

図4 瞳孔面積と潜時の回帰分析

#### D. 考察

今回の研究では、瞳孔面積の変化に伴い潜時の値が変化した。その原因として、RETeval™において瞳孔径の計測あるいは光量の調節が正確に行われていない可能性や、同じ 8Td の刺激を眼内にいれても、瞳孔径が変化するとフリッカ ERG の波形が変化する可能性が考えられた。原因の検索のため、人工瞳孔と従来の Ganzfeld ドームを使用した実験を予定している。

#### E. 結論

新しい網膜電図の装置 RETeval™ を用いてフリッカ ERG を測定し、その再現性、信頼性について検討した。良好な再現性が得られた一方、瞳孔面積の変化に伴い潜時に変化が認められたため、瞳孔面積と潜時の関連については引き続き検討を要するものと考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Morita Y, Kimura K, Fujitsu Y, Enomoto A, Ueno S, Kondo M, Sonoda KH. Autoantibodies to transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 1 in a Japanese patient with melanoma-associated retinopathy. Jpn J Ophthalmol. in press.

(2) Hibi N, Kondo M, Ishikawa K, Ueno S, Komeima K, Terasaki H. Transient increase of retinal nerve fiber layer thickness after macular hole surgery. Int Ophthalmol. in press.

(3) Suto K, Hosono K, Takahashi M, Hirami Y, Arai Y, Nagase Y, Ueno S, Terasaki H, Minoshima S, Kondo M, Hotta Y. Clinical Phenotype in Ten Unrelated Japanese Patients with Mutations in the EYS Gene. Ophthalmic Genet. in press.

(4) Ueno S, Nishiguchi KM, Tanioka H, Enomoto A, Yamanouchi T, Kondo M, Yasuma TR, Yasuda S, Kuno N, Takahashi M, Terasaki H. Degeneration of retinal on bipolar cells induced by serum including autoantibody against TRPM1 in mouse model of paraneoplastic retinopathy. PLoS One. 2013;8: e81507.

(5) Hibi N, Ueno S, Ito Y, Piao CH, Kondo M, Terasaki H. Relationship between retinal layer thickness and focal macular electroretinogram components after epiretinal membrane surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54:7207-14.

(6) Nishiguchi KM, Tearle RG, Liu YP, Oh EC, Miyake N, Benaglio P, Harper S, Koskiniemi -Kuendig H, Venturini G, Sharon D, Koenekoop RK, Nakamura M, Kondo M, Ueno S, Yasuma TR, Beckmann JS, Ikegawa S, Matsumoto N,

Terasaki H, Berson EL, Katsanis N, Rivolta C. Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110:16139-44.

(7) Ueno S, Koyasu T, Kominami T, Sakai T, Kondo M, Yasuda S, Terasaki H. Focal cone ERGs of rhodopsin Pro347Leu transgenic rabbits. Vision Res. 2013; 91:118-23.

(8) Fukuda S, Nagano M, Yamashita T, Kimura K, Tsuboi I, Salazar G, Ueno S, Kondo M, Kunath T, Oshika T, Ohneda O. Functional endothelial progenitor cells selectively recruit neurovascular protective monocyte-derived F4/80(+)/Ly6c(+) macrophages in a mouse model of retinal degeneration. Stem Cells. 2013;31:2149-61.

## 2. 学会発表

Kondo M, Imai R, Nakashima T, et al. A naturally occurring canine model of autosomal recessive complete-type congenital stationary night blindness. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, USA. May 8, 2013.

## 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。

## I. 参考文献

(1) Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). Doc Ophthalmol. 2009 Feb;118(1):69-77.

(2) Hecht S, Shlaer S. Intermittent stimulation by light: V. The relation between intensity and critical frequency for different parts of the spectrum. J Gen Physiol. 1936;19:965-977.

(3) Massof RW, Johnson MA, Sunness JS, Perry C, Finkelstein D. Flicker electroretinogram in retinitis pigmentosa. Doc Ophthalmol. 1986;62:231-245.

(4) Birch DG, Sandberg MA. Dependence of cone b-wave implicit time on rod amplitude in retinitis pigmentosa. Vision Res. 1987;27:1105-1112.

次世代シークエ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 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、網膜色素変性症、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、次世代シークエンサーを用いたエクソーム解析の候補として、18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、昨年引き続き近年社会的にCRTから移行しつつある種々の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および潜時が有意に異なることから、今後の刺激装置としてのモニターの選択や結果の解釈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。その際に、臨床所見からある程度診断が絞られる事で遺伝子検査の効率化をはかる事が出来る。表現系をよりの確な診断に結びつけるためにより隔日な網膜視神経機能の評価法が日常臨床で広く行える環境が望まれる。

我々は、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液晶ディスプレイ(LCD)の有用性を検討してきた。昨年度は標準的な機種を用いたが、モニターの種類によってはその振幅がかなり減少した。本年度はこの原因と対処法についてさらに検討を進めた。

#### 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、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た際の刺激画面の輝度変化を詳しく調べ、実際に記録される反応波形の違いの原因と、その対処法を検討した。

