

令和 元年 6 月 25 日現在

機関番号：82643

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2018

課題番号：16KK0193

研究課題名（和文）欧米亜7か国900症例のABCA4網膜症コホート作成及び民族間変異頻度比較（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Establishment of an intercontinental cohort database for ABCA4-associated retinal disorder in global eye genetic consortium, including 7 countries from Europe, America, and Asia(Fostering Joint International Research)

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） 9,600,000円

渡航期間：7ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、先進国最大の失明原因であるABCA4関連網膜症に対して、7か国約900症例のABCA4網膜症世界コホートを構築する事により、病的バリエーションの世界分布、民族・地域間でのバリエーションの頻度・病態の差異を調査する事である。参加施設は7か国13施設であり、本邦東京医療センター、米国6施設、仏国1施設、独国1施設、中国2施設、韓国1施設にて、同一の診断基準に基づく症例リクルートが行われた。本邦278例、英国328例、米国150例、韓国8例、中国42例、仏国61例、独国49例の合計916例の登録が完了し、各民族間で、病的バリエーションにおける有意差が同定され、各国で治療導入が進められている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築された900例を超えるABCA4関連網膜症コホートは遺伝性希少疾患として世界最大級のものとなった。民族内訳はヨーロッパ人375例、アジア人365例、アフリカ人30例、その他146例であった。また、各民族に対する高頻度病的バリエーションが同定され、大陸・民族・地域単位での病態理解、詳細な遺伝子型表現型相関・関連が構築された。本研究において、大陸・民族・地域単位での病態理解が進んだ事で、同疾患の治療導入が文字通り世界規模で推進された。今後は、さらなる症例集積を継続する事で、バリエーションの世界分布・起源解析が可能となり、失明原因としての同疾患の人類規模での発症メカニズムの解明が期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to establish a global cohort of ABCA4-associated retinal disorders, a leading cause of blindness in the developed nations, utilizing an international database under global collaboration. Global consortium includes 13 institutes from 7 countries; National Tokyo Medical Center from Japan, 6 institutes from USA, one from UK, one from Germany, two from China, one from Korea. Based on the standardized clinical diagnostic criteria, 916 subjects have been registered in total; Japan (278), UK (328), USA (150), France (61), Germany (49), China (42), Korea (8). Statistically significant difference of allele frequency of prevalent variants was revealed between ethnicity, which promotes to develop the clinical therapeutic trials in each continent.

研究分野：眼遺伝学

キーワード：眼遺伝学

1. 研究開始当初の背景

遺伝性網膜疾患は極めて難治であり、先進諸国における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（Stargardt disease: STGD）網膜色素変性症等が挙げられ、ABCA4遺伝子異常が高頻度に検出される為、ABCA4関連網膜症の病態生理解・治療導入が急務となっている。

近年、薬物療法、遺伝子治療、再生細胞移植等の臨床治験が欧米で開始されているものの、本邦を含むアジア地域では治験を含めた治療導入が本格化されていない。これは、標準化された診断基準に基づいた大規模コホート作成事業が存在しなかった背景に起因する。

さらに、最近の研究で民族間の病原性変異の種類・頻度が大きく異なる事が予想されており、過去Caucasianについての研究で積み重ね得られた表現型情報・バリエーション頻度が、他の民族に適用出来ず、アジア人、アフリカ人に対する治療導入が格段に遅れるもう一つの要因となっている。

上記状況を受けて、世界規模での複数民族を対象とした大規模データベースの作成が切に求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、先進国における最大の失明原因の一つである ABCA4 関連網膜症に対して、日・英・米・仏・独・中・韓の7か国をカバーする約900症例の ABCA4 網膜症世界コホートを構築する事により、病的バリエーションの世界分布、民族・地域間でのバリエーション頻度・病態の差異を調査し、遺伝性網膜疾患の治療導入を世界規模で強力に推進する事である。

3. 研究の方法

研究は、欧米における ABCA4 関連網膜症国際共同研究チームである ProgStar study group、東アジアにおける国際共同研究チーム EAStar study group を含めた、Global ABCA4 Study Consortium を構築し、以下の7行程を経て推進された。

- 臨床診断・患者リクルート
- 包括的遺伝子検索
- 国際データベース登録
- 変異インパクトスコア算出
- 遺伝子型・表現型関連解析、
- 各民族間のバリエーション頻度比較、
- 治療法考案

4. 研究成果

研究参加施設は7か国13施設であり、本邦東京医療センター、米国6施設、仏国1施設、独国1施設、中国2施設、韓国1施設であった。平成31年3月現在、本邦278例、英国328症例、米国150症例、韓国8症例、中国42症例、仏国61症例、独国49症例の合計916症例の登録が完了した。

登録症例の年齢の中央値は31.0才(標準偏差: 17.2)、男女比は1対1.1であった。発症年齢の中央値は15.0才(標準偏差: 13.3)であり、罹患期間の中央値は11.0年(標準偏差: 14.4)であった。

民族の内訳はヨーロッパ人375症例、アジア人365症例、アフリカ人30症例、その他(含:不明)が146症例であった。ヌル変異の有無による遺伝子型分類、分子モデリングにより算出された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。

各民族に対する高頻度病的バリエーションは、ヨーロッパ人では p.Gly1961Glu (11.6%)、p.Gly863Ala (8.2%)、c.5461-10T>C (8.0%)、アジア人では p.Gly1961Glu (9.3%)、c.1760+2T>G (5.6%)、p.Asn965Ser (2.6%)、アフリカ人では p.Arg2017His (14.8%)、p.Val989Ala (9.3%)、p.Val643Met (5.6%)であった。各民族間で、病的バリエーションにおける有意な頻度差異が同定された。

