

37 網膜色素変性症 臨床調査個人票

(1.新規)

ふりがな			性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日生 (満 歳)
住 所	郵便番号		電話 ()		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県	
発 病 年 月	1.昭和 2.平成	年 月 (満 歳)	初診年月日	1.昭和 2.平成	年 月 日	保 険 種 別	1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老
身体障害者 手 帳	1.あり(等級____級) 2.なし		介 護 認 定	1.要介護(要介護度____) 2.要支援 3.なし			
生 活 状 況	社会活動 (1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他(____)) 日常生活 (1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)						
家 族 歴	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合(続柄)		受 診 状 況	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院(____/月) (最近6か月) 4.往診あり 5.入通院なし 6.その他()			
発症と経過 (具体的に記述)							
【WISH入力不要】							
病型分類	1.孤発型 2.常染色体優性遺伝型 3.常染色体劣性遺伝型 4.X染色体劣性遺伝型 5.二遺伝子異常型 遺伝子検査を実施されていれば、結果を記載してください。 Page7~10を参照 (*二遺伝子異常型は遺伝子診断を 施行した時に判る遺伝形式である)						
症状及び所見							
A. 経過	経過が進行性の病変で		1.あり 2.なし 3.不明	← 進行性の病変である事が必須			
B. 自覚症状	(1) 夜盲	1.あり 2.なし 3.不明	} 1つ以上ある				
	(2) 視野狭窄	1.あり 2.なし 3.不明					
	(3) 視力低下	1.あり 2.なし 3.不明					
C. 臨床検査所見	(1) 眼底所見：網膜血管狭小	1.あり 2.なし 3.不明	} 2つ以上ある				
	粗粒胡麻塩状網膜	1.あり 2.なし 3.不明					
	骨小体様色素沈着	1.あり 2.なし 3.不明					
	白点状	1.あり 2.なし 3.不明					
	(2) 網膜電図	測定結果添付のこと					
		1.正常 2.異常(1.a, b 波振幅低下 2.a, b 波消失)					
		3.その他()					
	(3) 蛍光眼底造影で網膜色素上皮萎縮による過蛍光	1.あり 2.なし 3.未施行					
	(4) 視力	右(____:____) 左(____:____)					
	(5) 視野狭窄	視野検査結果添付のこと					
		右	1.あり(1.求心性 2.輪状暗点 3.地図状暗点 4.中心暗点)				2.なし
		左	1.あり(1.求心性 2.輪状暗点 3.地図状暗点 4.中心暗点)				2.なし
※(2)網膜電図と(5)視野検査は測定結果のｺﾋﾞｰを必ず添付のこと。							
鑑別診断 以下の疾患が鑑別できること							
1.炎症性のもの(梅毒, トキソプラズマ感染など)		1.鑑別できる		2.鑑別できない			
2.続発性のもの(中毒性, 外傷など)		1.鑑別できる		2.鑑別できない			
医療上の問題点							
【WISH入力不要】							
医療機関名							
医療機関所在地							
電話番号 ()							
医師の氏名							
印							
記載年月日：平成 年 月 日							

網膜色素変性症の診断基準と重症度分類

[診断の判定]

① 進行性の病変である。

② 自覚症状で

- ・夜盲
- ・視野狭窄
- ・視力低下

のいずれか1つ以上がみられる。

③ 眼底所見で

- ・網膜血管狭小
- ・粗糲胡麻塩状網膜
- ・骨小体様色素沈着
- ・白点状

のいずれか2つ以上がみられる。

④ 網膜電図で

振幅低下又は消失
の所見がみられる。

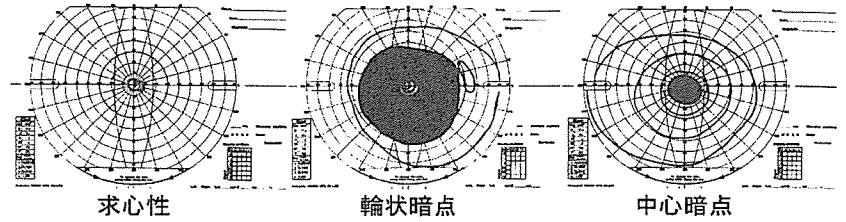
⑤ 蛍光眼底造影で

網膜色素上皮萎縮による過蛍光
の所見がみられる。

(アレルギーがあり検査不可能な場合は除外)

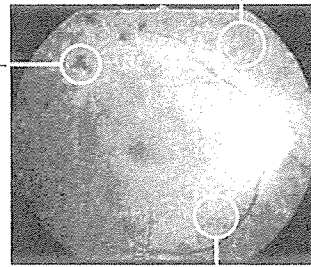
⑥ 炎症性又は続発性でない。

視野狭窄例



網膜色素上皮の粗糲化

骨小体様色素沈着



血管狭細化

Scotopic

Standard Flash

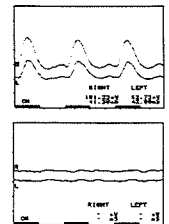
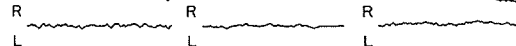
Photopic

30Hz flicker

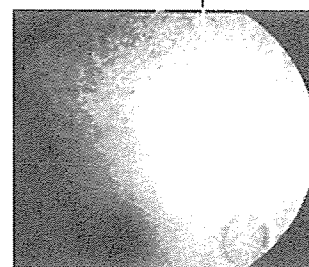
振幅低下



消失



顆粒状過蛍光



①～⑥すべてを満たすものを、特定疾患として網膜色素変性症と診断する。

[重症度分類]

I度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

II度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

III度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

IV度：矯正視力 0.2 未満

特定疾患治療研究事業の対象者

* 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる

Ⅲ. 分担研究報告

1. CHM 遺伝子 Arg253X 及び Arg270X 変異を認めた

Choroideremia の 2 家系 3 症例

目黒泰彦、和田裕子、多田麻子、安田尚子
助川真里絵、布施昇男、西田幸二
(東北大)

研究要旨 コロイデレミアはしばしば、その臨床所見の類似性から X 染色体劣性網膜色素変性との鑑別に苦慮することがある。今回我々は日本人 2 家系 3 症例に既知の CHM 遺伝子変異である Arg253X 及び Arg270X 変異を認め、遺伝子解析が診断に有用であったコロイデレミア 2 家系 3 症例を経験した。さらに本邦における既報告のコロイデレミア患者(当施設の報告を含む)の集計を行い、X 染色体劣性網膜色素変性との臨床像の比較検討を行った。

A. 研究目的

コロイデレミアは、X 染色体劣性網膜色素変性との鑑別に苦慮することがある。今回我々は、Arg253X 及び Arg270X 変異を認め、遺伝子解析が診断に有用であったコロイデレミア 2 家系 3 症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

東北大学眼科を受診し、遺伝子解析に同意が得られたコロイデレミアの 2 家系 3 症例を対象とし、末梢白血球から抽出した DNA を鋳型に、CHM 遺伝子 15 エクソン全翻訳領域に対して PCR-direct sequence 法を用いて塩基配列の決定を行った。

(倫理面への配慮)

