

200936061A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

## 網膜変性疾患の多施設遺伝子診断システムの構築

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 政代

平成22(2010)年5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**網膜変性疾患の多施設遺伝子診断システムの構築**

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 政代

平成22（2010）年5月

## 目 次

I. 総括研究報告		
網膜変性疾患の多施設遺伝子診断システムの構築に関する研究		
高橋 政代	-----	1
II. 分担研究報告		
遺伝子解析に関する研究	-----	5
岩田 岳		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	9
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	10

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

網膜変性疾患の多施設遺伝子診断システムの構築に関する研究

研究代表者 高橋 政代

独立行政法人理化学研究所 網膜再生医療研究チーム チームリーダー

## 研究要旨

網膜色素変性は視覚障害の原因の第3位を占める重要な疾患である。

未だ確立された治療法がないが、治療研究はすすんでおり2008年には遺伝子治療が開始された。将来の遺伝子治療のために、また、患者iPS細胞を作成し、種々の治療薬の効果や光障害の影響を考えるためにも、多岐にわたる網膜色素変性の原因遺伝子の検索は非常に重要である。

近年、米国ではNIHが、英国でも一つの施設がセンターとなり網膜変性疾患の遺伝子診断を集約的に行うシステムを構築しており、我が国でも今後の網膜変性疾患診療のために集約的遺伝子診断システムは必須である。

研究代表者は、過去に京都大学で京都大学社会医学研究科臨床倫理学および京大病院遺伝子診療部、京大病院検査部と共同で、網膜色素変性について現在報告のある原因遺伝子変異を網羅的に検索するシステムを作り、300例以上の網膜色素変性患者の遺伝子検査を行った。特に遺伝形式の不明な症例で遺伝子診断により遺伝形式を特定し得たことは臨床的意義が大きい。そこで、これまで培った遺伝子診断のノウハウを生かし、全国の施設からの網膜変性疾患の遺伝子集約および遺伝子診断の依頼に答えられるしくみを構築する。

具体的には網膜色素変性の原因として報告されている遺伝子の変異箇所を含むエクソンすべてをRT-PCRで増幅後、dHPLC(WAVE)を用いて遺伝子変異の存在部位をスクリーニングし、シークエンスにて変異を検出する。平成21年度は先端医療センター臨床情報研究センターに症例の登録、検体の保管、結果の集計を行うシステムを作成する。平成22年度はこれを網膜変性疾患遺伝子診断が倫理委員会で認められている全国の施設に広げ、網膜変性疾患の遺伝子集約を図る。

すでに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に即して、研究計画、研究説明書、同意書、を作成し、神戸市立医療センター中央市民病院、先端医療センター病院、理化学研究所のそれぞれの倫理委員会の承認を受けている。研究の説明は先端医療センター病院の網膜色素変性外来において、研究代表者および遺伝カウンセラーが遺伝カウンセリングと共に行う。

以上の研究は、近い将来、我が国の視覚障害者の大きな割合を自国で救える状況を備えることであり必須のことである。

## A. 研究目的

網膜色素変性は本邦での視力障害を引き起こす原因疾患のうち第3位の位置を占める重要な疾患である。未だ確立された治療法はないが、治療研究は進んでおり、2008年にはRPE65遺伝子変異による先天性網膜色素変性患者への遺伝子治療が開始され、その効果が報告された。

個々の症例における原因遺伝子変異の検出は将来の遺伝子治療のためにも、また各種治療薬の効果や光障害の影響を考えるためにも非常に重要であるが、原因遺伝子が多岐にわたることにより網羅的遺伝子診断は困難であった。

現在、日本では網膜色素変性の網羅的遺伝子診断を行っているのは研究代表者の施設のみであるが、当該施設と分担研究者、連携研究者の施設間で倫理委員会承認のもと検体を送付して遺伝子検索をし、結果を通知する方法も試行済みである。

これらから日本においても、網膜色素変性およびその類縁疾患の遺伝子診断を集約的に行う前段階の準備は整ったと考える。

近年、米国ではNIHが、英国でも一つの施設がセンターとなり、網膜変性疾患の遺伝子診断を集約的に行うシステムを構築しており、我が国でも今後の網膜変性疾患診療のために集約的遺伝子診断施設は必須である。

