

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)
 研究期間： 2007～2009
 課題番号： 19592047
 研究課題名 (和文) 網膜血管形成不全疾患の遺伝子解析
 研究課題名 (英文) Genetic study for diseases of insufficient development of retinal vessels
 研究代表者 近藤 寛之 (KONDO HIROYUKI)
 産業医科大学・医学部・准教授
 研究者番号： 40268991

研究成果の概要 (和文): 網膜血管形成不全疾患とは、先天性または後天性に網膜血管の発育異常をきたし網膜剥離を発症する病態の総称である。網膜剥離は小児の視覚喪失の大きな原因であり、病態の解明が重要である。代表的な疾患として、家族性滲出性硝子体網膜症や未熟児網膜症が知られている。このような疾患の原因、病態、臨床像は多様であるが、多くは遺伝的素因が関与する。このような遺伝的素因を究明し、治療・予防にむけた病態の解明をおこなった。

研究成果の概要 (英文): Diseases of insufficient development of retinal vessels are either congenital or acquired diseases that affect vision of infants and children secondary to retinal detachment. The diseases, exemplified by familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity, are clinically and genetically heterogeneous, and the underlying genetic factors remain to be elucidated. We evaluated the genetic factors by analyzing the patients or using experimental methods to develop a way for future prevention and the treatment.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 眼科学

キーワード： 家族性滲出性硝子体網膜症、未熟児網膜症、ノリエ病、WNT シグナル、網膜剥離、新生血管、遺伝子

1. 研究開始当初の背景

網膜血管形成不全疾患とは、先天性または後天性に網膜血管の発育異常をきたし網膜剥離を発症する病態の総称である。網膜剥離は小児の視覚喪失の大きな原因であり、将来の予防や治療につながる病態の解明が重要である。

網膜血管形成不全疾患の原因はさまざまであり、遺伝子の異常を原因とする先天性疾患や未熟児網膜症などの後天性要因が関与するものなどが知られている。

遺伝子異常を原因とする疾患の代表は家族性滲出性硝子体網膜症である。この疾患はWNTシグナルに関与する蛋白をコードする遺伝子の異常によって生じることが明らかである。また、未熟児網膜症は遺伝的な素因が関与することが報告されており、網膜血管形成不全疾患の原因、病態の究明するためには遺伝子の解析が不可欠である。

2. 研究の目的

家族性滲出性硝子体網膜症は遺伝子異質性が高く、現在3つの遺伝子(FZD4, LRP5, NDP)が知られているが、この疾患の半数以上は未知の遺伝子が原因である可能性が高い。このような遺伝子の同定を試みた。

家族性滲出性硝子体網膜症は臨床症状の多様性が高く、原因となる遺伝子の異常と臨床症状との関連には不明な点が多い。遺伝子異常のデータベース化をはかる一方、機能解析により遺伝子異常が重症度に影響する効果を検証した。

未熟児網膜症の眼所見は家族性滲出性硝子体網膜症との類似性が高く、共通の遺伝子異常を有するという報告があり、未熟児網膜症の疾患感受性遺伝子を同定した。

3. 研究の方法

研究施設での倫理委員会の承認に基づき、家族性滲出性硝子体網膜症の罹患者からDNAを抽出し、既知の遺伝子(FZD4, LRP5, NDP)の変異の有無を検索した。罹患者の臨床像と遺伝子異常との関連を検討した。同様に、網

膜血管形成不全疾患の原因遺伝子と臨床像の関連を検索した。他の家族性滲出性硝子体網膜症の候補遺伝子を選定し、新たな遺伝子の異常を検索した。

WNTシグナルのレポーターアッセイによって、同定した遺伝子変異の機能異常を定量的に評価し、臨床像と対比した。

未熟児網膜症の疾患感受性遺伝子を選定し、患者から得られたDNAに対して遺伝子の配列変化の有無を検討する。

4. 研究成果

家族性滲出性硝子体網膜症の第4の原因遺伝子である、TSPAN12遺伝子を同定した。日本人の家族性滲出性硝子体網膜症症例でこの遺伝子の変異を有する症例のあることを明らかにした。本遺伝子異常に伴う家族性滲出性硝子体網膜症は常染色体優性遺伝を呈することがわかった。

家族性滲出性硝子体網膜症のFZD4, LRP5, NDPの既知の遺伝子変異についてWNTシグナルのレポーターアッセイを行った。各遺伝子変異はナンセンス変異と比較しミスセンス変異では、機能障害の程度が弱くかつ多様であることが判明した。また、機能解析と臨床像の解析とから遺伝子異常の重複により重症度が増加することを明らかにした。

2型コラーゲンの異常を有する網膜剥離症例、ノリエ病などの疾患について遺伝子異常の有無と臨床像の関連を明らかにした。未熟児網膜症の多因子遺伝の候補として、NDP遺伝子異常の有無を検索したが変異例はみつからなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計24件)

Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, Rice A, Kondo H, et al.: Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. Am J Hum

Genet 2010(86)248-252 査読有

Shima C, Kusaka S, Kondo H, Hasebe H, Fujikado T, Tano Y: Lens-sparing vitrectomy effective for reattachment of newly developed falciform retinal detachment in a patient with Norrie disease. Arch Ophthalmol 2009(127)579-580 査読有

Kozawa M, Kondo H, Tahira T, Hayashi K, Uchio E: Novel mutation in PAX3 gene in Waardenburg syndrome accompanied by unilateral macular degeneration. Eye 2009(23)1619-1621 査読有

Kondo H, Arita N, Ohsato M, Hayashi H, Uchio E, Oshima K: Late recurrence of retinal detachment following successful vitreous surgery for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 2009(147)661-666 査読有

Qin M, Kondo H, Tahira T, Hayashi K: Moderate reduction of Norrin signaling activity associated with the causative missense mutations identified in patients with familial exudative vitreoretinopathy. Hum Genet 2008(122)615-623 査読有

Kondo H, Qin M, Tahira T, Uchio E, Hayashi K: Severe Form of Familial Exudative Vitreoretinopathy Caused by Homozygous R417Q Mutation in Frizzled-4 Gene. Ophthalmic Genet 2007(28)220-223 査読有

[学会発表](計17件)

近藤寛之、林健志、他：わが国の常染色体優性家族性滲出性硝子体網膜症の遺伝子診断に基づいた浸透率．第63回日本

臨床眼科学会 2009.10.10 福岡

近藤寛之：小児眼底疾患の診断と治療「硝子体変性症」．第113回日本眼科学会総会 2009.4.17 東京

Kondo H, Nakamori G, Qin M, Tahira T, Uchio E, Hayashi K: Genetic heterogeneity in familial exudative vitreoretinopathy with reduced bone mineral density ARVO Annual Meeting 2008.4.29 Fort Lauderdale

近藤寛之：基調講演Ⅴ．遺伝的背景から見た網膜疾患．第77回九州眼科学会 2007.5.11 宮崎

近藤寛之、秦明輝、田平知子、内尾英一、林健志：家族性滲出性硝子体網膜症の遺伝子変異とWNTシグナル古典的経路の転写活性の変化．第111回日本眼科学会総会 2007.4.19 大阪

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 寛之 (KONDO HIROYUKI)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40268991

(2) 研究分担者

林 健志 (HAYASHI KENSHI)
九州大学・生体防御医学研究所・学術研究
員
研究者番号：00019264

(3) 連携研究者