

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

先天性遺伝性網膜疾患の診断法に関する研究

研究分担者 寺崎 浩子 名古屋大学 未来社会創造機構 特任教授

研究要旨：本年度では、全体の指針に従い乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査、未熟児網膜症診療ガイドラインの日本眼科学会雑誌への掲載、ホームページ作成等の作業を分担した。研究分担者では特に、先天性遺伝性網膜疾患の診断法、遺伝型と臨床経過、地域差、網膜変性における網膜の基本的病態生理と形態について、multimodal なアプローチで研究を行った。

A. 研究目的

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の正確で、効率よい、普遍的な診断の確立

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院を受診した患者眼科を対象あるいは主に先天性遺伝性網膜疾患を登録している研究グループ Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group や網膜剥離（遺伝性硝子体変性を含む）などを登録している Japan-Retinal Detachment Registry Group との共同研究として、遺伝学的情報と臨床所見との関係の研究に参加するとともに、電気生理学的診断、レーザースペックルフローグラフィや光干渉断層計（OCT）、OCT 血管撮影をはじめ最新の画像診断を用いて詳細な臨床所見を捉え、さらには AI を用いた診断法などにも方向性を向けた。

C. 研究結果

先天性網膜変性疾患の原因遺伝子と画像診断情報は関係があり、80%において AI で予測可能である。また、網膜色素変性では、眼球形態がより急峻な後極部のカーブを描くことがわかり、新たな臨床的特徴である。本邦を 4 区画に分けた研究では遺伝型に地域差が認められた。

（その他）

日本眼科学会理事長として、日本眼科学会会員に対し、全国調査への協力の依頼を行い、研究班ホームページ作成に寄与した。

また乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす未熟児網膜症に対する新たな治療法として、抗 VEGF 療法に関し、関連学会である日本眼科学会、日本網膜硝子体学、日本小児眼科学会、日本眼科医会

と連携して手引きを作成し、重症網膜症に対する治療の標準化を図った（論文発表 22. 寺崎浩子、東範行、北岡隆、日下俊次、近藤寛之、仁科幸子、盛隆興、山田昌和、吉富健志. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き. 日眼会誌 124(12): 1013-1019, 2020.)。

D. 考察

AI は将来の診断法として考える方法である。今回捉えられた新たな臨床的特徴は、特記すべきものである。先天性硝子体変性による網膜剥離も小児の重要な失明原因であり、予防措置の講じうる疾患であるため、スポットライトを当てる価値がある。未熟児網膜症に対する抗 VEGF 薬のさらなるデータ集積が必要である。遺伝型と地域差について考慮する必要がある。

E. 結論

上記考察をもとに次年度には、診断方法の普遍化について、また、全国調査の結果と照らし合わせて重点を選択する。

F. 研究発表

- 論文発表
- 1 Fujinami-Yokokawa Y, Ninomiya H, Liu X, Yang L, Pontikos N, Yoshitake K, Iwata T, Sato Y, Hashimoto T, Tsunoda K, Miyata H, Fujinami K; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group. Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques. Br J Ophthalmol. 2021 Apr 20;bjophthalmol-2020-318544. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318544.