全ての対象患者に検査の目的・方法について説明の上インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

症例 1 : 71 歳、男性。網膜色素変性の診断で精査目的で当科に紹介受診となる。家族歴では孫(症例 2)が網膜色素変性症と診断されていた。初診時視力は右眼手動弁、左眼 (0.3)。両眼底に広範な網脈絡膜萎縮を認め、散在性の色素沈着を認めた。遺伝子解析を行った結果、CHM 遺伝子 Arg253X 変異を認めた。症例 2 : 18 歳、男性。幼少時より他院で網膜色素変性症と診断されていた。17 歳時より夜盲の自覚があり、精査希望で祖父と当科を受診した。初診時視力は右眼 (1.2)、左眼 (1.0) であり、両眼底に骨小体様色素沈着、網脈絡膜萎縮所見を認めた。遺伝子解析の結果、症例 1 と同様 Arg253X 変異を認めた。症例 3 : 42 歳、男性。夜盲、視力低下の自覚はないが、近医眼科で網膜色素変性症と診断され、精査目的で当科に紹介受診となった。家族歴では父方の祖母が全盲であったが詳細不明

である。初診時視力は右眼 (1.5) 左眼 (1.5) であり、両眼底に網脈絡膜萎縮および骨小体様色素沈着を認めた。遺伝子解析の結果、CHM 遺伝子 Arg270X 変異を認めた。

D・E. 考察・結論

今回われわれが確認した Arg253X 及び Arg270X 変異は日本人コロイデレミア家系ですでに報告されている遺伝子変異である。コロイデレミアはその臨床所見の類似性から網膜色素変性症と診断されている事が多く、遺伝カウンセリングの観点からも鑑別が重要な疾患である。今回の症例では、眼科的検索に加え、遺伝子解析検査の有用性が示された。さらに Arg253X 変異をもつ 3 世代の家系の臨床像の報告はなく、臨床像の特徴を確認する上で貴重な症例であると考えられる。

今回遺伝子変異が認められた 3 症例に加え、これまでに当施設で CHM 遺伝子変異が確認された日本人コロイデレミア 7 例、および過去に国内で報告された日本人コロイデレミア 7 例を用いて比較検討を行ったが、遺伝子変異と表現型 (年齢、矯正視力、ゴールドマン動的量的視野) に明らかな関連は認められなかった。また、その臨床所見の類似性から代表的な鑑別疾患とされる X 染色体劣性網膜色素変性症 (XLRP) と比較した場合、XLRP 患者では 10~20 代から矯正視力が低下するのに対し、コロイデレミア患者では 50~60 代まで比較的視力が保たれていた。また、XLRP 患者に比べ、ゴールドマン視野ではコロイデレミア患者のほうが視野障害の進行が緩徐であった。コロイデレミアの臨床像に影響を与え得る因子については不明であり、今後更なる症

例の観察・疾患解明が必要であると思われた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

1. Van den Hurk JAJM, Schwartz M, van Bokhoven H, et al: Molecular basis of choroideremia: Mutations involving the Rab escort protein-1 gene, Human Mutations 9: 110-117, 1997.
2. 永井由巴、竹内正光、松永裕史、岩下健四郎、木本高志、山田晴彦、田上信子、宮島理乃、高橋寛二、宇山昌延: 全脈絡膜萎縮のインドシアニンググリーン蛍光眼底造影所見. 眼紀 48: 653-656, 1997.
3. 武旅宇子、早川むつ子、藤木恵子、堀田喜裕、大木順子、小野順治、金井淳: REP-1 遺伝子の変異を有するコロイデレミア症例の眼底所見. 臨眼 93: 1538-1541, 1999.
4. 水村早織、関 圭介、小林義治、落合淳一、渡辺恵美子、河野眞一郎: コロイデレミアのインドシアニンググリーン赤外蛍光眼底所見. 眼科臨床医報 93:9,

1999.

5. 中園早織: コロイデレミアの ICG 所見.
眼科臨床医報 92:4, 1998.

2. Peripherin/RDS 遺伝子変異を認めた 3 症例

多田麻子、和田裕子、板橋俊隆、助川真里絵、佐藤 肇、遠藤麻衣、西田幸二
(東北大)

研究要旨 Peripherin/RDS 遺伝子変異は常染色体優性網膜色素変性 (ADRP)、パターンジストロフィ、錐体ジストロフィ、成人型卵黄様ジストロフィ、蝶形網膜ジストロフィ、黄斑変性、2 遺伝子異常型網膜色素変性など多彩な症状を引き起こす事が報告されている。我々は、ADRP 患者及び常染色体優性黄斑変性 (ADMD) において Peripherin/RDS 遺伝子異常の有無、及び遺伝子異常が引き起こす臨床像を検討した。今回の研究で我々は Phe211Leu 変異を既報告と同様に ADRP 1 家系に認め、新規変異である Cys250Gly 変異を ADMD1 家系に、497-502delGCGGCA 変異は ADRP1 家系に認めた。497-502delGCGGCA 変異により、コドン 166 の Cys が Tyr に変化し(TGC>TAC)、コドン 167 の Gly およびコドン 168 の Asn が欠失していた。3 つの変異は全て D2-loop に生じており、また、他の種で完全に保存され、正常人 90 例には認められなかった。新規変異である Cys250Gly 変異は ADMD の、497-502delGCGGCA 変異は ADRP の原因となる事が示唆された。

A. 研究目的

Peripherin/RDS 遺伝子変異は常染色体優性網膜色素変性 (ADRP)、パターンジストロフィ、錐体ジストロフィ、成人型卵黄様ジストロフィ、蝶形網膜ジストロフィ、黄斑変性、2 遺伝子異常型網膜色素変性など多彩な症状を引き起こす事が報告されている。今回我々は、ADRP 患者において Peripherin/RDS 遺伝子異常の有無、および遺伝子異常が引き起こす臨床像を検討した。

B. 研究方法

当科通院中の ADRP 169 家系中 2005 年までに Peripherin/RDS 遺伝子解析未施行の 24 家系と常染色体優性黄斑変性 (ADMD) 1 例を対象とした。PCR-ダイレクトシーケンシング法により塩基配列の新規変異である

決定を行った

C. 研究結果

ADRP の報告がある Phe211Leu 変異を症例 1 に、新規変異である Cys250Gly 変異を症例 2 に、また、新規変異である 497-502delGCGGCA 変異を症例 3 に認めた。症例 1: 35 才女性。視力は右 (0.5)、左 (0.8)。眼底に網膜色素変性を認め、視野は輪状暗点を認めた。父親も眼底にも網膜色素変性を認め、4 7 才時の視力は両眼 (0.05)、視野は強度の求心性狭窄を認めた。症例 2: 54 才女性。父親は黄斑変性と他院で診断されている。母親と父方の祖母がいとこである。視力は右 (0.5)、左 (0.7)。眼底は中間周辺部の粗造化と黄斑変性を認めた。母方の叔母は遺伝子解析を行ってい

ないため遺伝子変異との関連は不明であるが、眼底には色素沈着を伴った網膜色素変性を認めた。症例 3：32 才男性。近医で網膜色素変性と診断されていた。34 時に視右眼瞼痙攣のため当科受診。視力は右 (1.5)、左 (1.5)。眼底には網膜色素変性を認めたが精査は希望しなかった。34 時に視力低下のため当科再受診し、視力は右 (0.05)、左 (0.05)、視野は求心性狭窄を示した。

