

1. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Toll-like receptor subtype Tlr5 expression in human conjunctival epithelium in various cicatricial corneal conjunctival disorders. 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012. 5. 8.
2. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A\*0206 and TLR3 SNPs are jointly predisposed with more than an additive effect to stevens-johnson syndrome with severe ocular complications. 16th International HLA and Immunogenetics Workshop, Liverpool, U.K. 2012. 6. 1.
3. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Sakabayashi S, Matsubara Y, Hashimoto K. Etiologic Features of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) with Ocular Involvement. Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, 2012. 11. 11.
1. 外園千恵：全身疾患治療による角膜障害と眼治療薬による角膜障害. 平成 24 年度豊中市眼科医会学術研究会, 大阪, 2012. 04. 28.
2. 外園千恵. オキュラーサーフェス疾患のリスクマネージメント. 日本眼科医会近畿ブロック夏季講習会、京都、2012. 08. 26.
3. 外園千恵. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント. 第 55 回東京多摩地区眼科集談会、東京、2012. 10. 13.
4. 外園千恵. SJS 患者支援研究班の紹介および眼障害について、SJS 患者会総会、東京、2012. 12. 1.
5. 外園千恵. 第 5 回めざせ！コルネアの鉄人. 角膜上皮ステムセル疲弊症のリスクマネージメント、東京、2013. 2. 22.

#### 著書・総説

1. 外園千恵：総論 眼科・皮膚科の境界領域となる疾患とともに診るべき疾患. Visual Dermatology 12(2) : 110-112, 2013.
2. 上田真由美、外園千恵：Stevens-Johnson 症候群の眼障害. Visual Dermatology 12(2) : 172-174, 2013.

#### その他

##### 記者発表

1. 上田真由美、外園千恵、木下茂. 『眼合併型 Stevens-Johnson 症候群の発症における HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型の相互作用』 2012 年 8 月 4 日.

#### 各種セミナー

## TV 放映

1. 外園千恵、上田真由美、木下茂. クローズアップ現代. 身近な薬の落とし穴 警告! 「市販薬」の意外な副作用. NHK 2012年11月19日.
2. 外園千恵. 意外! 身近な薬に落とし穴. NHK 2012年12月19日.
3. 外園千恵: スーパーニュースアンカー 一般医薬品に関する副作用. 関西テレビ 2013年1月7日.

4. 外園千恵: 知らないところ怖い世界4 知らないところ怖い薬. テレビ東京(テレビ大阪) 2013年3月12日.

## H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

特許取得: なし  
実用新案登録: なし  
その他: なし

## 7. 発達緑内障の手術成績

杉山 和久

金沢大学医薬保健研究域 医学系 視覚科学

### 研究要旨

#### A. 研究目的

発達緑内障の診断基準を確立するために必要なエビデンスを日本で集めるため、まずは当科の発達緑内障の手術成績を retrospective に検討した。

#### B. 研究方法

2003年から2012年に金沢大学附属病院眼科で発達緑内障に対し、線維柱帯切開術を施行した11例18眼、男性8例、女性3例である。検討項目は手術時年齢、病型、術後眼圧、弱視の有無、斜視の有無である。

#### C. 研究結果

手術時月齢は、平均  $14.2 \pm 21.3$  か月（生後24日～62か月）、平均経過観察期間は、 $76.3 \pm 33.2$  か月（18～119か月）であった。病型は早発型発達緑内障が10眼、遅発型が2眼、Peters anomaly、Axenfelt-Rieger 症候群が各々1例2眼、Stuge-Weber 症候群が2眼であった。手術回数は、平均  $1.5 \pm 0.9$  回（1回～4回）であった。術前全身麻酔下眼圧は  $29.3 \pm 9.0$  mmHg（16～50mmHg）、術前全身麻酔下角膜厚は  $640.4 \pm 195.8$   $\mu$ m（504～880 $\mu$ m）、最終眼圧は  $17.9 \pm 4.4$  mmHg であった。抗緑内障薬は、最終眼圧測定時に18眼中11眼（61.1%）で使用していた。

薬物療法なしの生存率は、死亡の定義を3回連続眼圧21mmHgを超えた3回目とした場合、36か月生存率は33%（95%CI：12～56%）、60か月生存率33%（95%CI：12～56%）であった。薬物療法を併用し死亡の定義を3回連続眼圧21mmHgを超えた3回目とした場合、36か月生存率94%（95%CI：83～100%）、60か月生存率85%（95%CI：62～100%）であった。視機能は、11例18眼中10例16眼で屈折矯正を必要とし、11例のうち6例で健眼遮閉による弱視治療が必要であった。

#### D. 考察

発達緑内障の線維柱帯切開術術後の眼圧コントロールは薬物療法の併用により、60か月で85%であり、過去の報告<sup>1)～4)</sup>と同等であった。さらに視力、屈折異常を評価し適切な時期に弱視治療を行い視機能の発達を促すことが重要である。今後は、発達緑内障の診断基準、発達緑内障に対する手術治療の適応と予後の評価を確立することを目標とする。

#### E. 結論

発達緑内障は、眼圧管理とともに視機能の管理が非常に重要である。2013年7月に作成される予定の WGA Consensus

Meeting on Childhood Glaucoma との整合性を図りながら、発達緑内障の診断基準を確立することが目標の1つである。

#### **F. 健康危険情報**

特記すべきことなし。

#### **G. 研究発表**

本年度の研究発表なし。

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### **1. 特許取得**

特記すべきことなし。

##### **2. 実用新案登録**

特記すべきことなし。

##### **3. その他**

特記すべきことなし。

#### **I. 参考文献**

1) Mendicino ME, Lynch MG, Drack A, Beck AD, Harbin T, Pollard Z, Vela MA,

Lynn MJ: Long-term surgical and visual outcomes in primary congenital glaucoma : 360 degrees trabeculotomy versus goniotomy. JAPOS4:205-210, 2000.

