

# 遺伝性網膜疾患の症例・ゲノム情報の収集 — 日本から世界への展開 —

岩田 岳<sup>†</sup>第74回国立病院総合医学会  
(2020年10月17日～11月14日WEB開催)

IRYO Vol. 76 No. 4 (273–277) 2022

## 要旨

ヒトは情報の約8割を視覚情報に頼っており、光に反応する網膜への障害は重篤な視機能の低下をもたらす。遺伝性の網膜疾患には指定難病の網膜色素変性や黄斑ジストロフィなど36疾患が含まれ、約4千人から数万人に1人の頻度で発症する。さらに、網膜視神経節細胞が障害される家族性の緑内障や視神経萎縮症なども存在し、現在でも根本治療が困難である。われわれは2011年にJapan Eye Genetics Consortium (JEGC) を設立し、オールジャパン体制による症例情報と次世代DNAシーケンサーを用いた遺伝子解析によるゲノム情報の収集を行ってきた。約1,400家系の症例情報とDNA検体を収集し、約2,000検体の全エクソーム解析を行った結果、日本人における原因遺伝子変異の検出率を2011年の17%から2021年には53%まで向上させることに成功した。JEGCの成功例は世界的にもまれであり、このような遺伝子解析体制を南アジア、中東、アフリカ、南アメリカの国々で展開するために、2014年に米国国立眼研究所 (NEI) / 国立衛生研究所 (NIH) と共同でAsian Eye Genetics Consortiumを設立し、現在ではGlobal Eye Genetics Consortium として、30カ国から200名の眼科医と研究者が交流、学会セッション開催、共同研究を行っている。

キーワード 網膜, 遺伝性網膜疾患, ゲノム, コンソーシアム

## 研究の背景と目的

遺伝性網膜疾患の原因解明としては日本で初めてとなるオカルト黄斑ジストロフィ (三宅病) の原因遺伝子RP1L1を2010年に発見した<sup>1)</sup>。これを契機に2011年には厚生労働省の支援を受けて、国立病院機構 (NHO) 東京医療センターと6大学の眼科教室によるJapan Eye Genetics Consortium (JEGC, <https://jegc.org>) を設立し、遺伝性網膜疾患の症例情報収集と次世代DNAシーケンサーを用いた遺伝子解析が開始された。その後、2015年より日本医療研究開発機構 (AMED) オミックス研究拠点班として

38施設に拡大している。JEGCでは正確な診断を実施するためのチームを結成し、検査内容をチームで判断する体制になっている。欧米での研究によって、1980年代の脳回転状脈絡膜萎縮 (Gyrate Atrophy) の原因遺伝子オルニチン転移酵素 (Ornithine Aminotransferase) の発見や1990年代の網膜色素変性症の原因遺伝子ロドプシン (Rhodopsin) の発見から始まり、これまで270以上の原因遺伝子が明らかにされている (図1)。原因遺伝子の多くは欧米から報告されており、今後アジア、中東、アフリカ、南アメリカへと解析が進むにつれて、2–10倍に増加すると予測する研究者もいる。

国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 分子細胞生物学研究部 <sup>†</sup>研究職

著者連絡先：岩田 岳 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 分子細胞生物学研究部長

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1 e-mail: takeshi.iwata@kankakuki.jp

(2021年3月19日受付, 2022年2月25日受理)

Phenotype and Genotype of Inherited Retinal Diseases: Development from Japan to the World

Takeshi Iwata, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center

(Received Mar. 19, 2021, Accepted Feb. 25, 2022)

