



網膜色素変性の疫学

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-04-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 堀田, 喜裕, 細野, 克博, 倉田, 健太郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004122



わかりやすい
臨床講座

網膜色素変性の疫学

堀田 喜裕・細野 克博・倉田健太郎

〔要 約〕

網膜色素変性の頻度は、約10年のスパンで大きな変化はないという報告がある。しかし約100年のスパンでみるなら、わが国では、近親結婚の減少によってその数を減らしていると予想される。網膜色素変性の分子遺伝学的研究は急速に進

歩して、より正確な遺伝的背景がわかってきている。総数が減っていても、突出した高頻度変異が存在し、有効な治療法が確立されておらず、失明に至ることも多い。依然として、わが国の眼科医にとって大きな脅威であると考えられる。

はじめに

網膜色素変性は失明原因の3位から2位に上がったと報告されている。では、網膜色素変性の患者が増えているのだろうか。疫学研究のアップデートを主題にした本特集において、筆者は編集者から「網膜変性疾患の遺伝疫学」というテーマでの執筆を依頼された。遺伝性でない網膜変性疾患や、頻度の低い遺伝性網膜変性疾患を網羅的に説明するのは本特集の趣旨に反するであろう。本稿では、頻度が高く一般に診察される可能性の高い網膜色素変性に絞って記述することにする。

本題に入る前に、近親結婚について紹介したい。図1にわが国の近親結婚の年次別推移を示す¹⁾。20世紀の前半は、近親結婚の頻度は先進国の中でも突出して高かったが、現在では最も低い方に位置していることがわかる。症候性の網膜色素変性の中で最も頻度が高いアッシャー症候群は、網膜色素変性に難聴が合併した疾患である。すべて常染色体劣性遺伝形式で、現在16個の原因遺伝子が明らかにされている。表1にわが国のアッシャー症候群患者の

原因遺伝子の解析結果を示すが、検討した症例すべてが複合ヘテロ接合体であった²⁾。これは、父親も母親も *USH2A* 遺伝子異常を（有しているがヘテロ接合体なので）発症していないが、父親由来と、母親由来の *USH2A* 遺伝子異常の種類は異なっていることを示す。近親結婚の減少によるホモ接合体の患者の減少は、約100年のスパンで考えると、わ

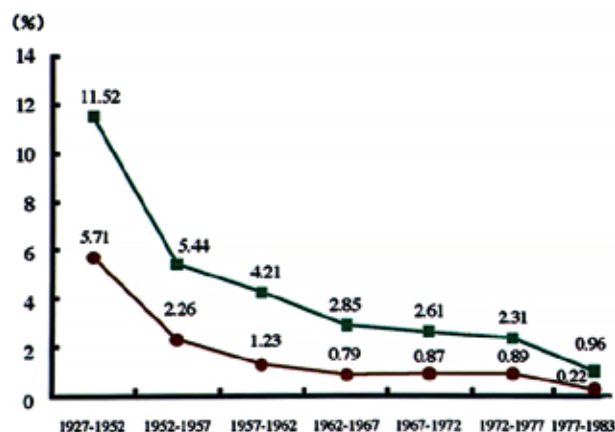


図1 わが国の近親結婚の年次別推移（文献1より）
■すべての血族結婚の比率，●いとこ結婚（1st cousin）の比率はともに減少している。

堀田 喜裕（ほった・よしひろ）・細野 克博（ほその・かつひろ）・倉田健太郎（くらた・けんたろう）：
浜松医科大学眼科

表1 わが国のアッシャー症候群Ⅱ型のUSH2A遺伝子異常(文献2より)
(赤字)日本人におけるUSH2A遺伝子の高頻度変異。すべての症例が複合ヘテロ接合体である。

患者	年齢性別	アレル1	アレル2	聴覚障害	聴覚障害 発症年齢	夜盲 発症年齢	色変 発症年齢
C712	24 F	p.Ser180 Pro	p.Leu1720 X	severe	3	13	21
C116	40 M	p.Gln1298 ArgfsX12	p.Pro2628 GlnfsX13	moderate	6	13	25
C152	47 F	c.6485+G > A	c.8559-2 A > G	moderate	6	14	26
C452	32 F	c.8559-2 A > G	p.Asp3515 Gly	moderate	6	17	18
C557	50 M	c.8559-2 A > G	p.Thr3571 Met	moderate	7	16	28
C237	22 M	c.8559-2 A > G ; p.Trp3150 X		severe	3	13	16
C212	33 F	p.Cys691 Tyr; p.Gly2752 Arg; p.Tyr3747 Cys		moderate	6	12	26