D. 考察

Peripherin/RDS 遺伝子の解析において Phe211Leu 変異は既報告と同様に ADRP 1 家系に認められた。新規変異である Cys250Gly 変異を ADMD1 家系に、497-502delGCGGCA 変異は ADRP1 家系に認めた。497-502delGCGGCA 変異により、コドン 166 の Cys が Tyr に変化し (TGC>TAC)、コドン 167 の Gly およびコドン 168 の Asn が欠失していた。3 つの変異は全て D2-loop に生じており、また、他の種で完全に保存されていた。また正常人 90 例には認められなかった。

E. 結論

Peripherin/RDS 遺伝子の解析において Phe211Leu 変異は既報告と同様に ADRP に認められた。新規変異である Cys250Gly 変異は ADMD の、497-502delGCGGCA 変異は ADRP の原因となる事が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

多田麻子 他: Peripherin/RDS 遺伝子 Phe211Leu 変異及び Cys250Gly 変異を認めた 2 症例. 第 60 回日本臨床眼科学会, 京都市, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

1. Farrar GJ et al: A three-base-pair deletion in the peripherin-RDS gene in one form of retinitis pigmentosa. Nature 354: 478-480, 1991.
2. Mutations in the human retinal degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. Nature 354: 480-483, 1991.
3. Souied et al: Two novel missense mutations in the peripherin/RDS gene in two unrelated French patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. Eur J Ophthalmol 8: 98-101, 1998.

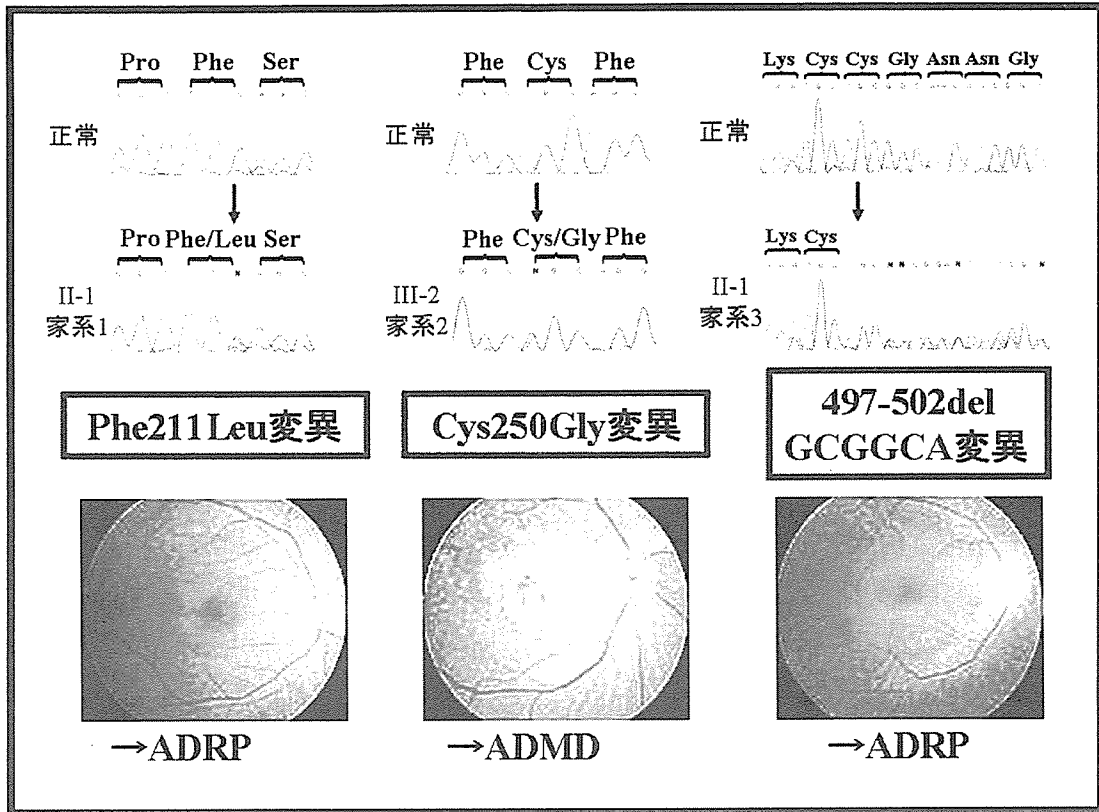


図1 今回認められた Peripherin/RDS 遺伝子

Screening of the *MERTK* gene for mutations in Japanese patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa

Asako Tada, Yuko Wada, Hajime Sato, Toshitaka Itabashi, Miyuki Kawamura, Makoto Tamai, Kohji Nishida

Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

Purpose: To determine whether mutations in the *MERTK* gene are present in Japanese patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa (arRP).

Methods: The coding sequence of all 19 exons and the adjacent flanking intron sequences of the *MERTK* gene were directly sequenced in 96 unrelated Japanese patients with arRP.

Results: Seventeen sequence variants were found; six missense changes, three isocoding changes, and eight intron changes were also observed. One arRP patient had a novel homozygous Leu12Pro missense mutation in the *MERTK* gene.

Conclusions: Mutations in the *MERTK* gene are relatively rare in Japanese patients with arRP.

Royal College of Surgeons (RCS) rats have been extensively used as an animal model of a recessively inherited retinal degeneration. RCS rats have a genetic defect that leads to phagocytosis of photoreceptor outer segments by the retinal pigment epithelial cells that then results in retinal degeneration. In 2000, positional cloning showed that RCS rats had a deletion of the *MERTK* gene, which encodes a receptor tyrosine kinase [1]. Subsequently, patients with retinal dystrophies were screened for mutations in the human ortholog of the *MERTK* gene, and three disease-causing mutations and 11 sequence variants were detected [2].

To date, there have been only three published investigations of mutational screening of the *MERTK* gene on patients with inherited retinal degeneration [2-4]. Interestingly, mutations in the *MERTK* gene have not been reported in Japanese patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa (arRP).

The purpose of this study was to determine whether mutations in the *MERTK* gene were present in Japanese patients with arRP. To accomplish this, we screened 96 patients who were diagnosed to have arRP clinical findings.

METHODS

After informing the patients on the purpose and procedures to be performed, a signed consent form was obtained from all patients.

Ninety-six DNA samples from 96 unrelated Japanese families with arRP were screened for mutations in the *MERTK* gene. All patients were previously evaluated for mutations in the *arrestin*, *ABCA4*, *NR2ES*, *LRAT*, *TULP1*, and *RPE65* genes. Genomic DNA was isolated from leukocytes prepared from

each patient's blood (10-15 ml) using the Gene Ball Genome Preparation Kit (TaKaRa, Kyoto, Japan). Patients were diagnosed with retinitis pigmentosa (RP) by clinical findings and electroretinographic characteristics. Patients with arRP were from families with several affected siblings and had no other family members with RP in the preceding generation, or were the affected offspring of a consanguineous mating of parents who had no history of RP. We also screened 200 chromosomes from 100 normal subjects for mutations of the *MERTK* gene.

