

令和 2 年 4 月 25 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11434

研究課題名(和文) 錐体機能不全の病態解明に向けた臨床的、遺伝学的研究

研究課題名(英文) Clinical and genetic characterization of inherited cone dysfunction syndrome

研究代表者

林 孝彰 (Hayashi, Takaaki)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10297418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：錐体機能不全の代表疾患である錐体ジストロフィは、進行性の視力障害をきたし医学的失明に繋がる疾患で、治療法開発は急務である。しかしながら、錐体ジストロフィの遺伝子解析研究は進んでいない現状があるなかで、今回、最先端の遺伝学的手法を用い、幾つか重要な遺伝子変異を特定し、眼科的臨床症状との関連性を明らかにした。これらの結果から、原因遺伝子の違いによって、発症年齢が異なり、比較的若年で視力障害をきたすものから晩年まで視力が維持されるものも存在することが明らかとなった。本研究結果は、新規治療法が開発された際、治療介入時期に重要な示唆を与える成果と確信する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、日本人における錐体ジストロフィの原因が多岐にわたることが判明した。具体的には、GUCA1A 関連優性遺伝性錐体ジストロフィは比較的若年で発症し進行が早いこと、非進行性の停滞性疾患と考えられた RDH5 関連眼底白点症は、進行性の黄斑部障害・錐体機能低下が起こること、青錐体一色覚の分子病態は欧米のそれとは異なることなどを明らかにした。本研究結果は、遺伝子依存的・特異的な遺伝子(補充)治療やベータカロテン療法の基盤研究に向け有意義なものになると確信する。

研究成果の概要(英文)：Inherited cone dysfunction syndrome such as cone dystrophy leads to progressive loss of visual acuity. Development of new therapies is highly expected for its incurable condition. To date, molecular genetic mechanisms of cone dystrophy have not been elucidated because of a variety of causative gene mutations. In this study, we performed molecular genetic analysis to find out causative gene mutations and identified genotype phenotype correlations in some conditions of cone dystrophy. Our results revealed that disease onset and progressive rates depended on causative gene mutations. In conclusion, we confirmed that our outcomes will bring important suggestions for timing of intervention when novel treatments are available for patients with cone dystrophy.

研究分野：眼科学

キーワード：錐体ジストロフィ 全エクソーム解析 遺伝性網膜疾患 網膜電図 遺伝子変異 黄斑萎縮

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

2015 年難病認定された黄斑ジストロフィは、進行性に両眼視力低下をきたすにも関わらず、予防法や有効な治療法は確立されていない。黄斑ジストロフィに含まれる疾患は、多岐にわたり、卵黄様黄斑ジストロフィ (Best 病)、Stargardt 病、オカルト黄斑ジストロフィ、錐体ジストロフィおよび錐体杆体ジストロフィ、X 連鎖性若年網膜分離症、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィなどが該当する。このなかで、錐体機能が優位に障害される錐体ジストロフィは視力障害のみならず広範囲な視野障害もきたすことから治療法の開発は急務と考えられているが、原因遺伝子が多岐にわたり遺伝子レベルでの原因はほとんど分かっていない。また、黄斑ジストロフィは、特定疾患治療研究事業の難病に位置づけられ、治療法の開発が急務である。一方、先天的に錐体機能不全を来す疾患として杆体一色覚と青錐体一色覚が代表疾患である。いずれも出生時より矯正視力が 0.1 前後で非進行性と考えられていたが進行性視力障害の報告もある。錐体機能不全の確定診断には網膜電図検査必須で選択的に錐体応答の減弱・消失が特徴である。錐体ジストロフィ、杆体一色覚、青錐体一色覚などの病態解明に向けた遺伝子解析研究は、欧米の症例では報告されてきているものの、日本人を対象とした報告はこれまで少なかった。錐体機能不全の病態解明に向けた臨床的、遺伝学的研究は、分子レベルでの予防法・治療法開発の発展へ向け極めて重要なテーマであると考えられる。

