

# 全エクソーム解析による遺伝性網脈絡膜疾患の原因遺伝子探索

Investigation genes responsible for inherited retinal diseases by whole exome sequencing



岩田 岳 (写真左) 古野正朗 (写真中央) 池尾一穂 (写真右)  
Takeshi IWATA<sup>1</sup>, Masaaki FURUNO<sup>2</sup> and Kazuho IKEO<sup>3</sup>

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター(感覚器センター)分子細胞生物学研究部<sup>1</sup>, 理化学研究所オミックス基盤研究領域<sup>2</sup>, 国立遺伝学研究所生命情報DDBJ 研究センター<sup>3</sup>

◎ヒトが得る全情報の8割は視覚情報に由来すると考えられており、感覚器官のなかでも眼は重要な働きを担っている。眼の後極部に存在する網膜は、光を電気信号に変換する視細胞とそれに連結する視神経細胞やグリア細胞から構成されており、層状をなしている。とくに視細胞が集中する網膜のほぼ中心に位置する黄斑は、最大限に受光するために凹型となっており、血管や視神経細胞が光路を妨げないような構造となっている。遺伝性網脈絡膜疾患の多くは、視細胞や視神経細胞の機能に関与する遺伝子に変異が生じて発症するケースが多い。病態と遺伝形式別に分類すると、約30種類の遺伝性網脈絡膜疾患に分類され、すでに192遺伝子が報告されている。遺伝性網脈絡膜疾患の日本人患者やその家系を対象とした網羅的な遺伝子解析の研究はきわめて限られており、疾患と遺伝子の関係について十分な情報がない。著者らはこのような状況を少しでも改善するために、遺伝性網脈絡膜疾患の家系を対象とした全エクソーム解析によって網羅的な遺伝子解析を行い、日本人患者に関与する遺伝子の解明を試みた。

**Key word** : 遺伝性網脈絡膜疾患, 網膜, 視細胞, 黄斑, 遺伝子解析, 次世代シーケンサー

眼は透明な組織であることから、古くから眼内の病態が観察され、詳細に分類されてきた。さらに、技術的な進歩によって可視光、蛍光、赤外線を使った眼底像や、高解像度の網膜断層像(OCT)、視機能を記録するための網膜電図(ERG)が発達し、さらに遺伝子情報が加わることによる、より正確な診断が期待されている。眼科の臨床遺伝子研究は20年以上前に、脳回転状網脈絡膜萎縮症(gyrate atrophy)患者におけるオルニチンアミノ転移酵素遺伝子(ornithine aminotransferase)の変異が発見されてからはじまり<sup>1)</sup>、その後、網膜色素変性患者におけるロドプシン(rhodopsin)遺伝子変異の発見へと続き<sup>2)</sup>、黄斑ジストロフィー、加齢黄斑変性、緑内障、そして近視を含む多くの眼疾患に研究は広がっている。

塩基配列の変化と遺伝子機能への影響は個々の疾患によって異なり、高い相関を示す遺伝子変異

のなかには、遺伝子機能が失活するものから全く

**ポイント**

**網膜, 脈絡膜, 黄斑**

**網膜** : 眼の後極に存在する視細胞とこれに接続する視神経細胞が面状に並んだ部分。光情報を電気信号に変換し、脳へと信号を伝達する。

**脈絡膜** : 強膜の内側にある血管の豊富な膜で、網膜に酸素や養分を補給し、老廃物を運び出す役割がある。加齢黄斑変性では脈絡膜からの血管から網膜への滲出によって視細胞死に至る。網膜の脈絡膜からの剥離(網膜剥離)によっても、この部分の網膜機能は極端に低下する。

**黄斑** : 網膜の中心部にある直径2 mmほどの黄色領域。錐体細胞が集中し、視覚の解像度と色覚を決定するもっとも重要な部位である。

影響しないものもある。近年における DNA シークエンス技術の革新的な発展によって、患者とその親族の網羅的な全エクソンや全ゲノムを解読することが可能となり、意図的に選別された遺伝子(候補遺伝子)を解析するスタイルから、網羅的な解析結果から考察するスタイルへと変化している。残念ながら現時点では根本的な治療が困難な疾患が多いが、疾患の原因遺伝子が明らかにされることによって診断の精度向上と治療法開発の基礎的情報が得られると考えられる。

本稿では遺伝性網脈絡膜疾患のエクソーム解析について、著者らの取組みを紹介する。

## 網膜の構造

角膜、水晶体、そして硝子体を通過した光は網膜に結像する。網膜には光を電気信号に変換するための視細胞とこれに接続する視神経細胞、網膜色素上皮細胞、グリア細胞、そして血管が存在し、複雑な層構造を成している(図 1)。厚さがわずか 0.1~0.3 mm の網膜は感覚器網膜 9 層と網膜色素上皮細胞から構成され、感覚網膜は神経細胞の視細胞、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞、神経節細胞に加えて、グリア系細胞と血管系細胞が存在する。検眼鏡的には黄斑は視神経乳頭の中心から 4 mm 耳側に位置し、直径 1.5~2.0 mm の黄色を呈する円周を指し、この中心の直径約 0.35 mm(中心窩)には神経節細胞や内顆粒層が間間に位置して浅く陥凹し、無血管で、錐体細胞のみが網膜の表層に位置する構造になっている。

黄斑は魚類にはじまり、爬虫類、鳥類へと受け継がれたが、哺乳類の登場時にはいったん消失し、霊長類で再出現されたことが知られている。錐体細胞は桿体細胞に比べて細胞当りのエネルギー代謝が約 8 倍あり、ミトコンドリアの数も細胞当たりでは 20 倍も異なることが知られている。すなわち、黄斑の中心は、無血管でありながら活発に代謝・機能を維持しなければならない状況にあり、栄養や酸素の供給が不足すると容易に機能が低下する危険性がある。桿体細胞の機能が失われると暗いところで物が見えにくくなったり(鳥目、夜盲)、視野が狭くなったりするような症状を起こし、錐体細胞が障害されると中心部が見えづら

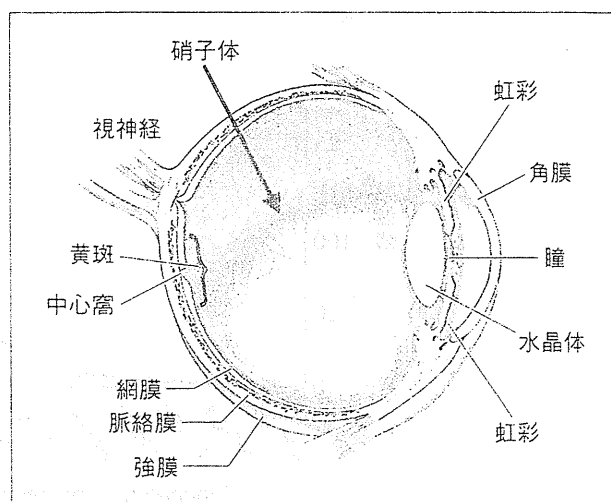


図 1 眼球の構造

角膜と水晶体を通過した光は網膜のほぼ中央に位置する黄斑で結像する。中心窩は黄斑の中央に位置し、錐体細胞の密度が網膜中ではもっとも高い。

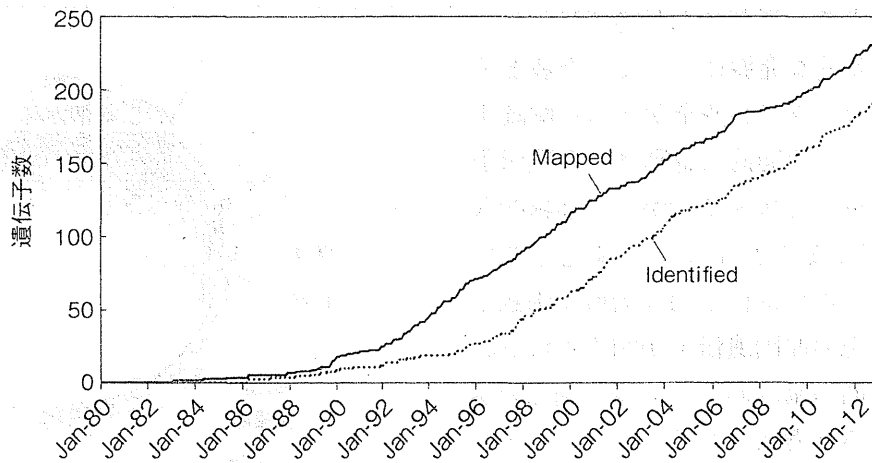
くなったり、色の識別ができなくなったりする(色覚異常)。

## 遺伝性網脈絡膜疾患

遺伝性網脈絡膜疾患はおもに視細胞および網膜色素上皮細胞を病巣としており、①網膜変性、②脈絡膜変性、そして③黄斑変性に大別される。

遺伝性網膜変性には網膜色素変性、錐体ジストロフィー、先天停在性夜盲、白点状網膜症、小口病などがある。とくに網膜色素変性は厚労省によって難病に指定されており、日本には 30,000 人以上の患者が存在する。もっとも遺伝子解析が進んでいる眼疾患である。遺伝性網脈絡膜変性にはレーバー先天盲、白点状網膜症、脈絡膜ジストロフィー、ミトコンドリア網膜症などがある。さらに、遺伝性黄斑変性には錐体ジストロフィー、錐体-杆体ジストロフィー、Stargardt 病、卵黄状黄斑ジストロフィー、先天網膜分離症、オカルト黄斑ジストロフィーなどがある。遺伝性網脈絡膜疾患の原因遺伝子や感受性遺伝子の情報は、Retinal Information Network(RetNet; <https://sph.uth.edu/retnet/>)で閲覧することができる。疾患の遺伝子座の報告と原因遺伝子や感受性遺伝子の発見は年々増加しており、今後東洋人の解析が進むについて、さらに増加すると予想される(図 2)。

黄斑疾患には浮腫、剥離、嚢腫、萎縮などの障害もあり、遺伝以外の要因によって発症する眼疾



Mapped and identified retinal disease genes(1980~2013)

図 2 遺伝性網脈絡膜遺伝子の探索

RetNet(Daiger, S.P. et al.: Retinal Information Network. <https://sph.uth.edu/retnet/home.htm>)によって集計された遺伝性網脈絡膜疾患の遺伝子座がマッピングされた遺伝子数と、変異が発見された遺伝子数、この15年間、一定の傾きで増加しており、今後アジア人口の解析が進むことからさらに増加すると考えられる。