そこで現在、網膜色素変性の網羅的遺伝子診断を行っている施設は申請者の施設のみであるので、当該施設がセンターとなり集約できるシステムを構築するものである。

## B. 研究方法

研究代表者は、過去に京都大学で京都大学社会医学研究科臨床倫理学（および京大病院遺伝子診療部）の小杉眞司教授、京大病院検査部と共同で、網膜色素変性について現在報告のある原因遺伝子変異を網羅的に検索するシステムを作り、300例以上の網膜色素変性患者の遺伝子検査を行った。

特に遺伝形式の不明な症例で遺伝子診断により遺伝形式を特定し得たことは臨床的意義

が大きい。（Jin JB et al. J Med Genet. 2008）

さらに、理化学研究所移籍後は神戸市立医療センター中央市民病院において、東京医療センター臨床研究センター岩田岳部長と共同で同様のシステムを構築し、すでに100例以上の患者の遺伝子診断を行っている。

また、順天堂大学の村上晶教授および和田裕子医師と東京医療センターの3者間で検体の送付や登録、検査結果の報告システムを試行し、問題がないことを確認した。

平成20年10月からは理化学研究所および神戸市立医療センター中央市民病院との間にある先進医療に特化した先端医療センター病院で、網膜色素変性の専門外来を開設し遺伝子診断を行う環境を整えた。

そこで、21年度はまず先端医療センターにおける遺伝カウンセリングを含めた遺伝子診断システムを運営した。

具体的には網膜色素変性の原因として報告されている遺伝子の変異箇所を含むエクソンすべてをRT-PCRで増幅後、マイクロチップ電気泳動装置 MultiNA を用いて遺伝子変異の存在部位をスクリーニングする。検出された部分を含むエクソンをシーケンスし、変異を検出する。

新規変異の場合はその部分が種を超えて保存された重要な部分かなどを含めて *in silico* で原因遺伝子変異であるかどうかの可能性を確認した。

京都大学臨床倫理学小杉眞司教授の協力の下、同教室から遺伝カウンセラーが先端医療センターに派遣され、遺伝カウンセリングを行いインフォームドコンセントを得た。

また、プロトコール作成、症例の登録サイト、検体の保存法などを、先端医療センター臨床情報研究センターと共同で作成した。

### （倫理面への配慮）

検体は連結可能匿名化され、検査に携わる人員は個人情報を知り得ないしくみにする。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に即して、研究計画、研究説明書、同意書、を作成している。また、当該遺伝子診断については、神戸市立医療センター中央市民病院、先端医療センター病院、理化学研究

所のそれぞれの倫理委員会の承認を受けている。

研究の説明は先端医療センター病院の網膜色素変性外来において、申請者および遺伝カウンセラーが遺伝カウンセリングと共に行う。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明を十分に行うものである。

## C. 研究結果

平成 21 年度は、先端医療センター病院を受診した網膜色素変性患者 40 名の遺伝子診断を行った。また、他大学や病院からの網膜変性疾患の遺伝子診断の依頼 5 例に対して検査を行った。さらには、海外から研究用遺伝子診断の依頼もあった。

臨床情報研究センターと共同で、症例の登録、送付、検査、結果報告を行うためのシステムの構築を下記のとおり行った。

(1) プロトコル開発：受領したプロトコルドラフトの書式チェック、整合性チェック、内容の過不足チェック及び医学的レビューなど。

(2) 説明・同意文書作成：本試験に参加する意思をお持ちの方に対する本試験の説明・同意文書。

(3) CRF 作成：プロトコルに規定されたデータを収集するための症例登録票及び報告書。

(4) データマネジメントシステム：症例登録票・報告書書式で規定されたデータを収集・格納するためのデータベースシステムの準備。

## D. 考察

### 1. 達成度について

これまでの遺伝子診断研究において、計網膜色素変性 102 例中 18 例、クリスタリン網膜症 6 例中 4 例に変異が確認できた。また、網膜色素変性の診断で CYP4V2 の変異を認めた症例、家族歴からは不明な遺伝形式が判明するなど研究だけでなく臨床においても予後の判断や遺伝カウンセリングに有用な情報が得られている。