- 2 Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, Yoshimura M, Fujiwara K, Akiyama M, Momozawa Y, Ueno S, Terasaki H, Oishi A, Miyata M, Ikeda H, Tsujikawa A, Mizobuchi K, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Park JY, Han J, Kim M, Lee CS, Kim SJ, Park TK, Joo K, Woo SJ, Ikeda Y, Sonoda KH. Genotype and long-term clinical course of Bietti crystalline dystrophy in Korean and Japanese patients. *Ophthalmol Retina*. 2021 Feb 23:S2468-6530(21)00063-4. doi: 10.1016/j.oret.2021.02.009.
- 3 Ueno Y, Iwase T, Goto K, Tomita R, Ra E, Yamamoto K, Terasaki H. Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2021 Feb 25;11(1):4653. doi: 10.1038/s41598-021-84067-2.
- 4 Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Komori S, Gao D, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH. Regional differences in genes and variants causing retinitis pigmentosa in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):338-343. doi: 10.1007/s10384-021-00824-w. Epub 2021 Feb 25.
- 5 Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, Terasaki H. Three cases of brolocizumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Mar;65(2):199-207. doi: 10.1007/s10384-021-00818-8. Epub 2021 Feb 5.
- 6 Kaneko H, Hirata N, Shimizu H, Kataoka K, Nonobe N, Mokuno K, Terasaki H. Effect of internal limiting membrane peeling on visual field sensitivity in eyes with epiretinal membrane accompanied by glaucoma with hemifield defect and myopia. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):380-387. doi: 10.1007/s10384-021-00817-9. Epub 2021 Feb 3.
- 7 Fukuda S, Varshney A, Fowler BJ, Wang SB, Narendran S, Ambati K, Yasuma T, Magagnoli J, Leung H, Hirahara S, Nagasaka Y, Yasuma R, Apicella I, Pereira F, Makin RD, Magner E, Liu X, Sun J, Wang M, Baker K, Marion KM, Huang X, Baghdasaryan E, Ambati M, Ambati VL, Pandey A, Pandya L, Cummings T, Banerjee D, Huang P, Yerramothu P, Tolstonog GV, Held U, Erwin JA, Paquola ACM, Herdy JR, Ogura Y, Terasaki H, Oshika T, Darwish S, Singh RK, Mozaffari S, Bhattarai D, Kim KB, Hardin JW, Bennett CL, Hinton DR, Hanson TE, Röver C, Parang K, Kerur N, Liu J, Werner BC, Sutton SS, Sadda SR, Schumann GG, Gelfand BD, Gage FH, Ambati J. Cytoplasmic synthesis of endogenous *Alu* complementary DNA via reverse transcription and implications in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6):e2022751118. doi: 10.1073/pnas.2022751118
- 8 Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, Fujita K, Akiyama M, Kamatani T, Koyanagi Y, Sato K, Takigawa T, Ueno S, Tsugita M, Kunikata H, Cisarova K, Nishino J, Murakami A, Abe T, Momozawa Y, Terasaki H, Wada Y, Sonoda KH, Rivolta C, Tsunoda T, Tsujikawa M, Ikeda Y, Nakazawa T. A hypomorphic variant in *EYS* detected by genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa. *Commun Biol*. 2021 Jan 29;4(1):140. doi: 10.1038/s42003-021-01662-9. PMID: 33514863
- 9 Kawano S, Imai T, Sakamoto T; Japan-Retinal Detachment Registry Group. Scleral buckling versus pars plana vitrectomy in simple phakic macula-on retinal detachment: a propensity score-matched, registry-based study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jan 29:bjophthalmol-2020-318451. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318451. Online ahead of print. PMID: 33514527
- 10 Funahashi S, Ito Y, Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Taki Y, Terasaki H. Spontaneous closure of macular hole after vitrectomy for myopic retinoschisis with foveal detachment. *Retin Cases Brief Rep*. 2021 Jan 18. doi: 10.1097/ICB.0000000000001130. Online ahead of print. PMID: 33492077
- 11 Iwase T, Tomita R, Ra E, Iwase C, Terasaki H. Investigation of causative factors for unusual shape of macula in eyes with macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):363-371. doi: 10.1007/s10384-020-00810-8. Epub 2021 Jan 10.
- 12 Tsunekawa Y, Kataoka K, Asai K, Ito Y, Terasaki H. Four-year outcome of aflibercept administration using a treat-and-extend regimen in eyes with recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Jan;65(1):69-76. doi: 10.1007/s10384-020-00783-8. Epub 2020 Nov 7.
- 13 Takeuchi J, Kataoka K, Shimizu H, Tomita R, Kominami T, Ushida H, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H. Intraoperative and postoperative monitoring of autologous neurosensory retinal flap transplantation for a refractory macular holed associated with high myopia. *Retina*. 2021 May 1;41(5):921-930. doi: 10.1097/IAE.00000000000003000
- 14 Shimizu H, Yamada K, Suzumura A, Kataoka K, Takayama K, Sugimoto M, Terasaki H, Kaneko H. Caveolin-1 promotes cellular senescence in exchange for blocking subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol*

- Vis Sci. 2020 Sep 1;61(11):21. doi: 10.1167/iovs.61.11.21.
- 15 Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Arno G, Pontikos N, Kameya S, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshiake K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium Study Group. RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Sep;184(3):675-693. doi: 10.1002/ajmg.c.31830. Epub 2020 Sep 1.
- 16 Momota A, Iwase T, Akahori T, Goto K, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Association between displacement and thickness of macula after vitrectomy in eyes with epiretinal membrane. *Sci Rep.* 2020 Aug 6;10(1):13227. doi: 10.1038/s41598-020-70197-6.
- 17 Koyanagi Y, Ueno S, Ito Y, Kominami T, Komori S, Akiyama M, Murakami Y, Ikeda Y, Sonoda KH, Terasaki H. Relationship between macular curvature and common causative genes of retinitis pigmentosa in Japanese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Aug 3;61(10):6. doi: 10.1167/iovs.61.10.6.
- 18 Ueno S, Koyanagi Y, Kominami T, Ito Y, Kawano K, Nishiguchi KM, Rivolta C, Nakazawa T, Sonoda KH, Terasaki H. Clinical characteristics and high resolution retinal imaging of retinitis pigmentosa caused by RP1 gene variants. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Sep;64(5):485-496. doi: 10.1007/s10384-020-00752-1. Epub 2020 Jul 6.
- 19 Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and genetic characteristics of 18 patients from 13 Japanese families with CRX-associated retinal disorder: Identification of genotype-phenotype association. *Sci Rep.* 2020 Jun 12;10(1):9531. doi: 10.1038/s41598-020-65737-z.
- 20 Tomita R, Iwase T, Ueno Y, Goto K, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Differences in blood flow between superior and inferior retinal hemispheres. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 May 11;61(5):27. doi: 10.1167/iovs.61.5.27.
- 21 Fujita A, Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Horiguchi E, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H. Diagnostic characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy based on B-scan swept-source optical coherence tomograph angiography and its interrater agreement compared with indocyanine green angiography. *Retina.* 2020 Dec;40(12):2296-2303. doi: 10.1097/IAE.0000000000002760.
- 22 寺崎浩子、東範行、北岡隆、日下俊次、近藤寛之、仁科幸子、盛隆興、山田昌和、吉富健志. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き. *日眼会誌* 124(12): 1013-1019, 2020.
2. 学会発表
日本学術会議感覚器分科会委員長として視覚・聴覚障害者に対する感覚代行についての市民公開講座をオーガナイズした。
- 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

