

# Visual outcomes in Japanese patients with retinitis pigmentosa and Usher syndrome caused by USH2A mutations

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-03-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 永瀬, 康規 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3228">http://hdl.handle.net/10271/3228</a>

博士（医学） 永瀬 康規

論文題目

Visual outcomes in Japanese patients with retinitis pigmentosa and Usher syndrome caused by *USH2A* mutations

（*USH2A* 遺伝子変異による網膜色素変性とアッシャー症候群の日本人患者における視機能評価）

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、杆体・錐体の視細胞のうち杆体が優位に障害される杆体錐体ジストロフィの特徴をもつ。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。遺伝形式は常染色体優性(autosomal dominant, ad)、常染色体劣性(autosomal recessive, ar)、X連鎖性が知られる。一方、アッシャー症候群(Usher Syndrome, USH)は、RP に感音難聴を合併する ar の遺伝性疾患で、症候性 RP の中で最も頻度が高い。USH は難聴の程度と前庭機能障害の有無により 1~3 型に分類され、欧米では 2 型(USH2)の頻度が最も多い。

これまでに様々な人種の RP や USH2 に対して遺伝子解析が行われ、RP に 87 個、USH に 13 個の原因遺伝子が同定されている(2016 年 5 月 6 日検索)。近年の日本人患者の変異解析の結果、*USH2A* 異常が USH2 や RP の主要な原因の 1 つである事が明らかとなった(Nakanishi et al., 2009, Zhao et al., 2014)。様々な人種における *USH2A* 異常による RP の臨床像の検討が行われてきたが、*USH2A* 異常による日本人 RP の臨床像の詳細な検討はない。今回我々は *USH2A* 異常による 2 人の非症候性 RP と 11 人の USH2 の日本人患者の臨床像を明らかにする事を試みた。

[方法]

本研究は浜松医科大学の倫理委員会から承認を得ており、ヘルシンキ宣言に従って実施した。また、検討した全ての患者に対し実施前にインフォームドコンセントを書面で得た。視力検査、ゴールドマン視野検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、光干渉断層検査(Optical Coherence Tomography, OCT)、網膜電図(electroretinography, ERG)を用いて臨床的に評価した。ゴールドマン視野検査で得られた視野の面積を ImageJ を用いて定量化し、正常者のものと比較した。

RP の正確な遺伝子診断には既報告の複数の原因遺伝子に対する網羅的な解析が必要である。2 人の非症候性 RP は既に *USH2A* の全 73 エキソンについてサンガー法を実施し原因変異を同定しているが(Zhao et al., 2014)、他の原因遺伝子の寄与を検討する為、網膜疾患の原因遺伝子 74 個を解析対象としたターゲットシーケンシング(targeted sequencing, TS)を実施した。得られたデータは Genomics Workbench で解析した。検出した塩基置換の中から疾患の発症に関与している変異を抽出する為に以下 3 段階のフィルタリングを実施した。(1)イントロンとノンコーディング領域中に存在する塩基置換のフィルタリング、(2)公共データベ

ースに登録のある一般人口において高い頻度で検出される塩基置換のフィルタリング(アレル頻度が 0.5%以上)、(3)同義置換のフィルタリング。これらフィルタリングで残った塩基置換を疾患原因の変異候補と考えた。11 人の USH2 は TS を実施する事が出来なかった為、同定していた *USH2A* 変異を上記で述べたフィルタリング(2)のみ実施し、病原性の再評価を行った。

#### [結果]

対象は 13 人の日本人 RP(男性 5 人、女性 8 人)であり、診断時の平均年齢は 24.4(12~45)歳であった。11 人の USH2 の遺伝形式は ar であり、2 人の非症候性 RP は孤発例であった。2 人の非症候性 RP の聴力は正常であった。13 人全ての患者において夜盲を認め、発症は幼少時から 20 歳の間で平均は 13.7 歳であった。視力は様々で、log MAR 値で-0.1~2.0 の範囲であった。共通の特徴として、視力は 30 歳代から 40 歳代まではよく保たれていたが、60 歳頃から急速に悪化した。視野は 20 歳代もしくは 30 歳代に求心性狭窄が始まり、50 歳代を過ぎると有効な視野がなくなった。すべての患者の OCT で、視細胞層の消失と網膜の菲薄化がみられた。ERG は杆体錐体ジストロフィに一致する所見であった。遺伝子解析の結果、非症候性 RP の 2 人からは既にサンガー法により同定していた *USH2A* 変異以外の遺伝子変異は同定されなかった。また、11 人の USH2 から同定していた *USH2A* 変異は公共データベースには登録がない、または極めて稀な頻度(0.5%より少ない頻度)である事が解った。以上より、本研究で解析した 2 人の非症候性 RP と 11 人の USH2 の原因は *USH2A* 異常である可能性が高い事を確認できた。

#### [考察]

*USH2A* 異常による 125 人の RP の臨床像が報告されているが、最近の研究からそのコホートに少なからず含まれる *USH2A* の C759F について、その病因を疑う結果が報告されている。われわれは *USH2A* 異常による非症候性 RP と USH2 を報告してきたが、非症候性 RP については次世代シーケンサーを用いた解析により、その他の既知の遺伝子異常がないことを確認した。本研究で明らかになった *USH2A* 異常による RP と USH2 の眼所見は、他グループによる中国人遺伝性網膜ジストロフィや日本人 RP の大規模コホート研究に含まれる *USH2A* 異常による RP 症例の眼所見と一致していた。本研究は、上記大規模コホート研究では検討されなかった視機能の経時変化を調査し、*USH2A* 異常による RP と、以前に報告した *EYS* 異常による RP (Suto et al. 2014) の視機能経過は類似していることが解った。また、本研究で解析した多くの症例は 10 歳代で夜盲を発症し、*USH2A* 異常による非症候性 RP と USH2 の眼所見も比較的似ていると考えられた。

#### [結論]

*USH2A* 異常による日本人 RP は杆体錐体ジストロフィの特徴を持ち、60 歳以降は予後不良となる。さらに多数症例の検討が必要であるが、*USH2A* 異常による RP や USH2 の眼所見は *EYS* 異常による RP の眼所見と一致している事が解った。