

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 難治性疾患実用化研究事業
2. 研究開発代表者： 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター
分子細胞生物学研究部 部長 岩田 岳
3. 研究開発の成果

ヒトは情報の約8割を視覚情報に頼っており、これが障害されると通常の生活に著しい影響を及ぼす。特に網膜への障害は重篤な視機能低下をもたらす。視細胞が障害される遺伝性網脈絡膜疾患の多くは希少難治性眼疾患であり、進行を遅延あるいは治療することは困難である。遺伝性網脈絡膜疾患には網膜色素変性、黄斑ジストロフィー、錐体杆体ジストロフィー、先天夜盲症などが含まれ、正確な診断には高度な電気生理学的な手法を必要とする。遺伝学的には優性、劣性、X連鎖性、孤発、ダイジェニックなど様々な形式の遺伝子変異が報告されている。すでに欧米での研究によって250以上の原因遺伝子が明らかにされているが日本での解析は十分には進んでいない。また、それぞれの原因遺伝子についての発症機序も十分には解明されておらず、治療法の開発には結びついていない。本研究は国内の推定5万人ほどの患者について全国の眼科施設と連携し、より正確な臨床診断と血液・唾液検体を収集し、全エクソーム解析や全ゲノム解析によって原因遺伝子変異を明らかにすることを目的とする。さらにDNA検体、iPS細胞などの生体試料バンクを設立した。本研究は希少難治性眼疾患である遺伝性網脈絡膜疾患（網膜色素変性、レーベル先天黒内障、錐体・杆体ジストロフィー、先天性夜盲症（完全型・不全型）、オカルト黄斑ジストロフィー、桿体一色覚、ベスト病、スターガルト病、コロイデレミア、クリスタリン網膜症、レーベル視神経症、優性視神経萎縮症、小口病、白点状眼底、若年性網膜分離症、レチノスキーマ、その他黄斑ジストロフィーなど）を対象に解析している。我々は平成23年度よりオンライン症例登録システムを構築し、日本臨床視覚電気生理学会学会と日本網膜色素変性協会の支援を受け、1,300人の症例情報とDNA検体を収集し、全エクソーム解析を行った。約20%の家系で既知遺伝子変異、約25%で既知遺伝子の未知遺伝子変異、約5%で新規遺伝子が発見され、その他の家系については解析を継続中である。新規遺伝子については変異体の機能解析、遺伝子改変ゼブラフィッシュや遺伝子改変マウスの作製によって発症機序の解明が進んでいる。これらの基礎的情報と疾患モデル（細胞・個体）は新たな治療法の開発に役立てられる。さらに、本研究事業で収集されたデータを Genotype-Phenotype データベースとして公開する予定である。