



Maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 and 8 in patients with retinal dystrophy; SRD5A3-congenital disorders of glycosylation and RP1-related retinitis pigmentosa

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-08-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 立花, 信貴 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004174

博士（医学） 立花 信貴

論文題目

Maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 and 8 in patients with retinal dystrophy; *SRD5A3*-congenital disorders of glycosylation and *RPI*-related retinitis pigmentosa

（網膜ジストロフィ患者における第 4 と第 8 染色体の母性片親性イソダイソミー; *SRD5A3* 関連先天性グリコシル化異常症と *RPI* 関連網膜色素変性）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

片親性ダイソミーは、一对の相同染色体またはその一部のどちらも片方の親から由来する稀な染色体異常である。由来により父性及び母性に分けられ、その起源により片親の相同染色体の両方が存在するヘテロダイソミーと片親の 1 本の染色体が重複するイソダイソミーに分けられる。イソダイソミーの主な原因はトリソミーレスキューと考えられている。潜性（劣性）遺伝病において片親が保因者であった場合、片親性イソダイソミーにより受け継がれた子が病原性のあるホモ接合体バリエーションにより発症することがある。申請者は、早期発症網膜ジストロフィ患者の全エクソーム解析を行い、片親性イソダイソミーによって発症した 2 症例を経験した。この 2 症例に加え、過去に報告されたイソダイソミーによる網膜ジストロフィ患者 9 症例の臨床像についてレビューを行った。

〔患者ならびに方法〕

本研究は浜松医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会及び臨床研究倫理委員会の承認（承認番号：14-040）を得て施行した。遺伝子検査は、患者及び両親に研究について詳細な説明を行った後に書面による同意を得て行われた。

患者 1 は 14 歳女性、生後から眼振を認め視力は不良であった。2 歳時からてんかんの予防的治療を受けており、精神運動発達遅滞を伴っていた。患者の家族には特記すべき眼疾患の既往は認めなかった。14 歳時の矯正視力は両眼ともに (0.08) と不良で、高度の近視と乱視を合併していた。高度の視野狭窄と網膜色素上皮の萎縮、網膜血管の狭細化を認め、光干渉断層計では中心窩を除く EZ (Ellipsoid Zone) の欠落を認めた。網膜電図は消失型であった。本患者とその両親の全エクソーム解析を行った。

患者 2 は 31 歳男性、7 歳時から羞明及び夜盲を訴えた。特記すべき全身疾患の既往はなく、家族に同様の眼疾患既往は認めなかった。26 歳時の矯正視力は右眼 (0.07)、左眼 (0.2) と不良、中等度の近視と乱視を合併していた。高度の視野狭窄と網膜血管の狭細化と骨小帯様色素沈着を認め、黄斑を含む網膜の変性所見を認めた。光干渉断層計にて網膜の菲薄化を認め、EZ は全く欠落しており、網膜電図は消失型であった。症例及び両親の全エクソーム解析を行った。

過去に報告された片親性イソダイソミーによる網膜ジストロフィは 9 例で、

本症例を加えた 11 症例について遺伝型と表現型を検討した。

[結果]

患者 1 の遺伝子検査の結果、第 4 染色体全体のヘテロ接合性の喪失を認め、両親の解析結果から母性イソダイソミーが示唆された。同定された 10 個の稀なホモ接合体バリエントのうち、臨床像と過去の報告から *SRD5A3* 変異が原因と考えられた。トランスフェリンの質量分析にて、患者血清ではグリコシル化の異常を検出し、*SRD5A3* 関連先天性グリコシル化異常症と診断した。

患者 2 の遺伝子検査の結果、第 8 染色体全体のヘテロ接合性の喪失を認め、両親の解析結果から母性イソダイソミーが示唆された。同定された 8 つの稀なホモ接合体バリエントのうち *RP1L1* 変異は網膜色素変性の原因遺伝子の 1 つではあるが、本症例において発症への寄与は少ないと考えられた。最近、エクソーム解析では検出困難な *RPI* 遺伝子への *Alu* 挿入変異がわが国の *RPI* 遺伝子異常による網膜色素変性の重要な原因の 1 つであると報告されているため、同変異につき解析した。PCR 法による挿入変異解析の結果、母親ではこの挿入バリエントをヘテロ接合性で認め、患者 2 のホモ接合性を確認し、*RPI* 関連網膜色素変性と診断した。

本症例と過去の報告を加えた 11 症例の網膜ジストロフィには様々なものが含まれていた。部分イソダイソミーより染色体全体のイソダイソミーが多く、第 1 染色体のものが 4 症例であった。これらの臨床像は病因が片親性ダイソミーではない場合と類似しているが、ほとんどの症例は小児期に発症し高度な屈折異常を合併することが多かった。

[考察]

片親性ダイソミーにより発症した網膜ジストロフィの報告は少ない。これまでは第 1 染色体の報告が多いが、報告数が少ないので更なる症例の蓄積が必要である。第 4 染色体、第 8 染色体の片親性ダイソミーによる網膜ジストロフィの報告ははじめてであり、わが国で最初の片親性ダイソミーによる網膜ジストロフィの報告である。臨床像の類似性のため、臨床像だけでこの染色体異常を疑うことは難しい。今回の検討からは小児期発症で屈折異常が大きい症例に留意が必要と考える。

[結論]

SRD5A3 関連先天性グリコシル化異常症と診断した第 4 染色体の母性イソダイソミーと *RPI* 関連網膜色素変性と診断した第 8 染色体の母性イソダイソミーの 2 症例を経験した。片親性ダイソミーによる網膜変性の報告は極めて少なく、発症が極めて稀であることを示唆している。遺伝相談をする上で、片親性ダイソミーは患者及び医師の双方にとって予測が難しく悩ましい問題であるが、早期発症網膜ジストロフィ患者において遺伝カウンセリングが重要と考える。