巻 65
2. 論文標題 Regional differences in genes and variants causing retinitis pigmentosa in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 338-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00824-w	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 Mawatari G, Fujinami K, Liu X, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Komori S, Ueno S, Terasaki H, Katagiri S, Hayashi T, Kuniyoshi K, Miyake Y, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, Nao-I N; JEGC study group.	4. 巻 -
2. 論文標題 Correction to: Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 Japanese families with RPGR-associated retinal disorder: report of eight novel variants.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Genome Var	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/s41439-019-0086-2.	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 Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, Terasaki H.	4. 巻 65
2. 論文標題 Three cases of brolocizumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 199-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00818-8.	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 -

1. 著者名 Kaneko H, Hirata N, Shimizu H, Kataoka K, Nonobe N, Mokuno K, Terasaki H.	4. 巻 65
2. 論文標題 Effect of internal limiting membrane peeling on visual field sensitivity in eyes with epiretinal membrane accompanied by glaucoma with hemifield defect and myopia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 380-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2022751118	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 Fukuda S, Varshney A, Fowler BJ, Wang SB, Narendran S, Ambati K, Yasuma T, Magagnoli J, Leung H, Hirahara S, Nagasaka Y, Yasuma R, Apicella I, Pereira F, Makin RD, Magner E, Liu X, Sun J, Wang, , Ambati J.	4. 巻 118
2. 論文標題 Cytoplasmic synthesis of endogenous Alu complementary DNA via reverse transcription and implications in age-related macular degeneration.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 e2022751118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2022751118	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 Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, Fujita K, Akiyama M, Kamatani T, Koyanagi Y, Sato K, Takigawa T, Ueno S, Tsugita M, Kunikata H, Cisarova K, Nishino J, Murakami A, Abe T, Momozawa Y, Terasaki H, Wada Y, Sonoda KH, Rivolta C, Tsunoda T, Tsujikawa M, Ikeda Y, Nakazawa T.	4. 巻 4
2. 論文標題 A hypomorphic variant in EYS detected by genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01662-9.	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 Takeuchi J, Kataoka K, Shimizu H, Tomita R, Kominami T, Ushida H, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Intraoperative and postoperative monitoring of autologous neurosensory retinal flap transplantation for a refractory macular hole associated with high myopia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RETINA	6. 最初と最後の頁 921-930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000003000	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 Shimizu H, Yamada K, Suzumura A, Kataoka K, Takayama K, Sugimoto M, Terasaki H, Kaneko H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Caveolin-1 Promotes Cellular Senescence in Exchange for Blocking Subretinal Fibrosis in Age-Related Macular Degeneration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.11.21	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 Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Arno G, Pontikos N, Kameya S, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshiake K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium Study Group.	4. 巻 184
2. 論文標題 RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Med Genet C Semin Med Genet	6. 最初と最後の頁 675-693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.c.31830	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 Koyanagi Y, Ueno S, Ito Y, Kominami T, Komori S, Akiyama M, Murakami Y, Ikeda Y, Sonoda KH, Terasaki H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Relationship between macular curvature and common causative genes of retinitis pigmentosa in Japanese patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.10.6.	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 -

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 Investigative Ophthalmology & Visual Science	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 Ito H, Ito Y, Kataoka K, Ueno S, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Kaneko H, Iwase T, Terasaki H.	4. 巻 S0002-9394
2. 論文標題 Association between retinal layer thickness and perfusion status in extramacular areas in diabetic retinopathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 30119-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2020.03.019	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 Scientific Reports	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 Ito Y, Ito M, Ueno S, Kataoka K, Takeuchi J, Kominami T, Takayama K, Terasaki H.	4. 巻 220
2. 論文標題 Changes in intraocular pressure and aqueous flare in eyes with multiple evanescent white dot syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese 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) 10.1007/s10384-020-00738-z	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 Mawatari G, Fujinami K, Liu X, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Komori S, Ueno S, Terasaki H, Katagiri S, Hayashi T, Kuniyoshi K, Miyake Y, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, Nao-I N; JEGC study group.	4. 巻 7
2. 論文標題 Correction to: Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 Japanese families with RPGR-associated retinal disorder: report of eight novel variants.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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/s41439-019-0086-2	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 Minami S, Ito Y, Ueno S, Kataoka K, Takeuchi J, Ito H, Nakano Y, Kitagawa M, Leahy C, Straub J, Terasaki H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Analysis of macular curvature in normal eyes using swept-source optical coherence tomography.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 180-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00721-8	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 -