2) Meyer G, Schwenn O, Pfeiffer N, Grehn F.: Trabeculotomy in congenital glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol238:207-213, 2000.

3) Filous A, Brunová B: Results of the modified trabeculotomy in the treatment of primary congenital glaucoma. J AAPOS6:182-186, 2002 .

4) Alsheikheh A, Klink J, Klink T, Steffen H, Grehn F: Long-term results of surgery in childhood glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol245:195-203, 2007.

## 8. 発達緑内障の手術成績

研究者 谷原秀信

所属 熊本大学大学院 生命科学研究部 眼科学分野

### 研究要旨

緑内障は先進国において失明原因の上位を占める疾患で、加齢に伴い有病率が上昇する。ただし、発達緑内障は生下時から小児期にかけて発症する比較的稀な疾患で、小児の眼科的診察や処置が難しいこともあいまって、治療が困難な症例が多い。我々はこれまで緑内障手術に関する前向きおよび後ろ向きの臨床研究を行い、様々な背景因子が手術成績に影響を及ぼす可能性があることを示してきた。そこで我々は発達緑内障の手術成績を解析し、背景因子の影響を調べた。これと平行して将来的に発達緑内障の疫学調査を行い、得られたデータベースを元に診断・治療基準の構築を試み、将来的に発達緑内障の治療改善に結び付けることが我々の目的である。

### A. 研究目的

発達緑内障の手術成績を解析し、背景因子の影響を調べること。

術前レベルと最終受診時の眼圧レベルを対応のある t 検定にて解析した。

### B. 研究方法

対象は、1997年1月から2009年12月に当院で線維柱帯切除術を行った発達緑内障症例17例23眼。手術不成功の定義は1) 眼圧が術後3ヶ月以降に眼圧が連続して21 mmHg以上(条件A)もしくは18 mmHg以上(条件B)、2) 眼圧のレベルにかかわらず、追加緑内障手術が必要になった場合、3) 術眼の視力が光覚弁消失となった場合のいずれかを満たした場合に、その時点で不成功と判定した。ポテンシャルな予後因子として、緑内障手術既往、手術時年齢、術前眼圧、病型に対して、Kaplan-meyer法およびCox比例ハザードモデルにてそれぞれ単変量解析を行った。眼圧値については、

### C. 研究結果

手術時年齢は平均21.1歳で、23眼中20眼(87%)に、なんらかの緑内障手術の既往を認めた。うち線維柱帯切開術のみの既往が最多で12眼であった。線維柱帯切除術での成功確率は、条件Aでは、術後1年の時点で80.5%、術後3年の時点で74.3%であった。同様に、条件Bでは、術後1年の時点で76.2%、術後3年の時点で70.8%であった。Cox比例ハザードモデルにおいて条件Aと条件Bの両方で、緑内障病型が続発発達緑内障であることは、原発発達緑内障であることより有意に予後不良であった。術前眼圧は平均33.2mmHg、最終受診時眼圧の平均値は14.7mmHgで、術前後では有意に眼圧下降を認めた。

## D. 考察

一般的に線維柱帯切開術が発達緑内障の第一選択と考えられており、我々の施設においても、原則として線維柱帯切開術を選択している。その後、複数回の線維柱帯切開術を含めて、追加手術を行うことで、今回の結果で示されるように、我々の施設における線維柱帯切除術の手術時年齢は21.1歳であった。したがって、比較的正確な視機能評価と安全な術後管理が可能になった成人にまで線維柱帯切除術のタイミングをずらせたことには一定の臨床的意義があるものと考えられる。

