

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覚障害をきたす難病の診療体制の確立に関する研究
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、ホームページ改変等の作業を分担し、研究分担者では特に、国民に向けては日本学術会議公開シンポジウムを企画して、コロナ禍における小児の感覚器障害のリスクについて啓発した。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。未熟児網膜症の新生血管病態と VEGF 阻害薬治療のさらなる改良を見据えて眼内血管新生をきたす疾患全般について各種 VEGF 阻害薬と投与方法について考察した。

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と、治療の確立を目指す。

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 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る。**

未熟児網膜症の治療改良を見据えて、眼内血管新生をきたす疾患の病態や治療経過を観察する。

C. 研究結果

未熟児網膜症治療の中心になりつつある VEGF 阻害薬にアンジオテンシン 2 抗体を連結した新薬の効果についてまずは成人疾患での効果を国際治験により検証した。

眼内新生血管は VEGF 阻害薬の定期的投与治療後安定はするが、血管自体は拡大する可能性が考えられた。

遺伝性網膜疾患である網膜色素変性の遺伝子型に地域差があることがわかった。Best 病における脈絡膜新生血管の合併は multimodal な画像診断で明らかになった。

すべて施設の倫理審査の下に研究を行った。動物実験は行っていない。

D. 考察

VEGF 阻害薬の改良により全身への影響が少なく

効果が高い薬剤の未熟児網膜症適応への可能性が示唆された。眼内新生血管発生後の病態を検証することにより未熟児網膜症の新生血管の縮小化のみならず血管の成熟化の観点からの治療の可能性が考えられた。

Best 病における脈絡膜新生血管の合併はまれではなく multimodal な画像診断で早期発見治療が可能である。

E. 結論

眼内血管新生の病態把握はさらなる未熟児網膜症治療に改善をもたらす可能性がある。

遺伝性網膜変性のさらなる遺伝型の整理が必要である。Multimodal な画像診断は遺伝性疾患のマネージメントにおいても重要なツールである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, FerY, Silverman D, Regillo C, Swaminathan B, Vrone PJ, Brittain C, Figueroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V, Lai TYiola F, Cheung CMG, Wong TY; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2022 Jan 21;S0140-6736(22)00010-1. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1. Epub ahead of print. PMID: 35085502.

