

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 林 孝彰 東京慈恵会医科大学 眼科学教室 講師

研究要旨：平成 23 年度から平成 25 年度の 3 年間で、当研究室では、DNA・遺伝子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黄斑ジストロフィーを含めた各種の遺伝性網膜疾患について行った。

対象は、黄斑ジストロフィー、レーバー先天盲、錐体杆体ジストロフィー、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、また、遺伝形式を決定する目的で家族歴を詳細に調査した。

健常者の家族を含めて、合計約 100 検体の採血を行い、ゲノム DNA を抽出した。3 年間で、約 50 検体に対して次世代シークエンサーを用いたエクソーム解析を行い、15 種類以上の新規遺伝子および新規遺伝子変異を同定した。

A. 研究目的

黄斑ジストロフィーや網膜ジストロフィー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、原因となる遺伝子型が確定できない症例が多い。

私どもの研究班では、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、黄斑ジストロフィー、レーバー先天盲、錐体杆体ジストロフィー、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、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、ゲノム DNA を抽出した。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、次世代シークエンサーを用いた

エクソーム解析が施行された。

C. 研究結果

黄斑ジストロフィーや網膜ジストロフィーと診断された患者およびその家族を含めて、黄斑ジストロフィー症例、錐体杆体ジストロフィー症例、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。

遺伝子変異が同定された代表症例

1. レーバー先天盲・Alström 症候群と診断された兄弟例で、ALMS1 遺伝子で新規変異が同定された。Alström 症候群は極めてまれな疾患で、本邦では、最初の遺伝子変異の報告となった。
2. EYS 遺伝子は、常染色体劣性網膜色素変性の原因遺伝子として報告されていた。最近の研究で、わが国の常染色体劣性網膜色素変性の約 20%程度の原因が EYS 遺伝子変異によることが判明した。今回、私どもは、常染色体劣性錐体杆体ジストロフィー症例で、EYS 変異を特定した。EYS 変異が、網膜色素変性以外の疾患の原因となることを明らかにした最初の報告例となった。

D. 考察

黄斑ジストロフィーや網膜ジストロフィーを含めたさまざまな疾患に対して、次世代シークエンサーを用いた遺伝子検索を行った。得られた結果を十分に、共同研究チームの reference sequence、RetNet や Human Genome Mutation Database (HGMD) など

のデータベースと照らし合わせ変異を同定してきた。次世代シーケンサーで同定された変異は、通常の Sanger 法で再確認され、次世代シーケンサーで得られたものが、極めて精度が高いことが判明した。ミスセンス変異が検出された際は、スプライスサイト部位に存在しないものに対しては、SNPs データベース、PMut, phlyphen-2 などの in silico 解析, segregation 解析で十分に原因遺伝子であるかどうか検討した。なかには、原因遺伝子が見つからないケースも存在した。エクソン・イントロン結合部位から離れたイントロン部位や、遺伝子内の未知のエクソン内、large deletion or large insertion, duplication などが原因となる場合、検出には限界があるのかもしれない。今後、真の原因検索には、FISH 等を用いた染色体検査、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) などの追加実験、さらに高精度な次世代シーケンサーが必要な場合もあるかもしれない。

E. 結論

黄斑ジストロフィを含めた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 を抽出した。多数の症例で、原因遺伝子を特定することに成功した。今後の方向性として、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、さらに本邦特異的な新規遺伝子変異が発見される可能性が高いと考えられた。

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) Hayashi T, Tsuzuranuki S, Kozaki K, Urashima M, Tsuneoka H.: Macular dysfunction in Oguchi disease with the frequent mutation 1147delA in the *SAG* gene. *Ophthalmic Res* 2011 ; 46 : 175-180.
- 2) Hayashi T, Gekka T, Nakano T, Tsuneoka H.: Improvement in S-cone-mediated visual fields and rod function after correction of vitamin A deficiency. *Eur J Ophthalmol* 2011 ; 21 : 657-660.
- 3) Rocha Sousa A, Hayashi T, Lourenço Gomes N, Brandão E, Penas S, Rocha P, Urashima M, Yamada H, Tsuneoka H, Falcão Reis F.: A novel mutation (Cys83Tyr) in the second zinc finger of *NR2E3* in enhanced S-cone syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 ; 249 : 201-208.

- 4) Kitakawa T, Hayashi T, Tsuzuranuki S, Kubo A, Tsuneoka H.: Color vision in an elderly patient with protanopic genotype and successfully treated unilateral age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2011 ; 31 : 471-475.

