

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

病態の解析、新規検査法・治療法の研究

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：本年度も先天性遺伝性網膜疾患について遺伝型と臨床経過、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研究を行い、網膜変性疾患の網膜色素変性およびその類縁疾患の遺伝子解析を行い、自覚的・他覚的検査の関連を明らかにし、動物実験により新たな変性原因の可能性を示唆した。

未熟児網膜症の抗 VEGF 薬治療について引き続き、その功罪について成人を対象にした疾患での抗 VEGF 薬の薬理作用や眼循環について研究し、抗 VEGF 薬は未熟な新生血管には効果的に働くが、成熟した新生血管は、新生血管であっても伸長、成長することがわかった。

小児の網膜剥離手術は難治であるが、網膜剥離治療において剥離していない網膜も手術により移動する可能性がわかった。網膜剥離手術の成功は術者などの環境要因によることもわかり、小児の難治な網膜剥離治療について考慮に値すると考えられた。

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、普遍的な診断の確立

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 や網膜剥離（遺伝性硝子体変性を含む）などを登録している Japan-Retinal Detachment Registry 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解析した。

C. 研究結果

網膜色素変性において自覚的・他覚的検査の関連が明らかになり、動物実験においては変性の新たな原因の可能性のある経路が見いだされた。

未熟児網膜症の抗 VEGF 薬治療について引き続き、その功罪について成人を対象にした疾患での抗 VEGF 薬の薬理作用や眼循環について研究し、抗 VEGF 薬は未熟な新生血管には効果的に働くが、成熟した新生血管は、新生血管であっても伸長、成長することがわかった。

小児の網膜剥離手術は難治であるが、網膜剥離治療において剥離していない網膜も手術により移動する可能性がわかった。網膜剥離手術の成功は術者などの環境要因によることも分か

り、小児の難治な網膜剥離治療について考慮に値すると考えられた。

D. 考察

遺伝子治療が迫る中、日本人の網膜色素変性における遺伝子型について研究することは重要であると考えられた。

未熟児網膜症では、現存の抗 VEGF より再発が少なく、全身への影響の少ないものを求めて薬剤の開発研究する必要がある。

E. 結論

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。

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。

小児の難治な網膜剥離治療について、さらなる網膜形態と機能の関連について研究し視機能の恒常に最善を尽くす必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1 Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y, Kuniyoshi K, Hayashi T, Mizobuchi K, Ueno S, Terasaki H, Kominami T, Nao-I N, Mawatari G, Mizota A, Shinoda K, Kondo M, Kato K, Sekiryu T, Nakamura M, Kusuvara S, Yamamoto H, Yamamoto S, Mochizuki K, Kondo H, Matsushita I, Kameya S, Fukuchi T, Hatase T,

- Horiguchi M, Shimada Y, Tanikawa A, Yamamoto S, Miura G, Ito N, Murakami A, Fujimaki T, Hotta Y, Tanaka K, Iwata T. Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. *Hum Mutat.* 2022 Dec;43(12):2251-2264.
- 2 Okado S, Koyanagi Y, Inooka T, Kominami T, **Terasaki H**, Nishiguchi KM, Ueno S. ASSESSMENTS OF MACULAR FUNCTION BY FOCAL MACULAR ELECTRORETINOGRAPHY AND STATIC PERIMETRY IN EYES WITH RETINITIS PIGMENTOSA. *Retina.* 2022 Nov 1;42(11):2184-2193.
- 3 Inooka D, Omori Y, Ouchi N, Ohashi K, Kawakami Y, Koyanagi Y, Koike C, **Terasaki H**, Nishiguchi KM, Ueno S. Ablation of Ctrp9, Ligand of AdipoR1, and Lower Number of Cone Photoreceptors in Mouse Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 May 2;63(5):14.
- 4 Takeuchi J, Ota H, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, **Terasaki H**, Nishiguchi KM, Kataoka K. Predictive factors for outcomes of half-dose photodynamic therapy combined with aflibercept for pachychoroid neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023 Mar 8. doi: 10.1007/s00417-023-06030-3.
- 5 Nakano Y, Takeuchi J, Horiguchi E, Ota H, Taki Y, Ito Y, **Terasaki H**, Nishiguchi KM, Kataoka K. LONG-TERM MORPHOLOGIC CHANGES IN MACULAR NEOVASCULARIZATION UNDER AFLIBERCEPT TREATMENT WITH A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN. *Retina.* 2023 Mar 1;43(3):412-419.
- 6 Mitsuma A, Ito Y, Shimokata T, Tanaka C, Uehara K, Nakayama G, **Terasaki H**, Ando Y. Direct Observation of Retinal Microvessels in Cancer Patients After Systemic Administration of Bevacizumab and Oxaliplatin. *Cancer Diagn Progn.* 2022 May 3;2(3):330-335.
- 7 Ota H, Takeuchi J, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, **Terasaki H**, Nishiguchi KM, Kataoka K. Switching from aflibercept to brolocizumab for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2022 May;66(3):278-284.
- 8 Terao R, Ahmed T, Suzumura A, **Terasaki H**. Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence in Aging Retina and Age-Related Macular Degeneration. *Antioxidants (Basel).* 2022 Nov 5;11(11):2189. Review.
- 9 Iwase T, Ueno Y, Tomita R, **Terasaki H**. Relationship Between Retinal Microcirculation and Renal Function in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease by Laser Speckle Flowgraphy. *Life (Basel).* 2023 Feb 2;13(2):424.
- 10 Nakamura K, Takeuchi J, Kataoka K, Ota H, Asai K, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, **Terasaki H**, Nishiguchi KM. EFFECTS OF HALF-DOSE PHOTODYNAMIC THERAPY ON CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY WITH OR WITHOUT MACULAR NEOVASCULARIZATION ASSESSED USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2022 Dec 1;42(12):2346-2353.
- 11 Horiguchi E, Takeuchi J, Tomita R, Asai K, Nakano Y, Ota H, Taki Y, Ito Y, **Terasaki H**, Nishiguchi KM, Kataoka K. Choroidal hemodynamics in central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy and the effects of smoking. *Sci Rep.* 2022 Oct 11;12(1):17032.
2. 学会発表
 1) Terasaki H. Kreissig Award Lecture: Retinal Mobility and Plasticity in Retinal Surgery. 22nd Euretina Congress. Sep. 3 (1-4), 2022, Humburg, Germany
 2) Terasaki H. Imaging evaluation for Hereditary Retinal Diseases. Asia Pacific Retinal Imaging Society Meeting. July 2(1-2), 2022 (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