

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11441

研究課題名(和文)Stickler症候群の網膜剥離の治療に向けた臨床・遺伝子研究

研究課題名(英文)Clinical and genetic research for the treatment of retinal detachment in Stickler syndrome

研究代表者

近藤 寛之 (Kondo, Hiroyuki)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：40268991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々はStickler症候群の遺伝子診断を行ない、本疾患の遺伝子型に基づいた臨床像を確立した。COL2A1遺伝子変異陽性例では、光干渉断層(OCT)検査により黄斑低形成が見られるが視力の低下をとめないことを明らかにした。網膜電図では経年的な網膜視細胞層の変性所見が見られることが明らかとなった。本疾患では経年的に進行する網膜ジストロフィとしての性質があることが示された。超広角眼底撮影による眼底自発蛍光検査では傍血管網膜変性に一致した特徴的な自発蛍光異常が見られることが明らかとなった。本研究はStickler症候群の早期診断に寄与し、より正確な診断を行うことが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の網膜剥離は難治性疾患であり、発見の遅れにより失明し、社会的に大きな損失を来す要因となる。Stickler症候群は遺伝性の小児網膜剥離を来す代表的疾患であるが、その臨床像は確立されていない。我々はこれまで明らかでなかったStickler症候群の臨床像として、黄斑低形成、網膜電図の経年的減弱、眼底自発蛍光異常が見られることを見出し、その診断的意義を明らかにした。本研究によりStickler症候群の早期からの正確な臨床診断を行うことが可能となった。さらにStickler症候群に占めるCOL2A1遺伝子変異の頻度が明らかとなり、遺伝子診断の基礎となる重要な知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We established genotype-phenotype correlation of Stickler syndrome. We found novel retinal findings in patients with Stickler syndrome who had mutations in the COL2A1 gene. Foveal hypoplasia is a consistent feature whereas vision decrease was not associated. Electroretinogram revealed that Stickler syndrome showed age-related photoreceptor degeneration. Ultra-wide field fundus autofluorescence indicated that the examination was useful to detect earlier and characteristic changes of altered autofluorescence along fundusoscopic paravascular retinal degeneration. These findings offer a correct diagnosis of Stickler syndrome.

研究分野：眼科学

キーワード：遺伝子診断 臨床診断 網膜変性 網膜剥離の予防 Stickler症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Stickler 症候群はコラーゲンの形成不全のために眼や関節をはじめとする臓器に障害を起こす遺伝性疾患である。Stickler 症候群では強度近視を併発し、高率に裂孔原性網膜剥離（以下、網膜剥離）を起こすことが知られている。網膜剥離は失明に至る重篤な眼合併症であり、Stickler 症候群は特に小児期に網膜剥離を起こす代表的な疾患である。Stickler 症候群に伴う網膜剥離は成人の症例と比べて難治性であり、治療が困難であると考えられてきた。しかし、近年の網膜手術技術の向上により、早期に治療を行うことで失明を回避できる。さらに、海外では網膜剥離を予防する網膜凝固治療が浸透しつつある（Fincham et al. Ophthalmology 2014）。このように早期の適切な診断は治療・予防の観点から重要であるが、Stickler 症候群の診断は必ずしも容易ではない。網膜変性を合併する他の疾患や小児に網膜剥離をきたす疾患と混同されやすいからである。海外と比べ、国内では眼科医の本疾患に対する認知度が低く、適切な診断に結びついていないという指摘もなされている。また、全身性疾患であるにもかかわらず、全身症状が軽症なこともあり見逃されるケースも多い。

Stickler 症候群の多くは II 型コラーゲン異常を伴う。その主成分である II 型 1 プロコラーゲンをコードする *COL2A1* 遺伝子の異常によることが多く、常染色体優性遺伝を呈する。他に *COL11A1*, *COL11A2*, *COL9A1*, *COL9A2* 遺伝子異常が報告されている。*COL2A1* 遺伝子をはじめとする遺伝子診断は Stickler 症候群の診断に有用であるが、臨床検査として標準化されるには至っておらず、その遺伝型や臨床像の相関などには不明な点が多い。

2. 研究の目的

Stickler 症候群では早期に的確に診断することが重要であるが、そのためにはその臨床像を明らかにしていくことが必要である。本研究の目的は、Stickler 症候群に見られる遺伝子異常を正確に把握した上で、これまで明らかにされていなかったその臨床像の特徴を明らかにしていくことである。

