

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に関する研究

研究分担者 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、アッシャー症候群、および常染色体優性視神経萎縮症がある。このうちアッシャー症候群は先天難聴と網膜色素変性を合併する症候群であり、遺伝子型としては最も頻度の高い *USH2A* を始めとして9種類が知られている。今回、アッシャー症候群の原因のひとつとされているものの、国内では眼科における報告のない *PDZD7* 遺伝子に変異を認める患者3名を診察した。患者には乳幼児が含まれ包括的な全ての検査は完了していないものの、現時点では3名とも明らかな網膜色素変性は認められなかった。

A．研究目的

先天難聴患者のうち、アッシャー症候群に関与するとされる *PDZD7* 遺伝子にホモあるいは複合ヘテロ変異を認めた患者2家系3名について、眼科学的検査を行った。

B．研究方法

当院耳鼻咽喉科外来において、先天難聴に対する遺伝子検査を行い、*PDZD7* 遺伝子にホモあるいは複合ヘテロ変異を認めた患者2家系3名を対象とした。眼科的な問診、および自覚的、他覚的検査を行い、網膜色素変性の発症の有無を確認した。

(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

症例1は31歳女性。小学校時から羞明の自覚があるものの、夜盲の自覚はない。3歳時に難聴を指摘され、耳鼻咽喉科にて *PDZD7* 遺伝子のホモ変異を検出された。矯正視力は両眼とも1.2。前眼部、中間透光体、眼底に異常を認めず、眼底自発蛍光および光干渉断層計でも異常を認めなかった。

症例2は7歳女児。乳児スクリーニングにて難聴を指摘され、耳鼻咽喉科にて *PDZD7* 遺伝子の複合ヘテロ変異を検出された。夜盲を含めた眼科的な自覚症状はない。矯正視力は両眼とも1.2。ゴールドマン動的視野計、前眼部、中間透光体、眼底に異常を認めず、眼底自発蛍光および光干渉断層計でも異常を認めなかった。

症例3は症例2の姉である、9歳女児。3歳時検診にて難聴を指摘され、耳鼻咽喉科にて*PDZD7*遺伝子の複合ヘテロ変異を検出された。夜盲を含めた眼科的な自覚症状はない。矯正視力は両眼とも1.2。ゴールドマン動的視野計、前眼部、中間透光体、眼底に異常を認めず、眼底自発蛍光および光干渉断層計でも異常を認めなかった。

D. 考察

アッシャー症候群は一般に常染色体劣性遺伝形式をとり、原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている。タイプ1は*MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G*、タイプ2は*USH2A*、*GPR98/PDZD7*、*DFNB31*、タイプ3は*CLRN1*である。このうち、*PDZD7*遺伝子については単独による網膜色素変性の合併はこれまでに報告がない。海外では、*USH2A*遺伝子のModifierとしての報告(Ebermannら、2010)、および*GPR98*遺伝子とのDigenic発症の報告(Aparisiら、2014)があるのみである。耳鼻咽喉科学的には3例とも典型的な先天難聴の表現型を示しているが、現時点ではいずれの症例にも網膜変性の徴候が見られなかった。

一般にアッシャー症候群タイプ2は若年期にすでに初期症状が見られるケースが多い。ただし、今回の症例のうち特に症例2,3はいずれも幼年であり、今後、網膜変性が発症する可能性は否定できない。このため、今後も精密網膜電図検査を含めた経過観察と日常生活のケアを注意深く継続する必要がある。

E. 結論

現時点では、*PDZD7*遺伝子の変異が単体で網膜色素変性症を発症する可能性は不明である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Akiko Maeda-Katahira, Natsuko Nakamura, Takaaki Hayashi, Satoshi Katagiri, Satoko Shimizu, Hisao Ohde, Tatsuo Matsunaga, Kimitaka Kaga, Tadashi Nakano, Shuhei Kameya, Tomokazu Matsuura, Kaoru Fujinami, Takeshi Iwata, Kazushige Tsunoda
Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort
Molecular Vision, 2019; 25:559-573

2) Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T,

Katagiri S, Kondo M, Kameya S, Yoshitake K, Fujinami K, Iwata T, Miyake Y, Clinical Stages of Occult Macular Dystrophy Based on Optical Coherence Tomographic Findings. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Nov 1;60(14):4691-4700

3) 角田和繁, 網脈絡膜ジストロフィの遺伝学的病態解明および治療に向けた症例データバンクの構築, 第123回 日本眼科学会総会 評議員会指名講演 難治性眼疾患への挑戦, 日眼会誌, 令和2年3月10日

2. 学会発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Liu X, Kurihara T, Tsubota K, Yoshitake K, Iwata T, Yamazawa K, Zou X, Li H, Park KH, Kim MS, Mun YS, Robson AG, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Spectrum of Occult Macular Dystrophy: Investigation of RP1L1 Positive and RP1L1 Negative OMD; EAOMD Report No.5. The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.

2) 角田和繁

網脈絡膜ジストロフィの遺伝学的病態解明および治療に向けた症例データバンクの構築 第123回日本眼科学会総会 評議員指名講演、東京、2019年4月20日

G 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

令和2年 4月 21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
東京医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 新木 一弘 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 視覚研究部・部長
(氏名・フリガナ) 角田 和繁・ツノダ カズシゲ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:ヘルシンキ宣言、国立病院機構東京医療センター倫理委員会規程、ACMG practice guidelines, ACMG policy statement)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医療センター	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。