

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

「Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの遺伝子検査および QOL 調査に関する研究」

研究分担者	大家 義則	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	助教
研究代表者	西田 幸二	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	教授
研究協力者	川崎 良	大阪大学 視覚情報制御学寄附講座	寄附講座教授
研究協力者	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
研究協力者	高 静花	大阪大学 視覚先端医学寄附講座	寄附講座准教授
研究協力者	松下 賢治	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	准教授
研究協力者	相馬 剛至	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	助教
研究協力者	渡辺 真矢	大阪大学 脳神経感覚器外科学(眼科学)	大学院生
研究協力者	河本 晋平	淀川キリスト教病院 眼科	医師
研究協力者	阿曾沼 早苗	大阪大学 医学部附属病院(眼科)	視能訓練士

【研究要旨】

Fuchs 角膜内皮ジストロフィー (FECD) は、角膜内皮が障害され、角膜浮腫による混濁が進行することで重篤な視力低下をきたす疾患である。現時点では角膜移植以外に根治療法は存在せず、全世界の角膜移植例の原因の 39% を占めている。常染色体優性遺伝性疾患といわれているが、家族歴のはっきりしない症例も多く、中年以降の女性に多いという特徴を持つ。

本研究では診断基準の改定を目的として、FECD が疑われる患者について診断確定のための遺伝子検査を行い、臨床表現型との関連について調べた。またアンケート調査および視機能検査を行い、患者 QOV (Quality of Vision: 視覚の質) について調べた。

A. 研究目的

FECD は常染色体優性遺伝性疾患といわれているが、家族歴のはっきりしない症例も多く、中年以降の女性に多いという特徴を持つ。臨床的に FECD が疑われる患者について遺伝子検査を行い、臨床表現型との関連を調べる事で、診断確定および診断基準改定に役立てる。

またアンケート調査および視機能検査を実施し、患者 QOV について調べることで患者療養生活改善のための提案を行う。

B. 研究方法

研究を始めるにあたり、大阪大学研究倫理審査委員会ならびに大阪大学医学部附属病院介入研究・観察研究倫理審査委員会へ研究計画書を提出し承認を得る。次に患者リストを作成し、大阪大学医学部附属病院を受診している患者のうち FECD が疑われる患者について、診察後に説明文書を用いて研究協力への同意を得る。患者から提供された血液および口腔粘膜上皮細胞より抽出した DNA について、TCF4 遺伝子の第 3

イントロンにおける CTG リピートのフラグメント解析を行い、臨床表現型との比較を行う。また NEI VFQ-25 アンケート票を用いたアンケート調査および VAS (visual analogue scale) を用いた羞明アンケート調査、視機能検査を行い、これらの関係について調べる。

(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

大阪大学医学部附属病院眼科通院中の FECD 患者 41 例と正常眼 97 例に対して CTG リピート伸長の解析を行ったところ、FECD 群の 10 例 (24%) と、コントロール群の 3 例 (3%) に、病的と考えられる 50 回以上のリピート伸長がみられた。またリピート伸長群と非伸長群で年齢、女性比率、modified Krachmer 分類による重症度、中心角膜厚、移植既往率を比較した結果、リピート伸長の有無による患者表現型の差はみられなかった。

同じく大阪大学医学部附属病院眼科通院中の FECD 患者 32 例 64 眼に対して VFQ-25 アンケート調査および視機能検査を行った結果、スコア 90 点以上の下位尺度は、社会生活機能、自立、色覚であり、80 点未満は近見視力による行動、運転、周辺視覚であった。優位眼視力と総合得点や下位尺度の間に有意な相関は見られなかった。また 19 例 19 眼について、昼間の屋外と、夜間の屋外での車のヘッドライトの光源、屋内でテレビやパソコンの画面を見た時の差

明の強さを VAS により評価した。羞明の有無によって 2 群に分類し、重症眼の小数視力、コントラスト感度 (CSV-RN)、暗所瞳孔径、前方散乱、後方散乱、高次収差について検討を行ったところ、羞明有り群 (9 例) では無し群 (10 例) に比べて有意にコントラスト感度が低く (8.1 ± 2.0 vs. 14.8 ± 1.9 log, $p=0.0242$)、前方散乱が高く (1.56 ± 0.06 vs. 1.31 ± 0.06 log(s) $p=0.0114$)、中心角膜厚が厚かった (633 ± 17 vs. 578 ± 16 um, $p=0.0326$)。小數視力、暗所瞳孔径、後方散乱、高次収差には有意差がなかった。

D. 考按

TCF4 遺伝子の第 3 イントロンにおける CTG リピート伸長については、アメリカ、イギリス、ドイツ等で FECD 患者の約 80% に 50 回以上の伸長がみられるとの報告がある一方、日本においては 26% との報告がある (Nakano et al. 2015)。今回の遺伝子検査結果では、FECD 患者のうち 50 回以上のリピート伸長がみられる割合は 24% であり、日本人における FECD 遺伝子変異は海外と異なると考えられる。またリピート伸長の有無は患者表現型に影響しないという結果から、FECD の発症には他の要因が関係していると考えられる。

