

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

難治性視神経症に関する研究

研究分担者 神戸大学・医学研究科・教授 中村 誠  
研究協力者 北里大学・医療衛生学部・教授 石川 均  
お茶の水・井上眼科クリニック・副院長 山上 明子

眼科領域には現時点で治療法のない難治性の視神経症の疾患群が存在する。代表的な疾患はレーベル遺伝性視神経症（指定難病302、LHON）であり、ミトコンドリア遺伝子変異により比較的急激な中心暗点で発症し、発症から数か月のうちに両眼の高度視神経萎縮による視力低下をきたす。現在我々の研究班では、(1) 2017年に作成されたLHONの認定基準を見直す改正作業を進めており、(2) LHONの患者レジストリ合計300名を目標に登録を継続しており、また(3) 難治性視神経症に対する新たな臨床試験や企業治験に対する国内の運用体制整備を進めている。

A. 研究目的

眼科領域には治療法のない難治性の視神経症が存在する。代表的な疾患はレーベル遺伝性視神経症（指定難病 302、LHON）であり、ミトコンドリア遺伝子変異により、比較的急激な中心暗点で発症し、発症から数か月のうちに両眼の高度視神経萎縮による視力低下をきたす。この他に顕性遺伝形式を示す優性遺伝性視神経萎縮 (DOA) や外傷性および薬物性視神経萎縮などがある。

本研究班は2017年にLHONの認定基準を作成し、日本神経眼科学会と連携して患者レジストリ構築を進めてきた。しかしながら、検査法や治療法の進歩に伴い、この認定基準の改定が必要な状態となってくる。そこで今回の調査研究の目的は、(1) 現在の認定基準の改定に向けて話し合いを開始すること、(2) 患者レジストリを進め、今後の臨床研究や治験に役立てること、(3) 難治

性視神経症の治験における運用体制を構築すること、である。

B. 研究方法

(1) 日本神経眼科学会と連携して、LHONの認定基準改定委員会を立ち上げ、現在の認定基準の不備を持ち回り会議する。

(2) LHONのレジストリ数を増やす目的で、全国の専門施設に呼びかけるとともに、レジストリシステムの充実と改良を加える。

(3) 難治性視神経症に対する医師主導治験あるいは国内および海外の治験に関して、国内での施設選定や運用体制を含めた整備を行う。

（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全て匿名化し、倫理面に十分配慮して行った。

## C. 研究結果

(1) Web 会議にて認定基準改定委員会を開催し、改定すべき点について議論を進めている。

(2) 国内の専門施設や大学病院などに広く呼びかけ、令和 5 年 11 月 18 日現在、21 施設で 209 例の登録が行われている。来年度中に施設を 30 施設まで拡大し、300 例の登録を行う予定である。

(3) イデベノンの医師主導治験を行うための企業資金提供を受けることが内定した。PMDA との面談を近日中に行う予定である。また、海外企業による LHON の遺伝子治療に関しても、企業と相談を行っている。

## D. 考察

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, Yamagami A, Ishikawa H, Chuman H, Ishikawa H, Ikeda Y, Sakamoto T, Nakamura M. Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. *Orphanet J Rare Dis.* Aug 20;17(1):319, 2022.
- 2) 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.* Dec;43(12):2251-2264, 2022.

### 2. 学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

2017 年に作成された LHON の認定基準を改定することで、現在の診療基準に則した適正な診断および治療のガイドラインとなると考えられる。また、患者レジストリを活用して、日本における LHON の臨床像の研究に役立つのみならず今後の臨床試験や治験に有用となる可能性がある

## E. 結論

現時点で治療法がない希少な難病である難治性視神経症（特に LHON）に対して適切に診療ガイドラインを改定し、患者レジストリを構築しておくことは将来の治療に向けて重要である。

## F. 健康危険情報：なし

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし