

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「眼科診療における二重障害者への対応調査、視覚障害の臨床データ収集と診療マニュアル
と診療体制の確立」

研究分担者 氏名 角田和繁

独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター視覚研究部長

研究要旨

聴覚視覚二重障害には、様々な全身症状を伴う症候群を含めて多彩な原因が存在する。当院外来において対応する機会のある聴覚視覚二重障害の代表疾患の代表として、常染色体優性視神経萎縮症について取り上げ、眼症状、眼科学的検査所見、眼外合併症のタイプと発症時期、OPA1 遺伝子変異のタイプタイプと臨床的特徴との関係（phenotype-genotype correlation）について検討した。DOA-Plus については、視力低下の症状が出現後、数年以上経過してから聴覚障害が出現する。また、OPA1 遺伝子にミスセンス変異を持つ場合は、眼症状以外の合併症を生じる確率が高まる。神経性難聴に対しては人工内耳手術による聴覚コミュニケーションの回復が期待されるため、遺伝子検査の結果により早期に聴覚障害を検出して治療に結びつけることができる。

研究協力者氏名・独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター視覚研究部長

A．研究目的

聴覚視覚二重障害には、様々な全身症状を伴う症候群や、眼科および耳鼻咽喉科領域に障害を来す疾患など、多彩な原因が存在する。当院では、主に学童期以降に発症する視力障害を診察しているが、その中での聴覚視覚二重障害の代表疾患がアッシャー症候群、および常染色体優性視神経萎縮症である。

常染色体優性視神経萎縮症（Autosomal dominant optic atrophy）は比較的頻度の高い遺伝性視神経疾患で、患者は徐々に進行する視力低下および中心視野の異常を自覚する。約80%の症例で、OPA1遺伝子が発症に関与していると言われる。近年、OPA1遺伝子を持つ患者に神経性難聴（Auditory neuropathy）による聴覚障害の合併が見られることが知られるようになった。最近の英国の報告によると、優性視神経萎縮症患者において視神経萎縮以外の症状は約20%に発症するとされ、特に神経性難聴の出現頻度が高いことが分かっている。

しかし国内において眼外合併症をともなう優性視神経萎縮症の報告は極めてまれであり、その病態および頻度については不明な点が多い。眼科医における認知度も低く、難聴、下肢の萎縮などの眼外症状が生じていても、本疾患との関連が分からないまま放置されるケースが多いのが現状である。

そこで我々は当院眼科における聴覚視覚二重障害原因の代表疾患である、優性視神経萎縮症について、眼科的、全身的臨床症状の調査を行った。

B．研究方法

対象症例は、東京医療センターにおいて、眼科的および耳鼻咽喉科的検査結果から、神経性難聴を伴う優性視神経萎縮症（DPA-plus）と診断された患者とする。また、神経性難聴を伴わない優性視神経萎縮症（Simple DOA）の症例48症例についても調査を行った。

優性視神経萎縮症の診断は以下の自覚症状・検査所見を参考に行った。

- 1) 両眼に徐々に進行する視力低下、あるいは視野検査における中心感度の低下。
- 2) 眼底検査において視神経乳頭の耳側蒼白化が見られるが、黄斑部は正常であること。
- 3) 光干渉断層計 (OCT) において網膜神経繊維層および神経節細胞層の菲薄化がみられ、かつ中心窩の視細胞構造が正常であること。
- 4) 両親のどちらかに本疾患が疑われること。
- 5) 緑内障、レーベル視神経症等、他の遺伝性視神経疾患を否定できること。

これらの対象者には十分な説明ののちに同意を得たうえで、診断確定のために OPA1 遺伝子の解析を耳鼻咽喉科において行った。遺伝子解析については患者末梢血より採取された DNA をもとに、当院の耳鼻咽喉科および慈恵医科大学においてダイレクトシーケンスを行った。

これらの症例に対して、眼症状、眼科学的検査所見、眼外合併症のタイプと発症時期、OPA1 遺伝子変異のタイプタイプと臨床的特徴との関係 (phenotype-genotype correlation) について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床・疫学研究に関する倫理指針に関連する通知等を遵守して行った。患者の採血および遺伝子解析については患者説明書、患者同意書、同意撤回書を作成し、本研究の内容を十分に説明し、インフォームド・コンセントを得たのちに行った。また、本研究にかかわる遺伝子解析、採血等については、すでに東京医療センター、および慈恵医科大学の倫理委員会において厳正に審査され、承認されている。

