



Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the EYS gene

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 須藤, 希実子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2778

博士(医学) 須藤 希実子

論文題目

Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the *EYS* gene
(*EYS* 遺伝子異常による血族関係のない 10 人の日本人の網膜色素変性の臨床像)

論文の内容の要旨

[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 は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 55 個の原因遺伝子と 8 か所の座位が報告されている。arRP の原因遺伝子である *EYS* (Eyes shut homolog) 遺伝子は、ゲノムサイズが 2Mb で、眼に特異的に発現している既知の遺伝子の中で最も大きい遺伝子である。ショウジョウバエの視細胞の形態形成に必須であるが、ヒトでの詳しい働きは不明である。最近、100 人の日本人 RP に対して *EYS* 遺伝子の変異解析が行われ、確実例だけでも日本人 arRP の約 2 割を *EYS* 遺伝子異常が占めていることが明らかとなった。今回我々は日本の RP の主要な原因と考えられる *EYS* 遺伝子異常の臨床像を明らかにすることを試みた。

[患者ならびに方法]

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 施設で IRB に申請して承認を得た。この研究はヘルシンキ宣言に従って行われ、書面でのインフォームドコンセントを全ての患者から得た。出身地は東京から大阪まで種々の地域の出身であった。既報の 9 症例と、1 症例(症例 RP115N)を加えた 10 症例を対象とした。症例 RP115N は、末梢血より DNA を抽出し、*EYS* 遺伝子の全 44 エクソンを PCR ダイレクトシーケンス法にて解析した。対象の 10 症例は c.4957_4958insA のホモ接合体 4 人と、c.8868C>A ホモ接合体 1 人と、エクソン 32 の欠失のホモ接合体 1 人と、複合ヘテロ接合体 4 人である。方法は視力検査、視野検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を行い、一部の症例では OCT(Optical Coherence Tomography)検査や、網膜電図を記録した。視野は Goldmann 視野計の V-4e で、正常視野面積を 100%として比較した。視野は、ソフトウェア ImageJ を用いて面積を計算した。

また、症例 RP21H はエクソン 32 の欠失のホモ接合体(p.D2142_S2191delinsG)であるが、正確な欠失断点を決定するために新たにイントロン 31 と 32 の間にプライマーを設計し、PCR ダイレクトシーケンス法にて解析した。

[結果]

患者の初診時年齢は 14~37 歳(平均年齢 31 歳)であった。10 人全て夜盲を訴えたが、その発症は幼年期~50 歳(平均年齢 17 歳)であった。多くの患者は 30 歳まで比較的良好的な視力を保ち 40~50 歳代に急に視力が低下した。エクソン 32 の欠失患者(症例 RP21H)は、両眼とも視力が光覚弁と最も重症だった。症例 RP21H の欠失断点

の解析を行った結果、両アレルとも 12,197 塩基が欠失していることが分かった。症例 RP115N は、c.4957_4958insA のホモ接合体を認めた。症例 RP115N を含めた 4 人の c.4957_4958insA のホモ接合体の患者の視力の経過は、他の変異に比べてばらつきが少なかった。視野は多くの症例で左右眼とも対称的に狭窄し、年齢とともに悪化した。他の症例と異なり、症例 RP44K の左眼は 34 歳で中心視野が欠損し、視力は指数弁であった。20 眼中、8 眼は正視、3 眼は遠視で 9 眼は近視であったが、大きな屈折異常は認めなかった。白内障は 10 人中 7 人に認められ、4 人 7 眼で手術を施行されていた。眼底は、年齢とともに増加する骨小体様変化と狭小化した網膜血管を認め、視神経は比較的よく保たれていた。1 人に嚢胞様黄斑浮腫を認めた。3 人の患者の OCT 検査では、網膜が著明に菲薄化していた。このうち 2 人の視細胞内節外節接合部 (IS/OS ライン) は、中心窩で完全に消失または不鮮明であったが、両眼とも光覚弁の症例 RP21H では、IS/OS ラインを含む中心窩の構造が保たれていた。網膜電図は 3 人の患者で行われ、重症な杆体錐体機能障害の所見を示した。

[考察]

EYS 遺伝子異常による他国の RP 患者の臨床像は比較的よく似ており、20 代までは無症状で、その後急速な視機能低下を認める。*CERKL* 変異をもつ RP 患者と異なり羞明を訴えることは少なく、*DHDDS* 変異をもつ患者と比べると視野は比較的良い。今回の症例の屈折異常は過去の報告と同様、多くは正視か軽い近視であった。*EYS* 遺伝子異常による、後極に及ぶ網膜萎縮のある RP や、区画性の RP が過去に報告されているが、今回検討した症例には認めなかった。症例数が少ないので、今後さらに症例を増やして検討が必要と考える。今回検討した 10 人の患者全てが 20 歳代までほぼ正常な視機能を有していたことから、日本人に多い *EYS* 遺伝子異常による RP は、変性を遅らせることが出来れば失明を防ぐことが出来る可能性があると考え。

[結論]

さらに多数の症例の検討が必要であるが、*EYS* 遺伝子異常による今回検討した RP は、30 代まで比較的良好な後極部の視機能を保ち、よく似た臨床像であった。4 人の c.4957_4958insA のホモ接合体の患者の視力の経過は、他の変異に比べてばらつきが少なかった。