

令和元年6月25日現在

機関番号：82643

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06269

研究課題名(和文) 治療導入を目指したABCA4網膜症国際コホート及び遺伝子型表現型データベース作成

研究課題名(英文) Establishment of an intercontinental cohort database for ABCA4-associated retinal disorder, aiming for clinical trial of treatment

研究代表者

藤波 芳 (Fujinami, Kaoru)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・視覚研究部 視覚生理学研究室・室長

研究者番号：60646206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、東京医療センター、英国UCL、米国NIH、ProgSTARプロジェクトの連携下にて、ABCA4関連網膜症国際コホート・共有データベースを作成する事である。研究は1)臨床診断・患者リクルート、2)遺伝子検索、3)国際データベース・コホート作成、4)変異インパクトスコア算出、5)遺伝子型・表現型関連解析、(6)コホート間変異頻度比較、(7)治療法考案、の七段階で遂行された。本邦155症例、英国190症例、米国193症例が登録され、計518症例の国際コホートが構築された。各国間の病的変異頻度比較では、優位な頻度差異を認め、複数の治療治験がデータベースの情報をもとに開始された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において構築された、遺伝性希少疾患における画一的診断基準に基づいた国境・民族を超えたデータベース・コホート作成は極めてインパクトの大きいものであった。各国における高頻度変異の差異が同定され、本研究で得られた変異インパクトスコアは500症例を超える大コホートにおける遺伝子型・表現型関連構築に極めて有用であった。本研究で構築された国際データベースはグローバル化・個別化が進む医療形態への架け橋として極めて重要であり、治験導入が実現された事で、強固な国際連携下における遺伝性網膜疾患の治療新時代が開拓される事が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aims to develop an international database of ABCA4-associated retinal disorders under collaboration among National Tokyo Medical Center (Japan), UCL Institute of Ophthalmology (UK), and National Institute of Health and ProgStar project (USA). There are 7 steps; 1) clinical diagnosis and patient recruitment; 2) comprehensive genetic screening; 3) establish an international cohort on database; 4) calculation of impact scores for each variant; 5) genotype-phenotype correlation/association analysis; 6) comparison of allele frequency of prevalent variants among cohorts; 7) development of therapeutic trials. 518 subjects were ascertained in total; 155 (Japan), 190 (UK), and 193 (USA). Statistically significant difference of allele frequency of prevalent variants was revealed among the nations and therapeutic trials have been initiated with utilizing this international database.

研究分野：眼遺伝学

キーワード：眼遺伝学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝性網膜疾患は難治であり、先進諸国では三大中途失明原因のひとつである。患者数は本邦で約5万人、世界では約300万人と推定され、代表疾患としてStargardt病(スターガルト病:STGD)、網膜色素変性症(RP)、レーベル先天黒内障(LCA)、黄斑ジストロフィ(MD)、錐体(杆体)ジストロフィ(CORD)等が挙げられる。最近の研究で、早期に視力低下を来すSTGD、常染色体劣性RP、MD、CORDの表現型のいづれにおいても、*ABCA4*遺伝子異常が最も高頻度に検出される事が明らかとなり、この頻度の高さは、正常者における変異アリル頻度(1/20-1/40:常染色体劣性遺伝の為、疾患発症率は1/400から1/1000と計算される)からも窺い知る事ができる。即ち、早期視力低下を来す*ABCA4*遺伝子異常に起因する網膜症(*ABCA4*関連網膜症)の病態生理の理解ならびに治療導入が社会的急務となっている。

しかしながら、本邦において、*ABCA4*関連網膜症に対する臨床治験を含めた治療導入は行われていない。これは、臨床検査、遺伝子診断レベルにおいて標準化された診断基準に従った治療対象コホート作成が成されて来なかった歴史的背景に起因する。また、欧米においても同様の問題が存在し、世界的規模において、各国・各施設における、統一性を欠いた小コホートの乱立が、希少疾患としての*ABCA4*関連網膜症の疾患理解、更には遺伝子型・表現型関連に基づいた治療導入への障壁となって来た。

2. 研究の目的

本研究は、上記課題に対して、本邦東京医療センター・臨床研究センター(National Institute of Sensory Organs; NISO)、英国 UCL Institute of Ophthalmology、米国 National Eye Institute(NEI)/National Institute of Health(NIH)、ProgStar studies 連携の下、*ABCA4*関連網膜症におけるアジア大陸、ヨーロッパ大陸、アメリカ大陸をカバーした国際コホートならびに国際公開データベースを作成し、遺伝子変異構造解析によって算出される変異インパクトスコアを用いた遺伝子型・表現型関連解析を行うと同時に、病的変異分布、高頻度変異の大陸間比較を行い、民族間での病態差異を理解した上で、世界規模での病態に応じた治療導入を考案し、遺伝性網膜疾患における個別化医療を推進するものである。

