

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

「希少難治性角膜疾患に関する研究」

研究分担者	宮井 尊史	東京大学医学部附属病院角膜移植部	講師
研究協力者	臼井 智彦	東京大学医学部附属病院眼科	届出研究員
研究協力者	豊野 哲也	東京大学医学部附属病院眼科	助教
研究協力者	北本 昂大	東京大学医学部附属病院眼科	助教
研究協力者	石井 一葉	東京大学医学部附属病院眼科	大学院生
研究協力者	橋本 友美	東京大学医学部附属病院眼科	大学院生
研究協力者	小野 喬	東京大学医学部附属病院眼科	大学院生
研究協力者	陳 莉偉	東京大学医学部附属病院眼科	大学院生
研究協力者	神川 あずさ	東京大学医学部附属病院眼科	学術支援職員

【研究要旨】

希少難治性角膜疾患では、原因・病態ともに不明なものも多く、その原因に即した治療法が確立していないものも多くみられる。また遺伝性疾患の中でも原因遺伝子について、少しずつ明らかになっているものもあるものの、いまだ不明なものも多くみられる。

本年度は希少難治性疾患の中で主に無虹彩症の診療ガイドラインの学会での承認がおこなわれた。また Fuchs 角膜内皮ジストロフィー患者についての遺伝子解析、角膜形状解析が行われた。

A. 研究目的

希少性難治性角膜疾患では、原因・病態ともに不明なものも多く、その原因に即した治療法が確立していないものも多くみられる。また遺伝性疾患の中でも原因遺伝子について、少しずつあきらかになっているものもあるものの、いまだに不明なものも多くみられる。

また原因遺伝子と疾患の病態の関連性がわかっていないものも多い。本研究では、このような希少性難治性疾患に対して、システマティックレビューに基づくガイドラインの策定、遺伝子解析、病態の把握などを目的とする。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成については Minds に準拠して行う。担当者は Minds 講習会を受講し、ガイドライン統括委員会、診療ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームに分かれて、ガイドライン作成を行う。

今年度は、無虹彩症については、令和元年度に取りまとめられた診療ガイドラインについて学会での承認が行われた。

また、Fuchs 角膜内皮変性症については、東京大学医学部附属病院に通院中の患者血液より DNA を抽出し、遺伝子解析を行った。欧米の報告では主な変異である TCF4 の CTG

リポート伸長解析を行った。また前眼部光干渉断層計による角膜形状解析を行った。

(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、各施設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

無虹彩症では診療ガイドラインの学会承認が行われた。診療上重要と考えられた7つのクリニカルクエスションと2つのバックグラウンドクエスションについてエビデンスを纏め、クリニカルクエスションについてはその推奨が作成された。

Fuchs 角膜内皮変性症の遺伝子解析ではTCF4のCTGリポート伸長解析では、既報と同様本邦ではリポート伸長の比率が少ないことが確認された。

角膜形状解析では、Fuchs 角膜内皮ジストロフィーのうち、浮腫がある群の方が、浮腫がない群に比べ角膜後面の高次不正乱視が高いことがわかった。

### D. 考按

無虹彩症のガイドラインの学会での承認が得られ、今までになかったシステマティックレビューに基づく診療ガイドラインが策定された。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの遺伝子解析では欧米と異なりTCF4のCTGリポート伸長の比率が低いことを確認した。本邦での変異の比率はまだわからないところが多く、今後の解析にて明らかにしていく。また浮腫のある患者の角膜後面の不正乱視の増加がみられ、視力低下への関与が考え

られた。

### E. 結論

今年度は、無虹彩症の診療ガイドラインについて学会承認を得た。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーに関しては、患者の遺伝子解析、角膜形状解析を実施した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Yoshida J, Toyono T, Shirakawa R, **Miyai T**, Usui T. Risk factors and evaluation of keratoconus progression after penetrating keratoplasty with anterior segment optical coherence tomography. *Sci Rep.* 2020 Oct 29;10(1):18594. doi: 10.1038/s41598-020-75412-y.
2. Ono T, Kawasaki Y, Chen LW, Toyono T, Shirakawa R, Yoshida J, Aihara M, **Miyai T**. Corneal topography in keratoconus evaluated more than 30 years after penetrating keratoplasty: a Fourier harmonic analysis. *Sci Rep.* 2020 Sep 10;10(1):14880. doi: 10.1038/s41598-020-71818-w.
3. Omoto T, Toyono T, Inoue T, Shirakawa R, Yoshida J, **Miyai T**, Yamagami S, Usui T. Comparison of 5-Year Clinical Results of Descemet and Non-Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2020 May;39(5):573-577. doi: 10.1097/ICO.0000000000002211.

## 2. 学会発表

1. **Miyai T**, Hashimoto Y, Takahashi S. Anterior and posterior corneal astigmatism with and without corneal edema in Fuchs endothelial corneal dystrophy. The 13th Joint Meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists 2020年10月31日 韓国

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし