

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業）
「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

分担研究報告書

「膠様滴状角膜ジストロフィの診断基準、重症度分類および治療指針の確立とその啓蒙による予後の改善」

研究分担者	村上 晶	順天堂大学 眼科学	教授
研究協力者	中谷 智	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	舟木 俊成	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	松田 彰	順天堂大学 眼科学	准教授
研究協力者	本田 理峰	順天堂大学 眼科学	助教
研究協力者	大野 瑞	順天堂大学 眼科学	助手
研究協力者	大山 祐佳里	順天堂大学 眼科学	助手
研究分担者	川崎 諭	大阪大学 眼免疫再生医学共同研究講座	特任准教授
研究分担者	新谷 歩	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	教授
研究協力者	山本 紘司	大阪大学 臨床統計疫学寄附講座	准教授
研究協力者	関 季子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	特任研究員

【研究要旨】

膠様滴状角膜ジストロフィは10歳代にアミロイド沈着が角膜に生じて著しい視力低下をもたらす疾患である。本疾患は中泉によって1914年に初めて報告され、その後も日本人研究者によって原因解明がなされ続けられた。本疾患は、生涯にわたって視機能を維持することが困難な疾患であり、多くの患者は慢性的な視機能低下状態とそれを維持するために繰り返し行われる外科的治療を受け入れざるを得ないのが現状である。一方で、角膜へのアミロイド沈着に対して予防的にソフトコンタクトレンズを装用することや、可能な限り全層角膜移植を避ける等、治療のコツも明らかになりつつある。本研究課題は、本疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを確立して、本疾患の予後を改善することを目的としている。今年度は診断基準、重症度分類、治療指針の暫定版を作成し、また疫学調査のデータを収集して、REDCapにてデータベースへのデータ入力を開始した。

A. 研究目的

膠様滴状角膜ジストロフィ（Gelatinous Drop-Like Dystrophy）は10歳代にアミロイド沈着が角膜に生じて著名な視力低下を来す疾患である。本疾患は中泉によって1914年に世界で初めて報告され、その後辻

川らによって1999年には責任遺伝子が発見され、さらに2010年には中司らによって分子病態が解明された。日本人研究者はこの疾患の理解において世界で最も貢献していると言える。

本疾患は稀であるとはいえ、現時点の治

療法をもってしても視機能を維持することが困難な疾患であり、患者の多くは慢性的な視機能低下状態とそれを維持するために繰り返し行われる外科的治療を受け入れざるを得ないのが現状である。我々は平成 22 年度に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業に採択されてから、本疾患の標準的治療レジメンの確立と新規治療法の創出という課題で平成 24 年度までの 3 年間の研究期間の間に、分子病態の解明に成功し、患者由来の不活化細胞を樹立することに成功した。また不活化細胞を用いて、遺伝子治療の可能性についてプラスミドとレンチウイルスの両面から検討し、遺伝子治療の有効性を生化学的レベルではあるものの示すことに成功した。本疾患は両アリの機能喪失性変異が原因であることから、遺伝子治療が根治的治療となることは早くから予想されていたが、遺伝子治療が実際の臨床の場に出るまでにはまだまだかなりの年数が必要であることは明らかである。そのため現在の技術水準において患者の予後を改善する方策を考えなくてはならない。

B. 研究方法

本研究課題の目的は、希少難治性角膜疾患における学会承認レベルの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの確立と、さらにそれらを眼科医や患者に広く啓蒙して希少難治性角膜疾患の予後を改善することにある。今年度はそのための疫学調査を開始し、診断基準、重症度分類、治療指針の暫定版を研究班で作成することとした。また疫学調査のデータ収集および保管システムとして、大阪大学において REDCap にてデータベースを構築することとし、我々は継

続的にデータの整理、入力を行う。また膠様滴状角膜ジストロフィは遺伝性疾患であり、これまでも遺伝子解析を施行しており、新規症例の受け入れ準備を整えてゆく。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、順天堂大学および大阪大学の倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また遺伝子検査については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針を遵守することとする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同意の取得を徹底する。

C. 研究結果

大阪大学で構築された疫学調査のためのデータベース構築へのデータ入力を行った。過去の厚生労働省研究を参考に研究班内で議論して決定した内容に基づき、疫学データを整備した。

遺伝子検査については、既に順天堂大学医学部倫理委員会の承認をうけて施行しており、順天堂医院眼科を受診した症例の内、同意を得られた症例については完了している。また、新規症例に対しても対応可能な状態である。遺伝子検査に関しては、ゲノム DNA 抽出、PCR、シーケンス反応等、定法に従って施行している。サンプルは情報漏えい防止のため、連結可能匿名化を実施し、順天堂大学医学部倫理委員会の承認事項を遵守して施行している。

また、膠様滴状角膜ジストロフィの治療法として、ソフトコンタクトレンズの装用、可能な限り全層角膜移植をさけるといったことが、角膜治療の専門施設では、受け入れられつつあるが、よりよい治療法の開発、

続発緑内障への対処といった今後の課題に関して眼科関連の学会で情報収集を行うとともに、我々が施行している難治性緑内障に対するチューブインプラント手術を膠様滴状角膜ジストロフィの続発緑内障症例に対して施行した症例について学会発表を行った。

D. 考按

本疾患は表現系が多様であるため臨床診断のみでは確実とはいえない。これまで調査した本疾患患者のなかにはおそらく本疾患ではないものも含まれていると推測している。そのため、過去に眼科施設へのアンケートを元に算出した発症頻度の正確性に疑問があるため、今後見直しが必要と考えられた。我々の講座では以前から本疾患の遺伝子診断を施行しており、本研究期間の3年間の後にも継続して行い、日本全国の症例の診断に役立てたいと考えている。

今年度、診断基準、重症度分類、治療指針について暫定版を作成した。今年度から来年度にかけて行う疫学調査の結果を踏まえ、さらなる改良を継続して行っていきたいと考えている。

E. 結論

今年度の予定であった疫学調査については、来年度初めには大半のデータ入力終了するものと予想している。今年度の達成度としては年度開始時に想定したものをほぼ達成できていると考える。今後診療ガイドラインの整備に重点的に取り組みたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asada Y, Ebihara N, Funaki T, Norihiko Y, Murakami A, Matsuda A. Vernal keratoconjunctivitis with giant papillae on the inferior tarsal conjunctiva. *Cornea* 33; 32-34, 2014.
2. Nakatani S, Murakami A. Three-year outcome of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty for bullous keratopathy after argon laser iridotomy. *Cornea* 33; 780-784, 2014.

2. 学会発表

1. 本田理峰、大山祐佳里、松田彰、村上晶. 当院における Baerveldt 緑内障インプラント手術の術後6ヶ月の成績. 第38回日本眼科手術学会、2015年2月1日、京都市

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

