

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究

研究代表者 三重大学大学・医学系研究科・ 教授 近藤 峰生

研究要旨

網膜脈絡膜・視神経萎縮症は、眼科で最も難病患者が多い領域である。これまで我々は、各疾患あるいはプロジェクト毎にグループを作り、それぞれのグループの目的と進捗状況に沿って調査研究を確実に遂行してきた。特に今回は、3つの新たな試みを推進することを目的とする。(1) 杆体一色覚と自己免疫網膜症という新たな難病候補疾患に対し、診断ガイドライン、患者数調査、レジストリ構築を順に進め、指定難病申請までのロードマップを策定した。(2) 2023年度に眼科領域で初めて保険収載された遺伝学的検査と遺伝子治療に対して、これを専門に扱う新たなグループ11「ゲノム診断・治療グループ: G11」を創設し、これらを適切かつ円滑に運用するためのガイドライン、適正使用指針を作成し、日本での検査施設、治療施設などの選定や実施体制を構築し、学会のHPに公開した。(3) 11のグループそれぞれが関連学会や関連研究班（AMED など）との連携を進めるとともに、医療従事者、国民、患者やその家族へ疾患情報の提供を積極的に行った。

研究分担者 東京女子医科大学・医学部・教授 飯田 知弘
宮崎大学・医学部・教授 池田 康博
弘前大学・医学研究科・教授 上野 真治
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授 大野 京子
琉球大学・医学研究科・教授 古泉 英貴
産業医科大学・医学部・教授 近藤 寛之
鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授 坂本 泰二
九州大学・医学研究院・教授 園田 康平
京都大学・医学研究科・教授 辻川 明孝
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
神戸大学・医学研究科・教授 中村 誠
名古屋大学・医学系研究科・教授 西口 康二
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 森實 祐基

A. 研究目的

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症」は眼科で最も難病患者が多い領域である。これまで我々は、各疾患あるいはプロジェクト毎にグループを作り、それぞれのグループの目的と進捗状況に沿って調査研究を少しずつ推進してきた。特に今回は、以下の3つの新たな試みを推進することを目的とする

(1) 杆体一色覚と自己免疫網膜症という新たな難病候補疾患に対し、診断ガイドライン、患者数調査、レジストリ構築を順に進め、難病に相当すると判断された場合には指定難病に申請を行う。

(2) 2023年度に眼科領域で初めて保険収載された遺伝学的検査と遺伝子治療に対して、これを専門に扱う新たなグループ11「ゲノム診断・治療グループ: G11」を創設し、これらを適切かつ円滑に運用するためのガイドライン、適正使用指針を作成し、日本での検査施設、治療施設などの選定や実施体制を構築し、学会のHPに公開する。

(3) 関連学会や関連研究班 (AMED など) との連携を推進し、医療従事者、国民、患者やその家族への疾患情報の提供を推進する。これらにより、「網膜脈絡膜・視神経萎縮症」の難病患者に対する医療の質向上に役立つ。

B. 研究方法

研究方法については、G1-G11のグループ毎に異なるため、それぞれの分担研究報告書内の研究方法に記載してある

(倫理面への配慮)

今回の調査研究に関しては、患者の個人情報に含まれなかった。しかし倫理面には十分配慮して行った。

C. 研究結果

研究結果の概要：

(1) 新たに創設された杆体一色覚 (G7) および自己免疫網膜症 (G10) では、ともに各疾患の専門家集団により話し合いが開始され、日本における診療実態調査を行った後で診療ガイドライン作成に進み、患者数調査を行い、指定難病に該当すればその申請を行うという3年間のロードマップが作成された。特に本年度ではG7とG10の疾患を多く扱う施設による実態調査が主であった。

(2) 2003年度に眼科領域で初めて保険収載された遺伝学的検査と遺伝子治療に関するガイドライン、適正使用指針作成および運用体制構築 (G11) は、本年度に我々の研究班が最も注力したプロジェクトである。G11の報告書にあるように、以下のa~fのような実りある成果を得た。(a) 「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を作成した。(b) 「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子」82遺伝子リストを作成した。(c) 遺伝学的検査に対する運用指針を作成し、検査が実施できる12施設を選定した。(d) 「日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエーション解釈基準」を作成し、英文誌に投稿した。(e) 承認された遺伝子治療薬に対して、適正使用指針を作成した。(f) 遺伝子治療の第1次投与施設を選定し、この治療における留意事項についても公開した。

