

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：82643

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06276

研究課題名(和文) カニクイザルを用いた遺伝性網膜疾患モデルの作製：病態機序の解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Construction of Cynomolgus Monkey Model for Hereditary Retinal Diseases : Diseases Mechanisms and Therapeutic

研究代表者

岩田 岳 (Iwata, Takeshi)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・分子細胞生物学研究部・部長

研究者番号：90374157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の主な失明原因である緑内障、加齢黄斑変性、遺伝性網膜疾患について、通常使われる実験動物(マウス、ラット、ウサギ、ブタなど)では眼の構造が異なるために、ヒトの疾患を正確に再現することは困難である。本研究はこの5年間利用してきたCRISPR/Cas9に代わって、広島大学で開発されたプラチナTALEN法によるゲノム編集法を用いて眼疾患カニクイザルの作製を試みた。CRISPR/Cas9と比較して顕著なゲノム編集効率の改善が観察され、一部の遺伝子については2021年の出産が予定されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によってカニクイザルの遺伝子改変技術が確立されれば、霊長類を利用した世界的な標準技術として定着する可能性が高い。遺伝子改変カニクイザルの作製によって貴重な実験材料の供給源になり、薬剤治療、遺伝子治療、再生医療、人工網膜などの治療開発に広く利用されることが期待される。カニクイザルは世界的に実験動物として利用されているアカゲザルと同様にマカカ属に分類される旧世界の霊長類であり、そのゲノム配列の同源性もきわめて高い。

研究成果の概要(英文)：The human eye has unique structure only common to higher primates. Many of the inherited retinal diseases such as macular dystrophy and inherited glaucoma are difficult to replicate in mouse eye. Recent gene editing technology has revolutionized the development of knock-in or knock-out disease mice. However, gene edited non-human primate for inherited eye diseases has not been successful. In this project, we used Platinum TALEN technology developed by Dr. Yamamoto and Dr. Sakuma at Hiroshima University to develop autosomal recessive retinal diseases including retinitis pigmentosa, macular dystrophy, Leber congenital amaurosis, and inherited glaucoma. We have successfully designed the vector and injected and tested with fertilized egg from cynomolgus macaque monkey. Approximately, 80% of egg were gene edited, which shows significant increase of efficiency over CRISPR/Cas9, which we previously tried for over 5 years. We now have pregnant macaque for 2021 delivery.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：医歯薬学 外科系臨床医学 眼科学 生化学・分子生物学 ドルーゼン

1. 研究開始当初の背景

ヒトの眼疾患を忠実に再現する疾患モデル動物は眼科研究において欠かせない実験材料である。ヒトの眼疾患を忠実に再現する疾患モデル動物は病態機序の貴重な基礎的情報をもたらす、ヒトでは得られない、長期間の薬効評価にも利用できる可能性がある。近年、特にマウスを用いた遺伝子改変技術が進歩し、眼疾患関連遺伝子のノックアウト・マウスやノックイン・マウスが多数作製されている。しかしながらヒトの眼球構造は高等霊長類に特徴的なものであり、マウスの眼球構造とは異なるために、ヒトの眼疾患を正確には再現されていない。ヒトとマウスの遺伝子配列についても多くの遺伝子について相動性が低い場合がある。日本人での失明率が最も高い眼疾患である緑内障や視神経萎縮症は高等霊長類に特徴的な視神経乳頭(図1)の構造による。高等霊長類では視神経乳頭の表面積は大きく、マウスとは大きく異なる。さらに、加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症、黄斑ジストロフィなどはヒトの網膜のほぼ中心に存在する黄斑(図2)で発症する。黄斑は視細胞(錐体細胞、杆体細胞)が集中する構造となっており、中心視野を司る重要な部位であるが、通常使われる実験動物(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタなど)には存在しない。2009年、実験動物中央研究所の佐々木らによって世界で初めてのトランスジェニック・マーマセットが報告され(Sasaki et al, Nature 2009)、遺伝子改変によって GFP 遺伝子を生殖細胞で発現し、次の世代へ受け継がれた初めての霊長類が作製された。しかしながらマーマセットは新世界ザルに属し、下等霊長類に分類され、眼球構造もヒトとは異なる。2013年、複数のグループによって CRISPR/Cas9 によるゲノム改変技術が発表されている (Friedland et al, Nat Methods 2013)。本研究では当初 CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集による世界で初めての眼疾患カニクイザルの作製をめざしていたが、そのゲノム編集効率の低さから、広島大学の山本卓らによって開発されたプラチナ TALEN 法に変更して研究を行った。

