

図1: 皮膚電極ERG装置を用いて記録した、フリッカー反応の波形。上段は無散瞳状態での反応で、下段は散瞳状態で記録した反応を示す。

2) 杆体反応 (rod response)

次に、皮膚電極ERG装置を用いて杆体反応 (rod response) の記録を試みた。その記録実験のために、電圧軸を $10\mu\text{V}/\text{div}$ に変更して様々な刺激条件で測定した。刺激光量については、Cone、Flickerともに国際臨床視覚電気学会 (ISCEV) の標準刺激光の値 ($3\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$) していることもあり、杆体反応もISCEV標準に従った値である $0.01\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ を採用することにした。また、加算回数としては、8-16回の加算が必要であった。また、無散瞳では散瞳に比較して振幅が1/3程度に小さくなるため、やはり散瞳が必要であると考えられた。

また、周波数特性については、 $0.3\text{Hz}\sim 300\text{Hz}$ で皮膚Rodを測定した場合、ノイズが大きいいため、測定波形に平滑化処理が必要であると考えられた。具体的には、単純移動平均9点= $0.3\text{Hz}\sim 50\text{Hz}$ 程度の平滑化処理できれいな波形を得ることができた。

LED電極 ($100\mu\text{V}/\text{div}$)

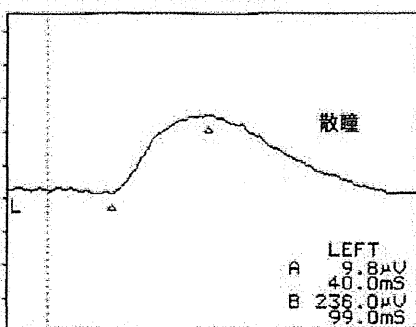


図2: 一般的によく用いられている、LED刺激によるコンタクトレンズ電極を使用して記録した、杆体反応の波形。

皮膚電極 ($25\mu\text{V}/\text{div}$)

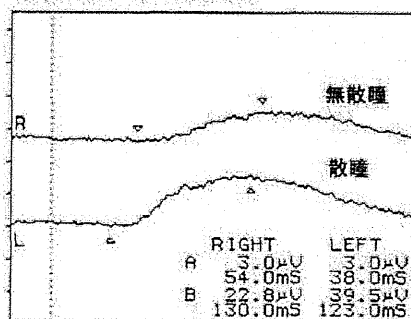


図3: 皮膚電極を使って無散瞳 (上) と散瞳 (下) で記録したERGを示す。

図3に実際に刺激強度を様々に変化させて記録した杆体反応の波形を示す。刺激の強さを $0.01\sim 0.16\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ まで変化させて記録した杆体応答の波形が示されている。ISCEVが推奨する $0.01\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ よりも強い刺激であれば杆体b波の振幅自体は確かに大きくなるが、陰性波のa波も少しみられるようになり、この波形では杆体だけの反応とは判断し難い。そこで、やはり、 $0.01\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ の刺激が適当であると考えた。

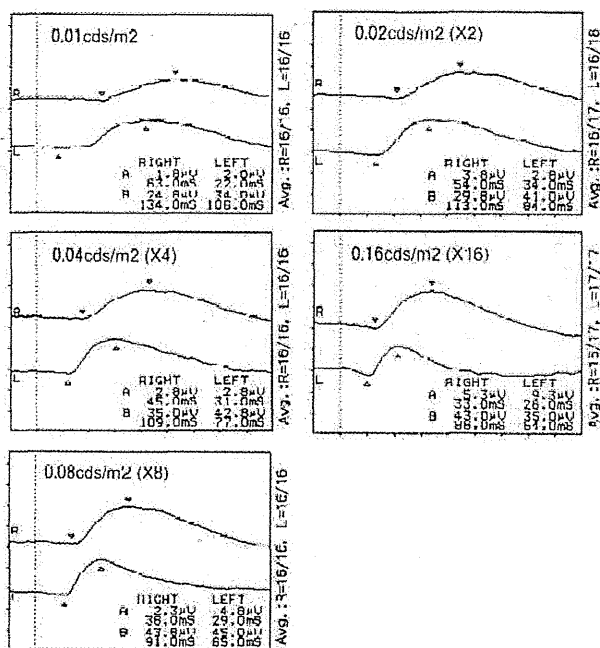


図3: 実際に刺激強度を様々に変化させて記録した杆体反応の波形を示す。ERGを示す。刺激の強さは $0.01\sim 0.16\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ まで変化させて記録してある。

D. 考察

小児に対して全身麻酔なしで安全に信頼性のあるERGを記録する方法の1つとして、これまでも皮膚電極を用いた方法が報告されている。加算平均をすることによりかなりノイズを軽減することは可能であるが、しばしば基線が不安定となり、信頼性のあるERG反応を得ることは簡単ではなかった。

以前の報告で、我々は加算平均法に加えて反対眼の眼瞼に置いた皮膚電極から得られるベースラインノイズを、記録電極から得られた反応から差し引くという方法を用いて、この基線ノイズを減少させることに成功した。それにより低年齢の小児からもストレスを与えることなくERG記録を行うことができることを報告した。