- 5) Aoyagi R, Hayashi T, Masai A, Mitooka K, Gekka T, Kozaki K, Tsuneoka H.: Subfoveal choroidal thickness in multiple evanescent white dot syndrome. *Clin Exp Optom* 2012 ; 95 : 212-217.

- 6) Hayashi T, Gekka T, Kozaki K, Ohkuma Y, Tanaka I, Yamada H, Tsuneoka H.: Autosomal dominant occult macular dystrophy with an *RP111* mutation (R45W). *Optom Vis Sci* 2012 ; 89 : 684-691.

- 7) 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.

- 8) 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.

- 9) 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* 2013 ; 251 : 1909-1917.

- 10) 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* 2013 ; 126 : 253-258.

- 11) 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* 2013 ; 127 : 141-146.

- 12) Kubota M, Hayashi T, Arai K, Tsuneoka H.: Choroidal neovascularization after blunt ocular trauma in angioid streaks. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 1347-1351.

- 13) Katagiri S, Hayashi T, Takashina H, Mitooka K, Tsuneoka H.: Choroidal neovascularization in angioid streaks following microincision vitrectomy surgery: a case report. *BMC Ophthalmol* 2013 ; 13 : 29.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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* (in press)
2. 学会発表
- 1) 林孝彰, 葛貫悟司, 浦島充佳, 山田尚, 敷島敬悟, 常岡寛. 常染色体優性視神経萎縮の5家系に対する *OPA1* および *OPA3* 遺伝子変異検索. 第115回日本眼科学会総会. 東京. 2011. 5. 13
- 2) 大熊康弘, 林孝彰, 酒井勉, 渡辺朗, 常岡寛, 板橋剛, 赤堀正和, 岩田岳, 野田徹. 網膜血管腫増殖症例に対する遺伝子多型解析. 第115回日本眼科学会総会. 東京. 2011. 5. 13
- 3) 権藤美紀, 林孝彰, 葛貫悟司, 月花環, 北川貴明, 原崇彰, 神前賢一, 久保朗子, 浦島佳充, 常岡寛. 黄斑萎縮および視神経萎縮を伴い *RS1* 遺伝子変異を認めた X 連鎖性網膜分離症の兄弟例. 第115回日本眼科学会総会. 東京. 2011. 5. 13
- 4) 林孝彰. 網膜色素変性症の遺伝子治療について第3回県央眼科研究会. 相模原 2011. 7. 15
- 5) 北川貴明, 林孝彰, 高木真由, 正井晶子, 松田弘道, 高階博嗣, 原崇彰, 三戸岡克哉, 月花環, 神前賢一, 常岡寛. 著しい黄斑部機能低下を認めた AZOOR にステロイドパルス療法を試みた1例. 第65回日本臨床眼科学会. 東京. 2011. 10. 7
- 6) 青柳蘭子, 林孝彰, 月花環, 神前賢一, 常岡寛. 多局所網膜電図による長期経過を追えた急性後部多発性斑状色素上皮症の1例. 第65回日本臨床眼科学会. 東京. 2011. 10. 7
- 7) 東友馨, 林孝彰, 北川貴明, 月花環, 神前賢一, 高松太, 常岡寛. 長期にわたり光干渉断層計所見を追えた多巣性脈絡膜炎の1例. 第65回日本臨床眼科学会. 東京. 2011. 10. 7
- 8) 近藤峰生, 上野真治, 寺崎浩子, 林孝彰, 常岡寛, 石上智愛, 高橋政代. 小口病に網膜変性を伴う頻度. 第65回日本臨床眼科学会. 東京. 2011. 10. 7
- 9) 岩城正佳, Saad Sameh, 片岡卓也, 李回力, 雑喉正泰, 武山正行, 林孝彰. 小口病類似の眼底を示した若年網膜分離症. 第65回日本臨床眼科学会. 東京. 2011. 10. 7
- 10) 小澤摩記, Jin Zi-Bing, 中馬秀樹, 直井信久, 林孝彰, 常岡寛. *CYP4V2* 遺伝子変異が発見されたクリスタリン網膜症の1例. 第50回日本網膜硝子体学会. 東京. 2011. 12. 2
- 11) 林孝彰, 月花環, 神前賢一, 大熊康弘, 田中衣佐子, 山田尚, 常岡寛. *RP1L1* 遺伝子変異(R45W)を認めた常染色体優性オカルト黄斑ジストロフィの母娘例. 第50回日本網膜硝子体学会. 東京. 2011. 12. 2

- 12) 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
- 13) 林孝彰. サブスペシャリティサウンダー「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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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 *OPAI* 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

31) 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

32) 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

33) 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

34) 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

35) 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

36) 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

37) 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

38) 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
網膜変性疾患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、黄斑ジストロフィと多岐にわたる。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 46 家系 58 検体の採血を行なった。