## E. 結論

発達緑内障に対して線維柱帯切除術は有意に眼圧を下降させたが、他の眼奇形を伴う続発発達緑内障は有意な危険因子であった。

## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Araie M, Yamazaki Y, Sugiyama K, Kuwayama Y, Tanihara H. Phase III clinical trial of brimonidine in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension--comparison of the effects of brimonidine monotherapy versus timolol monotherapy, or combination therapy versus combination placebo/prostaglandins therapy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2012 Oct;116(10):955-66.
- 2) Inoue T, Matsumura R, Kuroda U, Nakashima K, Kawaji T, Tanihara H. Precise identification of filtration openings on the scleral flap by three-dimensional anterior segment optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec 17;53(13):8288-94.
- 3) Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Shobayashi K, Matsukawa A, Yoshida A, Tanihara H. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec 3;53(13):7951-60.
- 4) Inatani M, Ogata-Iwao M, Takihara Y, Iwao K, Inoue T, Kasaoka N, Tanihara H. A prospective study of postoperative aqueous flare in trabeculectomy alone versus phacotrabeulectomy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2012 Sep;116(9):856-61.
- 5) Fujimoto T, Inoue T, Kameda T, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Tsuboi N, Tanihara H. Involvement of RhoA/Rho-Associated Kinase Signal Transduction Pathway in Dexamethasone-induced Alterations in Aqueous Outflow. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci. 2012 Oct 11;53(11):7097-108.
- 6) Iwao K, Inatani M, Seto T, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Okinami S, Tanihara H. Long-term Outcomes and Prognostic Factors for Trabeculectomy With Mitomycin C in Eyes With Uveitic Glaucoma: A Retrospective Cohort Study. *J Glaucoma*. In press.
  - 7) Kameda T, Inoue T, Inatani M, Tanihara H; Japanese Phaco-Goniosynechialysis Multicenter Study Group. Long-term efficacy of goniosynechialysis combined with phacoemulsification for primary angle closure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. In press.
  - 8) Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, Fukushima M, Tanihara H. Frequency and Risk Factors for Neovascular Glaucoma After Vitrectomy in Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Glaucoma*. In press.
  - 9) Tsuboi N, Inoue T, Kawai M, Inoue-Mochita M, Fujimoto T, Awai-Kasaoka N, Yoshida A, Tanihara H. The Effect of Monocyte Chemoattractant Protein-1/CC Chemokine Ligand 2 on Aqueous Humor Outflow Facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 28;53(10):6702-7.
  - 10) Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Awai-Kasaoka N, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Prognostic risk factors for failure of trabeculectomy with mitomycin C after vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Sep;56(5):464-9.
  - 11) Inoue T, Kawaji T, Inatani M, Kameda T, Yoshimura N, Tanihara H. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Aug;38(8):1389-97.
  - 12) Hayashi H, Eguchi Y, Fukuchi-Nakaishi Y, Takeya M, Nakagata N, Tanaka K, Vance JE, Tanihara H. A potential neuroprotective role of apolipoprotein E-containing lipoproteins through low density lipoprotein receptor-related protein 1 in normal tension glaucoma. *J Biol Chem*. 2012 Jul 20;287(30):25395-406.
  - 13) Kameda T, Inoue T, Inatani M, Fujimoto T, Honjo M, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Yoshimura N, Tanihara H. The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 May 22;53(6):3092-103.
  - 14) Awai-Kasaoka N, Inoue T, Takihara Y, Kawaguchi A, Inatani M, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Impact of

phacoemulsification on failure of trabeculectomy with mitomycin-C. J Cataract Refract Surg. 2012 Mar;38(3):419-24..

## 2. 学会発表

- 1) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Yoshida A, Tanihara H. Multiplex Immunoassay of Aqueous Humor in Cataract Patients: Impact of Phacoemulsification.
- 2.) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Tanihara H, Inoue T, Kawaji T, Matsumura R, Kuroda U, Nakashima K. Pinpoint Identification of Filtration Opening on the Scleral Flap Margins Created by Trabeculectomy.
- 3) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Takahashi E, Tanihara H. Hyaluronic Acid as a Contributing Factor to Epithelial-Mesenchymal Transition in Retinal Pigment Epithelial Cells and

Angiogenesis.

- 4) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Kawaji T, Hara R, Eiki D, Tanihara H. Diagnostic Usefulness of Indocyanine Green Fundus Angiography for Transthyretin-related Familial Amyloidotic Polyneuropathy.
- 5) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Fujimoto T, Inoue T, Inoue-Mochita M, Kameda T, Kasaoka N, Tanihara H. The Effects of Rho/ROCK Activation in Dexamethasone-Induced Increase of Aqueous-Outflow Resistance.
- 6) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Tsuboi N, Inoue T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Kasaoka N, Kawai M, Shobayashi K, Yoshida A, Tanihara H. The Effect of Monocyte Chemoattractant Protein-1/CC Chemokine Ligand 2 on The Aqueous Humor Outflow Facility
- 7) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May



- 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Ito Y, Oike Y, Tanihara H. Angpt12 Knockout Mice Suppress Inflammation In Retinal Vessels Induced By A High-fat Diet.
- 8) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Takihara Y, Inatani M, Iwao M, Kawai M, Inoue T, Iwao K, Tanihara H. A Prospective Study of Phakic vs Pseudophakic Eyes After Trabeculectomy for Open-Angle Glaucoma.
- 9) The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (May 6-10, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA). Kojima S, Inoue T, Kawaji T, Kuroda U, Nakashima K, Matsumura R, Tanihara H. Filtration Bleb-associated Tear Film Sign Demonstrated by Three Dimensional Anterior Segment Optical Coherence Tomography (3D AS-OCT).
- 10) European Glaucoma Society 2012 (June 17-22, 2012, Copenhagen, Denmark). Inoue T, Kawaji T, Matsumura R, Kuroda U, Nakashima K, Tanihara H. Pinpoint Identification of filtration opening on the scleral flap margins created by trabeculectomy.
- 11) European Glaucoma Society 2012 (June 17-22, 2012, Copenhagen, Denmark). Fujimoto T, Inoue T, Inoue-Mochita M, Kameda T, Kasaoka N, Tanihara H. Involvement of RhoA/Rho-associated kinase signal transduction pathway in the dexamethasone-induced alterations in aqueous outflow.
- 12) European Glaucoma Society 2012 (June 17-22, 2012, Copenhagen, Denmark). Tsuboi N, Inoue T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Kasaoka N, Kawai M, Shobayashi K, Yoshida A, Tanihara H. The Effect of Monocyte Chemoattractant Protein-1/CC Chemokine Ligand 2 on The Aqueous Humor Outflow Facility
- 13) European Glaucoma Society 2012 (June 17-22, 2012, Copenhagen, Denmark). Kojima S, Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Filtration bleb-associated tear film sign demonstrated by three dimensional anterior segment optical coherent tomography.
- 14) 第116回日本眼科学会総会(平成24年4月5日~8日, 東京). 瀧原祐史, 稲谷大, 岩尾美奈子, 川井基史, 井上俊洋, 岩尾圭一郎, 谷原秀信: 開放隅角緑内障の線維柱帯切

