

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462674

研究課題名(和文) OPA1遺伝子変異を有する優性視神経萎縮症における眼科的および全身的症状の研究

研究課題名(英文) Ophthalmological and systemic investigations of autosomal dominant optic atrophy with OPA1 mutations.

研究代表者

角田 和繁 (Tsunoda, Kazushige)

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)・その他部局等・部長

研究者番号：30255525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：常染色体優性視神経萎縮症(ADOA)の全身合併症を調査するため、JEGCの全30施設にて調査を行った。その結果、全施設で3名のみDOA-Plus diseaseが存在することが確認された。3例ともANを併発しており、1例では失調、外眼筋麻痺を併発していた。東京医療センターおよび慈恵医大における通常のADOA群31例においては、変異の種類はミスセンス変異、ノンセンス変異、スプライス変異、挿入・欠損と多岐に渡っていた。いっぽう、DOA-Plusの3症例についてはすべてミスセンス変異が原因となっていた。

研究成果の概要(英文)：We have investigated systemic complications of autosomal dominant optic atrophy (DOA) in the JEGC cohort with 30 institutes. Three cases with DOA-plus disease were included, and all of them had AN. One case had both ataxia and progressive extraocular ophthalmoplegia. In the genetic analysis of 31 cases with all the DOA in National Institute of Sensory Organs and Jikei medical school, type of variants was either missense, nonsense, splice-site, or in-del. However, Patients with DOA-plus harbored only missense mutations.

研究分野：眼科学

キーワード：優性視神経萎縮症 OPA1

### 1. 研究開始当初の背景

常染色体優性視神経萎縮症 (Autosomal dominant optic atrophy) は比較的頻度の高い遺伝性視神経疾患で、患者は徐々に進行する視力低下および中心視野の異常を自覚する。

その症状には個体差が大きいことが特徴であり、若年時から重度の視力障害を訴えるケースから、軽度の中心比較暗点があるにもかかわらず自覚症状のないケースまで幅広く存在する。このため、ときに弱視、黄斑ジストロフィーなどと誤った診断をなされている症例もあり、正確な診断のためには遺伝検査が有用である場合が多い。

優性視神経萎縮症の原因遺伝子としては、OPA1 遺伝子が最も頻度が高いことが知られており、約 80%の症例で発症に関与していると言われる。OPA1 遺伝子にはこれまで 200 以上の変異が知られており、変異の存在によって網膜におけるミトコンドリアの分裂・融合に障害が生じることが分かっている。

近年、OPA1 遺伝子における 445 番目のアミノ酸置換、p.Arg445His (R445H) を持つ患者には、Auditory neuropathy による聴覚障害の合併が多いことが知られるようになった。さらに最近の研究によって、R445H 以外の変異でも聴覚障害を起こしうること、聴覚障害以外にも眼瞼下垂、外眼筋麻痺、Neuropathy、ミオパチーなどの全身症状が発症することが分かってきており、「OPA1 plus disease」と呼ばれている。また最近の英国の報告によると、優性視神経萎縮症患者において視神経萎縮以外の症状は約 20%に発症するとされ、合併症の出現頻度が比較的高いことが分かっている。

しかし、これまで国内において眼外合併症をともなう優性視神経萎縮症の報告は極めてまれであり、その病態および頻度については未だ不明な点が多い。研究代表者は全身合併症を有する対象患者を複数名経過観察して

いるが、一般的には眼科医における認知度が低く、眼外症状が生じていても本疾患との関連が分からないまま放置される可能性が高いのが現状である。さらに、Neuropathy、ミオパチー、外眼筋麻痺などの合併症は三十歳以降に出現することが多いとされ、本疾患の経過を観察するうえで、眼外合併症の特徴、頻度について正確に理解することは非常に重要である。

### 2. 研究の目的

優性視神経萎縮症患者における、眼外合併症の発症率、種類および発症時期。また、臨床的に優性視神経萎縮症と診断された患者群における、OPA1 遺伝子変異を持つ症例の割合。さらに、OPA1 遺伝子変異が確定した症例については、変異のタイプと臨床的特徴との関係 (phenotype-genotype correlation) についての詳細を明らかにする。

