

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11447

研究課題名(和文) わが国の希少・未診断眼疾患患者に対する地域網羅的な診療体制の構築と診断法の開発

研究課題名(英文) Construction of a comprehensive regional medical system and development of diagnostic method for rare and undiagnosed eye disease patients in Japan

研究代表者

堀田 喜裕 (Hotta, Yoshihiro)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：90173608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：臨床的な眼所見を有しながら通常の医療の中で診断に至る事が困難な患者(未診断眼疾患患者)は、画像診断法だけでは正確な診断を行う事は困難である。そこで本研究はわが国の希少・未診断眼疾患患者に対して地域網羅的な医療連携を意識した診療体制を構築して患者収集を行い、収集した患者に対して次世代シーケンサーを用いた遺伝子検査により確定診断を行った。結果、原因遺伝子が同定できたX連鎖性網膜色素変性12家系の遺伝型と臨床像について報告を行った。また、色素失調症5症例について既知原因遺伝子IKBKGの変異解析を行い14症例からエキソン4～エキソン10が含まれる長領域のゲノム欠失変異を検出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床的な眼所見を有しながら通常の医療の中で診断に至る事が困難な未診断眼疾患患者は、複数の医療機関を受診しても原因がわからず治療も見つからないまま長期に渡って様々な症状に悩まされている。これら患者は、通常の眼科検査を適切に行うことによって診断可能な場合もあるが、症例数が少なく診断が困難な希少眼疾患患者のこともある。本研究はわが国の希少・未診断眼疾患患者に対して地域網羅的な診療体制を構築して患者収集を行い、網羅的な遺伝子変異解析による遺伝子検査を行うものである。本研究により診断が確定された症例の臨床情報と遺伝学的情報は論文や学会報告を行い情報共有し、各医療機関間で将来の診断の為に活用されている。

研究成果の概要(英文)：It is difficult to make an accurately diagnosis by only the image diagnosis methods for rare and undiagnosed eye disease patients, who have clinical ocular findings and could not be diagnosed by ordinary medical care. Therefore, we collected the rare and undiagnosed eye disease patients in Japan using the comprehensive regional medical system constructed in this study, and performed mutation analysis using next generation sequencer for the patients. The results of the analysis revealed the phenotype-genotype correlations of male patients and female carriers in 12 families with X-linked retinitis pigmentosa. In additions, we performed the genomic analysis of five incontinentia pigmenti patients and revealed the recurrent exon 4-10 deletion in the known causative gene IKBKG.

研究分野：眼科

キーワード：希少眼疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

画像診断技術の急速な進歩により、眼科領域では「病変を直接観察して診断する」手法が広く行われているが、遺伝的異質性の高い網膜ジストロフィーのような症例には上記のような画像診断法だけでは正確な診断を行う事は困難である。

診断技術が向上したとは言え、通常の診療の中で臨床的な眼所見を有しながら診断に至る事が困難な患者(未診断眼疾患患者)に遭遇する事がある。彼らは複数の医療機関を受診しても原因がわからず治療も見つからないまま長期に渡って症状が持続し、生活に支障のある様々な症状に悩まされている。これら未診断眼疾患患者は、通常の眼科検査を適切に行うことによって診断可能な場合もあるが、これまで報告されていない新規疾患だけではなく、報告されていても症例数が少なく診断が困難な希少眼疾患も含まれている。希少眼疾患は、症例数の少なさから研究が進まない為、診断法が確立されておらず、発症から診断に至るまで数年を要する事がある。

次世代シーケンサー(NGS)と呼ばれる機器の開発により、遺伝子配列解析技術の改新が進み、ヒトゲノム中の全タンパクコーディング領域のシーケンシング(全エキソームシーケンシング;WES)や既知の疾患原因遺伝子群のシーケンシング(ターゲットシーケンシング;TS)を行い様々な疾患の原因遺伝子を同定する事が可能となった。結果、これまで診断が困難であった患者に対しても原因遺伝子を同定する事で、新たな疾患概念を確立して診断する事が可能になりつつある。