が国の遺伝性網膜変性疾患の頻度を減らしていると考えられる。

I. 網膜色素変性の有病率

網膜色素変性の典型例は、夜盲を訴え、進行の程度の差はあっても求心性視野狭窄が進行し、眼底に色素斑を認め、網膜電図で早期から消失型を示す。光干渉断層計(OCT)と眼底自家蛍光(FAF)は、それぞれ進行性の網膜外層消失と、特徴的な過蛍光所見と低蛍光所見を認める。ロービジョンケアや公的支援については、多くの網膜色素変性に共通であり、「網膜色素変性」とくくることは臨床的に都合がいい。網膜色素変性の有病率は、報告によって多い少ないはあるが、海外でもわが国でも約4,000~8,000人に一人と推計されている^{3),4)}。

一方で、本稿を執筆している2020年6月現在、網膜色素変性の原因遺伝子は89(常染色体優性30, 劣性63, X連鎖性3)明らかにされており、原因となる遺伝子異常は家系によってさまざまである(これを遺伝的異質性が極めて高いと言う)。網膜色素変性の原因遺伝子のアップデートした情報は、RetNetというホームページでみることができる。家族歴を聴取しても発端者以外に誰も患者のいない症例(これを孤発例という)が、全体の半数以上を占めている。孤発例は、常染色体劣性遺伝形式の原因遺伝子の異常によって引き起こされていることが多く、少子化、核家族化等によって孤発例のように見えるものと思われる(図2)。

また、網膜色素変性は、欧米では症候性と、非症候性にわけて論じられることが多く、症候性の網膜

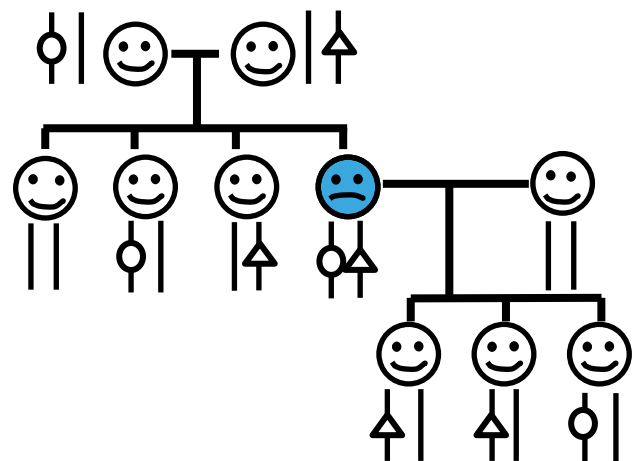


図2 孤発例

2本の棒は相同遺伝子、○△は遺伝子の異常を示す。常染色体劣性遺伝形式の疾患では、異常がひとつ(ヘテロ接合体)では発症しないため、この家系では患者は1人のように見える。