### 3. 研究の方法

果から優性視神経萎縮症と診断された患者 30 症例を対象とする。対象者には十分な説明ののちに同意を得たうえで、診断確定のための遺伝子検査を行う。

眼外合併症の有無を調べるために眼科において眼球運動検査を行うほか、聴覚異常の有無については耳鼻咽喉科に、また、歩行障害、感覚麻痺、腱反射消失などの合併症については神経内科に検査、診察を依頼する。研究期間中に得られた各診療科のデータについてまとめ、優性視神経萎縮症患者における眼外合併症の発症率、種類と発症時期、また臨床的に優性視神経萎縮症と診断された患者群における OPA1 遺伝子変異を持つ症例の割合を明らかにする。さらに、OPA1 遺伝子変異が確定した症例については、変異のタイプと臨床的特徴との関係 (phenotype-genotype correlation) についての詳細を明らかにする。

#### 4. 研究成果

遺伝性網膜疾患に関する全国研究チーム（JEGC、全 30 施設）に呼びかけを行い、ADOA に AN 等の全身合併症を含む症例の有無を問い合わせ、該当症例には OPA1 遺伝子検査を行った。その結果、全施設で 3 名のみ DOA-Plus disease が存在することが確認された。3 例とも AN を併発しており、1 例では失調、外眼筋麻痺を併発していた（表 1）

Table 1. Genetic features of three patients with DOA-plus disease.

| Case | Age | Sex | Family history | Clinical features |                     |                        |                            |                                      | OPA1 mutations                   |
|------|-----|-----|----------------|-------------------|---------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
|      |     |     |                | Optic atrophy     | Auditory neuropathy | Vestibular dysfunction | Ataxia / gait / Neuropathy | Progressive external ophthalmoplegia |                                  |
| 1    | 24  | M   | -              | +                 | +                   | -                      | -                          | -                                    | c.1334G>A, p.R445H, heterozygous |
| 2    | 33  | M   | -              | +                 | +                   | -                      | -                          | +                                    | c.1334G>A, p.R445H, heterozygous |
| 3    | 31  | F   | -              | +                 | +                   | -                      | -                          | +                                    | c.1618A>C, p.T540P, heterozygous |

東京医療センターおよび慈恵医大における通常の ADOA 群 31 例においては、変異の種類はミスセンス変異、ノンセンス変異、スプライス変異、挿入・欠損と多岐に渡っていた。いっぽう、DOA-Plus の 3 症例についてはすべてミスセンス変異が原因となっていた（表 2）

Table 4. Type of mutations in patients with DOA and DOA-plus disease.

| Mutations            | DOA    |            | DOA-plus syndrome |            |
|----------------------|--------|------------|-------------------|------------|
|                      | Number | Percentage | Number            | Percentage |
| Missense             | 8      | 25%        | 3                 | 100%       |
| Nonsense             | 6      | 20%        | 0                 | 0%         |
| Splice site          | 11     | 35%        | 0                 | 0%         |
| Insertion / deletion | 6      | 20%        | 0                 | 0%         |
| Total                | 31     |            | 3                 |            |

本邦における ADOA の合併症例は欧米に比べて頻度が低く、特に GTPase ドメインのミスセンス変異が関与していることが明らかになった。合併症には軽度な失調も含まれていたため、初期の合併症が見逃されている可能性も考えられた。

#### 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 2 件）

Hayashi T, Sasano H, Katagiri S, Tsunoda K, Kameya S, Nakazawa M, Iwata T, Suneoka H, Heterozygous deletion of the OPA1 gene in patients with dominant optic atrophy, Jpn J Ophthalmol, 査読有、61 (5)、2017、395-401  
doi: 10.1007/s10384-017-0522-0.

Yu Kato, Gen Hanazono, Kaoru Fujinami, Tetsuhisa Hatase, Yuichi Kawamura, Takeshi Iwata, Yozo Miyake, Kazushige Tsunoda, Parafoveal photoreceptor abnormalities in asymptomatic patients with RP1L1 mutations in families with occult macular dystrophy, Invest Ophthalmol Vis Sci, 査読有、58 (14)、2017、6020-6029  
doi: 10.1167/iovs.

〔学会発表〕（計 1 件）

前田亜希子, 中村奈津子, 藤波芳, 野田徹, 松永達雄, 加我君孝, 林孝彰, 冲永聡子, 角田和繁, Auditory neuropathy を合併した常染色体優性視神経萎縮症の 3 例、第 65 回日本臨床視覚電気生理学学会、大阪、2017 年 11 月 17 日

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
角田和繁（東京医療センター）

研究者番号：30255525

(2) 研究分担者  
林孝彰（東京慈恵会医科大学）

研究者番号： 10297418

(3)研究協力者

大出尚郎（慶應義塾大学）

松永達雄（東京医療センター）

安富大祐（東京医療センター）