2. 研究の目的

ヒトは情報の約8割を視覚情報に頼っており、これが障害されると通常の生活に著しい影響を及ぼす。日本人の主な失明原因である緑内障、加齢黄斑変性、一部の遺伝性網膜疾患はヒトを含む高等霊長類にのみ存在する眼球部位で発症しており、通常使われる実験動物(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタなど)では正確な疾患モデル動物を作製することは困難である。また、多くの眼疾患はゲノム配列と強く関連しており、原因遺伝子や感受性遺伝子は眼疾患のリスク因子として作用する。眼疾患と関連するゲノム配列を高等霊長類で再現することが可能になれば、ヒトの眼疾患を再現し、病態の解明や治療法の開発に必要な動物モデルとして利用できる。本研究は CRISPR/Cas9 とプラチナ TALEN 遺伝子改変技術をヒトと眼球構造がきわめて類似するカニクイザルに応用し、ヒトの難治性眼疾患を再現して、病態の解明や治療法の開発に利用することを目的とする。緑内障、黄斑変性、遺伝性網膜疾患に関わる遺伝子のノックイン・カニクイザルの作製をめざす。この研究によって、より患者の病態に近い眼疾患モデル動物の作製が期待され、これまでのマウスを中心とした遺伝子解析動物よりも精度の高い情報が得られると期待される。

3. 研究の方法

1) 実施体制

研究代表者(岩田)が研究を総括し、遺伝子と遺伝子変異を選別、CRISPR/Cas9 とプラチナ TALEN の設計、細胞株によるゲノム編集、ベクターから mRNA の作製を行う。mRNA は分担研究者(下澤、医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターの繁殖部の責任者)に送られ、受精卵に CRISPR/Cas9 およびプラチナ TALEN mRNA をインジェクションし、増殖させた後に移植を行う。サル妊娠、出産を行う。分担研究者(溝田)は生まれた遺伝子改変カニクイザルの診断を担当し、眼底検査、網膜電図、光干渉断層計、蛍光造影による観察を行う。

2) 方法

本研究の対象動物と繁殖施設:

カニクイザル(Cynomolgus macaque monkey)

霊長類医科学研究センター

本研究で対象となる眼疾患原因遺伝子:

緑内障の原因遺伝子 MYOC における両アレルのトランケーション変異による高眼圧緑内障カニクイザルの作製。

黄斑ジストロフィの原因遺伝子 ELOVL4 における両アレルのトランケーション変異による黄斑ジストロフィカニクイザルの作製。

網膜色素変性の原因遺伝子 EYS における両アレルのトランケーション変異による網膜色素変性カニクイザルの作製。

レーベル先天黒内障の原因遺伝子 LCA5 における両アレルのトランケーション変異によるレーベル先天黒内障カニクイザルの作製。

本研究で使用するゲノム編集方法:

CRISPR/Cas9

プラチナ TALEN

1) CRISPR/Cas9、プラチナ TALEN の発現ベクター設計と mRNA の生成

2) 受精卵を用いた CRISPR/Cas9、プラチナ TALEN の編集効率の検証

卵は卵胞発育を人為的に刺激し、過剰な発育を誘起する必要がある。マウスや家畜では確立している技術であるがカニクイザルにおいては確立しておらず、採取される卵の内、実験に使用できる成熟卵の数や質は制限される。そこで、良質且つ数を多く得ることを目的とした卵胞発育誘起法の検討を実施する。この過程で採取された成熟卵は、雄から採取した精子を顕微注入(顕微授精)し、受精卵を作出する。これまでに卵採取時にプロゲステロン値が急激な上昇あるいはほとんど変動がない時に採取された卵は少なく、そのような卵から作出した受精卵の発生は確認できていない。この結果を踏まえて、良質と考えられる状態の卵から作出した雌雄前核を有する受精卵に対して、本研究において、肝となる遺伝子改変を誘導する CRISPR/Cas9 mRNA あるいはプラチナ TALEN mRNA を核あるいは細胞質内に注入し、受精卵での DNA 切断効率を検証した。