Key Words : retina, inherited retinal diseases, genome, database, consortium

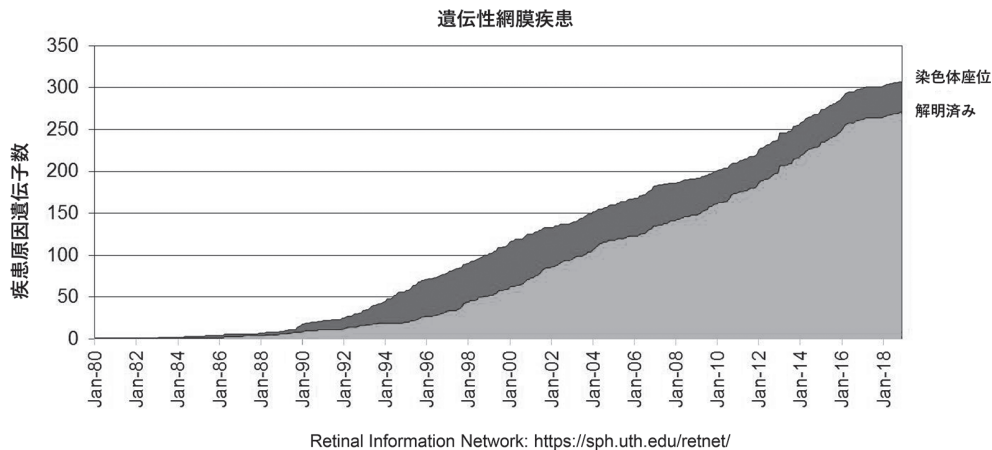


図1 遺伝性網膜疾患の病因遺伝子座と病因遺伝子数 (RETNET)

現在271遺伝子が遺伝性網膜疾患の原因遺伝子として報告されている。その多くは欧米からの報告であり、今後アジア、中東、アフリカ、南アメリカでの遺伝子解析が進むにつれて、現在の2倍以上に増加すると予測する研究者もいる。

### 症例・ゲノム情報データベースの構築

オンライン症例・ゲノム情報データベースは2003年より国立病院機構ネットワーク研究事業の支援を受けて構築した「感覚器ネットワーク」が基になっている。これに改良を重ね、現在では国立病院機構、大学病院、そして眼科病院を含む約38の施設が利用している。個人情報を除く患者家系の臨床所見、家系図に加えて、眼底像、網膜断層像、蛍光造影、自発蛍光像、視野、網膜電図などの画像データが登録されている(図2)。研究班では家系単位での収集を基本としており、両親と兄弟を含む約1,400家系が収集された。収集された患者家系は指定難病の網膜色素変性と黄斑ジストロフィが半数以上を占めている(図3)。

### ゲノム解析

これまでに約1,400家系(約2,700検体)の症例情報とDNA検体を収集し、約2,000検体について次世代DNAシーケンサーを用いた全エクソーム解析(ゲノムの1.6%を占める遺伝子エクソン部を対象とした解析)を行った。本研究が開始された2011年の既知原因遺伝子変異の検出率は17%であったが、この10年間の新規原因遺伝子の発見や既知遺伝子における新規変異の発見によって、2021年には53%まで向上している(詳しい情報は<https://jegc.org>を参照)。欧米を中心とした検出された遺伝子変異が日

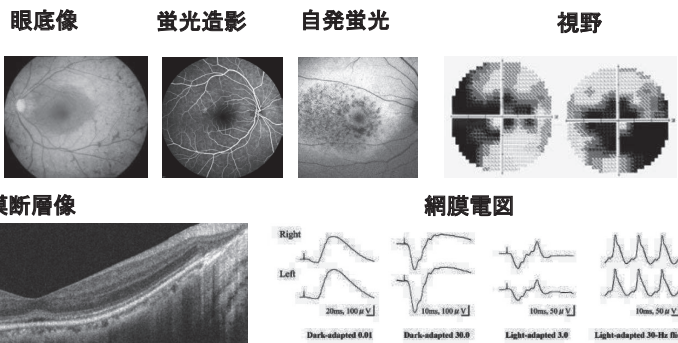
本人家系の約3割しか検出されず、日本あるいは極東アジアに特徴的な遺伝子変異が多数検出されたことから、日本人向けの診断基準や治療法の開発が必要と考えられる。全エクソーム解析によって結果が得られなかった残り47%の家系については、2020年度より開始されたAMED「難病ゲノムデータ基盤構築にむけた先行的な全ゲノム等解析研究」Genomics Japanプロジェクト(研究代表者: 国土典宏, 国立国際医療研究センター)に分担研究者として参加し、遺伝子のイントロンや転写制御領域に加え、遺伝子外の領域に対象領域を拡大して研究している。

