

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

「視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像と病態の解析」

研究分担者 仁科 幸子

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科医長

研究要旨

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様であるが、いずれも様々な全身異常を伴う先天異常症候群に合併する比率が高い。視覚器の異常を伴う先天異常症候群の患者には、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離、網膜ジストロフィーなど重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため、眼合併症と重症度を収集・解析することが課題である。

本研究では、第一に様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき分析した。最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入して、視機能障害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。非典型例に対し遺伝子検査を行い、新たな疾患概念を確立し、病態と臨床像・視機能予後について解析した。

本研究によって、視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群に対し、正確な診断と病態・合併症の把握ができた。生涯にわたる眼・全身管理に関し、よりよい診療指針を提供し、患者のQOL向上に結び付く成果となったと考えられる。

研究協力者 東 範行・国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科診療部長
深見真紀・国立成育医療研究センター 研究所 内分泌研究部 部長
細野克博・浜松医科大学 医学部 眼科学教室 助教
堀田喜裕・浜松医科大学 医学部 眼科学教室 教授
小崎健次郎・慶應義塾大学 医学部 教授
石谷太・大阪大学微生物研究所 環境応答研究部門 生体統御分野 教授

A. 研究目的

先天素因による眼疾患は小児の視覚障害原因の第1位を占め、多くは病因不明で有効な治療法が確立されていない。眼疾患の内訳は多種多様で、前眼部形成異常から後眼部、視神経形成異常、全眼球に及ぶ異常まであり、程度もさまざまであるが、視覚障害をきたす両眼性の先天眼疾患は、いずれも様々な全身異常を伴う先天異常症候群に合併する比率が高い。

第一に先天眼疾患・先天異常症候群に伴う視覚器の異常の多くは視覚の感受性の高い乳幼児期に発症し、視覚刺激を遮断して弱視を形成するおそれがあるため、早期発見・治療が不可欠である。治療手段のない疾患に対しては、保有視機能を早期に評価して眼鏡による屈折矯正を

行い、合併症の治療・管理につとめ、ロービジョンケアを早期に開始することが患児の視機能の活用と全身の発達につながる。

第二に視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群では、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離、網膜ジストロフィーなど重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため、眼合併症と重症度を収集・解析することが課題であり、これを基盤としたよりよい管理が患者の生涯にわたるQOLを左右する。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常について、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症とその管理について、症例を集積して分析した。非典型例に対し遺伝子検査を

行い、疾患概念の拡張と眼・全身管理について検討を加えた。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する視覚器異常（網膜ジストロフィーなど）の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき分析した。後眼部（網膜・視神経）の眼合併症に対し、最新の光干渉断層計（optical coherence tomography: OCT）、広画角眼底カメラ・蛍光眼底造影、全視野及び黄斑局所網膜電図（electroretinogram: ERG）を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入し、視機能障害に関与する網膜・黄斑部および視神経の形態と機能について詳細に解析した。

2) 非典型例における臨床像と病態の解析

非典型例に対し遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張について検討を加えた。病態と視機能予後について解析した。

（倫理面への配慮）

国立成育医療研究センター眼科で行った精密検査については、患者家族の同意を得て実施したもので、本研究による患者への負担は生じていない。検査結果の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮して行った。

研究の実施にあたり、下記の課題について機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

・仁科幸子：レーベル先天黒内障の臨床像の検討（国立成育医療研究センター，平成29年7月28日，承認番号1532）

C. 研究結果

1) 先天異常症候群に伴う眼疾患の集積

様々な全身異常を伴う症候群に合併する網膜ジストロフィーの症例を集積し、網膜機能に関する網羅的な精密検査を実施しデータベースを作成した。

2) 非典型例における臨床像と病態の解析

非典型例に対し遺伝子検査を施行した。全エクソーム解析にて遺伝性網膜疾患の原因遺伝子をスクリーニングした。

その結果、網膜ジストロフィーを併発した先天異常症候群の患者に *CDK9* 変異を同定した。

本児は全身的に顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性精巣、発達遅延など、チャージ症候群類似の多発奇形を認めていた

（図1）。しかし8歳児に視力低下と夜盲をきたして当科で眼科的精査を行ったところ眼底に黄斑部を含む広汎な変性所見を認め（図2）、光干渉断層計（OCT）にて周辺部網膜外層の菲薄化、黄斑部を除く網膜の視細胞のエリプソイドゾーンの消失を認めた（図3）。網膜電図に

て杆体応答が消失、錐体応答も著明に低下しており、進行性の網膜色素変性症と判明した。他の眼合併症として瞼裂狭小、鼻涙管閉塞、皮様囊腫、眼球運動障害、白内障を認めた。