Exons of the *MERTK* gene (exons 1-19) were individually amplified using polymerase chain reaction (PCR). For the screenings, 20 sets of primer pairs were prepared. Table 1 presents the primers used in amplification. For other exons, we used the same primers reported by Vollrath and colleagues [1]. PCR products were directly sequenced (Model 3100; Applied Biosystems, Foster City, CA). The numbering of the bases of the cDNA sequence used was in accordance to the GenBank accession number NM_006343.

RESULTS

There were 17 sequence variants found by direct sequencing (GeneBank accession numbers, NM_006343; Table 2, Figure 1). Eleven of the 17 sequence variants (IVS1-18G->A, IVS2+68ins TTTATTTATTTA, IVS3+10C->T, IVS4+13T->C, IVS4+51G->T, IVS14-42A->G, IVS15-11C->A, IVS18-143T->C, Pro252Pro, Asn498Asn, and Ser627Ser) were isocoding or intronic changes. Thus, none of these changes affected the amino acid sequence of the *MERTK* protein. The intronic changes did not create or destroy any splice donor or acceptor sites with splice-site prediction software (NNSPLICE). These changes, except for IVS15-11C->A, were also detected in normal controls (Table 2).

Six missense changes were identified in this study; Leu12Pro, Cys115Gly, Asn118Ser, Arg466Lys, Ile518Val, and Arg909 His altered the amino acid sequence. Among these missense changes, Asn118Ser, Arg466Lys, and Ile518Val were detected with higher frequencies in patients with arRP, and

Correspondence to: Yuko Wada, MD, Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aobaku, Sendai 980-77, Japan; Phone: 81-22-717-7294; FAX: 81-22-717-7298; email: yukow@oph.med.tohoku.ac.jp

Dr. Tamai is now at the Department of Biofunctional Science, Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization

with almost the same allele frequencies in normal controls (Table 2); we therefore considered that these changes to most likely be nonpathogenic.

Cys115Gly (TGC to GGC; c.480T->G) and Arg909His (CGC to CAC; c.2863G->A) were rare and were not observed in normal controls. Patients with a heterozygous Cys115Gly

or Arg909His mutation did not have a second mutation in the *MERTK* gene. One patient with a homozygous Leu12Pro mutation was the child of a consanguineous union. Unfortunately his parents and siblings were deceased but were reported to be unaffected. We were not able to perform segregation analysis in this family. The Leu12Pro of the *MERTK* gene were not seen in 100 normal controls.

TABLE 1. PCR PRIMERS DESIGNED IN THIS STUDY

Primer (5'-3')	Exon
F: CACCCAGTGCTCTCTCTTC R: TAGGGGCTTTGATTCGACAG	2a
F: CCTTCACAGCAACATCTAGGC R: GTTCTCTGGCAATGGGACTC	3
F: TGACAAAGGAATGCTGTGGA R: ACTGCCTGGACCATCACATC	9
F: TTCCTGTTTACAAGCCAGTG R: AGCCATCTGGGAGCAATGTA	10
F: TGAAAGAAAACACGCTGACAA R: TGCCAGATCTGAGTTTCAAAAA	12
F: CAGCAGCTCTGGCACTGTAG R: CCTCATGGAGCACCAATAC	13
F: AGTCCATTCAGGCTTTGTGG R: TGGCTAACAGCAGTCCCTTT	18

We designed the primers for 2a, 3, 9, 10, 12, 13, and 18 in the *MERTK* gene. For other exons, the same primers by Vollrath and colleagues [1] were used.

DISCUSSION

To date, only five pathogenic mutations in the *MERTK* gene have been reported in patients with arRP [2-4]. The purpose of this study was to determine the frequency and kinds of mutations of the *MERTK* gene in Japanese patients with arRP. We found 17 sequence variants, which included six missense changes, three isocoding changes, and eight intron changes in the *MERTK* gene. The Asn118Ser, Arg466Lys, and Ile518Val variants are the same variants that were reported by Gal et al. [2]. The two rare sequence variants, Cys115Gly and Arg909His were not detected in 100 normal controls. The Cys115Gly mutation is inside the Ig-like domain and is conserved in humans, mice, and rats, which would suggest the possibility that it is a pathogenic mutation. The Arg909His mutation was of uncertain pathogenicity because it was outside the domain and not conserved (Figure 2). Alternatively, these two mutations may affect other than kinase function of the receptor. In this study, we were not able to find a second mutation in the *MERTK* gene for two patients associated with the Cys115Gly or Arg909His mutation.

We also considered two possibilities for the homozygous Leu12Pro mutation in the *MERTK* gene. First, although we could not perform the segregation analysis, a homozygous Leu12Pro mutation was found in one member of a consan-

TABLE 2. ALLELE FREQUENCIES OF DNA SEQUENCE CHANGES IN THE *MERTK* GENE

Location	DNA changes	Predicted effect	ARRP patients		Normal control	
			wt:het:homo	Minor allele frequency	wt:het:homo	Minor allele frequency
Exon1	c.172T->C	Leu12Pro	95: 0: 1	0.010	100: 0: 0	0
Intron1	IVS1-18G->A	No effect	92: 1: 0	0.005	98: 2: 0	0.010
Exon2	c.480T->G	Cys115Gly	94: 1: 0	0.005	100: 0: 0	0
Exon2	c.490A->G	Asn118Ser	0:14:81	0.926	1:14:85	0.924
Intron2	IVS2+68insTTTATTATTATA	No effect	93: 0: 2	0.021	98: 0: 2	0.020
Intron3	IVS3+10C->T	No effect	64:17: 1	0.131	82:17: 1	0.104
Exon4	c.893A->G	Pro252Pro	87: 8: 0	0.043	94: 6: 0	0.030
Intron4	IVS4+13T->C	No effect	63:31: 1	0.210	62:36: 2	0.250
Intron4	IVS4+51G->T	No effect	65:28: 2	0.202	62:36: 2	0.250
Exon9	c.1534G->A	Arg466Lys	48:25: 2	0.239	60:38: 2	0.265
Exon10	c.1631C->T	Asn498Asn	69:20: 1	0.139	79:21: 0	0.117
Exon10	c.1689A->G	Ile518Val	54:34: 2	0.267	61:38: 1	0.250
Exon14	c.2018T->G	Ser627Ser	54:35: 2	0.272	62:37: 1	0.242
Intron14	IVS14-42A->G	No effect	60:10: 1	0.092	80:20: 0	0.111
Intron15	IVS15-11C->A	No effect	67: 0: 1	0.014	96: 3: 1	0.025
Intron18	IVS18-143T->C	No effect	63:16: 2	0.140	79:20: 1	0.123
Exon19	c.2863G->A	Arg909His	85: 1: 0	0.005	100: 0: 0	0

Data are from the mutation screening of 96 unrelated patients with arRP and 100 normal controls. The numbers of patients with wild type (wt), heterozygous sequence changes (het), and homozygous sequence changes (hom) are given.