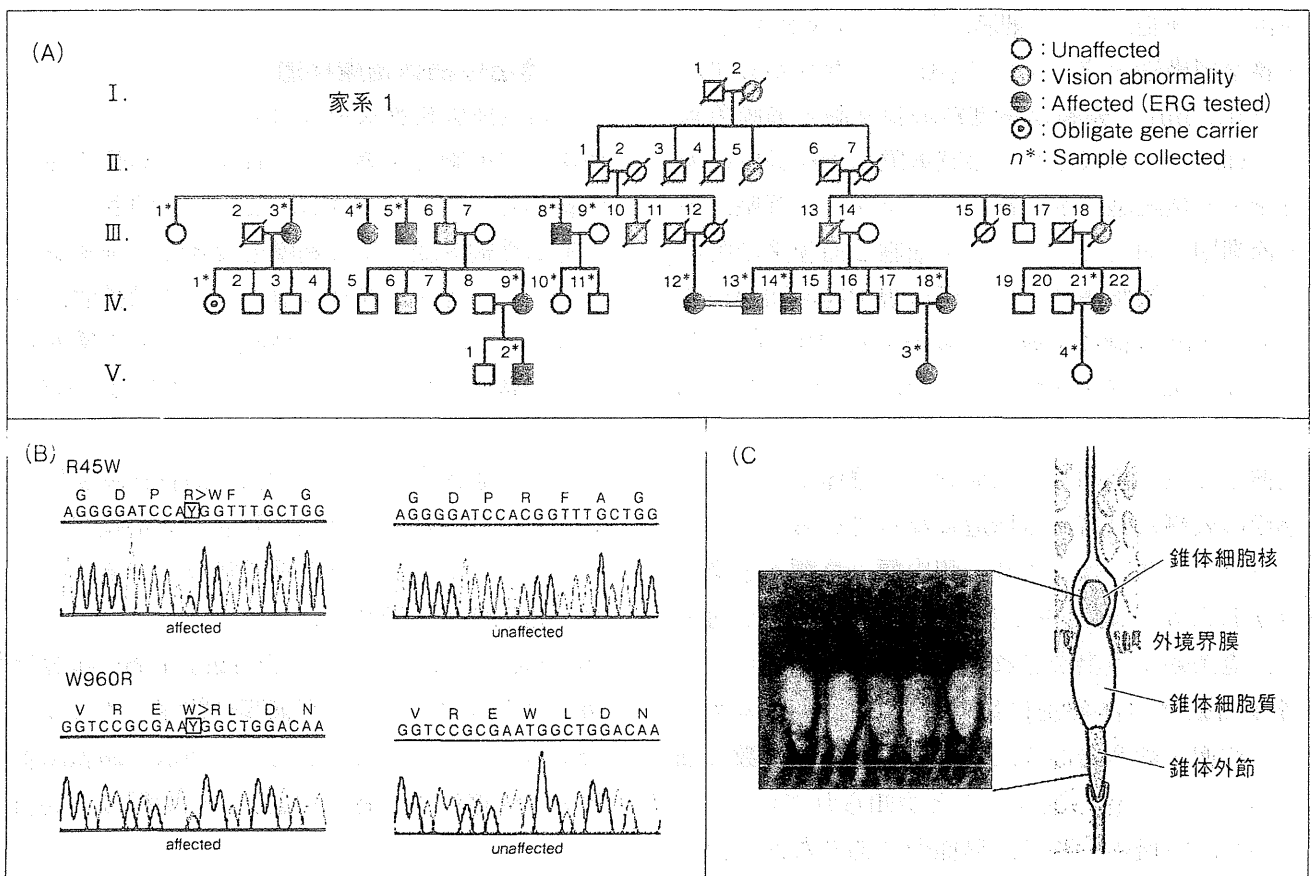


図 3 オカルト黄斑ジストロフィーとRP1L1遺伝子

- A: オカルト黄斑ジストロフィーの家系. SNPHiTLink 連鎖解析法によって、8番染色体短腕に疾患遺伝子がマッピングされた。
- B: 患者に観察された RP1L1R45W と W960R 遺伝子変異。
- C: RP1L1 の免疫染色(緑)。RP1L1 の N 末端に対して作製された抗体によって視細胞の外境界膜から外節に染色が認められた。赤はロドプシンの免疫染色。桿体細胞の外節が染色されている。

患もあるが、そのなかでも世界的に有病率の高い難病に加齢黄斑変性がある。アメリカでは中途失明の原因として第一位であり、日本でも急速な高齢化によって患者数が増加している。加齢黄斑変性は遺伝子、加齢、喫煙、肥満、青色光など複数の要因によって発症することが疫学調査によって明らかにされており、この10年間に発症機序が徐々に明らかになってきた。多因子疾患として全ゲノム相関解析が行われ、医学分野では初めての感受性遺伝子、補体H因子(complement factor H)が発見されている<sup>3)</sup>。

### オカルト黄斑ジストロフィー(三宅病)

黄斑ジストロフィーの一種で、黄斑部の錐体機能のみが著しく低下する Mendel 優先遺伝形式のオカルト黄斑ジストロフィー(occult macular dystrophy: OMD)は日本人眼科医によって発見された数少ない眼疾患のひとつで<sup>4)</sup>、著者らによってその原因遺伝子が解明された。著者らは佐渡で発見された OMD の大家系から DNA 検体を収集し、SNP チップを用いた新しい連鎖解析法(SNP HiTLink)<sup>5)</sup>を用いて解析を行った(図3)。その結果、染色体8番短腕に LOD Score 3.7 以上の高い連鎖が発見され、この連鎖不平衡の約10MBの領域に絞り込まれた。この領域には少なくとも128遺伝子が存在し、網膜で発現する22の遺伝子が抽出された。

さらに、各遺伝子の文献やデータベースによる情報から4つの遺伝子候補が選択され、ダイレクトシーケンスによって、*RP1L1*(R45W)遺伝子変異が発見された<sup>6)</sup>。*RP1L1*は網膜色素変性の原因遺伝子RP1に類似する遺伝子としてクローニングされ、当初は多くの患者がスクリーニングされたが、遺伝子変異は発見されず、今回黄斑ジストロフィーの原因遺伝子変異として検出された。

ヒト*RP1L1*蛋白質に対して作製された抗体を用いてカニクイザルの網膜切片について免疫染色を行った結果、視細胞の外節と細胞体をつなぐ微小管(connecting cilia)に特異的な染色が観察された。視細胞の微小管は高度に分化しており、細胞体と外節の間の輸送機能を担うと同時に、視細胞を光軸に沿って細胞の傾きを修正する機能があ

る<sup>7)</sup>。この機能が阻害されると中心窩の錐体細胞は光軸に対して斜め方向に傾き、感光性は著しく低下する可能性がある。また、錐体細胞はエネルギー消費量が桿体細胞に比べて大きいことから、変異によって微小管の機能が阻害され、細胞輸送がもっとも盛んな中心窩において錐体細胞が十分に機能していない可能性もある。*RP1L1*はRP1蛋白質と相互作用することが明らかにされており、RP1が微小管の機能に関与していることから*RP1L1*も同様な機能があると考えられる。RP1の遺伝子変異による OMD の発症について現在調査されている。

### 遺伝性網膜疾患のエクソームシーケンス

次世代シーケンサーによる全エクソン塩基配列解析技術により、家族単位で罹患者および親族のDNA検体を比較することによって、疾患の原因となる遺伝子変異を効率よく発見することが可能となった。著者らは、東京医療センターおよび関連病院で遺伝性網脈絡膜疾患の臨床診断と検体の収集を行っている。網膜疾患の臨床診断にあたっては電気生理学的検査を含む視機能検査を包括的に実施し、家系情報、症例情報(眼底所見、蛍光眼底造影、網膜電図)がオンライン症例登録システムを用いて東京医療センターで収集されている。

患者および親族から採取した血液より抽出したゲノムDNAのエクソームシーケンス解析は、理化学研究所オミックス基盤研究領域(理研OSC)にて行われている。理研OSCでは次世代シーケンサーを早期から導入し、独自のライブラリー作製技術および大規模塩基配列解析技術を用いたライフサイエンス研究を展開してきた<sup>8)</sup>。これらの施設と技術基盤を活用し、図4に示したプロセスに従ってエクソーム塩基配列解析を行っている。DNA品質検査プロセスでは収集されたDNA検体について吸光度測定、PicoGreenによる二本鎖DNA濃度定量を実施し、つぎに超音波破碎装置コバリスによる断片化およびアジレント社 Sure-Select キットを用いたライブラリー作製、エクソン濃縮を行う。このプロセスには最大96サンプルの同時処理が可能なアジレント社の自動ライブラリー作製システムを導入しており、ハイスルー

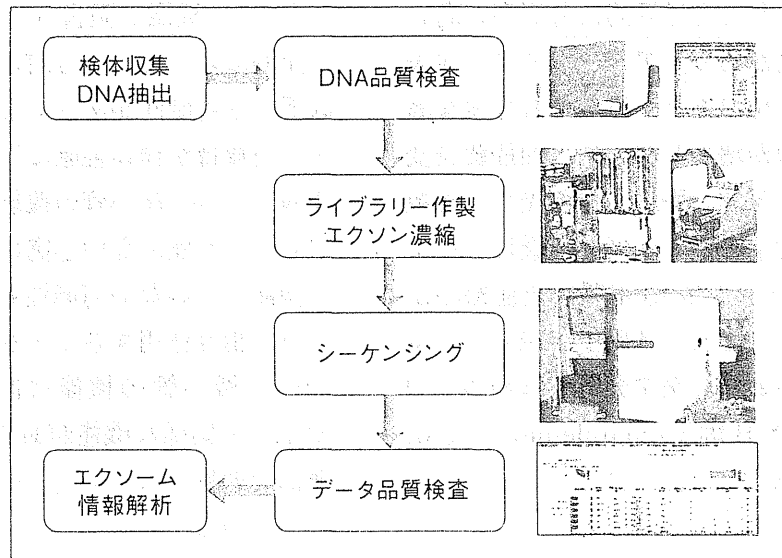


図 4 エクソーム解析の流れ

遺伝性網膜疾患家系より収集された検体について、DNA 品質検査、ライブラリー作製・エクソン濃縮、シーケンシング、およびデータ品質検査のプロセスを実行している。これらのプロセスにより得られたデータを用いて、疾患の原因変異を同定するための情報解析が行われる。

