

報道関係者各位

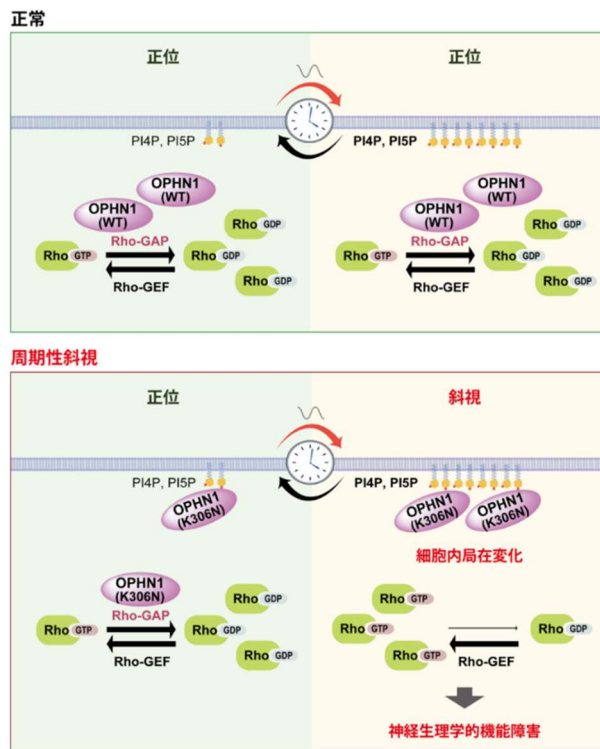
2026年4月27日
 国立成育医療研究センター

**世界初・斜視が発生する日としない日が交互に現れる
 「周期性斜視」発症の分子機構を提唱**

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）仁科幸子小児外科系専門診療部統括部長・眼科診療部長、安齋葉月眼科医員、深見真紀研究所所長、松原圭子研究所室長、母心堂平形眼科 平形恭子副院長、文教大学 平山順教授、東京科学大学難治疾患研究所 小藤智史講師、花園祐矢准教授、岡本-内田好海助教、伊藤暢聡教授、仁科博史教授らの研究グループは、これまで不明であった斜視が発生する日としない日が交互に現れる特殊な斜視である「周期性斜視」の原因遺伝子の特定と病態発症メカニズムの解明に取り組みました。

その結果、本症例において X 染色体上の *OPHN1* 遺伝子バリエント¹が周期性斜視の原因である可能性を見出しました。また、本 *OPHN1* バリエントが、概日リズムに伴って変動するイノシトールリン脂質 PI4P および PI5P との結合する能力を強めていることを明らかにし、世界で初めて周期性斜視の発症に関わる分子機構を提唱することに成功しました(図 1)。本研究は、未だ多くの謎が残されている周期性斜視ならびに一般的斜視の発症メカニズムの理解を深めるうえで重要な知見を提供します。

本研究成果は、Scientific Reports 2026 に掲載されました。



【図 1：OPHN1 (K306N) バリエントによる周期性斜視発症モデル】

¹ バリエント: 遺伝子にみられる変化のこと。ヒトが生まれつき有している遺伝子には個人個人でばらつきがあり、病気を引き起こすことのない遺伝子変化が多数存在します。病気を起こすかどうかは別として、遺伝子の変化をすべてバリエントと呼びます。

正常（上段）：野生型 *OPHN1* は、概日リズムに伴い PI4P および PI5P 量が上昇しても影響を受けない。

周期性斜視（下段）：*OPHN1* (K306N) バリエントは、PI4P および PI5P との結合能力が強まっているため、概日リズムに伴って PI4P および PI5P 量が上昇すると膜への細胞内局在変化を示し、RhoGAP 活性を十分に発揮できなくなる。その結果、神経生理学的機能障害が生じ、周期性斜視を発症する。

【プレスリリースのポイント】

- 本 *OPHN1* 遺伝子バリエントは、知的障害のない一部の周期性斜視の原因である可能性を見出しました。
- 本 *OPHN1* バリエントが、PH 領域におけるリン脂質結合に関与するポケットに位置することを明らかにしました。
- 本 *OPHN1* バリエントが、概日リズムに伴って変動するイノシトールリン脂質 PI4P および PI5P との結合能力を強めることを明らかにしました。