- 2) Funatsu R, Terasaki H, Sakamoto T; Japan Retinal Detachment Registry study group. Regional and sex differences in retinal detachment surgery: Japan-retinal detachment registry report. *Sci Rep*. 2021 Oct 18;11(1):20611. doi: 10.1038/s41598-021-00186-w. PMID: 34663850; PMCID: PMC8523544.
- 3) Miyagi M, Takeuchi J, Koyanagi Y, Mizobuchi K, Hayashi T, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Ueno S. Clinical findings in eyes with BEST1-related retinopathy complicated by choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Oct 18. doi: 10.1007/s00417-021-05447-y. Epub ahead of print. PMID: 34661736.
- 4) Tomita R, Iwase T, Fukami M, Goto K, Ra E, Terasaki H. Elevated retinal artery vascular resistance determined by novel visualized technique of laser speckle flowgraphy in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep*. 2021 Oct 8;11(1):20034. doi: 10.1038/s41598-021-99572-7. PMID: 34625616; PMCID: PMC8501139.
- 5) Fukuda S, Narendran S, Varshney A, Nagasaka Y, Wang SB, Ambati K, Apicella I, Pereira F, Fowler BJ, Yasuma T, Hirahara S, Yasuma R, Huang P, Yerramothu P, Makin RD, Wang M, Baker KL, Marion KM, Huang X, Baghdasaryan E, Ambati M, Ambati VL, Banerjee D, Bonilha VL, Tolstonog GV, Held U, Ogura Y, Terasaki H, Oshika T, Bhattarai D, Kim KB, Feldman SH, Aguirre JI, Hinton DR, Kerur N, Sadda SR, Schumann GG, Gelfand BD, Ambati J. *Alu* complementary DNA is enriched in atrophic macular degeneration and triggers retinal pigmented epithelium toxicity via cytosolic innate immunity. *Sci Adv*. 2021 Oct;7(40):eabj3658. doi: 10.1126/sciadv.abj3658. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586848; PMCID: PMC8480932.
- 6) Iwase C, Iwase T, Tomita R, Akahori T, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Changes in pulse waveforms in response to intraocular pressure elevation determined by laser speckle flowgraphy in healthy subjects. *BMC Ophthalmol*. 2021 Aug 21;21(1):303. doi: 10.1186/s12886-021-02070-7. PMID: 34416871; PMCID: PMC8379756.
- 7) Kaneko H, Takashi N, Matsunaga M, Ito Y, Takeuchi J, Terasaki H, Yatsuya H, Nishiguchi KM. Seasonal variation in submacular hemorrhages in retinal macroaneurysms and its disappearance in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Dec;259(12):3589-3596. doi: 10.1007/s00417-021-05280-3. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34164725.
- 8) Ito Y, Ito M, Iwase T, Kataoka K, Yamada K, Yasuda S, Ito H, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Taki Y, Yatsuya H, Terasaki H. Prevalence of and factors associated with dilated choroidal vessels beneath the retinal pigment epithelium among the Japanese. *Sci Rep*. 2021 May 28;11(1):11278. doi: 10.1038/s41598-021-90493-z. PMID: 34050210; PMCID: PMC8163873.
- 9) 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 Sep;105(9):1272-1279. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318544. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879469; PMCID: PMC8380883.
- 10) Ito H, Ito Y, Kataoka K, Ueno S, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Kaneko H, Iwase T, Terasaki H. Erratum to Association Between Retinal Layer Thickness and Perfusion Status in Extramacular Areas in Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2020; 215:25-36. *Am J Ophthalmol*. 2021 Apr 13:S0002-9394(20)30675-9. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.017. Epub ahead of print. Erratum for: *Am J Ophthalmol*. 2020 Jul;215:25-36. PMID: 33863499.
- 11) 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 Dec;5(12):1269-1279. doi: 10.1016/j.oret.2021.02.009. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33636399.
- 12) 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. PMID: 33633255; PMCID: PMC7907275.
- 13) 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. PMID: 33629268.
- 14) 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. PMID: 33543352.
- 15) 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. PMID: 33534007.
- 16) 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. PMID: 33526699; PMCID: PMC8017980.
- 17) 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; PMCID: PMC7846782.
- 18) 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. Epub ahead of print. PMID: 33514527.
- 19) 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. Epub ahead of print. PMID: 33492077.

20) 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. PMID: 33423136.

21) 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. PMID: 33159611.

22) 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 hole associated with high myopia. Retina. 2021 May 1;41(5):921-930. doi: 10.1097/IAE.0000000000003000. PMID: 33079787.

2. 学会発表

- 1) Terasaki H. OCT angiography in the different types of AMD. Asia Pacific Retinal Imaging Society Meeting. June 25(25-26), 2021 (WEB)
- 2) Terasaki H. Keynote Lecture. Challenges in the treatment for severe retinopathy of prematurity. Am Pediatric Retina Course. Sep 18(18-19), 2021(WEB)
- 3) Terasaki H. Matsuyama Award Lecture. Challenges in the management for macular vascular disorders. 第2回国際眼循環学会・第37回日本眼循環学会 合同開催 2021年9月25日 (24-26)
- 4) Terasaki H. Innovation and Controversies in Surgical Retina Is Intraoperative OCT A Necessity for VR Surgery? Asia-Pacific Vitreoretinal Society Meeting Symposium 6 Dec 11 (11-12), 2021 (WEB)
- 5) Terasaki H. Macular surgery: Not for the Faint of Heart Panel discussion. Feb 27, 2021(WEB)

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