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

難治性小児眼疾患症例の遺伝学的診断に関する研究

研究分担者 堀田喜裕（国立大学法人浜松医科大学眼科学講座・教授）
研究協力者 細野克博（国立大学法人浜松医科大学眼科学講座・助教）

研究要旨：

目的 本研究では網膜ジストロフィーを発症した多発奇形症候群の患児に対して全エクソーム解析による遺伝子解析を行ったので報告する。

症例 症例は8歳男児。視力低下と夜盲の精査を目的に来院した。家族歴はなく近親婚もない。全身所見として顔面非対称、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た。眼所見として両瞼裂狭小、涙道閉塞、左眼瞼デルモイド、右 Duane 症候群、両軽度白内障を認め、眼底には黄斑部を含む網膜変性を認めた。本症例および両親に対して遺伝子解析を行った結果、*CDK9* に新規の複合ヘテロ接合性変異[c.862G>A.p.(A288T)、c.907C>T.p.(R303C)]を同定した。

考察 *CDK9* 異常により多彩な眼先天異常に加えて進行性の網膜ジストロフィーを呈する症例を経験した。近年、チャージ症候群類似の多発奇形を呈する血縁関係のない4家系から *CDK9* の p.(R225C) のホモ接合性変異が同定されている。既報告の *CDK9* 異常による症例と本研究から得られた遺伝情報と臨床情報から、*CDK9* は網膜ジストロフィーを伴うチャージ症候群類似の新しい多発奇形症候群の原因遺伝子として寄与する可能性が高い。

A. 研究目的

重篤な視覚障害をきたす疾患の90%は0歳で発症し、その半数以上は先天素因に起因する。特にLeber先天盲、中隔視神経形成異常症、黄斑ジストロフィー、前眼部形成不全、無虹彩症、チャージ症候群など眼症状を初発とする先天異常症候群をもつ乳幼児では、視覚情報の欠如が心身の発達にも重大な影響を及ぼし、生涯にわたり社会生活に支障をきたす。

本研究は乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病を対象として早期の正確な発見と確実な鑑別診断（遺伝学的診断と臨床診断）の為に診療ガイドラインの作成を目指す。本年度は難治性小児眼疾患症例に対して次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子変異解析を実施した。

B. 研究方法

(1) 症例

症例は8歳男児。視力低下と夜盲の精査を目的に来院した。家族歴はなく近親婚もない。全身所見として顔面非対称、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た。眼所見として両瞼裂狭小、涙道閉塞、左眼瞼デルモイド、右 Duane 症候群、両軽度白内障を認め、眼底には黄斑部を含む

網膜変性を認めた。国立成育医療研究センター眼科外来で倫理規定に基づき、両親に遺伝子検査について十分な説明を行い、書面上でインフォームドコンセントを取得の上、患児と両親から採血を行い、DNAを精製した。

(2) NGSを用いた遺伝子解析

使用機器は、浜松医科大学の先進機器共用推進部の次世代シーケンサーNextSeq 500 (イルミナ社)を使用した。サンプルライブラリーの作成は、SureSelect Human All Exon V6 kit(アジレント社)を使用した。NextSeq500用のシーケンス試薬はNextSeq 500/550 High Output Kit v2 300 cycle (イルミナ社)を使用した。

(3) 変異の抽出法

NGSより出力された大量のシーケンスデータは専用の解析パイプラインを用いて解析した¹⁾。

(4) 疾患原因変異の判定

原因変異を同定できた検体はサンガー法を用いて確認実験を行った。その後、家族検体を利用して分離解析を実施した。得られた変異が極めて稀な変異かどうか評価する為に、健常人中

に検出される該当変異の頻度を下記4種類のデータベースを用いて評価した。

1. 収集済み健常コントロールでの218人のin-house データベース、2. Genome Aggregation データベース (gnomAD; <https://gnomad.broadinstitute.org/>)、3. Human Genetic Variation データベース (HGVD; <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>)、4. Integrative Japanese Genome Variation データベース (4.7KJPN; <https://ijgvd.megabank.tohoku.ac.jp/>)。

既報告の疾患原因変異はHuman Gene Mutation データベース (HGMD; <https://portal.biobase-international.com/cgi-bin/portal/login.cgi>)を用いて評価した。