3. 研究の方法

本研究は以下に示す七段階で遂行された。

- 画一的診断基準に基づいた臨床診断・患者リクルート
- 包括的遺伝子検索による *ABCA4* 病的パリアントの同定
- 国際データベース・コホート作成、
- 変異構造解析による変異インパクトスコア算出、
- 国際大コホートにおける遺伝子型・表現型関連解析、
- コホート間の変異頻度比較、
- 治療法考案

4. 研究成果

平成31年度までに、NISOでは155症例、英国UCLからは190症例、米国NEI/NIH、ProgStar studiesからは193症例が登録され、計518症例がデータベースに登録された。

網羅的遺伝子検索により同定された高頻度 *ABCA4* 変異は、本邦では c.1760+2T>G(変異頻度:16.7%)、p.Arg2149Ter(6.0%)、英国では、p.Gly1961Glu(10.4%)、c.5461-10T>C(6.8%)、米国では、p.Gly1961Glu(13.6%)、p.Gly863Ala(7.0%)であった。

253 のミスセンス変異に対して、インパクトスコアが算出された。91 変異は native conformation の消失(36.0%)が予測されたのに対して、68 変異(26.9%)は stabilizing effect が示唆された。

ヌル変異の有無による遺伝子型分類、変異インパクトスコアは、発症年齢、電気生理学的表現型分類と関連・相関を示した。コホート間の変異頻度比較では、各コホート間における優位な頻度差異を認めた。

治療考案は、薬物治療、遺伝子治療、再生細胞移植等について行われ、視サイクル制御薬を用いた治療治験をはじめ、複数の治療治験がデータベースの情報をもとに遂行されるに至った。

本研究において構築された、遺伝性希少疾患における画一的診断基準に基づいた国境・民族を超えたデータベース・コホート作成は世界的に極めてインパクトの大きいものであった。

日英米各国における高頻度変異の差異が同定され、本研究で得られた変異インパクトスコアは500症例を超える大コホートにおける遺伝子型・表現型関連構築に極めて有用であった。

本研究で構築された国際データベースはグローバル化・個別化が進む医療形態への架け橋として極めて重要であり、治験導入が実現された事で、強固な国際連携下における遺伝性網膜疾患の治療新時代が開拓される事が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計41件)

英文論文

Fujinami K, Strauss RW, Chiang JP, Audo IS, Bernstein PS, Birch DG, Bomotti SM, Cideciyan AV, Ervin AM, Marino MJ, Sahel JA, Mohand-Said S, Sunness JS, Traboulsi EI, West S, Wojciechowski R, Zrenner E, Michaelides M, Scholl HPN; ProgStar Study Group; On behalf of the ProgStar Study Group.

Detailed genetic characteristics of an international large cohort of patients with Stargardt disease: ProgStar study report 8.

Br J Ophthalmol. 査読有、2019 Mar;103(3):390-397. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312064.

Fujinami K, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kameya S, Hanazono G, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Kondo M, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Zou X, Li H, Park KH, Iwata T, Miyake Y, Woo SJ, Sui R; East Asia Inherited Retinal Disease Society study group.

Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): East Asia Occult Macular Dystrophy Studies Report Number 1.

Ophthalmology. 査読有、2019

Apr 25. pii: S0161-6420(19)30138-1. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.032.

Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Noda T, Miyake Y, Tsunoda K.

Macular dysfunction in patients with macula-on rhegmatogenous retinal detachments.

Br J Ophthalmol. 査読有、2019

Mar;103(3):404-409. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312153.

Fujinami-Yokokawa Y, Pontikos N, Yang L, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, Miyata H, Fujinami K, Japan Eye Genetics Consortium OBO.

Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Utilizing Deep Learning Techniques.

J Ophthalmol. 査読有、2019 Apr 9;2019:1691064. doi: 10.1155/2019/1691064.

Tanna P, Georgiou M, Strauss RW, Ali N, Kumaran N, Kalitzeos A, Fujinami K, Michaelides M.

Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of the Ellipsoid Zone in Childhood-Onset Stargardt Disease.

