



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会 御中

令和 6 年 7 月 24 日

岡 山 大 学

斜視や特発性上斜筋麻痺の発症の手がかりを発見！

◆発表のポイント

- ・斜視（共同性斜視）は、両目の視線がずれているものをいい、小学生の1%程度に見られるありふれた疾患ですが、立体視など両眼を使う機能に影響を及ぼすことがあります。
- ・特発性上斜筋麻痺は、先天性の場合、幼少時に頭を傾けるような動作で気づくことができ、代償不全型の場合、年をとって目が疲れやすい、ものが二重に見えるという症状で診断されます。
- ・両疾患とも遺伝的背景があることが知られており、その詳細は不明です。
- ・全ゲノム関連解析（GWAS: genome-wide association study）は、疾患群と対照群との間でゲノム全体のどの部位に差があるかを DNA 配列の1塩基多型を使って解析する遺伝統計学の方法です。
- ・今回、斜視と上斜筋麻痺の全ゲノム関連解析で、候補となる遺伝子にたどりつきました。

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域（医）生体機能再生再建医学分野（眼科）の松尾俊彦教授と岡山大学病院眼科の濱崎一郎講師、東京大学大学院新領域創成科学研究科の鎌谷洋一郎教授、京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターの松田文彦教授、山口泉講師、川口喬久助教、遺伝統計解析専門会社である株式会社ステージンの中園一幸、上辻茂男、斎藤聡社員は、内斜視と外斜視を含む斜視、特発性上斜筋麻痺の患者様方からいただいた末梢血ゲノム DNA を使って、全ゲノム関連解析を行い、候補となる斜視関連遺伝子にたどりつきました。

本研究成果は、2024 年 6 月 24 日、スイスの国際分子科学誌「*International Journal of Molecular Sciences*」に掲載されました。

本研究により、斜視や上斜筋麻痺の原因や治療を考えるうえでの新たな手掛かりになると期待されます。

◆研究者からのひとこと

2000 年、岡山大学倫理委員会の承認を得て斜視や上斜筋麻痺の患者様方から末梢血をいただいてゲノム DNA を抽出することを始めて、2019 年には全ゲノムの1塩基多型（SNP）を決め、遺伝統計学を使って解析する研究がやっと実りました。岡山大学病院を受診くださった患者様方に感謝し、病因が明らかになり少しでも将来の治療に役立つようになればと思います。研究費はトレハロース点眼薬の実施許諾料からの松尾俊彦への発明者配分という個人資金を活用しました。トレハロース点眼薬は欧州では一般薬として市販されていますが、日本では残念ながら市販されていません。個人の特許収入を研究に活かすことができたのも研究を行っている臨床医としては嬉しいことです。



松尾俊彦 教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

斜視とは両眼の視線がずれている状態をいい、視線の方向によって斜視の程度（斜視角）が変わらない「共同性斜視」と、視線の方向によって斜視の程度が変わる「麻痺性（非共同性）斜視」の大きく2種類に分類されます。

「共同性斜視」には内斜視、外斜視、上下斜視があり、さらに内斜視には様々な病型があり、その表現型は多彩です。麻痺性斜視としては先天性（特発性）上斜筋麻痺があります。また、「共同性斜視」は遺伝要因と環境要因が関与する多因子疾患です。「共同性斜視」の遺伝的背景については、まだ疾患感受性遺伝子の候補が見つかった段階です。

斜視関連遺伝子の解明は、多彩な表現型をもつ斜視の診断精度向上に繋がると期待され、さらに斜視では「両眼視異常」という「大脳機能異常」がみられるので、その関連遺伝子は脳科学の視点からも興味深いと考えられています。なお単に「斜視」と言う場合は「共同性斜視」を指します。また、先天性（特発性）上斜筋麻痺では、上斜筋の低形成があり、遺伝的要因が関与していると考えられています。

斜視＝ヒト多因子疾患は、動物モデルでの検証が難しいのが現状です。ヒト全エクソーム解析（whole exome sequencing）は、がん組織の網羅的遺伝子検索や希少先天疾患の遺伝子特定には威力を発揮していますが、多因子疾患では必ずしも明確な結果が得られていません。

そこでこれまで、さまざまな遺伝統計学の方法を使って解析を進めてきました。さまざまな遺伝統計学の方法を使うことによって、より真実に近づくことができるのではないかと考えています。

