

【総 説】

日本人症例における *RP1* 関連網膜ジストロフィの遺伝子型と 表現型に関する最新の知見

溝 渕 圭 林 孝 彰 中 野 匡

東京慈恵会医科大学眼科学講座

(受付 2021年10月14日 / 受理 2022年3月28日)

REVIEW OF THE RECENT KNOWLEDGE OF GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS OF *RP1*-ASSOCIATED RETINAL DYSTROPHIES IN THE JAPANESE POPULATION

Kei MIZOBUCHI, Takaaki HAYASHI, and Tadashi NAKANO

Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine

The *RP1* axonemal microtubule associated gene (*RP1*) is known cause of autosomal dominant (AD) retinitis pigmentosa (RP), autosomal recessive (AR)-RP, and AR-cone dystrophy/cone-rod dystrophy (COD/CORD). This gene is also believed to be a frequent cause of inheritance retinal dystrophy in the Japanese population. We have previously reported detailed clinical findings, including long-term observational findings, and genotype-phenotype correlations of *RP1*-associated retinal dystrophies in 25 Japanese patients (23 families). We identified 18 pathogenic *RP1* variants, including 7 novel variants from 607 patients with inherited retinal dystrophies who underwent whole-exome/whole-genome sequencing or polymerase chain reaction-based screening or both for an *Arthrobacter luteus* (*Alu*) element insertion (c.4052_4053ins328/p.Tyr1352AlafsTer9). Interestingly, the *Alu* element insertion was the most frequent variant (32.0%, 16 of 50 alleles). The clinical findings revealed that the age at onset was significantly younger and that the disease progression was significantly faster in patients with AR-RP than in patients with AD-RP or AR-COD/CORD. In this review, we summarize the clinical and genetic features of the *RP1*-associated retinal dystrophies.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2022;137:15-26)

Key words : *RP1* gene; next generation sequencing; retinitis pigmentosa; cone-rod dystrophy; inherited retinal disease

I. はじめに

網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、後天性の夜盲、進行性の視野狭窄、そして最終的に著しい視力障害を特徴とする遺伝性網膜疾患の1つである。RPは、非症候性RPと全身疾患を伴う症候性RPに分類される¹⁾。非症候性RPの遺伝形式として、常染色体優性 (Autosomal Dominant: AD)、常染色体劣性 (Autosomal Recessive AR)、X連鎖性劣性、散発性/孤立性、母系遺伝、二遺

伝子性が知られている²⁾⁻⁴⁾。現在までに、80以上の遺伝子が非症候性RPの原因として報告されている。RPに関連する遺伝子は、視細胞の光シグナル伝達、ビタミンA代謝、視細胞の構造・細胞骨格、細胞間相互作用/シナプス相互作用、RNAイントロン・スプライシング因子、視細胞の転写因子、視細胞内タンパク質の輸送、繊毛/繊毛細胞の維持、pH調節、ファゴサイトーシス、および機能不明な因子など、視細胞や網膜色素上皮の機能に重要な役割を果たしている⁵⁾。視細胞には

明所で活躍する錐体細胞と暗所で活躍する杆体細胞が存在する。

RPの原因の1つであるRetinitis pigmentosa 1 (RPI) 遺伝子は、4つのエクソンから構成され、2156アミノ酸からなる視細胞特異的な微小管関連タンパク質をコードしており、2つのダブルコーチン (doublecortin: DCX) ドメイン (アミノ酸残基36~118および154~233) を含み、RP1タンパク質は微小管と相互作用する⁶⁾⁷⁾。また、RP1タンパク質には、ショウジョウバエのbifocal (BIF) タンパク質と相同性のある領域 (アミノ酸残基486~635) があり、視細胞の形態形成に必要とされている⁶⁾。RP1タンパク質は、錐体および杆体細胞の繊毛と軸索に局在しており⁸⁾⁹⁾、視細胞内節と外節の間のタンパク質の輸送、繊毛構造の維持、外節のディスク膜の安定化に関与している⁸⁾¹⁰⁾。RPI遺伝子変異は、AD-RPのみならずAR-RPを引き起こす¹¹⁾¹²⁾。RPI遺伝子変異の有病率は、ヨーロッパの集団においてRPI関連AD-RPは全体の約5.5%、RPI関連AR-RPは全体の約4.5%と報告されている¹³⁾¹⁴⁾。AD-RPにおいて短縮型のヘテロ接合型変異が検出され、変異部位はエクソン4に相当するアミノ酸配列の500番と1053番の間 (ホットスポット領域内) に位置している¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、AR-RPにおける両アレルの遺伝子変異のほとんどはN末端側もしくはC末端側をコードする部位に位置している¹⁷⁾。AR-RPはAD-RPに比べ、発症年齢が早くかつ進行も早いことにより重篤な表現型を示すことが明らかとなっている¹⁸⁾。最近の研究では日本人のAR-RPにおいて、RPI遺伝子のAlu挿入変異 [c.4052_4053ins328 (p.Tyr1352AlafsTer9)] が高頻度にみられることが明らかとなり、AR-RPの331症例のうち6症例 (1.8%、12/662アレル) でAlu挿入変異がホモ接合型で見つかった¹⁹⁾。また別の研究では、日本人のAR-RP症例におけるAlu挿入変異に関連する臨床像の特徴が報告されている¹⁹⁾⁻²¹⁾。さらに、RPI遺伝子変異は新たにAR-錐体ジストロフィ (COD)/錐体杆体ジストロフィ (CORD) の原因となることが明らかにされ¹⁹⁾²²⁾⁻²⁴⁾、VerbakelらはAR-COD/CORDの11例に関して詳細な臨床所見を報告している²⁴⁾。