	Leu12Pro																
	10	I	20	30	40	50	60	70	80	90	100						
Human	MGFAPLPLLL	GLFL-PALWR	RAIT-EAREE	AKPYPLPFGP	FPGLQTDHT	PLLSLPHASG	YQPALMFSPT	QPGR--P-HT	ENVAIQVTS	VESKFLPPLA							
Mouse	MVLAPL-LL-	GLLLPALWS	GG-TAEKWE	TELDQLFSGP	LPGRLPVNRH	PF-SAPHSSR	DO--LPP-P-	QTGRSHPAHT	A--A-PQVTS	TASKLLPFWA							
Rat	MVLAPL-LL-	GLLLSALWN	GG-TAEKEEE	IKPDQPPSGP	LPGLSLPADHR	PF-FAPHSSG	DO--LSP-S-	QTGRSHPAHT	A--T-PQMTS	AASNLPLPWA							
	Cys115Gly																
	I Asn118Ser																
	110	120	I	130	140	150	160	170	180	190	200						
Human	FKHTVGHILL	SEHKVKVFCNC	SINVPNIYOD	TT-LSWKKDG	KELLLGHHRI	TOFYPDDE-V	TAIIASEFSIT	SVQRSDNGSY	ICKMKINNEE	IVSDPIYIEV							
Mouse	FNHTIIGHIVL	SEHKVVKVFCNC	SINIPNTYQE	TAGISWKKDG	KELLLGAHHSI	TOFYPDEEV	S-IIALFSIA	SVQRSDNGSY	ICKMKVNNRE	IVSDPIYIEV							
Rat	FKNVTIGRIVL	SEHKVVKVFCNC	SINIPNVVQE	TAGISWKKDG	KELLLGAHHSI	TOFYPDEEV	S-IIALFSIT	SVQRSDNGSY	ICKMKVNNRE	IVSDPIYIEV							
	Pro252Pro																
	I																
	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300							
Human	QGLPHFTKQP	ESMNVTRNTA	FNLTCQAVGP	PEPVNIFWVQ	NSSRVNEQPE	YSPGVLTVPVQ	LTEMVAVFSC	AHNDKGLTVS	CGVQINIKAI	PSPPTVEVHL							
Mouse	QGLPYFIKQP	ESVNVTRNTA	FNLTCQAVGP	PEPVNIFWVQ	NSSRVNEKPE	RSPSVLTVVQ	LTETAVFSC	AHNDKGLTVS	KGVHINIKVI	PSPPTVEVHL							
Rat	QGLPYFTKQP	ESVNVTRNTA	FNLTCQAVGP	PEPVNIFWVQ	NSSRVNENPE	RSPSVLTVAG	LTETAVFSC	AHNDKGLTVS	KGVQINIKVI	PSPPTVEVHL							
	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400							
Human	NSTAHSILIS	WVPGFDGYSP	FRNCISIQVKE	ADPLGNGSVM	IFNTSALPHL	YQIKQLQALA	NYSIGVSCMN	EIGWSAVSPW	ILASTTEGAP	SVAPLNVTVF							
Mouse	NSTAHSILIS	WVPGFDGYSP	LQNCISIQVKE	ADRLSNGSVM	VFNTSASPHL	YEIQQLQALA	NYSIAVSCRN	EIGWSAVSPW	ILASTTEGAP	SVAPLNVTVF							
Rat	NSTAHSILIS	WVPGFDGYSP	LQNCISIQVKE	ADOLSNGSVM	VFNTSASPHL	YEQQLQALA	NYSIVTVSCRN	EIGWSAVSPW	ILASTTEGAP	AVAPLNVTVF							
	Arg466Lys																
	410	420	430	440	450	460	470	I	480	490	500						
Human	LNESSENV-D	IRWVKPPTKQ	QDDELGVYRI	SHVWQSAGIS	KELLEVEGQN	GSPARLSVQV	HNATCTVRIA	AVTRGGVGF	SDPVKIFIPA	HGWVDYAPSS							
Mouse	LNESH-NILD	IRWTKPPIKR	QDDELGVYRI	SHVWESAGTV	KELSEEVSQN	GSWAQIPVQI	HNATCTVRIA	AITKGGIGPF	SEPVNIIPE	HSKVYAPSS							
Rat	LNESH-NMLE	IRWTKPPIKR	QDDELGVYRI	SHVWESAGTS	KELSEEVSQN	GSWAQVPVQM	HNATCTVRIA	VITKGGIGPF	SEPVNVAIPE	HSKVYAPSS							
	Glu540Lys*																
	Asn498Asn																
	I 510																
	510	520	I	530	540	550	560	570	580	590	600						
Human	TPAPGNADVP	LIIIFGCFQGP	ILIGLILYIS	LAIKRRVQET	KFGHAPTBEED	SELVVNYIAK	KSPFCRRAIEL	TLHSLGVSEE	LQNKLEDVVI	DRNLLILGKI							
Mouse	TPAPGNADSM	FIIILGCFQGP	ILIGLILCIS	LALRRRVQET	KFGGAPSEED	SQLVVNYRAK	KSPFCRRAIEL	TLQSLGVSEE	LQNKLEDVVI	DRNLLVLGKV							
Rat	TPAPGNATESM	LIIILGCFQGP	VLMGLLILYS	LAIKRRVQET	KFGGAPSEED	SQLVVNYRAK	KSPFCRRAIEL	TLQSLGVSEE	LQNKLEDVVI	DRNLLILGKV							
	Arg651ter* Ser661Cys*																
	Ser627Ser																
	I																
	610	620	630	I	640	650	660	670	680	690	700						
Human	LGEGEFPGSVM	EGNLKQEDGT	SIKVAVKTMK	LDNSSHREIE	EPLSEAAAMK	DFSHPNVIRL	LGVCIESSQ	GIPKPMVILP	FMKYGLDHTY	LLYSRLTGP							
Mouse	LGEGEFPGSVM	EGNLKQEDGT	SQKVAVKTMK	LDNFSOREIE	EPLSEAAAMK	DFNHPNVIRL	LGVCIELSSQ	GIPKPMVILP	FMKYGLDHTY	LLYSRLTGP							
Rat	LGEGEFPGSVM	EGNLKQEDGT	SQKVAVKTMK	LDNFSLEIE	EPLSEAAAMK	DFNHPNVIRL	LGVCIELSSQ	GIPKPMVILP	FMKYGLDHTY	LLYSRLTGP							
	Arg722ter*																
	I																
	710	720	730	740	750	760	770	780	790	800							
Human	KHIPLQTLK	FMVDIALGME	YLSNRNFLHR	DLAARNCLMR	DDMTVCVADF	GLSKKIYSGD	YRQGRIAKM	PVKWIAIESL	ADRVYTSKSD	VWAFGVTMWE							
Mouse	KYIHLQTLK	FMVDIAQGME	YLSNRNFLHR	DLAARNCLMR	DDMTVCVADF	GLSKKIYSGD	YRQGRIAKM	PVKWIAIESL	ADRVYTSKSD	VWAFGVTMWE							
Rat	KSIPLQTLK	FMVDIAQGME	YLSNRNFLHR	DLAARNCLMR	DDMTVCVADF	GLSKKIYSGD	YRQGRIAKM	PVKWIAIESL	ADRVYTSKSD	VWAFGVTMWE							
	Arg844Cys* Arg865Trp* I																
	I																
	810	820	830	840	850	I	860	870	I	880	I	890	900				
Human	IATRGMTYPY	GVQNHMYDY	LLHGHRLLKQP	EDCLDLYEYI	MYSWCWADPL	DRPTFVLR	QLEKLSLPL	DVRNQADV-	I-YVNTQLE	SCEGLANGPS							
Mouse	IATRGMTYPY	GVQNHMYDY	LLHGHRLLKQP	EDCLDLYEYI	MYSWCWADPL	DRPTFVLR	QLEKLSLPL	DA--Q-DKES	IYVNTQLE	SCEGLANGPS							
Rat	IATRGMTYPY	GVQNHMYDY	LLHGHRLLKQP	EDCLDLYEYI	MYSWCWADPL	DRPTFVLR	QLEKLSLPL	DA--Q-DKES	IYVNTQLE	SCEGLANGPS							
	Arg909His																
	I																
	910	920	930	940	950	960	970	980	990	1000							
Human	LAPLDLNDP	DSIIASCTPR	AAISVVTAEV	HDSKPHEGRY	ILNGGSEWE	DLTSAPSAV	TAEKNEVLPQ	E-RLVRNGVS	WSHSSMLPLG	S-SLPDELLF							
Mouse	LTGLDMNDP	DSIIASCTPG	AAVSVVTAEV	HENNLREERY	ILNGGSEWE	DVSTPFAAV	TPEKDGVLV	EDRLTKNGVS	WSHSTLPLG	SPS-PDELLF							
Rat	LAGLDMNDP	DSIIASCTAG	AAVSVVMAEV	HENNLREERY	ILNGGSEWE	DVASTPFATV	TAGKDGVLV	EDRLTKNGIS	WSHSTLPLG	SPS-PDELLF							
	1010	1020	1030	1040	1050												
Human	ADDSSEGSEV	LM															
Mouse	VDSLEDSV	LM															
Rat	ADDSGDSV	LM															