C. 研究結果

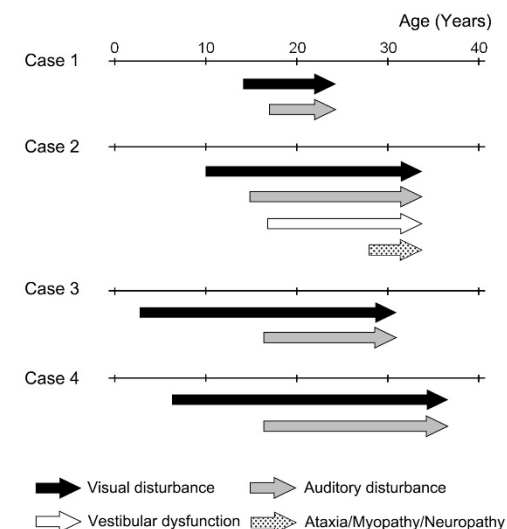
DOA-plusと診断されたのは24歳から37歳まで4名の患者であった。発症年齢および主訴は表に示す通りであり、3歳から14歳にかけて視力低下を訴えた。OPA1遺伝子の検索により、新規を含む3種類のミスセンス変異が同定された。

Case	Age of onset	Chief complaint	Best corrected VA (decimal)	OPA1 gene variants	
1	24, M	14	Decreased VA	(0.3)/(0.5)	c.1334G>A, p.R445H, heterozygous
2	33, M	10	Decreased VA	(0.2)/(0.09)	c.1334G>A, p.R445H, heterozygous
3	31, F	3	Decreased VA	(0.03)/(0.03)	c.1618A>C, p.T540P, heterozygous
4	37, F	6	Decreased VA	(0.04)/(0.03)	c.892A>C, p.S298R, heterozygous

眼症状以外の症状としては、神経性難聴のほかに、失調、進行性外眼筋麻痺が認められた。いずれの眼外症状も、下図のように眼症状の出現から数年から十数年経過していた。

視力は全例において日常生活に支障を来す状態まで低下していたが、2例においては難聴に対して人工内耳手術を施行し、聴覚コミュニケーションを回復しつつある。

遺伝学的検査においては、DOA-Plusの4症例中4例(100%)で、すべてミスセンス変異が見られた。いっぽう、Simple DOAの48例においては、ミスセンス変異は4例(8.3%)のみであり、多くはNonsense、Splice site、およびInsertion/deletionによる異常であった。



なお、年齢をマッチさせたDAO-PlusとSimple DOAの二群間において、受診時の視力について有意な差は見られなかった。

D. 考察

当院眼科外来において OPA1 遺伝子異常による聴覚・視覚二重障害の患者4例について詳細な検討を行った。

DOA-Plus については、視力低下の症状が出現して、数年以上経過してから聴覚障害が出現する。しかも、OPA1 遺伝子にミスセンス変異を持つ場合は、眼症状以外の合併症を生じる確率が高まる。神経性難聴に対しては人工内耳手術による聴覚コミュニケーションの回復が期待されるため、遺伝子検査の結果により早期に聴覚障害を検出して、外来や教育現場におけるケア、および治療に結びつけることができる。

E. 結論

当院外来において対応する機会のある聴覚視覚二重障害の代表疾患の代表として、常染色体

優性視神経萎縮症について、眼症状、眼科学的検査所見、眼外合併症のタイプと発症時期、OPA1 遺伝子変異のタイプタイプと臨床的特徴との関係について検討した。

今回の結果により、OPA1 遺伝子異常によって生じる聴覚視覚二重障害者への検査、および治療方針について有益な情報が得られた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Xu X, Fang Y, Yokoi T, Shinohara K, Hirakata A, Iwata T, Tsunoda K, Jonas JB, Ohno-Matsui K. POSTERIOR STAPHYLOMAS IN EYES WITH RETINITIS PIGMENTOSA WITHOUT HIGH MYOPIA. *Retina*. 2018 Apr;26. [Epub ahead of print]

Kominami A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Ito Y, Fujinami K, Tsunoda K, Hayashi T, Kikuchi S, Kameya S, Iwata T, Terasaki H. Case of cone dystrophy with normal fundus appearance associated with biallelic POC1B variants. *Ophthalmic Genet*. 2018 Apr;39(2):255-262.