## 2. 研究の目的

特に進行性の視力障害をきたす錐体ジストロフィの治療法開発は急務である。2008 年、*RPE65* 遺伝子変異をもつ網膜ジストロフィに対して、遺伝子(補充)治療が実施され、原因遺伝子変異を特定することは有意義であると考えられる。本研究は、錐体機能不全をきたす錐体ジストロフィや一色覚に対し、ダイレクトシーケンシング、次世代シーケンサを用いた全エクソーム法や全ゲノム解析法により、原因となる遺伝子変異を特定し、病態との関連性、ハプロタイプ解析、変異遺伝子の発現レベルについて明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

研究代表者は、遺伝性網脈絡膜疾患に対する臨床的研究および遺伝子解析研究について学内倫理委員会の承認を受けている。これまでに錐体機能不全をきたす錐体ジストロフィや一色覚の約 50 症例のゲノム DNA を抽出した。本研究では、症例数を増やししながら、これらの疾患に対し、関与する遺伝子(研究期間中に新たに発見された原因遺伝子)について、PCR 法を用いた直接塩基配列法、次世代シーケンサを用いた全エクソーム・全ゲノム解析法、家系調査による家族構成員の臨床像・遺伝学的解析を行った。

## 4. 研究成果

1) *GUCA1A* 遺伝子変異が原因による日本人常染色体優性錐体・錐体杆体ジストロフィの遺伝的、臨床的特徴について検討した。過去に *GUCA1A* 遺伝子変異に関連した日本人の常染色体優性遺伝性錐体(COD)/錐体杆体ジストロフィ(CORD)の報告はなかった。私たちの共同研究グループは、遺伝性網膜疾患と診断され全エクソーム解析が施行された 1192 家系を検討し、

3家系に3種類の変異(p.Y99N, p.Y99S, p.L151F)を特定した。p.Y99Nとp.Y99Sは新規変異であった。変異を有する9例において、若年発症の進行性黄斑萎縮を認めた。全視野網膜電図では錐体応答は全例において著しい振幅減弱もしくは消失を認めた一方、杆体応答は若年者で温存される傾向にあったが、一部の高齢者では反応が消失していた。GUCA1A変異関連網膜疾患は、錐体優位に変性が進行し、最終的に錐体のみならず杆体においても重篤な機能障害を引き起こるCOD/CORDの表現型を示した。日本人遺伝性網膜疾患における有病率(0.25%, 3/1192家系)は非常に低い可能性が示唆された。本研究は、日本人のGUCA1A変異関連COD/CORDに関する最初の報告となった。

2)過去にRDH5遺伝子変異による白点状眼底に対して、マルチモーダル網膜イメージング及び網膜電図を多数例で評価した報告はなかった。我々は、白点状眼底と診断された22家系25例について、RDH5変異、視力、光干渉断層計(OCT)、眼底自発蛍光(FAF)、網膜電図について検討した。新規変異(p.Q87X)を含め計8種類の変異(p.G35S, p.G107R, p.R167H, p.A240GfsX19, p.R278X, p.R280H, p.L310del insEV)が全例で両アレル変異が検出され、p.L310del insEVが高頻度(30/46アレル, 65.2%)にみられた。視力は44眼(88%)で矯正視力0.8以上であった。一方、OCTによる黄斑部異常は12例24眼でみられ、10例(83.8%)が0.8以上であった。黄斑部異常を認めた症例の平均年齢(58.6 ± 11.1歳)は、それを認めない症例の平均年齢(29.3 ± 19.4歳)より有意に高かった。FAFを施行した18眼中15眼(83.8%)で異常が検出され、網膜電図を施行した23眼中17眼(73.9%)で錐体応答低下が観察された。黄斑部異常が存在するにもかかわらず視力良好例の割合が高い理由として、中心窩回避が考えられた。本研究からRDH5関連白点状眼底は、進行性に黄斑部異常や錐体応答低下をきたす可能性があることが示唆された。本研究結果から自然経過で錐体機能不全を来しうるRDH5関連白点状眼底に対しては視力維持を目標に治療法の開発が期待される。本疾患は、RDH5遺伝子異常により活性型ビタミンAである11-*cis* retinalが産生されないことが根本原因である。今後は、ヒトでは分解されずかつ11-*cis* retinalと同等の機能を補う目的で、9-*cis* レチノイド治療が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30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 17件）