近年、眼科の網膜疾患の診断には光干渉断層検査（Optical coherent tomography, OCT）や OCT 血管撮影（OCT angiography, OCTA）、眼底自発蛍光検査といった画像診断検査の進歩が著しく、様々な網膜疾患の研究に用いられている。このような先進的な画像診断検査に加えて、これまで行われてきた電気生理学的検査（網膜電図）や視野検査などを用いて Stickler 症候群の臨床的な特徴を明らかにした。

さらに鑑別診断として、網膜変性疾患や小児の網膜剥離疾患の病態の解明を進め、Stickler 症候群との鑑別を容易にすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、産業医科大学、慈恵医科大学、近畿大学、滋賀医科大学の 4 施設の共同研究であり、各施設で Stickler 症候群と診断した症例について、遺伝学的検査を行い、原因となる遺伝子異常を特定した。疾患の大部分は *COL2A1* 遺伝子変異を伴うと考えられるため、サンガー法による *COL2A1* 遺伝子変異の有無を診断し、*COL2A1* 遺伝子変異の見られなかった症例には全エクソームシーケンス（whole exome sequence, WES）または全ゲノムシーケンス（whole genome sequence, WGS）によって遺伝子異常を診断した。

眼科所見、すなわち視力、屈折値、眼圧値、前眼部所見、眼底検査所見、蛍光眼底造影検査、網膜電図、OCT・OCTA、眼底自発蛍光検査、視野計測を行ない、これまで明らかにされていなかった Stickler 症候群の病態生理や臨床的な特徴を明らかにした。

4. 研究成果

(1) Stickler 症候群の遺伝子異常の特徴：研究に先立ち *COL2A1* 遺伝子変異を有する家系を収集しており、その遺伝型を確定していた（Kondo et al. Hum Genome Var 2016）が、これらの家系に加えて最終的に *COL2A1* 遺伝子変異を伴う 28 家系について遺伝子型を確定した（Matsushita et al. Ophthalmology 2017; Kondo et al. Doc Ophthalmol 2020; Fujimoto et al. Retina 2020）。28 家系のうち 27 家系（96%）はナンセンス変異やスプライシング異常、フレームシフト変異などの遺伝子の発現喪失変異であり、1 家系はミスセンス変異であった。ミスセンス変異を除き、遺伝子異常に相対する臨床的な相違は見られず、*COL2A1* 遺伝子変異を伴う Stickler 症候群では遺伝子の機能異常を基盤とする比較的共通な臨床像を呈していることを確認した。

(2) Stickler 症候群に見られる黄斑低形成：網膜の中心である黄斑部の成熟は胎生後期から出生後数年にかけて起こる。その成熟過程では、網膜外層の視細胞（錐体細胞）が中心へ向かって移動（求心性の移動、細胞密度の上昇）すること、神経線維層を含む網膜内層の細胞が遠心性に移動し陥凹（中心窩）を形成すること、中心窩での網膜毛細血管の欠失（中心窩無血管帯形成）が起こることが知られている。黄斑低形成とはこのような黄斑部の成熟が障害され、形態的な異常をきたす病態である。黄斑低形成は、白子症や無虹彩症といった特定の疾患で起こることが知られ、視力の発達不良を伴うと考えられてきた。Stickler 症候群は網膜剥離を合併しない限り、視力は良好な疾患であると考えられてきたが、我々は OCT・OCTA を用いて *COL2A1* 遺伝子変異を伴う Stickler 症候群の 80% に黄斑低形成を伴うことを明らかにした（Matsushita et al.

Ophthalmology 2017)。本研究によって、黄斑低形成に見られる形態異常（網膜内層の発達異常）は必ずしも、機能的な異常（すなわち錐体細胞密度の低下による視力不良）を伴わないことを明らかにした。OCT・OCTAはStickler症候群を診断するために極めて有用な検査方法であることを明らかにした。