また、網膜変性の病態を解明する目的で、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 (Tg) の網膜における局所 ERG による網膜変性のメカニズムの解明を行い、網膜変性が杆体の多い場所から生じ、網膜内層機能が網膜部位によって異なるという新しい知見を得た。

A. 研究目的

遺伝性網膜疾患を疑われる患者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。

また、動物モデルを用い網膜変性に伴う網膜の局所機能を局所網膜電図を用いて解析し、将来 iPS 細胞や人工網膜等による治療の際に網膜の局所の状態を評価することを目的とした。

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）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。

また、網膜変性 (Tg) ウサギを用いた網膜局所反応の網膜機能の解析では、Tg および正常ウサギ 5 羽を生後 3 か月、6 か月、12 か月と経過をおい、

網膜の局所反応を記録した。

C. 研究結果

網膜色素変性 18 家系、クリスタリン網膜症 5 家系、オカルト黄斑ジストロフィ 12 家系、その他網膜ジストロフィ 11 家系について臨床的に診断し、採血を行った。そのうち網膜色素変性患者 1 名から EYS 遺伝子異常が報告され、黄斑変性の一例から Best 1 遺伝子の異常が検出された。またオカルト黄斑変性の患者から 2 人から RP11 に既知の変異を認め 1 人から新規の変異を認めた。

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。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。

図 1

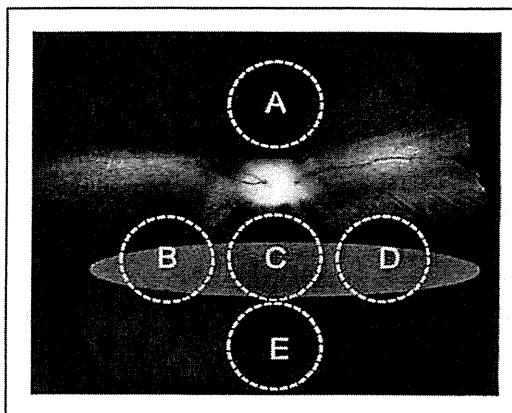


図 2

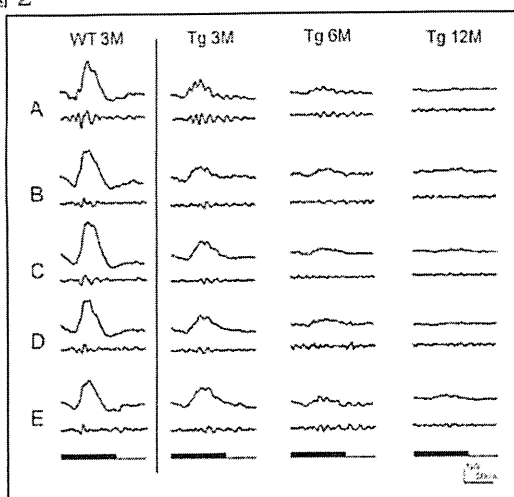
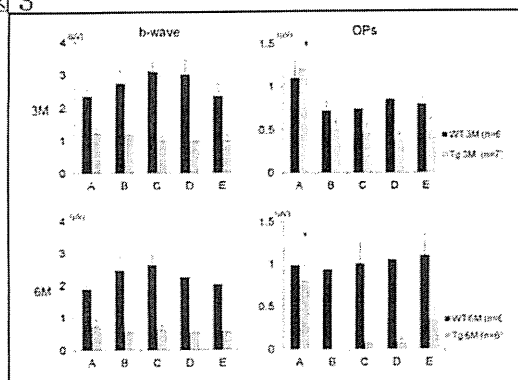


図 3



D. 考察

遺伝性網膜疾患の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析では、数例において原因と思われる遺伝子異常が見つかったが、さらなる解析をすればより多くの症例で網膜変性の原因遺伝子が見つかると考えられる。黄斑変性患者から Best 1 の遺伝子が見つかった症例は、患者の臨床所見からは Best 1 の遺伝子異常によっておこる卵黄状黄斑ジストロフィとは所見が異なっており、遺伝子検査により新たな病態の解明が期待される。網膜変性ウサギの実験では初めて網膜変性モデル動物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。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考えて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。

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。東京医療センタ

ーで解析した結果、複数症例で原因遺伝子を同定することができた。通常の遺伝子検査ではできないような、予想外の遺伝子異常が見つかることもあり、次世代シーケンサーの有用性が確認された。今後のさらなる解析により、新規の原因遺伝子及び新しい病気のメカニズムが解明される可能性がある。

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.

5, 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.

