

令和 6 年 5 月 19 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09756

研究課題名(和文) 進行性遺伝性網膜疾患の治療に向けた全エクソーム解析と疾患表現型の同定

研究課題名(英文) Whole exome sequencing and identification of disease phenotypes for the treatment of progressive inherited retinal disorders

研究代表者

林 孝彰 (Hayashi, Takaaki)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：10297418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：視サイクルを制御する遺伝子(RPE65やRDH5)変異による網膜ジストロフィでは9-cis-ベータカロテン治療が報告されている。そこで、日本人に多く、黄斑/錐体ジストロフィを高率に合併するRDH5関連白点状眼底に着目した。RDH5関連白点状眼底症例に対して、9-cis-ベータカロテン治療による前向き研究に着手した。主要評価項目である、網膜電図各種波形の振幅は、ベースライン(治療前)、治療3か月後、治療1年後を比較検討したところ、統計学的に有意に振幅が低下していた。本研究成果から、RDH5変異関連白点状眼底に対する9-cis-ベータカロテン治療は、必ずしも有益とはいえないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、RDH5関連白点状眼底症例の23眼に対する9-cis-ベータカロテンの1年間の治療によって、網膜電図の各種振幅が有意に低下することを明らかにした。過去の研究で、視サイクルを制御する遺伝子(RDH5など)変異による網膜ジストロフィでは、9-cis-ベータカロテン治療によって視機能が改善する症例も報告されている。RDH5関連白点状眼底において、1年の自然経過で、振幅が低下したとは考えにくく、9-cis-ベータカロテン治療は、網膜電図による評価という観点では、必ずしも有益とはならない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In inherited retinal dystrophy caused by variants in genes controlling the visual cycle (such as RPE65 and RDH5), treatment with 9-cis-beta-carotene has been reported. Therefore, we focused on RDH5-associated fundus albipunctatus (FAP), which is common in Japanese people and frequently associated with macular/cone dystrophy. We initiated a prospective study on the effect of 9-cis-beta-carotene treatment in patients with RDH5-associated FAP. We compared the amplitudes of various waveforms in electroretinograms at baseline (before treatment), three months, and one year after treatment. The results showed a statistically significant reduction in amplitude. Based on these findings, 9-cis-beta-carotene treatment for RDH5-associated FAP is not necessarily considered beneficial.

研究分野：眼科学、遺伝性網膜ジストロフィ

キーワード：遺伝性網膜疾患 黄斑ジストロフィ 遺伝子治療 ベータカロテン治療 次世代シーケンサ 全エクソーム解析 視サイクル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 網膜色素変性とその類縁疾患及び黄斑ジストロフィなどの進行性の遺伝性網膜疾患は、治療法開発が急務でありながら、決定的な予防法・治療法が確立していない疾患であり、指定難病に認定されている。2008年、*RPE65* 遺伝子変異による Leber 先天黒内障に対するアデノ随伴ウィスルタイプ 2 (AAV2) ベクターを用いた遺伝子治療が報告され、2017年 *RPE65* 遺伝子治療薬が米食品医薬品局で承認された。2020年になって、日本でも *RPE65* 遺伝子治療の治験が開始された。*RPE65* 遺伝子以外では、*CHM* 遺伝子変異を有するコロイデレミア、*RPGR* 遺伝子変異を有する X 連鎖網膜色素変性に対する AAV2 遺伝子治療の臨床治験 (第 II 相) が欧米で実施され、今後、*RPGR* 遺伝子遺伝子治療 (第 III 相) の治験は、国際的に行われようとしている現状がある。