#### 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15例、白点状網膜炎1例、錐体ジストロフィー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に、刺激画面の白黒の変化に数msec要する事がCRTとの大きな違いであること、これが振幅や潜時の変化に影響していると考えられた。その対策として刺激画面の白黒のコントラストを下げるないしは反応時間の早いものを用いる事が有用であると考えられた。また、今後は有機ELディスプレイが視覚検査刺激装置として用いる事が可能かどうかについても検討が必要と考えられた。

## 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記録に際して今後LCDモニターを用いる際には、各機種の特性を理解した上で結果を適切に解釈する必要があると考えられた。

## 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. Gocho K, Kikuchi S, Kabuto T, Kameya S, Shinoda K, Mizota A, Yamaki K, Takahashi K. High-resolution en face images of microcystic macular edema in patients with autosomal dominant optic atrophy. *J Ophthalmol, BioMed Research International* Epub 2013 Nov 28.
2. Matsumoto CS, Shinoda K, Matsumoto H, Funada H, Mizota A. Comparison of flash effect during pattern visually evoked potentials in different driving frequency Liquid Crystal Display monitors. *Ophthalmic Res*
3. Matsumoto CS, Shinoda K, Matsumoto H, Matsumoto K, Funada H, Mizota A. Liquid Crystal Display Screens as Stimulators for Visually Evoked Potentials: flash effect due to delay in luminance changes. *Documenta Ophthalmol.* 2013 Oct;127(2):103-12.

### 2. 学会発表

1. Mizutani Y, Fujita K, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto S, Yuzawa M. Low luminance visual acuity after half-dose verteporfin photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. The 8<sup>th</sup> APVRS Congress. The 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society. 2013. 12.6.-8. Nagoya
2. Fujita K, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto S, Mizutani Y, Yuzawa M. One-year results of half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: efficacy and side effects. The 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society. 2013. 12.6.-8. Nagoya

3. 寺内岳、松本惣一セルソ、近藤尚明、渡邊恵美子、篠田啓、溝田淳. 強膜圧迫による眼底周辺部観察にIOL径が及ぼす影響. 第117回日本眼科学会. 2013. 4. 4~7. 東京
4. 松本惣一セルソ、寺内岳、清水聡子、松本浩一、篠田啓. 新生血管緑内障に対するエクスプレスフィルトレーションデバイスを用いた濾過手術. 第778回手術東京都眼科集談会. 2013. 5. 22.
5. 寺内岳、松本惣一セルソ、近藤尚明、渡邊恵美子、篠田啓、溝田淳. 腎周囲膿瘍からの内因性眼内炎により眼球摘出に至った1例. 第67回日本臨床眼科学会. 2013. 10. 31. ~11. 3. 横浜
6. 町田繁樹、篠田啓、新井三樹、近藤峰生、山本修一. インストラクションコース、ERG、どうとる？どう読む？ 第67回日本臨床眼科学会 2013. 10. 31. ~11. 3. 横浜.
7. Shinoda K, Matsumoto CS, Matsumoto H, Funada H, Mizota A. JSCEV Pattern visual evoked potentials recorded elicited by liquid crystal display 第3回韓日合同臨床視覚電気生理学会. 2013年10月4-5日、大阪
8. 松本惣一セルソ、篠田啓、松本治恵、船田英明、溝田淳. 有機ELディスプレイを用いたパターンVEP記録 第61回日本臨床視覚電気生理学会. 2013年10月4-5日、大阪
9. 中込亮太、松本惣一セルソ、篠田啓、溝田淳. 異なった刺激間隔による両眼同時フラッシュVEPの記録 第61回日本臨床視覚電気生理学会. 2013年10月4-5日、大阪
10. 亀谷修平、後町清子、菊地佐知子、加部東武徳、篠田啓、溝田淳、山本邦比古、高橋浩. OPA1遺伝子変異を持つ常染色体優性視神経萎縮6例(4家系)の補償光学眼底カメラによる解析. 第61回日本臨床視覚電気生理学会. 2013年10月4-5日、大阪
11. 松本惣一セルソ、寺内岳、松本治恵、篠田啓、溝田淳. 新生血管緑内障に対するエクスプレスフィルトレーションデバイスを用いた濾過手術. 第37回日本眼科手術学会 2014. 1. 17-19. 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 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、遺伝性網膜ジストロフィーの原因遺伝子を究明し、その遺伝型と臨床型の関連について調査し報告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、レーベル先天盲/若年発症網膜ジストロフィー、網膜色素変性、錐体-杆体ジストロフィー、オカルト黄斑変性と診断された患者のうち、家族歴のはっきりしている症例について、前眼部、眼底、視力、視野、蛍光眼底造影、網膜電図(ERG)、暗順応、光断層干渉計(OCT)、超音波の各臨床検査を行い、合わせて家族歴を詳細に調査した。さらに、同意を得た患者とその血縁者に対して全血採血を行って東京医療センター分子生物学教室に送付し、次世代シーケンサーを用いた全エクソームの解析を行った。平成 25 年度は 90 家系 151 例の患者とその家族に対して臨床検査と遺伝子検査を行い、5 家系について原因遺伝子が確定した。

