

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)

(別紙様式2)

氏名	小柳 俊人
論文名	Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients
論文調査委員	主査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 目野 主税

論文審査の結果の要旨

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、様々な遺伝形式と80種類以上の原因遺伝子が報告されている。東アジア人のRPについては、遺伝的解決率が欧州人よりも低いことが示されているが、遺伝的背景の全容解明には更に多数の症例を用いた検証が必要である。

申請者は、日本人全症例の4.1%に相当する1,204名に対して、既知原因遺伝子83個の翻訳領域を対象にマルチプレックス PCRと次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンシングを行った。その結果、57遺伝子中に350種類の病的変異が同定された。これらの病的変異に基づく遺伝的診断を症例毎に行ったところ、38遺伝子中の200種類の病的変異によって356症例(29.6%)の遺伝的原因を説明できた。解決症例の65.4%がEYS, USH2A, RP1L1, RHO, RP1, RPGRの変異を有していたことから、申請者はこれら6遺伝子が日本人RPの主要な原因遺伝子であると考えた。変異の種類毎に解析すると、常染色体性潜性245症例中では、EYSの創始者変異2種類[p.(Ser1653fs)とp.(Tyr2935*)]、4遺伝子中の東アジア人特異的変異[USH2A p.(Gly2752Arg), RP1 p.(Arg658*), EYS p.(Gly2186Glu), PDE6B p.(Ile535Asn)]およびUSH2A[p.(Cys934Trp)]が10症例以上で見いだされ、解決症例の64.5%がこれら7種類の変異を有していた。一方、常染色体性顕性85症例中では、4遺伝子の変異[RHO p.(Pro374Leu), RP1 p.(Arg872fs), CRX p.(Arg41Trp), PRPF31 p.(Gly38fs)]がそれぞれ4症例以上で見いだされたが、これらの変異はいずれも東アジア人集団においてもそれ以外の集団においても新規であるか或いは極めて稀なバリエーションであった。

以上の結果は、日本人のRPの主要原因遺伝子を明らかにし、東アジア人特異的な変異の重要性を示した意義ある成果と考えられる。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が様々な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。また、本研究の主要部分を申請者自身が担当したことが確認できた。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。