



Long-term clinical course of 2 Japanese patients with PRPF31-related retinitis pigmentosa

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 倉田, 健太郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003552

博士（医学）倉田 健太郎

論文題目

Long-term clinical course of 2 Japanese patients with *PRPF31*-related retinitis pigmentosa

（*PRPF31* 遺伝子変異による日本人網膜色素変性症 2 患者における長期臨床経過）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

網膜色素変性症(retinitis pigmentosa, RP)は遺伝性網膜変性疾患の一つで、遺伝的にも臨床的にも異質性が高く、有病率は 3000～5000 人に 1 人とされる。RP では夜盲、進行性の視野狭窄と視力低下がみられ、最終的に失明に至る疾患であり、現時点では有効な治療法は確立されていない。眼底には骨小体様網膜色素沈着、網膜血管狭窄、視神経乳頭蒼白がみられる。RP は主に常染色体優性 (autosomal dominant, AD)、常染色体劣性 (autosomal recessive, AR)、X 連鎖性の遺伝形式をとるが、孤発例も多く存在する。RP の原因遺伝子はこれまでに約 80 個の原因遺伝子が同定されており、そのうち常染色体優性網膜色素変性症 (autosomal dominant retinitis pigmentosa, ADRP) の原因遺伝子は 27 個が知られている。ADRP の原因遺伝子の 1 つに *PRPF31* があり、日本人 RP において約 2.5% の原因を占める。*PRPF31* 遺伝子変異による RP の臨床像の報告はこれまでに複数なされているが、長期経過を報告したものは我々の知る限りない。さらに *PRPF31* 遺伝子変異による日本人 RP の報告はごくわずかである。今回我々は、*PRPF31* 遺伝子に変異を認めた日本人 RP の臨床経過を長期にわたり評価を行ったので報告する。

〔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。

血縁関係のない日本人 RP の 2 患者に対して、当院で眼科的検査と遺伝子検査を施行した。眼科的検査は矯正視力、ゴールドマン視野検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、全視野刺激網膜電図、眼底自発蛍光、光干渉断層検査を行った。視力と視野については継続的に施行して推移を追った。ゴールドマン視野検査で得られた視野の面積は ImageJ を用いて定量化し、正常者のものと比較した。

遺伝子検査は、RP と Leber 先天盲の原因遺伝子 74 個を対象としてターゲットシーケンス解析を行った。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の 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 AR で 0.5%以上、AD で 0.1%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。得られた変異はサンガー法で確認を行った。

[結果]

症例は 24 歳男性と 36 歳男性で、経過観察期間はそれぞれ 17 年間(7~24 歳)と 30 年間(6~36 歳)であった。両患者とも両親、祖父母に視覚障害はみられなかったが、後者では RP と診断された弟といとこがいた。両患者とも 10 歳前に夜盲の症状が出現し、眼底検査では典型的な RP の所見を呈した。網膜電図は消失型を示し、光干渉断層検査では、中心窩を除き網膜外層を中心とした障害を認めた。眼底自発蛍光では、変性に一致した低蛍光と、黄斑周囲の過蛍光リングを認めた。矯正視力は 30 歳代においても比較的良好に保持されていた。視野は 10 歳代半ばまでは良好に保持されていたが、以後急激な悪化を示し、20 歳代において高度な求心性視野狭窄を呈した。遺伝子検査では ADRP の原因遺伝子である *PRPF31* にヘテロ接合性変異、それぞれ c.1060C>T, p.(R354*)と c.433_434del, p.(S145fs)を認めた。

[考察]

本 2 症例の家系から AD は想定されなかったが、遺伝子検査で ADRP の原因遺伝子である *PRPF31* に原因変異が同定された。*PRPF31* 遺伝子変異による RP では時として不完全浸透を示すことが知られており、それゆえ無症候性キャリアが存在する場合がある。また、今回施行したターゲットシーケンス解析では、*PRPF31* 以外の遺伝子に原因と考えられる変異は同定されなかった。以上から、本 2 症例の RP の原因遺伝子は *PRPF31* と考えられた。

過去の *PRPF31* 遺伝子変異による RP の報告では、ある一時点における臨床評価がなされている。それらの内容を挙げると、視力は 40 歳代の患者では比較的保持されているが、50 歳代の患者で低下している。また、視野は 20 歳前後の患者では保持されているが、50 歳代の患者で高度な求心性視野狭窄を示している。本研究における 2 症例の臨床経過は、ともにこれらの報告に矛盾しないものであった。

[結論]

PRPF31 遺伝子変異による RP では、視力は比較的良好に保持されるが、視野は 10 歳代後半で急激に悪化する可能性が示唆された。さらに多数症例の検討が必要であるが、長期にわたる臨床経過を蓄積することは、精度の高い予後予測、治療薬が開発された際の治療評価に重要であると考えられた。