多施設の遺伝子検索を受託するための技術的、人的問題は解決した。多施設からの資料を集約するためのシステム構築の準備が開始され、来年度早期のシステム構築完成の計画どおりの達成度を得られた。

### 2. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

網膜色素変性においては、原因遺伝子変異による個別の進行予測や治療が重要となり、今後ますます遺伝子診断の意義が高くなる。現在、アジアにおいては遺伝子診断を網羅的に行うことができる施設はなく、このシステムが実現すれば、日本だけでなくアジアの眼科領域の遺伝子研究における拠点として、世界各国の遺伝子集積施設との連携を図り、データの共有並びに共同研究が可能となる。

人種や地域を越えたシステムの稼働は、日本の網膜変性疾患患者だけでなく、その他の国や地域の患者、また、研究者の医学研究にも有用であると考えられる。

### 3. 今後の展望について

来年度以降はこの遺伝子診断システムを網膜変性疾患遺伝子診断が倫理委員会で認められている全国の施設に広げ、さらなる網膜変性疾患の遺伝子集約を図る。また、先進医療の申請を行い、将来的にも永続的に遺伝子集約が図れるしくみを構築する。

### 4. 研究内容の効率性について

我々が構築した、dHPLC を用いた遺伝子変異スクリーニングシステムは、ダイレクトシークエンスだけで行う方法に比べて費用は 5 分の 1、労力をはるかに小さく効率がよい。これを多施設間における遺伝子診断、データ集約、検体管理に応用することは日本の網膜変性疾患の遺伝子診断効率を格段に高める。また、共通のプロトコル、システム、データベースを活用することは遺伝子診断の標準化及び効率化を図るだけでなく、その精度の担保につながるものである。

日本の多施設が独自でこれらのシステムを構築することは無駄が多く、集約するためのこの研究は遺伝子診断の効率化のために重要である。

## E. 結論

多施設遺伝子診断システムの構築においては、遺伝子診断情報管理、遺伝子情報管理、検索システム、検体管理など、さらに大規模な情報や検体の集約に備える必要があり、このシステムの運用を長期的安定的に継続していくためには、その費用について患者負担も含めて検討を重ねていく必要がある。

しかしながら、現段階においては統計を取るに値するだけのデータの蓄積とその解析が最優先であり、世界的にも通用する総合遺伝子バンクに成長させることが重要であると考えられる。

また、遺伝子の解析方法についても安全性と診断の精度を担保しつつ、効率化を図り進化させる必要がある。

## F. 健康危惧情報

報告すべき情報は特になし。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
高橋政代。網膜色素変性遺伝子診断の  
進歩(総説) 眼科 52:57-65, 2010
2. 学会発表  
なし。

## H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

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



## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

遺伝子解析に関する研究

研究分担者 岩田 岳

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター

**研究要旨**

網膜色素変性は視覚障害の原因の第3位を占める重要な疾患である。

未だ確立された治療法がないが、治療研究はすすんでおり2008年には遺伝子治療が開始された。将来の遺伝子治療のために、また、患者 iPS 細胞を作成し、種々の治療薬の効果や光障害の影響を考えるためにも、多岐にわたる網膜色素変性の原因遺伝子の検索は非常に重要である。

研究分担者は、過去に研究代表者とともに網膜変性疾患の網羅的遺伝子診断のシステム作りを行った。具体的には理化学研究所で行われていた方法を導入し、網膜色素変性の原因遺伝子の変異箇所を含むエクソンすべてを RT-PCR で増幅後、ダイレクトシーケンスにて変異を検出した。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に即して、研究計画を作成し、オンライン登録システムを構築、先端医療センター病院の患者から採血した資料を用いて遺伝子診断を行った。

以上の研究によって、近い将来、我が国の多施設共同の網膜変性遺伝子診断の集約システムの礎となるシステムを構築することができた。

## A. 研究目的

網膜色素変性は本邦での視力障害を引き起こす原因疾患のうち第3位の位置を占める重要な疾患である。未だ確立された治療法はないが、治療研究は進んでおり、2008年には遺伝子治療が開始されその有効性が報告された。