3) ノックイン・カニクイザルの作製

CRISPR/Cas9 およびプラチナ TALEN mRNA を注入した受精卵から個体を作製するために、母体への移植（胚移植）が必要となる。移植する母体は排卵が確認された個体で有ること、且つ卵の発生ステージをある程度同調させる必要がある。そこで、母体への負担が少ない採血を行い、血中エストロジオール（E2）を測定する。E2 値を排卵が行われると予想される月経出血確認から 9 日目以降に測定を開始し、その値の急激な上昇および急激な値の低下を確認し、排卵日を特定する。卵の発生ステージとほぼ同調する母体の卵管あるいは子宮内へ胚移植を行う。胚移植後約 35 日に最初の妊娠診断を行う。この方法により、ノーマルな受精卵の胚移植により妊娠が成立すると考えられる。このような胚移植からおよそ 165 日で出産あるいは帝王切開により産仔を得た際には、胎盤等の胎児付属臓器を採取して解析を行い、目的遺伝子変異の有無を調べる。遺伝子改変カニクイザルの存在が確認されれば、性成熟後安定した時期となる 3 才以降には、別性の個体との同居、繁殖を行い、繁殖能力の有無および改変遺伝子の伝達を確認する。遺伝子改変カニクイザルが雄である場合には、非侵襲的に精子を採取し、人工授精あるいは複数の雌から採取した卵へ顕微授精を行い発生工学的な手法による子孫の作出（継代）も平行して実施する。

4) ゲノム編集カニクイザルの診断

出産直後に DNA 検査を行い、目的とする遺伝子改変を確認し、定期的に視機能を検査して目的とする疾患が発症するか診断を行う。緑内障の診断としては視神経乳頭および網膜神経節細胞層の厚みを観察し、黄斑ジストロフィと加齢黄斑変性の診断としては黄斑部の血管新生や網膜色素上皮の変性を観察する。網膜色素変性の診断としては視細胞の変性・委縮を観察する。緑内障、黄斑ジストロフィ、網膜色素変性の原因遺伝子および加齢黄斑変性の感受性遺伝子の遺伝子改変カニクイザルについて、眼底撮影、網膜電図、蛍光眼底造影(FA, ICG)、光干渉断層計(OCT)による観察を行う。さらに必要に応じて、電気生理学的に視機能検査を行い、視細胞の変性を早期に検出する。

4. 研究成果

本研究はゲノム上の任意の配列を認識し、切断・分解する CRISPR/Cas9、プラチナ TALEN の特徴を利用して、眼疾患原因遺伝子をターゲットに遺伝子変異を挿入し、遺伝子改変カニクイザルを作製することを目的とした。CRISPR/Cas9 は片アレルのノックインあるいはノックアウトに適する方法である。その一方、プラチナ TALEN は両アレルの遺伝子変異挿入によるホモザイゴスのトランケーション変異に適する（図 1）。初年度および翌年度は受精卵から分裂過程における CRISPR/Cas9 の特異的切断・分解能力を確認し、CRISPR/Cas9 mRNA の適正注入量を検討した。しかしながら、ゲノム編集効率が極めて低く、一回の実験で数百単位の受精卵を準備できるマウスとは異なり、十数個の受精卵しか準備できないカニクイザルにおいてはゲノム編集された受精卵を 10% 以上で確保

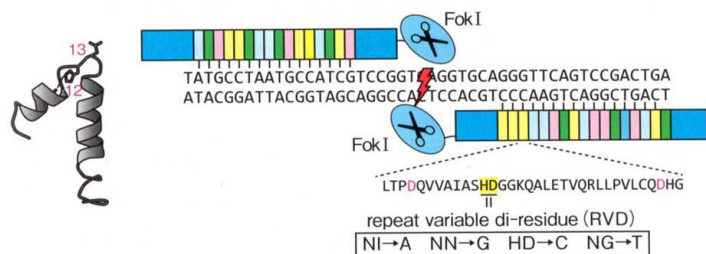


図1 TALENの特異的なDNA配列の認識と切断

することが困難であった。

この状況を変えるために、CRISPR/Cas9 以外の方法を検討した結果、プラチナ TALEN 法による受精卵のゲノム編集を行うことになった。プラチナ TALEN は両アレルを確実に編集できる方法で