当初は、斜視や特発性上斜筋麻痺の家系を集めて染色体の連鎖解析を行いました。連鎖解析では、斜視という表現型が染色体のどの部位と一緒に伝わっていくかを統計学的に解析します。結果、斜視の連鎖解析で二つの候補遺伝子にたどり着きました。その後、一つの候補遺伝子である *MGST2* という遺伝子を働かなくさせたマウスの系統を作り、マウス用の核磁気共鳴画像装置（MRI）で画像計測すると、眼球の形が変わってやや大きくなっていることが分かりました。

<研究成果の内容>

今回の研究では、別の遺伝統計学の方法である全ゲノム関連解析を行いました。斜視や特発性上斜筋麻痺の患者様方からいただいた末梢血の白血球からゲノム DNA を抽出して保存しています。

このゲノム DNA 全体の1塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）を決めていきます。1塩基多型とは、ゲノム DNA の配列が個人によって違いがあることを意味し、全ゲノム関連解析では、斜視や上斜筋麻痺の患者集団では、他の集団と比べて1塩基多型があるゲノムの部位に偏りがあるかどうかを統計学的方法を使って計算します。

比較する対照集団としては、1塩基多型のデータが公開されていて利用可能な3つの集団を使用しました。二つの対照集団としては、東京大学医科学研究所が管理運営しているバイオバンクジャパン（BBJ: BioBank Japan）のデータを、承認を得て利用しました。もう一つの対照集団として