個々の症例における原因遺伝子変異の検出は将来の遺伝子治療のためにも、また各種治療薬の効果や光障害の影響を考えるためにも非常に重要であるが、原因遺伝子が多岐にわたることにより網羅的遺伝子診断は困難であった。

現在、日本では網膜色素変性の網羅的遺伝子診断を行っているのは研究代表者の施設のみであるが、当該施設と分担研究者、連携研究者の施設間で倫理委員会承認のもと試行してきた検体を送付して遺伝子検索をし、結果を通知する方法を確立する。

## B. 研究方法

研究分担者は、過去に理化学研究所と共同で患者血液を送付し、オンラインで網羅的に遺伝子診断をするシステムを作り試行してきた。

具体的には理化学研究所で行われていた方法を導入し、常染色体優性遺伝形式の網膜色素変性の原因遺伝子として報告されている23遺伝子の変異箇所を含むエ

クソンすべてをRT-PCRで増幅後、ダイレクトシーケンスにて変異を検出した。症例登録は厳重にセキュリティ管理されたサーバー上にオンラインで登録され、結果も個々の症例のページに報告される形を取る。新規変異の場合はその部分が種を超えて保存された重要な部分かなどを含めて4種のソフトウェアを用いてin silicoで原因遺伝子変異であるかどうかの可能性を確認した。

### (倫理面への配慮)

検体は連結可能匿名化され、検査に携わる人員は個人情報を知り得ないしくみになっている。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に即して、研究計画、研究説明書、同意書、を作成している。また、当該遺伝子診断については、神戸市立医療センター中央市民病院、先端医療センター病院、理化学研究所のそれぞれの倫理委員会の承認を受けている。

## C. 研究結果

平成21年度は、先端医療センター病院を受診した網膜色素変性患者40名の遺伝子診断を行った。そのうち10例で原因と思われる遺伝子変異を認めた。

症例登録はトラブルなく行われ、血液の受け取りの確認、DNAの抽出、シーケンスの結果をとどこおりなく報告する

ことができた。血液の受付、遺伝子診断、オンラインシステムを含め、すべての過程で問題を認めなかったため、これで全国多施設のデータ集約のための雛形ができたと考える。

## D. 考察

### 1. 達成度について

多施設の遺伝子検索を受託するための技術的、人的問題は解決した。多施設からの資料を集約するためのシステム構築の準備が開始され、来年度早期のシステム構築完成の計画どおりの達成度を得られた。

### 2. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

網膜色素変性においては、原因遺伝子変異による個別の進行予測や治療が重要となり、今後ますます遺伝子診断の意義が高くなる。現在、アジアにおいては遺伝子診断を網羅的に行うことができる施設はなく、このシステムが実現すれば、日本だけでなくアジアの眼科領域の遺伝子研究における拠点として、世界各国の遺伝子集積施設との連携を図り、データの共有並びに共同研究が可能となる。

人種や地域を越えたシステムの稼働は、日本の網膜変性疾患患者だけでなく、その他の国や地域の患者、また、研究者の医学研究にも有用であると考えられる。

### 3. 今後の展望について

来年度以降はこの遺伝子診断システムを網膜変性疾患遺伝子診断が倫理委員会で認められている全国の施設に広げ、さらなる網膜変性疾患の遺伝子集約を図る。また、先進医療の申請を行い、将来的にも永続的に遺伝子集約が図れるしくみを構築する。

### 4. 研究内容の効率性について

多施設間における遺伝子診断、データ集約、検体管理について本研究で構築したオンラインシステムは最も効率的であり、日本の網膜変性疾患の遺伝子診断効率を格段に高める。また、共通のプロトコル、システム、データベースを活用することは遺伝子診断の標準化及び効率化を図るだけでなく、その精度の担保につながるものである。

## E. 結論

多施設の患者試料を集約するオンライン遺伝子診断登録システムの構築ができた。、さらに大規模な情報や検体の集約に備える必要があり、このシステムの運用を長期的安定的に継続していくためには、その費用について患者負担も含めて検討を重ねていく必要がある。