プット化とライブラリー品質の安定化を実現している。塩基配列解析にはイルミナ社 HiSeq2000 シーケンサーを用いている。

ライブラリー作製時にインデックス配列を付加することにより多検体のライブラリーを混合し、同時にシーケンシング解析することが可能である。たとえば、一度のランで 50 検体の同時解析を行うことで、1 検体当たり約 10GB の塩基配列データ(ターゲットエクソン領域の約 140 倍に相当)を得ることが可能である。得られた塩基配列データについては、検体当りの有効リード数やゲノムへのマッピング率など、エクソーム情報の解析に必要な品質を満たしていることを確認している。これらのプロセスは理研 OSC にて構築したプロジェクトの情報と進捗を記録するための LIMS (LS-archive) を用いて管理している。LS-archive にはプロジェクトの基本情報、サンプル情報、ライブラリー解析、シーケンス解析、データ解析の情報および各プロセスの実行状況が記録される。これらの情報は表やグラフにより視覚的に表示され、研究者がプロジェクトの進捗状況や品質を容易に把握することができる。

## エクソーム解析

全エクソーム解析(WXS)は、全ゲノム配列のなかの蛋白質をコードするエクソンのみに焦点を当てている。当然、全ゲノム領域を対象とした全ゲノムシーケンスのほうがより多くの情報量が期待されるが、エクソン領域は全ゲノム領域の 1~1.5% であり、シーケンスおよびデータ解析に関するコストや時間が大幅に削減されるうえに、蛋白質配列に影響を与える重要な変異の情報を網羅的に得ることができ、エクソームを用いることにより蛋白質配列変異と疾患などの表現型の関連が明らかになることが期待される。この方法はまれな Mendel 遺伝疾患の原因遺伝子の探索で成果を収めており、さらに、より複雑な遺伝疾患の研究にも対象が広がられている。

具体的にエクソーム解析を行う場合についてデータ解析のプロセスを説明する(図 5)。最初に得られた配列データからクオリティの低いものを除去する。これは後の解析において擬陽性を排除するために大事なプロセスである。つぎに、エクソームデータの場合にはすでに参照できるゲノム配列データがあることが前提であるので、まず得られたエクソーム配列を対照としてのリファレンスゲノムに貼り付けていく(マッピング)ことから

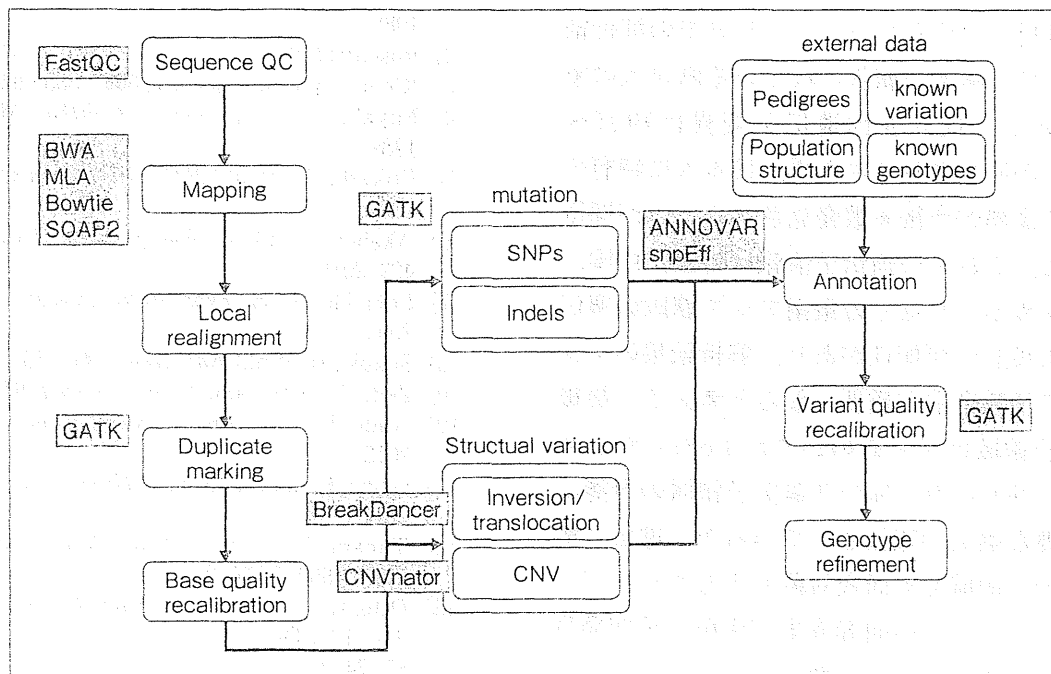


図 5 エクソームデータ解析のフロー

Re-sequencing による原因変異同定のための解析フロー。配列データのクオリティチェックからマッピング、コーリング、アノテーションまでの流れを示している。グレーに色づけられているのはそれぞれの処理に用いられるプログラムの名前である。

詳細な情報は <http://cell-innovation.nig.ac.jp/> から提供している。また、実際の解析パイプラインの実行も可能である。

はじまる。マッピングを行うために、著者らは BWA (Burrows-Wheeler Aligner) をおもに用いている。つぎに、参照ゲノムにマッピングされたエクソーム配列からサンプルのエクソン配列を再構築し、GATK (Genome Analysis Toolkit) を用いて挿入・欠失を含めた SNV の同定 (コーリング) を行う。得られた変異情報は snpEff や Annoter を用いてアノテーション情報が付加される。また、対象疾患に関連しない既知変異の除去や変異のパターンによってアミノ酸を変える非同義置換や変えない同義置換などの情報や種間での保存を考慮した情報量をもとに、機能に対する影響度を考慮して原因変異の同定を行う。

この際一番大事なのは、得られた SNP 情報からいかに効率よくかつ精度高く原因変異を抽出するかである。このために既知変異情報を用いたフィルタリングが有効である。この目的でよく使われるのが dbSNP のデータである。これはアメリカが中心となり世界中のさまざまな人種 1,000 人のゲノム配列の決定を行ったプロジェクトのデータを含んだ SNP 情報データベースである。このデー

タベース情報を用いることにより、既知変異や疾患に関連のない変異情報を取り除くことができる。

しかし、実際のデータを解析する場合には、これだけでかならずもうまくいかないのも事実である。実際には家族サンプルや近親婚サンプルなどを使用してより精度の高い推定を行うことが行われている。さらに、対象としている疾患が浸透率 100% でない、表現型の定義が不十分であるなどにより、原因変異の同定が困難になることもある。また、エクソーム解析の弱点であるが、原因変異がエクソン以外の場所にあることもある。

## おわりに

近年の革新的な DNA シークエンス技術の進歩によって、全ゲノム配列を解読することを視野に入れた眼疾患の原因遺伝子探索が盛んになっている。アメリカを中心に、この技術を利用した遺伝性網脈絡膜疾患の新規原因遺伝子が複数報告されている<sup>9-13)</sup>。われわれは日本人患者とその親族のエクソーム解析によって、これまで十分な解析が行われていなかった遺伝性網脈絡膜疾患の網羅的

な遺伝子解析が可能となった。これまでの解析結果から、すでに論文で報告されている欧米人の家系を対象とした既知原因遺伝子変異は約10~15%程度しか発見されておらず、日本人に特有の新規遺伝子変異が今後多数発見されることが期待されている。これらの遺伝子情報は韓国、中国、台湾、シンガポールなどの東南アジア諸国の遺伝子解析にも役立つ可能性があり、解析結果のアジア地域への情報発信が重要になると考える。最後に、遺伝子領域はゲノムのわずか1.6%しか占めておらず、残りの98.4%の非遺伝子領域の機能について重要な論文が報告されている<sup>14)</sup>。遺伝子解析は非遺伝子領域をも研究対象とするステージに入っており、これらの研究成果が疾患の早期発見や予防に応用されることが期待される。

#### 文献

1) Mitchell, G. A. et al.: *J. Clin. Invest.*, **81** : 630-633,

1988.  
 2) Rosenfeld, P. J. et al.: *Nat. Genet.*, **1** : 209-213, 1992.  
 3) Klein, R. J. et al.: *Science*, **308** : 385-389, 2005.  
 4) Miyake, Y. et al.: *Am. J. Ophthalmol.*, **108** : 292-299, 1989.  
 5) Fukuda, Y. et al.: *BMC Bioinformatics*, **10** : 121, 2009.  
 6) Akahori, M. et al.: *Am. J. Hum. Genet.*, **87** : 424-429, 2010.  
 7) Eckmiller, M. S.: *Prog. Retin. Eye Res.*, **23** : 495-522, 2004.  
 8) Suzuki, H. et al.: *Nat. Genet.*, **41** : 553-562, 2009.  
 9) Zeitz, C. et al.: *Am. J. Hum. Genet.*, **92** : 67-75, 2013.  
 10) Audo, I. et al.: *Am. J. Hum. Genet.*, **90** : 321-330, 2012.  
 11) Ozgöl, R. K. et al.: *Am. J. Hum. Genet.*, **89** : 253-264, 2011.  
 12) Tucker, B. A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108** : E569-E576, 2011.  
 13) Otto, E. A. et al.: *Nat. Genet.*, **42** : 840-850, 2010.  
 14) The ENCODE Project Consortium : *Nature*, **486** : 57-74, 2012.