今回の研究では、さらに杆体反応やフリッカー反応も皮膚電極ERGで記録することが可能であることを示した。これにより、全色盲や網膜色素変性、小口病などの先天性網膜疾患の診断に有用であると考えた。

E. 結論

今回我々は、皮膚電極ERGを用いて信頼性の高いフリッカー応答や杆体応答の記録が可能であることを示した。この装置は遺伝性網膜疾患の患児の網膜機能を他覚的に計測する際に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当する危険 なし

G. 論文発表

- 1) Jones BW, Kondo M, et al. Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:289-306.
- 2) Morimoto T, Kanda H, Kondo M, et al. Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;28;53 (7) :4254-4261.
- 3) Muraoka Y, Ikeda HO, et al. Real-time imaging of rabbit retina with retinal degeneration by using spectral-domain optical coherence tomography. *PLoS One.* 2012;7 (4) :e36135.
- 4) Omori Y, Araki F, et al. Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal

photoreceptor and bipolar cells. *J Neurosci.* 2012;32:6126-6137.

- 5) Matsui Y, Tsukitome H, et al. Peripheral capillary nonperfusion and full-field electroretinographic changes in eyes with frosted branch-like appearance retinal vasculitis. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:137-140.
- 6) Nojima K, Hosono K, et al. Clinical features of a Japanese case with Bothnia dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2012;33:83-88.
- 7) 貝田智子, 松永美絵, 花谷淳子, 他. サブトラクション法を用いた皮膚電極による網膜電図とLED内蔵コンタクトレンズ電極を用いた網膜電図の比較. *日眼会誌* 2013;17:5-11.

2. 学会発表

- 1) Kondo M, Ueno S, Terasaki H, Hayashi T, Ishigami C, Takahashi M. Retinal degeneration in Oguchi disease with SAG mutations. 50th International Society of Clinical Electrophysiology of Vision. Valencia, Spain. June 6, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- 1) Fulton AB, Brecelj J, et al. Pediatric clinical visual electrophysiology: a survey of actual practice. ISCEV Committee for Pediatric Clinical Electrophysiology Guidelines. *Doc Ophthalmol.* 2006;113:193-204.
- 2) Bradshaw K, Hansen R, Fulton A. Comparison of ERGs recorded with skin and corneal-contact electrodes in normal children and adults. *Doc Ophthalmol.* 2004;109:43-55.
- 3) Baier C, Krastel H, et al. Skin electrodes for electroretinography in unsedated children. *Ophthalmologe.* 1996;93:440-445.

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析による
黄斑ジストロフィーの原因遺伝子と発症機序の解明

研究分担者 林 孝彰 東京慈恵会医科大学 眼科学教室 講師

研究要旨：今年度も当研究室では、DNA解析に必要な患者の臨床診断を行い、表現型を明確するという作業を各種の遺伝性網膜疾患について行った。

対象は、オカルト黄斑ジストロフィ、レーバー先天盲、錐体杆体ジストロフィ、網膜色素変性、コロイデレミア、クリスタリン網膜症、その他先天性停止性夜盲等、多岐にわたる。これらの症例のなかには、典型的な表現型を示すものから、これまでに報告のない特異な表現型をもつものも含まれていた。

これらの患者から、視力、視野等の自覚的検査、および、蛍光眼底造影、網膜電図、眼底自発蛍光、光断層干渉計等の他覚的検査を行い、合わせて家族歴を詳細に調査した。

健常者の家族を含めて、合計40検体の採血を行い、本年度は30検体が次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行う予定となった。

A. 研究目的

黄斑ジストロフィや網膜ジストロフィのなかにはいまだに臨床病態および病理学的・分子遺伝学的な原因が明らかにされていないものもあり、また、臨床的に診断名の確定している症例のなかにも、原因となる遺伝子系が確定できない症例が多い。

我々は、これらの疾患の表現型—遺伝子型の関連を明確にする目的で、エクソーム解析に必要な患者の臨床診断を行い、表現型を明確するという作業を行った。

B. 研究方法

当院眼科外来を受診した、オカルト黄斑ジストロフィ、レーバー先天盲、錐体杆体ジストロフィ、網膜色素変性、コロイデレミア、クリスタリン網膜症、先天性停止性夜盲、その他分類不能の黄斑ジストロフィを対象とした。各症例の発症の経過を詳しく調べる他に、健常者を含めた定期的な眼科ルーチン検査（視力、視野検査等）、電気生理学的検査（全視野網膜電図、黄斑部局所網膜電図）、画像解析（蛍光眼底造影、光干渉断層計、補償光学カメラ）などを行い、眼科検査の面から疾患の完全な病態把握を行った。