## F. 健康危惧情報

報告すべき情報は特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

なし。

## H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 高橋 政代

- 高橋政代：網膜色素変性遺伝子診断の進歩(総説) 眼科 52:57-65, 2010
- 遺伝子診断プロトコル  
受領したプロトコルドラフトの書式チェック、整合性チェック、内容の過不足  
チェック及び医学的レビューなど
- 説明・同意文書  
本試験に参加する意思をお持ちの方に対する本試験の説明・同意文書
- CRF  
プロトコルに規定されたデータを収集するための症例登録票及び報告書

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



綜 説

## 網膜色素変性遺伝子診断の進歩

高橋政代 金子兵

金原出版株式会社


 総説

## 網膜色素変性遺伝子診断の進歩

— Progress in the gene diagnosis of retinitis pigmentosa —

高橋政代\* 金子兵\*

### I. 遺伝子診断の歴史

古くから網膜色素変性はあらゆる遺伝形式(常染色体優性遺伝, 常染色体劣性遺伝, 伴性遺伝)をとることが知られており, いくつかの遺伝子が原因となっていることが示唆されていた。それぞれの頻度は報告によって異なり, 常染色体優性遺伝が15~25%, 常染色体劣性遺伝が5~20%, 伴性遺伝が5~15%とされているが, ひとつの特徴として孤発例と遺伝形式不明例が40~50%と半数近くを占める<sup>1)</sup>。

1980年代からのDNAの連鎖地図作成, 連鎖解析, ポジショナル・クローニングによって, 網膜色素変性の遺伝子座の報告が次々となされた。いよいよ原因遺伝子が同定されるかという気運が高まっていた1990年ついにBerson, Dryjaらがロドプシンの点変異が原因となっている網膜色素変性についてNatureに報告した<sup>2)3)</sup>。この報告を皮切りに, 1990年代は一流の雑誌に次々と網膜色素変性の原因遺伝子が報告されていった。現在では, 表1, 2に挙げるように全身合併症のない(non-syndromic)網膜

色素変性の原因遺伝子として同定されている遺伝子は合計35個で, 遺伝子座はわかっているがまだ同定されていない遺伝子も含めると40個を超える<sup>4)</sup>。全身の合併症がある(syndromic)網膜色素変性の原因遺伝子も40に達している。その他網膜, 視神経疾患の原因遺伝子座は合計197, そのうち同定された遺伝子は154である(図1)。

### II. 原因遺伝子の機能分類

網膜色素変性の場合の原因遺伝子座は現在約40個であるが, ショウジョウバエでは視細胞の機能不全や変性を起こす遺伝子座は70に及んでおり, ヒトでも同様の数になることが予想される。同定された網膜色素変性の原因遺伝子はその機能によっていくつかに分類されている。

表1 網膜色素変性の原因遺伝子数 (RetNet ホームページより)

	判明している遺伝子座 or 遺伝子の合計	同定された 遺伝子の数
常染色体優性	18	17
常染色体劣性	20	16
伴性	6	2
計	44	35

\* Masayo TAKAHASHI, Zi-Bing JIN 理化学研究所発生再生科学総合研究所 網膜再生医療研究チーム (神戸市)

Key words: 網膜色素変性, 遺伝子診断, retinitis pigmentosa, gene diagnosis

表2 網膜色素変性の原因遺伝子(RetNet ホームページより)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・常染色体優性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— 遺伝子未同定 <u>RP33</u></li> <li>— 同定された遺伝子 <u>CA4</u>, <u>CRX</u>, <u>FSCN2</u>, <u>GUCA1B</u>, <u>IMPDH1</u>, <u>KLHL7</u>, <u>NR2E3</u>, <u>NRL</u>, <u>PRPF3</u>, <u>PRPF8</u>, <u>PRPF31</u>, <u>PRPH2</u>, <u>RDH12</u>, <u>RHO</u>, <u>ROM1</u>, <u>RP1</u>, <u>RP9</u>, <u>SEMA4A</u>, <u>SNRNP200</u>, <u>TOPORS</u></li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・常染色体劣性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— 遺伝子未同定 <u>RP22</u>, <u>RP28</u>, <u>RP29</u>, <u>RP32</u></li> <li>— 同定された遺伝子 <u>ABCA4</u>, <u>CERKL</u>, <u>CNGA1</u>, <u>CNGB1</u>, <u>CRB1</u>, <u>EYS</u>, <u>IDH3B</u>, <u>LRAT</u>, <u>MERTK</u>, <u>NR2E3</u>, <u>NRL</u>, <u>PDE6A</u>, <u>PDE6B</u>, <u>PRCD</u>, <u>PROM1</u>, <u>RBP3</u>, <u>RGR</u>, <u>RHO</u>, <u>RLBP1</u>, <u>RP1</u>, <u>RPE65</u>, <u>SAG</u>, <u>SPATA7</u>, <u>TULP1</u>, <u>USH2A</u></li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・伴性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— 遺伝子未同定 <u>RP6</u>, <u>RP23</u>, <u>RP24</u>, <u>RP34</u></li> <li>— 同定された遺伝子 <u>RP2</u>, <u>RPGR</u></li> </ul> </li> </ul>

