



Mutation analysis of the USH2A gene in Japanese patients with non-syndromic autosomal recessive retinitis pigmentosa

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-04-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 趙, 洋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2700

博士(医学) 趙 洋

論文題目

Mutation analysis of the *USH2A* gene in Japanese patients with non-syndromic autosomal recessive retinitis pigmentosa

(非症候群性の常染色体劣性網膜色素変性の日本人患者における *USH2A* 遺伝子の変異解析)

[はじめに]

網膜色素変性(Retinitis Pigmentosa, RP)は、視細胞と網膜色素上皮の機能をびまん性に障害する遺伝性、進行性の疾患である。RPの頻度は、4000~8000人に1人と言われ、夜盲が初期症状のことが多く、進行すると求心性に視野が狭窄し、最終的に失明に至ることが多い眼科領域で最も重篤な疾患である。RPは、常染色体優性(autosomal dominant, ad)遺伝、常染色体劣性(autosomal recessive, ar)遺伝、X連鎖性遺伝形式が知られ、これまでに56個の原因遺伝子が同定され、遺伝的異質性が知られている。またRPは、Usher症候群や、Bardet-Biedl症候群といった症候群の1所見としても知られており、症候群性のRPの原因遺伝子も明らかにされはじめています。RPに対する有効な治療法の開発のためには、遺伝子レベルでの病因解明が重要である。本研究は、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、名古屋大学、浜松医科大学の4施設を受診したarRP患者を対象とした。*USH2A*(Usher syndrome 2A)遺伝子の変異解析を行い、日本人arRP患者における*USH2A*遺伝子変異の頻度を検討し、日本人における*USH2A*遺伝子の変異と臨床像の対応関係についての基礎データを創出することを試みた。

[患者ならびに方法]

研究に参加した4施設の眼科外来で詳細な問診と眼科的検査により確定診断された100人のarRP患者の内、*EYS*(Eyes Shut Homolog)遺伝子に原因変異を同定できた18人 (Hosono et al, 2012, PLoS ONE)を除いた82人を検討の対象とした。各施設の倫理規定に基づき、遺伝子検査について十分な説明を行い、インフォームドコンセントが得られた上記患者の末梢血よりDNAを抽出し、*USH2A*遺伝子の全72エキソンをPCRダイレクトシーケンス法にて解析した。変異が疑われる塩基置換に対しては、200名の正常コントロールで検討し、dbSNPデータベース、1000ゲノムデータベースと比較し、さらに、SIFT、PolyPhen2、PMut、SNAP、Align-GVGDの5種類の*in silico*解析を行った。今回*USH2A*遺伝子に異常が疑われる変異を検出したRP患者と、既報の*USH2A*異常によるUsher症候群の13名の患者(Nakanishi et al, 2009, Clin Genet, 2011, J Hum Genet)に対して、既報の残存視野の解析方法(Suto et al, 2013, Ophthalmic Genet)を用いて比較検討した。また、変異を同定できた患者で、承諾の得られた者に対して聴力検査を行った。

[結果]

USH2A 遺伝子の変異解析の結果、82人の日本人arRP患者において4人の患者から5種類(c.685G>C (p.G229R), c.3595_3597delGAA (p.E1199del), c.2776C>T (p.R926C), c.8559-2A>G, c.468-14G>A)の疾患原因変異を同定した。4人中1人は片側アレルの原因変異のみを同定で

きた。また、上記4人の患者以外の3人から3種のミスセンス変異(c.7037A>G (p.H2346R), c.7156G>T (p.V2386F), c.14243C>T (p.S4748F))を同定した。今回同定した8種類の変異の内、c.8559-2A>Gとc.468-14G>A以外の6種類は新規変異であった。今回検討した82人の患者には、疾患とは関係がないと考えられる77の塩基置換を認め、このうち7種は新規の塩基置換であった。

両アレルとも原因変異を同定できたのは3人であった。RP7Hは38歳男性で孤発例。分離解析の結果、pE1199delは正常父親由来、p.G229Rは正常母親由来であり、健常者である兄はどちらの変異も認めなかった。聴覚検査で異常を認めない。RP10Hは61歳女性で孤発例。RP7Hと同じp.G229Rと、別のミスセンス変異p.R926Cを認める。聴力障害の既往はない。RP15Hは61歳男性、孤発例だが両親は近親結婚である。この患者は、c.8559-2A>Gをホモ接合体で認め、日常会話に問題はないが、聴力検査で異常を認めた。この2例に、USH2A遺伝子異常によるUsher症候群の13人を加えて臨床像を検討した。症例によって経過にはばらつきはあるが、EYS遺伝子異常によるRPと同様に、USH2A遺伝子異常によるRPは30歳代から視機能が低下し、50歳を超えると視野は高度に障害される。

[考察]

日本人のRPにおいて、USH2A遺伝子異常の占める割合は、確実例では4%、可能性のあるものも含めると7%であり、EYS遺伝子異常の占める割合(確実例では18%、可能性のあるものも含めると26%)より明らかに少なかった。非症候群性のRPにおけるUSH2A遺伝子を検討した報告は少ないが、欧米ではUSH2A遺伝子異常はarRPの最も主要な原因遺伝子と考えられている。欧米で頻度が高く、日本人に低い理由として、欧米に多い2299delGと、p.C759Fという高頻度変異を日本人には認めないことがひとつの理由と考える。

RP7Hは、USH2A遺伝子のpE1199delと、p.G229Rを認めるが、聴覚検査で異常を認めなかった。このことは、USH2A遺伝子異常における聴力障害に幅があることを示唆している。USH2A遺伝子異常によるRPは、EYS遺伝子異常によるRPと臨床像にはっきりした差を認めなかったが、どちらも10歳代までは視機能は比較的保たれており、求心性視野狭窄の進行により、50歳を超えると日常生活にも大きな支障をきたす。今後、さらに症例を増やして検討したい。

[結論]

わが国初のUSH2A遺伝子異常によると考えられる非症候群性のRPを報告した。日本人のarRPに占めるUSH2A遺伝子異常は、EYS遺伝子異常に比べて少なく、欧米の報告と大きく異なっていた。