(3) 我々の 11 の調査研究グループの全てにおいて、日本眼科学会やその下部の分科学会、AMED と横断的な協力体制を推進した。例えば G10 の自己免疫網膜症においては、AMED (「自己免疫網膜症を対象とした多施設共同研究による診断・治療エビデンスの創出」との共同研究が開始された。また G2 の網膜色素変性および G3 の黄斑ジストロフィでは、難病プラットフォームのレジストリシステムを利活用しており、これによる情報収集の効率化や情報へのアクセス向上、共同研究や臨床試験促進等につながる事が期待された。また、今年度は特に全グループに呼びかけて、医療従事者、国民、患者やその家族への疾患情報の提供を推進するよう心がけた。例えば難病患者が最も多い G2 網膜色素変性においては、厚生労働省による難病ホームページをわかりやすく、また最新の情報を追記して修正した。さらに患者会である JRPS の全国大会に班長の近藤が自ら参加し、研網膜色素変性の治療に向けた日本および世界の研究動向について患者および家族に説明を行った。今後は同様の活動を他のグループにも広げていく予定である。

(各グループの結果のまとめ)

1. グループ 1 (G1) : 萎縮型加齢黄斑変性: 日本人における臨床的特徴およびその進行速度を明らかにし、アジア人集団として初めて他施設共同研究の成果を英文雑誌に発表した。

2. 網膜色素変性症 (G2) : レジストリ数が 5000 例を超え、順調に登録が進んでいる。このデータを基に、日本における IRD の遺伝子バリエーションの特徴を明らかにすること

ができた。さらに難病ホームページの改訂を行い、患者会で患者やその家族に疾患の情報提供を行った。

3. 黄斑ジストロフィ (G3) : 本年度に難病プラットフォームでレジストリ集積を開始した。また日本における本症の患者数解析結果を英文誌に投稿し、代表的なスタルガルト病の多施設調査の成果を英文誌に発表した。さらに難病ホームページの大幅な改変を行い、利便性を向上させた。

4. 近視性網膜脈絡膜萎縮 (G4) : 病的近視の黄斑部新生血管 (MNV) についてのわかりやすいガイドラインを作成した。また、近視学会や眼科医会と連携して、疾患啓発活動を推進した。

5. 家族性滲出性硝子体網膜症 (G5) : 日本人における遺伝子型と臨床像をまとめて英文誌に発表した。特に *Norrin/β-catenin* 遺伝子に病原バリエーションを有する患者の特徴をまとめた。

6. 黄斑部毛細血管拡張症 2 型 (G6) : 作成したガイドラインを基に、特に患者数が多かった 15 施設を対象に、詳細な臨床症状や所見内容を含んだ第 2 次疫学調査を現在進めている。

7. 杆体一色覚 (G7) : 今年度から立ち上げたグループである。新たな難病候補疾患であり、患者が多い施設を中心に実態調査が進んでおり、その結果を英文誌に報告した。

8. 視覚身体障害者認定の実態疫学調査 (G8) : 今年度は特に新規視覚障害認定の都道府県別の状況を調査した。全国の 16,504 人の認定者が解析され、認定者割合と高齢化率には正の関連が認められた。2018 年 7 月に施行された視覚障害認定基準の改正が影響したとことがわかった。

9. 難治性視神経症 (G9) : 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、LHON の患者レジストリ合計 300 名を目標に登録を継続している。また、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。

10. 自己免疫網膜症 (G10) : 今年度より新たに立ち上げられた難病候補疾患である。疾患概念が国際的にも定まっておらず、まず専門家集団による会議と日本の実態調査を開始する。

11. ゲノム診断・治療 (G11) : 本年度は本グループの活躍が著しかった。2023 年 8 月に眼科で初めて遺伝学的検査 (PrismGuide™) と遺伝子治療 (ルクスターナ) が承認されたが、それを適切に運用するためにガイドライン、適正使用指針を作成し、日本での検査施設、治療施設などの実施体制を構築して学会の HP に公開した。詳細は分担報告書に記載した。

