

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10004

研究課題名（和文）周期性斜視原因遺伝子同定と解析

研究課題名（英文）Identification and analysis of the gene responsible for periodic strabismus

研究代表者

仁科 幸子（Nishina, Sachiko）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児外科系専門診療部・診療部長

研究者番号：40237954

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：周期性斜視とは、斜視の日と斜視のない日が周期的に交代する特殊な斜視である。しかしながら、その分子機構は不明である。本研究では、特殊な斜視である「周期性斜視」の遺伝的要因の同定を目的とした。これまでに周期性斜視患者と家族のゲノム解析（エクソン解析）を行った。その結果、候補遺伝子の一つとして、X染色体上の神経機能と概日リズムの制御に關与する遺伝子を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視覚は高度な感覚機構であり、角膜・水晶体・瞳孔・硝子体・網膜・視神経・外眼筋・視覚中枢に至るまで神経系や筋肉、血管系を含む複数の組織から構成される器官で担われており、構造あるいは機能の少しいずれでも疾患に至る。小児期に起こる斜視は両眼視機能の不可逆的な障害を生じ、生涯にわたるQOL低下をきたす頻度の高い難治性疾患である。本研究結果は、未だ不明な点が多い周期性斜視の原因を遺伝子の視点から解明する点に学術的意義がある。また、本研究結果から一般的な斜視の病態を解明する契機となると期待され、新たな視点からの治療法の開発に繋がる社会的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：Periodic strabismus is a special type of strabismus in which days of strabismus and days without strabismus alternate periodically. However, its molecular mechanism is unknown. In this study, we aimed to identify the genetic factors of periodic strabismus. We have examined genomic analysis (exon analysis) of patients with periodic strabismus and their families. As a result, we identified a gene involved in the regulation of neural function and circadian rhythm on the X chromosome as one of the candidate genes.

研究分野：眼科学

キーワード：斜視 周期性斜視 概日リズム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

斜視は、両眼の視線が正しく目標に合致していない状態であり、眼位ずれの方向によって水平斜視(内・外斜視)、上下・回旋斜視に分類される。視覚刺激に対する感受性の高い乳幼児期に斜視が起こると、斜視眼の抑制、弱視、対応異常をきたし、正常な両眼視機能(立体視)が発達しない。一方、学童期以降に斜視が起こると複視をきたす。斜視は両眼視機能の異常によって生涯にわたる QOL 低下をきたす難治性疾患である。斜視の頻度は、人種差はあるものの国内外で 2~4% と高い。斜視には様々な種類があり解剖学的異常、筋・神経麻痺、屈折・調節異常などが発症に関与する。小児では稀な非共同性(麻痺性)斜視の中にはメンデル遺伝形式をとる特殊な先天斜視がある。外眼筋線維症(Congenital fibrosis of the extraocular muscles: CFEOM)の原因遺伝子として 1 型(AD)は *KIF21A* (12q12)、2 型(AR)は *PHOX2A* (11q13) が同定された。また Duane 症候群 2 型の原因遺伝子 *CHN1* は、大家系(AD)の連鎖解析によって 2q31 にマップされた。一方、一般的な共同性斜視の病態は解明されておらず、双生児研究や家系集積性から遺伝的要因の関与が示唆されている。このように、共同性(非麻痺性)の斜視の原因に関しては、遺伝的要因と環境要因の双方が提唱されているが、不明のままである。

2. 研究の目的

応募者は、国立成育医療研究センター眼科で診療活動を行い、多様な難治性眼疾患に遭遇する機会が多い。周期性斜視とは、斜視の日と斜視のない日が周期的に交代する特殊な斜視であり、原因は不明である。4 8 時間もしくは 2 4 時間周期が次第に崩れて恒常性となり、手術治療を契機に斜視が軽快するがその機序も明らかでない。本研究の目的は、特殊な「周期性斜視」に着目し、その遺伝的要因を同定することにある。遺伝的要因を明らかにできれば、一般的な斜視の病態を解明する契機となると期待される。学術的独自性と創造性に加えて、新たな視点からの治療法の開発に繋がる可能性がある。

3. 研究の方法

本研究では、周期性斜視患者と患者家族の遺伝的要因と考えられる候補遺伝子を、次世代シーケンサーを用いて、主にエクソン領域を解析した。エクソン領域に見出された点変異が本人のみ有する遺伝子変異か父母のいずれかが有する変異であるかを検討した。また、遺伝子変異部位から予想されるリン脂質結合能の変化や細胞内局在の変化など生化学・細胞生物学的解析を行っている。