A. 研究目的

本研究の目的は、次世代シーケンスを用いて遺伝性網膜ジストロフィー患者とその血縁者の全エクソームを解析し、原因遺伝子とその変異を発見しようとするものである。全エクソームを解析することにより既知・未知を問わずに遺伝子異常を発見することができる。この解析方法は、特に、ホモ接合で発症する常染色体劣性遺伝形式の疾患において、その原因の候補となる遺伝子を効率的にリストアップできる。

本研究では、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、次世代シーケンサーを用いて遺伝子異常を発見し、その遺伝型と臨床型を比較して検討した。

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 25 年度は平成 24 年度にひきつづき、近畿大学医学部附属病院眼科を受診した常染色体劣性遺伝が疑われる網膜ジストロフィーの患者とその家族を対象に遺伝子解析と臨床検査を行った。対象となった疾患は、レーベル先天盲/若年発症網膜ジストロフィー、網膜色素変性、錐体-杆体ジストロフィー、オカルト黄斑ジストロフィーであった。発端者とその血縁者の臨床検査と遺伝子解析を行った。

臨床検査としては、前眼部・眼底検査、視力検査、視野検査、網膜電図(ERG)検査、暗順応検査、

光干渉断層型(OCT)検査を行った。必要な症例に対しては、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、そして角膜検査や超音波断層検査を施行した。

発端者の血縁者には眼底検査を行った。さらに了解を得た血縁者に対しては、眼底写真撮影や視野検査、ERG 検査、OCT 検査を行った。

遺伝子解析は、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血縁者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 25 年度は、レーベル先天盲/若年発症網膜ジストロフィー 5 家系 18 例、網膜色素変性 80 家系 118 例、錐体-杆体ジストロフィー 3 家系 9 例、オカルト黄斑ジストロフィー 2 家系 6 例の、合計 90 家系 151 例について臨床検査と遺伝子検査を行った。遺伝子検査では、検体から DNA を抽出して全エクソームのシーケンシングを行った結果、数種の新規遺伝子変異が原因遺伝子として候補に挙げられ、現在、機能検査についての検討が行われている。また、5 種の既知遺伝子について新規変異が 3 種、既知変異が 6 種、網膜ジストロフィーの原因として同定された。これら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、3 編の論文を作成して投稿した。

E. 結論

平成 26 年 3 月 31 日の時点で 5 種の既知遺伝子について 3 種の新変異と 6 種の既知変異が遺伝性網膜ジストロフィの原因として同定された。

#### 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) Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Nakao Y, Matsumoto C, Shimomura Y. Two types of acute zonal occult outer retinopathy differentiated by dark- and light-adapted perimetry. *Jpn J Ophthalmol* 58: 177-187, 2014.
- 2) Kuniyoshi K, Sugioka K, Sakuramoto H, Kusaka S, Wada N, Shimomura Y. Intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2014 (in press)
- 3) Kuniyoshi K, Terasaki H, Arai M, Hirose T. Multifocal electroretinograms in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus. *Ophthalmologica* 2014 (in press)
- 4) 櫻本宏之, 國吉一樹. 電気生理学的検査. 全視野ERG. *眼科* 56: 65-75, 2014.
- 5) 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.
- 6) Sakuramoto H, Kuniyoshi K, Tsunoda K, Akahori M, Iwata T, Shimomura Y. Two siblings with late-onset cone-rod dystrophy and no visible macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 7: 1703-1711, 2013.
- 7) 國吉一樹. Q&A 眼科診療ピットフォール. 金芳堂, 79-90, 2013
- 8) 國吉一樹. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎. 図で早わかり 実践!眼科薬理. *臨床眼科* 67 (増刊号): 188-193, 2013.
- 9) 國吉一樹. ERGの有用性. 専門医のための眼科診療クオリファイ 16 糖尿病合併症. 中山書店, 37-40, 2013.
- 10) 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.
- 11) 國吉一樹. さまざまな網膜疾患におけるERG.

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, 143-155, 2012.

- 12) 國吉一樹. 夜盲. 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, 29-36, 2012.
- 13) 若山曉美, 國吉一樹. 動的視野検査. 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, 54-62, 2012.
- 14) 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. 学会発表

- 1) Kuniyoshi K, Iwata T, Sakuramoto H, Tsunoda K, Akahori M, Shimomura Y. Longitudinal clinical courses of two siblings with congenital amaurosis of Leber. 8<sup>th</sup> Congress of Asia-Pacific Vireo-retinal Society. 2013.12.6.
- 2) Sakuramoto H, Kuniyoshi K, Matsumoto C, Shimomura Y. Automated static two-color perimetry. 8<sup>th</sup> Congress of Asia-Pacific Vireo-retinal Society. 2013.12.6.
- 3) Kuniyoshi K, Hayashi T, Sakuramoto H, Tsuneoka H, Shimomura Y. Blue-on-yellow electroretinography on patients with enhanced S-cone syndrome. Annual meeting of Association of Research for Vision and Ophthalmology (ARVO). Seattle, USA. 2013.5.8.
- 4) 國吉一樹, 林 孝彰, 櫻本宏之, 常岡 寛, 下村嘉一. Enhanced S-cone Syndromeの blue-on-yellow ERG. 第117回日本眼科学会総会. 2013.4.4.