（3）Stickler症候群に見られる網膜機能異常（網膜変性）：これまでStickler症候群では網膜血管に沿った限局性の網膜変性（傍血管網膜変性）所見が診断上重要であることが知られてきた。しかし、Stickler症候群が網膜変性、すなわち杆体を主体とする視細胞の進行性の喪失やそれに伴う網膜機能異常を呈するかは明らかではなかった。また、Wagner病はStickler症候群と極めて類似した眼底所見を呈する網膜変性であるが、これまでの歴史的経緯から両者はしばしば同一疾患であると考えられてきた（近年の遺伝子研究で両者は異なる疾患と考えられている）。Wagner病では網膜機能異常のために網膜電図の異常を伴うのに対して、Stickler症候群では近視の影響を除くと網膜電図の異常をきたさないと考えられてきた。過去のStickler症候群の網膜電図の研究は、遺伝的背景が不明であり、遺伝子異常に基づく評価はなされてこなかった。我々はCOL2A1遺伝子変異を伴うStickler症候群の網膜電図を測定し、Stickler症候群では錐体細胞優位の網膜機能異常をきたすこと、さらに網膜機能異常は経年的に進行することを明らかにした（Kondo et al. Doc Ophthalmol 2020）。Stickler症候群は典型的な網膜変性の眼底像をきたす疾患ではないが、機能的には進行性の網膜変性を示す疾患であることを明らかにした。網膜電図の各成分波形は、年齢や近視の度数をマッチさせた正常眼と比較しても有意な減弱や遅延を示した。網膜変性は近視などの2次的な影響ではなく、Stickler症候群に見られる特徴的な変化である。

（4）超広角眼底撮影による眼底自発蛍光検査の有用性：我々は超広角眼底撮影装置（Optos®, Optos PLC社）を用いて、Stickler症候群の眼底全域に見られる眼底自発蛍光所見を確認した。眼底自発蛍光とは網膜や色素上皮細胞に由来する自発蛍光物質の蓄積や消失などの変化を画像化して捉える検査方法であり、網膜変性疾患では特徴的な自発蛍光異常を呈する。Stickler症候群に特徴的な傍血管網膜変性は眼底自発蛍光検査を行うと、眼底検査のような肉眼的な観察よりも明瞭に描出されることを明らかとし、眼底自発蛍光検査がStickler症候群の診断に極めて有用な検査方法であることを示した。さらに、Stickler症候群の眼底自発蛍光異常は若年者では過蛍光であり、年齢とともに進行し低蛍光（蛍光喪失）に変化していくことがわかった。また、初期の軽微な異常（過蛍光）所見は、蛍光眼底造影検査などこれまで行われてきた画像検査よりも早期に異常が検出できることがわかった。また、低蛍光（蛍光喪失）所見に一致して、動的視野検査での視野欠損や、OCT所見での網膜全層にわたる組織障害を伴うことを示した。Stickler症候群に見られる眼底自発蛍光異常は、網膜電図の異常と合わせ、本疾患が網膜変性疾患としての性質を持つことを示した。