Transl Vis Sci Technol. 査読有、2019

Mar 1;8(2):1. doi: 10.1167/tvst.8.2.1.

Mahroo OA §, Fujinami K §, Moore AT, Webster AR. §Co-first authors.

Retinal findings in a patient with mutations in ABCG6 and ABCA4.

Eye (Lond). 査読有、2018

Sep;32(9):1542-1543. doi: 10.1038/s41433-018-0106-3. Epub 2018 May 16.

Kong X §, Fujinami K §, Strauss RW §, Munoz B, West SK, Cideciyan AV, Michaelides M, Ahmed M, Ervin AM, Schönbach E, Cheetham JK, Scholl HPN; ProgStar Study Group. §Co-first authors.

Visual Acuity Change Over 24 Months and Its Association With Foveal Phenotype and Genotype in Individuals With Stargardt Disease: ProgStar Study Report No. 10.

JAMA Ophthalmol. 査読有、2018

Aug 1;136(8):920-928. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.2198.Sep;32(9):1542-1543. doi: 10.1038/s41433-018-0106-3. Epub 2018 May 16.

Khan KN, Kasilian M, Mahroo OAR, Tanna P, Kalitzeos A, Robson AG, Tsunoda K, Iwata T, Moore AT, Fujinami K, Michaelides M.

Early Patterns of Macular Degeneration in ABCA4-Associated Retinopathy.

Ophthalmology. 査読有、2018 May;125(5):735-746. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.020.

Fiorentino A, Fujinami K, Arno G, Robson AG, Pontikos N, Arasanz Armengol M, Plagnol V, Hayashi T, Iwata T, Parker M, Fowler T, Rendon A, Gardner JC, Henderson RH, Cheetham ME, Webster AR, Michaelides M, Hardcastle AJ; 100,000 Genomes Project, the Japan Eye Genetic Consortium and the UK Inherited Retinal Dystrophy Consortium.

Missense variants in the X-linked gene PRPS1 cause retinal degeneration in females.

Hum Mutat. 査読有、2018

Jan;39(1):80-91. doi: 10.1002/humu.23349.

Kato Y, Hanazono G, Fujinami K, Hatase T, Kawamura Y, Iwata T, Miyake Y, Tsunoda K. Parafoveal Photoreceptor Abnormalities in Asymptomatic Patients With RP1L1 Mutations in Families With Occult Macular Dystrophy.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2017 Dec 1;58(14):6020-6029. doi:

10.1167/iovs.17-21969.

Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M.

Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options.

Br J Ophthalmol. 査読有、2017 Jan;101(1):25-30. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308823.

Fakin A, Robson AG, Chiang JP, Fujinami K, Moore AT, Michaelides M, Holder GE, Webster AR.

The Effect on Retinal Structure and Function of 15 Specific ABCA4 Mutations: A Detailed Examination of 82 Hemizygous Patients.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2016

Nov 1;57(14):5963-5973. doi: 10.1167/iovs.16-20446.

Fakin A, Robson AG, Fujinami K, Moore AT, Michaelides M, Pei-Wen Chiang J, E Holder G, Webster AR.

Phenotype and Progression of Retinal Degeneration Associated With Nullizigosity of ABCA4.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2016

Sep 1;57(11):4668-78. doi: 10.1167/iovs.16-19829.

Nakamura N, Fujinami K, Mizuno Y, Noda T, Tsunoda K.

Evaluation of cone function by a handheld non-mydratic flicker electroretinogram device.

Clin Ophthalmol. 査読有、2016

Jun 30;10:1175-85. doi: 10.2147/OPHTH.S104721.

他 19 報

和文論文

藤波 芳、藤波 (横川) 優、Lizhu Yang、Xiao Liu、Gavin Arno.

黄斑ジストロフィの分子病態.

眼科 査読無、2018.

60(4):309-321.

藤波 芳、他、

学会トピックス 第 65 回日本臨床視覚電気生理学学会 . POC1B 関連網膜症における表現型スペクトラム: 眼底正常な錐体ジストロフィ . 日本眼科学会雑誌 査読無、2018.

122(3): 251.

藤波 芳、他、

学会トピックス 第 56 回日本網膜硝子体学会総会 .

Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy: East Asia Inherited Retinal Disease Consortium (EAIRDc) .

日本眼科学会雑誌. 査読無、2018.

122(4): 330-331.

藤波 芳.

ゲノム情報と国内・国際ネットワーク.
あたらしい眼科. 査読無、2017.
34(7):987-993.