Figure 1. MERTK protein sequence of human, mouse, and rat. Black letters are the conserved residues. Leu12Pro mutation occurs at completely conserved position in human, mouse, and rat. Asterisk shows the previously reported pathogenic mutation by other groups. Red letter indicates the position that is not conserved among human, mouse and rat.

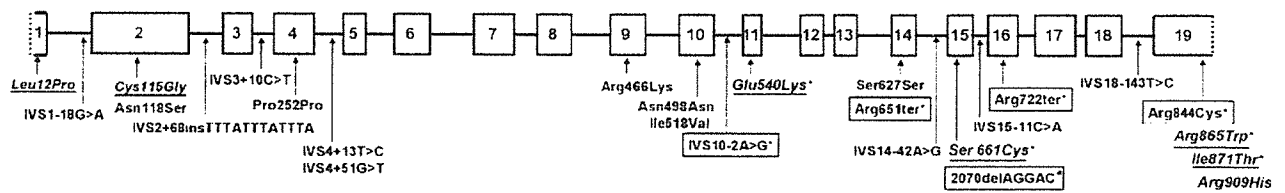


Figure 2. Map of the 19 exons of the MERTK gene showing the locations of the DNA sequence changes. Asterisks denote mutations previously reported by other groups. The changes in the boxes were interpreted as causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa; those in italics and underlined are of uncertain pathogenicity. Other changes are considered to be nonpathogenic sequence variants.

guineous marriage. It was not detected in 100 normal controls, and was conserved in humans, mice, and rats (Figure 2). This would suggest that this mutation may be a pathogenic mutation in the *MERTK* gene. Second, the *MERTK* gene has 19 coding exons, and encodes four functional domains, such as immunoglobulin-like, fibronectin-like, transmembrane-like, and tyrosine kinase-like domains. All reported pathogenic mutations (Arg651X, 2070del AGGAC, Arg722X, and Arg844Cys) are inside the tyrosine kinase-like domain, and the IVS10-2A->G is at the splice acceptor site [2-4]. On the other hand, the Leu12Pro mutation is outside these domains. These results suggest that this mutation might be a rare sequence variant in Japanese patients with arRP.

Previous reports on mutational screenings for inherited retinal degeneration disclosed that the kinds and frequency of mutations were different in ethnic populations [5-7]. However, the pathogenic mutation in the *MERTK* gene appeared to be rare for patients in both Japanese and other ethnic populations.

In conclusion, our results provide evidence that mutations in the *MERTK* gene are relatively rare in a group of 96 Japanese arRP patients screened.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by a grant from the Research Committee on Chorioretinal Degenerations and Optic Atrophy, the Ministry of Health, Labour and Welfare of the Japanese Government (TI), Tokyo, Japan, and a Grant-In-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture of the Japanese Government (YW; A-14704044), Tokyo, Japan.

REFERENCES

1. D'Cruz PM, Yasumura D, Weir J, Matthes MT, Abderrahim H, LaVail MM, Vollrath D. Mutation of the receptor tyrosine kinase gene *Merk* in the retinal dystrophic RCS rat. *Hum Mol Genet* 2000; 9:645-51.
2. Gal A, Li Y, Thompson DA, Weir J, Orth U, Jacobson SG, Apfelstedt-Sylla E, Vollrath D. Mutations in *MERTK*, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 2000; 26:270-1.
3. McHenry CL, Liu Y, Feng W, Nair AR, Feathers KL, Ding X, Gal A, Vollrath D, Sieving PA, Thompson DA. *MERTK* arginine-844-cysteine in a patient with severe rod-cone dystrophy: loss of mutant protein function in transfected cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1456-63.
4. Thompson DA, McHenry CL, Li Y, Richards JE, Othman MI, Schwinger E, Vollrath D, Jacobson SG, Gal A. Retinal dystrophy due to paternal isodisomy for chromosome 1 or chromosome 2, with homoallelism for mutations in *RPE65* or *MERTK*, respectively. *Am J Hum Genet* 2002; 70:224-9.
5. Wada Y, Abe T, Takeshita T, Sato H, Yanashima K, Tamai M. Mutation of human retinal fascic gene (*FSCN2*) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2395-400.
6. Wada Y, Nakazawa M, Tamai M. A patient with progressive retinal degeneration associated with homozygous 1147delA mutation in the arrestin gene. In: LaVail MM, Hollyfield JG, Anderson RE, editors. *Degenerative retinal diseases. Proceedings of the 7th International Symposium on Retinal Degenerations*; 1996 Oct 5-9; Sendai, Japan. New York: Plenum Press; 1997. p. 319-22.
7. Nakazawa M, Wada Y, Fuchs S, Gal A, Tamai M. Oguchi disease: phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147delA mutation in the arrestin gene. *Retina* 1997; 17:17-22.

