

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
分担研究報告書

乳幼児期の視覚難病の遺伝学的検査に関する研究

研究分担者 堀田 喜裕 国立大学法人浜松医科大学眼科学講座・教授

研究要旨：レーベル先天性黒内障及び早発型重症網膜ジストロフィの患児に網羅的な遺伝学的検査を行った。*RPGRIP1* 遺伝子変異を 4 家系 5 例に認め、これまでの報告と合わせて、エクソン 18 の 1,339bp の欠失は日本人に多いと考えられた。

A. 研究目的

レーベル先天性黒内障（LCA）や早発型重症網膜ジストロフィー（EOSRD）は、最も重篤な遺伝性網膜ジストロフィーであるが、治療法のない難病である。LCAとEOSRDの原因究明を試みた。

B. 研究方法

臨床的にLCAもしくはEOSRDが疑われる患者29人に対して全エクソーム配列決定（WES）と全ゲノム配列決定（WGS）を実施し、*RPGRIP1* の対立遺伝子に病的バリエーションを有する患者の眼科所見を調べた。

（倫理面への配慮）当該研究に関する遺伝子及び末梢血の収集にあたり、浜松医科大学、国立成育医療研究センター、東京慈恵医科大学、産業医科大学の臨床研究倫理委員会の承認を受けている。末梢血は、同意を得た患者または保護者より提供を受けた。採血前に倫理委員会に提出している通り、研究について詳しく説明し、インフォームドコンセントを書面で得られたものを対象とした。本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）及び、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省）を遵守して行った。

C. 研究結果

以前に報告された 5 例に加えて、WGS を使用して複合ヘテロ接合型 *RPGRIP1* 変異を持つ 4 家系 5 例を特定した。

D. 考察

5 人の患者は、フレームシフト変異、Alu挿入、微小欠失を含むヌル変異体を持っていた。以前に報告されたエクソン 18 の1,339bpの欠失は4 家系5例で見つかり、これまでの報告とあわせて、この欠失は日本人に比較的多い病的なバリエーションと考えられた(対立遺伝子頻度:0.002)。エクソン 1 に関わる微小欠失は 4 件で検出された。*RPGRIP1*変異を持つ患者では、視力は光覚から0.2まで低いままであり、年齢との相関は見られなかった。光干渉断層撮影画像では、エリプソイドゾーン（Ellipsoid zone : EZ）の長さは、障害のない1 例を除くすべてのケースで年齢とともに減少した。網膜構造はすべての症例で比較的保たれていた。しかし、兄弟間で視機能に大きな違いがある症例や、まだかすかなEZが残っている56歳の患者もいた。

E. 結論

遺伝子の構造異常は日本人患者における *RPGRIP1* 関連網膜ジストロフィの重要な遺伝的原因である可能性がありWGSはそれらの検出に有用であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Torii K, Nishina S, Morikawa H, The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of *RPGRIP1*- Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients. Int J Mol Sci. 2023 Sep 5;24(18):13678

2. 学会発表

鳥居薫子他：レーバー先天盲および早期発症網膜ジストロフィに対する全ゲノム解析. 第127回日本眼科学会総会，東京，2023.