### 新規原因遺伝子の発見と発症分子メカニズムの解明

解析された家系から新規候補原因遺伝子を選別し、変異体の機能解析を行った。免疫染色や*in situ hybridization*によるタンパク質/mRNAの網膜での局在、変異体遺伝子の細胞株での強発現と細胞への影響を観察、そして患者iPS細胞から分化誘導した網膜細胞の解析を行った。候補タンパク質のアミノ酸配列の相同性がヒトとマウスで高い場合には、ゲノム編集技術CRISPR/Cas9を用いてノックイン・マウスを作製し、発症の有無を検証した。このようにして、これまでに6つの新規原因遺伝子を発見し、複数の候補原因遺伝子を解析中である。発見された新規原因遺伝子には網膜色素変性と杆体-錐体ジストロフィを発症する劣性遺伝の*C21orf2*の発見がある

遺伝性網脈絡膜疾患（36疾患）

1. 網膜色素変性（指定難病）
2. 黄斑ジストロフィー（指定難病）、錐体ジストロフィー、錐体-杆体ジストロフィー
3. レーバー先天性黒内障
4. S錐体増強症候群
5. アッシャー症候群
6. スターガルト病
7. オカルト黄斑ジストロフィー（三宅病）
8. 正常眼底な錐体ジストロフィー、錐体-杆体ジストロフィー
9. ノースキャロライナ黄斑ジストロフィー
10. 中心窩形成不全
11. 小眼球症
12. 先天性停止性夜盲症
13. 小口病
14. 斑点状網膜症候群
15. クリスタリン網膜症
16. コイデレミア
17. 杆体一色盲
18. 青錐体一色覚
19. 脳回転状脈絡網膜萎縮症
20. 遅視症
21. 若年性網膜分離症
22. 家族性ドルーゼン
23. 家族性加齢黄斑変性
24. ベスト病
25. Wntシグナル伝達網膜症
26. ステイックラー症候群
27. ワーグナー症候群
28. 常染色体優性視神経萎縮
29. ミトコンドリア網膜症
30. 眼白子症
31. 眼皮膚白皮症
32. 全身の異常を伴う色素欠乏症
33. 網膜色素線条症
34. 網膜芽細胞腫
35. レーバー遺伝性視神経萎縮症、遺伝性視神経萎縮症
36. 家族性緑内障



- ・施設 ID
- ・家系 ID
- ・個人 ID
- ・誕生年
- ・性別
- ・登録日
- ・検体発送日
- ・疾患名
- ・遺伝形式など
- ・病態情報のアップロード
  - 家系図
  - 眼底像
  - 蛍光造影 (FA, ICG)
  - 網膜断層像 (OCT)
  - 網膜電図 (ERG)
  - 視野測定
  - など

