



遺伝性網膜疾患の現状と展望

藤波 芳[†]

IRYO Vol. 70 No. 6 (282-287) 2016

【キーワード】 遺伝, 遺伝性疾患, ゲノム, 遺伝性網膜疾患, Stargardt 病

● 遺伝性網膜疾患

遺伝性疾患は「遺伝要因（染色体, 遺伝子, DNA等）が, その発症に関係している疾患」と定義され¹⁾, その形質が網膜に病的異常をきたすものを遺伝性網膜疾患という²⁾. 網膜は光刺激を電気信号に変換し, 脳へ伝達する重要な臓器であり, 網膜に異常が生じると, 重篤な視覚障害に至る(図1, 図2).

遺伝性網膜疾患には単一遺伝子異常に主に起因するメンデル遺伝疾患, 環境要因の影響を多分に含む多因子遺伝疾患が含まれ, 前者には網膜色素変性症, オカルト黄斑ジストロフィ (三宅病), Stargardt 病, 錐体桿体ジストロフィ, レーベル黒内障等が, 後者には加齢性黄斑変性, ブドウ膜炎の一部, 緑内障, 病的近視, 網膜剥離等が含まれる. しかしながら, 一般に「遺伝性網膜疾患」という表現は, 単一遺伝子異常に起因するメンデル遺伝性網膜疾患に対して狭義に用いられることが多く, 本稿では一般的定義に準じて「遺伝性網膜疾患」という表現を用いる.

遺伝性網膜疾患は現在までに根本的な治療法が存在せず難治である. 医療先進諸国での失明原因の15から20%を占め, 発症頻度は1000-4000分の1, 全

世界で300万人の罹患者が存在するとされている. 遺伝性網膜疾患は本邦においても, 三大失明原因の一つに数えられ, 患者数は約5万人であると推定されている(図3).

● 遺伝子検査ならびに遺伝子診断

ゲノム医学の進歩にともない, 30億塩基といわれるDNA配列が解明され, 数週間で全ゲノム配列が一度に解析可能な, 次世代シーケンス技術が汎用化されつつある¹⁾³⁾. この爆発的な技術革新にともない, 結果解析, 遺伝子変異への解釈に変化が起きている. たとえば, 一症例の全遺伝子解析を行った場合は, 変異候補が数千単位で検出されるため, 病気発症と直接的に関連する遺伝子変異を一つに絞り込むことを目的に, 両親または兄弟, 祖父母子供などの病気を発症していない人を含めた, 家系内での遺伝子検査・解析がきわめて重要となる. また, 遺伝子変異が病気と直結するかどうかの判断には, 正常者群内での変異頻度 (頻度が高ければ, 病気との関連性が低いと推定される), 同一疾患患者群内での変異頻度 (頻度が高ければ, 病気との関連性が高いと推定される) 両者の情報が有用であるため, 正

東京医療センター・臨床研究センター, 診療部眼科・視覚研究部視覚生理学研究室 †研究員
 著者連絡先: 藤波 芳 東京医療センター・臨床研究センター, 診療部眼科・視覚研究部視覚生理学研究室
 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
 e-mail: k.fujinami@ucl.ac.uk

(平成28年3月22日受付, 平成28年4月13日受理)

Current Picture and Foresight of Inherited Retinal Disease

Kaoru Fujinami, NHO Tokyo Medical Center (National Institute of Ophthalmology)

(Received Mar. 22, 2016, Accepted Apr. 13, 2016)

Key Words: genetics, inherited disease, genome, inherited retinal disease, Stargardt disease