(2) 視細胞および網膜色素上皮で働く視サイクルを制御する遺伝子群 (*RPE65*, *LRAT*, *RDH5*) の変異により、活性型ビタミン A である 11-*cis*-retinal が産生されず、進行性遺伝性網膜疾患が引き起こされる。これらの遺伝性網膜疾患に対する 9-*cis*-ベータカロテン服用による治療が欧米で試みられている。9-*cis*-ベータカロテンは、体内で代謝された後、人体では分解されない活性型 9-*cis*-retinal となり 11-*cis*-retinal の代わりに視細胞に取り込まれ視サイクルを維持すると考えられている。これらの遺伝子変異による遺伝性網膜疾患は、9-*cis*-ベータカロテン治療の対象となり得る。欧米では、*ABCA4* 遺伝子変異による Stargardt 病に対する視サイクルを制御する薬剤の治験も開始されており、日本でも近い将来開始される可能性がある。このように治療法が確立していない遺伝性網膜疾患であっても、原因遺伝子が特定されれば将来治療の対象となる可能性があることから、遺伝子解析・遺伝子変異同定の重要性は増している。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、希少疾患である進行性遺伝性網膜疾患の治療実施に向け、進行性遺伝性網膜疾患と診断された患者とその家族から得られた血液からゲノム DNA を抽出し試料として、ターゲット遺伝子に対する Sanger 法のみならず次世代シーケンサを用いた全エクソーム解析により、原因となる遺伝子変異の特定およびハプロタイプを決定する。原因変異が見つからない場合、ディープイントロン (全エクソームの解析範囲外) に存在する塩基変化を検出する目的で全ゲノム解析により疾患原因を特定し、その疾患表現型を明らかにする研究を計画した。

(2) 白点状眼底は、黄斑部を除く眼底全体に白点がみられる常染色体潜性遺伝の疾患で、視サイクルの 11-*cis*-retinol dehydrogenase をコードする *RDH5* 遺伝子の両アレル変異によって発症する。最近の研究で、本疾患に黄斑萎縮を伴う黄斑ジストロフィや錐体ジストロフィが合併することが報告されていることから、治療法開発が望まれていた。そこで、治療的研究として、*RDH5* 遺伝子の両アレル変異による白点状眼底症例に対して、9-*cis*-ベータカロテン治療の前向き研究を計画した。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究ならびに遺伝子解析研究

研究代表者は、進行性遺伝性網膜疾患に対する遺伝子解析研究についてヒトゲノム学内倫理審査委員会の承認を受けている。これまでに遺伝性網膜疾患の多数例からのゲノム DNA を抽出してきた。遺伝子解析研究に関して、症例数を増やしながら、次世代シーケンサを用いた全エクソーム解析に加え、必要に応じて RNA 解析および全ゲノム解析を行う。また、家系調査に

よる家族構成員の臨床像・遺伝学的解析、Sanger 法によるハプロタイプ解析を行う予定である。研究方法は以下の通りである。

研究代表者所属の網膜変性専門外来にて、対象疾患が疑われた症例に対し、家族歴の聴取、視野検査、光干渉断層像検査、眼底自発蛍光検査、心理物理学的、電気生理学的検査から臨床診断を行った後、遺伝子解析の意義について十分に説明する。遺伝子解析に対し、インフォームド・コンセントを得た後、末梢静脈血を採取する。これと並行して、家族構成員からも、インフォームド・コンセントを得た上で末梢静脈血を採取する。

採血管から、白血球分離後、DNA 抽出キットを用い高分子ゲノム DNA もしくは全 RNA を抽出する。一部は、エタノール沈殿下で半永久的に冷凍保存する。

次世代シーケンサによる全エクソーム解析を行う場合、研究代表者がマクロジェン社に直接解析を依頼する。Fastq ファイル、BAM ファイルから独自のパイプラインを通し、原因となる候補の変異を抽出する。

全エクソーム解析で得られた解析結果に関しては、同様に Sanger 法で塩基配列を確認・最終決定する。

特定の遺伝子解析に関して、プライマーをプロモーター領域および各エクソンの両端約 50 bp のイントロン領域に設定し PCR を行い、Sanger 法で解析を行う。

塩基置換・変異の評価として、データベースを用いた頻度、バイオインフォマティクス(*in silico*)解析、独自のパイプライン等で判定する。

遺伝子変異がエクソン・イントロンの境界領域に存在した場合や、変異が見つからない際、ディープイントロンの異常による pseudo exon(s) の存在を考慮し、スプライシング異常の有無を検討するため、白血球より全 RNA を抽出後、逆転写酵素により cDNA に変換し、PCR 増幅・クローニング後塩基配列を決定する。同時並行で、全ゲノム解析を行い解析する。

