

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

杆体一色覚に関する研究

研究分担者 弘前大学・医学研究科・教授 上野 真治
国立病院機構東京医療センター・視覚研究部・部長 角田 和繁
研究協力者 国立成育医療センター・診療部長 仁科 幸子
慈恵医科大学・葛飾医療センター・教授 林 孝彰

研究要旨

杆体一色覚（Achromatopsia: ACHM）は、常染色体潜性遺伝を示す稀な先天性疾患であり、杆体機能はほぼ正常であるが錐体視機能が重度に障害される。ACHM は小児期より重度の視機能障害を伴うことが多く、治療がない希少疾患であるため指定難病の候補と考えられる。今回我々は指定難病に申請するための予備調査として、日本における ACHM の遺伝学および臨床的特徴を調査した。今回は 5 施設 47 家系 52 人の患者を対象とした。その結果、日本人における ACHM の臨床所見は海外と類似していたものの、原因遺伝子やバリエーションは欧州のそれとは異なっていた。さらに 19 家系においては、ACHM の原因として知られている 6 つの原因遺伝子だけでなく RetNet に記載されている他の 311 遺伝子においても病因と考えられるバリエーションは検出されず、日本人患者に独自のホットスポットが存在することを示唆していると考えられた。

A. 研究目的

(1) 杆体一色覚（Achromatopsia: ACHM）は、常染色体潜性遺伝を示す稀な先天性疾患であり、杆体機能はほぼ正常であるにもかかわらず、錐体視細胞を介する視機能が重度に障害される。ACHM の遺伝学および臨床的特徴については、国際的にはいくつかの研究がなされているが、日本における大規模な ACHM コホートにおける研究はない。そこで今回我々は、ACHM 患者の遺伝型および表現型を解析することにより、日本における ACHM の特徴を明らかにすることを目的とした。

(2) ACHM は稀な疾患で治療法がなく、重

度の視機能障害を伴う疾患である。そこで我々は、この疾患が指定難病に相当するかどうかの検討を開始する。そこで、上記の調査で日本人の ACHM の特徴を明らかにした後に、ACHM の診療ガイドライン作成を開始する。

B. 研究方法

(1) 日本で ACHM 患者を多く診療している 5 施設において ACHM と診断された 47 家系 52 人の患者を対象とし、患者の医療記録をレトロスペクティブに調査した。全患者は、最高矯正視力、屈折異常、石原式色覚検査、パネル D15 検査、アノマロスコープ

による色覚検査、細隙灯顕微鏡による生体顕微鏡検査、眼底検査、OCT、眼底自発蛍光 (FAF)、網膜電図 (ERG) を含む眼科検査を受けた。全患者は全エクソーム解析 (WES) による遺伝子検査を受けた。

(2) 厚生労働省難病班の ACHM グループ (G7) において、将来 ACHM を難病に指定するためのロードマップを web 会議により策定した。

(倫理面への配慮)

今回の研究に関しては患者の個人情報はいずれも匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

C. 研究結果

(1) WES により、26 家系から ACHM の原因と考えられる 36 の遺伝子バリエントが同定された：*PDE6C* (12 家系)、*CNGA3* (10 家系)、*CNGB3* (2 家系)、*GNAT2* (2 家系)。しかし 19 家系においては ACHM の原因として知られている 6 つの原因遺伝子だけでなく RetNet に掲載されている他の 311 の遺伝子においても病因となるバリエントは検出されなかった。OCT の画像上では、高齢になるほど ellipsoid zone が悪化する傾向が観察された ($P < 0.01$)。経過観察中に 7 人の患者の 13 眼で進行性の ellipsoid zone 不鮮明化が観察された。

(2) 上記の結果を基に、まずは診断ガイドラインを作成して日本眼科学会雑誌に投

稿し、その後全国疫学調査を行って推定患者数と視力による重症度判定結果を解析し、その後指定難病に申請するかどうかの検討を行うこととした。

D. 考察

(1) 本研究で観察された ACHM の表現型は、過去の報告で報告されたものと類似していた。しかし原因遺伝子やバリエントは欧州のそれとは異なっていた。WES における原因遺伝子の同定率が低いことは、日本人 ACHM 患者において、通常の WES では検出が困難な独自のホットスポットが存在することを示唆していると考えられた。

(2) 現時点では、本疾患は眼科における指定難病の候補になりうると考えられる。

E. 結論

今回我々は、初めて日本における多数の ACHM 患者による遺伝型と表現型の解析を行った。その結果、日本人の ACHM は症状や所見は海外の患者と類似しているが、原因となる遺伝子やそのバリエントは欧米と異なる特徴を有している可能性があると考えられた。この結果は、本疾患を将来指定難病として申請して患者登録を行い、臨床試験などを行っていく際に重要な基礎資料となると考えられた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morohashi T, Hayashi T, Mizobuchi K, Nakano T, Morioka I. Bardet-Biedl syndrome associated with novel compound heterozygous variants in BBS12 gene.