\* \* \*

# Medical Science Digest

# MSD

Vol.39  
No.3  
2013  
通巻506号

# 3

## メディカル・サイエンス・ダイジェスト

# 特集 アンチエイジングと疾患

特集編輯 森下 竜一  
(大阪大学臨床遺伝子治療学)

アンチエイジング医学の実践  
森下 竜一

(大阪大学臨床遺伝子治療学)

細胞老化におけるp53の役割

田中 知明・橋本 直子

(千葉大学細胞治療学)

血管内皮機能と個体寿命

長谷川 豊・片桐 秀樹

(東北大学代謝疾患学分野)

骨代謝と血管石灰化の

共通分子機構

中神 啓徳・森下 竜一

(大阪大学小児発達学研究所・臨床遺伝子治療学)

代謝性疾患と細胞老化

林 由香・南野 徹

(新潟大学循環器内科)

Diagnosis

Optineurinと正常眼圧緑内障

岩田 岳

((独立)国立病院機構東京医療センター)

New Technology

全反射型蛍光顕微鏡

永松 信哉・青柳 共太

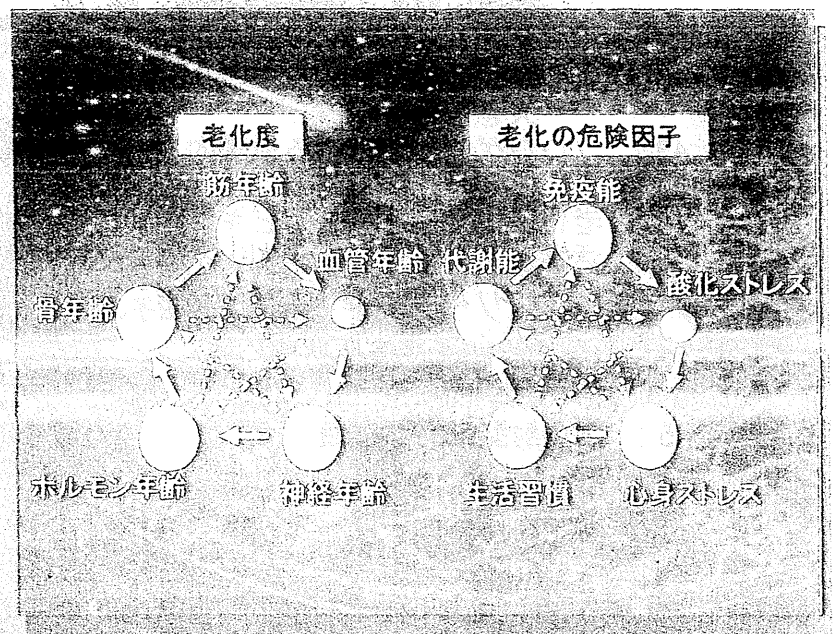
(杏林大学生化学)

Cutting Edge

高IgE症候群についての最近の知見

峯岸 克行

(徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター)





# MSD Medical Science Digest

## メディカル・サイエンス・ダイジェスト

Vol.39 No3 2013

3月号

### 目次

## 特集 アンチエイジングと疾患

What is Anti-Aging Medicine ?

特集編輯 森下 竜一

- |  |                 |
|--|-----------------|
| 9   アンチエイジング医学の実践                          | 森下 竜一           |
| 10   細胞老化におけるp53の役割                        | 田中 知明・橋本 直子     |
| 15   血管内皮機能と個体寿命                           | 長谷川 豊・片桐 秀樹     |
| 19   骨代謝と血管石灰化の共通分子機構                      | 中神 啓徳・森下 竜一     |
| 23   代謝性疾患と細胞老化                            | 林 由香・南野 徹       |
| ◆ Industry News ◆                          |                 |
| 27   光による皮膚のアンチエイジング治療の現状                  | 根岸 圭            |
| 31   高吸収クルクミン製剤のアンチエイジングと疾患に関する開発動向        | 今泉 厚            |
| 35   レーザー治療による“見た目のアンチエイジング”               | 西村 浩之           |
| 40   肌のバリア機能を左右するヒアルロン酸分子の大きさ代謝            | 成田 美穂・田中 美登里    |
| 43   クロロゲン酸類による血管内皮と体脂肪に対する効果              | 森 建太・長谷 正・桂木 能久 |
| 48   老化に対する運動とユビキノールの併用効果                  | 藤井 健志           |
| 50   活性型ビタミンDの体内における役割とその重要性               | 石井 成幸           |
| ◆ Digestシリーズ ◆—新規原因遺伝子Optineurin—Vol.5 (完) |                 |
| 2   Optineurinと正常眼圧緑内障                     | 岩田 岳            |
| ◆ New Technology ◆                         |                 |
| 5   全反射型蛍光顕微鏡                              | 永松 信哉・青柳 共太     |
| ◆ Cutting Edge ◆                           |                 |
| 7   高IgE症候群についての最近の知見                      | 峯岸 克行           |

### 表紙写真の解説

アンチエイジング治療の原則は、病気になる前に、老化度や老化の危険因子を判定し、弱点の是正や改善に努めることである。図は、老化度や老化危険因子の各指標を知るしており、このバランスが崩れると病気が発症する。

(表紙図提供・解説：大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 森下竜一)

### Medical Science Digest 編集委員会

- |                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| 編集委員長 本庶 佑 (京都大学医学部教授)  | 服部 信孝 (順天堂大学医学部教授)  |
| 編集委員 伊藤 裕 (慶應義塾大学医学部教授) | 岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部教授) |
| 岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部教授)     | 山本 一彦 (東京大学医学部教授)   |
| 門脇 孝 (東京大学医学部教授)        | 渡辺 守 (東京医科歯科大学教授)   |
| 武谷 雄二 (東京大学名誉教授)        |                     |
| 中内 啓光 (東京大学医科学研究所教授)    |                     |

(五十音順)

## Optineurinと正常眼圧緑内障

Optineurin and glaucoma

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 (感覚器センター)  
分子細胞生物学研究部



岩田 岳 (いわた たけし)

1988年名城大学大学院農学研究科博士課程卒業。'88年National Eye Institute, NIH留学。2004年(独)国立病院機構東京医療センター臨床研究センター室長, '07年同 部長。研究テーマ: 遺伝性網膜疾患, 緑内障, 加齢黄斑変性

Key Words: Optineurin, Rab8, Normal tension glaucoma

### はじめに

緑内障は視神経の中でも神経節細胞死を主な特徴とする眼疾患で, 周辺視野から視野欠損が進行する。日本人における失明原因で最も有病率が高い眼疾患であり, その原因解明と進行予防の薬物開発が進んでいるが根本治療には至っていない。緑内障は病理学的に開放隅角緑内障, 閉塞隅角緑内障そして発達緑内障に分類され, その中でも開放隅角緑内障が最も患者数が多い。緑内障は眼圧の上昇をともなう場合とともなわない場合があり, 日本人には後者が多いことが, 岐阜県多治見市で行われた疫学的調査<sup>1)</sup>によって明らかにされている。眼圧上昇は眼球前房を循環する房水の流出路にあたる線維柱帯やその背後にあるシュレム管の障害によって流出抵抗が増加することによって眼内圧力が高まると予想され, この圧力上昇は眼球後極の視神経に機械的なストレスを与える。

緑内障は多因子疾患と考えられており, 加齢にともなう機能低下によって発症頻度は上昇するが, その病態機序は未だ不明である。遺伝要因の重要性が強調されてきたが, ゲノム相関解析などでも特定の遺伝子変異を発見するには至っていない。

このような状況において, 低い頻度ではあるが, 高いオッズ比で緑内障を誘発する少数の遺伝子変異が明らかにされている。この中でも高眼圧の開放隅角緑内障の原因遺伝子としてミオシリン(Myocilin)と正常眼圧緑内障の原因遺伝子としてオブチニューリン(Optineurin)が複数の研究グループによって確認されている。これらは緑内障の分子メカニズムを解明する数少ない手掛かりとして, 精力的に研究されている。

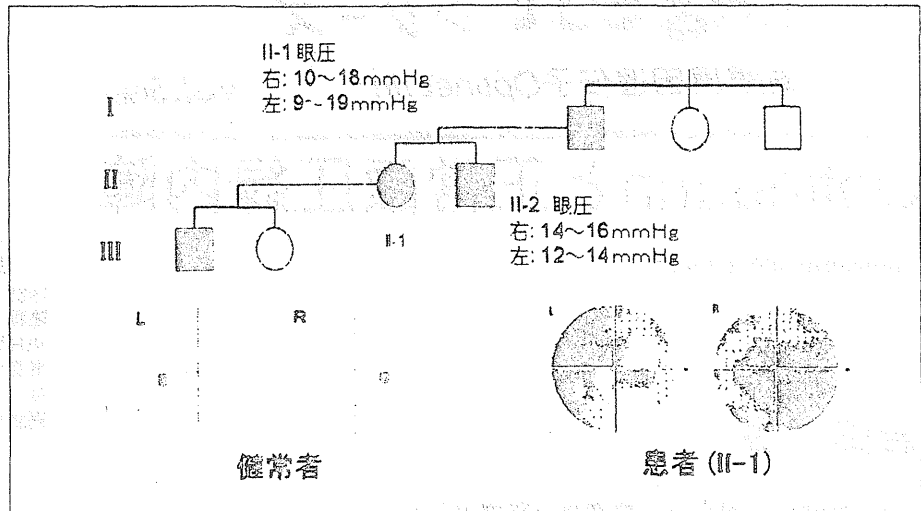
### 緑内障原因遺伝子オブチニューリンの発見

正常眼圧緑内障の家系について連鎖解析が行われ, その原因遺伝子の遺伝子座が染色体10p15-p14(GLC1E)に存在することが明らかになり<sup>2)</sup>後にこの領域にOptic Neuropathy Inducing Protein, オブチニューリン(Optineurin, OPTN)が発見された<sup>3)</sup>。この最初の論文で調査された開放隅角緑内障の約16%の家系においてオブチニューリンの遺伝子変異が発見されたと報告されたが, 世界的な検証によってその多くは遺伝子多型として検出され, 現在ではGlu50Lys(E50K)が唯一緑内障の原因遺伝子変異として認知されている。この遺伝子変異によっ

■ Takeshi Iwata

National Hospital Organization Tokyo Medical Center  
National Institute of Sensory Organs, Division of Molecular & Cellular Biology

図1 オプチニューリンE50Kが検出された正常眼圧緑内障の家系図と視野検査  
黒塗り患者，白塗り健常者（岐阜大学医学部眼科学教室 山本哲也教授，川瀬和秀准教授より情報提供<sup>(1)</sup>）



て重篤な正常眼圧緑内障を発症する家系が岐阜大学眼科学教室の山本哲也教授，川瀬和秀准教授によって発見され（図1），この家系の10代，40代，70代のそれぞれの患者を診断することによって，視野欠損が進行することが明らかにされた<sup>(1)</sup>。また船山，布施らによって日本人緑内障患者においてH26Dの遺伝子変異も報告されている<sup>(2)</sup>。

