

The structural abnormalities are deeply involved in the cause of RPGRIP1-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

論文審査の結果の要旨

レーベル先天黒内障 (Leber Congenital Amaurosis: LCA) は生後まもなくからの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。本研究は、臨床的に LCA が疑われた症例に全ゲノム解析 (Whole Genome Sequencing: 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する事を目的とした。本研究は、本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。

臨床的に LCA が疑われた 28 家系 29 例に対し、全エクソーム解析 (Whole-Exome Sequencing: WES) を行った後、WES により原因遺伝子を同定されたなどの例を除いた 11 例に対し WGS を行った。WGS により *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 例に既報の 3 家系 5 例を加えた 7 家系 10 例を対象として矯正視力検査、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) による眼科的所見などを収集し、*RPGRIP1* 遺伝子異常と臨床所見との関係について検討を行った。WGS により先行研究を含めた解析で 5 家系 6 例において *RPGRIP1* 遺伝子にエクソン 1 を含む 1~3 エクソンの欠失、エクソン 18 の欠失や *Alu* 挿入などの構造異常が検出された。両アレル性 *RPGRIP1* バリエント 10 例の初診時年齢は 3 か月から 50 歳であった。全例の視力は低いままで年齢との相関はなく、OCT では ellipsoid zone 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保たれていた。

審査委員会では、本研究が、LCA の原因遺伝子である *RPGRIP1* 遺伝子の新たな構造異常を明らかにするとともに、網膜の構造異常に関係がある可能性を示したという点を高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	前川	裕一郎		
	副査	北川	雅敏	副査	岩泉 守哉