(2) 治療的前向き研究

日本人の *RDH5* 関連白点状眼底患者 12 名に対して 9-*cis*-ベータカロテン(ドナリエラ®)治療を施行し、投与前、投与 3 か月後および 1 年後の網膜電図を含む視機能の変化について検討した。網膜電図は、通常の暗順応に加え長時間暗順応後の網膜電図も記録された。

4 . 研究成果

(1) 進行性遺伝性網膜疾患に対する遺伝子解析研究と疾患表現型の同定

完全型停在性夜盲の家系に対して、次世代シーケンサを用いた全エクソーム解析を施行し、*TRPM1* 及び *NYX* 遺伝子に新規の遺伝子変異を特定し疾患表現型を明らかにした。

常染色体潜性遺伝の網膜色素変性に対して、全エクソーム解析を施行し、新規の *PDE6A* 変異を同定した。*PDE6A* は遺伝子治療の対象疾患ではあるものの日本人網膜色素変性のなかで、その頻度は低い可能性が示唆された。

多施設共同研究により、日本人 enhanced S-cone syndrome の 9 例を検討し、臨床的および遺伝学的特徴(図 1)を明らかにした。*NR2E3* 遺伝子の p.Arg104Gln 変異が 28%(5/18 アレル)と最多であり、日本人 enhanced S-cone syndrome の主要変異であることを明らかにした。

症例	変異 1	HGMD 登録番号	変異 2	HGMD 登録番号
①	c.1048C>T ; p.Gln350Ter	CM044925	c.1048C>T ; p.Gln350Ter	CM044925
②	c.311G>A ; p.Arg104Gln	CM056660	c.1000C>G ; p.Arg334Gly	CM056661
③	c.311G>A ; p.Arg104Gln	CM056660	c.352G>A ; p.Val118Met	CM101838
④	c.226C>T ; p.Arg76Trp	CM000532	c.352G>C ; p.Val118Leu	CM1919433
⑤	c.226C>T ; p.Arg76Trp	CM000532	c.352G>C ; p.Val118Leu	CM1919433
⑥	c.151G>A ; p.Gly51Arg	CM134234	c.151G>A ; p.Gly51Arg	CM134234
⑦	c.311G>A ; p.Arg104Gln	CM056660	c.142C>T ; p.Arg48Cys	CM134235
⑧	c.311G>A ; p.Arg104Gln	CM056660	c.311G>A ; p.Arg104Gln	CM056660
⑨	c.919_920del ; p.I307LfsX33	CD1611474	c.919_920del ; p.I307LfsX33	CD1611474

図 1: 日本人 enhanced S-cone syndrome 9 例で検出された *NR2E3* 遺伝子変異

欧米で最も頻度の高い Stargardt 病は、*ABCA4* 遺伝子の両アレル変異によって発症する。現在、欧米で内服治療薬の治験が進行中である。一方、日本人 Stargardt 病の頻度は、欧米より低いものの多数例で検討した報告はほとんどない。まず、全国調査を行い、日本人 Stargardt 病の遺伝学的検査を行う研究を開始した。

(2) *RDH5* 関連白点状眼底患者に対する 9-*cis*-ベータカロテン(ドナリエラ®)治療

ドナリエラ®内服 3 か月後で、長時間暗順応後の杆体応答の b 波、最大応答の a 波の振幅は、治療前のベースラインに比べて有意に減弱を認め、この傾向は 1 年後も観察された。また、長時間暗順応後の最大応答の b 波、さらに錐体応答の b 波と 30-Hz フリッカ応答の振幅も 1 年後に有意に減弱を認めた。一方、視力、視野、黄斑部病変の合併率に変化はみられなかった。代表症例を図 2 に示す。本研究の結果は、*RDH5* 関連白点状眼底患者における網膜電図の振幅に対してドナリエラ®治療は、不利益となる可能性を示唆している。一方、本疾患の進行は極めてゆるやかであり、ドナリエラ®治療が進行を早めたという結論に達したわけではない。

