

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に関する調査研究

研究分担者 産業医科大学・医学部・教授 近藤 寛之  
研究協力者 近畿大学・医学部・教授 日下 俊次  
国立成育医療研究センター・眼科診療部長 仁科 幸子  
大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授 川崎 良  
山形大学・大学院医学系研究科・講師 金子 優

研究要旨：研究要旨：家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）は網膜血管の形成不全に起因する遺伝性疾患である。FEVR は遺伝的に多様な疾患であるだけでなく、全身疾患の併発を認める症例がある。類縁疾患と考えられる疾患を含め、診断および治療法の確立には疾患概念に関する再構築が必要であり、臨床像と遺伝学的所見の相関を含めた解析を行った。

A. 研究目的

家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）は網膜血管の形成不全に起因する遺伝性疾患である。重症例では網膜剥離を合併し失明など重度の視機能障害をおこす。遺伝的な多様性があり、複数の原因遺伝子が報告されている。近年は小頭症などの全身疾患を併発する症例が報告され、疾患概念に関する再構築が求められている。そのためには臨床的特徴の再確認とともに遺伝学的検討が不可欠であり、既に作成された「診療の手引き」に続きそれを改訂してガイドラインとすることを目指す。

B. 研究方法

4施設（産業医科大学、近畿大学、慈恵医科大学、福岡大学）をコア施設として、これまで蓄積されたFEVRの症例について、遺伝子診断を行うとともに臨床所見を再評価し、疾患頻度などの疫学的検討を行う。

（倫理面への配慮）

症例の臨床所見の取得と遺伝子解析については各施設にて倫理承認を受けている。

C. 研究結果

258家系のうち家族例127家系(49%)、孤発例131例(51%)であり、発端者の病型は

乳児 160 (62%)、若年・成人 98 (38%) であった。症候性症例もしくは関連疾患が 43 (16%) 含まれていた。全体として遺伝子の変異を 59% の家系に認めた。関連疾患である非遺伝性疾患 (Coats 病、胎生血管遺残) 7 例には遺伝子異常はみられなかった。これらの疾患を除くと全体として 61% に遺伝子異常を認めた。非症候性 (common type) の FEVR のほとんどは Wnt シグナル遺伝子の異常であり、両アレル性の遺伝子異常 (常染色体劣性または 2 遺伝子性) が 20% を占めていた。若年・成人例では Wnt シグナル遺伝子の一塩基多型 (SNP) と見なされるものが多く検出された。

#### D. 考察

遺伝子解析によって我が国の FEVR について遺伝的な特性を含む疾患概念に直結するデータが得られた。FEVR の臨床像は裾野が広く、発端者とは異なり、その家族をはじめとして、無症状で視力が良好な症例が多数存在することもデータとして明らかとなった。FEVR で難病申請を目指すには、重症例以外の症例を適切に区別していく必要がある。この点が他疾患と異なりレジストリ化の障壁となっている。非重症例では遺伝的素因が重症例とは異なるものが含まれることが示唆された。今後は患者数把握については DPC などの大規模データベースの利用も含めて研究を進める。さらに、重症度分類の策定が必要であり、そのためには視力、特に小児の視力について基準策定も検討を要する。全身的疾患併発例では小児科などの他科との連携が必要である。さらに、ガイドラインの策定に関し、管理や治療、リハビリテーションについても研究を進める必要がある。

#### E. 結論

遺伝子解析によって我が国の FEVR について遺伝的な特性を含むデータが得られた。発端者以外の家系内の FEVR 症例を含め、無症状で視力が良好な症例が多数存在することも明らかとなった。疾患の特性に基づいてガイドラインの策定をめざす必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kondo H, et al: Retinal features of family members with familial exudative vitreoretinopathy caused by mutations in KIF11 gene. Transl Vis Sci Technol 10・18・2021

Asano T, et al: Familial exudative vitreoretinopathy with TGFBR2 mutation

without signs of Loeys-Dietz syndrome. Ophthalmic Genet42・637-640・2021

2. 学会発表

近藤他：我が国の家族性滲出性硝子体網膜症 250 家系の遺伝子解析. 2022 年日本眼科学会総会（4/15, 大阪国際会議場）

H. 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