### ① 視覚カスケード

(光情報伝達系 visual cascade)

最も一般的なグループは、光受容細胞外節における視覚カスケードを構成する蛋白質をコードするものである。視覚カスケードは可視光の光子エネルギーが神経シグナルに変換される過程の反応である(図2)。

カスケードはロドプシンによる光の吸収で始まる。活性化ロドプシンはG-蛋白質であるトランスデュシン、視細胞特有ホスホジエステラーゼ(PDE6)を順番に活性化する。この結果、細胞膜に存在する陽イオンチャンネルはcGMPの加水分解で閉じ、細胞は過分極状態となる。カスケードの終末はロドプシン・キナーゼ、および arrestin によるリン酸化でロドプシンが不活性化される。

これら光刺激を視細胞内で電気信号に変換する生体化学反応(視覚カスケード)を構成する遺伝子群の変異が次々と網膜色素変性症の原因となることが報告されてきた。ロドプシン(RHO)のオプシン蛋白質遺伝子<sup>2)3)</sup>, PDE6A<sup>5)</sup>, PDE6Bサブユニット<sup>6)~8)</sup>, CNGA1<sup>9)</sup>, および arrestin(SAG)<sup>10)~12)</sup>などの変異が網膜色素変性の原因となることが知られている。

ロドプシン変異は、最初に発見された遺伝子

であり、アメリカでは多くのケースを占める。本邦ではアメリカに比べはるかに小さな割合しか占めないため、本邦では他に一般的な原因遺伝子があるのかもしれない。当然ながら全身合併症を伴う syndromic 型はこれらの視細胞特有遺伝子の変異は関連しない。

### ② 視覚サイクル(visual cycle)

網膜色素変性で変異する遺伝子の2番目のグループは、視覚サイクルの蛋白質をコードする(図3)。視物質をロドプシンとともに構成するビタミンAであるレチナールは光刺激により 11-cis 型から all-trans 型に変換され、all-trans 型に変換されたレチナールは網膜色素上皮に運ばれ、そこでまた 11-cis 型に再生される。この再生機構は視覚サイクル(visual cycle)とよばれ、視覚情報処理の重要な回路のひとつである。

RPE65 蛋白<sup>13)</sup>は網膜色素上皮において、視覚サイクルの中で all-trans レチナールを 11-cis レチナールに変換する酵素のひとつである。その他にこれまでのところ、CRALBP(RLBP1)<sup>14)</sup>, および ABCR(ABCA4)<sup>15)16)</sup>をコードする遺伝子が、網膜色素変性で変異することが報告されている。RPE65 はレーベル先天黒内障<sup>17)18)</sup>, 血清レチノール結合蛋白質(RBP4)の変異は網膜