スプライス変異は、スプライス部位予測ソフトを用いてドナー/アクセプターサイトの影響を評価した。

新規のミスセンス変異下記4種類のソフトウェアを用いた*in silico*解析を行いアミノ酸置換による病原性を評価した。、1. SIFT (http://sift.jcvi.org/www/SIFT_seq_submit2.html)、2. PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、3. Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>)、4. CADD (<http://cadd.gs.washington.edu/>)

(倫理面への配慮)

当該研究に関する遺伝子及び末梢血の収集にあたり、成育医療研究センター、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会(承認番号686、14-040)の承認を受けている。末梢血は、同意を得た患者または保護者より提供を受けた。採血前に本研究の研究内容、協力の任意性と撤回の自由、研究計画書等の開示、個人情報保護、提供者の利益および不利益、解析結果の通知、研究成果の公表、研究終了後の試料等の取扱いの方針、知的財産権、費用、遺伝カウンセリング等について詳しく説明し、インフォームドコンセントを書面で得られたもののみを対象とした。本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)及び、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して行った。

C. 研究結果

本症例および両親に対し、全エクソーム解析を行った結果、チャージ症候群の既報の原因遺伝子 *CDH7* からは変異は検出されなかったが、*CDK9* に複合ヘテロ接合性変異 [c.862G>A, p.(A288T)、c.907C>T, p.(R303C)] を同定した。本研究で検出し

た *CDK9* の2つの変異はHGMDには登録のない新規変異であった。分離解析により c.907C>T は父由来、c.862G>A は母由来である事がわかった。また、得られた変異(A288T, R303C)のキナーゼ活性を評価した。結果、両変異は野生型よりもキナーゼ活性が低下している事がわかった (Ishitani T から共同研究)。

D. 考察

本症例から *CDK9* の新規の複合ヘテロ接合性変異 [p.(A288T)、 p.(R303C)] を同定した。近年、チャージ症候群類似の多発奇形を呈する血縁関係のない4家系から *CDK9* の p.(R225C) のホモ接合性変異が同定されているが^{2,3)}、本症例の表現型は p.(R225C) を有するチャージ症候群類似の患児の臨床像と共通している点が多い事もわかった。

CDK9 異常とチャージ症候群類似の臨床像の関連は不明であるが、*CDK9* のホモ接合性変異または複合ヘテロ接合性変異を有する血縁関係のない本症例を含む5家系の患児全てがチャージ症候群類似の臨床像を呈していた。

E. 結論

CDK9 異常により多彩な眼先天異常に加えて進行性の網膜ジストロフィーを呈する症例を経験した。既報告の *CDK9* 異常による症例と本研究から得られた遺伝情報と臨床情報から、*CDK9* は網膜ジストロフィーを伴うチャージ症候群類似の新しい多発奇形症候群の原因遺伝子として寄与する可能性が高いと評価した。

参考文献

- 1) Hayashi T et al., Long-term observation of a Japanese mucopolysaccharidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A*. 2020;182:1500–5.
- 2) Shaheen R et al. Accelerating matchmaking of novel dysmorphology syndromes through clinical and genomic characterization of a large cohort. *Genet Med*. 2016;18:686–95.
- 3) Maddirevula S et al. Autozygome and high throughput confirmation of disease genes candidacy. *Genet Med*. 2019;21:736–42.

F. 研究発表

1. 論文発表
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

g the CHARGE syndrome. J.Hum.Genet. 2021. In press, <https://doi.org/10.1038/s10038-021-00909-x>

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 学会発表

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多発奇形症候群の1例. 第45回日本小児眼科学会 2020年7月3日-16日

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

研究課題名：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
支援体制の全国ネットワーク、日本ロービジョン学会への連携、
視神経・中枢の評価、新規治療法に関する研究

研究分担者 不二門尚 (大阪大学大学院生命機能研究科・特任教授)
研究協力者 佐藤 茂 (大阪大学大学院医学系研究科・保健学専攻・准教授)
研究協力者 中野泰志 (慶応大学経済学部・教授)

研究要旨：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたした視覚障害児に対する教育支援の現状を、日本ロービジョン学会と連携して文献学的に検討した。教育支援の体制は、都府県ごとに異なっているが、盲学校が核になって、相談会を定期的に行ったり、巡回して啓蒙する方法をとる場合が多かった。対象となる視覚障害児の年齢は6歳未満が多く、疾患としては、未熟児網膜症、黄斑変性、先天白内障などで、視力は0から1.2に分布していた。支援の方法は、日常生活に近い状況での眼の使い方、補助具の使い方の指導などが中心であった。医療従事者と教育関係者の早期の連携、介入が、視覚障害児の発達に有効であることが教育関係の立場から強調されていた。RPGRIP1 遺伝子の新規変異によるレーバー先天盲(LCA)に対する長期経過を追った兄弟例の視力経過を検討した。一般にLCAは、発症、進行が早い、報告した2例では進行が比較的緩徐で、成人になるまで社会的活動度が保たれていた。遺伝子治療を将来的に考える場合、治療可能な Window が長いLCAも存在することを考慮すべきことが示唆された。