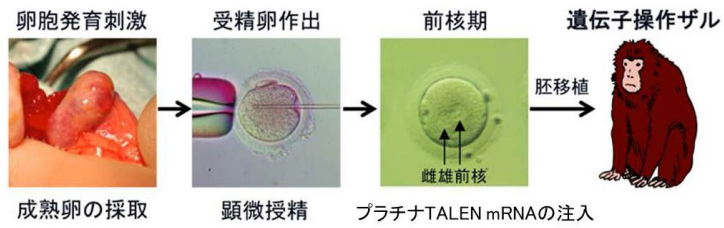


図2 プラチナTALENによる遺伝子改変サルの作製

あるが、目的とする一塩基単位によるミスセンス変異の挿入は難しいが、両アレルに複数のミスセンスを入れて、切断点以降の配列を変える、またはストップコドンを経過的に生成させることが可能である。家族性の緑内障、黄斑変性、網膜疾患には両アレルのトランケーション変異によって発症する原因遺伝子が多数存在し、これらをターゲットとした。最初に取り組んだのが指定難病の網膜色素変性の EYS 原因遺伝子である。この原因遺伝子は日本人の網膜色素変性において最も頻度が高い。研究事業 3 年目でプラチナ TALEN の設計および受精卵へのインジェクションの条件が整い、研究を 1 年延長して、網膜色素変性の EYS、レーベル先天黒内障の LCA5、家族性緑内障の MYOC、黄斑変性の ELOVL4 のプラチナ

TALEN を設計し、受精卵へのインジェクションを開始し、妊娠を確認した(図 2)。8 割の受精卵でゲノム編集を確認することができた。新たに研究費を申請し、残りの遺伝子についてもゲノム編集個体の出産を急ぎたい。

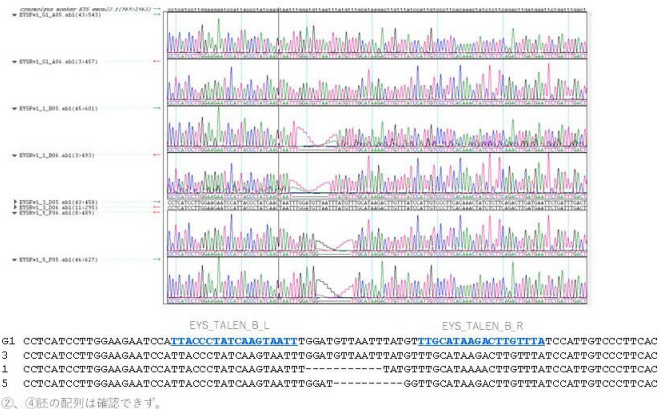


図3 プラチナTALENによるカニクイザルEYS遺伝子の編集

これまでにヒトで検出されている原因遺伝子とは異なる遺伝子に変異を持つ、自然発症の疾患カニクイザルが複数報告されているが、これらを通常の繁殖方法で臨床研究に必要な個体数を一度に確保することは時間的に無理である。本研究で確認されたプラチナ TALEN による疾患個体を 8 割の確率で作製することによって、貴重な高等霊長類の疾患モデルを世界に供給できると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kutsuma T, Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Iejima D, Gekka T, Kohzaki K, Mizobuchi K, Baba Y, Terauchi R, Matsuura T, Ueno S, Iwata T, Nakano T.	4. 巻 138(3)
2. 論文標題 Novel biallelic loss-of-function KCNV2 variants in cone dystrophy with supernormal rod responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Doc Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 229-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-019-09679-6.	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 Suzuki K, Gocho K, Akeo K, Kikuchi S, Kubota D, Katagiri S, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Yamaki K, Igarashi T, Nakano T, Takahashi H, Hayashi T, Kameya S.	4. 巻 50(2)
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 Surg Lasers 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 Hum Genome Var.	6. 最初と最後の頁 3; 1-6
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 無
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 K, Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Fujinami K, Kuniyoshi K, Mishima R, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T.	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 Am J Ophthalmol Case Rep.	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 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 Ueno S, Inooka D, Meinert M, Ito Y, Tsunoda K, Fujinami K, Iwata T, Ohde H, Terasaki H.	4. 巻 63(2)
2. 論文標題 Three cases of acute-onset bilateral photophobia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	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 -