#### 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

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： 最終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、表現型を明確化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、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 50 検体の採血を行い、本年度は 40 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い、いくつかの疾患で新規遺伝子を同定した。

#### 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、表現型を明確化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、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、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検出された。

#### 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高いと考える。

#### 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) Shibata A, Ohkuma Y, Hayashi T, Tsuneoka H.: Efficacy of reduced-fluence photodynamic therapy for serous retinal pigment epithelial detachment with choroidal hyperpermeability. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 2123-2126.

2) Katagiri S, Yoshitake K, Akahori M, Hayashi T, Furuno M, Nishino J, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T. Whole-exome sequencing identifies a novel *ALMS1* mutation (Q2051X) in two Japanese brothers with Alström Syndrome. *Mol Vis* 2013 ; 19 : 2393-2406.

- 3) Ogasawara M, Matsumoto Y, Hayashi T, Ohno K, Yamada H, Kawakita T, et al.: *KRT12* mutations and in vivo confocal microscopy in two Japanese families with Meesmann corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 93-102.
- 4) Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Yamada H, Akahori M, et al.: Retinal angiomatous proliferation associated with risk alleles of *ARMS2/HTRA1* gene polymorphisms in Japanese patients. *Clin Ophthalmol* 2014 ; 8 : 143-148.
- 5) Katagiri S, Gekka T, Hayashi T, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Tsuneoka H.: *OAT* mutations and clinical features in two Japanese brothers with gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol* 2014 ; 128 : 137-148.
- 6) Katagiri S, Akahori M, Hayashi T, Yoshitake K, Gekka T, Ieko K, Tsuneoka H, Iwata T. Autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with compound heterozygous mutations in the *EYS* gene. *Doc Ophthalmol* (in press)
2. 学会発表
- 1) 林孝彰. 教育講演 「遺伝性網膜疾患-基礎と臨床-」 その他の網膜変性の診断. 第 117 回日本眼科学会総会 2013.4.6
- 2) 伊藤直子, 林 孝彰, 菊地佐知子, 加部東武徳, 後町清子, 亀谷修平, 月花環, 山田尚, 常岡寛. *PRPH2* 変異を認めた中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィに対する補償光学カメラによる解析. 第 117 回日本眼科学会総会 2013.4.6
- 3) 林孝彰, 片桐聡, 内海智博, 月花環, 山田尚, 赤堀正和, 岩田岳, 常岡寛. *PRPH2* 遺伝子変異 (C250G) を認めた常染色体優性網膜色素変性 2 家系のハプロタイプ解析. 第 117 回日本眼科学会総会 2013.4.6
- 4) 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 blue-on-yellow ERG. 第 117 回日本眼科学会総会 2013.4.6
- 5) Kuniyoshi K, Hayashi T, Sakuramoto H, Tsuneoka H, Shimomura Y. Blue-on-yellow electroretinography on patients with enhanced S-cone syndrome. *The Association for Research in Vision and Ophthalmology* (Seattle, USA) 2013 May 5th
- 6) 飯田貴絵, 大熊康弘, 林孝彰, 原崇彰, 菊池信介, 久保寛之, 藤田剛史, 常岡寛. 新規の *OPA1* 遺伝子変異 (V329L) を認めた常染色体優性視神経萎縮の 1 家系. 第 69 回日本弱視斜視学会総会・第 38 回日本小児眼科学会総会 2013.7.5
- 7) 片桐聡, 林孝彰, 伊藤直子, 月花環, 岩田岳, 常岡寛. Alström 症候群の兄弟例. 第 61 回日本臨床視覚電気生理学会, 2013.10.4
- 8) 伊藤直子, 月花環, 林孝彰, 片桐聡, 神前賢一, 後町清子, 亀谷修平, 常岡寛. 周辺型錐体ジストロフィに対する補償光学カメラによる解析. 第 61 回日本臨床視覚電気生理学会, 2013.10.4
- 9) 増田洋一郎, 寺尾将彦, 土師知己, 林孝彰, 堀口浩史, 小川俊平, 吉嶺松洋, 村上郁也, 仲泊聡, 常岡寛. 黄斑変性患者の脳機能. 第 61 回日本臨床視覚電気生理学会, 2013.10.4
- 10) 林孝彰. 網膜色素変性とその類縁疾患に対する遺伝子診断. 第 9 回 JRPS 網脈絡膜変性フォーラム, 2013.10.6
- 11) 堀田喜裕, 近藤寛之, 近藤峰生, 高橋政代, 林孝彰. インストラクションコース 遺伝性網膜硝子体視神経疾患を 1 度は見ておこう. 第 67 回日本臨床眼科学会, 2013.11.3
- 12) Kondo H, Hayashi T, Kondo M, Ohji M. Occurrence of retinal detachment in Japanese patients with Stickler syndrome. *American Academy of Ophthalmology* (New Orleans, USA) 2013 Nov 17th
- 13) Katagiri S, Hayashi T, Gekka T, Yamada H, Iwata T, Tsuneoka H. A novel *CYP4V2* mutation (S121Y) in choroideremia-like phenotype. *The 8th Asia-Pacific Vitreo-retina Society, The 52nd Annual Meeting of the Japanese Retina and Vitreous Society* (Nagoya, Japan) 2013 Dec 8th
- 14) Takahashi H, Hayashi T, Tsuneoka H, Fujino Y, Yoshimoto M, Kawashima H. Occult macular dystrophy with bilateral chronic subfoveal serous retinal detachment. *The 8th Asia-Pacific Vitreo-retina Society, The 52nd Annual Meeting of the Japanese Retina and Vitreous Society* (Nagoya, Japan) 2013 Dec 8th