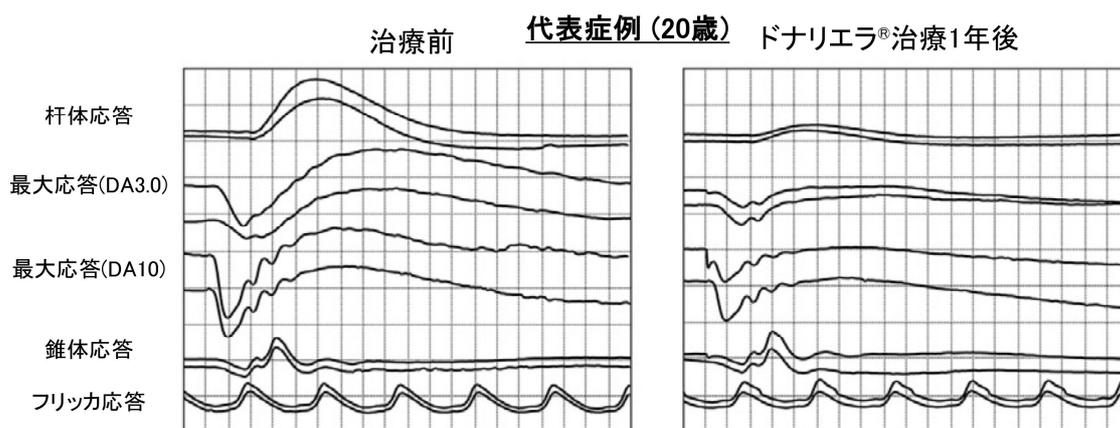


図 2: 代表症例の網膜電図を示す。治療前に比べて、ドナリエラ®治療 1 年後の振幅が低下している。

<引用文献>

林孝彰 (責任著者)ほか. 日本人 enhanced S-cone syndrome の臨床的および遺伝学的特徴. 日本眼科学会雑誌 2022;126: 7-18.

