

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 臼井 智彦 国際医療福祉大学成田病院 眼科 主任教授

【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、膠様滴状角膜ジストロフィーのガイドライン作成のため、バックグランドクエスチョンに対するシステマティックレビューを行った。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を行い、さらに希少疾患に対する視機能評価のための準備を行った。

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。

また、Fuchs 角膜内皮変性症については、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 リピ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

今年度は、膠様滴状角膜ジストロフィーのガイドライン作成のため、スコープに記されたバックグランドクエスチョンのうち、「膠様滴状角膜ジストロフィーの緑内障合併率はどのくらいか」に対しシステマティックレビューを行った。

昨年度に引き続き、Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの遺伝子解析を行い、現在も解析中である。

また様々な角膜希少疾患に対する患者 QOV 調査のため、国際医療福祉大学の倫理委員会の審査を行い、許可された。

D. 考察

来年度は膠様滴状角膜ジストロフィーのガイドラインを完成させるため、推奨文を作成し外部評価を受ける予定である。希少疾患であることから我々が担当したバックグラウンドクエスションにおいても高いエビデンスを得ることは困難であったが、患者および医療者にとって少しでも科学的合理性が高いと考えられる診療方法の選択肢となるよう、推奨文作成の作業を行なっていく。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーの遺伝子解析では昨年度、本邦では欧米と異なり *TCF4* の CTG リピート伸長の比率が低いことを確認しており、今後も検討を続ける。

また角膜の様々な希少疾患について、その視機能に関する評価を行なっていく。

E. 結論

膠様滴状角膜ジストロフィーのガイドライン作成のため、バックグラウンドクエスション「膠様滴状角膜ジストロフィーの緑内障合併率はどのくらいか」に対しシステムティックレビューを行った。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィーに関しては、患者の遺伝子解析を実施した。

希少疾患に対する QOV 調査のための倫理審査を終了した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Omoto T, Agata C, Akiyama R, Kitamoto K, Toyono T, Yoshida J, Yamagami S, Usui T, Miyai T. Iridotrabeular and iridocorneal contact changes after cataract surgery and endothelial keratoplasty in bilateral iridoschisis. *Case Rep Ophthalmol* 12: 198-203, 2021
2. Uchida S, Kaji Y, Ui M, Kawashima H, Usui T, Ohira Y. Peripheral ulcerative keratitis associated with large vessel vasculitis. *Cureus* 13: e15767, 2021
3. Dannnoue K, Takagi S, Uemura K, Takei A, Usui T. Characteristics of astigmatism before and 1 month after blepharoptosis surgery in patients with acquired ptosis. *PLoS One* 16: e0258688, 2021
4. Ishii H, Yoshida J, Toyono T, Yamagami S, Usui T, Miyai T. Three-year results of accelerated transepithelial crosslinking (30mW/cm² x 3 min) for keratoconus: a prospective study. *BMJ Open Ophthalm.* 7:e000827, 2022

2. 学会発表

1. 臼井智彦 角膜ジストロフィーに対する遺伝子治療の開発。第 125 回日本眼科学会総会 シンポジウム 16 角膜疾患に対する新たな治療法の開発 2021 年 4 月 9 日 大阪
2. 臼井智彦 TGFBI 角膜ジストロフィーの基礎と臨床 角膜カンファレンス 2022 シンポジウム 1 角膜ジストロ

ファイ研究と治療の最前線 2022年2月
11日 金沢

G. 知的財産権の出願・登録状況

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