1. 著者名 Katagiri Satoshi, Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Yoshitake Kazutoshi, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi	4. 巻 39
2. 論文標題 Autosomal dominant retinitis pigmentosa with macular involvement associated with a disease haplotype that included a novel PRPH2 variant (p.Cys250Gly)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 357 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13816810.2018.1459737	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 Hosono Katsuhiro, Nishina Sachiko, Yokoi Tadashi, Katagiri Satoshi, Saitsu Hiroto, Kurata Kentaro, Miyamichi Daisuke, Hikoya Akiko, Mizobuchi Kei, Nakano Tadashi, Minoshima Shinsei, Fukami Maki, Kondo Hiroyuki, Sato Miho, Hayashi Takaaki, Azuma Noriyuki, Hotta Yoshihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular Diagnosis of 34 Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis Using Targeted Next Generation Sequencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26524-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 Katagiri Satoshi, Iwasa Maki, Hayashi Takaaki, Hosono Katsuhiro, Yamashita Takahiro, Kuniyoshi Kazuki, Ueno Shinji, Kondo Mineo, Ueyama Hisao, Ogita Hisakazu, Shichida Yoshinori, Inagaki Hidehito, Kurahashi Hiroki, Kondo Hiroyuki, Ohji Masahito, Hotta Yoshihiro, Nakano Tadashi	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 Scientific Reports	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 -
1. 著者名 Katagiri Satoshi, Hayashi Takaaki, Yoshitake Kazutoshi, Murai Noriyuki, Matsui Zenichi, Kubo Hiroyuki, Satoh Hiroyuki, Matsufuji Senya, Takamura Tsuyoshi, Yokoo Takashi, Omori Yoshihiro, Furukawa Takahisa, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Compound heterozygous splice site variants in the SCLT1 gene highlight an additional candidate locus for Senior-L?ken syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35152-6	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 Suzuki Kai, Gocho Kiyoko, Akeo Keiichiro, Kikuchi Sachiko, Kubota Daiki, Katagiri Satoshi, Fujinami Kaoru, Tsunoda Kazushige, Iwata Takeshi, Yamaki Kunihiro, Igarashi Tsutomu, Nakano Tadashi, Takahashi Hiroshi, Hayashi Takaaki, Kameya Shuhei	4. 巻 50
2. 論文標題 High-Resolution Retinal Imaging Reveals Preserved Cone Photoreceptor Density and Choroidal Thickness in Female Carriers of Choroideremia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina	6. 最初と最後の頁 76 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3928/23258160-20190129-03	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 Kondo Hiroyuki, Oku Kazuma, Katagiri Satoshi, Hayashi Takaaki, Nakano Tadashi, et al.	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 6 : 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 -

1. 著者名 Mizobuchi Kei, Katagiri Satoshi, Hayashi Takaaki, Yoshitake Kazutoshi, Fujinami Kaoru, Kuniyoshi Kazuki, Mishima Reimi, Tsunoda Kazushige, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical findings of end-stage retinitis pigmentosa with a homozygous PDE6A variant (p.R653X)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 110 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2018.12.019	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 林孝彰	4. 巻 35
2. 論文標題 研究倫理と遺伝カウンセリング、社会とのかかわり「網膜変性診療の未来予想図」	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 437 ~ 445
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 -