■緑内障に関係するオプチニューリンの機能

オプチニューリンタンパク質は577アミノ酸から構成され，多くの細胞で発現している。オプチニューリンは複数のタンパク質と相互作用することが知られており，Rab8，ハンチントン，ミオシンVIなど，細胞内のゴルジ体から細胞膜外への分泌機能に関わっていると考えられる。細胞内でのオプチニューリンの欠損によって小胞体の分解が促されるとの報告がある(RD 2012, Bavaria, Germany)。E50Kが位置するタンパク質のN末端よりの部分はbZIP構造になっており，Rab8の結合部に近いことから，E50K変異によって，オプチニューリンとRab8との相互作用が障害されると考えた筆者らは，これを証明するために分子間相互作用やE50Kを高発現す

るトランスジェニックマウスを作製して，これを証明した<sup>(3)</sup>（図2）。

さらに，高眼圧の緑内障遺伝子ミオシリンとオプチニューリンは相互作用するとの報告があり，これらの緑内障タンパク質は同じパスウェイに関係することが示唆されている。全ゲノム相関解析によってアポリポタンパク質(ApoE) 遺伝子のプロモーター領域 (-219G)に発見された遺伝子多型は視神経乳頭の障害と強く相関しており，さらにApoE 遺伝子はModifier Geneとしてミオシリンの転写活性に作用して，高眼圧の開放隅角緑内障を発症させるとの報告もある。Modifier Geneとは他の遺伝子に影響力を持つ遺伝子であり<sup>(4)</sup>，同様な関係が

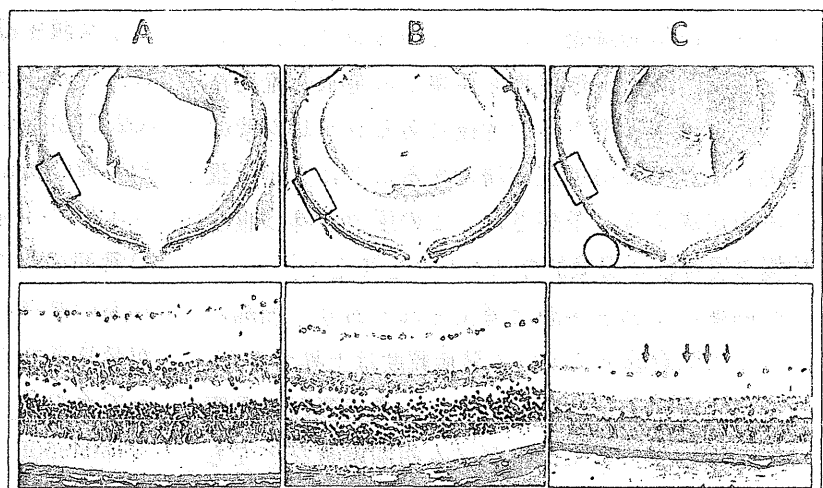


図2 オプチニューリンE50K変異体を発現するトランスジェニックマウスの眼球切片  
網膜の周辺域で視神経の委縮が観察された。A：正常マウス，B：野生型オプチニューリントランスジェニックマウス，C：E50K変異体オプチニューリントランスジェニックマウス<sup>(3)</sup> 周辺網膜の委縮が観察される。

TNF- $\alpha$ とオプチニューリンの遺伝子多型についても報告されている<sup>6)</sup>。

#### ■オプチニューリン変異体を発現する

##### 緑内障モデル動物の開発

緑内障研究においてモデル動物の存在はきわめて重要な存在である。モデル動物を使って隅角や視神経網膜における進行を経時的に観察することや薬効評価に利用できることが求められる。これまでも自然発症のイヌや隅角の外科的手術による霊長類モデル動物が報告されてきた。緑内障の原因遺伝子の解析には遺伝子改変に適するマウスが、広く使われているが、マウスとヒトでは眼球サイズが大きく異なり、神経乳頭周辺の血管構造が異なることや、篩状板が存在しないなどの違いがあり、その取り扱いや実験結果の解釈が難しい。マウスの系統によっては10から20 mmHgの眼圧差が存在することも知られている。緑内障遺伝子としてはオプチニューリンとミオシリン等の遺伝子改変マウスが作製され、緑内障の発症機序解明の研究に利用されている。

我々が作製したオプチニューリンE50K変異体を発現したマウスでは、正常眼圧が維持されたまま、生後1年で網膜神経節細胞死や視神経乳頭の陥凹が観察されている<sup>7)</sup>。視神経の障害は網膜周辺から徐々に中央へと進行することが観察されている。さらにグリア細胞の活性化による周辺神経細胞への影響や血流障害の可能性が示唆された。このマウスに対比されるのが、ミオシリンTyr437His変異を発現する眼圧上昇型のトランスジェニックマウスである。このマウスは正常マウスに比べて昼は2 mmHg、夜は4 mmHgの眼圧上昇が認められ、生後1年目には網膜神経節細胞数の20%が減少する<sup>7)</sup>。

#### ■おわりに

緑内障の病態機序に関する情報が限られる状況において、オプチニューリン遺伝子変異による正常眼圧緑内障の発症は世界中の眼科研究者を引き付けている。E50Kトランスジェニックマウスによっ

てオプチニューリンの変異体が網膜内のどの細胞にストレスとなっているか明らかになってきた。さらにオプチニューリンが関わる小胞顆粒の輸送について、どのような生体分子の分泌に関わっているのか明らかにされることによって、この生体分子が正常眼圧緑内障の薬としても開発される可能性もある。日本人には家族性の緑内障が多く存在することが知られており、次世代型DNAシーケンサーの登場により、これらの原因を明らかにする研究プロジェクトが日本で進行しており、その成果が期待されている。

#### 文 献

- 1) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1641-8.
- 2) Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 641-52.
- 3) Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295: 1077-9.
- 4) Chi Z-L, Akahori A, Obazawa M, et al. Overexpression of optineurin E50K disrupts Rab8 interaction and leads to a progressive retinal degeneration in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2605-15.
- 5) Copin B, Brézin AP, Valtot F, et al. Apolipoprotein E promoter singlenucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1575-81.
- 6) Funayama T, Ishikawa K, Ohtake Y, et al. Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in Japanese patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4359-67.
- 7) Senatorov VV, Malyukova I, Fariss R, et al. Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice. *J. Neurosci.* 2006; 26: 11903-14.

News(学術情報)

第43回日本心臓血管外科学会学術総会のお知らせ

開催日：2月25日(月)～27日(水)

代表者：小山 信彌(東邦大学教授)

会場：ホテルグランバシフィック LEDAIBA

事務局連絡先：東邦大学医学部外科学講座心臓血管外科

TEL：03-5763-6664 FAX：03-3765-6659

常設事務局URL：http://jscvs.umin.ac.jp/

開催案内URL：http://www.jscvs.jp/43/

# 三宅病研究の現状と展望

Miyake's disease

角田和繁

## Abstract

Miyake's disease (occult macular dystrophy: OMD) was first described by Miyake et al. to be a hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormalities. Patients with OMD are characterized by a progressive decrease of visual acuity with normal appearing fundus and normal fluorescein angiograms. The important signs of OMD are normal full-field electroretinograms (ERGs) but abnormal focal macular ERGs. In 2010, we found that dominant mutations in the *RP1L1* gene were responsible for OMD by a linkage analysis of two OMD families, and recently, the same mutations were known to cause OMD in non-Japanese patients. Here, we describe how this disorder has been discovered and the causative gene was found by Miyake's group, together with the detailed characteristics of OMD.

**Key words:** Miyake's disease, occult macular dystrophy, *RP1L1*

## はじめに

眼科疾患において、日本人がその発見および疾患概念の確立に大きく貢献した例が幾つか知られている。小口病は1907年に眼科医 小口忠太によって発見された先天性の停止性夜盲症であり<sup>1)</sup>、現在でも 'Oguchi's disease' という呼称が世界的に用いられている。また、網膜血管異常を発端として大動脈炎の病態が明らかになった 'Takayasu's arteritis'、およびメラノサイトに対する自己免疫疾患である 'Vogt-Koyanagi-Harada disease' などについても、それぞれ発見に関与した日本人眼科医である、高安右人、小柳美三、原田永之助の名前が用いられている。

1990年に網膜色素変性の原因遺伝子としてロドプシンが同定されて以来<sup>2)</sup>、多くの遺伝性網膜疾患についてその原因遺伝子が明らかとな

り、現在では若年性の網膜色素変性(レーベル先天黒内障)に対して遺伝子治療が行われるまでとなった。前述の小口病に関しても、1995年に原因遺伝子としてアレスチンが同定されたが<sup>3)</sup>、これは日本人患者から得られたDNAをもとに、ドイツの研究者の手によって成し得た研究成果であった。

三宅病、すなわちオカルト黄斑ジストロフィーとは、1989年に名古屋大学の三宅養三によって '眼底所見に異常のみられない家族性黄斑症' として初めて紹介された疾患である<sup>4,5)</sup>。その後、その疾患原因については長い間不明のままであったが、発見からほぼ20年を経過した2010年になって、本疾患の原因遺伝子として8番染色体短腕に *RP1L1* (*RP1-LIKE PROTEIN 1*) が特定された<sup>6)</sup>。この疾患は黄斑部局所網膜電図(ERG)の開発からそれによる疾患概念の確立、

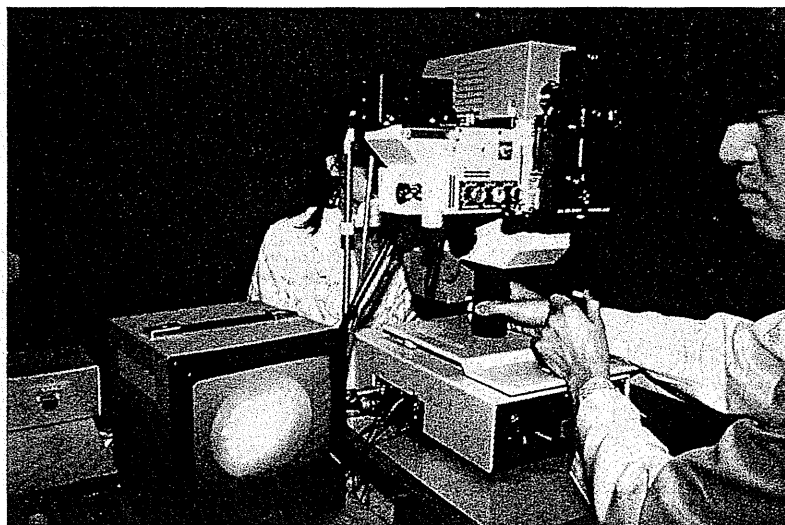


図1 名古屋大学で製作された黄斑部局所 ERG の 1 号機  
手前のモニターに赤外光による眼底像と刺激部位が映し出されている  
(写真提供は三宅養三教授のご厚意による)。