海外ではNGSを利用して、未診断疾患患者の遺伝子解析を進め、診断を行う計画が成果を上げつつある。わが国でも日本医療研究開発機構(AMED)主導により2つ以上の臓器に臨床的な所見を有し診断する事が困難な症例に対する「未診断疾患イニシアチブ(IRUD)」が発足し、17つの疾患領域(内科、呼吸器、循環器、消化器、腎、神経・筋、内分泌代謝、骨、血液、皮膚、アレルギー、リウマチ、感染、新生児、先天異常、免疫不全、地域医療)を重点とし、17領域の専門病院となる拠点病院を日本全国に配置して症例の収集を行い、遺伝子診断を行う計画が進められている。代表者の所属する浜松医科大学もIRUDの拠点病院として認定され、症例を収集しているが、眼科領域はIRUDの重点領域から外れているため、眼科領域単独の未診断疾患患者の診断はIRUDの研究計画内では困難である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、わが国の希少・未診断眼疾患患者に対し、IRUDにより構築している拠点病院のネットワークを最大限に生かし、眼科領域に特化した地域モデル的な診療体制を構築して患者の収集を行い、NGSを使用した遺伝子変異探索から診断法の開発を行う事である。本研究により診断が確定された症例の臨床情報と遺伝学的情報は各医療機関の間で情報を共有し、臨床の場で将来の診断や予後予測、遺伝相談などに活用する。

代表者は研究分担者である国立成育医療研究センター東範行医長、産業医科大学近藤寛之教授の協力により様々な臨床像を呈する眼疾患患者の収集を行っており、それら複数症例から遺伝子変異を同定してきた[1]。既に収集している症例の中に既知の遺伝性眼疾患原因遺伝子からは変異が同定出来ず、診断が困難な症例が少なからず存在している。これらの事から、特に若年者の患者について、浜松医科大学、国立成育医療研究センター、産業医科大学は希少・未診断眼疾患患者が集まりやすく、基幹施設として機能していると言える。わが国の希少・未診断眼疾患患者の収集には、浜松医科大学、国立成育医療研究センター、産業医科大学の協力は不可欠であり、本研究は3大学間での症例収集の連携が既に構築されている点が利点である。また、本学は

IRUDの拠点病院であり、IRUDで構築しつつある患者収集ルートを活用する事も可能であり、IRUDで解析対象外となった検体(眼の症状のみ有する未診断疾患患者)は本研究において解析を行う。

欧米では生後早期より高度に視機能が障害されるレーバー先天盲(LCA)の原因遺伝子 *RPE65* の遺伝子治療が2017年12月にアメリカ食品医薬品局で承認され実際の患者に対して既に治療が進められており、副作用もなく視機能の改善が報告されている。遺伝子治療の臨床適用は眼科領域が最も進んでおり、遺伝子情報に基づく診断や治療法の開発が進むとテーラーメイド医療の提供の為、Clinical Sequenceの導入が喫緊の課題となっている。本研究により、効率の良い遺伝子診断法を開発して希少・未診断眼疾患患者の診断精度が向上するので全国の患者に対してClinical Sequenceが可能となり、テーラーメイド医療を提供できる基礎が構築できると考えた。

3. 研究の方法

本研究は、わが国の希少・未診断眼疾患患者に対する地域モデル的な診療体制を構築して患者収集を行い、NGSを用いた遺伝子変異探索から診断法の開発を行う。その為、下記の(1)~(4)の研究を行った。

(1) 診療体制の構築、東海・北陸地区(浜松医科大学)、関東地区(国立成育医療研究センター)、九州地区(産業医科大学)を拠点として、地域の医療連携を意識した診療体制を構築し、患者を収集する。

収集対象症例は「眼において一元的に説明できない臨床所見を長期に渡って有し、生活に支障がある症例、かつ、なんらかの遺伝子異常が疑われる(家系に類似した病状が認められる場合を含む)症例」とした。また、本研究では新規疾患だけではなく、既知の眼疾患の非典型例患者も収集対象とした。

