



Retinal structure in Leber' s congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮道, 大督 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003694

博士（医学） 宮道 大督

論文題目

Retinal structure in Leber's congenital amaurosis caused by *RPGRIP1* mutations
(*RPGRIP1* 遺伝子変異によるレーバー先天盲の網膜構造)

論文の内容の要旨

[はじめに]

レーバー先天盲 (LCA) は、網膜色素変性 (RP) の類縁疾患であり、失明につながる眼科で最も重篤な遺伝性網膜疾患である。臨床所見は多様であるが、生後早期から高度な視機能障害、眼振、羞明、指眼症候、対光反応の欠如、網膜電図 (ERG) の異常といった特徴を有する。発症は 80000 人に 1~2 人の頻度で認められる。LCA は主に常染色体劣性 (AR) の遺伝形式をとるが、常染色体優性も存在する。現在までに LCA の原因遺伝子は 25 種類が同定されており、AR による LCA の原因遺伝子の 1 つである *RPGRIP1* は LCA の約 5% に寄与している。

欧米では複数の遺伝性網膜疾患の原因遺伝子に対する遺伝子治療の治験が実際の患者に対して行われており、LCA の原因遺伝子である *RPE65* の遺伝子治療は 2017 年 12 月にアメリカ食品医薬品局により承認されている。*RPE65* 遺伝子治療を受けた患者の経過観察では大きな副作用は無く、若年齢症例であるほど視機能の改善が見られた。*RPGRIP1* の遺伝子治療は実験動物を用いた検討が進められており、*Rpgrip1* 欠失マウスに対して *RPGRIP1* 導入が行われ、ERG の改善が示されている。治療効果の判定には ERG の他に網膜構造の評価が重要であり、*Rpgrip1* 変異マウスを用いた網膜構造変化の検討も行われている。これまで *RPGRIP1* 変異による LCA の臨床像を検討した報告はあるが、自然経過に伴う網膜構造を評価した報告は少ない。また、*RPGRIP1* の遺伝子治療を考えると、若年齢症例ほど有効であると考えられるが、その治療効果の判定には長期的に自然経過観察された臨床データが必須である。そこで本研究は *RPGRIP1* 変異をもつ LCA について早期から網膜構造の検討を行うと共に長期的な自然経過観察による臨床像の評価を行った。

[材料ならびに方法]

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会 (permit no. 14-040) および国立成育医療センター倫理審査委員会 (permit no. 686) の承認を得て実施した。また、検討した全ての患者の家族から実施前にインフォームドコンセントを書面で得た。本研究は Hosono らが報告した *RPGRIP1* 変異をもつ 1 家系 3 症例 (症例 1~3) と別の 1 家系 1 症例 (症例 4) の計 4 症例の LCA を解析対象とした。症例 1~3 からは c.3565_3571delCGAAGGC のホモ接合体変異、症例 4 からは c.1467+1G>T と c.2710+374_2895+78del (exon 17 欠失) の複合ヘテロ接合体変異が検出されている。全例の遺伝子検査は RP と LCA の原因遺伝子 74 種類を対象としたターゲットシーケンス解析を行い、得られたデータは Genomics Workbench で解析した。症例 4 の exon 17 欠失変異はイントロン 16 と 18 の間に

プライマーを設計してロング PCR 法にて解析した。眼科的検査は眼底撮影、光干渉波断層計 (OCT)、ERG を含む眼科一般検査を行った。OCT と ERG は全身麻酔下で行った。

[結果]

症例 1 は 13 歳女兒。症例 2 と 3 は 7 歳の一卵性双生児の男児。症例 4 は 17 歳男児であった。症例 1~4 の OCT (それぞれ 7 歳、1 歳 3 ヶ月、1 歳 3 ヶ月、9 歳時施行) では、全例で網膜層構造は保たれていたが、網膜外顆粒層は菲薄化していた。症例 1 では 7 歳から 11 歳の 4 年間の自然経過で網膜外顆粒層の菲薄化が進行していた。網膜層構造の 1 つである視細胞内接/外接ラインは、症例 1~3 の最終受診時では消失しており、症例 4 では 9 歳から 17 歳の 8 年間の自然経過で不明瞭となった。症例 1~4 の ERG (それぞれ 7 歳、1 歳 3 ヶ月、1 歳 3 ヶ月、9 歳時施行) は全例で錐体応答が消失していた。杆体応答は症例 1~3 で高度に減弱しており、症例 4 で軽度に減弱していた。網膜所見は症例 1~3 で萎縮や血管狭窄、色素沈着といった網膜変性疾患に特徴的な所見を示したが、症例 4 は正常様であった。

[考察]

LCA は早期から高度な視機能障害を示す網膜変性疾患であるが、早期の網膜構造を評価した報告は少ない。本研究は *RPGRIP1* 変異による LCA 症例に対して早期から OCT による検討を行い網膜層構造が保たれている事を確認した。我々の知る限り、1 歳 3 ヶ月時点の OCT (症例 2 および 3) の報告は本研究が初めてである。また、症例 1 および 4 の OCT から、自然経過に伴い網膜構造が変化している事もわかった。このことから、*RPGRIP1* 変異による LCA に対する遺伝子治療においても、若年齢であるほど有効である可能性が示唆された。

一方、*RPGRIP1* 変異による遺伝性網膜変性疾患は、変異の種類により軽症の錐体杆体ジストロフィから重篤な LCA まで様々な表現型を呈すると考えられている。Huang らは *RPGRIP1* のフレームシフト変異をホモ接合体でもつ症例が、スプライス異常によるインフレーム変異のホモ接合体や、ミスセンス変異とナンセンス変異の複合ヘテロ接合体をもつ症例より重篤な表現型を呈する事を示した。本研究の 4 症例は、7 塩基欠失によるフレームシフト変異のホモ接合体 (症例 1~3) と、エキソン 17 の欠失とスプライス異常によるフレームシフト変異の複合ヘテロ接合体 (症例 4) であり、重篤な LCA を呈していた。しかし、遺伝型と表現型の相関の検討には、多数例の LCA の遺伝子解析とその臨床像の評価が必要である。

[結論]

更に多数例による検討を要すが、今回検討した *RPGRIP1* 変異による早期 LCA では、網膜外顆粒層は菲薄化しつつも層構造は保たれていることが示唆された。