インフォームドコンセントの元に、患者およびその健常家族から採血を行い、東京医療センター分子細胞生物学研究部に検体を提出した。

C. 研究結果

罹患者およびその家族を含めて、オカルト黄斑ジストロフィ症例、錐体杆体ジストロフィ症例、網膜色素変性症例、レーバー先天盲症例、全色盲症例において解析を行い、原因となる候補遺伝子変異がいくつか見つかった。

E. 結論

多数の網膜ジストロフィ患者について臨床検査を行い、DNA抽出の採血を行った。今後原因となる候補遺伝子変異が見つかった症例の家系調査により、新規の遺伝子変異が発見される可能性がある。

F. 健康危険情報

該当する危険 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kitakawa T, Hayashi T, Takashina H, Mitooka K, Gekka T, Tsuneoka H.: Improvement of central visual function following steroid pulse therapy in acute zonal occult outer retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2012 ; 124 : 249-254.

2) Kuniyoshi K, Hayashi T, Sakuramoto H, Nakao A, Sato T, Utsumi T, et al.: Novel mutations in enhanced S-cone syndrome. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 431.e1-6.

3) Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A,

Tsuneoka H.: One year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (in press)

4) Aoyagi R, Hayashi T, Gekka T, Kozaki K, Tsuneoka H.: Multifocal electroretinographic evaluation of macular function in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Doc Ophthalmol* (in press)

5) Okuno T, Hayashi T, Sugawara J, Oku H, Yamada H, Tsuneoka H, Ikeda T.: Elderly case of pseudo-unilateral occult macular dystrophy with Arg45Trp mutation. *Doc Ophthalmol* (in press)

6) Kubota M, Hayashi T, Arai K, Tsuneoka H.: Choroidal neovascularization after blunt ocular trauma in angioid streaks. *Clin Ophthalmol* (in press)

2. 学会発表

1) 伊藤直子、林孝彰、月花環、北川貴明、久保朗子、山田尚、常岡寛. *PRPH2* 遺伝子変異(R172Q)を認めた中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの 1 家系. 第 116 回日本眼科学会総会 2012.4.6

2) 林孝彰. サブスペシャリティサンデー「緑内障・視神経症」遺伝性視神経症の診断と鑑別. 第 116 回日本眼科学会総会 2012.4.8

3) 大熊康弘、林孝彰、常岡寛、寺尾陽子、秋山政晴、井田博幸、大橋十也、奥村彰久、海老原伸行、村上晶、下澤伸行. *ABCD1* 変異(G266R)を認めた X 連鎖副腎白質ジストロフィ. 第 68 回日本弱視斜視学会総会・第 37 回日本小児眼科学会総会 2012.6.29

4) 大熊康弘、林孝彰、月花環、常岡寛、吉田希望. Coats 様滲出性病変を合併した網膜色素変性の女児. 第 29 回日本眼循環学会 2012.7.27

5) 月花環、林孝彰、小暮朗子、大熊康弘、飯田知弘、常岡寛. 毛様網膜動脈が開存した網膜中心動脈閉塞症におけるレーザースペックルフローグラフィ. 第 29 回日本眼循環学会 2012.7.27

6) Hayashi T. Retinal angiomatous proliferation, a severe form of exudative age-related macular degeneration, associated with risk alleles of *ARMS2/HTRA1* gene polymorphisms in Japanese

patients. 35th Annual Meeting of the Japanese Working Group "Cardiac Structure and Metabolism" 東京. 2012.7.8

7) 伊藤直子、月花環、林孝彰、片桐聡、常岡寛. 周辺型錐体ジストロフィが疑われた 1 症例. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学会, 2012.10.5

8) 國吉一樹、林孝彰、櫻本宏之、中尾彰、内海智博、常岡寛、下村嘉一. Enhanced S-cone Syndrome の遺伝子異常と臨床像. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学会, 2012.10.5

9) 奥野高司、林孝彰、菅澤淳、奥英弘、内海隆、常岡寛、池田恒彦. 片側の視力障害で発症した RP1L1(Arg45Trp) 変異を伴う occult macular dystrophy の 1 例. 第 50 回日本神経眼科学会総会, 2012.11.16

10) 片桐聡、林孝彰、高階博嗣、三戸岡克哉、常岡寛. 硝子体手術後に黄斑部脈絡膜新生血管が発症した網膜色素線条の 1 例. 第 51 回日本網膜硝子体学会, 2012.12.30

11) 柴田亜紗子、林孝彰、大熊康弘、常岡寛. 漿液性網膜色素上皮剥離に対して光線力学的療法を行った 1 例. 第 51 回日本網膜硝子体学会, 2012.12.30

12) 田平知子、吉永亜紀、日下俊二、林孝彰、内尾英一、田原昭彦、林健志、近藤寛之. 家族性滲出性硝子体網膜症の遺伝的要因: Norrin- β -catenin シグナル系遺伝子の変異. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012.12.11

13) 小笠原幹英、林孝彰、大野建治、常岡寛、山田尚、松本幸裕、川北哲也、村戸ドール、坪田一男、島崎潤. *KRT12* 遺伝子変異を認めた Meesmann 角膜ジストロフィのレーザー生体共焦点顕微鏡所見. 第 17 回眼科分子生物学研究会 2013.2.24