(2) (1)で収集した症例について遺伝子変異探索、NGSを使用した遺伝子変異解析を実施する。

NGSによる変異解析を行う前の変異解析(前捌き検討)

収集した希少・未診断眼疾患患者に対して全てNGSによる網羅的な遺伝子変異解析を行うのではなく、臨床像から1つの原因遺伝子が推測できる場合はNGS解析を行う前にサンガーシーケンシス等による変異解析を行う。この検討で変異が検出出来なかった場合は以降のNGSによる変異解析を実施した。

ターゲットシーケンシス解析

使用機器は、浜松医科大学の先進機器共用推進部の次世代シーケンサーMiSeq(イルミナ社)を使用した。遺伝子変異を同定するため、既報の遺伝性網膜変性の原因遺伝子111個を解析対象とした遺伝性網膜疾患パネルをデザインした[2]。サンプルライブラリーの作成は、HaloPlex Target Enrichment kit(アジレント社)を使用した。MiSeq用のシーケンシス試薬はMiSeq Reagent Kit v2 300 cycle(イルミナ社)を使用した。

(a) *RPGR* のORF15領域の変異解析

本研究で用いるNGS解析では変異の検出が困難な*RPGR* 遺伝子変異(ORF15領域内の変異)が存在する為、ORF15領域のみ別途サンガー法を用いて変異探索を行う。この解析を追加する事で多くのXLRPの遺伝子診断が可能である[1]。

変異の抽出法

MiSeq より出力された大量のシーケンスデータは当教室で構築した専用のパイプラインを用いて解析した。

(a) 疾患原因変異の判定

原因変異を同定できた検体はサンガー法を用いて確認実験を行った。その後、家族の検体を利用して分離解析を行うと共に、他種生物での相同遺伝子のホモロジー解析、1000 ゲノムデータベース、Genome Aggregation データベース、Human Genetic Variation データベース、東北メガバンクデータベースを用いて評価する。既報告の疾患原因変異は Human Gene Mutation データベースを用いて評価する。新規のミスセンス変異は、SIFT、PolyPhen2、Mutation Taster、CADD の4種類の *in silico* 解析を行いアミノ酸置換による病原性を評価した。

全エクソーム解析

で原因遺伝子が同定出来なかった症例については全エクソーム解析を実施した。使用機器は浜松医科大学の先進機器共用推進部の次世代シーケンサーNextSeq 500(イルミナ社)を使用した。サンプルライブラリーの作成は、SureSelect XT Human All Exon V6 kit (アジレント社)を使用した。NextSeq用のシーケンス試薬はNextSeq 500/550 High Output Kit v2 300 cycle (イルミナ社)を使用した。変異の抽出はと同様に行った。

(3) 情報共有できる体制の構築

(1)、(2)で得られたデータを蓄積し、臨床情報と遺伝情報を統合して代表者、分担者、検体提供医師の間でデータ共有を行った。特に(2)の前捌き検討を実施する場合に検体提供医師による詳細な臨床像について調査を行い、その臨床像を元に代表者、分担者、検体提供医師の間で再度、遺伝型と表現型について議論を行った。また、(2)～の検討により原因遺伝子が検出された場合も代表者、分担者、検体提供医師で検出された原因遺伝子と表現型に矛盾がないかどうかを議論した。

(4) 臨床の場で得られた情報の活用

(1)～(4)のデータを用いて臨床の場で予後予測や遺伝相談への活用を検討した。

4. 研究成果

本研究により15家系17症例の希少眼症例を収集できた。内訳は若年発症の網膜色素変性4家系6症例、X連鎖性網膜色素変性が疑われた5家系5症例、Leber 先天盲または杆体一色覚の疑われた1家系1症例、色素失調症患者を5家系5症例である。