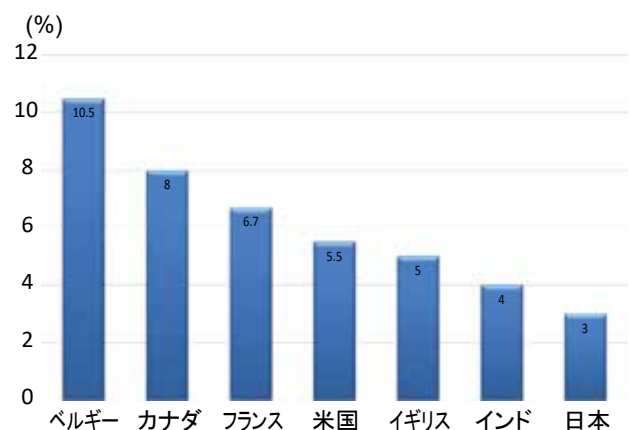


図3 PRPF31遺伝子異常による網膜色素変性の国別頻度(それぞれの国のデータは文献7を参照)ここで比較した国で頻度が異なることがわかる。

表2 網膜色素変性の原因遺伝子。2020年6月現在

常染色体優性網膜色素変性	<i>ADIPOR1</i>	<i>ARL3</i>	<i>BEST1</i>	<i>CA4</i>	<i>CRX</i>	<i>FSCN2</i>	<i>GUCA1B</i>	<i>HK1</i>	<i>IMPDH1</i>	<i>IMPG1</i>
	<i>KLHL7</i>	<i>NR2E3</i>	<i>NRL</i>	<i>PRPF3</i>	<i>PRPF4</i>	<i>PRPF6</i>	<i>PRPF8</i>	<i>PRPF31</i>	<i>PRPH2</i>	<i>RDH12</i>
	<i>RHO</i>	<i>ROM1</i>	<i>RP1</i>	<i>RP9</i>	<i>RPE65</i>	<i>SAG</i>	<i>SEMA4A</i>	<i>SNRNP200</i>	<i>SPP2</i>	<i>TOPORS</i>
常染色体劣性網膜色素変性	<i>ABCA4</i>	<i>AGBL5</i>	<i>AHR</i>	<i>ARHGEF18</i>	<i>ARL6</i>	<i>ARL2BP</i>	<i>BBS1</i>	<i>BBS2</i>	<i>BEST1</i>	<i>C2orf71</i>
	<i>C8orf37</i>	<i>CERKL</i>	<i>CLCC1</i>	<i>CLRN1</i>	<i>CNGA1</i>	<i>CNGB1</i>	<i>CRB1</i>	<i>CYP4V2</i>	<i>DHDDS</i>	<i>DHX38</i>
	<i>EMC1</i>	<i>EYS</i>	<i>FAM161A</i>	<i>GPR125</i>	<i>HGSNAT</i>	<i>IDH3B</i>	<i>IFT140</i>	<i>IFT172</i>	<i>IMPG2</i>	<i>KIAA1549</i>
	<i>KIZ</i>	<i>LRAT</i>	<i>MAK</i>	<i>MERTK</i>	<i>MVK</i>	<i>NEK2</i>	<i>NEUROD1</i>	<i>NR2E3</i>	<i>NRL</i>	<i>PDE6A</i>
	<i>PDE6B</i>	<i>PDE6G</i>	<i>POMGNT1</i>	<i>PRCD</i>	<i>PROM1</i>	<i>RBP3</i>	<i>REEP6</i>	<i>RGR</i>	<i>RHO</i>	<i>RLBP1</i>
	<i>RP1</i>	<i>RP1L1</i>	<i>RPE65</i>	<i>SAG</i>	<i>SAMD11</i>	<i>SLC7A14</i>	<i>SPATA7</i>	<i>TRNT1</i>	<i>TTC8</i>	<i>TULP1</i>
	<i>USH2A</i>	<i>ZNF408</i>	<i>ZNF513</i>							
X連鎖性網膜色素変性	<i>OFD1</i>	<i>RP2</i>	<i>RPGR</i>							