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

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：今後網膜色素変性において、人工網膜や iPS 細胞などによる治療が開発されるに伴い、治療部位の検討が必要になることが予想される。今回、網膜変性における網膜の部位別の病態変化を解明する目的で、ウサギの網膜変性モデル、ロドプシン P347L トランスジェニックウサギ (Tg ウサギ) 網膜に網膜変性における局所網膜電図の変化を解析した。局所網膜電図の結果、網膜の局所反応は 12 カ月ではほぼ消失することが示され。3 か月齢の時点では Tg ウサギでは網膜変性が杆体の多い網膜中心部が他の部位より進行していた。また 3 か月齢、6 か月齢では律動様小波が部位により振幅が大きく異なっており、このことは網膜内層機能の二次性変化が網膜部位によって異なっていることを示していると考えられた。

A. 研究目的

今回は前年度から行っている、網膜変性患者の臨床像の検討と DNA 採血に加え、網膜変性モデルを用いた研究もおこなった。網膜色素変性において、人工網膜や iPS 細胞などによる治療が開発されるに伴い、治療部位の検討が必要になることが予想される。今回、網膜変性における網膜の部位別の病態の相違を解明する目的で、ウサギの網膜変性モデル、ロドプシン P347L トランスジェニックウサギ (Tg ウサギ) の網膜変性に伴う局所網膜電図の変化を解析した。

B. 研究方法

名古屋大学の動物実験施設の承認を受けたのち実験は行われた。網膜変性 (Tg) ウサギと正常ウサギ各 5 羽を生後 3 か月、6 か月、12 か月齢の時点で興和社製の局所網膜電図を用い、(局所 ERG) で記録した。最終的には網膜組織も光顕微鏡を用いて検討した。

C. 研究結果

Tg ウサギを用いた網膜局所の機能解析の結果を示す。ウサギ網膜を図 1 に示す A-E の 5 か所に分け局所 ERG を記録した。記録した 5 か所からの局所 ERG の波形を 3, 6, 12 か月齢の代表波形を図 2 に示す。波形の b 波と律動様小波の振幅を図 3 に示す。b 波の振幅は C の網膜中心付近が最も小さくなっていた。12 か月では波形はほぼ消失していた。3 か月齢、6 か月齢の時点で、律動様小波は A の部分で最も大きく B-D の他の部

位に比べて著しく振幅が大きかった。網膜組織像の検討では、A に当たる視神経乳頭上部の網膜の層別の厚みを検討したが特にた部位と有意な差はなく。網膜内層の二次的な機能変化は形態的な異常をともなっていないかった。

図 1

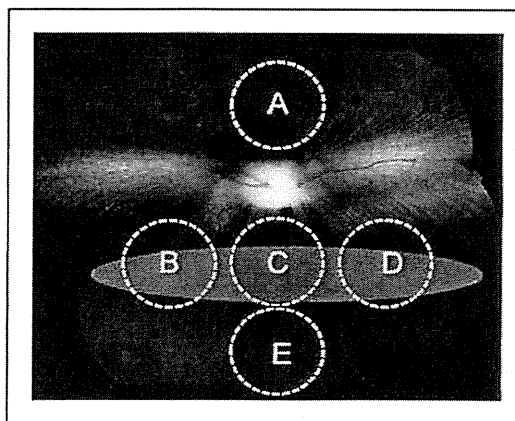


図 2

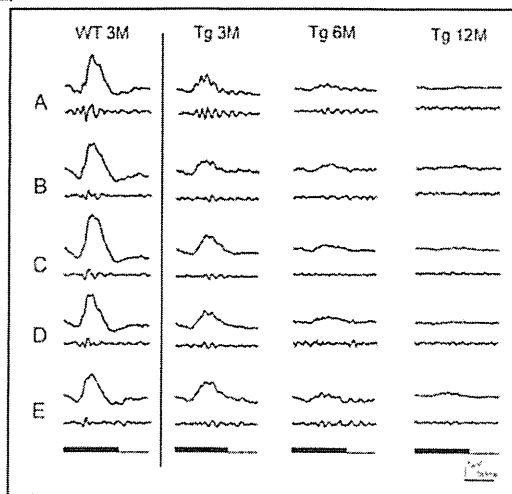
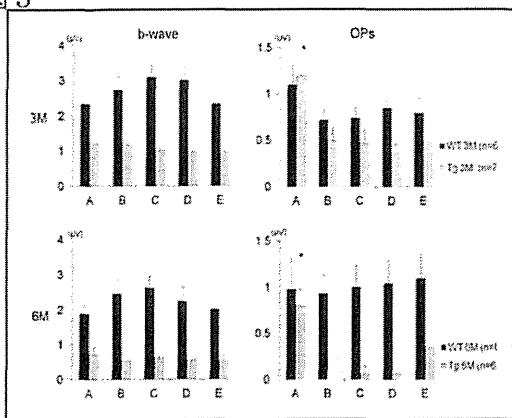