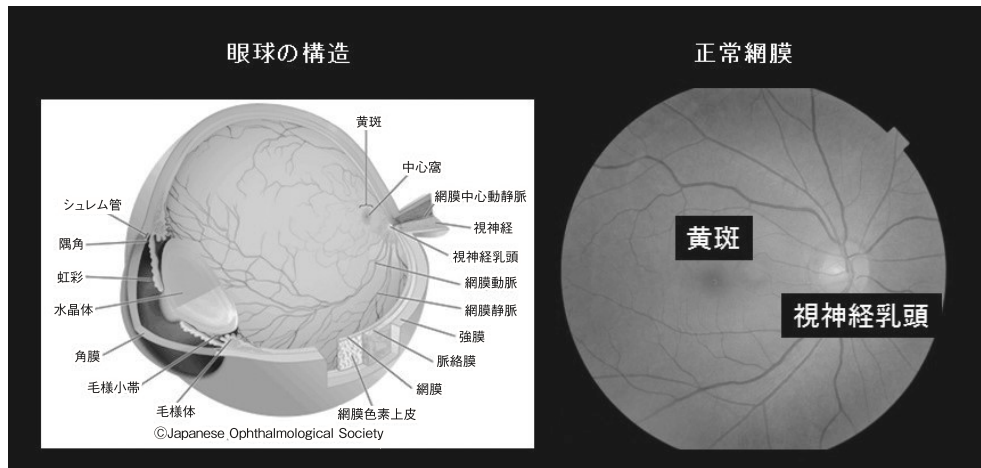


図1 眼球の構造と正常網膜

網膜は光情報（映像）を電気信号（神経信号）に変換する働きを持ち、視神経を通して脳中枢へと信号を伝達する。その働きからカメラのフィルムに例えられる（眼球の構造：日本眼科学会ホームページ；http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku_karei.jsp）。

正常眼底において黄斑は網膜の中心にあり、視力・中心視野に重要な役割を果たす（正常網膜）。

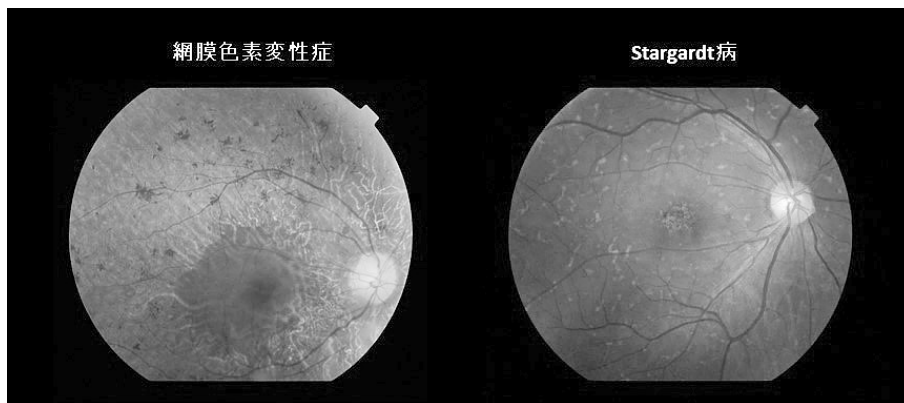


図2 代表的な遺伝性網膜疾患の眼底像

遺伝性網膜疾患の中で最も頻度が高いとされる、網膜色素変性症、Stargardt病の眼底所見。両疾患とも常染色体劣性遺伝の症例の多くは ABCA4 遺伝子異常に起因するといわれており、多彩な表現型を呈するため、診断に苦慮することも少なくない。

常者、疾患患者、両群のコホート作成が必須となる。

遺伝性網膜疾患に関連する遺伝子は1990年の初報告以降、指数関数的に増え続け、現在までに200を超える関連遺伝子が報告されている（RetNet：<https://sph.uth.edu/retnet/>）。また、既報の多くは、米国、ヨーロッパからのものであり、アジア地域からの報告が増えれば、さらなる数の関連遺伝子が同定されることが予想される。

Japan Eye Genetics Consortium

遺伝性網膜疾患の遺伝子診断を通しての疾患理解ならびに治療導入を見据えて、2006年より遺伝性網

膜疾患に関する国内多施設共同研究が東京医療センター・臨床研究センターを中心に開始された。このプロジェクトではそれぞれの参加施設が共通の臨床検査に基づく臨床診断を行い、その臨床情報をデータベースに登録する。疾患患者、その家族から得られた血液・唾液は東京医療センター・臨床研究センターに送付され、東京医療センター・臨床研究センターで遺伝子検査・遺伝子解析が遂行される（図4）。

プロジェクト内での重点疾患として、2007年には網膜色素変性症、2008年にはオカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）が指定された。とくにオカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）に関しては原因遺伝子である *RP1L1* 遺伝子の変異が世界に先駆けて本プロジ