若年発症の網膜色素変性4家系6症例、X連鎖性網膜色素変性が疑われた5家系5症例、Leber 先天盲または杆体一色覚の疑われた1家系1症例については111種の既知の遺伝性網膜変性の原因遺伝子を対象としたターゲットシーケンス解析を実施した。結果、X連鎖性網膜色素変性疑いの5症例から *RPGR* 遺伝子異常3例と *RP2* 遺伝子異常2例を同定した。また、若年発症の網膜色素変性1症例から *RP1* 遺伝子異常を同定した[2]。色素失調症5症例は既知原因遺伝子 *IKBK* の変異解析を行い4症例からエキソン4～エキソン10が含まれる長領域のゲノム欠失変異を検出した(論文投稿中)。その他の収集した希少眼疾患症例の内、ターゲットシーケンス解析にて異常が認められなかった症例は全エクソーム解析を実施しているが、現在のところ異

常を検出していない。また、本研究で得られた X 連鎖性網膜色素変性 5 家系は共同研究施設より収集した X 連鎖性網膜色素変性 7 家系と統合して遺伝型と臨床像について調査して報告を行った[3]。本研究により診断が確定された症例の臨床情報と遺伝学的情報は論文や学会報告を行い情報共有して、各医療機関間で将来の診断の為に活用されている。特に引用文献[3]は 2020 年 5 月現在で 1200 人を超える研究者から閲覧されており、日本だけではなく世界の網膜変性疾患研究者から非常に強い関心を持たれている。

<引用文献>

Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saitsu H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y. Molecular diagnosis of 34 Japanese families with Leber congenital amaurosis using targeted next generation sequencing. *Sci Rep.* 8(1):8279, 2018.

Kurata K, Hosono K, Hotta Y, Clinical and genetic findings of a Japanese patient with *RP1*-related autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* 137(1):47-56, 2018.

Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, Nishina S, Sato M, Azuma N, Nakano T, Hotta Y. X-linked retinitis pigmentosa in Japan: clinical and genetic findings in male patients and female carriers. *Int J Mol Sci.* 20(6), E1518, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Miyamichi D, Nishina S, Hosono K, Yokoi T, Kurata K, Sato M, Hotta Y, Azuma N	4. 巻 6:32
2. 論文標題 Retinal structure in Leber's congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations.	5. 発行年 2019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/s41439-019-0064-8	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 Nishiguchi KM, Ikeda Y, Fujita K, Kunikata H, Akiho M, Hashimoto K, Hosono K, Kurata K, Koyanagi Y, Akiyama M, Suzuki T, Kawasaki R, Wada Y, Hotta Y, Sonoda KH, Murakami A, Nakazawa M, Nakazawa T, Abe T.	4. 巻 126(11)
2. 論文標題 Phenotypic Features of Oguchi Disease and Retinitis Pigmentosa in Patients with S-Antigen Mutations: A Long-Term Follow-up Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1557-1566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.optha.2019.05.027	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, 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(10)
2. 論文標題 Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Genet	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 Haque MN, Kurata K, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K, Sato M, Minoshima S, Hotta Y	4. 巻 6:18
2. 論文標題 A Japanese family with cone-rod dystrophy of delayed onset caused by a compound heterozygous combination of novel CDHR1 frameshift and known missense variants.	5. 発行年 2019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/s41439-019-0048-8	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 武田 優, 倉田 健太郎, 細野 克博, 堀田 喜裕	4. 巻 73(3)
2. 論文標題 RDH12遺伝子変異による網膜色素変性症の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床眼科	6. 最初と最後の頁 307-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1410213074	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 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 Katagiri Satoshi, Iwasa Maki, Hayashi Takaaki, Hosono Katsuhiko, 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 11507~11507
