

Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients

小柳, 俊人

<https://hdl.handle.net/2324/4060070>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：小柳 俊人

論 文 名：Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients

(日本人 1204 人における網膜色素変性の遺伝的特徴)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

1. 緒言

定型網膜色素変性 (Retinitis pigmentosa: RP) は、網膜の変性により進行性の視覚障害をきたす遺伝性の疾患群である。有病率はおおよそ 3,000-4,000 人に 1 人で、本邦の症例数は 29,330 人である。主要な視覚障害の原因疾患であるが、現時点で確立した有効な治療法はない。常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X 染色体劣性遺伝、孤発型など様々な遺伝形式をとり、80 種類以上の原因遺伝子が報告されている。

日本人の RP の特徴として、遺伝的解決率が欧米では 51-66%であるのに対して、日本では 36%と低いことが知られている。また、*EYS* が日本人の集団の 10%を説明する主要な原因遺伝子である点や *EYS* の 2 つの変異や *CNGA1* の変異が高頻度であることが報告されているが、さらなる遺伝的背景の解明のためにより多数例での検証が必要であると考えられた。当研究では日本人の集団における RP の遺伝的背景の解明を目的とした。

2. 対象及び方法

本邦の 6 施設 (九州大学病院、東北大学病院、わだゆうこ眼科クリニック、名古屋大学医学部附属病院、順天堂大学医学部附属病院および浜松医科大学医学部附属病院) で収集した日本人の RP 患者 1,204 名 (各家系から 1 名ずつ) のサンプルを対象とした。RP の原因遺伝子として RetNet というデータベースに登録されている既知の 83 個の遺伝子の翻訳領域に対し、次世代シーケンサーによるマルチプレックス PCR 法を用いたターゲットシーケンスを行った。

シーケンスにより検出された合計 2,445 種類の変異のうち、1) 蛋白機能喪失を起こすと考えられるノンセンス変異、フレームシフト変異、スプライスサイト変異もしくは、アミノ酸置換をきたすミスセンス変異のうちすでに病原性があると報告されている既知の変異であること、2) RP は頻度が低い稀な疾患である点から、複数の一般集団のデータベースにおける変異の頻度が劣性遺伝子で 0.5%、優性遺伝子で 0.01%以下であること、以上の 2 つの条件を満たす変異を病的変異と定義し、合計 350 種類の病的変異を検出した。

症例毎に検出された病的変異に基づき遺伝的診断を行った。

3. 結果

38種類の遺伝子に病的変異が同定され、356症例（29.6%）の遺伝的原因が説明可能であった。解決症例における原因遺伝子で最多のものは *EYS* で、それに続いて、*USH2A*、*RPGR*、*RHO*、*RP1L1*、*RP1* の頻度が高く、これら6つの遺伝子が解決症例の65.4%を説明する主要な原因遺伝子であった。

変異毎の評価では、劣性遺伝子で *EYS* の2つの既知の創始者変異 [p.(Ser1653fs) and p.(Tyr2935*)] に加え4つの東アジア人に特異的な病的変異 [p.(Gly2752Arg) in *USH2A*, p.(Arg658*) in *RP1L1*, p.(Gly2186Glu) in *EYS*, and p.(Ile535Asn) in *PDE6B*] および p.(Cys934Trp) in *USH2A* が10例以上に検出された。これら7つの変異を常染色体劣性の変異で解決した症例の64.5%が持っており、本邦の定型網膜色素変性の大部分は共通の変異が原因で発症していることが判明した。また、これらの多くは東アジア人以外のデータベースでは極めて稀な東アジア人に特異的な変異であった。同様に常染色体優性の変異で解決した症例には、4つの変異 [p.(Pro347Leu) in *RHO*, p.(Arg872fs) in *RP1*, p.(Arg41Trp) in *CRX*, and p.(Gly381fs) in *PRPF31*] が4症例以上に検出された。これらの変異は全てのデータベース上極めて稀な変異であった。

4. 考察

本研究により、日本人のRPの主要な原因遺伝子及び変異が明らかとなった。解決症例に検出された6つの遺伝子（*EYS*、*USH2A*、*RP1L1*、*RHO*、*RP1*、および *RPGR*）の病的変異が解決症例の65.4%を説明する日本人RPの主要な原因遺伝子であると考えられた。また、原因遺伝子における東アジア人特異的な病的変異が日本人の集団におけるRPの主要な原因であった。

5. 結語

日本人のRPの多数例を対象としたターゲットリシーケンシングを実施し、日本人の集団における遺伝的背景が明らかとなった。東アジア人に特異的な変異が日本人のRPの主要な原因であることが判明した。