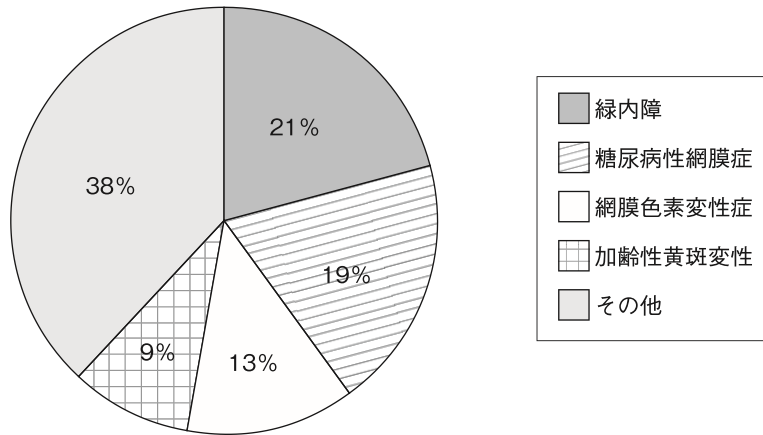


図3 本邦における中途失明原因

本邦における中途失明原因としては緑内障が21%、糖尿病性網膜症が19%、網膜色素変性症が13%、加齢性黄斑変性が9%を占める。日本眼科学会ホームページ (<http://www.gankaikai.or.jp/health/43/03.html>; 中江公裕, 他「視覚障害の原因の実態」2001~2004年全国調査より)

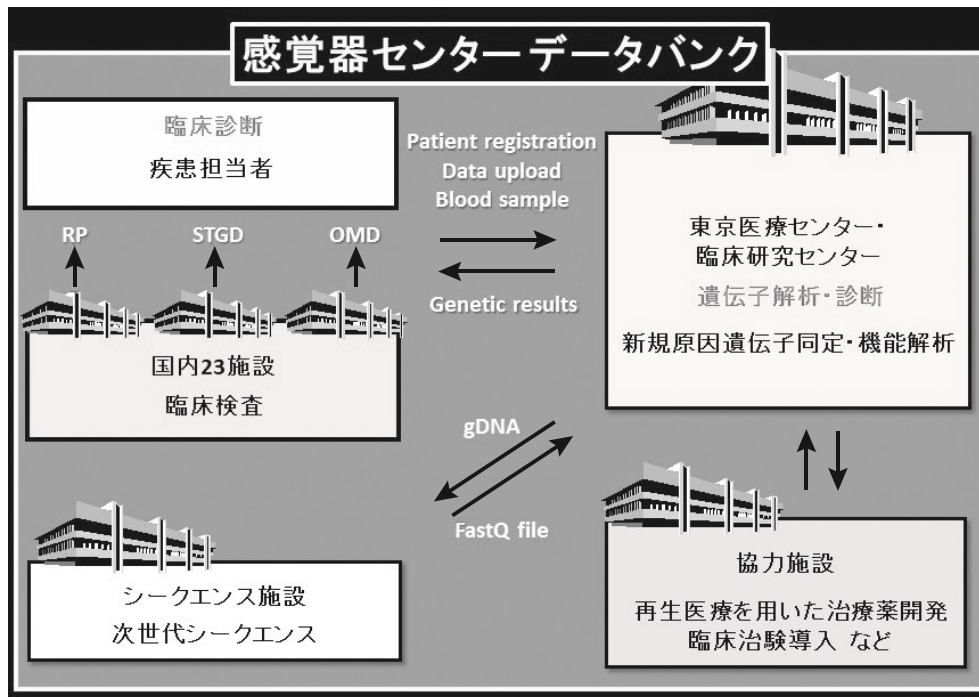


図4 Japan Eye Genetics Consortium (JEGC) のプロジェクト模式図

国内23施設で画一化された臨床検査が施行され、完全匿名化された臨床情報がオンラインデータベースを通して、各疾患の担当者に送られる。それぞれの疾患担当者や主治医の協議の下、最終的な臨床診断が行われる。インフォームドコンセントが得られた後、患者末梢血もしくは唾液が採取され、東京医療センター・臨床研究センターへ送付される。東京医療センター・臨床研究センターでDNAが抽出され、次世代シーケンスの結果を基に、遺伝学的確定診断が行われる。また、上記診断フローと並行して新規遺伝子については機能解析を通して、病態解明へのアプローチが実践される。さらに、国内外の複数の施設との協力の下、最終目的である遺伝性網膜疾患の治療導入が強力に推進される。