視機能評価については、今回の結果では FECD 患者では社会生活の QOL は比較的保たれていたが、見え方の質は低かった。羞明調査では、FECD 患者では昼間や屋内に比べて夜間羞明が強く、また重症化すると前方散乱が増加して羞明および視機能低下を引き起こすと考えられた。

E. 結論

診断基準の改定を目的として、FECD が疑

われる患者について診断確定のための遺伝子検査を行い、臨床表現型との関連について調べた結果、24%に TCF4 遺伝子の CTG リピート伸長がみられ、リピート伸長の有無と患者表現型には関連はみられなかった。またアンケート調査および視機能検査を行い、患者 QOV について調べた結果、FECD 患者では社会生活の QOL は比較的保たれていたが、見え方の質は低かった。羞明調査では、FECD 患者では昼間や屋内に比べて夜間羞明が強く、また重症化すると前方散乱が増加して羞明および視機能低下を引き起こすと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Oie Y**, Komoto S, Kawasaki R. Systematic review of clinical research on regenerative medicine for the cornea. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Mar;65(2):169-183. doi: 10.1007/s10384-021-00821-z. Epub 2021 Feb 16.
2. Yasukura Y, **Oie Y**, Kawasaki R, Maeda N, Jhanji V, Nishida K. New severity grading system for Fuchs endothelial corneal dystrophy using anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2020 Nov 30. doi: 10.1111/aos.14690. Online ahead of print.
3. **Oie Y**, Yasukura Y, Nishida N, Koh S, Kawasaki R, Maeda N, Jhanji V, Nishida K. Fourier Analysis on Regular and Irregular Astigmatism of Anterior and Posterior Corneal Surfaces in

Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2021 Mar;223:33-41. doi: 10.1016/j.ajo.2020.09.045. Epub 2020 Oct 8.

4. Baba K, Sasaki K, Morita M, Tanaka T, Teranishi Y, Ogasawara T, **Oie Y**, Kusumi I, Inoie M, Hata KI, Quantock AJ, Kino-Oka M, Nishida K. Cell jamming, stratification and p63 expression in cultivated human corneal epithelial cell sheets. *Sci Rep.* 2020 Jun 9;10(1):9282. doi: 10.1038/s41598-020-64394-6.
5. Komoto S, **Oie Y**, Kawasaki S, Kawasaki R, Nishida N, Soma T, Koh S, Maruyama K, Usui S, Matsushita K, Tsujikawa M, Maeda N, Nishida K. Quantitative Analysis of the Association Between Follow-Up Duration and Severity of Limbal Stem Cell Deficiency or Visual Acuity in Aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Jun 3;61(6):57. doi: 10.1167/iovs.61.6.57.
6. Watanabe S, **Oie Y**, Miki A, Soma T, Koh S, Kawasaki S, Tsujikawa M, Jhanji V, Nishida K. Correlation Between Angle Parameters and Central Corneal Thickness in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea.* 2020 May;39(5):540-545. doi: 10.1097/ICO.0000000000002220.

2. 学会発表

1. **大家義則**、杉田征一郎、島崎潤、中澤徹、白石敦、小笠原隆広、井家益和、西田幸二、角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養角膜上皮の多施設共同治験、角膜カンファレンス 2021, 2021/2/11, 国内, 口頭
2. 小藤良太、**大家義則**、西田希、辻川元一、中森雅之、西田幸二、フックス角膜内皮ジストロフィ患者の TCF4 遺伝子における CTG リピート伸長解析、角膜カンファレンス 2021, 2021/2/11, 国内, 口頭
3. 山田桂子、**大家義則**、西田希、小林礼子、相馬剛至、高静花、川崎良、前田直之、辻川元一、西田幸二、フックス角膜内皮ジストロフィ患者における NEI VFQ25 を用いた視機能調査、角膜カンファレンス 2021, 2021/2/13, 国内, 口頭
4. **大家義則**、杉田征一郎、島崎潤、中澤徹、白石敦、小笠原隆広、井家益和、西田幸二、角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養角膜上皮細胞シート移植の多施設共同治験、第 20 回日本再生医療学会総会 一般講演 ウェブ開催, 口頭
5. **大家義則**、西田幸二、培養角膜上皮細胞を用いた角膜上皮の再生医療,

第 20 回日本再生医療学会総会 シンポジウム, ウェブ開催, 口頭

6. **大家義則**、西田幸二、自家培養角膜上皮細胞シート移植—再生医療製品ネピックの実用化、第 44 回日本眼科手術学会学術総会 総会長企画 5 「幹細胞疲弊眼に対する眼表面再建術、現在の選択肢」, 2021/1/30, 国内, 口頭
7. **大家義則**、角膜上皮疾患治療の進歩 第 72 回専門医制度講習会 サインの進歩シリーズ④角膜治療の進歩 第 74 回日本臨床眼科学会, ウェブ開催, 国内, 口頭
8. **大家義則**、前田鈴香、西田希、阿曾沼早苗、藤元智穂美、渡辺敦士、川崎良、前田直之、西田幸二、フックス角膜内皮ジストロフィ患者における羞明の解析、第 124 回日本眼科学会総会 一般講演, 2020/4/17, 国内, 口頭

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