1. 著者名 Katagiri Satoshi、Hayashi Takaaki、Gekka Tamaki、Tsuneoka Hiroshi	4. 巻 38
2. 論文標題 A novel homozygous CYP4V2 variant (p.S121Y) associated with a choroideremia-like phenotype	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 286 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13816810.2016.1193880	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 Shinji、Nakanishi Ayami、Kominami Taro、Ito Yasuki、Hayashi Takaaki、Yoshitake Kazutoshi、Kawamura Yuichi、Tsunoda Kazushige、Iwata Takeshi、Terasaki Hiroko	4. 巻 61
2. 論文標題 In vivo imaging of a cone mosaic in a patient with achromatopsia associated with a GNAT2 variant	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-016-0484-7	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 -

1. 著者名 Katagiri Satoshi、Tanaka Shin、Yokoi Tadashi、Hayashi Takaaki、Matsuzaka Emiko、Ueda Kazuko、Yoshida-Uemura Tomoyo、Arakawa Akira、Nishina Sachiko、Kadonosono Kazuaki、Azuma Noriyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 76 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2016.12.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2016.12.009</a>	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 Ishikawa Kunihiro、Gekka Tamaki、Hayashi Takaaki、Kikuchi Sachiko、Kameya Shuhei、Tsuneoka Hiroshi	4. 巻 100
2. 論文標題 Closure of a full-thickness macular hole without vitrectomy in choroideaemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Optometry	6. 最初と最後の頁 294 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cxo.12467	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 Shinji, Nakanishi Ayami, Sayo Akira, Kominami Taro, Ito Yasuki, Hayashi Takaaki, Tsunoda Kazushige, Iwata Takeshi, Terasaki Hiroko	4. 巻 134
2. 論文標題 Differences in ocular findings in two siblings: one with complete and other with incomplete achromatopsia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 141 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-017-9577-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 Matsushita Itsuka, Nagata Tatsuo, Hayashi Takaaki, Kimoto Kenichi, Kubota Toshiaki, Ohji Masahito, Kusaka Shunji, Kondo Hiroyuki	4. 巻 124
2. 論文標題 Foveal Hypoplasia in Patients with Stickler Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 896 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.opthta.2017.01.046	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 Katagiri Satoshi, Negishi Yuya, Mizobuchi Kei, Urashima Mitsuyoshi, Nakano Tadashi, Hayashi Takaaki	4. 巻 2017
2. 論文標題 ABCC6 Gene Analysis in 20 Japanese Patients with Angioid Streaks Revealing Four Frequent and Two Novel Variants and Pseudodominant Inheritance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1155/2017/1079687">https://doi.org/10.1155/2017/1079687</a>	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 Fiorentino Alessia, Fujinami Kaoru, (Hayashi Takaaki), Iwata Takeshi, Parker Matthew, Webster Andrew R., Michaelides Michel, Hardcastle Alison J., for the 100,000 Genomes Project, the Japan Eye Genetic Consortium and the UK Inherited Retinal Dystrophy Consortium	4. 巻 39
2. 論文標題 Missense variants in the X-linked gene PRPS1 cause retinal degeneration in females	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 80 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23349	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 Azusa, Ueno Shinji, Kominami Taro, Nakanishi Ayami, Ito Yasuki, Fujinami Kaoru, Tsunoda Kazushige, Hayashi Takaaki, Kikuchi Sachiko, Kameya Shuhei, Iwata Takeshi, Terasaki Hiroko	4. 巻 39
2. 論文標題 Case of cone dystrophy with normal fundus appearance associated with biallelic POC1B variants	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 255 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1408846">https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1408846</a>	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 Shusaku, Hayashi Takaaki, Matsuno Hiromasa, Higa Hitomi, Kameya Shuhei, Sengoku Renpei, Takahashi-Fujigasaki Junko, Murayama Shigeo, Iguchi Yasuyuki	4. 巻 388
2. 論文標題 Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease presenting with childhood-onset night blindness associated with progressive retinal dystrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 84 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.03.010">https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.03.010</a>	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 Katagiri Satoshi, Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Yoshitake Kazutoshi, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi	4. 巻 39