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析による 黄斑ジストロフィーの原因遺伝子と発症機序の解明

研究分担者 國吉一樹 近畿大学医学部眼科学教室 講師

研究要旨：本研究は、遺伝性網膜変性疾患の臨床型と遺伝型を調査することが目的である。分担研究組織である近畿大学医学部眼科学教室では、オカルト黄斑変性、網膜色素変性、錐体杆体ジストロフィーなどの遺伝性網膜変性疾患のうち家族歴のはっきりしている症例について、視力、視野、蛍光眼底造影検査、網膜電図検査、光断層干渉計検査を行い、合わせて家族歴を詳細に調査した。平成24年度は、患者と健常者の家族を含めて合計113例の採血を行い、東京医療センター分子生物学教室で世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を施行された。

A. 研究目的

網膜ジストロフィーの原因となる遺伝子異常の報告は増加しているが、いまだにその遺伝型と臨床型の関係は不明な部分が多い。特に今までは常染色体優性遺伝形式をとる網膜ジストロフィーの遺伝子解析はすすんでいるが、常染色体劣性遺伝形式をとる網膜ジストロフィーの遺伝子解析は比較的遅れていた。

本研究では、これらの常染色体劣性遺伝形式をとる網膜ジストロフィーを中心に、その臨床像を詳細に検討し、次世代シーケンサーを用いて遺伝子異常を発見することがその目的である。

B. 研究方法

まず、近畿大学医学部遺伝子倫理委員会に研究内容について書類で申請を行い、平成23年2月2日に承認を得た。

平成24年度は、近畿大学医学部附属病院眼科を受診した、オカルト黄斑ジストロフィー、錐体杆体ジストロフィー、レーベル先天網、網膜色素変性、Usher症候群、コロイデレミアを対象とした。特に家族歴から常染色体劣性遺伝が疑われるケースを中心に選択し、発端者とその血縁者の臨床検査および遺伝子異常探索を行った。

各症例の、視力、視野検査、暗順応検査、網膜電図(ERG)検査、光干渉断層型(OCT)検査を行った。必要な症例に関しては、フルオレセインおよびインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査を施行した。

発端者の血縁者は、眼底検査と了解を得た者に対しては、眼底写真撮影や視野検査、ERG検査を行った。

倫理委員会で承認された方法に則ってインフォームドコンセントを行い、全例書面で同意書を取得した。その後患者およびその健常家族から全血採血を行い、東京医療センター分子細胞生物学研究部に検体を提出して遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

平成24年度は、常染色体劣性遺伝が疑われる罹患者およびその家族を含めて、オカルト黄斑ジストロフィー7例、眼底が正常な錐体杆体ジストロフィー2例、レーベル先天盲7例、網膜色素変性89例（Usher症候群6例を含む）、コロイデレミア3例、白点状眼底1例、その他の黄斑ジストロフィー4例について臨床的に診断し、採血を行った。

検体からDNAを抽出してシーケンスを行った結果、数種の新規遺伝子変異と既知の遺伝子変異1種が見つかった。

E. 結論

網膜ジストロフィー患者について臨床検査を行い、遺伝子異常を検索した。平成25年度はさらに遺伝子変異を確定するために患者の家族や親族に対象を広げて採血を行う予定である。また、臨床型が類似する症例について、その遺伝子異常の異同を確認する予定である。また、遺伝子異常が確認されたケースについては論文作成をすす

める。

F. 健康危険情報

該当する危険 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kuniyoshi K, Hayashi T, Sakuramoto H, Nakao A, Sato T, Utsumi T, Tsuneoka H, Shimomura Y. Novel mutations in enhanced S-cone syndrome.

Ophthalmology 120: 431.e1-6, 2013.

2) Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Nakao A, Takada S, Shimomura Y. A case of bilateral, acquired and acute dysfunction of short-wavelength-sensitive cone systems. *Doc Ophthalmol* 125: 75-80, 2012.

2) 櫻本宏之, 國吉一樹, 咲山豊, 中尾彰, 岡崎能久, 松本長太, 下村嘉一. 左右差の著しい網膜変性の長期経過. *眼臨紀* 4: 567-573, 2011.

2) Kodama A, Sugioka K, Kuniyoshi K, Okuyama S, Matsumoto C, Shimomura Y. Intravitreal Bevacizumab Injection and Carotid Artery Stent Replacement for Neovascular Glaucoma in Internal Carotid Artery Occlusion. *Clin Ophthalmol* 4: 1177-1180, 2010.

2. 学会発表

1) 國吉一樹, 林孝亮, 櫻本宏之, 中尾彰, 内海智

博, 常岡寛, 下村嘉一. Enhanced S-cone syndrome の遺伝子異常と臨床像. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会. 2012.10.5.

2) 櫻本宏之, 國吉一樹, 野本裕貴, 岡本邦男, 下村嘉一. ビタミン A 欠乏による夜盲症の 1 例. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会. 2012.10.6.