1. 著者名 Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Murai N, Matsui Z, Kubo H, Satoh H, Matsufuji S, Takamura T, Yokoo T, Omori Y, Furukawa T, Iwata T, Nakano T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Compound heterozygous splice site variants in the SCLT1 gene highlight an additional candidate locus for Senior-Loken syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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) 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 Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, Katagiri S, Ito Y, Kominami T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H.	4. 巻 218
2. 論文標題 CHANGES OF CONE PHOTORECEPTOR MOSAIC IN AUTOSOMAL RECESSIVE BESTROPHINOPATHY.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina.	6. 最初と最後の頁 1782-1787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002363.	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 Shim MS, Kim KY, Noh M, Ko JY, Ahn S, An MA, Iwata T, Perkins GA, Weinreb RN, Ju WK.	4. 巻 503(4)
2. 論文標題 Optineurin E50K triggers BDNF deficiency-mediated mitochondrial dysfunction in retinal photoreceptor cell line.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 2690-2697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.025.	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 Muraoka Y, Iida Y, Ikeda H, Iwai S, Hata M, Iwata T, Nakayama M, Shimozaawa N, Katakai Y, Kakizuka A, Yoshimura N, Tsujikawa A.	4. 巻 4(5)
2. 論文標題 KUS121, an ATP regulator, mitigates chorioretinal pathologies in animal models of age-related macular degeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon.	6. 最初と最後の頁 e00624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2018.e00624.	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 Inagaki S, Kawase K, Funato M, Seki J, Kawase C, Ohuchi K, Kameyama T, Ando S, Sato A, Morozumi W, Nakamura S, Shimazawa M, Iejima D, Iwata T, Yamamoto T, Kaneko H, Hara H.	4. 巻 59(6)
2. 論文標題 Effect of Timolol on Optineurin Aggregation in Transformed Induced Pluripotent Stem Cells Derived From Patient With Familial Glaucoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 2293-2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22975.	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 Kawamura Y, Suga A, Fujimaki T, Yoshitake K, Tsunoda K, Murakami A, Iwata T.	4. 巻 63(8)
2. 論文標題 LRRTM4-C538Y novel gene mutation is associated with hereditary macular degeneration with novel dysfunction of ON-type bipolar cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 893-900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0465-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xu X, Fang Y, Yokoi T, Shinohara K, Hirakata A, Iwata T, Tsunoda K, Jonas JB, Ohno-Matsui K.	4. 巻 218
2. 論文標題 POSTERIOR STAPHYLOMAS IN EYES WITH RETINITIS PIGMENTOSA WITHOUT HIGH MYOPIA.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina.	6. 最初と最後の頁 1064-1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000002180.	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 K, 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 Mol Vis.	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, Hayashi T, Mizobuchi K, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T.	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 Genet.	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 Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M, Koichi M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Oze I, Mikami H, Naito M, Wakai K, Yoshikawa M, Miyake M, Yamashiro K; Japan Glaucoma Society Omics Group, Kashiwagi K, Iwata T, et al.	4. 巻 27(8)
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet	6. 最初と最後の頁 1486-1496.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy053.	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 Uno Y, Osada N, Sakurai S, Shimozawa N, Iwata T, Ikeo K	4. 巻 41