図 3



#### D. 考察

今回初めて、網膜変性モデル動物の網膜変性過程の局所反応を精密に検討した。今回の結果からは、予想通り網膜の中心の杆体細胞密度が高い部位が変性に進行が早いことが分かった。

これは網膜色素変性患者でも、杆体細胞の多い部位から視細胞が障害されるので同様の所見であった。ただ、ウサギの場合はヒトと異なり杆体の密度が中心で最も高いので、このモデル動物を用いた実験から人への応用にはある程度限界があることもわかった。

また視細胞変性後に網膜内層に2次的な変化が起きるとされているが、律動様小波の振幅が部位によって異なることから、その部位の網膜特性により内層変化も一様ではないことが証明された。また必ずしも網膜内層の機能変化が、解剖学的な変化を伴っていないことも分かった。

今回の検討では視神経乳頭の上部という、中心からやや離れたところの内層機能が更新している可能性があり、今後人工網膜やiPS細胞をどこに移植するかということに関して、注意深い検討が必要であることを示唆していた。

#### E. 結論

ウサギを用いた研究では、現在iPS細胞や人工網膜による網膜色素変性の治療が検討されているが、その際網膜内層の評価が大切になってくる。今回の網膜変性ウサギの検討では網膜内層の2次変化は網膜部位によって異なる可能性があり、治療をする前には適切なその部位の網膜内層の評価が必要であることが分かった。

#### 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, Degeneration of retinal on bipolar cells induced by serum including autoantibody against TRPM1 in mouse model of paraneoplastic retinopathy.

Ueno S, Nishiguchi KM, Tanioka H, Enomoto A, Yamanouchi T, Kondo M, Yasuma TR, Yasuda S, Kuno N, Takahashi M, Terasaki H.

PLoS One. 2013 Nov 25;8(11):e81507. doi: 10.1371

2, Relationship between retinal layer thickness and focal macular electroretinogram components after epiretinal membrane surgery.

Hibi N, Ueno S, Ito Y, Piao CH, Kondo M, Terasaki H.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Nov

1;54(12):7207-14. doi: 10.1167/iovs.13-12884.

3, Focal cone ERGs of rhodopsin Pro347Leu transgenic rabbits.

Ueno S, Koyasu T, Kominami T, Sakai T, Kondo M, Yasuda S, Terasaki H.

Vision Res. 2013 Oct 18;91:118-23. doi:

10.1016/j.visres.2013.08.006. Epub 2013 Aug 21.

4, Functional endothelial progenitor cells selectively recruit neurovascular protective monocyte-derived F4/80(+)/Ly6c(+) macrophages in a mouse model of retinal degeneration.

Fukuda S, Nagano M, Yamashita T, Kimura K,

Tsuboi I, Salazar G, Ueno S, Kondo M, Kunath T, Oshika T, Ohneda O.

Stem Cells. 2013 Oct;31(10):2149-61.

##### 2. 学会発表

上野 真治 シンポジウム 「サブスペシャリティ  
ィサンデー：網膜疾患の診断と治療」

網膜色素変性の診断と治療

第117回日本眼科学会 東京

2913年4月7日

#### 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

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 平成25年度 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
赤堀正和、 岩田 岳	黄斑ジストロフィー、特集 ゲノムと網膜関連疾患の関与を探る	山城健児	RETINA Medicine	先端医学社	東京	2014	33-7
Takeshi Iwata	Animal Models for Eye Diseases	Hau J and Schapiro SJ	Handbook of Laboratory Animal Science III	CRC Press	USA	2014	195-217

## 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
Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Yoshitake K, Abe K, Ikeo K, Furuno M, Tsunoda K, Kusaka S, Shimomura Y, <u>Iwata T.</u>	Longitudinal clinical course of three Japanese patients with Leber congenital amaurosis/severe early childhood onset retinal dystrophy with <i>RDH12</i> mutation.	Documenta Ophthalmologica		in press	2014
Katagiri S, Akahori M, Hayashi T, Yoshitake K, Gekka T, Ideo K, Tsuneoka H, <u>Iwata T.</u>	Autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with compound heterozygous mutations in the <i>EYS</i> gene.	Documenta Ophthalmologica		in press	2014
Matsumoto CS, Shinoda K, Matsumoto H, Seki K, Nagasaka E, <u>Iwata T.</u> , Mizota A.	What monitor can replace cathode ray tube for visual stimulation to elicit multifocal electroretinograms?	Journal of Vision		in press	2014
Kobayashi H, Okamoto H, Murakami A, <u>Iwata T.</u>	Plasma Proteome Analysis On Cynomolgus Monkey ( <i>Macaca fascicularis</i> ) Pedigrees With Early Onset Drusen Formation.	Journal of Experimental Animals		in press	2014
Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Yamada H, Akahori M, Itabashi T, <u>Iwata T.</u> , Noda T, Tsuneoka H.	Retinal angiomatous proliferation associated with risk alleles of <i>ARMS2/HTRA1</i> gene polymorphisms in Japanese patients.	Journal of Clinical Ophthalmology	8	143-8	2014