- 除術：有水晶体眼と超音波乳化吸引術既往眼との前向き比較。
- 15) 第 82 回九州眼科学会(平成 24 年 5 月 25 日～27 日, 福岡). 松村理世, 井上俊洋, 谷原秀信:経過中に濾過胞様の形態変化を来し、眼球内容除去術を施行した絶対緑内障の 1 例.
- 16) 第 23 回日本緑内障学会(平成 24 年 9 月 28～30 日, 金沢). 井上俊洋, 稲谷大, 杉崎顕史, 富所敦男, 新家眞, 山崎芳夫, 吉川啓司, 根本昭, 石川慎一郎, 沖波 聡, 三嶋弘一:後期緑内障患者の自動車運転に視野障害の程度が与える影響.
- 17) 第 23 回日本緑内障学会(平成 24 年 9 月 28～30 日, 金沢). 笠岡奈々子, 井上俊洋, 谷原秀信:落屑緑内障に対するラタノプロストと  $\beta$  遮断薬の眼圧下降効果の比較.
- 18) 第 23 回日本緑内障学会(平成 24 年 9 月 28～30 日, 金沢). 小島祥, 井上俊洋, 川路隆博, 谷原秀信:3D AS-OCT を用いたトラベクレクトミー術後濾過胞の評価
- 19) 第 23 回日本緑内障学会(平成 24 年 9 月 28～30 日, 金沢). 黒田詩子, 井上俊洋, 笠岡奈々子, 正林耕平, 小島祥, 川井基史, 坪井尚子, 谷原秀信:白内障術後および緑内障術後症例における、輪部基底結膜弁と円蓋部基底結膜弁線維柱帯切除術手術成績の比較.
- 20) 第 23 回日本緑内障学会(平成 24 年 9 月 28～30 日, 金沢). 松村理世, 井上俊洋, 黒田詩子, 中島圭一, 川路隆博, 谷原秀信:線維柱帯切除術後症例における 3 次元前眼部 OCT による房水漏出点の同定.
- 21) 第 23 回日本緑内障学会(平成 24 年 9 月 28～30 日, 金沢). 瀧原祐史, 稲谷大, 岩尾美奈子, 川井基史, 井上俊洋, 岩尾圭一郎, 谷原秀信:開放隅角緑内障におけるトラベクレクトミー術後浅前房合併と角膜内皮細胞密度減少率の関係.
- 22) 第 66 回日本臨床眼科学会(平成 24 年 10 月 25～28 日, 京都). 谷原秀信:特別講演, 緑内障治療の新しい展開を目指して.
- 23) 第 66 回日本臨床眼科学会(平成 24 年 10 月 25～28 日, 京都). 伊藤康博, 小島祥, 中島圭一, 福島美紀子, 尾池雄一, 谷原秀信:糖尿病黄斑浮腫における硝子体 Angpt12 濃度についての検討.

## 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

なし

## 9. オカルト黄斑ジストロフィーの遺伝子解析

岩田 岳

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 感覚器センター  
分子細胞生物学研究部

### 研究要旨

オカルト黄斑ジストロフィー (Occult Macular Dystrophy) は眼底像が正常であるにもかかわらず、黄斑部の錐体細胞の機能が障害される、日本人眼科医によって発見された数少ない眼疾患の一つである。本研究では OMD 14 家系を調査し、あらたに 7 つの新規遺伝子変異を発見した。個々の遺伝子変異について、臨床像を解析し、OMD 症例データベースを構築する。

### A. 研究目的

OMD (三宅病) は眼底像が正常であるにもかかわらず、黄斑部の錐体細胞の機能が障害される難治性眼疾患である {1, 2}。本研究はこの OMD 患者を診断し、遺伝子解析を行うことにより、遺伝子変異別の OMD 症例データベースを構築することを目的とする。

### B. 研究方法

すでに論文で報告している RP1L1 R45W、W960R の遺伝子変異は 4 家系で確認されているが {3, 4}、今回新たに複数の OMD 家系 (優性、劣性、孤発) を調査し、ダイレクトシーケンスあるいはエクソームシーケンスによって、既知遺伝子変異の出現頻度および新規遺伝子変異の探索を行った。エクソーム解析は Agilent SureSelect を用いてエクソン抽出を行い、Illumina HiSeq2000 を使って 100 リードのシーケンスを得た。