そして原因遺伝子の解明までをすべて日本国内の研究グループによって完結させた初めての眼科疾患であり、現在では‘三宅病(Miyake's disease)’という呼称が用いられるようになってきている<sup>7,8)</sup>。

本稿では、三宅病がどのようにして発見されたのか、また、その疾患の特徴および現在までの研究状況についてまとめてみた。

### 1. 三宅病が発見されるまで —黄斑部局所 ERG の開発—

三宅はボストンに留学中、Hirose らとともに黄斑部局所から ERG を記録する研究に従事していた。それまでも同様の試みは世界で行われていたが、臨床でルーチンに利用されるには至っていなかった<sup>9,10)</sup>。当時ボストンでは、細隙灯顕微鏡にレーザー光刺激を備え付けた装置を試作していたが、眼底を観察するための背景光が強くノイズも多く、結局実用化されなかった。三宅は名古屋大学に帰室後、キャノン社の協力を得て、赤外線眼底カメラの光路に光刺激(ハロゲン)と背景光(タングステン)を組み込み、網膜の局所刺激で ERG と視覚誘発電位(VEP)を同時記録する装置を試作した。眼底は赤外線モニターされるため、ボストンの装置と異なり被験者は検査中もまぶしくなく、安定した反

応が記録された(図1)。その後、更に改良を加えたうえで正常被験者や様々な黄斑部疾患の患者から膨大な数の黄斑部局所 ERG 記録が行われ、そのデータの信頼性が確かめられた<sup>11-16)</sup>。黄斑部局所 ERG の大きな特長は、網膜上の測定したい部位に刺激光を移動でき、刺激サイズも変えられること。また、a 波、b 波、OP 波、off 波など、全視野 ERG と同質の波形成分が得られ、各波形の変化によって疾患の病態を把握することができるということである。

当時三宅は外勤先の病院で原因不明の視力低下をきたしている 29 歳女性を診察していた。その患者は過去に複数の大学病院を含む多くの施設で、心因性視力障害、視神経疾患、中枢性疾患等々の診断を受けていた。全視野 ERG は既に正常であるとわかっていたが、患者と様々な話をするうえで、三宅は直感的に網膜疾患を疑ったという。その根拠は、彼女が黒板よりも特に白板に書かれた文字を読みにくいと訴えており、これは網膜疾患に多くみられる訴えであることと、彼女と接した雰囲気で心因性の可能性はないと感じられたことなどだという。三宅はその患者をすぐに名古屋大学に連れて行き、自身で黄斑部局所 ERG を記録したところ、黄斑部の反応が選択的に低下していることを発見した。これには三宅自身も大変驚き、その家族

を調べたところ常染色体優性遺伝と思われる疾患家系であることがわかった。これらの症例が‘hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality(眼底所見に異常のみられない家族性黄斑ジストロフィー)’として1989年にAmerican Journal of Ophthalmologyに発表された<sup>4)</sup>。その後、眼底所見が正常である(=異常が隠れている)ことから、オカルト(=目に見えない)黄斑ジストロフィーと命名された<sup>5)</sup>。この疾患を契機に三宅らは、原因不明の視力低下を訴える症例にできるだけ黄斑部局所ERG記録を行ったところ、この範疇に入る疾患が少なくないことを知った。他の既知の黄斑ジストロフィー(例えばスターガルト病, Best病等々)と比べても、少なくとも我が国では本疾患の頻度は少なくないとの印象をもたれたとのことである。

その後、Sutterらにより開発された多局所ERGが市販化され、1990年代半ば以降には国内でも多くの大学病院で採用されるようになっていった<sup>17)</sup>。それに伴い三宅病の報告も国内外で多数みられるようになった<sup>18-20)</sup>。

## 2. 三宅病の特徴的な症状と経過

黄斑部、特に中心窩の視細胞機能が局所的に低下するため、視力低下および中心比較暗点が主な症状である。問診の際に羞明を訴える患者も多いが、印象としては錐体ジストロフィーや杆体一色覚など錐体機能不全の患者が訴えるような強い羞明ではない。進行は非常にゆっくりであるため、自覚症状の出るかなり以前から黄斑部の機能低下は始まっていると考えられる。自覚症状を訴える時期は10歳頃～60歳前後までと非常に幅があり、両眼の視力が極めてゆっくりと低下していく。発症には男女による違いはなく、また屈折にも特に傾向はない。

両眼がほぼ同時に進行する例が多いが、自覚症状の出現や視力低下の進行が、左右眼で数年から10年近く異なるケースもある。ただし、自覚症状が片眼のみの患者でも、黄斑部におけるERGの振幅は既に両眼で低下している。

根本的な治療法はない。視力低下が進行すると当然識字困難となるが、ほとんどの患者は拡

大鏡などを用いることにより十分に日常の読み書きをこなしている。個人的な見解ではあるが、この疾患の場合、同一視力を有する他の網膜疾患の患者に比べて見え方の‘質’が良いという印象を受ける。また周辺視力は末期でも正常に保たれるため、歩行時にもそれほどの困難は生じない。

常染色体優性遺伝の疾患であるため、典型的な症例では両親のどちらかに同様の症状をもつ者がいる。ただし、後述するように孤発例の報告も多い。

以下に、典型例(28歳, 男性)の症状経過を示す。

[主訴] 両眼の霧視

[経過] 18歳時、左眼がぼやけていることに気づく。眼鏡店で眼科受診を勧められたが放置していた。

23歳時、大学病院を受診。矯正視力は右1.2, 左0.8。左眼視力不良の原因はわからないといわれた。

26歳時、右眼にも同様の見えにくさを自覚した。時に羞明を自覚する。

28歳時、次第に見えにくさが進行するため再び大学病院を受診。ERG, VEPなどの検査を行うも異常を指摘されなかった。その後東京医療センターを受診し、電気生理学的検査にて三宅病と診断された。更に遺伝子検査により*RP1L1*変異(p.Arg45Trp)が確認された。

[家族歴] 母に若い頃から同様の症状あり。父および2人の姉には症状なし。

[検査所見] 矯正視力:(電光表示の視力表) 右(0.7), 左(0.4)。(字ひとつ視力) 右(1.0), 左(0.6)。ハンフリー自動視野計: 中心10度の測定にて、比較暗点を認める。

眼底写真, 網膜自発蛍光, 光干渉断層計(OCT): (図2)。

全視野ERG, 多局所ERG, 黄斑部局所ERG: (図3)。

## 3. 三宅病の診断に必要な検査

### 1) 自覚的検査

矯正視力は、通常は運転免許の取得に問題の

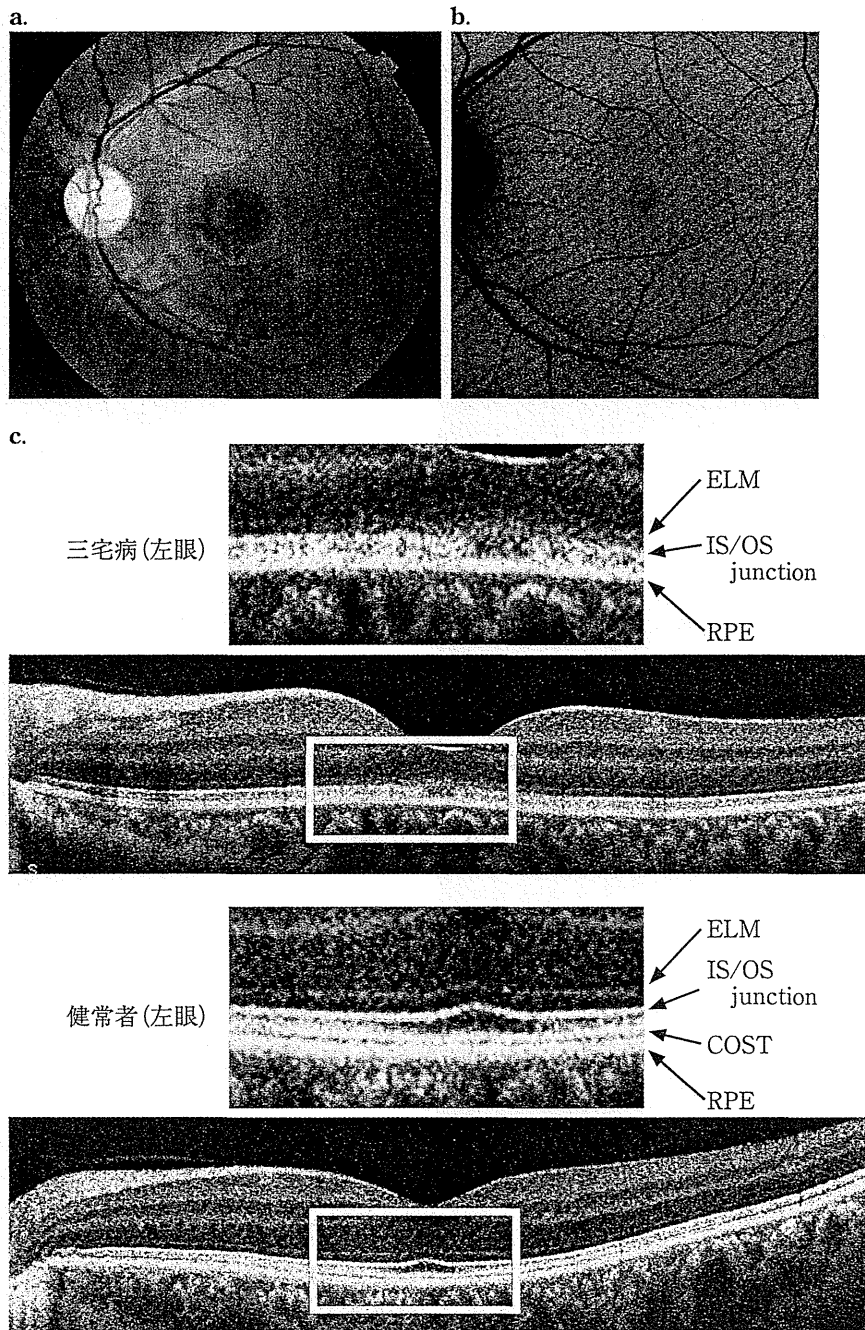


図2 典型例(28歳, 男性)の画像所見

眼底写真(a), 網膜自発蛍光(b)はいずれも正常。光干渉断層計(OCT)(c)では, 黄斑部における錐体視細胞外節先端部(cone outer segment tip: COST)ラインの消失, 視細胞内節外節接合部(photoreceptor inner segment/outer segment junction: IS/OS)ラインの不明瞭化がみられる。