PRESS RELEASE

は、京都大学が管理運営する「ながはま研究」のデータ（滋賀県長浜市の住民データ）を、こちらにも承認を得て利用しました。

全ゲノム関連解析は、遺伝統計学を専門とする東京大学の鎌谷洋一郎教授、遺伝統計解析を事業とする株式会社ステージンの専門家らと行いました。

解析では、3つの対照集団との比較で共通に見られる遺伝子候補に着目しました。その結果、内斜視、外斜視、特発性上斜筋麻痺で候補遺伝子にたどり着きました。

<社会的な意義>

斜視は、大脳機能である「両眼視機能」の異常と捉えることができ、斜視遺伝子候補の発見は、両眼視に関与する大脳機能を解明することを意味すると期待されています。



PRESS RELEASE

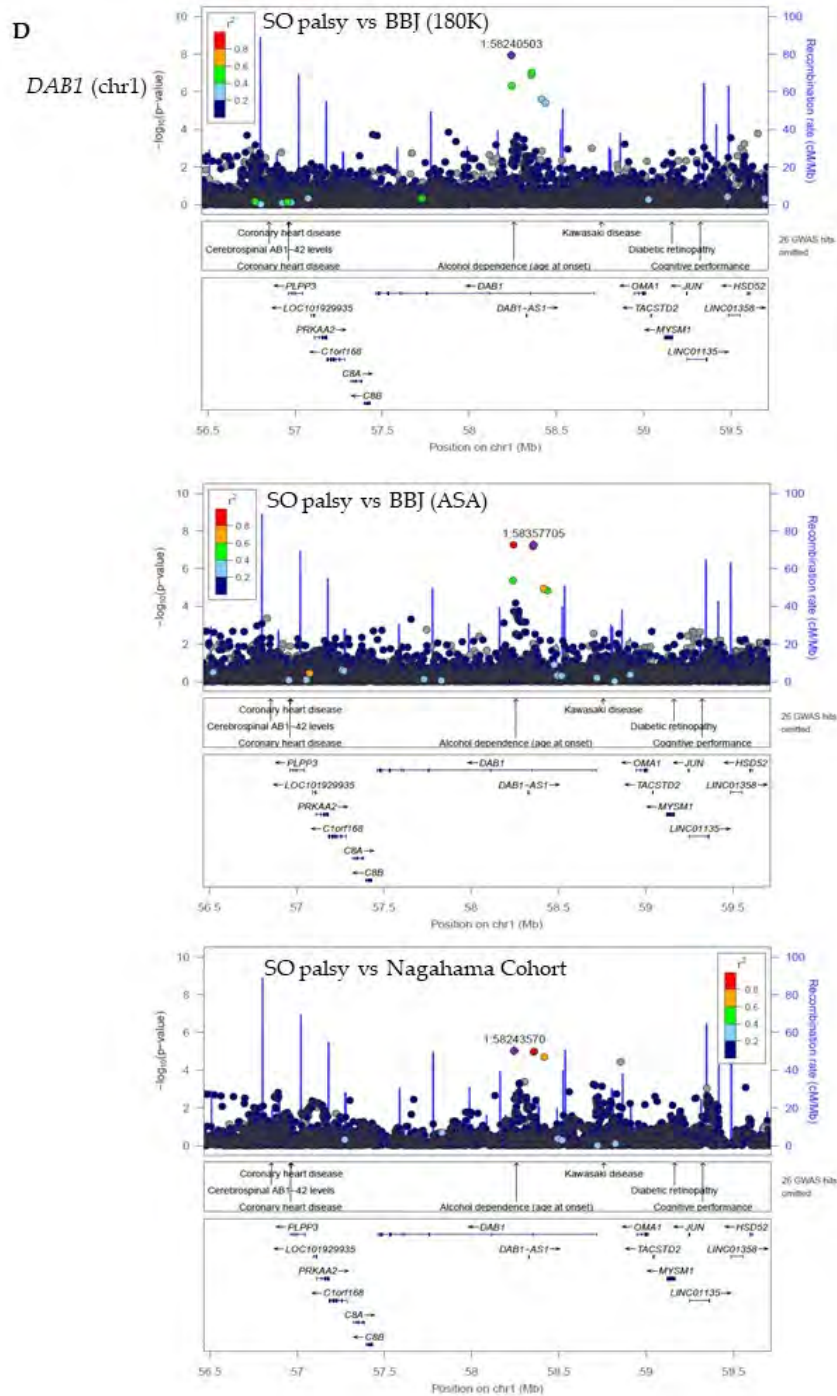


図. 特発性上斜筋麻痺 (SO palsy) の患者群と3つの対照集団 (BBJ (180K), BBJ (ASA), Nagahama Cohort) を比較した全ゲノム関連解析で、共通に検出された *DAB1* 遺伝子



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名 : Genome-Wide Association Study with Three Control Cohorts of Japanese Patients with Esotropia and Exotropia of Comitant Strabismus and Idiopathic Superior Oblique Muscle Palsy.

掲載誌 : *International Journal of Molecular Sciences* 2024;25:6986.

著者 : Toshihiko Matsuo, Ichiro Hamasaki, Yoichiro Kamatani, Takahisa Kawaguchi, Izumi Yamaguchi, Fumihiko Matsuda, Akira Saito, Kazuyuki Nakazono, Shigeo Kamitsuji.

D O I : <https://doi.org/10.3390/ijms25136986>

U R L : <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/6986>

■補足論文

<斜視候補遺伝子 *MGST2* を働かなくさせたマウスの眼球解析の論文>

論文名 : Morphometric Analysis of the Eye by Magnetic Resonance Imaging in *MGST2*-Gene-Deficient Mice.

掲載誌 : *Biomedicines* 2024;12:370.

著者 : Chaomulige, Toshihiko Matsuo, Kohei Sugimoto, Mary Miyaji, Osamu Hosoya, Masashi Ueda, Ryosuke Kobayashi, Takuro Horii, Izuho Hatada

D O I : <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020370>

<植物遺伝学の方法を使った内斜視と外斜視の比較の論文>

論文名 : Whole exome-sequencing of pooled genomic DNA samples to detect quantitative trait loci in esotropia and exotropia of strabismus in Japanese.

掲載誌 : *Life*

著者 : Jingjing Zhang, Toshihiko Matsuo, Ichiro Hamasaki, Kazuhiro Sato

D O I : <https://doi.org/10.3390/life12010041>

U R L : <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/1/41>

<斜視の候補遺伝子の論文>

論文名 : *MGST2* and *WNT2* are candidate genes for comitant strabismus susceptibility in Japanese patients.

掲載誌 : *PeerJ*

著者 : Jingjing Zhang, Toshihiko Matsuo

D O I : [10.7717/PeerJ3935](https://doi.org/10.7717/PeerJ3935)

U R L : <https://peerj.com/articles/3935/>

<斜視の遺伝子座を発見した論文>

論文名 : Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus.

掲載誌 : *Investigative Ophthalmology and Visual Science*



PRESS RELEASE

著 者 : Sherin Shaaban, Toshihiko Matsuo, Hirotake Fujiwara, Emi Itoshima, Takashi Furuse, Satoshi Hasebe, Qingrun Zhang, Jurg Ott, Hiroshi Ohtsuki

D O I : 10.1167/iovs.08-2437

U R L : <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2185297>

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

(岡山大学病院眼科)

教授 松尾俊彦



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。