レファレンスゲノムに対してマッピングを行い、1,000 人ゲノムシーケンスと我々が集積した日本人のエクソームデータを用いて、出現頻度の高い SNPs を削除し、残った SNPs の中で患者と連鎖しているものが抽出された。

### C. 研究結果

今回新たに 14 家系が調査され、R45W (5 家系)、S1199C (4 家系)、Q1987X (1 家系)、G221R (1 家系)、S676C (1 家系)、G1200D (2 家系)、T1196I (1 家系)、T1194M (1 家系) などの既知と新規遺伝子変異が発見された。最も多い変異は R45W で、19 家系中 8 家系で変異が検出された。

### D. 考察

RP1L1 は網膜色素変性の原因遺伝子 RPI に類似する遺伝子としてクローニングされ、多数の患者がスクリーニングされ

たが遺伝子変異は発見されていない {5, 6}。カニクイザル網膜の免疫染色によって RP1L1 は視細胞の微小管に局在することが明らかになり、マウスで同様な局在が報告されている {7}。視細胞の微小管は高度に分化しており、細胞体と外節の間の輸送機能を担うと同時に視細胞を光軸に沿って細胞の傾きを修正する機能がある {8}。今後 R45W を含む 8 つの変異と臨床像を解析して OMD 症例データベースを構築する。

## E. 結論

OMD 14 家系が調査され、原因遺伝子 RP1L1 における遺伝子解析が行われた。すでに報告されている既知遺伝子に加え、新たに複数の遺伝子変異が発見された。今後、どの変異が遺伝子機能に最も影響するか解析する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kubuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, 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. *Molecular Vision* 2012;18:1031-9

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 a large family with mutation of RP1L1 gene. *Retina* 2012;32:1135-47

### 2. 学会発表

岩田岳、次世代シーケンサーを用いた眼疾患の原因遺伝子探索、第116回日本眼科学会、東京、2012年

## 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. Miyake, Y. et al. :*Am J Ophthalmol* 108:292-299, 1989
2. Miyake, Y. et al. :*Am J Ophthalmol* 122:644-653, 1996
3. Fukuda, Y. et al. :*BMC Bioinformatics* 10:121, 2009
4. Akahori, M. et al. :*Am J Hum Genet* 87:424-429, 2010
5. Conte, I. et al. :*Europ J Hum Genet* 11:155-162, 2003
6. Bowne, S. J. et al. :*Mol. Vis.* 9:129-137, 2003

7. Yamashita, T. et al. :J Neurosci  
29:9748-9760, 2009

8. Eckmiller, M. S. :Prog Retin Eye  
Res 23:495-522, 2004

## 10. 日本における錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィの

### 症例報告の検討

村上 晶

順天堂大学大学院医学研究科眼科学

**研究要旨:**我が国における錐体ジストロフィ・黄斑ジストロフィの症例報告を検討した。典型的な黄斑ジストロフィや錐体ジストロフィのほかに、白点状眼底に合併する錐体ジストロフィの報告が比較的多くあった。黄斑ジストロフィ・錐体ジストロフィの診断において、*VMD2*, *ABCA4*, *RP1L1*, *PRPH2*, *RDH5*を候補遺伝子として解析を行うことが有用であると考えられた。

#### A 研究目的

黄斑ジストロフィに含まれる疾患として卵黄様黄斑ジストロフィ (Best病)、Stargardt病、Occult macular dystrophy, 中心性輪紋状脈絡膜萎縮 (Central areolar choroidal atrophy)、パターンジストロフィ、North Carolina 黄斑ジストロフィ、良性輪状ジストロフィが含まれる。これらの疾患はそれぞれ眼底所見、OCT 所見、電気生理学的検査からおおむね鑑別は可能であり、さらに、*VMD2*, *ABCA4*, *RP1L1*, *PRPH2* 等の遺伝子解析は診断を確実にすると考えられる。一方、錐体ジストロフィの定義は、研究者により微妙な違いもみられる。錐体機能が選択的にあるいは、桿体機能に比べ明らかに優勢に障害され錐体機能不全症状を認めるもと考えられているが、錐体を初発病変とする黄斑ジストロフィの1病型として分類されこともある。一方で、錐体の機能とともに桿体機能の変化を伴うものも少なく錐体・桿体ジストロフィと区別せずに用いられていることもある。診断は錐体系と桿体系を分離してERGを記録して、錐体系の機能低下が優位であることを示すことが必須であるとされている。眼底所見についてはBull's eye lesionを認めるもの、眼底後極部にびまん性の色素上皮の変化を認めるもののほかに、形態に異常をみとめないものがある。また様々な遺伝形式をとりうるこ

とが示されている。近年、分子遺伝学的な解析が進むことにより、これらの疾患概念も変化してきており、今後、治療を目的として希少疾患としてのデータベースを構築するにあたりどのような診断基準と分類を行うべきか検討を行う必要がある。

#### B 研究方法

我が国において日本語で報告された錐体ジストロフィおよび黄斑ジストロフィにどのような疾患が含まれているかを知るために、医学文献データベースである医中誌を検索し、論文を検討した。