エクトより初めて同定された⁴⁾⁵⁾。オカルト黄斑ジストロフィは1989年に三宅養三らにより初めて報告された疾患であり、確固たる臨床診断基準の確立が早

期の原因遺伝子同定の重要な鍵となった代表例となっている⁶⁾⁷⁾⁸⁾ (図5)。

本プロジェクトにおける遺伝子検索について

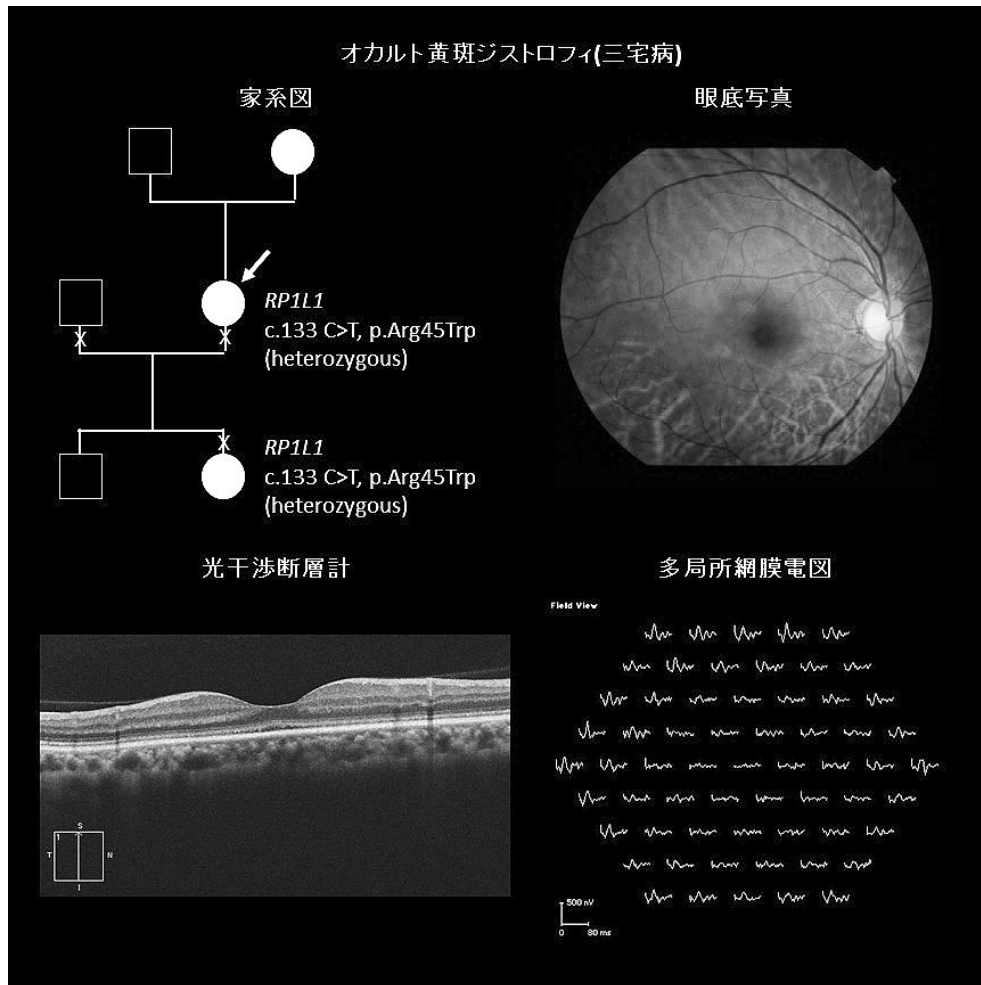


図5 オカルト黄斑ジストロフィ (三宅病)

症例は48歳女性、40歳頃から徐々に進行する両眼の視力低下を自覚し来院した。矯正視力は右眼0.1左眼0.3、同一家系内に同様の症状を有する母親、娘が存在すること（家系図）。眼底所見に顕著異常を認めず（眼底写真）、光干渉断層計所見で視細胞層の異常、多局所網膜電図で網膜中心部からの応答密度の低下を認め、オカルト黄斑ジストロフィと診断された。家族より採取したDNAを元に遺伝子検索を行い、*RP11*遺伝子異常（c.133C>T, p.Arg45Trp）を罹患患者の片アレルに認め、常染色体優性オカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）の確定診断に至った。