6. Focal macular electroretinograms after intravitreal injections of bevacizumab for age-related macular degeneration. Iwata E, Ueno S, Ishikawa K, Ito Y, Uetani R, Piao CH, Kondo M, Terasaki H. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jun 28;53(7):4185-90.

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会 名古屋
2012 年 10 月 6 日

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
2013 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23～25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
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
岩田 岳	視力・資格を司る黄斑の生理機能と黄斑変性の分子メカニズム	加我君孝	実験医学	羊土社	東京	2011	526-532
岩田 岳	眼科と補体	木下タロウ 他	補体への招待	メディカルビュー社	東京	2011	189-193

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 high risk alleles of ARMS2/HTRA1 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, Ieko K, Tsuneoka 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

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
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	22	3559-67	2013
Thakkinstian A, McEvoy M, McKay GJ, Chakravartty U, Chakrabarti S, Kaur I, Silveira G, Francis P, Iwata T, Akahori M, Farwick A, Ederung R, Edwards 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, Kametani S, Iwata T, Mizota A, Yamakita 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
Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukushima Y, Igarashi T, Akahori M, Kametani S, Iwata T, Mizota A, Yamakita 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.	Mol Vis	18	1031-9	2012
Shen X, Ying H, Qiu Y, Park J-S, Shyam R, Chi Z-L, Iwata T, Yue BY.	Processing of optineurin in neuronal cells.	J Biol Chem	286	3618-29	2011

Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukuro Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, <u>Iwata T</u> , Mizota A, Yamaki 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.	Mol Vis	18	1031-9	2012
Jin ZB, Okamoto S, Osakada F, Homma K, Assawachananont J, Hirami Y, <u>Iwata T</u> , Takahashi M.	Modeling retinal degeneration using patient-specific induced pluripotent stem cells.	PLoS One	6	e17084	2011
Fujinami K, Akahori M, Fukui M, Tsunoda K, <u>Iwata T</u> , Miyake Y	Stargardt disease with preserved central vision: identification of a putative novel mutation in A TP-binding cassette transporter gene.	Acta Ophthalmol	89	e297-8	2011
Hara K, Akahori M, Tanito M, Kaidzu S, Ohira A, <u>Iwata T</u> .	Analysis of LOXL1 gene variants in Japanese patients with branch retinal vein occlusion.	Mol Vis	17	3309-13	2011

別紙4

平成23～25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.	2014
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

別紙 4

平成 23～25 年度 研究成果の刊行に関する一覧表 (氏名 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
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-4例の長期経過.	日本眼科学会会誌	117(8)	629-640	2013
Watanabe K, <u>Tsunoda K</u> , Mizuno Y, Akiyama K, Noda T	Outer retinal morphology and visual function in patients with idiopathic epiretinal membrane.	JAMA Ophthalmol	131(2)	172-7	2013
<u>Tsunoda K</u> , 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)	1135-47	2012

角田和繁	三宅病の現状と展望.	日本臨床	71(2)	355-64	2013
Fujinami K, <u>Tsunoda K</u> , Nakamura M, Oguchi Y, Miyake Y	Oguchi's Disease with Unusual Findings Associated with a Heterozygous Mutation in <i>SAG</i> Gene.	Arch. Ophthalmol	129(10)	1375-6	2011
Fujinami K, Akahori M, Fukui M, <u>Tsunoda K</u> , Iwata T, Miyake Y	Stargardt Disease with Preserved Vision: identification of a novel mutation in ATP-binding cassette transporter gene.	Acta Ophthalmologica	89(3)	e297-8	2011
Fujinami K, <u>Tsunoda K</u> , Hanazono G, Shinoda K Ohde H, Miyake Y	Fundus Autofluorescence in Autosomal Dominant Occult Macular Dystrophy.	Arch. Ophthalmol	129 (5)	579-602	2011
角田和繁	オカルト黄斑ジストロフ イー：三宅病.	あたらしい眼科	28(7)	953-61	2011