#### C 研究結果

2013年までに錐体ジストロフィとして120件の報告が検察された。このうち抄録のあるものが38件であった。眼底に白点を伴う錐体ジストロフィの報告が18件(20症例)であった<sup>1)</sup>。これらのうち多くは停止性夜盲に分類される白点状眼底に錐体機能の低下をみとめた報告であり、一部は*RDH5*遺伝子の解析で異常が検出されていた<sup>2)</sup>。標的黃斑病巣 (bull's eye) については、症例報告としての報告は少なく、電気整理学的な検討や色覚、あるいはロービジョンの関連する論文のなかで症例として提示されているものが多かった。症例するとして最も報告の多かった緒方らの報告で

は<sup>3)</sup>、10年間に錐体ジストロフィ48例、96眼を経験し、眼底所見はbull's eye型の18例、びまん性色素上皮萎縮型の21例が多かったとしている。黄斑ジストロフィについては黄斑変性として6070件が検索された加齢黄斑変性を除くと47件に絞られた。ほとんどが卵黄様黄斑変性あるいはStargardt病であった。

#### D 考察

錐体ジストロフィとして分類されるものとして、bull's eyeと、びまん性色素上皮萎縮の眼底をとるものが多いとする報告は、日常の診療における経験的な好悪。一方、白点状眼底と錐体ジストロフィの合併の報告が比較的多くみられるのは、症例として希少性があると判断され論文化されているためと推定される。しかし白点状眼底では、加齢とともに白点が消失するため<sup>4)</sup>、錐体ジストロフィ、あるいは黄斑ジストロフィ、さらに萎縮型加齢黄斑変性と診断されている可能性もあり、RDH5などの遺伝子解析を行うは診断の精度を上げることに貢献する可能性がある。

#### E 結論

黄斑ジストロフィ・錐体ジストロフィの診断において、*VMD2*, *ABCA4*, *RP1L1*, *PRPH2*, *RDH5*を候補遺伝子として解析を行うことが有用であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

無

#### G .研究発表

##### 1. 論文発表

Usui A, Mochizuki Y, Iida A, Miyauchi E, Satoh S, Sock E, Nakauchi H, Aburatani H, Murakami A, Wegner M, Watanabe S. The early retinal progenitor-expressed gene Sox11 regulates the timing of the differentiation of retinal cells. *Development* 140:740-50, 2013

#### 2. 学会発表

川守田朱里、藤巻拓郎、宮崎愛、新井英介、根岸貴志、浜田忠史、藤木慶子、村上晶 乳児期より黄斑変性を認めた Leber 先天盲の2例 第66回日本臨床眼科学会 平成24年10月27日 京都

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するもの無

#### I. 参考文献

1. 飯島裕幸、堀内二彦：眼底に多数の白点のみられた錐体ジストロフィー 眼紀 38, 406-411, 1987
2. 中村誠、三宅養三 先生性停止性夜盲の分子遺伝学的検討 日眼会誌 108:665-673, 2004
3. 緒方, 奈保子 金井, 清和 山根, 淳志他, 視野からみた錐体ジストロフィーの進行経路 眼臨 84:288-295, 1990

## 11. わが国のレーバー先天盲の分子遺伝学的解析

堀田 喜裕

浜松医科大学 眼科学講座 教授

### 研究要旨：

【目的】わが国のレーバー先天盲の原因遺伝子を検討するために、RPE65 遺伝子と、最近明らかにされた EYS 遺伝子の日本人に高頻度に認められる 2 種類の変異を分子遺伝学的に解析する。

【対象と方法】国立成育医療研究センター眼科を受診したレーバー先天盲の患児 28 症例を対象とした。患児は沖縄を除く北海道から九州までに分布していた。遺伝形式は、ほとんどが孤発例であった。本研究は、国立成育医療研究センターと、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承諾を得た。インフォームド Consent の上で、末梢白血球より DNA を抽出し、RPE65 遺伝子の 14 エクソンと、EYS 遺伝子のエクソン 26 と 44 の 1 部を PCR 法で増幅し、塩基配列を直接決定した。

【結果と考案】1 例で、RPE65 遺伝子のエクソン 11 に c. 1154C>T (p. T385M) 変異をヘテロ接合体で認めた。この患者は孤発例の女兒。生後 4 か月に眼振で発見され、以後ずっと国立成育医療研究センターで経過観察中である。視力は、右 (0.07)、左 (0.06)、黄斑変性と周辺変性がある。ERG は、どの成分も subnormal、OCT で外層が薄い。現在のところ疾患原因と関連するかどうかは不明である。また、今回検討した 28 例には、EYS 遺伝子の c. 4957\_4958insA (p. S1653KfsX2) と、c. 8868C>A (p. Y2956X) の 2 つの高頻度変異は全症例で認めなかった。

【結論】今回の検討から、わが国のレーバー先天盲には、EYS 遺伝子の 2 つの高頻度変異の関与を認めず、RPE65 遺伝子異常の関連も低いと考えられる。

### A. 研究目的

レーバー先天盲 (Leber Congenital Amaurosis: LCA) は生後早期より高度に視力が障害される網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) の類縁疾患であり、現在までに 19 個の原因遺伝子が同定されている。