A. 研究目的

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病に対して、日本ロービジョン学会と連携し、支援体制のネットワークの調査を行うこと、および遺伝子治療や人工網膜、再生医療などの新規の治療を将来的に行う上での予備調査として、遺伝子検査を行った、視覚障害児の長期経過を検討すること。

B. 研究方法

1. 視覚障害児に対する教育支援の現状の文献学的調査。

日本ロービジョン学会で、教育関係を担当している慶応大学の中野先生の協力を得て、これまでに発表された視覚障害児に対する教育支援の報告を調査した。

2. 遺伝子検査を行った視覚障害児の長期経過

大阪大学医学部附属病院で、長期に経過観察した視覚障害児に対して、遺伝子検査を行い、遺伝子変異の型と視機能低下の経過に関して検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査に関しては、以下の倫理委員会の承認

を得て行った。

承認施設：大阪大学医学系研究科眼科学、
委員会名：大阪大学研究倫理審査委員会
承認番号 719-4

承認日：令和2年11月18日

C. 研究結果

1. 視覚障害児に対する教育支援の現状の文献学的調査

ロービジョンケアは、医学的管理、視機能評価、補助具の処方、関連情報の提供からなるが、成人のロービジョンと異なり、発達期にある小児におけるロービジョンケアは、視覚感受性期での視覚発達を促進する必要があるのみならず、見にくさからくる二次的発達の遅延の予防の観点も必要となる。従って、学校教育との連携が重要となる。

そこで、日本ロービジョン学会の評議員で、視覚障害児の学校教育を専門としている中野泰志教授より紹介された、教育関係の文献20報(1996年～2010年)について検討した。

教育支援の体制は、都府県ごとに異なっているが、盲学校が核になって、相談会を定期的に行ったり、巡回して啓蒙する方法をとる場合が多かった。大学のロービジョン外来に、学校関係者が参

加するスタイルの連携の報告もあった。

対象となる視覚障害児の年齢は6歳未満が多く、疾患としては、未熟児網膜症、黄斑変性、先天白内障などで、視力は0から1.2(視野狭窄や、中枢性の障害)に分布していた。支援の方法は、日常生活に近い状況での眼の使い方、補助具の使い方などが中心であった。

2. 視覚障害児の長期経過

RPGRIP1 遺伝子の新規変異によるレーバー先天盲(LCA)に対する長期経過を追った兄弟例の視力経過を報告した。一般にLCAは、発症、進行が早い、報告した2例では進行が比較的緩徐で、成人になるまで社会的活動度が保たれていた。遺伝子治療を将来的に考える場合、治療可能なWindowが長いLCAも存在することを考慮すべきことが示唆された。

D. 考察

視覚障害児に対するロービジョンケアは、視覚発達期にあるので、早期の介入が必要になる。先天白内障など早期治療が可能な疾患は、早期発見早期治療を行い、未熟児網膜症のように、治療しても視覚が不十分な場合は、補助具を早期に導入することなどにより、日常生活のQOLが向上する可能性がある。

また、現時点では治療の対象とならない遺伝性網膜疾患に対しては遺伝子診断が可能になりつつあり、予後予測や将来的に遺伝子治療の可能性が示されつつある。当該グループも、LCA進行が比較的緩徐で、成人になるまで社会的活動度が保たれていた兄弟例を報告したが、今後データベース化することにより、遺伝子変異に応じて介入の時期を予測することができる可能性がある。

E. 結論

・視覚障害児に対する教育支援の現状の文献学的調査では、教育支援の体制は、都府県ごとに異なっているが、盲学校が核になって相談会を定期的に行ったり、巡回して啓蒙する方法をとる場合が多かった。医療従事者と教育関係者の早期の連携、介入が、視覚障害児の発達に有効であることが示唆された。

・遺伝性網膜疾患に対する、遺伝子診断が普及しつつあり、今後予後予測や介入のタイミングを決める一助になる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ayton LN, Barnes N, Dagnelie G, Fujikado T,

Goetz G, Hornig R, Jones BW, Muqit MMK, Rathbun DL, Stingl K, Weiland JD, Petoe MA. An update on retinal prostheses. Clin Neurophysiol. 2020 Jun;131(6):1383-1398.

Hirota M, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T. Binocular Coordination during Smartphone Reading in Esophoric Patients. J Binocul Vis Ocul Motil. 2020 Jan-Mar;70(1):15-20.

Shigeru Sato, Takeshi Morimoto, Sayaka Tanaka, Kikuko Hotta, Takashi Fujikado, Motokazu Tsujikawa, Kohji Nishida. Novel mutation identified in Leber congenital amaurosis - a case report. BMC Ophthalmol. 2020 Jul 31;20(1):313.

Rumi Kawashima, Kenji Matsushita, Noriyasu Hashida, Kazuki Kuniyoshi, Takashi Fujikado, Kohji Nishida. Complete Visual Recovery From Severe Outer Retinitis After Tonsillitis. J Neuroophthalmol. 2020 Sep 11.