【背景・目的】

斜視は両眼視機能の異常を引き起こし、視覚の質を損なう一般的な眼疾患です。斜視は小児と成人の両方に発生し、人種差はあるものの、国内外を問わずその頻度は 2.1~3.6% と高い水準です。周期性斜視は極めて稀な斜視形態であり、斜視患者さんの約 3,500 人に 3 人の割合で発生します。罹患患者さんでは、斜視症状の有無が 48 時間または 24 時間の周期で交互に現れます。しかしながら、斜視の原因については、遺伝的要因と環境要因の双方が提唱されているものの、未だ不明な点が多く残されています。本研究では、特殊な周期性斜視に着目し、その遺伝的要因の特定と病態発症メカニズムの解明を目的としました。

【研究概要】

患者さん（8 歳男児）と母親を対象に末梢血を採取し、DNA を抽出し、全エクソームシーケンシングによる原因遺伝子の特定を試みました。また、検出された遺伝子バリエントをサンガー法で確認しました。*OPHN1* 遺伝子は神経細胞の働きの調整に必須である RhoGAP タンパク質を作る役割を持っており、*OPHN1* 遺伝子を欠失するマウスは誕生前に死亡してしまいます。*OPHN1* 遺伝子の機能を部分的に欠損する患者さんは、知的障害、筋緊張低下、発達遅延および認知遅延、早期発症のてんかん、異常行動、特徴的な顔貌、運動協調障害を特徴とする「*OPHN1* 症候群」となります。興味深いことに *OPHN1* 症候群の患者さんは高頻度で斜視を併発します。

一方、本 *OPHN1* (K306N) 遺伝子バリエントの患者さんは、知的障害は無く、周期性斜視のみを示しました。そこで本 *OPHN1* 遺伝子バリエントが周期性斜視の原因遺伝子ではないかと考えました。まず、Google DeepMind 社が開発したタンパク質構造予測 AI を用いて、*OPHN1* の PH 領域の構造解析を行いました。その結果、野生型 *OPHN1* と比較して、本 *OPHN1* (K306N) バリエントは、PH 領域におけるリン脂質結合に関与するポケットを拡大してい

ることが明らかとなりました。次に、野生型 OPHN1 と本 OPHN1 (K306N) バリエントについて、概日リズムに伴って変動するイノシトールリン脂質 PI4P および PI5P との結合能力を検討しました。その結果、本 OPHN1 バリエントは、野生型 OPHN1 と比較して、PI4P および PI5P との結合能力を強めていることが明らかとなりました。これらの結果を基に、周期性斜視の発症モデルを提案しました (図 1)。

【発表論文情報】

タイトル : A novel *OPHN1* variant associated with cyclic strabismus but in the absence of OPHN1 syndrome

執筆者 : Sachiko Nishina⁽¹⁾, Satoshi Kofuji⁽²⁾, Keiko Matsubara⁽¹⁾, Hazuki Anzai⁽¹⁾, Kyoko Hirakata⁽³⁾, Yuya Hanazono⁽²⁾, Yoshimi Okamoto-Uchida⁽²⁾, Jun Hirayama⁽⁴⁾, Nobutoshi Ito⁽²⁾, Maki Fukami⁽¹⁾, and Hiroshi Nishina⁽²⁾

所属 :

- (1) 国立成育医療研究センター
- (2) 東京科学大学総合研究院難治疾患研究所
- (3) 母心堂平形眼科
- (4) 文京学院大学

掲載誌 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-026-48129-7

【特記事項】

本研究は、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 23FC1055、日本学術振興会 (科研費) #16K11309, #19K10004 and #22K09848、セコム科学技術振興財団、難治疾患共同研究拠点によるサポートを受けています。

【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 神田・村上
電話 : 03-3416-0181 (代表) E-mail:koho@ncchd.go.jp