1. 著者名 Mizobuchi K, Hayashi T, Katagiri S, Yoshitake K, Fujinami K, Yang L, Kuniyoshi K, Shinoda K, Machida S, Kondo M, Ueno S, Terasaki H, Matsuura T, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterization of GUCA1A-associated dominant cone/cone-rod dystrophy: low prevalence among Japanese patients with inherited retinal dystrophies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52660-1	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 Kameya S, Fujinami K, Ueno S, Hayashi T, Kuniyoshi K, Ideta R, Kikuchi S, Kubota D, Yoshitake K, Katagiri S, Sakuramoto H, Kominami T, Terasaki H, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Arno G, Pontikos N, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium.	4. 巻 60
2. 論文標題 Phenotypical Characteristics of POC1B-Associated Retinopathy in Japanese Cohort: Cone Dystrophy With Normal Fundusoscopic Appearance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 3432-3446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-26650	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 Komori S, Ueno S, Ito Y, Sayo A, Meinert M, Kominami T, Inooka D, Kitagawa M, Nishida K, Takahashi K, Matsui S, Terasaki H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Steeper Macular Curvature in Eyes With Non-Highly Myopic Retinitis Pigmentosa.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 3135-3141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-27334	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 Nikopoulos K, Cisarova K, Quinodoz M, Koskiniemi-Kuendig H, Miyake N, Farinelli P, Rehman AU, Khan MI, Prunotto A, Akiyama M, Kamatani Y, Terao C, Miya F, Ikeda Y, Ueno S, Fuse N, Murakami A, Wada Y, Terasaki H, Sonoda KH, Ishibashi T, Kubo M, Cremers FPM, Kotalik Z, Matsumoto N, Nishiguchi KM, Nakazawa T, Rivolta C.	4. 巻 10
2. 論文標題 A frequent variant in the Japanese population determines quasi-Mendelian inheritance of rare retinal ciliopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10746-4	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 Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Omodaka K, Abe T, Komori S, Gao D, Hirakata T, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH.	4. 巻 56
2. 論文標題 Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 662-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2018-105691	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 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 Investigative Ophthalmology & Visual Science	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 Mueller cell gliosis in rhodopsin P347L transgenic rabbits.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	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 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 Human Genome Variation	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, Inooka D, Meinert M, Ito Y, Tsunoda K, Fujinami K, Iwata T, Ohde H, Terasaki H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Three cases of acute-onset bilateral photophobia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 172-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-00649-0	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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 28件)