Hiroshi Horiguchi, Eiji Suzuki, Hiroyuki Kubo, Takashi Fujikado, Sanae Asonuma, Chihomi Fujimoto, Muneto Tatsumoto, Takeo Fukuchi, Yuta Sakaue, Mika Ichimura, Yasuo Kurimoto, Midori Yamamoto, Satoshi Nakadomari. Efficient measurements for the dynamic range of human lightness perception. Jpn J Ophthalmol. 2021 Jan 9.

Osamu Hieda, Takahiro Hiraoka, Takashi Fujikado, Satoshi Ishiko, Satoshi Hasebe, Hidemasa Torii, Hiroshi Takahashi, Yo Nakamura, Chie Sotozono, Tetsuro Oshika, Takeshi Morimoto, Kohji Nishida, Noriko Nishikawa, Young-Seok Song, Tomoki Tokutake, Yasuyo Nishi, Yuta Shigeno, Toshihide Kurihara, Kazuno Negishi, Kazuo Tsubota, Masafumi Ono, Tomoko Nakai, Donald Tan, Shiro Tanaka, Shigeru Kinoshita, the ATOM-J, Study Group. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. Jpn J Ophthalmol. 2021 Feb 14.

2. 学会発表

両眼視機能に興味を持って35年
不二門尚 第76回日本弱視斜視学会

人工網膜による視覚再建
不二門尚 第21回日本ロービジョン学会シンポジウム 視覚再建の近未来

視力：測定法 表示法
不二門尚 第74回日本臨床眼科学会シンポジウム

ム視力・視覚生理

特になし。

網膜色素変性に対する治療の展望：人工網膜を
中心に

不二門尚 第2回沖縄眼科臨床懇話会

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

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

家族性滲出性硝子体網膜症の網膜剥離に関する研究

研究分担者 東 範行 国立成育医療研究センター眼科・診療部長/視覚科学研究室・室長

研究要旨：家族性滲出性硝子体網膜症の中で、網膜剥離を起こす重症型 37 例を集積し、詳細な臨床像を検討した。網膜剥離は男性に圧倒的に多く、大部分で網膜血管成長先端部に原因裂孔が存在していた。この部位における網膜硝子体接着が起因と推測される。

A. 研究目的

視覚器にはさまざまな先天形成異常があり、他の臓器と比べてその種類は膨大である。これは、視覚器が角膜、虹彩、水晶体、硝子体、網膜、脈絡膜、強膜、視神経などの組織から構成されているからである。稀少疾患であるため、病像を含めた臨床データの集積も少ない。国立成育医療研究センターは先天性視覚異常症の症例集積は全国で随一であり、家族性滲出性硝子体網膜症もこれに含まれる。本年度は、家族性滲出性硝子体網膜症の網膜剥離を検討した。

B. 研究方法

家族性滲出性硝子体網膜症において裂孔原性網膜剥離を起こす症例を集積し、詳細な眼科検査を行った。臨床データとして、眼底写真、蛍光眼底造影、光干渉断層計を行い、網膜剥離の原因を検討した。

（倫理面への配慮）

国立成育医療研究センターの倫理委員会に申請し、承認を得た。（受付番号 518 平成 24 年 8 月承認）

C. 研究結果

37 例を集積した。男性は 30 例、女性は 7 例であり、男性の方が多かった。網膜剥離を起こしたものは 46 眼であり、9 例が両眼性であった。網膜剥離の発症年齢は、3.8～20.9 歳（平均 10.1 歳）であった。網膜剥離の原因は、裂孔 12 眼、萎縮円孔 24 眼、裂孔と萎縮円孔の両者 2 眼、鋸状縁断裂 1 眼、毛様体裂孔 1 眼、不明 6 眼であった。裂孔の大部分は無血管領域と有血管領域の境界にあり(85.7%)、萎縮円孔は境界部(53.8%)と無血管領域(42.3%)に存在した。その一覧を表に示す。

全例に手術を行い、強膜バックリングは 37 眼に行われ、35 眼(94.6%)で治癒した。硝子体手術は 9 眼に行われ、5 眼(55.6%)で治癒した。手術を行った全部の 46 眼では 40 眼が治癒し、87.0%の治癒率であった。

D. 考察

当該年度は家族性滲出性硝子体網膜症について検討した。重篤例として網膜剥離を起こす症例を集積し、詳細な眼科検査を行った。

成長先端部である有血管領域と無血管領域の境界に網膜剥離の原因が存在した。これは、先天性に網膜血管成長先端部において病的血管増殖が起こり、この部位の線維結合組織によって異常な網膜硝子体接着が形成されていた。成長期における眼球の成長、後部硝子体剥離に伴って、網膜裂孔がこの部位に形成されたと考えられる。網膜剥離は圧倒的に男性に多く起こっていた。現在ゲノムを集積中であり、今後は遺伝子解析によって原因遺伝子を同定して、遺伝子型と表現型の関係を明らかにする予定である。