（5）今後の展望につながる臨床データ：ミスセンス変異の見られた1家系では、網膜変性進行が強い、あるいは黄斑変性を来しやすいという特徴を示すことが示唆された（今川真美加他 第66回日本臨床視覚電気生理学学会 2018）。また、COL2A1遺伝子異常の検出されなかった家系にはWES・WGSによる原因の究明を行なったが、他のStickler症候群の遺伝子異常ははじめ原因と考えられる遺伝子異常を同定することはできなかった。臨床的にStickler症候群が疑われても、類似の疾患である可能性も考えられる。これらの臨床データに関しては、今後の症例の蓄積によってその遺伝的背景や病像などを明らかにすることができると思う。我々の研究成果はStickler症候群の臨床診断の向上に寄与し、手術治療や予防的治療に向けたガイドラインの策定に役立つものと結論する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sano Yusuke, Matsukane Yusuke, Watanabe Akihisa, Sonoda Ko-hei, Kondo Hiroyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Lack of FOXE3 coding mutation in a case of congenital aphakia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 95 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13816810.2017.1350722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kondo Hiroyuki, Uchio Eiichi, Kusaka Shunji, Higasa Koichiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Risk allele of the FZD4 gene for familial exudative vitreoretinopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmic Genetics	6. 最初と最後の頁 405 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13816810.2017.1401090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hosono Katsuhiro, Nishina Sachiko, Yokoi Tadashi, Katagiri Satoshi, Saitsu Hiroto, Kurata Kentaro, Miyamichi Daisuke, Hikoya Akiko, Mizobuchi Kei, Nakano Tadashi, Minoshima Shinsei, Fukami Maki, Kondo Hiroyuki, Sato Miho, Hayashi Takaaki, Azuma Noriyuki, Hotta Yoshihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular Diagnosis of 34 Japanese Families with Leber Congenital Amaurosis Using Targeted Next Generation Sequencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26524-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsushita Itsuka, Nagata Tatsuo, Hayashi Takaaki, Kimoto Kenichi, Kubota Toshiaki, Ohji Masahito, Kusaka Shunji, Kondo Hiroyuki	4. 巻 124
2. 論文標題 Foveal Hypoplasia in Patients with Stickler Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 896 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.optha.2017.01.046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Panagiotou Evangelia S., Sanjurjo Soriano Carla, Poulter James A., Lord Emma C., Dzulova Denisa, Kondo Hiroyuki, Hiyoshi Atsushi, Chung Brian Hon-Yin, Chu Yoyo Wing-Yiu, Lai Connie H.Y., Tafoya Mark E., Karjosukarso Dyah, Collin Rob W.J., Topping Joanne, Downey Louise M., Ali Manir, Ingleharn Chris F., Toomes Carmel	4. 巻 100
2. 論文標題 Defects in the Cell Signaling Mediator -Catenin Cause the Retinal Vascular Condition FEVR	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 960 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2017.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 近藤寛之	4. 巻 89
2. 論文標題 高解像度OCTでみえてくるもの：新しい黄斑低形成の概念	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本の眼科	6. 最初と最後の頁 326-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Hiroyuki, Fujimoto Kazushi, Imagawa Mamika, Oku Kazuma, Matsushita Itsuka, Hayashi Takaaki, Nagata Tatsuo	4. 巻 140
2. 論文標題 Electroretinograms of eyes with Stickler syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Documenta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 233 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10633-019-09739-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Kazushi, Nagata Tatsuo, Imagawa Mamika, Oku Kazuma, Matsushita Itsuka, Kimoto Kenichi, Kuniyoshi Kazuki, Hayashi Takaaki, Ohji Masahito, Kusaka Shunji, Kondo Hiroyuki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Ultra-wide field fundus autofluorescence imaging of eyes with Stickler syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 林孝彰 久保朗子 溝淵圭 片桐聡 大熊康弘 近藤寛之 中野匡
2. 発表標題 7歳時に診断されたStickler症候群の女兒
3. 学会等名 第43回日本小児眼科学会講習会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富士本一志 永田竜朗 松下五佳 林孝彰 日下俊次 近藤寛之
2. 発表標題 Stickler症候群における傍血管網膜変性部の視機能
3. 学会等名 第122回日本眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤寛之
2. 発表標題 小児網膜変性疾患の病態と診断 網膜硝子体変性
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤寛之
2. 発表標題 網膜から探る全身疾患のメカニズム．全身疾患と網膜変性
3. 学会等名 第122回日本眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kondo Hiroyuki
2. 発表標題 Foveal hypoplasia in patients with Stickler syndrome
3. 学会等名 3rd International Pediatric Vitreoretinal Summit Forum (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kondo Hiroyuki
2. 発表標題 Foveal hypoplasia in patients with Stickler syndrome
3. 学会等名 Association of Pediatric Retinal Surgeons Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kondo, H
2. 発表標題 Foveal hypoplasia in patients with Stickler syndrome
3. 学会等名 2017 Taiwan Macula Society Annal Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kondo, H
2. 発表標題 Ultrawide field fundus autofluorescence of paravenous retinal degeneration in Stickler Syndrome
3. 学会等名 2017 Taiwan Macula Society Annal Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤寛之
2. 発表標題 Stickler症候群のマルチモダルイメージング
3. 学会等名 第19回Japan Macula Club
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松下五佳, 近藤寛之
2. 発表標題 Stickler症候群のと特発性黄斑前膜の網膜硝子体境界面のOCT En face所見の比較
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富士本一志, 永田竜朗, 松下五佳, 林孝彰, 久保田敏昭, 大路正人, 日下俊次, 近藤寛之
2. 発表標題 Stickler症候群に見られる網膜傍血管変性の眼底自発蛍光所見
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林孝彰, 片桐聡, 溝淵圭, 松下五佳, 近藤寛之
2. 発表標題 黄斑反射消失を契機に診断されたStickler症候群I型の1例
3. 学会等名 第42回日本小児眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今川真美加, 奥一真, 富士本一志, 近藤寛之
2. 発表標題 優性ネガティブ効果の眼所見に加えて特異な眼底像を呈したStickler症候群の1家系
3. 学会等名 第66回日本臨床視覚電気生理学学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大橋 裕一、村上 晶	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 1
3. 書名 眼科疾患最新の治療2019-2021	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	林 孝彰 (Hayashi Takaaki) (10297418)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	
研究分担者	日下 俊次 (Kusaka Shunji) (60260387)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	大路 正人 (Ohji Masahito) (90252650)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	