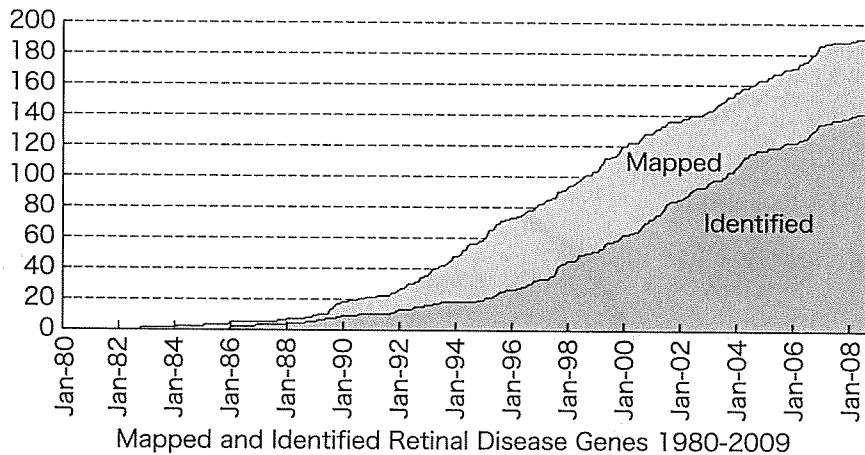


図1 網膜色素変性の原因遺伝子数推移(RetNet ホームページより)

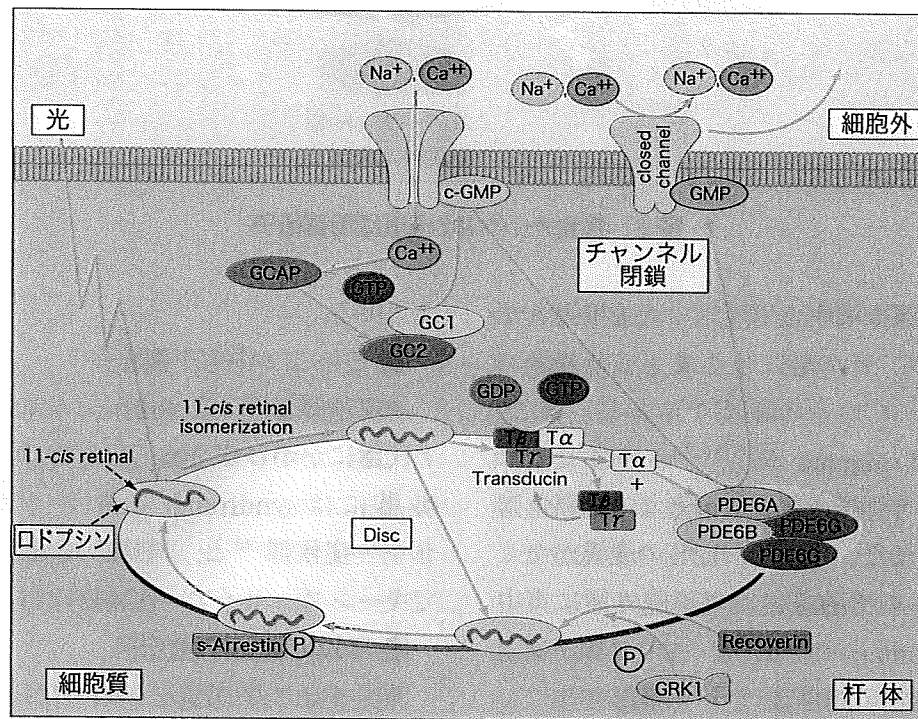


図2 視覚カスケード(光情報伝達系)

色素上皮萎縮症を引き起こす<sup>19)</sup>。11-*cis* レチノール・デヒドロゲナーゼ5 (RDH5) は白点状眼底<sup>20) 21)</sup>で原因として報告されている。ABCA4 遺伝子は Stargardt 病と黄色斑眼底<sup>22)</sup>、錐体杆体ジストロフィで<sup>23)</sup>、さらにいまだ議論はあるものの加齢黄斑変性でも原因となることが報告されている<sup>24)</sup>。網膜色素変性や脈絡膜萎縮における G-蛋白結合受容体 (RGR)<sup>25)</sup> の変異の報告は網膜色素変性と視覚サイクルの新

しい関係を示唆する。この7回膜貫通型受容体(ロドプシンに類似)は網膜色素上皮、およびミュラー細胞に存在し、all-*trans* レチナールに結合する。

### ③ 構造蛋白

次のグループは視細胞の構造蛋白質をコードする遺伝子である。これらは peripherin/RDS (RDS) と ROM1 遺伝子に代表される。これら蛋白は視細胞外節で heterotetramers を形成す