E. 結論

家族性滲出性硝子体網膜症の中で、網膜剥離を起こす重症型 37 例を集積した。臨床像を検討し、今後遺伝子解析を行う予定である。

表 網膜剥離を起こした家族性滲出性硝子体網膜症の症例

Case No	Gender	Onset (year)	R/ L	Pre LPC	OP	Pre PVR	OP	Degrees of RD	Macula	Retinal dragging	Directions	Kinds
1	M	5.4	L	No		PVR		Total		NM	4 (temporal)	tear
2	M	13.3	L	No		No		Partial	off	Dragged	2.5 (temporal)	tear
3	M	13.8	L	No		PVR		Partial	off	Dragged	3.5 (temporal)	tear
4	M	15.5	R	No		No		Total		Dragged	9.5 (temporal)	hole
5	F	12.1	R	LPC		No		Partial	on	Dragged	5 (inferior), 9 (temporal)	holes
6	M	11.0	R	LPC		No		Partial	off	Normal	9, 10 (temporal)	holes
7	M	13.1	R	No		No		Partial	off	Dragged	12 (superior)	hole
8	M	6.7	R	No		No		Total		Normal	8 (temporal)	dialysis
			L	No		No		Total		Normal	unidentified	
9	M	18.8	L	No		No		Partial	on	Normal	2 (temporal)	holes
10	M	11.5	L	No		No		Partial	off	Normal	1 (supero-temporal)	hole
11	M	7.4	R	No		No		Partial	off	Normal	10 (temporal)	hole
12	F	14.8	R	No		No		Partial	off	Dragged	10 (temporal)	holes
13	M	8.4	R	No		No		Partial	off	Dragged	11 (supero-temporal)	hole
			L	No		No		Partial	on	Dragged	11 (supero-nasal)	hole
14	M	11.3	L	No		No		Total		Normal	5 (temporal)	tear
15	M	5.5	R	No		No		Partial	on	Normal	10 (temporal)	hole
			L	LPC		No		Partial	off	Normal	unidentified	
16	F	4.9	L	No		PVR		Total		Normal	unidentified	
17	M	13.3	R	No		No		Partial	on	Normal	1 (supero-nasal)	hole
18	F	14.3	R	LPC		No		Partial	on	Dragged	9, 10 (temporal)	holes
			L	No		No		Partial	on	Dragged	4, 5 (temporal)	holes
19	M	5.3	L	No		No		Partial	off	Normal	3 (temporal)	hole
20	M	13.0	R	No		No		Partial	on	Normal	4 (nasal)	hole
			L	No		No		Partial	off	Normal	3 (temporal)	tear
21	M	6.5	L	No		No		Partial	off	Normal	3 (temporal)	holes
22	M	5.8	R	No		No		Partial	off	Dragged	10.5 (temporal)	hole
23	M	9.2	R	LPC		No		Partial	on	Normal	9 (temporal)	tear
			L	No		No		Partial	on	Normal	2, 3.5 (temporal)	tear, hole
24	M	12.3	L	No		No		Partial	off	Normal	4 (temporal)	tears
25	F	9.5	R	No		No		Partial	off	Normal	10 (temporal)	hole

			L	LPC	No	Partial	off	Normal	3 (temporal)	tear
26	M	4.6	R	No	No	Partial	off	Normal	unidentified	
			L	No	No	Partial	on	Normal	1 (supero-temporal)	hole
27	M	8.8	R	No	No	Partial	off	Normal	unidentified	
28	F	10.7	L	No	No	Partial	on	Dragged	3 (temporal)	holes
29	M	11.9	R	No	No	Partial	off	Normal	9 (temporal)	tear
			L	LPC	No	Partial	off	Normal	1.5, 3, 4 (temporal)	tears
30	M	3.8	L	No	No	Partial	off	Normal	2 (temporal)	hole
31	F	6.5	L	No	PVR	Total		Normal	3 (temporal)	break
32	M	10.9	L	No	No	Partial	off	Dragged	11 (supero-temporal)	tear
33	M	9.9	R	No	No	Total		Normal	9 (temporal)	holes
34	M	9.2	R	No	PVR	Total		Normal	unidentified	
35	M	9.8	L	No	PVR	Total		Dragged	4 (temporal)	tear
36	M	8.2	R	No	No	Total		Normal	10 (temporal), 1 (supero-nasal)	hole, tear
37	M	16.2	L	No	No	Partial	off	dragged	3 (temporal)	hole

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Haque NM, 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. *J Hum Genet.* 2020, DOI 10.1038/s10038-020-00836-3
2. Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, Nishina S, Azuma N. Structure of the retinal margin and presumed mechanism of retinal detachments in choroidal coloboma. *Ophthalmology Retina.* in press 2020
3. Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol.* 2020, DOI 10.1007/s10384-020-00768-7
4. 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 retinal dystrophy with multiple-malformation mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet.* 2021 Feb 27. doi: 10.1038/s10038-021-00909
5. 三井田千春、仁科幸子、石井杏奈、松岡真未、松井孝子、吉田朋世、横井匡、岡前むつみ、大橋智、上條有康、山田和歌奈、相賀直、東範行. 医療機関と教育機関の連携による小児

のロービジョンケア. *眼臨紀* 13 (10): 655-661, 2020.