Kawamura Y, Suga A, Fujimaki T, Yoshitake K, Tsunoda K, Murakami A, Iwata T. LRRTM4-C538Y novel gene mutation is associated with hereditary macular degeneration with novel dysfunction of ON-type bipolar cells. *J Hum Genet*: 2018 Aug;63(8):893-900

Kiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Noda T, Miyake Y, Tsunoda K. Macular dysfunction in patients with macular rhegmatogenous retinal detachments. *Br J Ophthalmol*. 2019 Mar;103(3):404-409.

Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Fukui M, Tsunoda K, Noda T. VALIDITY AND EFFICACY OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING DURING INITIAL VITRECTOMY FOR RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT: VISUAL OUTCOMES IN MACULA-SPARING CASES. *Retin Cases Brief Rep*. 2018 Jun;25. [Epub ahead of print]

Kai Suzuki, Kiyoko Gocho, Keiichiro Akeo, Sachiko Kikuchi, Daiki Kubota, Kei Mizobuchi, Satoshi Katagiri, Kaoru Fujinami, Kazushige Tsunoda, Takeshi Iwata, Kunihiko

Yamaki, Tsutomu Igarashi, Hiroshi Takahashi, Takaaki Hayashi, Shuhei Kameya.

High-resolution retinal imaging revealed preserved cone photoreceptor density and choroidal thickness in female carriers of choroideremia. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 2019 Feb 1;50(2):76-85

Hiroyuki Kondo,1 Kazuma Oku,1 Satoshi Katagiri,2 Takaaki Hayashi,2 Tadashi Nakano,2 Akiko Iwata,3 Kazuki Kuniyoshi,3 Shunji Kusaka,3 Atsushi Hiyoshi,4 Eiichi Uchio4, Mineo Kondo,5 Noriko Oishi,6 Shuhei Kameya,6 Atsushi Mizota,7 Nobuhisa Naoi,8 Shinji Ueno,9 Hiroko Terasaki,9 Takeshi Morimoto,10 Masayoshi Iwaki,11 Kaoru Fujinami,12 Kazushige Tsunoda,12 Kei Shinoda,13 and Takeshi Iwata12 Novel mutations in RS1 gene in Japanese patients with X-linked congenital retinoschisis *Human Genome Variation* (2019), 2019 Jan 8;6:3.

Kei Mizobuchi, Satoshi Katagiri, Takaaki Hayashi a, b, Kazutoshi Yoshitake, Kaoru Fujinami, Kazuki Kuniyoshie, Reimi Mishima, Kazushige Tsunoda, Takeshi Iwata, Tadashi Nakano Clinical findings of end-stage retinitis pigmentosa with a homozygous PDE6A variant (p.R653X) *American Journal of Ophthalmology Case Reports* (2018) 2018 19;13:110-115

Yu Fujinami-Yokokawa, Nikolas Pontikos, Lizhu Yang, Kazushige Tsunoda, Kazutoshi Yoshitake, Takeshi Iwata, Hiroaki Miyata, Kaoru Fujinami and Japan Eye Genetics Consortium Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-domain Optical Coherent Tomography Utilizing Deep Learning Techniques. *Journal of Ophthalmology*, in press

2. 学会発表

Kwangsic Joo1*, Lizuh Yang2,3,5*, Kazushige Tsunoda2, Mineo Kondo7, Yu (Yokokawa) Fujinami2, Gavin Arno2,4, Toshihide Kurihara3, Kazuo Tsubota3, Takeshi Iwata6, Xuan Zou5, Hui Li5, Yoza Miyake2,7, Kyu Hyung Park1, Kaoru Fujinami3, 4†, Ruifang Sui2† and Se Joon Woo1†, EAIRD (East Asia Inherited Retinal) Study Groups

Multimodal imaging of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease): EAOMD Report No. 3 ARVO Annual Meeting 2018, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, Apr 29 - May 3, 2018

