



The structural abnormalities are deeply involved in the cause of R PGRI1-related retinal dystrophy in Japanese patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-02-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鳥居, 薫子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000345

博士（医学）鳥居 薫子

論文題目

The structural abnormalities are deeply involved in the cause of *RPGRIP1*-related retinal dystrophy in Japanese patients

（日本人における *RPGRIP1* 関連網膜ジストロフィの原因には構造異常が深く関わっている）

論文の内容の要旨

[はじめに]

レーベル先天黒内障（LCA）は生後まもなくからの眼球振盪、追視の欠如、網膜電図の消失または高度減弱を特徴とする高度な視機能障害を呈する最重症の遺伝性網膜ジストロフィである。25 の原因遺伝子が報告されており、*RPGRIP1* 遺伝子関連 LCA は 5~6% を占めるとされる。*RPGRIP1* バリエントは常染色体潜性遺伝形式で LCA や網膜色素変性、錐体杆体ジストロフィ、色素性傍静脈網脈絡膜萎縮の原因となることが報告されている。

全ゲノム解析（WGS）では全エクソーム解析（WES）において検出が困難な構造異常、トランスポゾン挿入、深部イントロンバリエントなどが検出可能となる。我々は臨床的に LCA が疑われた症例に WGS を行い、両アレル性 *RPGRIP1* バリエントが検出された症例の臨床所見を検討した。

[患者ならびに方法]

臨床的に LCA が疑われた精神運動発達遅滞以外の全身性疾患を伴わない 28 家系 29 例に対し WES を行った。12 例において WES で原因遺伝子を同定し、未同定の 14 例のうち同胞例の 1 例と検体不足 2 例を除いた 11 例に対し WGS を行った。*RPGRIP1* 遺伝子に両アレル性病的バリエントが検出された 4 家系 5 例に以前報告した 3 家系 5 例を加えた 7 家系 10 例に対し、矯正視力検査、屈折検査、動的視野検査、網膜電図検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、眼底写真、眼底自発蛍光、光干渉断層計（OCT）により眼科的所見を収集し、矯正視力と OCT 所見については Spearman の順位相関係数による統計解析を行い年齢との相関を検討した。

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会（承認番号: 14-040）及び国立成育医療研究センター（承認番号: 518）、東京慈恵会医科大学（承認番号: 24-232 6997）における各倫理審査委員会の承認を受け実施した。

[結果]

WES による病的バリエント未同定の 11 家系に対する WGS にて、4 家系 5 例において両アレル性病的 *RPGRIP1* バリエントを同定した。そのうち 2 家系では WES で片側アレルに *RPGRIP1* の切断型バリエントが検出されていた。WGS により 3 家系 4 例において *RPGRIP1* 遺伝子のエクソン 1 を含む 1~3 エクソンの

欠失、2家系3例においてエクソン18の欠失、1家系1例で *Alu* 配列の挿入が検出された。

次に切断点の確認を行った。*RPGRIP1* 遺伝子エクソン18を含む欠失は以前に報告した1例でも検出されていたが、4例いずれも同一の1339塩基対の欠失であった。この欠失は国際データベースである gnomAD SV v2.1 には存在しないものの日本人一般集団のデータベース JSV1 や 8.3KJPN ではアレル頻度 0.002 と比較的高頻度に認められた。エクソン1に関する欠失の切断点はそれぞれ異なるが、いずれも *Alu* 配列に位置しエクソン1の近傍で *Alu* を介した相同組み換えが起りやすいことを示唆した。まとめると、先行研究を含めたこれまでの解析で5家系6例において *RPGRIP1* 遺伝子にエクソン欠失や *Alu* 挿入などの構造異常が検出された。

これまでに我々が同定した両アレル性 *RPGRIP1* バリエーションをもつ10例の初診時年齢は3か月から50歳、最終受診時の年齢は10歳から56歳であった。最終受診時の最大矯正視力は光覚弁から0.2であった。12歳頃まで若干の視力発達がみられた例もあったが、視力は低いままで年齢との相関はなかった。網膜電図の錐体反応は全例において初診時から消失していたが、杆体反応は初診時には4例で記録可能で、うち3例ではのちに消失した。OCTでは ellipsoid zone (EZ) の長さは1例を除いて年齢とともに減少したが、網膜構造は全例において比較的保たれていた。

[考察]

本研究ではWGSを用いて3家系4症例で4つのコピー数異常(CNV)を同定した。WESデータを用いたターゲットCNV解析を用いて後ろ向きにこれらの検出を試みたところ一部の検出に限られ、WGSがより構造異常の検出に優れるという評価を支持する結果であった。本研究と同様にWGSで *RPGRIP1* にノンコーディングバリエーションを検出した報告は複数認められ、ノンコーディングバリエーションが *RPGRIP1* 関連ジストロフィに大きく関与している可能性が示唆される。

これまでの報告でLCAの原因遺伝子の頻度は民族的背景により異なることが示されている。*cep290* 関連LCAは欧州で高頻度に認められるが中国系患者を対象とした大規模研究での頻度はそれほど高くなく、対照的に *RPGRIP1* 関連LCAは欧州より中国で多く検出されている。我々の先行研究でも *RPGRIP1* バリエーションは34家系中3家系に検出されており、日本人LCAにおいて主要な原因遺伝子のひとつと考えられる。

本研究において *RPGRIP1* 関連網膜ジストロフィ症例では錐体機能が優位に障害され、OCTではEZ長や網膜厚は徐々に減少する傾向にあるものの構造は比較的保たれ、視力は低いものの維持されることが確認され、既報と同様であった。この特徴は遺伝子治療の対象として有望と考えられた。

[結論]

WGSは構造異常の検出に有用であり、本研究において重要な役割を果たした。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る。