欧米では RPE65 遺伝子変異による LCA 患者に対して、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療が行われ、最近、15 人の患児に対する 3 年間の治療経過が報告された<sup>1)</sup>。遺伝子治療には、安全性の徹底的な検証等、越えねばならないハードルは多いと考えられるが、疾患のメカニズムの解明、薬物の開発等も考えると、原因遺伝子の検索は必須と考える。その一方で、LCA のような稀な疾患でも遺伝的異質性が知られている。

最近、わが国の網膜色素変性の主要な原因が、EYS (Eyes shut homolog) 遺伝子

であることが明らかにされた<sup>2)</sup>。RP は成人の 3 大失明原因の 1 つであり、1996 年に厚生省から難病指定を受けている。将来的に欧米や英国のように遺伝子治療を行い視機能の改善を得るには、発症初期から治療に取りかかる必要がある。我が国でも LCA 患者における原因遺伝子変異の寄与と日本人特有の変異の有無を明らかにする必要がある。我が国の LCA 患者や RP 患者の遺伝子変異と病態の関連研究は厚生科学研究として重要な位置を占めると考える。

### B. 研究方法

わが国の LCA 患者の分子遺伝学的背景を知るために、EYS 遺伝子の 2 つの高頻度変異 (c. 4957\_4958insA、c. 8868C>A 変異) と、RPE65 遺伝子の全エクソンを、PCR 法と、ダイレクトシーケンシング法で検討した。



## 1. LCA患者の診断

国立成育医療研究センター眼科を受診したLCAの患児28症例を対象とした。患児は沖縄を除く北海道から九州までに分布していた。遺伝形式は、ほとんどが孤発例であった。本研究は、国立成育医療研究センターと、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承諾を得た。インフォームドコンセントの上で、末梢白血球よりDNAを抽出し、*RPE65* 遺伝子の14エクソンと、*EYS* 遺伝子のエクソン26と44の1部をPCR法で増幅し、塩基配列を直接決定した。

### 【倫理面への配慮】

当該研究に関する遺伝子及び末梢血の収集にあたり、浜松医科大学の倫理委員会（ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会承認番号第23-43号：平成23年6月）、国立成育医療研究センター倫理委員会（受付番号39：平成23年3月）の承認を受けた。末梢血は、同意を得た患者または保護者より提供を受けた。採血前に本研究の研究内容、協力の任意性と撤回の自由、研究計画書等の開示、個人情報の保護、提供者の利益および不利益、解析結果の通知、研究成果の公表、研究終了後の試料等の取扱いの方針、知的財産権、費用、遺伝カウンセリング等について詳しく説明し、インフォームドコンセントを書面で得られたもののみを対象とした。本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）及び、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省）を遵守して行った。

## C. 研究結果

*EYS* 遺伝子の高頻度変異である、エクソン26のc.4957\_4958insA変異と、エクソン44のc.8868C>A変異をもつ患児はいなかった。したがって、*EYS* 遺伝子の高頻度変異はLCAには関係しないことが明らかになった。

*RPE65* 遺伝子については、1例の孤発例のエクソン11にc.1154C>T (p.T385M)変

異をヘテロ接合体で認めたが、正常コントロールの96アレルの検討ではこの異常を認めない。他種生物における*RPE65* 相同遺伝子の該当アミノ酸はよく保存されており、SIFTでは「affect protein function」、Ployphe2では「probably damaging」であった。この症例は、生後4か月に眼振で発見され、14歳の現在の視力は、右(0.07)、左(0.06)である。眼底は高度な網脈絡膜萎縮を認めるが、網膜電図で杆体、錐体応答ともにsubnormalである。

## D. 考察

ある常染色体優性網膜色素変性の家系において、すべてのゲノムのエクソンの塩基配列を決めることによって、*RPE65* 遺伝子の片アレルの変異が原因と報告された<sup>3)</sup>。また最近、c.1154C>T変異がdbSNPに登録された(SNP ID rs201379753)。したがって、この変異が原因の可能性は否定できないが、症例が孤発例なので、原因遺伝子と決めるために、既報と同様に*RPE65* 遺伝子以外のLCAの原因遺伝子について変異解析を進めている。また、残りの27症例についても*RPE65* 遺伝子以外の他の原因遺伝子を検索する予定である。

## E. 結論

わが国のLCAには、*EYS* 遺伝子の2つの高頻度変異の関与を認めず、*RPE65* 遺伝子異常の関連も低いと考えられる

## 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

Nojima K, Hosono K, Zhao Y, Toshiba T, Hikoya A, Asai T, Kato M, Kondo M, Minoshima S, Hotta Y. Clinical features of a Japanese case with Bothnia dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 33(2), 2012.

## 2. 学会発表

Hotta Y, Hosono K, Ishigami C, Takahashi, Park DH, Ueno S, Shin JP, Kim IT, Kondo M, Minoshima S. Mutation analysis in *EYS* (Eyes Shots Homolog) among Japanese patients with Retinitis pigmentosa. APAO, 2012, Busan.

Hotta Y, Hosono K, Ishigami C, Takahashi, Park DH, Ueno S, Terasaki H, Shin JP, Kim IT, Kondo M, Minoshima S. Mutation Analysis in *EYS* (Eyes Shut Homolog) gene among Japanese and Korean Patients with Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. The 12<sup>th</sup> Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium, 2012, Hamamatsu.