- ・DNA精製状況
- ・ゲノムシーケンス状況 (WES, WGS)
- ・ゲノム解析状況
- ・ゲノム解析結果
- など

- ・自由書き込み
- ・備考
- ・注意事項
- ・解析結果に対する意見
- など

図2 遺伝性網膜疾患の症例・ゲノム情報データベース

JEGCが研究対象とする36の疾患について症例とゲノム情報を国立病院機構東京医療センターに設置されたデータベースに収集している。

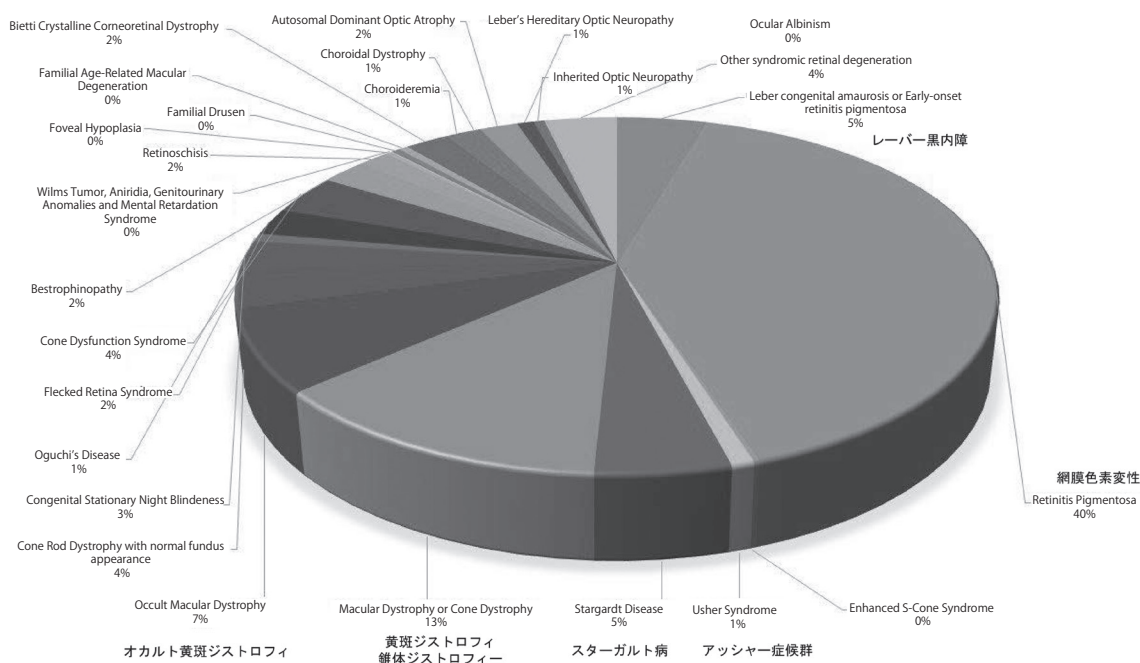


図3 Japan Eye Genetics Consortiumで収集された疾患別家系数

遺伝性網膜疾患1,441家系を収集した。指定難病の網膜色素変性と黄斑ジストロフィが過半数を占めている。

2). *C21orf2*は視細胞の内節と外節をつなぐ視細胞接続繊維毛に局在するタンパク質である。日本人の遺伝子変異は他国と異なり、*C21orf2*タンパク質の同一ドメイン (Leucine rich repeat C-terminal domain) に存在した。この遺伝子はJeune症候群の原因遺伝子としても報告されている。黄斑ジストロフィを発症する優性遺伝の家系からは新規原因遺伝子として *Leucine Rich Repeat Transmembrane Neuron-4 (LRRTM4)* が発見された<sup>3)</sup>。 *LRRTM4*はLRRT Mタンパク質ファミリーの1つとして神経シナプスの成長やその機能に重要であるが、海馬での発現は報告されているが、網膜での機能は明らかにされていない。黄斑ジストロフィの患者は網膜電図の測定によって、杆体細胞の光反応が消失しており、視細胞と双極細胞の接合点での機能障害が考察されている。


### オールジャパンによる治療に向けた体制

これまで治療が困難であった遺伝性の網膜疾患について、近年次々と治療法が開発され、各国での治験が開始されている (詳しくはClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/>参照)。最近ではSpark Therapeutics社 (Novartis Pharmaceuticals社) の *Retinoid Isomerase RPE65 (RPE65)* 遺伝子変異によるレーベル先天性黒内障に対する遺伝子治療が

FDAの承認を得ており、NHO東京医療センターでの治験も開始された。他の原因遺伝子についても各国で治験が進行中である。患者数がきわめて少ない遺伝性網膜疾患患者のリクルートについても、JEGCの遺伝子解析が重要な役割を果たしている。

### 国際研究コンソーシアムの設立

JEGCの成功を世界の発展途上国へ拡大するために、2014年にはAsian Eye Genetics Consortium (AEGC) を日本、中国、インド、米国の眼科研究者と設立し、2018年にはGlobal Eye Genetics Consortium (GEGC, <https://gegc.org>) と名前を変更し、30カ国から約200名の眼科医や研究者が参加している (図4)。GEGCでは遺伝性眼疾患の原因変異の情報共有、安価で精度の高い診断方法の開発、各国の眼科学会での研究セッションの企画、若手研究者の短期留学と支援、国際学会との連携などの活動を行っている。GEGCネットワークを使ったわれわれの成果としては、中国寧夏人民病院との共同研究によって、レーベル先天黒内障の新規原因遺伝子 *Chaperonin Containing TCP1 Subunit2 (CCT2)* の発見<sup>4)</sup> や遺伝性視神経萎縮症の新規原因遺伝子 *Malonyl-CoA-Acyl Carrier Protein Transacylase (MCAT)* の発見<sup>5)</sup> がある。