4. 研究成果

これまでに周期性斜視 9 例の臨床経過を解析し、うち初めに周期性内斜視 5 歳女児と周期性外斜視 1 0 歳女児の 2 例のゲノム解析(エクソン解析)を行った。次いで新たな周期性内斜視 3 例(4 歳女児、4 歳男児、9 歳男児)についてもエクソン解析を行った。現在さらに周期性内斜視 3 歳男児と周期性外斜視 3 歳男児 2 例の解析も遂行している。エクソン領域に見出された点変異が本人のみ有する遺伝子変異か父母のいずれかが有する変異であるかを検討した。その結果、

候補遺伝子の一つとして、上記の非共同性斜視の原因遺伝子とは異なる、神経機能と概日リズムの制御に関与する X 染色体上の遺伝子候補 X を同定した。本遺伝子がコードするタンパク質は、細胞骨格を介した神経細胞の機能制御に関与する。また、概日リズム制御にも関与していることが報告されている。遺伝子変異によって変化する生化学的・細胞生物学的特性(遺伝子 X がコードするタンパク質 X と結合する細胞内因子の探索、タンパク質 X の細胞内局在)を解析中である。また、本変異遺伝子を小型魚類のゼブラフィッシュに導入した際の表現型の変化を解析する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nishina Sachiko, Hosono Katsuhiko, Ishitani Shizuka, Kosaki Kenjiro, Yokoi Tadashi, Yoshida Tomoyo, Tomita Kaoru, Fukami Maki, Saitsu Hiroto, Ogata Tsutomu, Ishitani Tohru, Hotta Yoshihiro, Azuma Noriyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00909-x	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 Haque Muhammad Nazmul, Ohtsubo Masafumi, Nishina Sachiko, Nakao Shiro, Yoshida Kazue, Hosono Katsuhiko, Kurata Kentaro, Ohishi Kentaro, Fukami Maki, Sato Miho, Hotta Yoshihiro, Azuma Noriyuki, Minoshima Shinsei	4. 巻 66
2. 論文標題 Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 205 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00836-3	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 Tanaka Shin, Yokoi Tadashi, Katagiri Satoshi, Yoshida-Uemura Tomoyo, Nishina Sachiko, Azuma Noriyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ophthalmology Retina	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2020.10.012	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 Nakao Shiro, Nishina Sachiko, Tanaka Shin, Yoshida Tomoyo, Yokoi Tadashi, Azuma Noriyuki	4. 巻 64
2. 論文標題 Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 613 ~ 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00768-7	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 堤典子、仁科幸子、吉田朋世、横井匡、東範行	4. 巻 124
2. 論文標題 周期性斜視9例の臨床像と治療経過	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日眼会誌	6. 最初と最後の頁 995-1002
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 三井田千春、仁科幸子、石井杏奈、松岡真未、松井孝子、吉田朋世、横井匡、岡前むつみ、大橋智、上條有康、山田和歌奈、相賀直、東範行	4. 巻 13
2. 論文標題 医療機関と教育機関の連携による小児のロービジョンケア	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼臨紀	6. 最初と最後の頁 655-661
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 八木-小川瞳、仁科幸子、横井匡、永井章、阪下和美、中村早希、東範行	4. 巻 13
2. 論文標題 ビタミンA欠乏による眼球乾燥症をきたしたダウン症児の一例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼臨紀	6. 最初と最後の頁 419-423
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 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行	4. 巻 13
2. 論文標題 (Ⅱ)急性後天共同性内斜視に関する全国調査 デジタルデバイスとの関連について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼臨紀	6. 最初と最後の頁 42-47
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 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行	4. 巻 13
2. 論文標題 Information and communication technology機器と斜視に関するアンケート調査	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼臨紀	6. 最初と最後の頁 34-41
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 中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行	4. 巻 13
2. 論文標題 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼臨紀	6. 最初と最後の頁 105-110
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 仁科幸子	4. 巻 93
2. 論文標題 小児の斜視診療. 特集 斜視 基本から実践まで.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 オクリスタ	6. 最初と最後の頁 20-28
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 吉田朋世・仁科幸子	4. 巻 88
2. 論文標題 斜視とスマートフォン. 特集 スマホと眼 Pros&Cons.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 オクリスタ	6. 最初と最後の頁 21-27
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 仁科幸子	4. 巻 52
2. 論文標題 眼疾患. 特集 遺伝情報と遺伝カウンセリング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1095-1099
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 仁科幸子	4. 巻 91
2. 論文標題 デジタルデバイスと急性内斜視	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本の眼科	6. 最初と最後の頁 338-339
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 仁科幸子	4. 巻 26
2. 論文標題 フォトスクリーナーによる弱視の早期発見	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 保育と保健	6. 最初と最後の頁 102-104
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 仁科幸子	4. 巻 3
2. 論文標題 角膜の先天・周産期異常、網膜の周産期・発育異常	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼科学	6. 最初と最後の頁 11-113
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 仁科幸子	4. 巻 3
