

2022年11月14日

日本人における遺伝性網膜疾患の遺伝的特徴

【概要】

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター分子細胞生物学研究部の岩田岳部長、須賀晶子主任研究員、東京大学院農学生命科学研究科の吉武和敏助教、そして Japan Eye Genetics Consortium (JEGC, www.jegc.org) に参加する国内の大学病院や眼科施設の共同研究グループによって、1210 遺伝性網膜疾患患者家系の全エクソン配列解析を行い、日本人の患者で多く見られる疾患原因遺伝子と変異を明らかにしました。

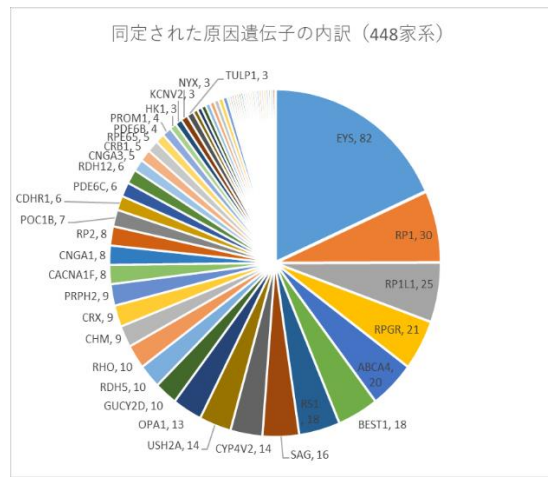
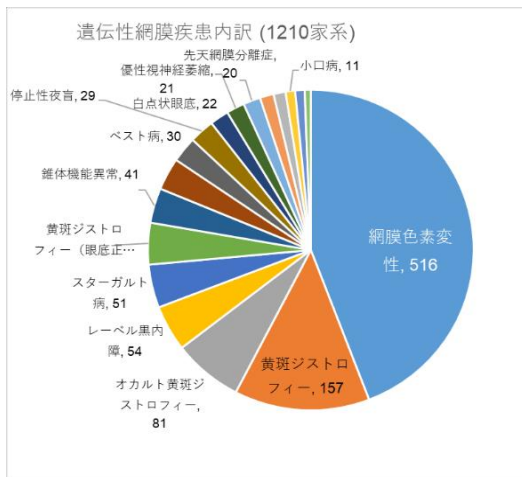
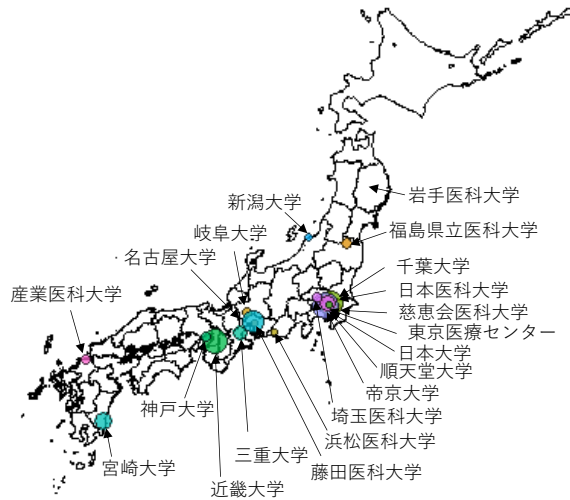
【背景】

遺伝性網膜疾患は遺伝子の異常が原因で網膜組織の変性や視細胞の機能低下をきたす病気の総称で、網膜色素変性や黄斑ジストロフィーを含みます。これまでに 250 以上の原因遺伝子が報告されており、そのいくつかに対しては遺伝子治療が試験的に行われています。一方で、原因遺伝子の解明と大規模な遺伝学的研究は欧米を中心に進められてきたこともあり、これらの研究で多くの患者に見られる原因遺伝子と日本人の患者で多く見られる原因遺伝子には違いがありました。JEGC ではこれまでにオカルト黄斑ジストロフィーや網膜色素変性など個別の疾患について遺伝子解析の結果を発表してきましたが、遺伝性網膜疾患として統合した場合にも日本人に特徴的な傾向が見られるのかは検討されていませんでした。