は、2011年に次世代シーケンス技術が導入されて後、加速度的にコホート内遺伝子診断が進んでいる。プロジェクト規模拡大にとめない、2014年より日本視覚電気生理学学会の後援の下、Japan Eye Genetics Consortium (JEGC) と改称された。2014年の中間報告結果では、登録された遺伝性網膜疾患496家系808例の内訳は、208家系が網膜色素変性症、オカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）が64家系、錐体桿体ジストロフィが42家系、Stargardt病が34家系、黄斑ジストロフィが34家系、レーベル黒内障が23家系、その他が91家系であった（図6）。また、中間結果報告までに遺伝子解析が終了した162家系中、既報の遺伝子変異が30家系で、既報の遺伝子における新

規変異が32家系において、新規関連遺伝子における変異が12家系において同定された（図7）。参加施設、登録症例数は年々増加し、2016年3月現在までに、国内23の協力施設から約1300検体の検体登録が行われている。

また、希少疾患の診断・治療においては国を超えた協力体制が必要不可欠であることから2014年より東京医療センター・臨床研究センターならびに米国 National Eye Institute/National Institute of Healthを基幹施設として、Asian Eye Genetics Consortium が設立され、7カ国84施設との協力体制が確立されている。さらに、2016年には、東京医療センター・臨床研究センターが、遺伝性網膜疾患の中で最も発症

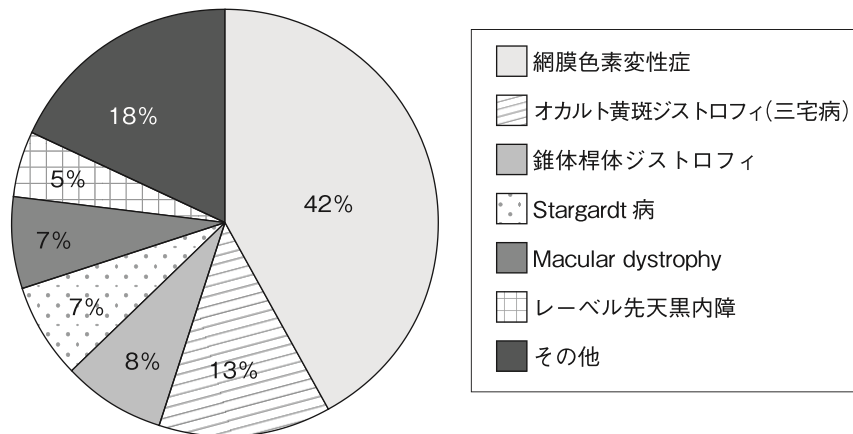


図6 JEGCの登録症例の内訳

2014年の中間報告における登録症例の内訳 (%)。頻度順に、網膜色素変性症、オカルト黄斑ジストロフィ (三宅病)、錐体桿体ジストロフィ、Stargardt 病、黄斑ジストロフィ、レーベル先天黒内障となっている。

Fujinami *et al.* Japan Whole Exome Project for Inherited Retinal Disease.

The American association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting 2015. (<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2330946&resultClick=1>)

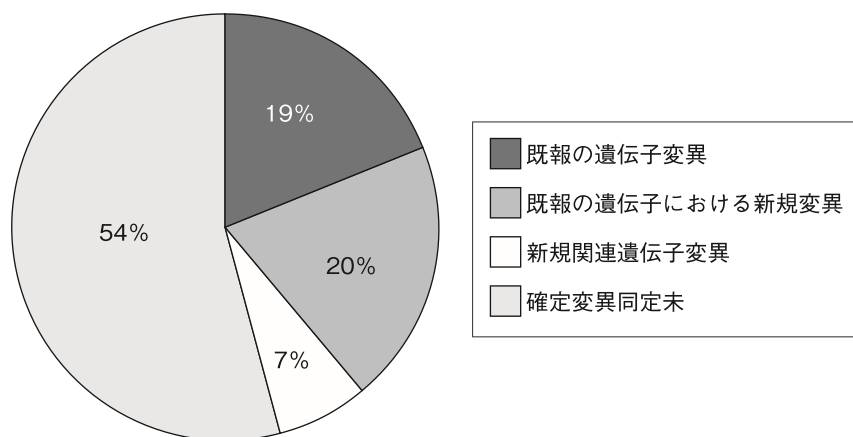


図7 JEGC 遺伝子診断の内訳

2014年の中間報告における遺伝子診断の内訳 (%)。既報の遺伝子変異が30家系で、既報の遺伝子における新規変異が32家系において、新規関連遺伝子における変異が12家系において同定された。