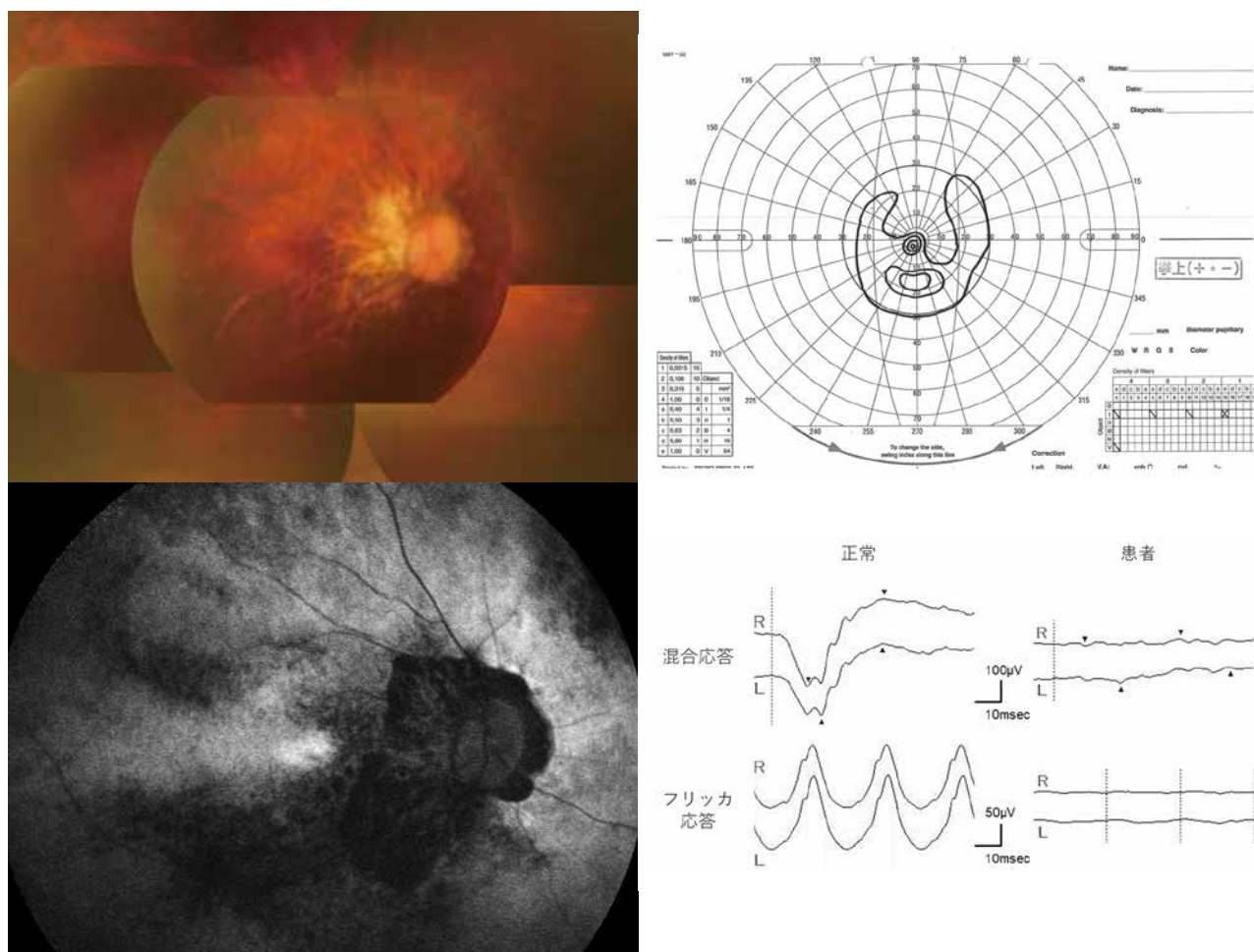


図4 XLRPのキャリアー（重症例）の臨床像

(左上) 眼底写真, (左下) 眼底自発蛍光 (FAF), (右上) 右眼の視野, (右下) 網膜電図。高度の求心性視野狭窄, 色素障害を含むびまん性の網膜萎縮を認める。FAFでは, 網膜色素上皮萎縮と一致する低蛍光を認め, 放射状のパターンを示す。全視野の網膜電図では消失型である。

色素変性は, アッシャー症候群が最も多く, 欧米では次に多いのは Bardet-Biedl 症候群とされる。Bardet-Biedl 症候群は, 原因遺伝子の種類から 21 型にわけら

れているが, 日本での報告は少ない^{5), 6)}。症候性を含めたさまざまな網膜色素変性を考慮に入れないと, 有病率を低く見積もる可能性がある。最新の遺伝子

解析技術を用いると、遺伝性網膜変性の3~4割の症例でその原因遺伝子を明らかにすることができる。

図3に *PRPF31* という原因遺伝子異常による常染色体優性網膜色素変性の国別の頻度を示した。ベルギーでは10%と、主要な原因遺伝子であるが、わが国では3%と、比較的頻度が低い⁷⁾。わが国の網膜色素変性の原因遺伝子で特筆すべきは、欧米とは異なり *EYS* 遺伝子異常が多いことである⁸⁾。このうち *EYS* 遺伝子の insA 変異（この変異は

c.4957 dupA または c.4957 4958 insA と表記される）があり、これは日本人一般集団の約0.3%に認められる。この異常は韓国、中国には認められるが、調べた限りでは欧米での報告はない。このように、国によって原因遺伝子ごとの頻度は大きく異なることがわかっているが、表2に示すように、非症候性の網膜色素変性に絞っても、その原因遺伝子が多いために、合計した網膜色素変性の頻度は国によってそれ程大きな差がなくなってみえるのかもしれない。