2. 論文標題 Autosomal dominant retinitis pigmentosa with macular involvement associated with a disease haplotype that included a novel PRPH2 variant (p.Cys250Gly)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 357 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13816810.2018.1459737	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 Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, Kurata K, Mizobuchi, Matsuura T, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T, Hotta Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Early onset flecked retinal dystrophy associated with new compound heterozygous RPE65 variants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Vision	6. 最初と最後の頁 286-296
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 Suzuki Kai, Gocho Kiyoko, Aeko Keiichiro, Kikuchi Sachiko, Kubota Daiki, Katagiri Satoshi, Fujinami Kaoru, Tsunoda Kazushige, Iwata Takeshi, Yamaki Kunihiro, Igarashi Tsutomu, Nakano Tadashi, Takahashi Hiroshi, Hayashi Takaaki, Kameya Shuhei	4. 巻 50
2. 論文標題 High-Resolution Retinal Imaging Reveals Preserved Cone Photoreceptor Density and Choroidal Thickness in Female Carriers of Choroideremia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina	6. 最初と最後の頁 76 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3928/23258160-20190129-03	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 Kurata Kentaro, Hosono Katsuhiko, Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Katagiri Satoshi, Miyamichi Daisuke, Nishina Sachiko, Sato Miho, Azuma Noriyuki, Nakano Tadashi, Hotta Yoshihiro	4. 巻 20
2. 論文標題 X-linked Retinitis Pigmentosa in Japan: Clinical and Genetic Findings in Male Patients and Female Carriers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1518 ~ 1518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061518	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 Kameya Shuhei, Fujinami Kaoru, Ueno Shinji, Hayashi Takaaki, 他	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 ~ 3432
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Natsuko, Tsunoda Kazushige, Mizuno Yoshinobu, Usui Tomoaki, Hatase Tetsuhisa, Ueno Shinji, Kuniyoshi Kazuki, Hayashi Takaaki, Katagiri Satoshi, Kondo Mineo, Kameya Shuhei, Yoshitake Kazutoshi, Fujinami Kaoru, Iwata Takeshi, Miyake Yozo	4. 巻 60
2. 論文標題 Clinical Stages of Occult Macular Dystrophy Based on Optical Coherence Tomographic Findings	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 4691 ~ 4691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-27486	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 Mizobuchi Kei, Hayashi Takaaki, Katagiri Satoshi, Yoshitake Kazutoshi, Fujinami Kaoru, Yang Lizhu, Kuniyoshi Kazuki, Shinoda Kei, Machida Shigeki, Kondo Mineo, Ueno Shinji, Terasaki Hiroko, Matsuura Tomokazu, Tsunoda Kazushige, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuniyoshi Kazuki, Hayashi Takaaki, Kameya Shuhei, Katagiri Satoshi, Mizobuchi Kei, Tachibana Toshiaki, Kubota Daiki, Sakuramoto Hiroyuki, Tsunoda Kazushige, Fujinami Kaoru, Yoshitake Kazutoshi, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi, Kusaka Shunji	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical Course and Electron Microscopic Findings in Lymphocytes of Patients with DRAM2-Associated Retinopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041331	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 Yang Lizhu, Fujinami Kaoru, Ueno Shinji, Kuniyoshi Kazuki, Hayashi Takaaki, 他	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katagiri Satoshi, Hayashi Takaaki, 他	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 ~ 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Takaaki, Katagiri Satoshi, Mizobuchi Kei, Yoshitake Kazutoshi, Kameya Shuhei, Matsuura Tomokazu, Iwata Takeshi, Nakano Tadashi	4. 巻 41
2. 論文標題 Heterozygous GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease and progressive retinal dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 93 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13816810.2020.1723119	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, Hosono Katsuhiko, Kubo Akiko, Kurata Kentaro, Katagiri Satoshi, Mizobuchi Kei, Kurai Minehiro, Mamiya Norihito, Kondo Mineo, Tachibana Toshiaki, Saito Hiroto, Ogata Tsutomu, Nakano Tadashi, Hotta Yoshihiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Long-term observation of a Japanese mucopolipidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.61575	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18件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 林孝彰
2. 発表標題 サブスペシャリティサンデー「緑内障・視神経症」「視神経症・診断の決め手」遺伝性視神経疾患の遺伝子解析
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年 ~ 2019年