1. 発表者名 Terasaki H, Takeuchi J, Ueno S, Kataoka K, Tomita R, Kominami S, Okado S Shimizu H
2. 発表標題 Morphological and functional analysis in eyes treated with autologous retinal transplant
3. 学会等名 Club Jules Gonin Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kataoka K, Asai K, Tsunekawa Y, Ito H, Terasaki H.
2. 発表標題 Three-year outcomes of treat and extend aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration.
3. 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tomita R, Iwase T, Ogasawara Y, Suwa S, Terasaki H.
2 . 発表標題 Investigation of the number of intravitreal injections of the anti-VEGF agent using OCT angiography for macular edema due to retinal vein branch occlusion.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Okado S, Ueno S, Nakanishi A, Inooka D, Terasaki H.
2 . 発表標題 Clinical findings of paraneoplastic retinopathy with retinal ON bipolar cell dysfunction in Japanese cohort.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Fujita A, Kataoka K, Nakano Y, Takeuchi J, Ito Y, Terasaki H.
2 . 発表標題 Distinguishing polypoidal choroidal vasculopathy from typical age-related macular degeneration, type3 neovascularization, and chronic central serous chorioretinopathy using swept source optical coherence tomography angiography.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Iwase T, Ogasawara Y, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H.
2 . 発表標題 Relationship between abnormalities of retinal structures and vascular structures determined by optical coherence tomography angiography in eyes with branch retinal vein occlusion.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Meinert M, Komori S, Ueno S, Terasaki H.
2 . 発表標題 Investigation of macular fundus shape in patients with retinitis pigmentosa using curvature maps constructed from optical coherence tomography.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ueno S, Komori S, Ito Y, Meinert M, Terasaki H.
2 . 発表標題 Steeper macula curvature in eyes with non- highly myopic retinitis pigmentosa.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ueno Y, Iwase T, Tomita R, Goto K, Terasaki H.
2 . 発表標題 Association between the retinal vessel caliber and the ocular blood flow in diabetic retinopathy.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takeuchi J, Kataoka K, Nakano Y, Fujita A, Ito Y, Terasaki H.
2 . 発表標題 Characteristics of outer choroidal vessels in eyes with chronic central serous chorioretinopathy assessed by en face optical coherence tomography.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Goto K, Iwase T, Akahori T, Terasaki H.
2 . 発表標題 Relationship between the retinal displacement and the thickness change after vitrectomy in MH eyes.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ito Y, Takeuchi J, Kataoka K, Terasaki H.
2 . 発表標題 Visualization of cone cells without adaptive optics.
3 . 学会等名 ARVO 2019 Annual Meeting. Vancouver, Canada, 2019.4-5 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kataoka K, Fujita A, Takeuchi J, Horiguchi E, Ito Y, Terasaki H.
2 . 発表標題 Diagnostic characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy evaluated with b-scan images of swept source optical coherence tomography angiography.
3 . 学会等名 The 121st Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society. Busan, Korea, 2019.4 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Terasaki H.
2 . 発表標題 Can we diagnose PCV using SS-OCTA?
3 . 学会等名 Asia Pacific Retinal Imaging Society. Seoul, Korea, 2019.7 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ito Y.
2 . 発表標題 Macular changes after internal limiting membrane peeling and Alport syndrome.
3 . 学会等名 Asia Pacific Retinal Imaging Society. Seoul, Korea, 2019.7 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Taki Y, Fujita A, Takeuchi J, Ito Y, Terasaki H.
2 . 発表標題 Inner macular displacement toward optic disc in eyes after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for epiretinal membrane.
3 . 学会等名 The 19th EURETINA Congress. Paris, France, 2019.9 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kataoka K, Asai K, Tsunekawa Y, Ito Y, Terasaki H.
2 . 発表標題 Three-year outcomes of a treat-and-extend regimen with intravitreal aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration.
3 . 学会等名 The 19th EURETINA Congress. Paris, France, 2019.9 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Horiguchi E, Kataoka K, Fujita A, Takeuchi J, Ito Y, Terasaki H.
2 . 発表標題 Optical coherence tomography angiography in myopic choroidal neovascularization to predictive anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes.
3 . 学会等名 The 19th EURETINA Congress. Paris, France, 2019.9 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nakano Y, Kataoka K, Takeuchi J, Ito Y, Terasaki H.
2 . 発表標題 Microvascular changes in polypoidal choroidal vasculopathy assessed by optical coherence tomography angiography in response to anti-vascular endothelial growth factor.
3 . 学会等名 The 19th EURETINA Congress. Paris, France, 2019.9 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ueno S, Inooka D, Kominami T, Kondo M, Terasaki H.
2 . 発表標題 Clinical course of paraneoplastic retinopathy with anti-TRPM1 autoantibody in Japanese cohort.
3 . 学会等名 57th ISCEV. Seoul, Korea, 2019.10 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kominami T, Ueno S, Nishida K, Inooka D, Kominami A, Kondo M, Terasaki H.
2 . 発表標題 Electrical evoked potentials are reduced compared to axon numbers in rhodopsin P347L transgenic rabbits with severe photoreceptor degeneration.
3 . 学会等名 57th ISCEV. Seoul, Korea, 2019.10 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Koyanagi Y, Ueno S, Inooka D, Terasaki H.
2 . 発表標題 Clinical findings in three cases with acute-onset bilateral photophobia.
3 . 学会等名 57th ISCEV. Seoul, Korea, 2019.10 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Terasaki H.
2 . 発表標題 Autologous retina graft for high myopic macular holes.
3 . 学会等名 FLOREtina 2019. Florence, Italy, 2019.6 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Terasaki H.
2 . 発表標題 Etiology and current management;Myopic macular schisis and holes-Classification and current management.
3 . 学会等名 European Society of Ophthalmology. Nice, France, 2019.6 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Terasaki H.
2 . 発表標題 Challenging in diagnosis and treatment for CNV in hereditary retinal diseases.
3 . 学会等名 The 19th EURETINA Congress. Paris, France, 2019.9 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Terasaki H.
2 . 発表標題 Recovery of photoreceptors after repair of retinal detachment.
3 . 学会等名 Academia Ophthalmologia Internationals Inguinal Lecture. San Francisco, USA, 2019.10 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Terasaki H.
2. 発表標題 Mystery cases go non-macular,retinal surgery.
3. 学会等名 The 13th APVRS Congress. Shanghai, China, 2019.11 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Terasaki H.
2. 発表標題 Diagnosis of PCV using SS-OCTA
3. 学会等名 Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2020. Miami, USA, 2020.2 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kataoka K, Terasaki H	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Thieme Medical Publishers	5. 総ページ数 448
3. 書名 The Retina Illustrated	

〔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	伊藤 逸毅 (Ito Yasuki) (10313991)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

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	上野 真治 (Ueno Shinji) (80528670)	名古屋大学・医学部・准教授 (13901)	

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