

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
遺伝性網膜疾患における臨床像の集積と遺伝子解析及び合併症の検討

研究分担者 東 範行 国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部眼科・診療顧問

研究要旨：Leber 先天黒内障について検討した。56 症例を集積し、詳細な臨床像を検討した。いずれも網膜電図は低値あるいは消失を示し、光干渉断層像は視細胞を中心とする網膜外層の異常を示した。すべての臨床像の詳細なリストを作成した。ゲノムを採取し、ターゲットシーケンス解析に加えてエクソーム解析を開始し、既に約半数の原因遺伝子を同定した。眼底の臨床像、遺伝子変異から、今後このような先天網膜変性の再分類を行う事ができる可能性がある。一方、長期経過観察中に 56 中 6 例にコーツ病様の血管病変が合併した。進行例では光凝固・硝子体手術治療を行っても予後不良で急激な視力低下を招いた。遺伝子型と表現型（合併症）の関連は見出されない。保有視機能を維持するため、眼合併症に対する管理が課題となる。

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。

本分担研究では、遺伝性網膜疾患のうち乳幼児期に起こる主要な疾患である Leber 先天黒内障を取り上げ、症例の登録を行い、予後を含めた臨床データを集積するとともに、遺伝子解析を行った。長期経過観察例の合併症についても検討を加えた。

B. 研究方法

Leber 先天黒内障の 56 症例を集積し、全身麻酔下で網膜電図による網膜機能、光干渉断層計や蛍光眼底造影による網膜構造の詳細な検査を行った。網膜電図は国際電気生理学会のプロトコールに従い、錐体、杆体、錐体杆体 combine、30Hz フリッカー、on-off 反応、黄斑局所反応を検出した。さらに、遺伝子検索のためのゲノム採取を行った。次世代シーケンスによって、既知の Leber 先天黒内障および網膜色素変性症の原因である 74 遺伝子について、ターゲットシーケンス解析を行い、さらにエクソーム解析を実施した

（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た。臨床検討および遺伝子検査は国立成育医療研究センターの倫理委員会において承認を得た（受付番号 5 平成 24 年 8 月承認）。

C. 研究結果

いずれの症例も、網膜電図はすべての成分で極端な低値あるいは消失を示した。

光干渉断層計では、全ての症例で視細胞を中心とする網膜の外層、色素上皮層の異常が観察された。眼底全域に変性がみられたが、黄斑部に顕著なものが 6 例にみられた。これらすべての臨床像のリストを視力など視機能データを含めて作成した。

遺伝子変異の検索については、これまでに約 47%に pathogenic とされる変異を同定した。

長期経過観察中に 56 中 6 例（11%）にコーツ病様の血管病変が合併した。光凝固治療で 4 例は鎮静化したが、進行例 2 例では光凝固・硝子体手術治療を行っても予後不良で光覚（－）となった。

（図 1）。遺伝子型と表現型（合併症）の関連は見出されなかった。



図 1 8 歳男児 Leber 先天黒内障経過中に重篤な血管増殖をきたし治療予後不良となった

D. 考察

Leber 先天黒内障 (Leber congenital amaurosis, LCA) は、生後早期より高度に視力が障害される網膜色素変性の類縁疾患であり、失明につながる重篤な遺伝性網膜疾患である (図 2)。これまでに 25 個の原因遺伝子が同定されており、同定された原因遺伝子のスクリーニングにより欧米の LCA の約 7 割の原因が説明できると言われている。LCA は 80,000 人に 1~2 人の頻度で認められ、先天盲の約 20%を占めるとされている。2017 年 12 月に LCA の原因遺伝子 RPE65 に対する遺伝子治療がアメリカ食品医薬品局(FDA)により承認された。この遺伝子治療の適応は遺伝子ごとに異なるので、LCA の原因遺伝子の特定が必須となる。また、視力や眼底像がさまざまであるため、多くの先天網膜形成不全が混ざっている可能性がある。したがって、臨床像と原因遺伝子から疾患を再分類する必要がある。さらに早期発見が予後に重要なため、眼底初期像の把握、原因遺伝子の同定を早期に行えるよう各研究も進めるべきである。