平成23～25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
町田繁樹, 近藤峰生	卵黄様黄斑ジストロフィ		卵黄様黄斑ジストロフィ	あたらしい眼科	28	937-943	2011
近藤峰生	硝子体手術と網膜・視神経障害		硝子体手術と網膜・視神経障害	日本の眼科	82	1083-1084	2011
西内貴史, 中荃敏明, 松下恵理子, 西野耕司, 岸茂, 福島敦樹, 近藤峰生	ステロイド治療を行ったAZOORの1例		ステロイド治療を行ったAZOORの1例	臨床眼科	65	1651-1655	2011
近藤峰生	AZOORとその類縁疾患		AZOORとその類縁疾患	臨床眼科	65	1011-1017	2011
近藤峰生, 山下英俊	遺伝性網膜・黄斑ジストロフィアップデート		遺伝性網膜・黄斑ジストロフィアップデート	あたらしい眼科	28	905-906	2011
西村貴史, 山荃敏明, 松下恵理子, 西野耕司, 岸茂, 福島敦樹, 近藤峰生	ステロイド治療を行ったAZOORの1例		ステロイド治療を行ったAZOORの1例	臨床眼科	65 (10)	1651-1655	2011
川部幹子, 近藤峰生, 加賀達志, 浅利誠志, 大橋裕一	I/A ハンドピースの付着残留物により発生したと考えられるTASSのoutbreak		I/A ハンドピースの付着残留物により発生したと考えられるTASSのoutbreak	眼科臨床紀要	4 (3)	216-221	2011
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オリファイ 14 - 網膜機能検査 A to Z.	中山出版	東京	2-12	2012
近藤峰生	(クリニカルクエスション) 小児のERGを記録するよい方法を教えてください	大鹿哲郎 大橋裕一	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.	中山出版	東京	185-186	2012
近藤峰生	(クリニカルクエスション) 視力・視野異常の原因が不明のときはどう検査を進めたらよいでしょう?	大鹿哲郎 大橋裕一	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	中山出版	東京	342-344	2012

近藤峰生	ERGの基本的な記録方法と解釈		眼科グラフィック	メディカ出版	大阪		2012
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ー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ー糖尿病眼合併症の新展開		眼科疾患 最新の治療	南江堂		2013-2015	2013
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ー眼底 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
Sanuki R, Onishi A, Koike C, Muramatsu R, Watanabe S, Muranishi Y, Irie S, Ueno S, Koyasu T, Matsui R, Chérasse Y, Urade Y, Watanabe D, <u>Kondo M</u> , Yamashita T, Furukawa T	miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression.	Nat Neurosci	21;14	1125-1134	2011
Nishimura T, Machida S, <u>Kondo M</u> , Terasaki H, Yokoyama D, Kurosaka D	Enhancement of ON-bipolar cell responses of cone electroretinograms in rabbits with the Pro347Leu rhodopsin mutation	Invest Ophthalmol Vis Sci	29;52	7610-7617	2011
<u>Kondo M</u> , Sanuki R, Ueno S, Nishizawa Y, Hashimoto N, Ohguro H, Yamamoto S, Machida S, Terasaki H, Adamus G, Furukawa T.	Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction.	PLoS One.	6(5)	19911	2011
Yasuda S, Kachi S, <u>Kondo M</u> , Ushida R, Terui T, Piao CH, Terasaki H.	Significant correlation between electroretinogram parameters and ocular vascular endothelial growth factor concentration in central retinal vein occlusion eyes.	Invest Ophthalmol Vis Sci	29;52	5737-5742	2011

Yasuda S, <u>Kondo M</u> , Kachi S, Ito Y, Terui T, Ueno S, Terasaki H.	Rebound of macular edema after intravitreal bevacizumab therapy in eyes with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion.	Retina	31(6)	1075-1082	2011
Terui T, <u>Kondo M</u> , Sugita T, Ito Y, Kondo N, Ota I, Miyake K, Terasaki H	Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion.	Retina	31(6)	1068-1074	2011
Kitoh H, Kaneko H, <u>Kondo M</u> , Yamamoto T, Ishiguro N, Nishimura G.	Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy.	Am J Med Genet A.	155A(4)	845-849	2011
Nakashima T, Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Terasaki H, <u>Kondo M</u> , Yasuma T, Wakabayashi T, Nagatani T, Naganawa S	A perspective from magnetic resonance imaging findings of the inner ear : Relationships among cerebrospinal.ocular and inner ear fluids.	Auris Nasus Larynx.	39(4)	345-55	2012
Jones BW, <u>Kondo M</u> , Terasaki H, Lin Y, McCall M, Marc RE	Retinal remodeling.	Jpn J Ophthalmol.	56	289-306	2012
Iwata E, Ueno S, Ishikawa K, Ito U, Uetani R, Piao CH, <u>Kondo M</u> , Terasaki H	Focal macular electroretinograms after intravitreal injections of bevacizumab for age-related macular degeneration.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	4185-4190	2012
Morimoto T, Kanda H, <u>Kondo M</u> , Terasaki H, Nishida K, Fujikado T	Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	4254-4261	2012
Muraoka Y, Ikeda HO, Nakano N, Hangai M, Toda Y, Okamoto-Furuta K, Kohda H, <u>Kondo M</u> , 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	36135	2012