図1 患児の顔面・外眼部所見

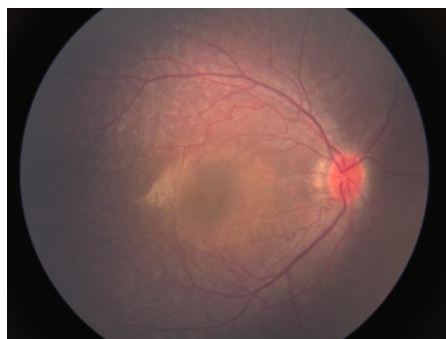


図2 患児の眼底所見

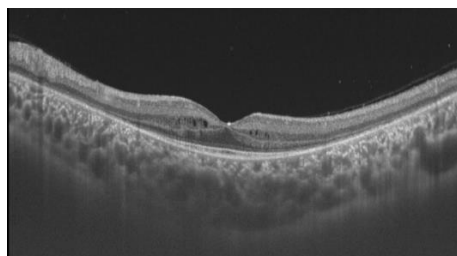


図3 患児のOCT所見

患児と両親の遺伝子解析の結果、*CDK9* に新規の複合ヘテロ接合体変異 c.862G>A:p.(A288T)/c.907C>T:p.(R303C)を同定した（図4）。

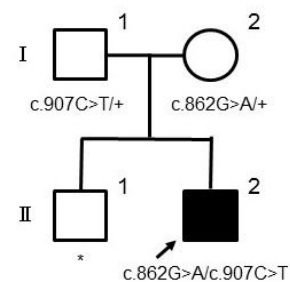


図4 家系図と遺伝子変異

新たに見出した変異のキナーゼ活性は、野生型のキナーゼ活性と比較して低下していた (図5)。

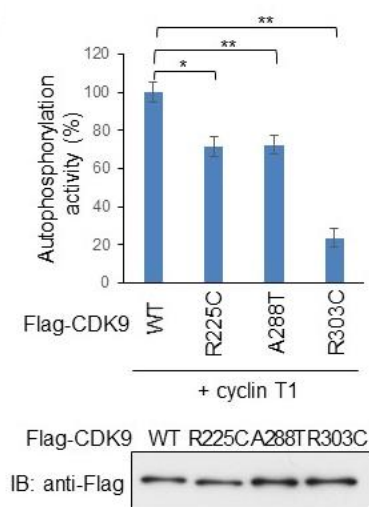


図5 キナーゼ活性

遺伝子検査に機能解析を加えた結果、新たな疾患概念を確立することができた。臨床診断の修正、眼合併症の正確な把握、全身管理、遺伝カウンセリングに有用であった。

D. 考察

先天異常症候群に伴う視覚器異常および眼合併症のうち、様々な網膜ジストロフィーの症例を集積し、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを用いて解析した。その成果は、視機能障害の重症度と予後を予測し、ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため有用と考えられる。

非典型例に対する遺伝子検査は疾患概念の拡張、臨床診断の修正、眼合併症の正確な把握、眼症状を初発とする症候群の全身管理に有用であると考えられる。今回、チャージ症候群類似の全身症状に、網膜ジストロフィーを合併する症例の遺伝子検査、機能解析を行い、CDK9 変異を原因とする新たな先天異常症候群の概念を確立することが出来た。

特に特異的な視覚器異常を呈する症候群に対しては、眼科からのアプローチが役立つ。これらの検討は、視機能・全身管理の水準を上げ成人期の QOL 向上に結び付くと考えられる。

E. 結論

先天異常症候群に伴う眼合併症を分析し、非典型例に対する遺伝子検査の結果、新たな疾患概念を確立し、眼・全身合併症の診療指針に寄与することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *Journal of human genetics*. 2021;66(2):205-14.

2) Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Japanese journal of ophthalmology*. 2020;64(6):613-20.

3) Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saito H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. *Journal of human genetics*. 2021.

4) Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma. *Ophthalmology Retina*. 2020.

5) 仁科幸子：特集 遺伝情報と遺伝カウンセリング。眼疾患。小児内科。2020;52(8):1095-9.

2. 学会発表

1) 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 吉田朋世, 深見真紀, 木村肇二郎, 森隆史, 堀田喜裕, 東範行. PRPS1 遺伝子変異を同定した左右差のある Leber 先天黒内障女児の 1 例. 第 59 回日本網膜硝子体学会総会. 福岡 (ハイブリッド) 2020.11

2) 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 吉田朋世, 富田香, 深見真紀, 小崎健次郎, 堀田喜裕, 東範行. 網膜ジストロフィーを発症した CDK9 変異による多発奇形症候群の 1 例. 第 45 回日本小児眼科学会総会. 大阪 (web) 2020.7

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