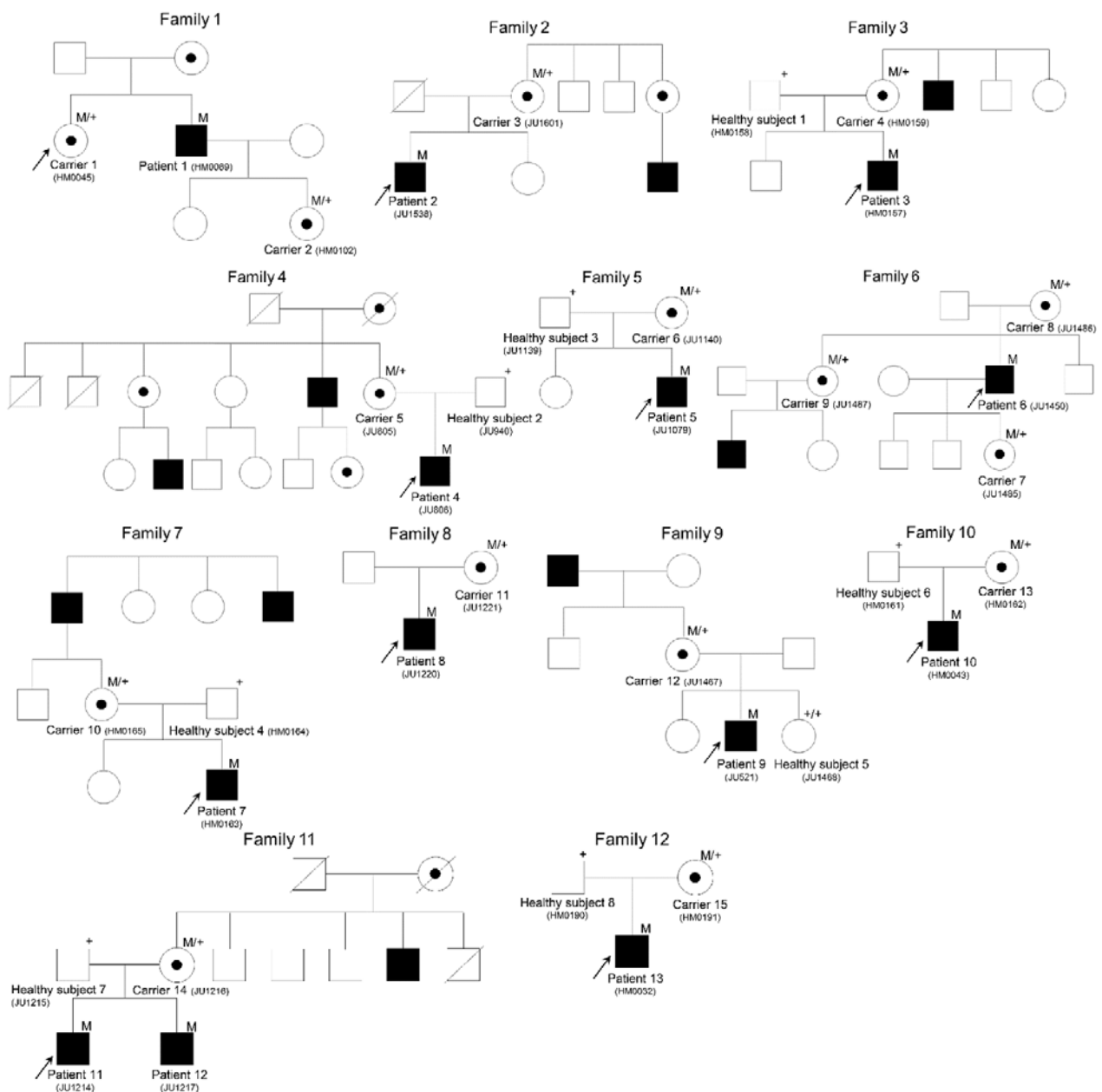


図5 われわれが検討したわが国のXLRP家系

■男性患者、○はキャリア（女性保因者）、矢印は発端者、スラッシュは故人を示す。Mは変異の対立遺伝子、+は正常の対立遺伝子を指す。*RPGR* 遺伝子異常と *RP2* 遺伝子異常を含む。文献11より引用。

II. X連鎖性網膜色素変性の有病率

X連鎖性網膜色素変性(XLRP)は、最も重篤な網膜色素変性であるが、アメリカでは網膜色素変性の10%、イギリスでは25%と頻度が高い。一方で、わが国ではXLRPの頻度は低いとされ、実際に報告も少ない⁹⁾。藤木らは、全国14施設の家系情報の得られた182家系のうち、XLRPが疑われたのは1家系のみであったが、常染色体劣性や孤発例と判定された家系の中にはXLRPが含まれている可能性がある¹⁰⁾と指摘している。さらにややこしくしているのは、図4に示すような網膜色素変性患者と鑑別が困難なほど網膜変性が重篤なキャリアー(はたしてキャリアーと断言できるかという疑問もある)も存在し、実際に常染色体優性網膜色素変性と診断されていることもある。表2に示すように、XLRPは3つの原因遺伝子が知られているが、そのうちRPGRとRP2がほとんどを占める。