Katagiri S, Yoshitake K, Akahori M, Hayashi T, Furuno M, Nishino J, Ikeo K, Tsunooka H, <u>Iwata T.</u>	Whole-exome sequencing identifies a novel <i>ALMS1</i> mutation (p.Q2051X) in two Japanese brothers with Alstrom Syndrome.	Molecular Vision	19	2393-406	2013
Sakuramoto H, Kuniyoshi K, Tsunoda K, Akahori M, <u>Iwata T.</u> , Shimomura Y.	Two siblings with late-onset cone-rod dystrophy and no visible macular degeneration.	Journal of Clinical Ophthalmology	7	1703-11	2013
Nakamura N, Tsunoda K, Fujinami K, Shinoda K, Tomita K, Hatase T, Usui T, Akahori M, <u>Iwata T.</u> , Miyake Y.	[Long-term observation over ten years of four cases of cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram].	Nihon Ganka Gakkai Zasshi	117	629-40	2013
Fujinami K, Tsunoda K, Nakamura N, Kato Y, Noda T, Shinoda K, Tomita K, Hatase T, Usui T, Akahori M, Itabashi T, <u>Iwata T.</u> , Ozawa Y, Tsubota K, Miyake Y.	Molecular characteristics of four Japanese cases with KCNV2 retinopathy: report of novel disease-causing variants.	Molecular Vision	19	1580-90	2013
Minegishi Y, Iejima D, Kobayashi H, Chi Z-L, Kawase K, Yamamoto T, Seki T, Yuasa S, Fukuda K, <u>Iwata T.</u>	Enhanced optineurin E50K-TBK1 interaction evokes protein insolubility and initiates familial primary open-angle glaucoma.	Human Molecular Genetics	22	3559-67	2013

## 別紙4

## 平成25年度 研究成果の刊行に関する一覧表（氏名 池尾一穂）

## 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
なし							

## 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
Katagiri S, Yoshitake K, Akahori M, Hayashi T, Furuno M, Nishino J, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T.	Whole-exome sequencing identifies a novel ALMS1 mutation (p.Q2051X) in two Japanese brothers with Alström syndrome.	Mol Vis.	24(19)	2393-406.	2013
Katagiri S, Akahori M, Hayashi T, Yoshitake K, Gekka T, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T.	Autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with compound heterozygous mutations in the EYS gene.	Doc Ophthalmol.	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2014

## 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
なし							

## 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
Yamazaki R, <u>Tsunoda K</u> , Fujinami K, Noda T, Tsubota K	Fundus autofluorescence imaging in patient with juvenile form of galactosialidosis.	Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina			in press
Fujinami K, Lois N, Mukherjee R, MacBain VA, <u>Tsunoda K</u> , Tsubota K, Stone EM, Fitzke FW, Bunce C, Moore AT, Webster AR, Michaelides M	A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Quantitative Assessment of Fundus Autofluorescence, Progression and Genotype Correlations.	Invest Ophthalmol Vis Sci	54(13)	8181-90	2013
Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE, Mackay DS, <u>Tsunoda K</u> , Tsubota K, Robson AG, Holder GE, Moore AT, Michaelides M, Webster AR	The Clinical Effect of Homozygous ABCA4 Alleles in 18 Patients.	Ophthalmology	120(11)	2324-31	2013
Fujinami K, Zernant J, Chana RK, Wright GA, <u>Tsunoda K</u> , Ozawa Y, Tsubota K, Webster AR, Moore AT, Allikmets R, Michaelides M	ABCA4 Gene Screening by Next-Generation Sequencing in a British Cohort.	Invest Ophthalmol Vis Sci	54(10)	6662-74	2013



Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE, Wright G, Chana RK, <u>Tsunoda K</u> , Tsubota K, Egan CA, Robson AG, Moore AT, Holder GE, Michaelides M, Webster AR	Clinical and molecular analysis of Stargardt disease with preserved foveal structure and function.	Am J Ophthalmol	156(3)	487-501	2013
Sakuramoto H, Kuniyoshi K, <u>Tsunoda K</u> , Akahori M, Iwata T, Shimomura Y	Two siblings with late-onset cone-rod dystrophy and no visible macular degeneration.	Clinical Ophthalmology	7	1703-1711	2013
Fujinami K, <u>Tsunoda K</u> , Nakamura N, Kato Y, Noda T, Shinoda K, Tomita K, Hatase T, Usui T, Akahori M, Itabashi T, Iwata T, Ozawa Y, Tsubota K, Miyake Y	Molecular characteristics of four Japanese cases with KCNV2 retinopathy: report of novel disease-causing variants.	Mol Vis	20(19)	1580-90	2013
Fujinami K, Lois N, Davidson AE, Mackay DS, Hogg CR, Stone EM, <u>Tsunoda K</u> , 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	155(6)	1075-88	2013
<u>角田和繁</u>	弱視との鑑別に OCT オカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）の OCT 所見.	臨床眼科			印刷中
<u>角田和繁</u> 、 <u>藤波芳</u>	黄斑ジストロフィと自発蛍光.	眼科	55(9)	1003-8	2013
中村奈津子、 <u>角田和繁</u> 、 <u>藤波芳</u> 、 <u>篠田啓</u> 、 <u>富田香</u> 、 <u>畑瀬哲尚</u> 、 <u>臼井知聡</u> 、 <u>赤堀正和</u> 、 <u>岩田岳</u> 、 <u>三宅養三</u>	10年以上の長期観察を行った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.	日本眼科学会会誌	117(8)	629-640	2013