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 Kurata Kentaro, Hosono Katsuhiko, Hotta Yoshihiro	4. 巻 137
2. 論文標題 Clinical and genetic findings of a Japanese patient with RP1-related autosomal recessive retinitis pigmentosa	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 47 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-018-9649-7	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 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 8279-8279
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 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 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 Kurata Kentaro, Hosono Katsuhiro, Hikoya Akiko, Kato Akihiko, Saitsu Hiroto, Minoshima Shinsei, Ogata Tsutomu, Hotta Yoshihiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 458 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-0591-8	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 瀧伶、鈴木寛子、倉田健太郎、古森美和、細野克博、彦谷明子、佐藤美保、堀田喜裕	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 診断にRETEVALが有用であった発達障害を伴うLeber先天盲の一例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 眼臨紀	6. 最初と最後の頁 49-53
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 Kurata Kentaro, Hosono Katsuhiro, Hotta Yoshihiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Long-term clinical course of 2 Japanese patients with PRPF31-related retinitis pigmentosa	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 186 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-017-0560-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagase Yasunori, Kurata Kentaro, Hosono Katsuhiro, Suto Kimiko, Hikoya Akiko, Nakanishi Hiroshi, Mizuta Kunihiro, Mineta Hiroyuki, Minoshima Shinsei, Hotta Yoshihiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Visual Outcomes in Japanese Patients with Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome Caused by USH2A Mutations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Seminars in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 560 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820538.2017.1340487	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 Yokoi Tadashi, Katagiri Satoshi, Hiraoka Miina, Nakayama Yuri, Hosono Katsuhiro, Hotta Yoshihiro, Nishina Sachiko, Azuma Noriyuki	4. 巻 38
2. 論文標題 ATYPICAL FORM OF RETINOPATHY OF PREMATURITY WITH SEVERE FIBROVASCULAR PROLIFERATION IN THE OPTIC DISK REGION	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 1605 ~ 1612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000001779	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 Kurata Kentaro, Hosono Katsuhiro, Hotta Yoshihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Long-Term Clinical Course in a Patient with Complete Congenital Stationary Night Blindness	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Case Reports in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000462961	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hosono K, Minoshima S, Hotta Y	4. 巻 volume I
2. 論文標題 Retinitis pigmentosa in Japanese population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Essentials in Ophthalmology Advances in Vision Research	6. 最初と最後の頁 111-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-4-431-56511-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件)

