

プレスリリース

日本人の桿体一色覚患者は *RPGRIP1* 遺伝子の構造異常をもつ

【概要】

桿体一色覚は先天性の色覚異常で幼少期からの視力低下を伴います。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名誉部長、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、Japan Eye Genetics Consortium (JEGC) 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は、原因遺伝子不明だった桿体一色覚患者10家系の全ゲノム解析を行い、そのうち5家系に *RPGRIP1* 遺伝子の構造変異があることを明らかにしました。

【背景】

桿体一色覚は色覚異常に加えて幼少期からの視力低下(0.1以下)を伴う稀な先天性の疾患で、潜性遺伝形式をとり、発症率は3万人から5万人に1人と言われています。桿体一色覚では遺伝子の変異により網膜の2種類の視細胞のうち錐体視細胞が機能できず桿体視細胞のみが機能しており、6つの原因遺伝子(*CNGA3*、*CNGB3*、*GNAT2*、*PDE6C*、*PDE6H*、*ATF6*)がわかっています。欧米では桿体一色覚患者の原因遺伝子同定率が非常に高く、*CNGA3*と*CNGB3*の変異が患者の約80%を占めているという報告もあります。一方で、研究グループが以前行った日本人遺伝性網膜疾患患者の全エクソーム解析では桿体一色覚が疑われる患者の原因遺伝子同定率は34%にとどまり、全エクソーム解析では見つからない変異、又は既知の6遺伝子以外の原因があることが予想されました。