生じる0.7未満に低下してから受診するケースが多いが, 初期には1.2と良好なケースもある。視力障害は徐々に進行し, 最終的に0.1-0.2程度まで低下することがある。ただし他の黄斑ジストロフィーと異なり網膜色素上皮の萎縮をき

たすことがないため, 最終視力が0.1を下回るケースはない(図4)。80歳の時点でも1.0の視力を維持している患者もおり, 進行には大きな個体差がある。

羞明を伴うケースでは, 電光掲示板を使った



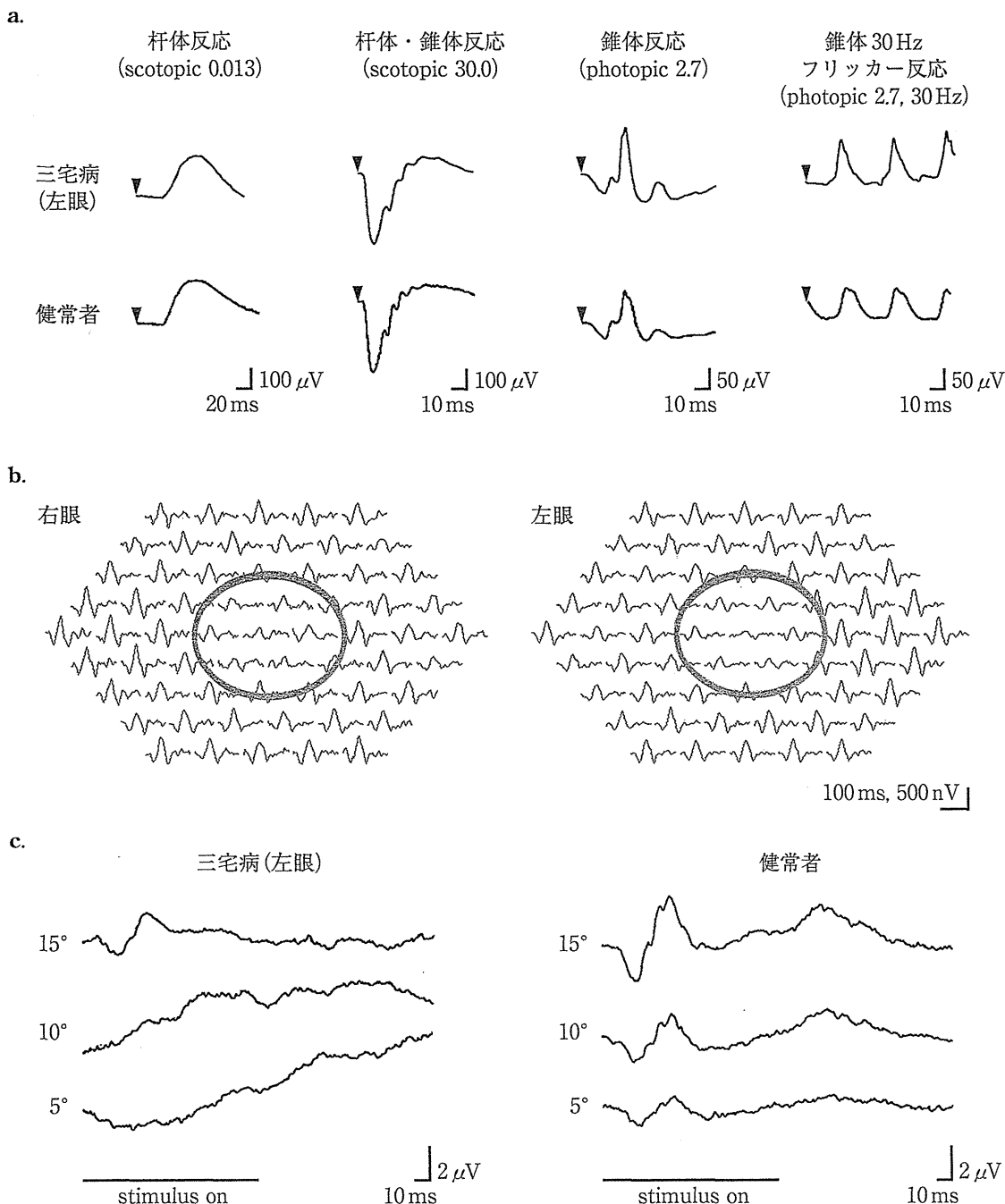


図3 図2と同一患者の電気生理学的検査所見

全視野 ERG(a)では、桿体系、錐体系ともに正常反応を示している。多局所 ERG(b)では黄斑部における振幅低下がみられる(丸で囲まれた部分)。黄斑部局所 ERG(c)では5度、10度、15度の刺激に対する応答がいずれも減弱している。

通常の視力検査と、手持ちの‘字ひとつ視力’による検査で大きく差が出る場合がある。前項に症例提示した患者も同様のケースである。このような患者では、単に視力表の背景光を消したり検査室の照明を暗くしたりするだけで、視力が数段階上がる場合がある。

視野検査では中心比較暗点が検出される。ただしゴールドマン動的視野計では、進行例を除いて異常を検出できないことも多い。更にハンフリー自動視野計を用いた場合でも、‘中心30-2’のプログラムでは中心比較暗点が明瞭に検出できず、‘中心10-2’でようやく暗点が検

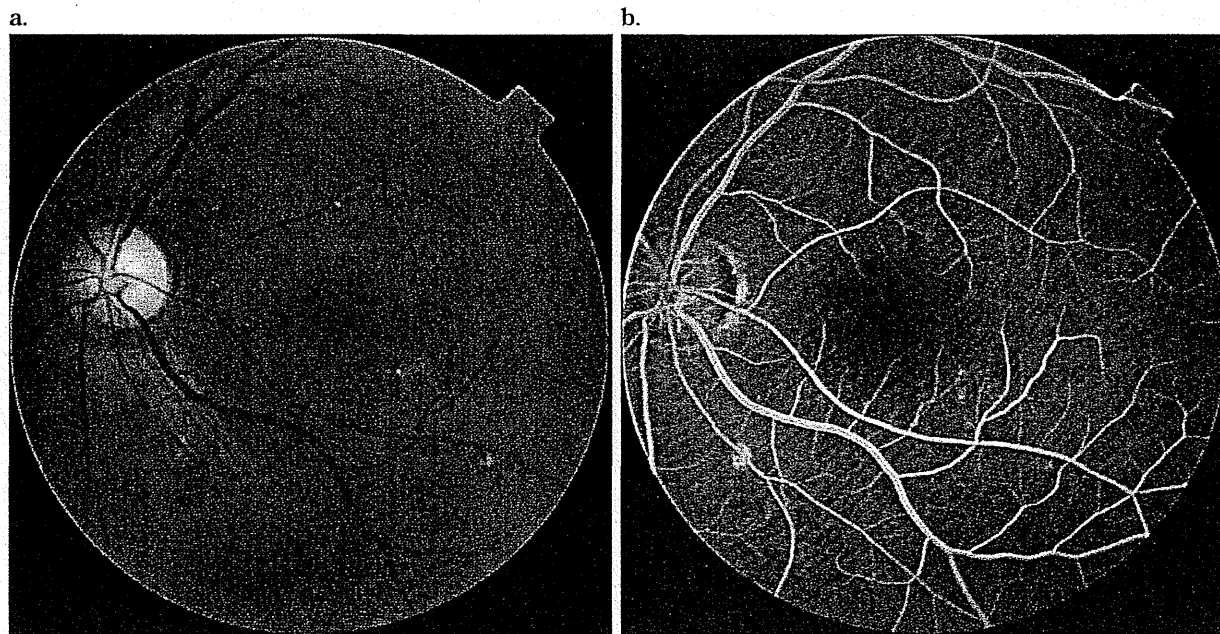


図4 三宅病患者(80歳, 男性, *RP11* p.Arg45Trp heterozygous)の眼底(a)およびフルオレセイン眼底造影(b)

矯正視力は両眼とも0.2. 発症後60年以上経過しているが, 眼底黄斑部に異常所見はみられない.

出される例も多い. 三宅病の進行をフォローするには, 中心10度の視野と‘中心窩閾値’を参考にするのが望ましい. なお, 黄斑部以外の周辺視野は進行例でも正常に保たれている.

## 2) 他覚的検査

検眼鏡の所見, フルオレセイン蛍光眼底造影, インドシアニングリーン蛍光眼底造影ともにすべて正常である. 若年者では, 中心窩反射も明瞭に認められる(図2-a). 高齢に至っても網膜色素上皮の変性が現れることはない. 経過中に黄斑部の変性が出現した場合には, 三宅病の診断から除外される.

全視野ERGでは, 杆体系, 錐体系反応ともに正常に記録されるが, 黄斑部局所ERGあるいは多局所ERGで黄斑部の反応が減弱しており, これが三宅病の確定診断となる(図3). 中心窩のごく狭い領域の機能が残存している場合は視力が正常なこともあるが, その場合でも黄斑部局所ERGや多局所ERGでは明らかな異常が検出される.

検眼鏡の所見は正常であるが, スペクトラルドメイン光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)で後極部を観察すると, 比較的早

い時期から網膜外層構造に異常をきたしていることがわかる<sup>28)</sup>. 初期の変化は, 黄斑部における錐体視細胞外節先端部(cone outer segment tip: COST)ラインの消失, 視細胞内節外節接合部(photoreceptor inner segment/outer segment junction: IS/OS)ラインの不明瞭化などである(図2-c). OCTの所見は発症から長期間経過するにつれて次第に変化していく. すなわち, 初期には中心窩のCOSTラインの消失およびIS/OSラインの境界不明瞭化(厚く, 膨潤したように見える)がみられるが, 中心窩網膜厚はほぼ正常である. 更に長期間経過すると, 中心窩でIS/OSラインの分断がみられるようになり, 外顆粒層は菲薄化していく. 正常視野領域に相当する黄斑部以外の視細胞構造は長期間経過しても正常であることが多いが, 一部の症例ではIS/OSラインの不明瞭化がみられることもある. これらの形態変化は, *RP11* 変異をもつ三宅病に共通にみられる所見である.