Mizobuchi K, Hayashi T (責任著者), et al. One-Year Outcomes of Oral Treatment With Alga Capsules Containing Low Levels of 9-*cis*- β -carotene in *RDH5*-Related Fundus Albipunctatus. Am J Ophthalmol 2023;254 : 193-202.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 林孝彰、溝渕圭、亀谷修平、國吉一樹、日下俊次、上野真治、西口康二、三宅養三、中野匡	4. 巻 126
2. 論文標題 日本人enhanced S-cone syndromeの臨床的および遺伝学的特徴	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 7-18
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 林孝彰、溝渕圭、亀谷修平、吉田正樹、中野匡	4. 巻 126
2. 論文標題 OPA1遺伝子に新規de novo変異が見出された両眼視神経萎縮の男児例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 983-990
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 齊藤友香、林孝彰、溝渕圭、田中公二、郡司久人、中野匡	4. 巻 126
2. 論文標題 黄色斑眼底に類似したパターンジストロフィの1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 588-595
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 Enomoto Nobuko, Hayashi Takaaki, Matsuura Tomokazu, Tanaka Koji, Takeuchi Remi, Tomita Goji, Mori Ryusaburo	4. 巻 144
2. 論文標題 The second Japanese family with Malattia Leventinese/Doyne honeycomb retinal dystrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 67 ~ 75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10633-021-09859-3	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 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 2022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 Mizobuchi Kei, Hayashi Takaaki, Matsuura Tomokazu, Nakano Tadashi	4. 巻 144
2. 論文標題 Clinical characterization of autosomal dominant retinitis pigmentosa with NRL mutation in a three-generation Japanese family	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 227 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-022-09874-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 Iida Yuka, Hayashi Takaaki, Tokuhisa Teruaki, Mizobuchi Kei, Omoto Shusaku, Nakano Tadashi	4. 巻 144
2. 論文標題 Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with DMPK-associated myotonic dystrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 217 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-022-09867-x	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 Suga Akiko, Yoshitake Kazutoshi, Minematsu Naoko, Tsunoda Kazushige, Fujinami Kaoru, Miyake Yozo, Kuniyoshi Kazuki, Hayashi Takaaki et al	4. 巻 43
2. 論文標題 Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole exome sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 2251 ~ 2264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24492	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 Morohashi Tamaki, Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Nakano Tadashi, Morioka Ichiro	4. 巻 146
2. 論文標題 Bardet?Biedl syndrome associated with novel compound heterozygous variants in BBS12 gene	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 165 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-022-09915-6	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 溝淵 圭, 林 孝彰, 中野 匡	4. 巻 137
2. 論文標題 日本人症例におけるRP1関連網膜ジストロフィの遺伝子型と表現型に関する最新の知見	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 東京慈恵会医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 15-26
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 Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Kikuchi Shinsuke, Nakano Tadashi	4. 巻 142
2. 論文標題 Novel biallelic TRPM1 variants in an elderly patient with complete congenital stationary night blindness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 265 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-020-09798-5	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 Hayashi Takaaki, Katagiri Satoshi, Kubota Daiki, Mizobuchi Kei, Ishiujji Yozo, Asahina Akihiko, Kameya Shuhei, Nakano Tadashi	4. 巻 9
2. 論文標題 The first Japanese family of <i>CDH3</i> related hypotrichosis with juvenile macular dystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1688	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 Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Kameya Shuhei, Yoshitake Kazutoshi, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi	4. 巻 143
2. 論文標題 A new PDE6A missense variant p.Arg544Gln in rod?cone dystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 107 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-021-09826-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 Hayashi Takaaki, Murakami Yusuke, Mizobuchi Kei, Koyanagi Yoshito, Sonoda Koh-Hei, Nakano Tadashi	4. 巻 42
2. 論文標題 Complete congenital stationary night blindness associated with a novel <i>NYX</i> variant (p.Asn216Lys) in middle-aged and older adult patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 412 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13816810.2021.1904422	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 Hayashi Takaaki, Kondo Hiroyuki, Matsushita Itsuka, Mizobuchi Kei, Baba Akinori, Iida Kie, Kubo Hiroyuki, Nakano Tadashi	4. 巻 143
2. 論文標題 Homozygous single nucleotide duplication of SLC38A8 in autosomal recessive foveal hypoplasia: The first Japanese case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 323 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-021-09842-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 林孝彰、溝渕圭、亀谷修平、國吉一樹、日下俊次、上野真治、西口康二、三宅養三、中野匡	4. 巻 126
2. 論文標題 日本人enhanced S-cone syndromeの臨床的および遺伝学的特徴	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 7 ~ 18
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 Poulter James A., Gravett Molly S. C., Taylor Rachel L., Fujinami Kaoru, (Hayashi Takaaki) et al, UK Inherited Retinal Disease Consortium, Genomics England Research Consortium	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 Human Mutation	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.24140	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 Fujimoto Kazushi, Nagata Tatsuo, Matsushita Itsuka, Oku Kazuma, Imagawa Mamika, Kuniyoshi Kazuki, Hayashi Takaaki, Kimoto Kenichi, Ohji Masahito, Kusaka Shunji, Kondo Hiroyuki	4. 巻 41
2. 論文標題 ULTRA-WIDE FIELD FUNDUS AUTOFLUORESCENCE IMAGING OF EYES WITH STICKLER SYNDROME	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 638 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002879	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 Kei, Hayashi Takaaki, Oishi Noriko, Kubota Daiki, Kameya Shuhei, Higasa Koichiro, Futami Takuma, Kondo Hiroyuki, Hosono Katsuhiko, Kurata Kentaro, Hotta Yoshihiro, Yoshitake Kazutoshi, Iwata Takeshi, Matsuura Tomokazu, Nakano Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Genotype-Phenotype Correlations in RP1-Associated Retinal Dystrophies: A Multi-Center Cohort Study in JAPAN	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2265 ~ 2265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10112265	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 Oishi Akio, Fujinami Kaoru, Mawatari Go, Naoi Nobuhisa, Ikeda Yasuhiro, Ueno Shinji, Kuniyoshi Kazuki, Hayashi Takaaki, Kondo Hiroyuki, Mizota Atsushi, Shinoda Kei, Kusuhara Sentaro, Nakamura Makoto, Iwata Takeshi, Tsujikawa Akitaka, Tsunoda Kazushige	4. 巻 12
2. 論文標題 Genetic and Phenotypic Landscape of PRPH2-Associated Retinal Dystrophy in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 1817 ~ 1817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12111817	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 Yusuke、 (Hayashi Takaaki)、 et al	4. 巻 5
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 Ophthalmology Retina	6. 最初と最後の頁 1269 ~ 1279
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 -