Yu (Yokokawa) Fujinami^{1,2*}, Lizhu Yang^{1,3,4*}, Kwangsic Joo^{5*}, Kazushige Tsunoda¹, Mineo Kondo⁶, Gavin Arno^{1,7}, Xio Liu⁸, Kazuo Tsubota³, Takeshi Iwata⁹, Xuan Zou⁴, Hui Li⁴, Kyu Hyung Park⁵, Yozo Miyake^{1,8}, Se Joon Woo^{5†} Ruifang Sui^{4†}, Kaoru Fujinami^{1,3,7*†}
Genotype Phenotype Association in East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.4 ARVO Annual Meeting 2018, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, Apr 29 - May 3, 2018

Shuhei Kameya¹, Kiyoko Gocho¹, Sachiko Kikuchi¹, Keiichiro Akeo¹, Daiki Kubota¹, Yusa Tane², Kei Shinoda², Atsushi Mizota², Kaoru Fujinami³, Takeshi Iwata³, Kazutoshi Yoshitake³, Kazushige Tsunoda³, Tsutomu Igarashi¹, Hiroshi Takahashi¹.

A family with cone dystrophy with normal fundus appearance possibly caused by novel RP1L1 mutation (S1207F)
ARVO Annual Meeting 2018, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, Apr 29 - May 3, 2018

Kaoru Fujinami^{1,2,3, *†}, Lizhu Yang^{1,2,4*}, Kwangsic Joo^{4,5*}, Kazushige Tsunoda¹, Yuichi Kawamura¹, Yu (Yokokawa) Fujinami^{1,6}, Gavin Arno^{1,3}, Toshihide Kurihara², Kazuo Tsubota², Xuan Zou⁴, Hui Li⁴, Kyu Hyung Park⁵, Takeshi Iwata⁷, Yozo Miyake^{1,8}, Se Joon Woo^{5†} Ruifang Sui^{4†}
Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.1
ARVO Annual Meeting 2018, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, Apr 29 - May 3, 2018

K Tsunoda¹, K Fujinami¹⁻³, S Kameya⁴, T Hayashi⁵, S Ueno⁶, R Ideta⁷, K Kuniyoshi⁸, T Iwata¹, Y Miyake^{1,7,9}

Phenotypical variations of cone dystrophy with normal fundus appearance caused by POC1B gene mutations. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

Kaoru Fujinami^{1,2,3, *†}, Xiao Liu^{1,2,4*}, Kwangsic Joo^{5*}, Kazushige Tsunoda¹, Takaaki Hayashi⁶, Kei Shinoda⁷, Atsushi Mizota⁸, Mineo Kondo⁹, Kazuki Kuniyoshi¹⁰, Yu (Yokokawa) Fujinami^{1,2,11}, Lizhu Yang^{1,2,12}, Gavin Arno^{1,3}, Toshihide Kurihara², Kazuo Tsubota², Yozo Miyake^{1,13}, Ya Li¹⁴ Kyu Hyung Park⁵, Dae Joong Ma¹⁵, Hyeong Gon Yu¹⁵, Bo Lei¹⁴, Takeshi Iwata¹⁶, Se Joon Woo^{5†}, Shiyong Li^{4†}
Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Stargardt disease; EAStar Report No.1 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

K Tsunoda¹, K Fujinami¹⁻³, S Kameya⁴, T Hayashi⁵, S Ueno⁶, R Ideta⁷, K Kuniyoshi⁸, T Iwata¹, Y Miyake^{1,7,9}
Phenotypical variations of cone dystrophy with normal fundus appearance caused by POC1B gene mutations. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

Kaoru Fujinami^{1,2,3, *†}, Xiao Liu^{1,2,4*}, Kwangsic Joo^{5*}, Kazushige Tsunoda¹, Takaaki Hayashi⁶, Kei Shinoda⁷, Atsushi Mizota⁸, Mineo Kondo⁹, Kazuki Kuniyoshi¹⁰, Yu (Yokokawa) Fujinami^{1,2,11}, Lizhu Yang^{1,2,12}, Gavin Arno^{1,3}, Toshihide Kurihara², Kazuo Tsubota², Yozo Miyake^{1,13}, Ya Li¹⁴ Kyu Hyung Park⁵, Dae Joong Ma¹⁵, Hyeong Gon Yu¹⁵, Bo Lei¹⁴, Takeshi Iwata¹⁶, Se Joon Woo^{5†}, Shiyong Li^{4†}
Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Stargardt disease; EAStar Report No.1 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

