

学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 号	氏 名	馬 渡 剛
<p>[論文題名]</p> <p>英文題名 Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 Japanese families with <i>RPGR</i>-associated retinal disorder: report of eight novel variants.</p> <p>邦文題名 <i>RPGR</i> 遺伝子関連網膜疾患を有する日本人患者の13家系14例の臨床的および遺伝学的特徴：8つの新規変異体の報告 Human Genome Variation, 6(34), 2019, DOI 10.1038/s41439-019-0065-7.</p> <p>[要 旨]</p> <p>【序論】 遺伝性網膜疾患 (inherited retinal disorder: IRD) は、幼児期や成人期の視覚喪失の主要な原因である。網膜色素変性 (retinitis pigmentosa: RP) は、進行性の視細胞傷害を特徴とする網膜疾患であり、最も一般的な IRD 疾患の一つである。RP および関連疾患では、常染色体優性 (autosomal dominant: AD)、常染色体劣性 (autosomal recessive: AR)、X連鎖性 (X-linked: XL) など種々の遺伝形式が特定されている。X連鎖性網膜色素変性 (XLRP) は、本邦では RP の数%程度であるがヨーロッパでは 10-15%を占め、最も重篤な病態を呈する。XLRP の主要な原因遺伝子は、<i>retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR)</i> と、<i>retinitis pigmentosa 2 (RP2)</i> で、それぞれ XLRP の 70-90%、7-18%を占めるとされている。<i>RPGR</i> 遺伝子は 19 の exon から構成され、5'末端の RCC1 like domain と、3'末端の exon15 と intron15 の領域に open reading frame 15 (ORF15) という2つの主要な領域を持つ。特に、ORF15 領域は <i>RPGR</i> 変異の約 60%を占める好発領域として知られている。<i>RPGR</i> タンパクの機能は完全に明らかにされていないが、視細胞の結合線毛を介した光情報伝達成分および他の外節タンパクの能動輸送に重要な役割を担っている。<i>RPGR</i> 遺伝子異常により、X連鎖性錐体杆体ジストロフィ (X-linked cone rod dystrophy: XLCORD)、X連鎖性錐体ジストロフィ (X-linked cone dystrophy: XLCOD)、XLRP という異なる臨床像を示すことが知られている。これらを <i>RPGR</i> 遺伝子関連網膜疾患 (<i>RPGR</i>-associated retinal disorder: <i>RPGR</i>-RD) と総称するが、イギリスコホートにおいては、XLCORD の 73%を占めると報告されている。これまでに <i>RPGR</i> 遺伝子において 350 以上の病原性変異体が報告されている。それらの多くの研究がヨーロッパ人を対象に行われた報告であり、アジア人における <i>RPGR</i>-RD についての報告は少ない。したがって、アジア人の <i>RPGR</i>-RD を理解するには、本邦における大規模なコホート研究が必要であると考えら</p>			

れた。

【目的】

遺伝子型と表現型の関係を明らかにすることにより、日本の大規模コホートに登録された *RPGR-RD* 患者および保因者の臨床的および遺伝学的特徴の関連を検討すること。

【対象と方法】

2008 年から 2018 年の期間に臨床的に IRD と診断され、Japan Eye Genetic Consortium (JEGC) に登録された症例のうち、whole exome sequencing (WES) を実施した日本人 730 家系 1294 例を対象とした。対象者の情報および眼科的検査の結果は、全て JEGC データベースより取得した。

【結果】

730 家系のうち 13 家系 (14 例の発端者) に *RPGR* 遺伝子の病原性変異体が検出された。14 例の発端者のうち、12 例が男性、2 例が女性であった。13 家系のうち、4 家系 (31%) が XL、5 家系 (38%) が XL または AD、4 家系 (31%) が孤発の家族歴を示した。13 家系から、発症者 13 例、保因者 14 例、正常者 14 例が登録された。臨床情報の得られた発症者 12 例のうち、5 例が視力低下、3 例が夜盲、1 例が羞明、1 例が視野異常、1 例が色覚異常の症状をそれぞれ有していた。保因者 14 例のうち、2 例が夜盲、1 例が視力低下の症状をそれぞれ有していた。発症者の平均発症年齢は 14.3 (0~50) 歳で、平均視力は小数視力 0.4 (0.15~1.2)、平均屈折度数は -3.24D (-8.00~+1.00D) であった。保因者 14 例のうち発症年齢が確認された 2 例の発症年齢は 9 歳と 55 歳であった。情報の得られた保因者 9 例の平均視力は小数視力 0.8 (0.4~1.2) 平均屈折度数は -8.54D (-12.00~+0.50D) であった。臨床所見の得られた保因者 9 例のうち、自覚症状のある 3 例を含む 7 例 (78%) において眼底写真、眼底自発蛍光、光干渉断層計、ゴールドマン視野、網膜電図のいずれかに異常所見を認めた。

13 家系から、それぞれ異なる 13 の変異が同定された。13 変異のうち、8 変異が frameshift、3 変異が nonsense、2 変異が missense であった。13 変異のうち Exon1-14 領域から 6 変異 (46%)、ORF15 領域から 7 変異 (54%) が同定された。そのうち Exon1-14 領域の 6 つの変異体、ORF15 領域の 2 つの変異体を含む 8 つの変異体 (62%) は新規の変異体であった。

13 家系 14 例の発端者のうち、8 例が RP、6 例が CORD の表現型を呈した。これらの表現型は遺伝子型と関連を認め、950 アミノ酸を境に上流の変異では RP、下流の変異では CORD の表現型を示した。これは、保因者においても同様の関連を認めた。

【結論】

本邦最大の *RPGR-RD* コホートにおいて、高頻度に新規遺伝子変異が同定され、日本人特有の遺伝学的背景が示唆された。今回同定された遺伝子型と表現型の関連は、本症の診断や自然歴予測、さらに遺伝子治療などの将来的な治療の患者選択に有用となる。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2, 000 字程度、英文にあつては 1, 200 語程度