

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

「前眼部形成異常の診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 東範行 東京医科歯科大学難治疾患研究所 発生再生生物学分野 講師

【研究要旨】

前眼部形成異常は、前眼部の発生異常により先天的に角膜混濁を来し、視力障害、視機能発達異常を来す疾患である。希少難治性の疾患であり、平成 29 年 4 月 1 日より無虹彩症とともに難病医療費等助成の対象となった。本研究ではこれらの疾患について診療ガイドラインを作成し、広く医師、国民に普及・啓発した。今年度は、指定難病である前眼部形成異常についてガイドラインの適切性を検討するとともに、遺伝子異常を検討し無虹彩症と比較した。

A. 研究目的

指定難病である前眼部形成異常および無虹彩症について、診療ガイドラインの作成を行い、広く医師、国民に普及・啓発した。これにより希少難治性角膜疾患に対する診療の均てん化が図れ、予後の大幅な改善が期待できる。これらの臨床および遺伝子異常を検討する。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成については、Minds に準拠した方法で行った。それを元に、作成チームは推奨および草案を作成し、外部評価を経たのち公開した。臨床および遺伝子解析を国立成育医療研究センターにおいて行った。

（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。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 518 平成 24 年 8 月承認）。

C. 研究結果

前眼部形成異常の診療ガイドラインは日本眼科学会の承認を得て、日本眼科学会雑誌 第 125 巻 1 号に掲載されたほか、日本眼科学会 HP において公開されている。

国立成育医療研究センターでは、139 例 220 眼の前眼部形成異常を集積し、症例検討を行い（Cornea 2012;31:293-298）、これが診療ガイドラインに寄与した。この中から 50 例で *PAX6* 遺伝子その他の遺伝子解析を行った。その結果、図 1 の変異を同定した。

図1 前眼部形成不全の *PAX6* 遺伝子変異

症例	exon/ intron	塩基 置換	変異型	表現型
1	exon 5	insG527	frameshift	(両)角膜中央混濁
2	intron 10	C-7T	splice error	(両)角膜下方周辺混濁
3	exon 12	T1504C	Ser363Leu	(両)後部胎生環 (左)全体混濁
4	exon 13	A1628G	Gln422Arg	(両)後部胎生環
5	exon 5a	T20A	Val17Asp	(両)後部胎生環 (左)全体混濁
6	exon 5a	T20A	Val17Asp	(両)角膜下方周辺混濁
7	exon 5a	T20A	Val17Asp	(両)後部胎生環

Exon 5a の変異は別個の症例で同一変異であり、hot spot であることが示唆された。角膜混濁の部位や程度について、遺伝子型と症例ごとに変異型に相関はなかった。しかし、5 例では左右眼の表現型はほぼ同一であり、個人ごとに特有の co-factor が存在することが考えられた。中間投光体、眼底が観察できる症例では、白内障、緑内障、黄斑低形成、視神経低形成の合併はみられなかった。

他に *EYAI* 遺伝子のミスセンス変異 A1688G (R514G) が 1 例見いだされた。両眼角膜中央の混濁を示した。

D. 考察

前眼部形成異常は希少疾患であることから信頼できるエビデンスは限られており、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成は困難であった。しかし、Minds に準拠した方法や過程を経る事により、診療ガイドライン作成を行うことには大きな意義がある。

本年度は、前眼部形成異常について自施設の症例でガイドラインの適切性を遺伝子解析について検討した。

無虹彩症はほぼ全ての症例で 11 番染色体短腕の異常ないしはその座位にある

PAX6 遺伝子の変異によって起こると考えられている。しかし遺伝子解析が一般的でないことから、今回の無虹彩症のガイドラインでは必須項目として取り上げられていない。前年度に無虹彩症の遺伝子解析を検討したが、家族の希望によって検査を行ったのは約 1/3 の症例に過ぎず、検出率は 50%に過ぎなかった。この点からも、遺伝子検査を必須としなかったのは適切である。

今回、前眼部形成異常においても *PAX6* 遺伝子変異が見いだされた。その大部分はミスセンス変異であった。*PAX6* 遺伝子は dose dependent であり、ナンセンス変異では眼球全体に症状が出る無虹彩症が起こり、ミスセンス変異では眼球の部分的症状すなわち前眼部形成異常や黄斑低形成が起こるとも考えられている。今回見いだされた変異も大部分はミスセンス変異で、症状は前眼部に限局していた。しかし、2 例でナンセンス変異（スプレームシフト、スプライス変異各 1 例）が見られた。一方で、過去に報告された無虹彩症の *PAX6* 変異のすべてがナンセンス変異ではなく、ミスセンス変異も見ついている。したがって、両疾患ではオーバーラップがあることが示唆される。

前眼部形成異常と無虹彩症の診断基準と重症ガイドラインは、当該疾患の診断の上で、きわめて有用である。しかし、遺伝子解析が一般的になりつつあるので、診断基準および重症度分類を含めて、検討・改訂を行っていく必要がある。

E. 結論

前眼部形成異常について遺伝子解析の点から無虹彩症と比較した。両疾患にオ

オーバーラップがあることが示唆され、遺伝子解析が一般的になりつつある現在、さらに検討・改訂を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, Lepore D, Nakanishi H, Mazela J, Moshfeghi DM, Vitti R, Athanikar A, Chu K, Iveli P, Zhao F, Schmelter T, Leal S, Köföncü E, Azuma N; Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLEYE Randomized Clinical Trial. FIREFLEYE Study Group. JAMA. 2022 Jul 26;328(4):348-359. doi: 10.1001/jama.2022.10564
2. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saito H, Nishina S, Hotta Y. Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa. Genes (Basel). 2022 Feb 16;13(2):359. doi: 10.3390/genes13020359
3. Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C,

Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saito H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene. Hum Genome Var. 2023 Mar 24;10(1):9. doi: 10.1038/s41439-023-00239-8.

4. Azuma N, Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Saida Y, Nishina S, Terao M, Takada S, Fukami M, Okamura K, Maehara K, Yamasaki T, Hirayama J, Nishina H, Handa H, Yamaguchi Y. Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development. Hum Mol Genet. 2023 Feb 28;ddad034. doi: 10.1093/hmg/ddad034. Online ahead of print.

2. 書籍

1. 東 範行. 視覚器の発生. 視能検査学. 第2版. 医学書院. 東京, 2023; pp4-10.
2. 東 範行. 小児の眼科診療の特徴. やさしい小児の眼科. 診断と治療社. 2023; pp2-11.
3. 東 範行. 眼の発生と先天異常. やさしい小児の眼科. 診断と治療社. 2023; pp251-257.
4. 東 範行. 小児眼科 Q&A. やさしい小児の眼科. 診断と治療社. 2023; pp276, 287, 308.

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