2. 論文標題 Development of genotyping method for functionally relevant variants of cytochromes P450 in cynomolgus macaques.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 e30-e34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jvp.12443	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 Khan KN, Kasilian M, Mahroo OAR, Tanna P, Kalitzeos A, Robson AG, Tsunoda K, Iwata T, Moore AT, Fujinami K, Michaelides M.	4. 巻 125(5)
2. 論文標題 Early Patterns of Macular Degeneration in ABCA4-Associated Retinopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 735-746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.opthta.2017.11.020	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 Shiga Y, Nishiguchi KM, Kawai Y, Kojima K, Sato K, Fujita K, Takahashi M, Omodaka K, Araie M, Kashiwagi K, Aihara M, Iwata T, Mabuchi F, Takamoto M, Ozaki M, Kawase K, Fuse N, Yamamoto M, Yasuda J, Nagasaki M, Nakazawa T	4. 巻 12(12)
2. 論文標題 Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG). Genetic analysis of Japanese primary open-angle glaucoma patients and clinical characterization of risk alleles near CDKN2B-AS1, SIX6 and GAS7.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0186678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0186678.	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 A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Ito Y, Fujinami K, Tsunoda K, Hayashi T, Kikuchi S, Kameya S, Iwata T, Terasaki H.	4. 巻 39(2)
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 Genet	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) 10.1080/13816810.2017.1408846.	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 Kato Y, Hanazono G, Fujinami K, Hatase T, Kawamura Y, Iwata T, Miyake Y, Tsunoda K.	4. 巻 58(14)
2. 論文標題 Parafoveal Photoreceptor Abnormalities in Asymptomatic Patients With RP1L1 Mutations in Families With Occult Macular Dystrophy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 6020-6029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-21969.	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 Shinozaki Y, Kashiwagi K, Namekata K, Takeda A, Ohno N, Robaye B, Harada T, Iwata T, Koizumi S.	4. 巻 2(19)
2. 論文標題 Purinergic dysregulation causes hypertensive glaucoma-like optic neuropathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 pii: 93456.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.93456.	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 Fiorentino A, Fujinami K, Arno G, Robson AG, Pontikos N, Arasanz Armengol M, Plagnol V, Hayashi T, Iwata T, Parker M, Fowler T, Rendon A, Gardner JC, Henderson RH, Cheetham ME, Webster AR, Michaelides M, Hardcastle AJ.	4. 巻 39(1)
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 Hum Muta	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 Mabuchi F, Mabuchi N, Takamoto M, Sakurada Y, Yoneyama S, Kashiwagi K, Iijima H, Yamagata Z, Aihara M, Iwata T, Araie M. Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG).	4. 巻 26(11)
2. 論文標題 Genetic Variant Near PLXDC2 Influences the Risk of Primary Open-angle Glaucoma by Increasing Intraocular Pressure in the Japanese Population.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Glaucoma	6. 最初と最後の頁 963-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IJG.0000000000000790.	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 Yamashiro K, Mori K, Honda S, Kano M, Yanagi Y, Obana A, Sakurada Y, Sato T, Nagai Y, Hikichi T, Kataoka Y, Hara C, Koyama Y, Koizumi H, Yoshikawa M, Miyake M, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, et al.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 9196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-09632-0.	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 -