2. 論文標題 網膜の周産期・発育異常	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼科学	6. 最初と最後の頁 349-351
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 寺崎浩子、東範行、北岡隆、日下俊次、近藤寛之、仁科幸子、盛隆興、山田昌和、吉富健志	4. 巻 124
2. 論文標題 未熟児網膜症に対する抗VEGF療法の手引き	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日眼会誌	6. 最初と最後の頁 1013-1019
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 重安千花、山田昌和、大家義則、川崎諭、東範行、仁科幸子、木下茂、外園千恵、大橋裕一、白石敦、坪田一男、榛村重人、村上晶、島崎潤、宮田和典、前田直之、山上聡、白井智彦、西田幸二	4. 巻 124
2. 論文標題 厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班：前眼部形成異常の診断基準および重症度分類	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日眼会誌	6. 最初と最後の頁 89-95
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 Miyamichi Daisuke, Nishina Sachiko, Hosono Katsuhiko, Yokoi Tadashi, Kurata Kentaro, Sato Miho, Hotta Yoshihiro, Azuma Noriyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Retinal structure in Leber's congenital amaurosis caused by RGRIP1 mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-019-0064-8	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 Tanaka Shin, Yokoi Tadashi, Katagiri Satoshi, Yoshida Tomoyo, Nishina Sachiko, Azuma Noriyuki	4. 巻 1
2. 論文標題 SEVERE RECURRENT FIBROVASCULAR PROLIFERATION AFTER COMBINED INTRAVITREAL BEVACIZUMAB INJECTION AND LASER PHOTOCOAGULATION FOR AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retinal Cases & Brief Reports	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICB.0000000000000887	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 Kurata Kentaro, Hosono Katsuhiko, Hayashi Takaaki, Mizobuchi Kei, Katagiri Satoshi, Miyamichi Daisuke, Nishina Sachiko, Sato Miho, Azuma Noriyuki, Nakano Tadashi, Hotta Yoshihiro	4. 巻 20
2. 論文標題 X-linked Retinitis Pigmentosa in Japan: Clinical and Genetic Findings in Male Patients and Female Carriers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1518~1518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061518	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 Yoshida Tomoyo, Katagiri Satoshi, Yokoi Tadashi, Nishina Sachiko, Azuma Noriyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Optical coherence tomography and video recording of a case of bilateral contractile peripapillary staphyloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 66~69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2018.12.002	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 Hirayama Jun, Alifu Yikelamu, Hamabe Rin, Yamaguchi Sho, Tomita Jun, Maruyama Yusuke, Asaoka Yoichi, Nakahama Ken-ichi, Tamaru Teruya, Takamatsu Ken, Takamatsu Nobuhiko, Hattori Atsuhiko, Nishina Sachiko, Azuma Noriyuki, Kawahara Atsuo, Kume Kazuhiko, Nishina Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37879-8	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8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、深見真紀、木村肇二郎、森隆史、堀田喜裕、東範行
2. 発表標題 PRPS1遺伝子変異を同定した左右差のあるLeber先天黒内障女児の1例.
3. 学会等名 第59回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、富田香、深見真紀、小崎健次郎、堀田喜裕、東範行
2. 発表標題 網膜ジストロフィーを発症したCDK9変異による多発奇形症候群の1例
3. 学会等名 第45回日本小児眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太刀川貴子、清田真理子、齋藤雄太、東範行、仁科幸子、丸子一郎、根岸貴志、野田英一郎、松本直、外山琢
2. 発表標題 未熟児網膜症診療録データベース化に向けた標準化の試み
3. 学会等名 第45回日本小児眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仁科幸子
2. 発表標題 インストラクションコース23 やさしい神経眼科
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁科幸子
2. 発表標題 乳幼児健診の現状と今後. ランチョンセミナー 1 眼科健診の現状と今後.
3. 学会等名 第75回日本弱視斜視学会総会・第44回日本小児眼科学会総会合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁科幸子、細野克博、横井匡、倉田健太郎、吉田朋世、深見真紀、堀田喜裕、東範行
2. 発表標題 X連鎖性レーバー先天盲2症例の臨床像
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁科幸子
2. 発表標題 乳幼児の視覚スクリーニング
3. 学会等名 東京都眼科医会 第30回医療従事者講習会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁科幸子
2. 発表標題 乳幼児の前眼部疾患ファーストステップ
3. 学会等名 第7回雪明・新潟眼科フォーラム(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 仁科幸子 (分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1768
3. 書名 眼科学 第3版	

1. 著者名 仁科幸子 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 三輪書店	5. 総ページ数 259
3. 書名 小児の近視 診断と治療	

1. 著者名 仁科幸子 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 768
3. 書名 小児科診療ガイドライン 最新の治療指針 第4版	

1. 著者名 仁科幸子 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 392
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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------