**Global Eye Genetics Consortium**  
<https://geg.org>  
 200 Members from 30 Countries

Since 2014

**President:**  
 Takeshi Iwata  
 National Hospital Organization Tokyo Medical Center  
 Tokyo, Japan

**Past President:**  
 Gyan Prakash  
 National Eye Institute, National Institute of Health  
 Bethesda, MD, USA

**Vice President:**  
 Paul Baird  
 Centre for Eye Research Australia  
 University of Melbourne, Melbourne, Australia


**Secretary General:**  
 Sundaram Natarajan  
 Aditya Jyot Eye Hospital, Mumbai, India

**Scientific Officer:**  
 Calvin Pang  
 Department of Ophthalmology and Visual Science  
 Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

**Aims and Goals of GEGC**

1. Share genetic information to rapidly isolate common disease-associated variants
2. Establish system for accurate diagnosis and disease grouping
3. Establish system for cost effective genetic analysis
4. Develop genotype-phenotype database
5. Support and foster collaboration among the Asian, African, South American and others
6. Collaborate with other international or regional organizations with similar goals
7. Organize and hold regional congresses or other conferences

**GEGC Publication in Springer Nature Series**  
**Advances in Vision Research, Volume I, II, III**  
 Editors: Gyan Prakash, Takeshi Iwata



1. Australia
2. Argentina
3. Bangladesh
4. Brazil
5. Canada
6. Chili
7. China
8. India
9. Indonesia
10. Iran
11. Israel
12. Japan
13. Malaysia
14. Mongolia
15. Nepal
16. New Zealand
17. Netherland
18. Oman
19. Pakistan
20. Philippines
21. Saudi Arabia
22. Singapore
23. South Korea
24. Sri Lanka
25. Taiwan
26. Thailand
27. Turkey
28. UAE
29. UK
30. USA

図4 Global Eye Genetics Consortiumの設立によるグローバルな症例・ゲノム情報の収集

現在GEGCには30カ国が参加しており、総会は毎年米国視覚および眼科学研究協会（ARVO）開催中に開かれる。GEGCは目標7か条を制定し、各国と協調しながら活動している。その研究活動はSpringer Nature社のAdvances of Vision Researchシリーズ（Vol. I-III）の書籍として定期的な出版されている。

## まとめ

- \* 日本人における遺伝性網膜疾患の病因を明らかにするために2011年にJEGCを結成し、38施設が参加するオールジャパン体制を構築した。
- \* NHO東京医療センターにデータベースを設置して、家族単位での詳細な症例・ゲノム情報を収集している。
- \* 約1,400家系のゲノム解析を行い、約半数の家系の病因を明らかにした。
- \* 遺伝性網膜疾患の未知原因遺伝子を複数発見し（RP1L1, C21orf2, CCT2, LRRTM4, MCAT）、患者iPS細胞やノックイン・マウスを作製して、発症分子メカニズムを明らかにした。
- \* 発症機序の基礎的情報から新しい治療法が開発されている。

〈本論文は第74回国立病院総合医学会シンポジウム「NHOグループによる大規模レジストリ研究」において「遺伝性網膜疾患の症例・ゲノム情報の収集：日本から世界への展開」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

## [文献]

- 1) Akahori M, Iwata T, Tsunoda K, et al. Dominant mutations in *RP1L1* gene are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2010 ; **87** : 424-9.
- 2) Suga A, Mizota A, Kato M, et al. Identification of Novel Mutations in the LRR-Cap Domain of C21orf2 in Japanese Patients With Retinitis Pigmentosa and Cone-Rod Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016 ; **57** : 4255-63.
- 3) Kawamura Y, Suga A, Fujimaki T, Iwata T, et al. LRRTM4-C538Y novel gene mutation is associated with hereditary macular degeneration with novel dysfunction of ON-type bipolar cells. *J Hum Genet* 2018 ; **63** : 893-900.
- 4) Minegishi Y, Sheng X, Yoshitake K, et al. Iwata T. CCT 2 Mutations Evoke Leber Congenital Amaurosis due to Chaperone Complex Instability *Sci Rep* 2016 ; **6** : 337-42.
- 5) Li H, Yuan S, Minegishi Y, et al. Novel mutations in malonyl-CoA-acyl carrier protein transacylase provoke autosomal recessive optic neuropathy. *Hum Mol Genet* 2020 ; **29** : 444-58.