Hosono K, Ishigami C, Takahashi, Hirami Y, Ueno S, Azuma N, Terasaki H, Kondo M, Minoshima S. Hotta Y. An Adenine Insertion between Nucleotide Positions 4957 and 4958 in the *EYS* Gene Is a Possible Major Cause of arRP in the Japanese Population. ARVO, 2012, Fort Lauderdale.

Torii K, Negishi T, Hosono K, Sawada M, Hikoya A, Sato M, Hotta Y. Genetic Diagnosis from Buccal Cell in Patients with Ophthalmoplegia, WOC, 2012, Abu Dhabi.

Suto K, Hosono K, Takahashi M, Ueno S, Kondo M, Hotta Y. Clinical phenotype in unrelated Japanese patients with mutations in the *EYS* gene, APAO, 2013, Hyderabad.

堀田喜裕、細野克博、彦谷明子、横井匡、仁科幸子、蓑島伸生、佐藤美保、東範行・わが国のレーバー先天盲の分子遺伝学的解析・第 68 回日本弱視斜視学会/第 37 回日本小児眼科学会総会合同大会・2012 年・名古屋

堀田喜裕、細野克博、石上智愛、荒井優気、平見恭彦、高橋希実子、蓑島伸生、

高橋政代、c. 4957\_4958insA 挿入変異を網膜色素変性の親子の片方に認める 2 家系、第 51 回日本網膜硝子体学会、2012 年、甲府

細野克博、石上智愛、高橋政代、平見恭彦、上野真治、山本修一、東範行、寺崎浩子、佐藤美保、近藤峰生、蓑島伸生、堀田喜裕、本邦網膜色素変性患者の *EYS*(Eye sShut Homolog) 遺伝子の変異解析、第 116 回日本眼科学会、2012 年、東京

須藤希美子、細野克博、高橋政代、平見恭彦、荒井優気、上野真治、寺崎浩子、蓑島伸生、近藤峰生、堀田喜裕、*EYS* 遺伝子異常によるわが国の網膜色素変性の臨床像、第 66 回日本臨床眼科学会、2012 年、京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

出願番号：特願 2010-294236 (特開 2012-139170)

出願日：2010 年 12 月 28 日 (2012 年 7 月 26 日公開)

発明者：細野克博、堀田喜裕

発明名称：*EYS* 遺伝子の変異を検出するためのプライマー、プローブ、マイクロアレイ、及び、これらを備える検出キット、並びに網膜色素変性症原因遺伝子変異の検査方法、網膜色素変性症への遺伝的感受性の検査方法

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

シンポジウム発表

細野克博、わが国の網膜色素変性患者の遺伝子解析、第 66 回日本臨床眼科学会、2012 年、京都

受賞

細野克博、第 16 回 JRPS 研究助成受賞、

日本人網膜色素変性患者の遺伝子診断システムの構築

I. 参考文献

- 1) Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, Heon E, Schwartz SB, Roman AJ, et al : Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by *RPE65* mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. Arch Ophthalmol. 130:9-24, 2012.
- 2) Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiram Y, Nakanishi H, et al : Two novel mutations in the *EYS* gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population. PLoS One 7:e31036, 2012.
- 3) Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, Kenna PF, Tam LC, Kiang AS, et al : A dominant mutation in *RPE65* identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. Eur J Hum Genet. 19:1074-81, 2011.

## 12. 網膜変性疾患の遺伝子スクリーニング

荻野 颯、大石明生、後藤謙元、牧山由希子、大石真秀、栗本雅史、吉村長久  
(京都大)

**研究要旨** 網膜色素変性の遺伝子スクリーニングには、知識、人手、そして何より費用が多く必要とされるため、できるだけ、効率的にスクリーニングをすすめる必要がある。2011年より網膜変性疾患患者の血液サンプルの収集を開始し、ダイレクトシーケンシング、マイクロアレイを用いて解析を行った。一部の疾患では効率よく検索ができたが、今後は次世代シーケンサーを用いる方法を模索していく予定である。

### A. 研究目的

網膜変性疾患の原因遺伝子をスクリーニングする。

した。遺伝子解析は京都大学医学部ゲノムセンター及び ASPER BIOTECH 社 (Estonia) の受託サービス

(<http://www.asperbio.com/asper-opthalmic>) を利用した。

### B. 研究方法

2011年1月から京都大学附属病院眼科、網膜変性外来受診中の患者 1144名に対し、遺伝子スクリーニングのための採血(20ml)を開始した。得られた患者血液から DNA 抽出キット (QuickGene DNA whole blood kit, FUJIFILM) を用いてゲノム DNA を抽出

(倫理面への配慮)

本研究は採血および、遺伝子の解析、DNA の海外への搬出については、当院倫理委員会の承認を得 (G-380)、書面による全ての患者からの同意を得ている。

表 1. ダイレクトシーケンシング結果

臨床診断	対象遺伝子	変異	アレル 頻度	In silico prediction
優性遺伝	<i>Peripherin/R</i>	c. 410G>A (p. G137D)	1/86	Probably
網膜色素変性	<i>DS</i>	c. 424C>T (p. R142W)	1/86	damaging/Damaging
		c. 499G>A (p. G167S)	1/86	Probably damaging/Damaging Probably damaging/Damaging
劣性遺伝	<i>EYS</i>	c. 4957dupA (p. S1653fs)	15/260*	