3) 國吉一樹. やさしい神経眼科・網膜疾患との接点. 第 66 回日本臨床眼科学会インストラクションコース(55) 2012.10.28.

4) Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Matsumoto C, Shimomura Y. Relationship between OCT findings and vision in patients with retinitis pigmentosa. Annual meeting of Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO). Fort Lauderdale, USA. 2012.5.9.

5) 國吉一樹, 櫻本宏之, 松本長太, 下村嘉一. 網膜色素変性における黄斑部 OCT 所見と視機能. 第 116 回日本眼科学会総会. 2012.4.5.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析による
黄斑ジストロフィーの原因遺伝子と発症機序の解明

研究分担者 篠田啓 帝京大学医学部眼科学教室 准教授

研究要旨： 昨年度に続いて当研究室では、DNA解析に必要な患者の臨床診断を行い、表現系を明確するという作業を各種の遺伝性網膜疾患について行った。

対象は、スターガルト病、錐体杆体ジストロフィー、網膜色素変性、BEST 病、白点状網膜炎等、多岐にわたっており、また、その表現形は典型的なものから、これまでに報告のない特殊なものも含まれている。これらの患者に対し、問診による病歴家族歴調査、視力、視野等の自覚的検査、および、蛍光眼底造影、網膜電図、網膜自発蛍光、光断層干渉計等の他覚的検査を行った。そして、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析の候補として、23例の採血を行い、検体を東京医療センターに送った。

また、黄斑疾患の診断の際に重要な多局所網膜電図(mfERG)の刺激モニターについて、近年社会的にCRT から移行しつつある LCD の有用性を検討した。LCD を刺激装置として用いた場合でも応答密度波形は従来のもものと類似していたが、モニターの種類によってはその振幅がかなり減少することから、今後の刺激装置としてのモニターの選択に注意を要することが示唆された。

A. 研究目的

網膜ジストロフィーの診断は臨床所見すなわち表現形に加えて原因遺伝子の変異が同定されることでより確実となる。さらには原因遺伝子やその変異の解析は、病態や病理学的・分子遺伝学的な原因の解明や治療法の開発に大きな前進となる。しかし、中には原因遺伝子が明らかにされたいない、ないしは一部の原因遺伝子しか見つかっていない疾患においては、たとえ臨床的に診断名が確定していても、原因となる遺伝子系が確定できない症例が多い。我々は、これらの疾患の表現型—遺伝子型の関連を明確にする目的で、エクソーム解析に必要な患者の臨床診断を行い、表現系を明確にした。

また、黄斑疾患の診断の際に重要な検査の一つとして、多局所網膜電図(mfERG)が用いられるが、その刺激モニターについて、近年社会的に CRT から移行しつつある LCD の有用性を検討した。

B. 研究方法

当院眼科外来を受診した、錐体杆体ジストロフィー、網膜色素変性、ベスト病、白点状網膜炎、その他分類不能の黄斑ジストロフィーを対象とした。

各症例に対し詳しい問診を行いその経過や家族歴を詳しく調べた。さらに、健常者を含めた定期的な眼科検査（ルーチンの視力、視野検査等）の他に、疾患に応じて、電気生理学的検査（全視野網膜電図、局所網膜電図）、画像診断（眼底自発

蛍光、蛍光眼底造影、光干渉断層計）などを行い、臨床所見の多面的な解析によってより詳しい病態把握を行った。その上で、インフォームドコンセントの元に、患者およびその健常家族から全血採血を行い、東京医療センター分子細胞生物学研究部に検体を提出した。

また、mfERG 記録の際に従来用いられている CRT モニターと LCD を刺激装置として用い、得られた反応波形を比較検討した。

C. 研究結果

罹患者およびその家族を含めて、網膜色素変性 16 例、白点状網膜炎 4 例、錐体ジストロフィー 2 例、ベスト病 1 例について臨床的に診断し、採血を行った。

また、mfERG においては LCD を刺激装置として用いた場合でも応答密度波形は従来のもものと類似していたが、モニターの種類によってはその振幅がかなり減少した。

E. 結論

多数のジストロフィー患者について臨床検査を行い、DNA採血を行った。この中には優性遺伝および劣性遺伝家系が含まれており、今後の DNA 解析およびさらなる家系調査により、新規の原因遺伝子が発見される可能性がある。

また、mfERG 記録に際しては、今後 CRT モニターが入手不可能になった場合に代替となる刺

激装置としてのモニターの選択に配慮を要することが示唆された。

F. 健康危険情報

該当する危険 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozeki N, Shinoda K, Ohde H, Ishida S, Tsubota K. Transcorneal electrical stimulation to treat Best vitelliform macular dystrophy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*
2. Uchida A, Shinoda K, Matsumoto CS, Ohde H, Ozawa Y, Ishida S, Inoue M, Mizota A, Tsubota K. Acute visual field defect following vitrectomy was determined as optic nerve origin by Electrophysiology. *Case Reports Ophthalmol.* 2012;3:396-405