最新の遺伝子解析技術を使って、東京慈恵会医科大学と浜松医科大学の網膜色素変性患者を検討し、図5に示す家系をXLRPと診断できた¹¹⁾。われわれの検討では、RP2変異を有する患者は、RPGR変異を有する患者よりも視機能が悪い傾向を認め、キャリアーのうち、92%に網膜電図異常を認め、63%に放射状の自家蛍光パターンを認め、近視の強いキャリアーは視力がより悪く、網膜変性がより重症であった。他の施設の大規模な遺伝子検査から、原因遺伝子を明らかにできた家系について、大石らの網膜色素変性とアッシャー症候群のコホートでは4.1%(RPGR遺伝子異常)、小柳らの網膜色素変性のコホートでは7.3%(RPGRとRP2遺伝子異常)と、決して少なくない^{12), 13)}。

おわりに

わが国の網膜色素変性は、約10年のスパンで考えると、大きな変化はないと報告されている^{14), 15)}。これだけ多くの原因遺伝子が存在し、突出した高頻度変異が存在し、わが国ではさらに高齢化が進み、深刻な進行性の網膜変性は失明に至ることが多く、有効な治療法が確立されていないので、眼科医にとって引き続き大きな脅威と考える。欧米ではアデノ随伴ウイルスベクター等を使って、遺伝子別の臨床試験も進行している。わが国では、大石らの網膜

色素変性とアッシャー症候群のコホートでは28.9%、小柳らの網膜色素変性のコホートでは30.9%と、EYS遺伝子異常が網膜色素変性の原因としては突出して多い。遺伝カウンセリングによるリスク評価による回避等が思い浮かぶが、EYS遺伝子異常に対する進行を遅らせる治療の開発に期待したい。

[文 献]

- 1) Imaizumi Y: A recent survey of consanguineous marriages in Japan. Clin Genet 30: 230-233, 1986.
- 2) Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, et al: Identification of 11 novel mutations in *USH2A* among Japanese patients with Usher syndrome type 2. Clin Genet 76: 383-391, 2009.
- 3) den Hollander AI, Black A, Bennett J, et al: Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. J Clin Invest 120: 3042-3053, 2010.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班: 網膜色素変性診療ガイドライン. 日眼会誌 120: 846-861, 2016.
- 5) Kurata K, Hosono K, Hikoya A, et al: Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by *BBS10* mutations. Jpn J Ophthalmol 62: 458-466, 2018.
- 6) Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, et al: Novel biallelic splice-site *BBS1* variants in Bardet-Biedle syndrome: A case report of the first Japanese patient. Doc Ophthalmol Jan 29. doi: 10.1007/s10633-020-09752-5, 2020.
- 7) Kurata K, Hosono K, Hotta Y: Long-term clinical course of 2 Japanese patients with *PRPF31*-related retinitis pigmentosa. Jpn J Ophthalmol 62: 186-193, 2018.
- 8) Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, et al: Two novel mutations in the *EYS* gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population. PLoS One 7: e31036, 2012.
- 9) Jin ZB, Liu XQ, Hayakawa M, et al: Mutational analysis of *RPGR* and *RP2* genes in Japanese patients with retinitis pigmentosa: Identification of four mutations. Mol Vis 12: 1167-1174, 2006.
- 10) 藤木慶子, 早川むつ子, 金井 淳, 他: 我が国における定型網膜色素変性症の遺伝疫学的解析 全国14施設調査(予報). 日眼会誌 96: 225-230, 1992.
- 11) Kurata K, Hosono K, Hayashi T, et al: X-linked retinitis pigmentosa in Japan: clinical and genetic findings in male patients and female carriers. Int J Mol Sci 20: 1518, 2019.
- 12) Oishi M, Oishi A, Gotoh N, et al: Comprehensive

- molecular diagnosis of a large cohort of Japanese retinitis pigmentosa and Usher syndrome patients by next-generation sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 7369-7375, 2014.
- 13) Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al: Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet* 56 : 662-670, 2019.
- 14) Ikesugi K, Ichio T, Tsukitome H, et al: Annual incidences of visual impairment during 10-year period in Mie prefecture, Japan. *Jpn J Ophthalmol* 61 : 293-298, 2017.
- 15) Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, et al: Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. *Jpn J Ophthalmol* 63 : 26-33, 2019.
-