6. 八木-小川瞳、仁科幸子、横井匡、永井章、阪下和美、中村早希、東範行. ビタミン A 欠乏による眼球乾燥症をきたしたダウン症児の一例. *眼臨紀* 13 (6): 419-423, 2020.

7. 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行: (亜)急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—. *眼臨紀* 13 (1): 42-47, 2020.

8. 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行. Information and communication technology 機器と斜視に関するアンケート調査. *眼臨紀* 13 (1): 34-41, 2020.

9. 中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. *眼臨紀* 13 (2): 105-110, 2020.

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

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

乳幼児期に重篤な視力障害をきたす難病・全身疾患の抽出と全国調査

研究分担者 永井 章 国立成育医療研究センター総合診療科・診療部長

研究要旨：

乳幼児期に重篤な視力障害をきたす難病の診療体制の確立を目指す。最初にステップとして、指定難病のうち本研究の対象疾患（眼科疾患4疾患、眼疾患を伴う全身疾患9疾患）および眼科的初発症状を抽出、提示した。また抽出した対象疾患に関して、全国の眼科医療機関に郵送による診療状況の調査を行った（全国調査2020）。以上の活動、調査をもとに、乳幼児期に視覚障害をきたす難病の早期診断、全身疾患の管理について、診療マニュアルを作成して、研究班ホームページへ掲載し、情報発信していく予定である。

<https://www.infant-intractable-eye-disease.com/>

<https://www.infant-intractable-eye-disease.com/disease-list.html>

A. 研究目的

①乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす各疾患の発見・診療・ケアの実態調査、②早期の正確な発見と確実な鑑別診断（臨床診断・遺伝学的診断）のための診療ガイドライン作成を、研究の目的としている。

B. 研究方法

・厚生労働省の指定難病疾患を同省のホームページ（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>）より抽出して、乳児期早期に視力障害をきたす疾患および全身合併症がある疾患を抽出した。

・上記疾患に関して全国の眼科診療科に全国調査2020を行った

全国調査2020の実施概要

対象

全国の医療機関 970 施設の眼科責任者
（日本眼科学会専門医制度研修施設 957 施設＋小児総合医療施設 13 施設）

時期

2020年12月1日～2021年1月31日

方法

書面にて調査票を送付、郵送/FAX/メールで返送

内容

過去3年間（2018年1月から2020年12月）に診断した難病について、眼科に初診した年齢ごとに患者数を記入

ロービジョンケア外来実施の有無

今回抽出した指定難病の初診患者の有無

対象

眼科領域4疾患

レーバー先天盲及び若年発症網膜色素変性症、先天網膜分離症、前眼部形成異常、無虹彩症
眼疾患を伴う全身疾患9疾患

中隔視神経形成異常症、チャージ症候群、ジュベール症候群、アッシュャー症候群、コケイン症候群、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、ステックラー症候群

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報を取りあるかかっていない。尚、本研究には国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

・仁科幸子：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査（国立成育医療研究センター、2020年11月4日、承認番号2020-215）

C. 研究結果

・今回抽出した対象疾患は別表に記載した。
全国調査概要は以下の通り

眼科領域4疾患

レーバー先天盲及び若年発症網膜色素変性症、先天網膜分離症、前眼部形成異常、無虹彩症
眼疾患を伴う全身疾患9疾患

中隔視神経形成異常症、チャージ症候群、ジュベール症候群、アッシュャー症候群、コケイン症候群、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、ステックラー症候群

全国の眼科医療機関（日本眼科学会専門医制度研修施設957施設＋小児総合医療施設13施設）に

調査票を送付して、585施設（60.3%）より回答を得た。

対象疾患13疾患の診断実績（過去3年間の初診）：対象疾患の初診診療ありは 138（23.6%）、また57施設（41.3%）では、診療患者は、5例以上であった。

ビジョンケア外来を実施しているのは、177施設（30.3%）であった。

上記の結果は、令和 2 年度 厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業での本研究班のホームページ (<https://www.infant-intractable-eye-disease.com/>) に掲載を行った。

D. 考察

対象疾患及び診療状況が明確になったことで、今後の本研究の具体的な進捗が期待できる。次年度に対象疾患に関しての一般向け、専門職向けの早期発見、全身管理に指標となる、診療ガイドを示すことが必要である。

E. 結論

次年度、診療体制を確立のために、対象疾患に関して診療マニュアル作成を試み、ホームページに掲載を行っていくための準備を進めた。

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(資料)

乳幼児期の視覚指定難病（リスト）

指定難病：眼疾患

レーバー先天盲・若年発症網膜色素変性症
先天網膜分離症・黄斑ジストロフィー
前眼部形成異常
無虹彩症

指定難病：眼異常をきたす全身疾患

	眼異常
中隔視神経形成異常症	視神経低形成
チャージ症候群	コロボーマなど
ジュベール症候群	網膜色素変性など
アッシャー症候群	網膜色素変性
コケイン症候群	白内障、網膜色素変性
眼皮膚白皮症	黄斑低形成など
スタージウェーバー症候群	緑内障など
ルビンシュタインテイビ症候群	緑内障など
ステックラー症候群	網膜硝子体疾患など