網膜自発蛍光は正常の場合が多いが(図2-b), 時に非特異的なごく弱い過蛍光が中心窩付近にみられることもある<sup>25)</sup>. ただし, パターンジストロフィー, 錐体・杆体ジストロフィー,

スターガルト病に特徴的な強い過蛍光や低蛍光の所見, リング状の異常所見などはみられないため, 鑑別は容易である。

#### 4. 三宅病と鑑別すべき疾患

眼底所見および全視野ERGが正常であるため, 多くの患者が原因不明の視神経疾患, あるいは心因性視力障害などと診断されている。また比較的多いのが, 白内障として眼内レンズ挿入術を施行されたあとに視力が改善せず, 精査を依頼されて見つかるケースである。いずれの場合も, 黄斑部のERGが局所的に低下していることさえ証明できれば診断は容易である。頭部CTやMRIを用いる必要もない。

なかなか正確な診断にたどり着かない一つの原因は, ひとたび視神経疾患や心因性視力障害を疑われてしまうと, その後に網膜専門医を受診する機会を失ってしまうことにあるようだ。網膜専門医以外にとって, 多局所ERGや黄斑部局所ERGを施行するのはやや敷居が高いのかもしれない。ただし前述のように, スペクトラルドメインOCTを用いると黄斑部の異常を簡単にスクリーニングできるので, 今後はより早く三宅病の診断に近づけるケースが増えていくことが期待される。

後述するが, 孤発例の中には経過観察中に網膜色素上皮変性をきたす症例がまれにみられ, これは三宅病とは異なる黄斑症と考えられる。このような症例の場合, 網膜自発蛍光を用いると網膜色素上皮の異常を早期にとらえることができる。

#### 5. 三宅病の原因遺伝子

2010年に東京医療センターの研究チームを中心とした研究グループにより, 優性遺伝タイプのオカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子として8番短腕に位置する*RP11*が同定された(図5)<sup>6)</sup>。これは国内の大家系における連鎖解析によって明らかにされたものである。これまでに45番目のアルギニンをトリプトファン(p.Arg45Trp), および960番目のトリプトファンをアルギニン(p.Trp960Arg)に置き換える2

つのミスセンス変異が見ついている。なお, 家系内には自覚症状がなく両眼の矯正視力が1.2という発症者も含まれており, 連鎖解析にあたっては罹患者, 非罹患者の鑑別が大変重要となった。このため調査にあたっては, 症状のない家族も含めて全例で局所ERGおよびスペクトラルドメインOCTを施行し, かつ30歳以下の家族は正常サンプルに含めないなどの工夫を行った。

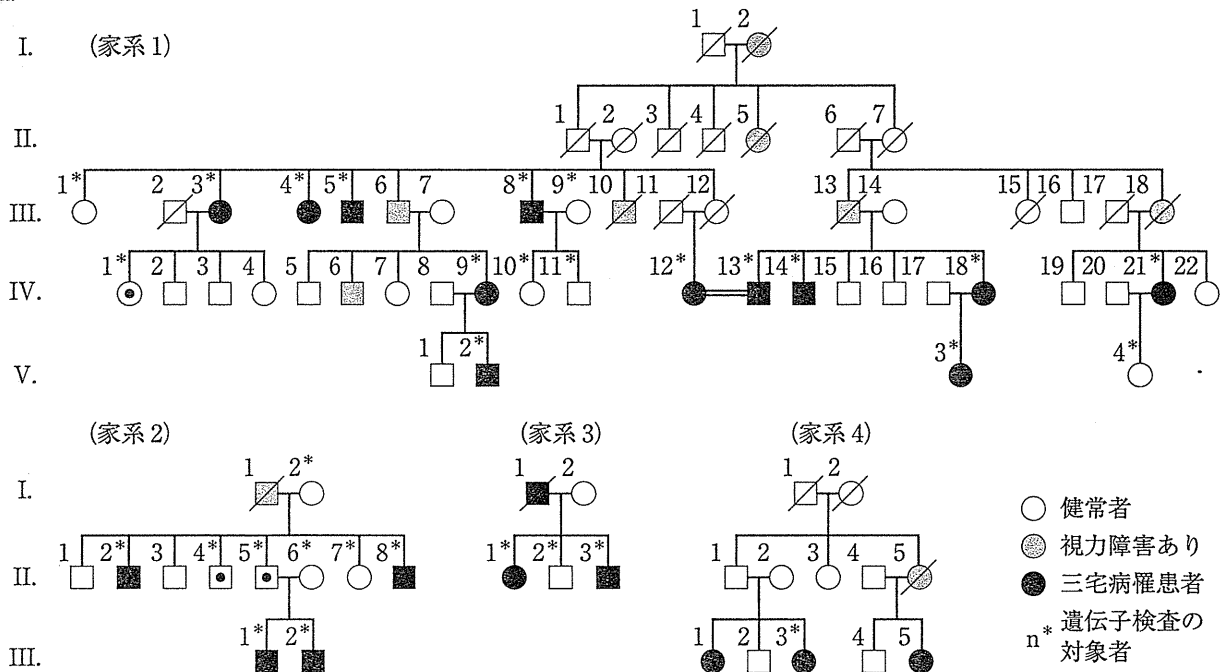
ヒトにおける*RP11*の機能はまだよく明らかにされていない。これまでの研究では, 霊長類では錐体および杆体視細胞の特に内節に発現しており, 視細胞内節・外節の構造維持, 細胞内輸送に大きな役割を果たしていると考えられている<sup>29,30)</sup>。

#### 6. 孤発例の三宅病について

三宅らが1989年に最初に報告した症例は常染色体優性遺伝の家系であったが, その後は孤発例の報告も時折みられるようになってきている。もともとオカルト黄斑ジストロフィーという病名は, ‘眼底所見が正常で, 全視野ERGが正常かつ黄斑部局所ERGが異常であるジストロフィー’という病態を指していた。このため, 一見同じ臨床検査所見を呈していても異なる原因の疾患が幾つか含まれている可能性がある。これまでの研究により, 優性遺伝型の三宅病が*RP11*変異(p.Arg45Trp, p.Trp960Argあるいはp.Ser1199Cys)による視細胞異常を原因とすることが明らかになった。*RP11*遺伝子の異常を原因とする患者のOCT所見は, 前述のように非常に特徴的な中心窩の視細胞異常を示している。一方*RP11*遺伝子に異常をもたない症例の多くについてOCT所見を観察すると, 視細胞外節の萎縮が短期間で進行していたり, 視細胞内節が比較的正常に保たれているなど, *RP11*変異の症例とは明らかに病態が異なると思われるケースが含まれている<sup>28)</sup>。これらの疾患は, 自覚的症状や電気生理学的な病態は同一でも, その疾患原因は全く別のところにあると考えられる。

現在のところ, 三宅病とは‘両眼にゆっくり

a.



b.

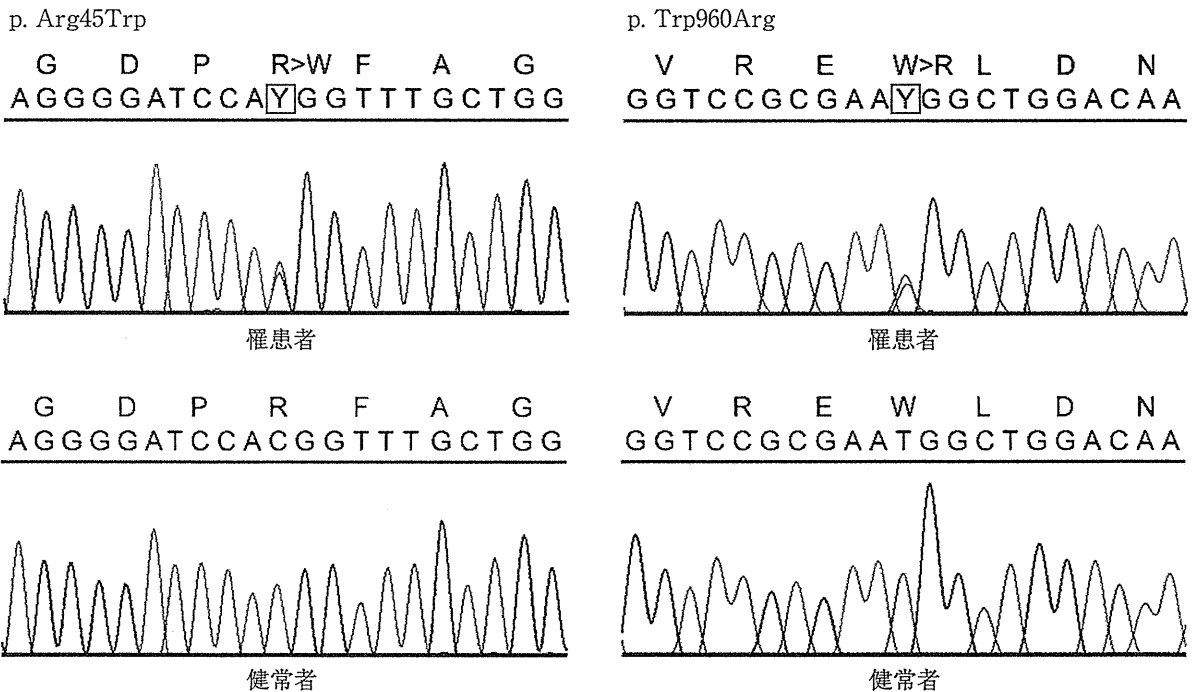


図5 三宅病の家系と *RP1L1* 変異(文献<sup>9</sup>より改変)

a. 遺伝子異常のみられた三宅病家系. 罹患者のすべてに *RP1L1* の変異が認められた. b. 上記家系でみられた2種類のミスセンス変異.

と進行する黄斑部に限局した視細胞障害で、血管や網膜色素上皮に異常のみられないものと定義される。この疾患の病態には *RP1L1* 以外にも複数の原因(例えば劣性遺伝によるもの)が

関与していると考えられ、今後の研究成果が待たれるところである。