3. 網膜変性疾患患者における SEMA4A 遺伝子解析

助川真里絵、和田裕子、板橋俊隆、多田麻子、遠藤麻衣、西田幸二
(東北大)

研究要旨 常染色体優性網膜色素変性では現在までに 15 個の原因遺伝子が報告されている。SEMA4A 遺伝子は 2005 年に Abid らが報告した最も新しい原因遺伝子であるが、本邦ではこの原因遺伝子を用いた網膜変性疾患での遺伝子解析は未だ報告されていない。そこで我々は、網膜変性疾患と SEMA4A 遺伝子異常との関連を検討した。常染色体優性網膜色素変性 (ADRP) 153 家系、常染色体劣性網膜色素変性 (ARRP) 96 家系、錐体桿体ジストロフィ (CRD) 86 家系を対象とし、末梢血白血球から抽出した DNA を鋳型に、SEMA4A 遺伝子 15 エクソン全翻訳領域に対して、PCR-direct sequence 法により塩基配列の決定を行った。その結果、新規変異である Pro238Ser 変異と Ser549Asp を認めた。既報告の病原遺伝子変異は認められなかった。SEMA4A 遺伝子異常は日本人における常染色体優性網膜色素変性では低頻度であることが示唆された。

A. 研究目的

SEMA4A はセマフォリンとして知られている神経ガイダンス因子の一つであるが、マウスでは SEMA4A 遺伝子の破壊と重篤な網膜変性疾患との関連が報告されている。我々は、網膜変性疾患 (常染色体優性網膜色素変性:ADRP,常染色体劣性網膜色素変性:ARRP,錐体桿体ジストロフィ:CRD) 患者における SEMA4A 遺伝子異常の有無を検索し、日本人網膜変性疾患での遺伝子変異頻度を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は ADRP153 家系、ARRP96 家系、CRD86 家系とし、末梢血白血球から抽出した DNA を鋳型に、SEMA4A 遺伝子 15 エクソン全翻訳領域に対して、PCR-direct sequence 法により塩基配列の決定を行った。

(倫理面への配慮)

全ての対象患者に検査の目的・方法について説明しインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

新規変異である Pro238ser 変異を ARRP1 例 (変異アレル頻度:0.005) に、Ser549Asp 変異を ADRP1 例 (0.003)、CRD1 例 (0.006) に認めた。Arg510Glu 変異は変異アレル頻度が高く (ADRP:0.091、ARRP:0.099、CRD:0.041) 病的意義は少ないと考えられた。また、既報告の非病原遺伝子変異である IVS10+25delCA (CAdel, 26bp downstream of exon 10) 変異と Pro572Pro 変異をそれぞれの患者群に認めたが、既報告の病原遺伝子変異はいずれの患者群にも見られなかった。その他に Ala31Ala、Pro664Pro、Tyr680Tyr の 3 種の新規ミス

センス変異が確認された。

Ser549Asp 変異を有した CRD 患者は ABCA4 遺伝子変異も有し、臨床像から Stargardt 病と診断された。

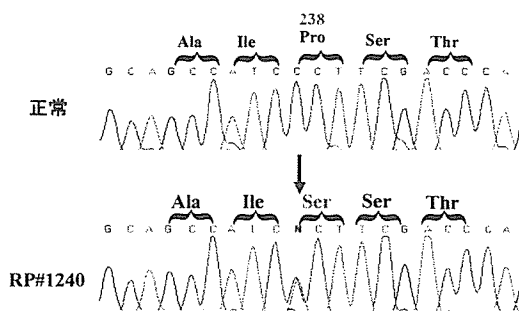


図1 シーケンス Pro238Ser 変異

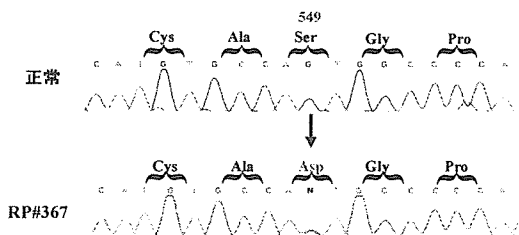


図2 シーケンス Ser549Asp 変異

D. 考察

SEMA4A 遺伝子の解析において、新規変異である Pro238Ser 変異を ARRP1 家系 1 例にヘテロ接合体で認めた。コドン 238 の Pro は他の種でも完全に保存されていた。この変異は conserved semaphorin domain 内で生じていた。同患者においては exon 9 のみ PCR が増幅されず変異の有無を確認できなかったが、他の exon では second mutation は確認されなかった。正常コントロール 93 人中 1 人が同変異をヘテロ結合体で有していた。しかしこの変異は発現頻度が低く、今回増幅できなかった exon 9 に second mutation が存在する可能性が考えられ、Pro238Ser が病原遺伝子変異である

か否かはさらに症例数を追加し検索をすることが必要と考えられた。

また、新規変異である Ser549Asp 変異を ADRP 1 家系 1 例、CRD1 家系 1 例にヘテロ接合体で認めた。この変異は正常コントロール 93 例に認められなかったが Stargardt 病患者が保持しており、ADRP の原因遺伝子であるか否かはさらに症例数を増やして検討することが必要であると考えられた。

E. 結論

SEMA4A 遺伝子解析を行った結果、新規変異である Pro238Ser 変異を ARRP1 家系、Ser549Asp 変異を ADRP1 家系、CRD1 家系にそれぞれ認めた。

既報告の病原遺伝子変異は我々の症例には確認しなかった。

SEMA4A 遺伝子異常は日本人における常染色体優性網膜色素変性では低頻度であることが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 助川真里絵 他「RPE65 遺伝子変異をもつレーバー先天盲 1 家系 2 例における長期の臨床経過」第 110 回日本眼科学会 (2006 年 4 月)
2. 助川真里絵 他「網膜色素変性同胞症例 6 家系 12 例における臨床像の比較検討」第 60 回日本臨床眼科学会 (2006 年 10 月)
3. M.Sukegawa, Y.Wada, T.Itabashi,

A.Tada, H.Sato, E.Imai, K.Nishida.
Screening for Mutations in CYP4V2
Gene in Japanese Patients With
Bietti's Crystalline Corneoretinal
Dystrophy. 2006 ARVO,Florida

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

I. 参考文献

1. Abid A et al. Identification of novel mutations in SEMA4A gene associated with retinal degenerative diseases. J Med Genet.2006.
2. Rice DS et al. Severe retinal degeneration associated with disruption of semaphorin 4A. Inv Oph Vis Sci.2004.
3. Mizui M et al. Involvement of semaphorins in immunoregulation. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2005.

4. 日本人の加齢黄斑変性と HTRA1 プロモーター領域の一塩基多型

後藤謙元¹⁾、中西秀雄¹⁾、大谷篤史¹⁾、辻川明孝¹⁾、田村 寛¹⁾、平見恭彦¹⁾
武蔵国弘¹⁾、淀井有子¹⁾、亀田隆範¹⁾、佐々原学¹⁾、尾島優美子¹⁾、岩間大輔¹⁾
愛川裕子¹⁾、吉村長久¹⁾、齋藤昌晃²⁾、齋藤国治²⁾、飯田知弘²⁾
(¹⁾ 京都大、²⁾ 福島医大)

研究要旨 滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の危険因子として HTRA1 プロモーター領域の一塩基多型 (rs11200638、A/G) が、白人および東南アジア民族において報告された (Science 2006)。京都大学黄斑疾患治療センターおよび福島県立医科大学で診断し書面で同意を得た患者を患者群とした。患者群は滲出型 AMD 372 例。対照群は Pharma SNP Consortium から得た日本全国から収集された 530 例。いずれも血縁関係はない。Genotyping はダイレクトリシーケンスを京都大学ゲノム医学センターと共同で行った。本多型のリスクアレル (A) 頻度は対照群で 36.7% であり、日本人で頻度の高いアレルであった。滲出型 AMD では 58.9% と非常に高い有意差 ($p=5.98 \times 10^{-22}$) を認め、リスクアレル A をホモ接合でもつものの Odds 比は、5.66 であった。狭義 AMD (58.3%) と臨床的な subtype であるポリープ状脈絡膜血管症 PCV (59.0%) を分けて検討しても、いずれも対照群と高い有意差を認め、両者間にアレル頻度差はなかった。日本人の滲出型 AMD に強く関連する SNP が初めて示し、また subtype は本多型によって区別することができなかった。