D. 考察

1) 診療ガイドライン・診断基準・重症度作成による難病の診断技術の向上

G7 と G10 では新たに診療ガイドライン・診断基準・重症度 作成を進める。これにより、これまで診断が困難であった希少難病候補に対する診断の質の向上が期待される。

2) 全国調査による患者数推定

G8 で行われる全国視覚障害者調査では、日本における最新の視覚障害者数と原因疾患 が明らかにされ、この成果は医療政策に広く活用されるとともに国民への 疾病 予防や啓発にも 役立つ。また、G6, G7, G10 の疾患では全国の患者数や重症者数も推定さ

れ、新たな指定難病候補の評価に役立つと考えられた。

3) 患者データベースの構築と、他の研究班との横断的連携、および新規治療法開発
G1, G2, G3, G9 の疾患では患者のデータベース構築が進められた。これにより、日本における疾患の臨床的特徴が明らかにされるとともに、原因遺伝子と臨床像の関連が判明する。難病プラットフォームや AMED とのデータベースと横断的な連携が進み、国内企業との共同研究 や治験が推進され、希少難病に対する日本発の新規治療の開発が期待される。

4) 調査結果を公表し、医療従事者、患者、および国民に対する啓発

G1 G11 の 全体を通じて得られた難病の病態、疫学、遺伝情報、予防、新たな治療法候補を論文、学会、市民公開講座、難病 HP などを通じて 国民に広く啓発する効果が期待できる。

2023 年に日本で初めて眼科における遺伝学的検査および遺伝子治療が承認され、保険収載された。我々はこの検査および治療が日本において円滑に運用されるように、本研究班メンバーが中心となって会議を繰り返し、適切なガイドラインや手引きを作成し、その運用体制の構築を行うことができた

E. 結論

本年度に我々は 11 のグループそれぞれにおいて網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究の当初の計画をほぼ達成することができた。特に着目すべき成果は、2023 年に日本で初めて眼科で保険収載された遺伝学的検査および遺伝子治療に対して、本研

究班メンバーが中心となり短期間でガイド
ラインや手引きを作成し、その円滑な運用
体制の構築を行うことができた点であると
考える。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (特に重要なものを10編を選定した)

- 1) 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.
- 2) 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.* 2019 Oct;56(10):662-670.
- 3) Fujinami K, Nishiguchi KM, Oishi A, Akiyama M, Ikeda Y. Research Group on Rare, Intractable Diseases (Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan) Specification of variant interpretation guidelines for inherited retinal dystrophy in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* in press.
- 4) 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).
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) Kondo H, Tsukahara-Kawamura T, Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Sachiko Nishina S, Higasa K, Uchio E, Kondo M, Sakamoto T, Kusaka S. Familial exudative vitreoretinopathy with and without pathogenic variants of Norrin/ β -catenin signaling genes. (Publish Ahead).
- 9) 大野京子、三宅正裕、柳靖雄、白澤誠、近藤峰生、生野恭司. 近視性黄斑部新生血管の診療ガイドライン. 日眼会誌. (査読を終えて現在パブリックコメント募集中).
- 10) 的場亮、守本典子、川崎良、藤原美幸、金永圭祐、山下英俊、坂本泰二、森實祐基. 2019年度の全国新規視覚障害認定疫学調査の都道府県別解析：認定基準改正の影響. 日眼会誌 127 : 1095-1102, 2023.

2. 学会発表

- 1) Kondo M. 30 years of my ERG research. Korean Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Seoul, Korea. Oct 15, 2023 (Invited Lecture) .
- 2) Kondo M. Diagnostic usefulness of ERG in inherited retinal diseases. Retinal Degeneration Meeting. Seoul, Korea. Oct 16, 2023 (Invited Lecture) .
- 3) Kondo M. Usefulness of small, hand-held ERG devise in diagnosis of retinal diseases. Taiwan Macula Society. Taipei, Taiwan, Jan 14, 2024 (Invited Lecture)

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