- Doc Ophthalmol. Apr;146(2):165–171, 2023.
- 2) Hososhima S, Ueno S, Okado S, Inoue KI, Konno M, Yamauchi Y, Inoue K, Terasaki H, Kandori H, Tsunoda SP. A light-gated cation channel with high reactivity to weak light. *Sci Rep.* May 10;13(1):7625, 2023
 - 3) Mizobuchi K, Hayashi T, Ohira R, Nakano T. Electroretinographic abnormalities in Alport syndrome with a novel COL4A5 truncated variant (p.Try20GlyfsTer19). *Doc Ophthalmol.* Jun;146(3):281–291, 2023
 - 4) Matsushita I, Izumi H, Ueno S, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Kiuchi Y, Kondo H. Functional Characteristics of Diverse PAX6 Mutations Associated with Isolated Foveal Hypoplasia. *Genes (Basel).* Jul 21;14(7):1483, 2023.
 - 5) Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Ueno S, Matsuura T, Nakano T. A mild form of POC1B-associated retinal dystrophy with relatively preserved cone system function. *Doc Ophthalmol.* Aug;147(1):59–70, 2023.
 - 6) Torii K, Nishina S, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y. The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients. *Int J Mol Sci.* Sep 5;24(18):13678, 2023.
 - 7) de Guimaraes TAC, Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, Vincent A, Nasser F, Khateb S, Mahroo OA, Pontikos N, Vargas ME, Thiadens AAHJ, Carvalho ER, Nguyen XT, Arno G, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Tsunoda K, Hayashi T, Jiménez-Rolando B, Martín-Merida MI, Avila-Fernandez A, Salas EC, Garcia-Sandoval B, Ayuso C, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Banin E, Pennesi ME, Khan AO, Wissinger B, Webster AR, Heon E, Boon CJF, Zrenner E, Michaelides M. KCNV2-associated retinopathy: genotype-phenotype correlations – KCNV2 study group report 3. *Br J Ophthalmol.* Oct 18;bjo-2023-323640, 2023.
 - 8) Mizobuchi K, Hayashi T, Ueno S, Kondo M, Terasaki H, Aoki T, Nakano T. One-Year Outcomes of Oral Treatment With Alga Capsules Containing Low Levels of 9-cis- β -Carotene in RDH5-Related Fundus Albipunctatus. *Am J Ophthalmol.* Oct;254:193–202, 2023.
 - 9) Nakajima A, Kuniyoshi K, Iwahashi C, Mano F, Hayashi T, Kondo H, Mizobuchi K, Matsushita I, Suga A, Yoshitake K, Nakano T, Iwata T, Matsumoto C, Kusaka S. Optical coherence tomography findings of the peripheral retina in patients with congenital X-linked retinoschisis. *Front Med (Lausanne).* Nov 16;10:1280564, 2023.

- 10) Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Liu X, Kondo M, Ahn SJ, Li H, Park KH, Tachimori H, Miyata H, Woo SJ, Sui R, Fujinami K. Occult Macular Dysfunction Syndrome: Identification of Multiple Pathologies in a Clinical Spectrum of Macular Dysfunction with Normal Fundus in East Asian Patients: EAOMD Report No. 5. *Genes (Basel)*. Sep 26;14(10):1869, 2023.
- 11) Ota J, Inooka T, Okado S, Maeda N, Koyanagi Y, Kominami T, Nishiguchi KM, Ueno S. Pathogenic variants of MFRP and PRSS56 genes are major causes of nanophthalmos in Japanese patients. *Ophthalmic Genet*. Oct;44(5):423-429, 2023.
- 12) Fujinami-Yokokawa Y, Joo K, Liu X, Tsunoda K, Kondo M, Ahn SJ, Robson AG, Naka I, Ohashi J, Li H, Yang L, Arno G, Pontikos N, Park KH, Michaelides M, Tachimori H, Miyata H, Sui R, Woo SJ, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group*. Distinct Clinical Effects of Two RP1L1 Hotspots in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report 4. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 2;65(1):41, 2024.
- 13) Mizobuchi K, Hayashi T, Tanaka K, Kuniyoshi K, Murakami Y, Nakamura N, Torii K, Mizota A, Sakai D, Maeda A, Kominami T, Ueno S, Kusaka S, Nishiguchi KM, Ikeda Y, Kondo M, Tsunoda K, Hotta Y, Nakano T. Genetic and Clinical Features of ABCA4-Associated Retinopathy in a Japanese Nationwide Cohort. *Am J Ophthalmol*. 16;264:36-43, 2024.
- 14) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. *J Med Genet*. (Online ahead of print)
- 15) Ueno S, Hayashi T, Tsunoda K, Aoki T, Kondo M. Nationwide epidemiologic survey on incidence of macular dystrophy in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. (Online ahead of print).

2. 学会発表

- 1) Inooka T, Hayashi T, Tsunoda K, Kuniyoshi K, Kondo H, Mizobuchi K, Suga A, Iwata T, Yoshitake K, Kondo M, Goto K, Ota J, Kominami T, Nishiguchi KM, Ueno S. *Eureta*. Oct. 5-8, Amsterdam, Netherlands, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Genetic etiology and clinical features of achromatopsia in Japan

Short title: Achromatopsia in Japan

Authors: Taiga Inooka¹, Takaaki Hayashi², Kazushige Tsunoda³, Kazuki Kuniyoshi⁴, Hiroyuki Kondo⁵, Kei Mizobuchi², Akiko Suga⁶, Takeshi Iwata⁶, Kazutoshi Yoshitake^{6,7}, Mineo Kondo⁸, Kensuke Goto¹, Junya Ota¹, Taro Kominami¹, Koji M. Nishiguchi¹, and Shinji Ueno^{1,9*}

Institutions:

¹Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

³Division of Vision Research, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan.

⁴Department of Ophthalmology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-sayama, Japan.

⁵Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan.

⁶Division of Molecular and Cellular Biology, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan.

⁷Laboratory of Aquatic Molecular Biology and Biotechnology, Aquatic Bioscience, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

⁸Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine, Tsu, Japan.

⁹Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan

Conflict of Interest: None of the authors has any financial/conflicting interests to disclose.

Acknowledgments: This work was supported in part by a Health and Labour Sciences Research Grant (Grant number 23FC1043 to M.K.), the Japan Society for the Promotion of Science Grant-in-Aid for Scientific Research KAKENHI 21K09756 to T.H. and 22K09825 to K.K., and the Takayanagi Retina Research Award to T.I.

***Correspondence:** Shinji Ueno, MD, PhD,

Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan

Tel: +81-172-39-5033, Fax: +81-172-39-5034

E-mail address: uenos@hirosaki-u.ac.jp

Abstract

Title: Genetic etiology and clinical features of achromatopsia in Japan

Purpose: Achromatopsia (ACHM), a rare congenital condition inherited in an autosomal-recessive manner, impairs visual function mediated by cone photoreceptors despite almost normal rod function. Several studies have investigated the genetic and clinical profiles of ACHM globally, however, no studies have investigated the relationship between the genetic etiology and clinical profile in a large ACHM cohort in Japan. This study aimed to ascertain the characteristics of ACHM in Japan by analyzing the genetic and phenotypic features of patients with ACHM.

Setting/Venue: Fifty-two patients from 47 families diagnosed with ACHM at the Nagoya University Hospital, Jikei University School of Medicine, NHO Tokyo Medical Center, Kindai University Faculty of Medicine, and the University of Occupational and Environmental Health were enrolled. The medical records of patients were retrospectively reviewed.

Methods: All the patients underwent ophthalmic examination, including the measurement of best-corrected visual acuity (BCVA); refractive errors; color vision testing performed using the Ishihara color vision test, panel D15 test, or anomaloscopy; biomicroscopy with a slit-lamp microscope; fundus examinations; OCT; fundus autofluorescence (FAF); and electroretinogram (ERG). All patients had also undergone whole-exome sequencing (WES).

Results: Thirty-six causative variants of ACHM were identified in 26 families via whole-exome sequencing (WES): *PDE6C* (12 families), *CNGA3* (10 families),

CNGB3 (two families), and *GNAT2* (two families). However, none of the six causative variants that are known to cause ACHM, or the 311 other genes listed in RetNet, were observed in 19 families. A significant trend toward older age and worsening of ellipsoid zone disruption on optical coherence tomography images was observed ($P < 0.01$). Progressive ellipsoid zone disruptions were observed in 13 eyes of seven patients during the follow-up visits. These patients harbored one or more variants in *PDE6C*.

Conclusions: The ACHM phenotype observed in this study was similar to those observed in previous reports; however, the causative gene variants differed from those in Europe. The low identification ratio of causative genes in WES suggests the presence of unique hot spots in Japanese patients with ACHM that were not detectable via ordinal WES.

Financial Disclosure: None of the authors has any financial/conflicting interests to disclose.