A. 研究目的

滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の危険因子として HTRA1 プロモーター領域の一塩基多型 (rs11200638、A/G) が、白人および東南アジア民族において報告された (Science 2006)。本多型の日本人の滲出型 AMD への寄与を検討した。

B. 研究方法

京都大学黄斑疾患治療センターおよび福島県立医科大学で HRA2 による蛍光眼底造影検査を含めて診断 (アレルギーのあるもの・透析患者をのぞく)、書面で同意を得た患者を患者群とした。患者群は滲出型 AMD 237 例 (うち PCV 165 例)。対照群は

Pharma SNP Consortium から得た日本全国から収集された 530 例。いずれも血縁関係はない。連結匿名化した末梢血から DNA を抽出し、HTRA1 プロモーター領域の rs11200638 を含む約 300 塩基対の範囲をリシーケンスした。解析は京都大学ゲノム医学センター (松田文彦教授) と共同で行った。

(倫理面への配慮)

京都大学医学部および福島県立医科大学の倫理委員会で承認されたプロトコールにしたがった。連結匿名化を含め、厳密にヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (平成 16 年改訂分) にそって研究を行った。

C. 研究結果

本多型のリスクアレル (A) 頻度は対照群で 36.7%であり、日本人で頻度の高いアレルであった。滲出型 AMD では 58.9%と非常に高い有意差 ($p=5.98 \times 10^{-16}$) を認め、リスクアレル A をホモ接合でもつものの Odds 比は、5.66 であった。このアレルは日本人の滲出型 AMD でも主要な危険因子であった。狭義 AMD (58.3%) と PCV (59.0%) を分けて検討しても、いずれも対照群と高い有意差を認め、両者間にアレル頻度差はなかった。

D. 考察

96 例という比較的少数の中国人での結果を、それよりも多人数の二つのコホートを用いることによって結果が確かであることを示した。今回は知的財産などの観点から明らかにしなかったが、HTRA1 の遺伝子型は浸出型 AMD の表現型の一部と強く相関している。これは本研究の検体のように表現型を詳細に付帯されているグループにのみ可能な研究である。AMD の予防・治療に大きく進展する一歩を築けたと考えている。

E. 結論

日本人の滲出型 AMD に強く関連する SNP が初めて示された。AMD と PCV は本多型によって区別することができなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 投稿中である。

2. 学会発表

本会議でこの成果はもっとも早く発表した。平成 19 年 4 月日本眼科学会総会で、共著者の中西秀雄が本件について発表を予定している。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得	なし
2. 実用新案登録	なし
3. その他	なし

I. 参考文献

1. Dewan A, et al: HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*. Nov10; 314(5801): 989-992, 2006.
2. Yang Z et al: A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*. Nov 10; 314(5801): 992-923, 2006.
3. Gotoh N et al: No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Hum Genet*. Aug; 120(1): 139-143, 2006.

5. 日本人の近視性脈絡膜新生血管における

HTRA1 プロモーター領域の一塩基多型の検討

中西秀雄¹⁾、後藤謙元¹⁾、大谷篤史¹⁾、辻川明孝¹⁾、吉村長久¹⁾、齋藤昌晃²⁾
齋藤国治²⁾、飯田知弘²⁾、島田典明³⁾、大野京子³⁾、望月 學³⁾
(¹⁾京都大、²⁾福島医大、³⁾東京医歯大)

研究要旨 滲出型 AMD の危険因子として、HTRA1 プロモーター領域の一塩基多型 (rs11200638、A/G) が、白人および東南アジア民族において報告された (Science 2006)。滲出型 AMD と同様に脈絡膜新生血管 (CNV) を伴う疾患として、病的近視は重要な位置を占める。今回われわれは、日本人の病的近視に伴う CNV (近視性 CNV) 106 例と対照 530 例を用いて、本多型の近視性 CNV への寄与を検討した。今回の統計学的検討においては、本多型と近視性 CNV との間に相関は認められなかったことから、滲出型 AMD と近視性 CNV は遺伝的背景が異なる可能性、および本多型は日本人の近視性 CNV への寄与は低い可能性が示された。

A. 研究目的

近視性脈絡膜新生血管 (myopic choroidal neovascularization、以下近視性 CNV) は、病的近視という背景は異なるものの、臨床所見として滲出型加齢黄斑変性 (AMD) と同様に黄斑部に CNV を伴う。滲出型 AMD の危険因子として、HTRA1 プロモーター領域の一塩基多型 (rs11200638、A/G) が、白人および東南アジア民族において報告された (Science 2006)^{1,2}。今回われわれは、本多型の日本人の近視性 CNV への寄与を検討したので報告する。

B. 研究方法

症例群として、3 施設で診断し、書面で同意を得た近視性 CNV を有する 106 例を用いた。診断には眼軸長・光干渉断層計 (OCT)・フルオレセイン蛍光眼底造影検査

(FA) およびインドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査 (IA) に基づいて行った。対照群として、一般日本人から無作為に抽出された 530 例を用いた。いずれの群においても血縁関係はない。これらの連結匿名化した末梢血から倫理委員会の承認を得て DNA を抽出し、HTRA1 プロモーター領域の rs11200638 を含む約 300 塩基対の範囲をリシークエンスした。解析は京都大学ゲノム医学センターと共同で行った。

(倫理面への配慮)

研究全体はそれぞれの施設の倫理委員会で承認されたプロトコールに沿って実施された。各症例において個別に十分な説明を行った上で、書面による同意を得た。

C. 研究結果

本多型のリスクアレル (A) 頻度は対照群で

36.7%であり、日本人で頻度の高いアレルであった。近視性 CNV 群でのリスクアレル頻度は 41.5%で、対照群と有意差を認めなかった ($p=0.19$)。遺伝子型の分布においても、やはり近視性 CNV 群と対照群との間に有意差は認めなかった ($p=0.20$)。

D. 考察

滲出型 AMD の遺伝的な危険因子であることが東南アジア民族を含む複数の民族にわたって確認された一塩基多型 rs11200638 は、今回の検討においては日本人の近視性 CNV とは相関しなかった。このことから、本多型の日本人の近視性 CNV への寄与は低いことが示唆された。また、近視性 CNV と滲出型 AMD とは、CNV の進展という過程では比較的共通する部分が多いと推測されることから、この多型が滲出型 AMD に関与する部分は CNV の進展より以前の AMD 発症過程である可能性が、ゲノム学的考察により示唆された。

E. 結論

今回の検討から、滲出型 AMD と近視性 CNV とは遺伝的背景が異なること、および日本人の近視性 CNV における一塩基多型 rs11200638 の危険因子としての寄与は極めて低い可能性が示された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

1. Dewan A et al: HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. Science 314: 989-992, 2006.
2. Yang Z et al: A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. Science 314: 992-993, 2006.