1. 著者名 Gyoten Daichi, Ueno Shinji, Okado Satoshi, Chaya Taro, Yasuda Shunsuke, Morimoto Takeshi, Kondo Mineo, Kimura Kazuhiro, Hayashi Takaaki, Leroy Bart P., Woo Se Joon, Mukai Ryo, Joo Kwangsic, Furukawa Takahisa	4. 巻 212
2. 論文標題 Broad locations of antigenic regions for anti-TRPM1 autoantibodies in paraneoplastic retinopathy with retinal ON bipolar cell dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 108770 ~ 108770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2021.108770	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 Morohashi Tamaki, Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Nakano Tadashi, Morioka Ichiro	4. 巻 146
2. 論文標題 Bardet-Biedl syndrome associated with novel compound heterozygous variants in BBS12 gene	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 165 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-022-09915-6	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 Mizobuchi Kei, Hayashi Takaaki, Ohira Ryo, Nakano Tadashi	4. 巻 146
2. 論文標題 Electroretinographic abnormalities in Alport syndrome with a novel COL4A5 truncated variant (p.Try20GlyfsTer19)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 281 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-023-09935-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 Matsushita Itsuka, Izumi Hiroto, Ueno Shinji, Hayashi Takaaki, Fujinami Kaoru, Tsunoda Kazushige, Iwata Takeshi, Kiuchi Yoshiaki, Kondo Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Functional Characteristics of Diverse PAX6 Mutations Associated with Isolated Foveal Hypoplasia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes14071483	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 Kei, Hayashi Takaaki, Ueno Shinji, Kondo Mineo, Terasaki Hiroko, Aoki Takuya, Nakano Tadashi	4. 巻 254
2. 論文標題 One-Year Outcomes of Oral Treatment With Alga Capsules Containing Low Levels of 9-cis- - Carotene in RDH5-Related Fundus Albipunctatus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2023.06.013	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 Torii Kaoruko, Nishina Sachiko, Morikawa Hazuki, Mizobuchi Kei, Takayama Masakazu, Tachibana Nobutaka, Kurata Kentaro, Hikoya Akiko, Sato Miho, Nakano Tadashi, Fukami Maki, Azuma Noriyuki, Hayashi Takaaki, Saitsu Hirotomo, Hotta Yoshihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13678 ~ 13678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241813678	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 Nakajima Ayaka, Kuniyoshi Kazuki, Iwashashi Chiharu, Mano Fukutaro, Hayashi Takaaki, Kondo Hiroyuki, Mizobuchi Kei, Matsushita Itsuka, Suga Akiko, Yoshitake Kazutoshi, Nakano Tadashi, Iwata Takeshi, Matsumoto Chota, Kusaka Shunji	4. 巻 10
2. 論文標題 Optical coherence tomography findings of the peripheral retina in patients with congenital X-linked retinoschisis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 1280564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2023.1280564	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19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 林孝彰、溝淵圭、榎本暢子、細野克博、堀田喜裕、松浦知和、中野匡
2. 発表標題 日本人家族性ドローゼンの4家系におけるEFEMP1変異のハプロタイプ解析
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤寛之、松下五佳、川村朋子、内尾英一、日下俊次、林孝彰、白澤誠、仁科幸子、金子優、川崎良、坂本泰二
2. 発表標題 我が国の家族性滲出性硝子体網膜症250家系の遺伝子解析
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 溝淵圭、林孝彰、中野匡
2. 発表標題 NRL遺伝子変異による常染色体優性網膜色素変性の最初の日本人家系