頻度の高いStargardt病/ABCA4-associated retinal disorderを対象とした、欧州、米国、アジアにおける国際研究・治療導入プロジェクト、Prog STAR study (<http://progstar.org/>), における基幹病院の一つとして認定され、世界における日本の役割に大きな期待が寄せられている。

治療の現状と展望

2016年3月現在、本邦の臨床現場では有効な治療

法は導入されていない。しかしながら、欧米を中心に治療に関する臨床治験が現在進行中であり、近未来における本邦での治療導入が現実的なものとなってきた。

遺伝性網膜疾患に対しての代表的な治療アプローチとしては遺伝子治療 (gene replacement therapy), 再生医療 (regenerative cell therapy), 薬物療法 (pharmacological treatment), 人工網膜チップ移植 (device implantation) 等が挙げられる⁹⁾。前述のStargardt 病の治療について例にとってみると、遺伝子

治療については、2009年にレンチウイルスベクターを用いた臨床治験が承認され現在1/2a相で治験進行中である (<http://www.oxfordbiomedica.co.uk/>)。再生医療としては、胚性幹細胞(embryonic stem cell; ES cell)由来網膜色素上皮細胞移植が2012年に開始され、2015年2月には治験第1/2相の結果として、そのsafetyとtolerabilityが報告されている (<https://www.ocata.com/research-development/pipeline-overview>)¹⁰⁾。また、Stargardt病に対する薬物治療としてはイソトレチノインに代表される視サイクル抑制剤(visual cycle modulators: VCM)の有効性が報告されている。Acucela社によるACU-4429は経口摂取タイプのVCMの先駆的存在であり、動物実験での有効性、ヒトへの安全性が立証され、米国での治験第2b/3相試験が行われている (<http://www.acucela.jp/%E4%BC%81%E6%A5%AD%E6%83%85%E5%A0%B1>)。

上記に示されたそれぞれの臨床治験は、本邦における導入開始が検討されており、一刻でも早く、安全かつ有効な治療が、臨床の現場で提供できる未来の到来が、切に望まれる。

[文献]

- 1) 山澤一樹. ゲノム時代の到来と遺伝リテラシー. 医療 2016; 70: 106-9.
- 2) 藤波 芳, 角田和繁. 黄斑ジストロフィの遺伝子異常~Genotype-phenotype correlation. 眼科 2011; 53: 239-2.
- 3) 岩田 岳, 古野正朗, 池尾一穂. 全エクソーム解析による遺伝性網脈絡膜疾患の原因 遺伝子探索. 医のあゆみ 2013; 245: 401-7.
- 4) Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y et al. Dominant mutations in RP11L1 are responsible for occult macular dystrophy. Am J Hum Genet 2010; 87: 424-9.
- 5) Tsunoda K, Usui T, Hatase T et al. Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RP11L1 gene. Retina 2012; 32: 1135-47.
- 6) Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y et al. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. Am J Ophthalmol 1989; 108: 292-9.
- 7) Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N et al. Occult macular dystrophy. Am J Ophthalmol 1996; 122: 644-53.
- 8) Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G et al. Fundus autofluorescence in autosomal dominant occult macular dystrophy. Arch Ophthalmol 2011; 129: 597-602.
- 9) Smith J, Ward D, Michaelides M et al. New and emerging technologies for the treatment of inherited retinal diseases: a horizon scanning review. Eye (Lond) 2015; 29: 1131-40.
- 10) Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. Lancet 2015; 385 (9967): 509-16.
- 11) Kubota R, Al-Fayoumi S, Mallikaarjun S et al. Phase 1, dose-ranging study of emixustat hydrochloride (ACU-4429), a novel visual cycle modulator, in healthy volunteers. Retina 2014; 34: 603-9.