2. 学会発表

1. 松本惣一セルソ、篠田啓、松本治恵、船田英明、溝田淳. 液晶ディスプレイを刺激装置としたパターンリバーサル VEP の記録. 第 116 回日本眼科学会 2012. 4. 5-8. 東京
2. 木村至、篠田啓、若狭玲、松本惣一セルソ、今村裕、溝田淳、村上晶. 急性帯状潜在性網膜外層症の視機能と層構造の回復過程の検討. 第 116 回日本眼科学会 2012. 4. 5-8. 東京
3. 堀野武、内田敦郎、持丸博史、厚東隆志、永井紀博、篠田肇、篠田啓、大出尚郎、小沢洋子、坪田一男. ポリコナゾール内服による視覚障害から視放線の病変が見つかった再生不良性貧血の一例. 第 116 回日本眼科学会

2012. 4. 5-8. 東京

4. 寺内岳、松本惣一セルソ、篠田啓. レーザー硝子体手術が有効であった傍中心窩毛細血管拡張症の 1 例. 第 774 回東京眼科集談会. 2012. 5. 23. 東京
6. 中村奈津子、角田和繁、藤波芳、篠田啓、富田香、畑瀬哲尚、臼井知聡、赤堀正和、岩田岳、三宅養三. 「杆体反応の増強をともなう錐体ジストロフィー」4 例の長期経過. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会. 2012 年 12 月 5-6 日、名古屋
7. 望月祐人、篠田啓、松本惣一セルソ、木村至、海老原伸行、溝田淳. 片眼性周辺部錐体機能不全の疑われた 1 例. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会. ミニシンポジウム. 2012 年 12 月 5-6 日、名古屋
8. 寺内岳、松本惣一セルソ、中込亮太、松本治恵、関圭介、篠田啓、溝田淳. 多局所網膜電図における液晶モニターの臨床応用についての検討. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会. 2012 年 12 月 5-6 日、名古屋
9. 若狭玲、木村至、篠田啓、松本惣一セルソ、今村裕、溝田淳、村上晶. AZOOR complex の回復過程における視機能と網膜の検討. 第 66 回日本臨床眼科学会 2012. 104. 25-28. 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析による
黄斑ジストロフィーの原因遺伝子と発症機序の解明

研究分担者 上野 真治 名古屋大学大学院医学研究科感覚器障害制御学 助教

研究要旨：本研究において当研究室では、DNA解析を行うために遺伝性網膜疾患を疑われる患者の臨床所見より遺伝性網膜疾患の分類作業を診察や検査を通して行った。

対象は、網膜色素変性、クリスタリン網膜症、錐体杆体ジストロフィー等、多岐にわたる。これらの症例のなかには、典型的な表現系を示すものから、これまでに報告のない特殊な表現系を持つものも含まれていた。

これらの患者から、視力、視野等の自覚的検査、および、蛍光眼底造影、網膜電図、光断層干渉計等の他覚的検査を行い、合わせて家族歴を詳細に調査した。

遺伝性網膜疾患を疑われる患者、合計 35 家系 39 検体の採血を行なった。

A. 研究目的

遺伝性網膜疾患を疑われる患者のなかにはいまだに臨床病態と遺伝学的な原因が明らかにされていないものが多数ある。

我々は、これらの疾患の表現型—遺伝子型の関連を明確にする目的で、エクソーム解析に必要な患者の臨床診断を行い、表現系を明確するという作業を行った。

B. 研究方法

当院眼科外来を受診した、各種遺伝性網膜疾患（網膜色素変性、クリスタリン網膜症、錐体杆体ジストロフィー等、その他分類不能の網膜ジストロフィー）を対象とした。

各症例の発症の経過を詳しく調べる他に、健常者を含めた定期的な眼科ルーチン検査（視力、視野検査等）、電気生理学的検査（全視野網膜電図、局所網膜電図）、画像診断（蛍光眼底造影、光干渉断層計）などを行い、眼科検査の面から疾患の完全な病態把握を行った。

インフォームドコンセントの元に、患者およびその健常家族から全血採血を行った。

C. 研究結果

罹患者およびその家族を含めて、網膜色素変性 19 例、クリスタリン網膜症 5 例、オカルト黄斑ジストロフィー 3 例、錐体杆体ジストロフィー 1 例、

その他分類不能の網膜ジストロフィー 7 例、健常家族 4 人について臨床的に診断し、採血を行った。

E. 結論

多数の遺伝性網膜疾患の患者について臨床検査を行い、DNA採血を行った。現在東京医療センターで解析中であるが、一家系に EYS 遺伝子の異常を検出した。今後の DNA 解析およびさらなる家系調査により、新規の原因遺伝子が発見される可能性がある。また日本人における疾患と原因遺伝子との関連がより明らかにされ、今後の治療に発展していく可能性がある。

F. 健康危険情報

該当する危険 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tropisms of AAV for subretinal delivery to the neonatal mouse retina and its application for in vivo rescue of developmental photoreceptor disorders. Watanabe S, Sanuki R, Ueno S, Koyasu T, Hasegawa T, Furukawa T. *PLoS One*. 2013;8(1):e54146. Epub 2013 Jan 15.