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成瀬翔、岡本美里、林孝彰、細野克博、堀田喜裕、岡島道子、渡邊淳、東範行、日下俊次、近藤寛之
2. 発表標題 CTNNB1遺伝子変異を有する症候性家族性滲出性硝子体網膜症の臨床像
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kondo H, Matsushita I, Kawamura T, Kusaka S, Hayashi T, Shirasawa M, Nishina S, Kaneko Y, Kawasaki R, Sakamoto T, Uchio E
2. 発表標題 Complex genetics of FEVR
3. 学会等名 FUJIRETINA
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 諸橋環、清水翔一、中崎公隆、林孝彰、森岡一朗
2. 発表標題 .BBS12遺伝子変異によるBardet-Biedl症候群の1例
3. 学会等名 第57回日本小児腎臓病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木貴優、溝渕圭、村山耕一郎、篠田啓、林孝彰
2. 発表標題 全エクソーム解析で診断された常染色体潜性ベストロフィノパチーの女兒
3. 学会等名 第76回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田有紀、大平亮、五十嵐若菜、奥出祥代、溝渕圭、林孝彰、中野匡
2. 発表標題 S錐体のコントラスト感度低下を認めた顕性遺伝性視神経萎縮の1例
3. 学会等名 第63回日本視能矯正学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 四蔵梨奈、林孝彰、溝淵圭、田口諒、蕪城俊克、中野匡
2. 発表標題 蝶形パターンジストロフィの高齢男性の1例
3. 学会等名 第61回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shikura R, Hayashi T, Mizobuchi K, Nakano T
2. 発表標題 An elderly case of butterfly-shaped pattern dystrophy
3. 学会等名 60th Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (Kyoto, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizobuchi K, Hayashi T, Ohira R, Nakano T
2. 発表標題 Electroretinographic abnormalities in X-linked Alport syndrome with a novel COL4A5 variant
3. 学会等名 60th Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (Kyoto, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sato T, Kuniyoshi K, Hayashi T, Nishiwaki H, Hatsukawa Y, Mizobuchi K, Tomemori R, Endo T, Nakano T, Kusaka S
2. 発表標題 Longitudinal clinical course of two siblings with KCNV2-associated retinopathy
3. 学会等名 60th Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (Kyoto, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nishimura S, Kondo H, Fujimoto K, Imanaga M, Oku K, Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Nagata T
2. 発表標題 Electroretinograms of eyes with Stickler syndrome
3. 学会等名 60th Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (Kyoto, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kondo M, Saito W, Matsui Y, Tanaka T, Ishida S, Kuniyoshi K, Ueno S, Hayashi T, Nakano T, Hayakawa T, Tsunoda K, Keino H, Okada AA, Nakamura K, Akiyama H
2. 発表標題 Percentage of testing performed and sensitivity of electrophysiological tests in the diagnosis of MEWDS: A multicenter study in Japan
3. 学会等名 60th Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (Kyoto, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林 孝彰
2. 発表標題 日本人enhanced S-cone syndromeの臨床的および遺伝学的特徴
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 林 孝彰
2. 発表標題 SLC38A8遺伝子に1塩基挿入変異を認めた常染色体劣性黄斑低形成の1例
3. 学会等名 第46回日本小児眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤友香、溝淵圭、林孝彰、郡司久人、中野匡
2. 発表標題 黄色斑眼底に類似したパターンジストロフィの1例
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤峰生、上野真治、角田和繁、林孝彰、白澤誠、坂本泰二
2. 発表標題 日本における黄斑ジストロフィの患者発症数と総患者数の推定
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤寛之、近藤峰生、林孝彰、高橋政代、堀田喜裕
2. 発表標題 インストラクションコース 網膜硝子体ジストロフィ診療カンファレンス
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 林孝彰、遺伝子検査、飯田知弘、近藤峰生、中村誠、山田昌和編	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 眼科検査ガイド 第3版	

1. 著者名 林孝彰・白点状眼底・岸章治，吉村長久編	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 黄斑疾患診療A to Z 第2版	

1. 著者名 林孝彰・仁科幸子，林思音編	4. 発行年 2022年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 4
3. 書名 ファーストステップ！子どもの視機能をみる-スクリーニングと外来診療-	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------