## 別紙 4

## 平成 25 年度 研究成果の刊行に関する一覧表 (氏名 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	黄斑症に対する薬物療法の将来性について教えてください		専門医のための眼科診療クオリファイ 16—糖尿病眼合併症の新展開	中山出版	東京	2013	
近藤峰生	専門医のための眼科診療クオリファイ 16—糖尿病眼合併症の新展開		眼科疾患 最新の治療	南江堂		2013	2013-2015
近藤峰生	卵黄状黄斑ジストロフィ		専門医のための眼科診療クオリファイ 18—眼底 OCT のすべて	中山出版	東京	2013	

## 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
Ushida H, Kachi S, Asami T, Ishikawa K, <u>Kondo M</u> , Terasaki H	Influence of Preoperative Intravitreal Bevacizumab on Visual Function in Eyes with Proliferative Diabetic	Ophthalmic Res.	49 (1)	30-36	2013
Ueno S, Koyasu T, Kominami T, Sakai T, <u>Kondo M</u> , Yasuda S, Terasaki H	Focal cone ERGs of rhodopsin Pro347Leu transgenic rabbits.	Vision Res.	18 ; 91	118-123	2013
Fukuda S, Nagano M, Yamashita T, Kimura K, Tsuboi I, Salazar G, Ueno S, <u>Kondo M</u> , Kunath T, Oshika T, Ohneda O	Functional Endothelial Progenitor Cells Selectively Recruit Neurovascular Protective Monocyte-Derived F4/80+ /Ly6c+ Macrophages in a Mouse Model of Retinal Degeneration.	Stem Cells.	31 (10)	2149-2161	2013

Nishiguchi KM, Ushida H, Tomida D, Kachi S, <u>Kondo M</u> , Terasaki H	Age-dependent alteration of intraocular soluble heparan sulfate levels and its implications for proliferative diabetic retinopathy	Mol Vis	29 ; 19	1125-1131	2013
Toyoda H, Azuma E, Kawasaki Y, Iwasa T, Ohashi H, Otsuki S, Iwamoto S, Hirayama M, Itoh-Habe N, Wada H, <u>Kondo M</u> , Keida Y, Ito T, Komada Y	Cord blood transplantation combined with rituximab for Wiskott-Aldrich syndrome with autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura	J Allergy Clin Immunol	132 (1)	226-227	2013
Matsui Y, Tsukitome H, Uchiyama E, Wada Y, Yagi T, Matsubara H, <u>Kondo M</u>	Peripheral capillary nonperfusion and full-field electroretinographic changes in eyes with frosted branch-like appearance retinal vasculitis.	Clinical Ophthalmology	7	137-140	2013
Morita YI, Kimura K, Fujitsu Y, Enomoto A, Ueno S, <u>Kondo M</u> , Sonoda KH.	Autoantibodies to transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 1 in a Japanese patient with melanoma-associated retinopathy.	Jpn J Ophthalmol	in press		2014
Nishiguchi KM, Tearle RG, Liu YP, Oh EC, Miyake N, Benaglio P, Harper S, Koskiniemi-Kuendig H, Venturini G, Sharon D, Koenekoop RK, Nakamura M, <u>Kondo M</u> , Ueno S, Yasuma TR, Beckmann JS, Ikegawa S, Matsumoto N, Terasaki H, Berson EL, Katsanis N, Rivolta C.	Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene	Proc Natl Acad Sci U S A.	110 (40)	16139-16144	2013
小林加寿子、 <u>近藤峰生</u> 、伊藤逸毅、杉田二郎、渡邊直孝、寺崎浩子	鉄片が眼内に飛入したまま1年間経過した病例の網膜機能と形態	眼科臨床紀要	6 (4)	269-276	2013
宮田良平、宮田真衣、杉本昌彦、 <u>近藤峰生</u> 、山田知美	ピオグリタゾン塩酸塩製剤(アクトス)による糖尿病黄斑浮腫発症に関与する因子	眼科臨床紀要	6 (8)	659-662	2013

小林加寿子、 <u>近藤峰生</u> 、伊藤逸毅、杉田二郎、渡邊直孝、寺崎浩子	鉄片が眼内に飛入したまま1年間経過した症例の網膜機能と形態	眼科臨床紀要	6 (4)	269-273	2013
<u>近藤峰生</u>	硝子体出血、血管新生緑内障の予防と EMB	眼科	55 (13)	1603-1610	2013
長屋匡俊、上野真治、 <u>近藤峰生</u> 、寺崎浩子	LE-4000 と PuREC における皮膚電極 ERG の比較	眼科臨床紀要	6 (6)	472-476	2013
貝田智子、松永英絵、花谷淳子、中村ヤス子、大谷伸一郎、宮田和典、 <u>近藤峰生</u>	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 内臓コンタクトレンズ電極を用いた網膜電図の比較	日本眼科学会誌	117 (1)	5-11	2013