2. 学会発表

上野真治 シンポジウム 「電気生理学的手法を

用いた分子生物学的研究」

腫瘍随伴網膜症における ON 型双極細胞に対する自己抗体の作用機序

第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会 名古屋

2012 年 10 月 6 日

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 (岩田岳)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岩田 岳	全エクソーム解析による遺伝性網脈絡膜疾患の原因遺伝子探索	松本直道	エクソーム解析 - 成果と将来 -	医歯薬出版株式会社	東京	2013	245:401-407
Takeshi Iwata	Eye Diseases	Steven J Schapero	Handbook of Laboratory Animal Science I II	CRC Press	USA	2013	In press

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岩田 岳	眼疾患をきたす遺伝子変化	日本の眼科	84	265-269	2013
岩田 岳	Optineurinと正常眼圧緑内障	Medical Science Digest	39	2-4	2013
Thakkestian A, McEvoy M, McKay GJ, Chakravarthy U, Chakrabarti S, Kaur I, Silverman G, Francis P, Iwata T, Akahori M, Farwick A, Euijung R, Edward A, Seddon JM, Attia J.	The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis.	American Journal of Epidemiology	176	361-372	2012
Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukushima Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamakami K, Miyake Y, Takahashi H.	A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms.	Molecular Vision	18	1031-1039	2012
Minegishi Y, Iejima D, Kobayashi H, Chi Z-L, Kawase K, Yamamoto T, Seki T, Yuasa S, Fukuda K, Iwata T.	Enhanced optineurin E50K-TBK1 interaction evokes protein insolubility and initiates familial primary open-angle glaucoma.	Human Molecular Genetics		Advance online publication doi:10.1093/hmg/ddt210	2013

研究成果の刊行に関する一覧表（古野正朗）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岩田岳、古野正朗、池尾一穂	全エクソーム解析による遺伝性網脈絡疾患の原因遺伝子探索	医学のあゆみ	245巻5号	401-407	2013年

研究成果の刊行に関する一覧表 (角田和繁)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
近藤峰生、 角田和繁、 篠田啓、 國吉一樹、 町田繁樹、 上野真治		近藤峰生	専門医のための眼科診療クオリファイ 14: 網膜機能検査 A to Z	中山書店	東京	2012	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE, Mackay DS, Tsunoda K, Tsubota K, Robson AG, Holder GE, Moore AT, Michaelides M, Webster AR	The Clinical Effect of Homozygous ABCA4 Alleles in 18 Patients	Ophthalmology		in press	2013
Fujinami K, Lois N, Davidson AE, Mackay DS, Hogg CR, Stone EM, Tsunoda K, Tsubota K, Bunce C, Robson AG, Moore AT, Webster AR, Holder GE, Michaelides M	A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Clinical and Electrophysiologic Assessment, Progression, and Genotype Correlations	Am J Ophthalmol pii: S0002-9394(13)00074-3. doi: 10.1016/j.ajo.2013.01.01 8		Epub ahead of print	2013
Watanabe K, Tsunoda K, Mizuno Y, Akiyama K, Noda T	Outer retinal morphology and visual function in patients with idiopathic epiretinal	JAMA Ophthalmol	131(2)	172-177	2013
Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y	Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RP1L1 gene	Retina	32(6)	1135- 1147	2012

Hanazono G, Tsunoda K, Kazato Y, Suzuki W, Tanifuji M	Functional topography of rod and cone photoreceptors in macaque retina determined by retinal	Investigative Ophthalmology & Visual Science	53(6)	2796- 2803	2012
角田和繁	三宅病の現状と展望	日本臨床	71(2)	355-364	2012
角田和繁	OCTの「コストライン」 について	Retina Medicine	1(1)	90-94	2012

年次	著者	題名	掲載誌	巻号・頁	発行年
2012	角田和繁	三宅病の現状と展望	日本臨床	71(2) 355-364	2012
2012	角田和繁	OCTの「コストライン」について	Retina Medicine	1(1) 90-94	2012
2012	Hanazono G, Tsunoda K, Kazato Y, Suzuki W, Tanifuji M	Functional topography of rod and cone photoreceptors in macaque retina determined by retinal	Investigative Ophthalmology & Visual Science	53(6) 2796-2803	2012

研究成果の刊行に関する一覧表 (近藤峰生)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
近藤峰生	高齢者にみられる加齢性眼疾患とその検査方法		高齢者の視覚障害とそのケア			2012	69-76
近藤峰生	若年網膜分離症		眼科疾患－最新の治療	南江堂	東京	2012	2013-2015
近藤峰生	網膜機能検査の威力	大鹿哲郎 大橋裕一	専門医のための眼科診療クリオファイ14	中山出版	東京	2012	185-186