1. 著者名 Mabuchi F, Mabuchi N, Sakurada Y, Yoneyama S, Kashiwagi K, Iijima H, Yamagata Z, Takamoto M, Aihara M, Iwata T, Kawase K, Shiga Y, Nishiguchi KM, Nakazawa T, Ozaki M, Araie M; Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG).	4. 巻 12(8)
2. 論文標題 Additive effects of genetic variants associated with intraocular pressure in primary open-angle glaucoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0183709.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0183709.	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 T, Sasano H, Katagiri S, Tsunoda K, Kameya S, Nakazawa M, Iwata T, Tsuneoka H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Heterozygous deletion of the OPA1 gene in patients with dominant optic atrophy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 483-488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-017-0522-0.	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26件（うち招待講演 19件 / うち国際学会 19件）

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Update on the Global Eye Genetics Consortium
3. 学会等名 XIVth Biennial SAARC Academy of Ophthalmology (SAO) Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Establishment of Asian Eye Genetics Consortium (AEGC, http://asiangenetics.) by 20 countries
3. 学会等名 XIVth Biennial SAARC Academy of Ophthalmology (SAO) Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Identifying novel genes for hereditary retinal diseases and development of drug for glaucoma from the Japan Eye Genetics Consortium
3. 学会等名 XIVth Biennial SAARC Academy of Ophthalmology (SAO) Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Asia and the Global Eye Genetics Consortium: A research based consortium for advances in vision research
3. 学会等名 The Founding Conference of the Global Eye Genetics Consortium (GEGC) Chinese Branch & The First Academic Conference on Eye Genetics Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 [KEY NOTE TALK]Neuroprotection of Optineurin E50K Knock-in Mice with Normal Tension Glaucoma by TBK1 Inhibitor Amlexanox
3. 学会等名 ARVO India 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Animal Models for Eye Diseases
3. 学会等名 ARVO India (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Age-related Macular Degeneration
3. 学会等名 ARVO India (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Mechanisms of transcriptional regulation by ARMS2/HTRA1 haplotype as risk factor for age-related macular degeneration
3. 学会等名 International Symposium on Retinal Degeneration 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Molecular characteristic of macular susceptibility for dysfunction and degeneration
3. 学会等名 International Society for Eye Research 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 ARMS2/HTRA1 as Potential Therapeutic Target for Age-related Macular Degeneration
3. 学会等名 International Society for Eye Research 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田岳
2. 発表標題 緑内障遺伝子解析から個別医療へ
3. 学会等名 第29回日本緑内障学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Global Eye Genetics Consortium (GEGC)
3. 学会等名 All India Ophthalmological Society Conference 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Global Eye Genetics Consortium (GEGC)
3. 学会等名 Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田岳
2. 発表標題 座長：基礎研究から病態を捉える
3. 学会等名 Retinal Research Forum 2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Asian Eye Genetics Consortium: International collaboration to accelerate identification of novel disease-causing genes.
3. 学会等名 ARVO-Asia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 International Collaborations to Identify Novel Genes Responsible for Hereditary Retinal Diseases in the Asia Population.
3. 学会等名 APAO Conress2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田 岳
2. 発表標題 新規緑内障遺伝子や発症機序からの薬剤開発
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 岩田 岳
2. 発表標題 遺伝性網脈絡膜疾患の網羅的解析：オールジャパンからアジアへの展開
3. 学会等名 バイエル レチナアワード、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 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Coordinated Strategy for Genetic Eye Research in Asia and the Pasific.
3. 学会等名 ARVO 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 International network in eye disease-the Asian Eye Genetics Consortium (AEGC). <Poster Session>
3. 学会等名 ARVO 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田 岳
2. 発表標題 全エクソーム解析による遺伝性網膜疾患の病因・病態機序の解明
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Asian Eye Genetics Consortium.
3. 学会等名 APAO 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Establishment of the Asian Eye Genetics Consortium to Study Eye Diseases Associated with Gene Sequence. Introduction of Network and Finding of Novel Genes Responsible for LCA, Optic Neuropathy, and Others.
3. 学会等名 APAO 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 HTRA1 as Potential Therapeutic Target for Age-Related Macular Degeneration.
3. 学会等名 APAO 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Establishment and Activity of the Asian Eye Genetics Consortium (AEGC).<Poster Session>
3. 学会等名 HGM 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Iwata
2. 発表標題 Optimized Homology Directed Repair for Treatment of Inherited Retinal Diseases Using the CRISPR/Cas9 System.<Poster Session>
3. 学会等名 HGM 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Gyan Prakash and Takeshi Iwata (Eds)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 468
3. 書名 Advances in Vision Research Volume II, Essentials in Ophthalmology	

1. 著者名 須賀晶子、吉武和敏、岩田岳（編集：松本直道、難波栄二、古川洋一）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 オミックス解析による遺伝性網脈絡膜疾患の病因・病態機序の解明、臨床応用に向けた疾患シーケンス解析	5. 総ページ数 216(うち38-47)
3. 書名 遺伝子医学 MOOK	

1. 著者名 Prakash, Gyan, Iwata, Takeshi (Eds.)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 523
3. 書名 Advances in Vision Research, Volume I	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 加齢黄斑変性の診断マーカー、診断キット、診断補助方法、及び、発症リスク判定方法	発明者 岩田岳、野田徹、家島大輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/044697	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 感覚器センター 分子細胞生物学研究部
http://www.kankakuki.go.jp/lab_e.html
 Iwata Laboratory
<http://www.iwatalab.org/>
 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 感覚器センター 分子細胞生物学研究部
http://www.kankakuki.go.jp/lab_e.html
 Iwata Laboratory
<http://www.iwatalab.org/>

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	溝田 淳 (Mizota Atsushi) (10239262)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
研究分担者	下澤 律浩 (Shimozawa Nobuhiro) (50300786)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 霊長類医学研究センター・主任研究員 (84420)	

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