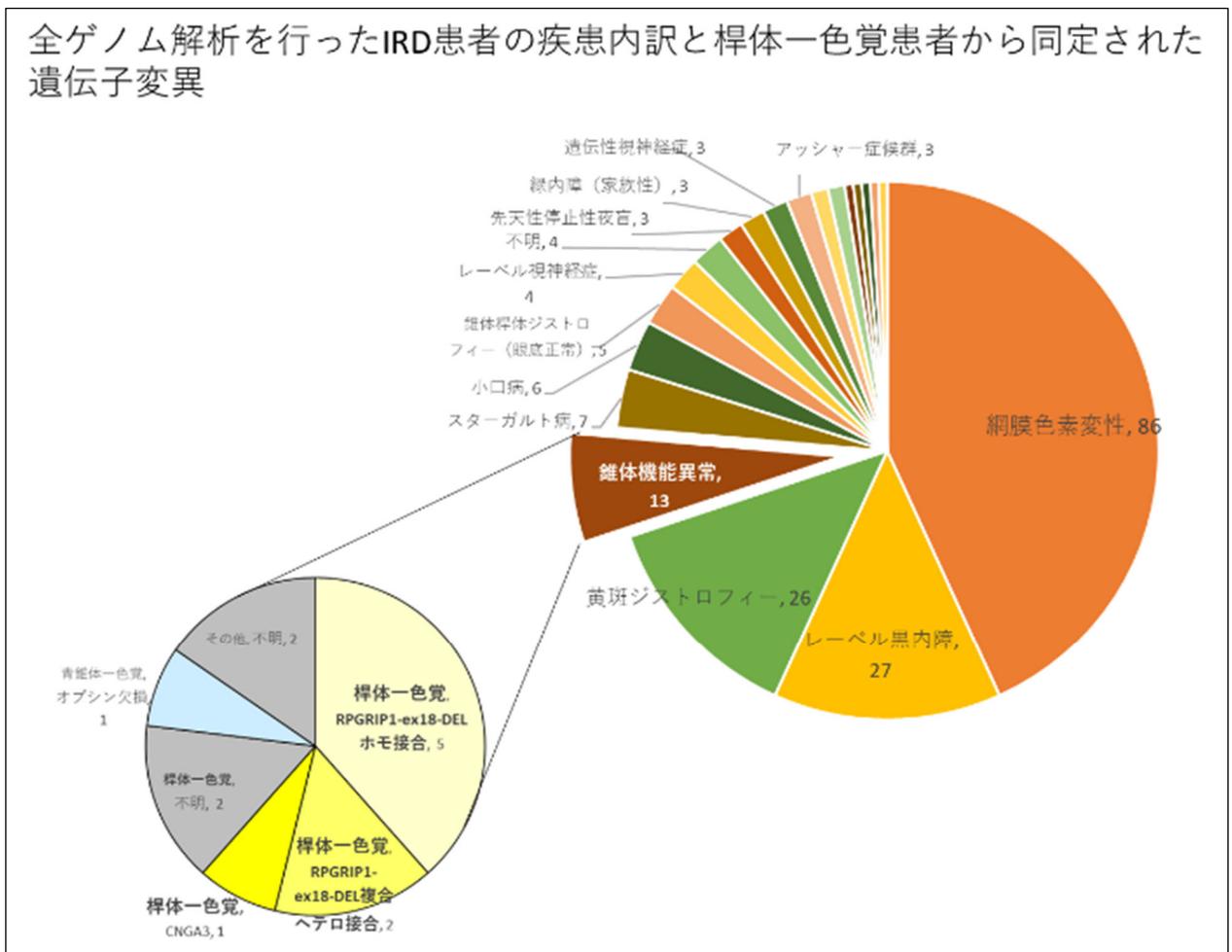
【研究成果】

研究グループは、桿体一色覚を含む遺伝性網膜疾患(IRD)患者のうち全エクソーム解析では原因遺伝子が分からなかった199家系を対象に全ゲノム解析を行い、イントロン内の変異・構造変異が疾患原因となっている可能性を検討しました。その結果、眼科の検査で桿体一色覚と診断された10家系のうち7家系の患者が *RPGRIP1* 遺伝子の18番エキソンを含む約1.3kbを欠損する構造変異(NM_020366.4:c.2710+374_2895+78del: *RPGRIP1*-ex18-DEL)を共通して持つことを発見しました。このうち5家系では患者の両アレルに *RPGRIP1*-ex18-DELがあり(ホモ接合)、2家系では片アレルに *RPGRIP1*-ex18-DEL、もう一方のアレルに *RPGRIP1* の別の変異がありました(複合ヘテロ接合)。*RPGRIP1* は、やはりIRDであるレーベル黒内障の原因遺伝子として知られていますが、レーベル黒内障が一般的に桿体・錐体両方の視細胞が障害され網膜変性を伴うのに対し、今回の患者らは桿体機能が維持されており網膜の変性も見られず、桿体一色覚と考えられました。また、これらの患者に6つの桿体一色覚原因遺伝子の有害変異は認められませんでした。

RPGRIP1-ex18-DEL は日本人の健常者でも片アレルのみに 0.23%の頻度で検出される構造変異ですが、両アレルにこの変異を持つ人は全ゲノム解析を行った 199 家系の IRD 患者のうち桿体一色覚患者に限られていました。

これらの結果から、日本人の桿体一色覚患者の一部では RPGRIP1 の構造変異が原因となっていることが示唆されました。海外では桿体一色覚の遺伝子治療の治験が CNGA3、CNGB3 を標的として進められている一方で、RPGRIP1 はレーベル黒内障の治療標的として研究が進められています。今後は RPGRIP1-ex18-DEL 変異ではなぜ錐体細胞の機能だけが障害されるのかを転写産物の機能解析を通じて明らかにすることを予定しています。

本研究における全ゲノム解析は日本医療研究開発機構 (AMED)「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発(代表: 国土 典宏、国立国際医療研究センター)」によって実施されました。



【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。

AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発(代表: 国土 典宏、国立国際医療研究センター)」

【論文情報】

論文タイトル: A homozygous structural variant of RPGRIP1 is frequently associated with achromatopsia in Japanese patients with IRD

著者: 須賀 晶子^{1†}、溝渕 圭^{2†}、井岡 大河³、吉武 和敏⁴、峰松 尚子¹、角田 和繁⁵、
國吉 一樹⁶、河合 洋介⁷、大前 陽輔⁷、徳永 勝士⁷、NCBN Controls WGS Consortium、
林 孝彰^{2*}、上野 真治^{3*}、岩田 岳^{1*}(†筆頭著者、*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東京慈恵会医科大学眼科学講座

³弘前大学医学部眼科学教室

⁴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

⁵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

⁶近畿大学医学部眼科学教室

⁷国立国際医療研究センターゲノム医科学プロジェクト

著者: Akiko Suga ^{1†}, Kei Mizobuchi ^{2†}, Taiga Inooka ³, Kazutoshi Yoshitake ⁴, Naoko Minematsu ¹, Kazushige Tsunoda ⁵, Kazuki Kuniyoshi ⁶, Yosuke Kawai ⁷, Yosuke Omae ⁷, Katsushi Tokunaga ⁷, NCBN Controls WGS Consortium, Takaaki Hayashi ^{2,*}, Shinji Ueno ^{8*}, Takeshi Iwata ^{1*} (†First authors, **Correspondence)

¹Division of Molecular and Cellular Biology, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, 152-8902, Japan

²Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine

³Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine

⁴Laboratory of Aquatic Molecular Biology and Biotechnology, Aquatic Bioscience, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

⁵Division of Vision Research, National Institute of Sensory Organs, NHO Tokyo Medical Center, Tokyo, 152-8902, Japan

⁶Department of Ophthalmology, Kindai University Faculty of Medicine

⁷Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, 162-8655, Japan

⁸Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, 036-8562, Japan

雑誌名: Genetics in Medicine Open

DOI: 10.1016/j.gimo.2024.101843

【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

名誉部長 岩田 岳(イワタ タケシ)

Tel: 03-3411-1026

E-mail: takeshi.iwata@kankakuki.jp

【本リリースの配信元】

〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1

国立病院機構東京医療センター管理課庶務係

TEL: 03-3411-0111

FAX: 03-3412-9811

E-mail: 215-sy01@mail.hosp.go.jp