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jones BW, Kondo M, Terasaki H, Lin Y, McCall M, Marc RE	Retinal remodeling.	Jpn J Ophtalmol	56	289-306	2012
Iwata E, Ueno S, Ishikawa K, Ito U, Uetani R, Piao CH, Kondo M, Terasaki H	Focal macular electroretinograms after intravitreal injections of bevacizumab for age-related macular degeneration.	Invest Ophtalmol Vis Sci.	53	4185-4190	2012
Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H, Nishida K, Fujikado T	Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits.	Invest Ophtalmol Vis Sci	53	4254-4261	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Muraoka Y, Ikeda HO, Nakano N, Hainagai M, Toda Y, Okamoto-Furuta K, Kohda H, Kondo M, Terasaki H, Kakizuka A, Yoshimura N	Real-time imaging of rabbit retina with retinal degeneration by using spectral-domain optical coherence tomography.	PLos One	7	e36135	2012
Omori Y, Araki F, Chaya T, Kajimura N, Irie S, Terada K, Muranishi Y, Tsujii T, Ueno S, Koyasu T, Tamaki Y, Kondo M, Amano S, Furukawa T	Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells.	J Neurosci	32	6126-6137	2012
Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiramitsu Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshima S, Hotta Y	Two novel mutations in the EYE gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population.	PLos One	7	E31036	2012
Hirota R, Kondo M, Ueno S, Sakai T, Koyasu T, Terasaki H	Photoreceptor and post-photoreceptor contributions to photopic ERG a-wave in rhodopsin P347L transgenic rabbits.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	1467-1472	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nojima K, Hosono K, Zhao Y, Toshiba T, Hikoya A, Kato M, Kondo M, Mino shima S, Hotta Y:	Clinical features of a Japanese case with B othnia dystrophy.	Ophthalmic Genet.	33	83-88	2012
Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Pal mowski-Wolfe AM; I nternational Society For Clinical Electr ophysiology of Visio n	ISCEV standard for c linical multifocal elect roretinography (mfERG) (2011 edition).	Doc Ophtha lmol.	124	1-13	2012
Kleinman ME, Kan eko H, Cho WG, Dr idi S, Fowler BJ, Bl andford AD, Albuqu erque RJ, Hirano Y, Terasaki H, Kon do M, Fujita T, Am bati BK, Tarallo V, Gelfand BD, Bogda novich S, Baffi JZ, Ambati J	Short-interfering RNA a induce retinal dege neration via TLR3 an d IRF3	Mol Ther	20	101-108	2012
Ushida H, Kachi S, Asami T, Ishikawa K, Kondo M, Teras aki H	Influence of Preoperat ive Intravitreal Bevac izumab on Visual Fu nction in Eyes with P roliferative Diabetic R etinopathy.	Ophthalmic Res.	29	30-36	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
近藤峰生	黄斑ジストロフィの診断	日本の眼科	83	12-19	2012
水川憲一, 近藤峰生, 春石和子, 後藤克聡, 桐生純一	完全型先天停在性夜盲の経過中にdome-shaped maculaを合併した13歳男子	臨床眼科	66	307-311	2012
安田千映子, 近藤峰生, 上野真治, 吉田茂生, 石橋達朗, 寺崎浩子	卵黄状黄斑ジストロフィに伴う脈絡膜新生血管に大使ベバシズマブ硝子体内注射を施行した1例.	臨床眼科	66	1063-1037	2012
近藤峰生	腫瘍随伴網膜症の新しい自己抗体の発見	あたらしい眼科	29 (臨増)	95-100	2012
生杉謙吾, 伊藤邦生, 江崎弘治, 杉本浩多, 三浦功也, 築留英之, 八木達哉, 宇治幸隆, 近藤峰生	トラボプロスト/ チモロールマレイン酸塩配合点眼液への切り替え効果.	あたらしい眼科	29 (7)	979-983	2012

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitakawa T, Hayashi T, Takashina H, Mitooka K, Gekka T, Tsuneoka H.	Improvement of central visual function following steroid pulse therapy in acute zonal occult outer retinopathy	Doc Ophthalmol	124	249-254	2012
Kuniyoshi K, Hayashi T, Sakuramoto H, Nakao A, Sato T, Utsumi T, Tsuneoka H, Shimomura Y.	Novel mutations in enhanced S-cone syndrome	Ophthalmology	120	431.e1-6	2013
Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Tsuneoka H.	One year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	in press		
Aoyagi R, Hayashi T, Gekka T, Kozaki K, Tsuneoka H.	Multifocal electroretinographic evaluation of macular function in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy	Doc Ophthalmol	in press		
Okuno T, Hayashi T, Sugawara J, Oku H, Yamada H, Tsuneoka H, Ikeda T.	Elderly case of pseudo-unilateral occult macular dystrophy with Arg45Trp mutation	Doc Ophthalmol	in press		
Kubota M, Hayashi T, Arai K, Tsuneoka H.	Choroidal neovascularization after blunt ocular trauma in angioid streaks	Clin Ophthalmol	in press		