1. 発表者名 細野克博、仁科幸子、林孝彰、倉田健太郎、横井匡、片桐聡、宮道大督、溝渕圭、佐藤美保、蓑島伸生、深見真紀、中野匡、近藤寛之、東範行、堀田喜裕
2. 発表標題 日本人Leber先天盲の次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年 ~ 2019年

1. 発表者名 林孝彰、細野克博、片桐聡、倉田健太郎、溝渕圭、月花環、吉武和敏、岩田岳、中野匡、堀田喜裕
2. 発表標題 Flecked retinal dystrophy with severe retinal dysfunction and biallelic RPE65 variants
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 富士本一志、永田竜朗、松下五佳、林孝彰、近藤寛之
2. 発表標題 Stickler 症候群における傍血管網膜変性部の視機能
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Kurata K, Miyamichi D, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y
2. 発表標題 Mutation analysis of Japanese patients with Leber congenital amaurosis by next generation sequencing
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 林孝彰、細野克博、片桐聡、倉田健太郎、中野匡、堀田喜裕
2. 発表標題 GNAT1変異を認めたNougaret型優性遺伝性先天停在性夜盲の1家系
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 久津間朋子、片桐聡、林孝彰、吉武和敏、月花環、神前賢一、溝淵圭、馬場悠花里、寺内稜、松浦知和、岩田岳、中野匡
2. 発表標題 杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ症例の長期経過と遺伝学的解析
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 廣瀬文音、藤波芳、野田徹、片桐聡、林孝彰、松浦知和、岩田岳、角田和繁
2. 発表標題 Occult maculopathyを伴った脊髄小脳変性症（SCA1）の一例
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 片桐聡、林孝彰、後町清子、久保田大紀、溝淵圭、松浦知和、石氏陽三、朝比奈昭彦、亀谷修平、中野匡
2. 発表標題 CDH3遺伝子変異による先天性の乏毛と黄斑ジストロフィを示した兄妹例
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 上野真治、井岡大樹、長坂絢美、安田俊介、森本壮、近藤峰生、片桐聡、林孝彰、寺崎浩子
2. 発表標題 抗TRPM1抗体による腫瘍随伴網膜症の臨床経過
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 國吉一樹、亀谷修平、林孝彰、櫻本宏之、久保田大紀、片桐聡、藤波芳、角田和繁、岩田岳、日下俊次
2. 発表標題 DRAM2関連網膜症の臨床像とその長期経過
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 林孝彰
2. 発表標題 シンポジウム「小児網膜変性疾患の病態と診断」診断に苦慮する小児期発症の網膜ジストロフィ
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Fujimoto K, Nagata T, Matsushita I, Hayashi T, Kimoto K, Ohji M, Kusaka S, Kondo H
2. 発表標題 Ultra-wide field fundus autofluorescence in Stickler syndrome
3. 学会等名 American Academy of Ophthalmology（国際学会）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 林孝彰
2. 発表標題 シンポジウム「どこまでできる？色覚異常に対するサポート」色覚異常と色覚検査
3. 学会等名 第34回日本視機能看護学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 國吉一樹、林 孝彰、岩佐真紀、山下高廣、上山久雄、片桐 聡、櫻本宏之、宇野直樹、七田芳則、日下俊次
2. 発表標題 青錐体1色覚の新規遺伝子変異
3. 学会等名 第57回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 林孝彰
2. 発表標題 ERGの現在・未来 網膜変性疾患のERG
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林孝彰
2. 発表標題 色覚異常への対応 先天性色覚異常の生理学と遺伝
3. 学会等名 第71回 日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林孝彰
2. 発表標題 遺伝性網膜ジストロフィと電気生理学的特徴」優性遺伝性家族性ドルーゼンの網膜電図所見
3. 学会等名 第65回日本臨床視覚電気生理学会（招待講演）
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----