【研究成果】

研究グループは、JEGC の 22 施設で収集した 28 の遺伝性網膜疾患からなる 1210 家系を対象に、全エクソン配列解析を用いて原因遺伝子と変異の同定を行い、これまでの発表も含めて 448 家系 (37%) について原因遺伝子と変異を特定しました。本コホート全体では網膜色素変性の原因遺伝子として知られる *EYS* が最も多く (82 家系) 検出され、二番目に *RP1* が検出されました (30 家系)。*EYS* を原因遺伝子とする患者のなかでは日本人創始者変異として知られる 2 つの変異 (p.S1653Kfs*2、p.Y2935X) と高頻度変異 (p.G843E) のどれかを持つ人が 88% を占めていました。一方で、*RP1* を原因遺伝子とする患者の中では黄斑ジストロフィーと診断されたケース (14 家系) が最も多く、その 86% は日本人の高頻度変異 (p.R1933X) と *RP1* のエクソン 4 内の *Alu* 配列挿入を複合ヘテロ形式で持っていました。日本人を含む東アジア人は上に挙げた変異をその他の地域の人々に比べて高い頻度で持っており、遺伝的背景が疾患原因遺伝子の頻度の違いに影響していることが示唆されました。

本研究に参加した主な眼科施設



【研究支援】

本研究は以下の研究支援によって行われました。

1)厚生労働省 次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発プロジェクト(研究代表:岩田 岳)難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(難病関係研究分野)、次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析による黄斑ジストロフィーの原因遺伝子と発症機序の解明、平成 23 年度～平成 25 年度

2)厚生労働省 厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患実用化研究事業(研究代表:岩田 岳)、遺伝性網脈絡膜疾患の生体試料の収集・管理・提供と病態解明、平成 26 年度

3)日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業(研究代表:岩田 岳)難治性疾患実用化研究事業、遺伝性網脈絡膜疾患の生体試料の収集・管理・提供と病態解明、平成 27 年～平成 28 年

4) 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業 (研究代表: 岩田 岳) 難治性疾患実用化研究事業、オミックス解析による遺伝性網脈絡膜疾患, 家族性緑内障, 先天性視神経萎縮症の病因・病態機序の解明、平成 29 年度～令和元年度

【論文情報】

論文タイトル: Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing

著者: 須賀 晶子¹, 吉武 和敏^{1,2}, 峰松 尚子¹, 角田 和繁³, 藤波 芳³, 三宅 養三⁴, 國吉 一樹⁵, 林 孝彰⁶, 溝渕 圭⁶, 上野 真治^{7,8}, 寺崎 浩子⁹, 小南 太郎⁷, 直井 信久¹⁰, 馬渡 剛¹⁰, 溝田 淳¹¹, 篠田 啓^{11,12}, 近藤 峰生¹³, 加藤 久美子¹³, 石龍 鉄樹¹⁴, 中村 誠¹⁵, 楠原 仙太郎¹⁵, 山本 博之¹⁶, 山本 修士¹⁶, 望月 清文¹⁷, 近藤 寛之¹⁸, 松下 五佳¹⁸, 亀谷 修平¹⁹, 福地 健郎²⁰, 畑瀬 哲尚²⁰, 堀口 正之²¹, 島田 佳明²¹, 谷川 篤宏²¹, 山本 修一²², 三浦 玄²², 伊藤 奈々²², 村上 晶²³, 藤巻 拓郎^{23,24}, 堀田 喜裕²⁵, 田中 公二²⁶, 岩田 岳^{1*} (*責任著者)

¹ 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター分子細胞生物学研究部

² 東京大学大学院農学生命科学研究科水圏生物科学専攻水圏生物工学講座

³ 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター視覚研究部

⁴ 神戸市立神戸アイセンター病院

⁵ 近畿大学医学部眼科学教室

⁶ 東京慈恵会医科大学眼科学講座

⁷ 名古屋大学医学部医学科・大学院医学系研究科 眼科学・感覚器障害制御学教室

⁸ 弘前大学医学部眼科学教室

⁹ 名古屋大学 未来社会創造機構 モビリティ社会研究所

¹⁰ 宮崎大学医学部眼科

¹¹ 帝京大学医学部眼科学講座

¹² 埼玉医科大学眼科学教室

¹³ 三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科学

¹⁴ 福島県立医科大学眼科学講座

¹⁵ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座眼科学分野

¹⁶ 医療法人社団 仁眼科医院

¹⁷ 岐阜大学医学部眼科学教室

¹⁸ 産業医科大学眼科学教室

¹⁹ 日本医科大学千葉北総病院眼科

²⁰ 新潟大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野

²¹ 藤田医科大学眼科学教室

²² 千葉大学大学院医学研究院眼科学

²³ 順天堂大学医学部・大学院医学系研究科眼科学講座

²⁴こひなた眼科・小児眼科

²⁵浜松医科大学眼科学教室

²⁶日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

雑誌名 : Human Mutation

DOI: 10.1002/humu.24492

【本件に関する問い合わせ先】

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

独立行政法人国立病院機構東京医療センター

臨床研究センター

分子細胞生物学研究部

部長 岩田 岳(イワタ タケシ)

Tel: 03-3411-1026

E-mail: takeshi.iwata@kankakuki.jp