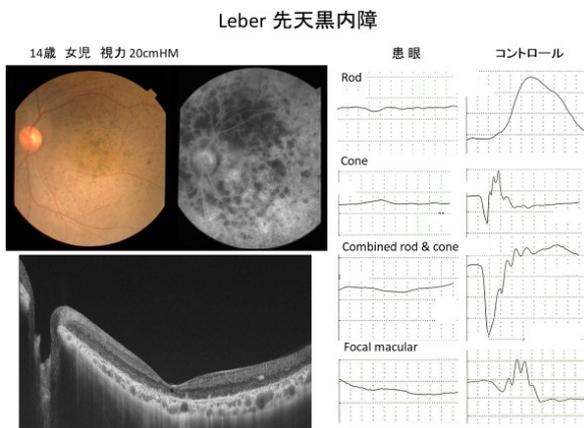


図 2 Leber 先天黒内障の典型的所見
眼底、光干渉断層計、網膜電図

当該年度の研究で、LCA の病像を詳細に検討し、原因遺伝子も多く解明できた。これらを進めて、本疾患の再分類に資するとともに、将来の遺伝子治療の基盤とする予定である。

また長期経過での眼合併症 (網膜血管病変) の出現が約 11%にみられた。遺伝型との関連は見出されていないが、進行すると急激な視力低下を招き治療予後不良となるため、管理に注意を要すると思われる。

E. 結論

Leber 先天黒内障について詳細な臨床像を検討した。ゲノムを採取し、遺伝子解析を進めた。

眼合併症についても検討を加えた。合併症の出現により急激な視機能低下を招くため、長期管理

に注意を要することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jul;5(7):702-710.
2. Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitu 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 the CHARGE syndrome. *J Hum Genet*. 2021 Oct;66(10):1021-1027.
3. Haque MN, 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*. 2021 Feb;66(2):205-214.
4. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitu H, Nishina S, Hotta Y. Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Related Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa. *Genes* 2022;13: 359.
5. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、林思音、横井匡、塚本桂子、伊藤裕司、東 範行. 6 カ月以下の乳児に対する Spot™ Vision Screener の使用経験. *眼臨紀* 2022;15: 42-46.

2. 学会発表

1. 仁科幸子、寺崎浩子、堀田喜裕、不二門尚、永井章、東 範行. 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.28
2. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、横井匡、伊藤裕司、塚本桂子、東 範行. 6 か月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 第 77 回日本弱視斜視学会総会, 2021.7.2
3. 東 範行. 小児の緑内障と研究. 第 43 回獨協医科大学眼科栃木県眼科医会合同講演会. 2021.8.20.
4. 森川葉月、仁科幸子、吉田朋世、榎塚絵実、林思音、横井匡、富田香、東 範行. 脈絡膜新生血管をきたしたダウン症児の一例. 第 75 回日本臨床眼科学会. 2021.10.29.
5. 東 範行. 記念講演 小児眼科の臨床と研究—過去から未来へ—. 第 62 回視能矯正学会. 2021 11.20.

6. 東 範行. 第 59 回日本神経眼科学会.
7. 東 範行. シンポジウム 1「視神経の再生」
iPS/ES 細胞由来の網膜神経節細胞. 2021 12.17.
8. 東 範行. 乳幼児の虐待による頭部外傷
(abusive head trauma: AHT) の広画角眼底撮影による
眼底所見. 第 60 回日本網膜硝子体学会.
2021.12.5.
9. 古味優季、仁科幸子、森川葉月、檜塚絵美、吉
田朋世、林思音、横井匡、東 範行、寺島慶太、羽
賀千都子、義岡孝子. 発達白内障に網膜芽細胞腫
を合併した一例. 第 47 回日本小児眼科学会
2022.3.19.
10. 東 範行. 特別講演 小児の内眼手術. 第47

回日本小児眼科学会 2022.3.19.

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