藤波 芳.

第4章 網膜・硝子体疾患 Stargardt 病. メジカルビュー社、一目でわかる眼疾患の見分け方 下巻、査読無、2016.
73-74.

藤波 芳.

第3章 各論 III 錐体優位の変性 Stargardt 病. 医学書院、網膜変性疾患診療のすべて (眼科臨床エキスパート).
査読無、2016.
301-314.

藤波 芳.

図説「目で見える遺伝医学」シリーズ(No.5)遺伝性網膜疾患の現状と展望.
医療. 査読無、2016.
70(6):282-287.

〔学会発表〕(計 64 件)

Fujinami K

Nationwide Ophthalmic Genetics Researches in Japan
Genomics Research Conference 2019
Moorfields Eye Hospital, London, UK, 28th February, 2019.

Fujinami K

Nationwide and International studies of Inherited Retinal Disorders: Japan Eye Genetics Consortium and East Asia Inherited Retinal Disease
The 120th Annual Meeting of the Korean Ophthalmology Society, Seoul, Korea.
Clinical electrophysiology symposium
COEX, 2nd, November, 2018.

Fujinami K

Genetic variability of ABCA4 associated with ethnicity in an international cohort with Stargardt disease: ProgStar and EAStar studies
Institute of Ophthalmic Research,
Germany-Japan Collaborative Research Congress 2018, Tübingen, Germany
Tübingen University, Tübingen, Germany, 11th September 2018.

Fujinami K

Stargardt disease
Latest Therapies for Genetic Disorders: Symposia (Retinal Dystrophies, Corneal Dystrophies, Optic Nerve Conditions)
36th World Ophthalmology Congress 2018
Fira Gran Via conference center, Barcelona, Spain, 18th June 2018.

Fujinami K

Genetic Characteristics of Occult Macular Dystrophy in East Asia
The 56th Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society (JRVS)
Tokyo International Forum, 1st December, Tokyo, Japan, 2017

他 59 件

〔図書〕(計 1 件)

坪田一男、藤波芳他、
診療で役立つ！近視進行予防のサイエンス
金原出版、2019、107-114.

〔その他〕

ホームページ等

USA-UK-Japan Trilateral Collaborative Research

<https://www.fujinamik.com/link-projects>

NISO Global Stargardt Disease Database

<https://niso.kankakuki.go.jp/stgkarte/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

無し

(2)研究協力者

研究協力者氏名：角田和繁

ローマ字氏名：TSUNODA, Kazushige

研究協力者氏名：岩田 岳

ローマ字氏名：IWATA, Takeshi

研究協力者氏名：三宅養三

ローマ字氏名：MIYAKE, Yozo

研究協力者ローマ字氏名：MICHAELIDSE, Michel

研究協力者ローマ字氏名：WEBSTER, Andrew

研究協力者ローマ字氏名：ARNO, Gavin

ローマ字氏名：ARNO, Gavin

研究協力者ローマ字氏名：PONTIKOS, Nikolas

研究協力者ローマ字氏名：SERGONIOTIS Panagiotis

研究協力者ローマ字氏名：SCHOLL, Hendrik

研究協力者ローマ字氏名：WEST, Siela

研究協力者ローマ字氏名：KAHN, Kamron

研究協力者ローマ字氏名：BERNSTEIN, Paul

研究協力者ローマ字氏名：BIRCH, David

研究協力者ローマ字氏名：BOMOTTI, Samantha

研究協力者ローマ字氏名：CIDEKYAN, Artur

研究協力者ローマ字氏名：TRABOUSLI, Elias

研究協力者ローマ字氏名：ZRENNER, Eberhart

研究協力者ローマ字氏名：TRABOUSLI, Elias

研究協力者ローマ字氏名：SERGEEV, Yuri

研究協力者ローマ字氏名：ALLIKMETS, Rando

研究協力者ローマ字氏名：SUI, Ruifang

研究協力者ローマ字氏名：LI, Shiyang

研究協力者ローマ字氏名：LEI, Bo

研究協力者ローマ字氏名：ZHANG, Qingjiong

研究協力者ローマ字氏名：YANG, Lizhu

研究協力者氏名：藤波(横川)優

ローマ字氏名：FUJINAMI-YOKOKAWA, Yu

研究協力者ローマ字氏名：LIU, Xiao

研究協力者ローマ字氏名：WOO, Se joon

研究協力者ローマ字氏名：JOO, Kwangik

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。