

網膜色素変性疾患コホートをを用いた進行リスクスコアの 確立と個別化医療の基盤作成



九州大学眼科・臨床助教 藤原 康太

【研究の背景・目的】

網膜色素変性（RP）はメンデル遺伝病であり発症には遺伝子が原因となる難病です。近年の分子遺伝学の進歩により、RPの原因遺伝子が90種類以上にもわたることが明らかとなっていますが、遺伝型とその進行度との関連は十分に分かっていないのが現状です。RPの原因遺伝子は杆体に関連するものが多く、典型的には夜盲や視野狭窄で発症します。一方で、錐体が担う中心視力は病中期まで保たれるものの、病期の進展とともに錐体も障害されて失明に至ります。この二次的な錐体変性には、杆体細胞死に引き続いて起こる網膜微小環境の変化として神経炎症や酸化ストレス、エネルギー代謝などが関与していることが明らかとなっています。

錐体由来の中心視機能はRP患者さんのQuality of Visionに直結しており、そのリスク因子を同定することは視力予後の予測や、将来的な治療介入に向けて重要な課題です。我々の研究グループでは、RPへの神経炎症の関与について着目し、RPの眼内で炎症性分子・炎症マーカーが上昇しており、中心視機能やその悪化速度に影響を及ぼしていることを明らかにしてきました。またRP患者さんが定期的に通院していただいているデータから、その遺伝子変異ならびに中心視機能のナチュラルヒストリーデータについても解析を行い、その結果を報告しております。

本研究では、これまでの研究成果を土台としてRPの疾患コホートを作成し、中心視機能進行の危険因子・防御因子を明らかにします。また視機能の進行リスクスコアを解析により算出することで、RPの錐体変性に対する遺伝因子・環境因子の関与の大きさを可視化し、RPの個別化医療に向けたエビデンスを構築することを目的としています。

【方法と結果】

中心視機能評価としてハンフリー視野計を用いて測定し、その後定期的に視野検査を実施し2年間の追跡データを得ました。これを測定点毎にプロットし回帰式のスロープ値を算出することで視野進行の指標として用いています。また臨床データから得られた炎症マーカー等を、ゲノム解析で得られた遺伝子データと統合して解析できるようにデータベース化しています。続いてRPの遺伝子型、炎症マーカーを含めた全身疾患との関係をそれぞれの因子の影響の強さを示すスコア値を確定し、集積リスクスコアを算出することで、リスクレベルを数値化し進行リスクによる層別化が可能となるように設定しました。

また、これまでの蓄積されたデータから得られた新たな知見として、RPの進行には白内障手術や黄斑部合併症である黄斑浮腫、また黄斑浮腫に対する治療抵抗性が関与していることを明らかにしまし

た。^{1, 2, 3)} さらに2年以上追跡可能であった27名54眼の多変量解析の結果では、関連因子（年齢、性別、C反応性蛋白、黄斑部合併症、前房内フレア値、酸化ストレス）を考慮しても酸化ストレス（SOD3活性）の低下がRPの中心視機能進行の独立した危険因子になることも分かりました。今後はリスクレベルによる層別化により低リスクの方に対しては視力予後が良好であることを説明し、高リスクの方には早期のロービジョンケア介入、リスク因子を対象とした治療開発に繋がると考えております。さらにリスクスコアの妥当性、再現性を疾患レジストリ、多国籍研究において確認する予定です。

【まとめと今後の展望】

RPの病態のみならず、その進行速度においても酸化ストレスが重要な役割を担っていることが推察されました。今後はこれまでの研究を継続して行い、環境要因を含めて網羅的に解析することで酸化ストレスを含めた進行に影響する因子をさらに明らかにしたいと考えております。さらに進行スピードに影響するそれぞれの遺伝要因や環境因子の交互作用を解明し、網膜色素変性の個別の治療法確立に向けて取り組んでいきたいです。

最後になりましたが、本研究は公益財団法人難病医学研究財団による研究助成によって進めることができいております。心より感謝申し上げます。

1. Shimokawa S, Murakami Y, Fujiwara K, et al. Recurrence rate of cystoid macular edema with topical dorzolamide treatment and its risk factors in retinitis pigmentosa. *Retina*. 1;42(1):168-173, 2022
2. Nakamura S, Fujiwara K, Yoshida N, et al. Long-term Outcomes of Cataract Surgery in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol Retina*. 16 : S2468-6530(21)00384-5, 2021
3. Shimokawa S, Fujiwara K, Murakami Y, et al. Effect of Topical Dorzolamide on Cystoid Macular Edema in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology Retina* 24:S2468-6530(20)30204-9, 2020.

研究の概要