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、治療導入が各国で進めら

れている。

今回作成された 900 症例を超える *ABCA4* 関連網膜症コホートは遺伝性希少疾患として世界最大級のコホートとなった。各民族に対する高頻度病的バリエーションが同定され、大陸・民族・地域単位での病態理解、詳細な遺伝子型表現型相関・関連が構築された。

本研究において、大陸・民族・地域単位での病態理解が進んだ事で、同疾患の治療導入が文字通り世界規模で推進された。今後は、さらなる症例集積を継続する事で、バリエーションの世界分布・起源解析が可能となり、失明原因としての同疾患の人類規模での発症メカニズムの解明が期待される。

5 . 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計 27 件)

英文論文

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.

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-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.

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.

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.

Kondo H, Oku K, Katagiri S, Hayashi T, Nakano T, Iwata A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Hiyoshi A, Uchio E, Kondo M, Oishi N, Kameya S, Mizota A, Naoi N, Ueno S, Terasaki H, Morimoto T, Iwaki M, Yoshitake K, Iejima D, Fujinami K, Tsunoda K, Shinoda K, Iwata T. Novel mutations in the *RS1* gene in Japanese patients with X-linked congenital retinoschisis. *Hum Genome Var*. 査読有、 2019 Jan 8;6:3. doi: 10.1038/s41439-018-0034-6.

Mahroo OA §, Fujinami K §, Moore AT, Webster AR. § Co-first authors. Retinal findings in a patient with mutations in *ABCC6* 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.

Kumaran N, Rubin GS, Kalitzeos A, Fujinami K, Bainbridge JWB, Weleber RG, Michaelides M.

A Cross-Sectional and Longitudinal Study of Retinal Sensitivity in RPE65-Associated Leber Congenital Amaurosis.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有、2018 Jul 2;59(8):3330-3339. doi: 10.1167/iovs.18-23873.

Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Fukui M, Tsunoda K, Noda T.

VALIDITY AND EFFICACY OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING DURING INITIAL VITRECTOMY FOR RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT: VISUAL OUTCOMES IN MACULA-SPARING CASES.

Retin Cases Brief Rep. 査読有、2018

Jun 25. doi: 10.1097/ICB.0000000000000758.

Thompson DA, Fujinami K, Perlman I, Hamilton R, Robson AG.

ISCEV extended protocol for the dark-adapted red flash ERG.

Doc Ophthalmol. 査読有、2018 Jun;136(3):191-197. doi: 10.1007/s10633-018-9644-z.

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.

Liu X, Fujinami (Yokokawa) Y, Yang L, Arno G, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Consortium (EAIRDc). Stargardt disease in Asian population. Advances in Vision Research, Volume II, 査読無、2018 279-296.

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.

他 7 件

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.

[学会発表](計 53 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
Nationwide and international collaborative studies in Inherited retinal disorder.
France-Japan Collaborative Genomic Research Meeting 2018.
Institute de LA VISION, Paris, France, 25th June 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
Nationwide and international collaborative studies of inherited retinal disease: an approach from diagnosis to treatment.
Hereditary retinal disease and infectious retinal disease.
National teaching course 2018.
Chongqing library, Chongqing, China, 24th March 2018.

他 47 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

ProgStar Studies

<http://progstar.org/>

EAStar Studies

<https://www.fujinamik.com/east-asia-inherited-retinal-disease>

NISO Global Stargardt Disease Database

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

6 . 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名：Michel Michaelides

ローマ字氏名：Michel Michaelides

所属研究機関名：UCL Institute of Ophthalmology

部局名：Genetics

職名：Professor

〔その他の研究協力者〕

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

研究協力ローマ字氏名：WEBSTER, Andrew

研究協力ローマ字氏名：ARNO, Gavin

研究協力ローマ字氏名：PONTIKOS, Nikolas

研究協力ローマ字氏名：SERGONIOTIS Panagiotis

研究協力ローマ字氏名：SCHOLL, Hendrik

研究協力ローマ字氏名：STRAUSS, Rupert

研究協力ローマ字氏名：WEST, Siela

研究協力ローマ字氏名：KAHN, Kamron

研究協力ローマ字氏名：BERNSTEIN, Paul

研究協力ローマ字氏名：BIRCH, David

研究協力ローマ字氏名：BOMOTTI, Samantha

研究協力ローマ字氏名：CIDEKYAN, Artur

研究協力ローマ字氏名：TRABOUSLI, Elias

研究協力ローマ字氏名：ZRENNER, Eberhart

研究協力ローマ字氏名：TRABOUSLI, Elias

研究協力ローマ字氏名：SERGEEV, Yuri

研究協力ローマ字氏名：ALLIKMETS, Rando

研究協力ローマ字氏名：SUI, Ruifang

研究協力ローマ字氏名：LI, Shiyang

研究協力ローマ字氏名：LEI, Bo

研究協力ローマ字氏名：ZHANG, Qingjiong

研究協力ローマ字氏名：YANG, Lizhu

研究協力ローマ字氏名：FUJINAMI-YOKOKAWA, Yu

研究協力ローマ字氏名：LIU, Xiao

研究協力ローマ字氏名：WOO, Se joon

研究協力ローマ字氏名：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。