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、溝淵圭、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

1. 発表者名 Kurata K, Hosono K, Hotta Y
2. 発表標題 Long-term clinical course of Japanese patients with retinitis pigmenosa caused by mutations in pre-mRNA splicing gene
3. 学会等名 ARV02018 (国際学会)
4. 発表年 2018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 ARV02018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細野克博、東範行、堀田喜裕
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いた日本人Leber先天盲の遺伝子変異解析
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saitsu H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y
2. 発表標題 Molecular Analysis of 34 Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis Using Targeted Next Generation Sequencing
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林孝彰、細野克博、片桐聡、倉田健太郎、溝淵圭、月花環、岩田岳、中野匡、堀田喜裕
2. 発表標題 RPE65 変異により重度網膜視機能障害および斑点を認めた網膜ジストロフィ
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新美佑介、川瀬和秀、山本哲也、山本崇裕、倉田健太郎、立花信貴、細野克博、堀田喜裕
2. 発表標題 FOXC1遺伝子を含む6p25領域に欠失が示唆された早発型発達緑内障の1例
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田喜裕
2. 発表標題 遺伝子検査のメリットとデメリット
3. 学会等名 JRPSとちぎ 第38回医療講演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉田健太郎, 細野克博, 堀田喜裕
2. 発表標題 RP1遺伝子変異による常染色体劣性網膜色素変性症の1例
3. 学会等名 第437回東海眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nazmul Haque、大坪正史、細野克博、倉田健太郎、大石健太郎、佐藤美保、蓑島伸生、堀田喜裕
2. 発表標題 日本人錐体桿体ジストロフィー家系から検出された新規変異と文献情報を併用した遺伝子型-表現型関連解析
3. 学会等名 第25回日本遺伝子診療学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田喜裕
2. 発表標題 網膜ジストロフィの最近の話題
3. 学会等名 順天堂大学眼科 合同症例検討会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田喜裕
2. 発表標題 網膜ジストロフィの診療
3. 学会等名 第49回東海北陸地区ブロック講習会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 孝彰、細野 克博、片桐 聡、溝淵 圭、倉田 健太郎、中野 匡、堀田 喜裕
2. 発表標題 GNAT1変異を認めた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会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田喜裕
2. 発表標題 網膜色素変性と類縁疾患の診療
3. 学会等名 第38回眼科医療フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小柳俊人、秋山雅人、西口康二、桃沢幸秀、鎌谷洋一郎、高田定暁、稲井智栄、岩崎雄介、村上祐介、熊野美香子、面高宗子、阿部俊明、小森汐里、高丹、平形寿彬、倉田健太郎、細野克博、上野真治、堀田喜裕、村上晶、寺崎浩子、和田裕子、中澤徹、池田康博、久保充明、園田康平
2. 発表標題 本邦における網膜色素変性1,204例の次世代シーケンスから得られた遺伝的特徴
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田喜裕、近藤寛之、近藤峰生、高橋政代、林孝彰
2. 発表標題 遺伝性網脈絡膜変性疾患 - 遺伝子検査、網膜検査への対応 インストラクションコース
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田優、倉田健太郎、細野克博、堀田喜裕
2. 発表標題 RDH12遺伝子変異による網膜色素変性症の1例
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nazmul Haque、倉田健太郎、細野克博、大坪正史、大石健太郎、佐藤美保、蓑島伸生、堀田喜裕
2. 発表標題 CDHR1遺伝子に新規変異を認めた日本人錐体杆体ジストロフィー成人発症兄妹例
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田喜裕
2. 発表標題 小児遺伝性網膜疾患の診療
3. 学会等名 愛宕眼科フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogawa H, Nishina S, Yokoi T, Tanaka S, Nakao S, Yoshida T, Fukami M, Hosono K, Hotta Y, Azuma N
2. 発表標題 Six cases with Leber congenital amaurosis associated with Coats-like vasculopathy
3. 学会等名 第57回日本網膜硝子体学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方勤、才津浩智、堀田喜裕
2. 発表標題 静岡エリアにおける小児・成人IRUD拠点病院の確立
3. 学会等名 IRUD平成30年度 第二回班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi K, 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 K
2. 発表標題 Resequencing of 83 causative genes in 1,204 Japanese patients with retinitis pigmentosa
3. 学会等名 The 11th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田喜裕、仁科幸子、細野克博、宮道大督、横井匡、倉田健太郎、彦谷明子、佐藤美保、深見真紀、蓑島伸生、東範行
2. 発表標題 Leber先天盲の1家系3症例のターゲットシーケンス解析
3. 学会等名 第24回日本遺伝子診療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀田喜裕
2. 発表標題 レーパー先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断
3. 学会等名 第19回Japan Macula Club
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Miyamichi, Sachiko Nishina, Katsuhiko Hosono, Tadashi Yokoi, Kentaro Kurata, Miho Sato, Shinsei Minoshima, Maki Fukami, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma
2. 発表標題 Changes in Macular Structure and Retinal Function in Patients with Leber Congenital Amaurosis with RPGRIP1 Mutations
3. 学会等名 ARVO (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kentaro Kurata, Katsuhiko Hosono, Yoshihiro Hotta
2. 発表標題 Long-Term Clinical Course In A Patient With Complete Congenital Stationary Night Blindness
3. 学会等名 ISGEDR (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hideki Iida, Kentaro Kurata, Katsuhiko Hosono, Yoshihiro Hotta
2. 発表標題 Long-Term Clinical Course in a Patient with Complete Congenital Stationary Night Blindness
3. 学会等名 APAO (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 所 敬、吉田 晃敏、谷原 秀信	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 408
3. 書名 現代の眼科学 改訂第13版	

〔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	東 範行 (Azuma Noriyuki) (10159395)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・感覚器・形態外科部・診療部長 (82612)	
研究分担者	近藤 寛之 (Kondo Hiroyuki) (40268991)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	
研究分担者	細野 克博 (Hosono Katsuhiro) (60402260)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	