Lizhu Yang^{1,2,3*}, Kwangsic Joo^{4*}, Kazushige Tsunoda¹, Mineo Kondo⁵, Yu (Yokokawa) Fujinami^{1,2,6}, Gavin Arno^{1,7}, Toshihide Kurihara², Kazuo Tsubota²,

Takeshi Iwata⁸, Xuan Zou³, Hui Li³, Kyu Hyung Park⁴, Yozo Miyake^{1,9}, Se Joon Woo,^{4†} Ruifang Sui^{3†}, Kaoru Fujinami^{1,2,7*†} Full-field Electroretinograms Features of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.2.1 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

Xiao Liu^{1,2,3*}, Lizhu Yang^{1,2,4*}, Kwangsic Joo^{5*}, Kazushige Tsunoda¹, Takaaki Hayashi⁶, Kei Shinoda⁷, Atsushi Mizota⁸, Mineo Kondo⁹, Kazuki Kuniyoshi¹⁰, Yu Fujinami, Dae Joong Ma¹⁵, Hyeong Gon Yu¹⁵, Bo Lei¹⁴, Takeshi Iwata¹⁶, Se Joon Woo,^{5†} Shiyong Li^{3†}, Kaoru Fujinami^{1,2,12*†} Distribution of generalized functional phenotype of East Asian Patients with Stargardt Disease (STGD1); EAStar Report No.2 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

Yu (Yokokawa) Fujinami^{1,2,3*}, Lizhu Yang^{1,3,4*}, Kwangsic Joo^{5*}, Kazushige Tsunoda¹, Mineo Kondo⁶, Gavin Arno^{1,7}, Xiao Liu⁸, Toshihide Kurihara³, Kazuo Tsubota³, Xuan Zou⁴, Hui Li⁴, Kyu Hyung Park⁵, Yozo Miyake^{1,10}, Takeshi Iwata⁹, Se Joon Woo,^{5†} Ruifang Sui^{4†}, Kaoru Fujinami^{1,3,7†} Genotype Phenotype Association in East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.4 International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

K Akiyama^{1,2}, K Fujinami¹⁻⁵, K Watanabe^{1,2}, T Noda^{1,2}, Y Miyake^{2,6}, K Tsunoda^{1,2} Influence of internal limiting membrane peeling on macular function in patients treated for macula-on rhegmatogenous retinal detachment International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2018 Annual Meeting Reims, France, 18-23 June 2018

Kunihiko Akiyama, Ken Watanabe, Kaoru Fujinami, Kazushige Tsunoda, Toru Noda Integrity of Outer Retinal Layers after Internal Limiting Membrane Peeling during Vitrectomy for Macula-on Retinal Detachment Euro Retina 2018

方雨新、徐嫻、横井多恵、篠原宏成、平形明人、岩田岳、角田和繁、Jonas Jost B、大野京子 Posterior Staphylomas in Eyes with Retinitis Pigmentosa without High Myopia 第2回日本近視学会、大阪、2018.5.19

齋藤恒浩、北善幸、村井顕子、五月女典久、角田和繁、平形明人 網膜電位計 RETeval を用いて測定した photopic negative response による緑内障の診断力 第29回日本緑内障学会、新潟 2018.9.14 ~ 16

角田和繁 シンポジウム「眼底所見が正常な錐体ジストロフィの全エクソン解析による原因検索」第66回日本臨床視覚電気生理学学会、浜松、2018.9.22 ~ 23

廣瀬文音 1)、藤波芳 1)2)、野田徹 1)、片桐聡 3) 林孝彰 4)、松浦知和 3) 永井紀博 5)、岩田岳 1) 角田和繁 1) 黄斑変性を伴った脊髄小脳変性症 (SCA1) の一例。第66回日本臨床視覚電気生理学学会、浜松、2018.9.22 ~ 23

國吉一樹、亀谷修平、林 孝彰、櫻本宏之、久保田大紀、片桐 聡、藤波 芳、角田和繁、岩田岳、日下俊次 DRAM2 関連網膜症の臨床像とその長期経過 第66回日本臨床視覚電気生理学学会、浜松、2018.9.22 ~ 23

石龍鉄樹 飯田知弘 角田和繁 古泉英貴 丸子一郎 眼底自発蛍光を使いこなす」第72回日本臨床眼科学会 インストラクションコース、東京、2018.10.13

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他