本総説では日本人症例におけるRPI関連網膜ジ

ストロフィの遺伝子型-表現型の関連性に加え、AR-COD/CORD患者の長期的眼科所見について述べる。

II. RPI関連ジストロフィの各表現型における臨床像について

RPI遺伝子変異によるAD-RPの5家系5症例、AR-RPの11家系13症例、AR-COD/CORDの7家系7症例について検討した。それぞれの表現型における発症年齢および視力の経過について (Fig. 1)、また代表的な眼底所見、眼底自発蛍光所見、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) 所見、全視野・多局所網膜電図所見について (Fig. 2-4)、そしてAD-RPとAR-RPの臨床経過 (Fig. 5) について解説する。

1. 各表現型における発症年齢と視力経過

3つの表現型 (AD-RP, AR-RP, AR-COD/CORD) の発症年齢と視力の臨床経過をFigure 1に示す。AR-RP患者の発症年齢 (6.92 ± 0.82 歳, 範囲: 3~12歳) は、AD-RP (39.8 ± 7.37 歳, 範囲: 18~59歳) およびAR-COD/CORD (45.7 ± 4.76 歳, 範囲: 34~65歳) に比べて有意に早い ($p < 0.001$) 一方で、AD-RPとAR-COD/CORDでは発症年齢に差はなかった²⁵⁾ ($p = 0.508$) (Fig. 1A)。視力経過に関して、AR-RPでは、20代頃から視力が低下し始め、40代で重度の視力障害を生じるのに対し、AD-RPでは50~60代まで良好な視力が保たれる傾向にあった²⁵⁾ (Fig. 1B)。また、AR-COD/CORDでも50代までは比較的視力が保たれるが、その後視力が低下する傾向にあり、黄斑部の萎縮が進行 (Fig. 1B) することと関連している。logMAR矯正視力は小数視力を対数変換したもので、群間比較するために用いた。logMAR値が大きいほど、視力不良であることを、小さいほど視力が良好であることを示している。(logMAR=0は小数視力で1.0に、logMAR=1は小数視力で0.1に対応する)

2. 各表現型における眼科的所見

2.1 常染色体優性網膜色素変性 (AD-RP)

Figure 2AとBはAD-RPの眼底所見を示してい

る²⁵⁾。特徴の1つとしてAD-RPの網膜変性は軽度であり、特に若年者では正常眼底に近い軽症例も存在する。Figure 2Aは血管アーケードの周囲に網膜変性と色素沈着が存在する一方で、Figure 2Bでは網膜変性は軽度で色素沈着はみられない。眼底自発蛍光所見は典型的なRP所見と同様に、初期網膜変性部位は過蛍光を示し、色素沈着を伴う重度の変性巣部位は低蛍光となっていた。また中心窩周囲に異常所見はなく、黄斑部の変性は軽微であった。OCT所見も中心窩周囲の視細胞が温存されていることを示唆する所見を認め、網膜外層のエリプソイドゾーン（視細胞内節と外節の接合部）は中心窩周囲で明瞭に観察され、エリプソイドゾーン長はAR-RPにおける所見に比べて長い傾向がみられた。

2.2 常染色体劣性網膜色素変性 (AR-RP)

Figure 2CとDはAR-RPの眼底所見を示している²⁵⁾。AR-RPの視力は20代から徐々に悪化していくことから、AD-RPと比べ網膜変性が重症といえる。Figure 2Cは20代の症例であるが、40代のAD-RP症例 (Fig.2B) と比べて、眼底全体に色素沈着を伴い網膜変性は広範囲に及び、特に黄斑部内の変性がAD-RPに比べて強いことが特徴である。Figure 2Dは7歳の症例であり、色素沈着を認めないが網膜変性の存在は明らかである。またOCTで黄斑部は菲薄化しており既に網膜

変性が存在している。この特徴は眼底自発蛍光では後極部全体の低蛍光として確認される。一部過蛍光所見を認め、若年者では黄斑部で過蛍光をその周辺部の低蛍光所見は症例によって存在した。OCTは若年者でもエリプソイドゾーンを含む網膜外層は途絶しており、黄斑部にも変性が存在することが確認された。これらの所見からAR-RPでは若年者であっても周辺部だけでなく黄斑部においても網膜変性が存在し、比較的若年で黄斑部を含む重度の網膜変性に至ることが特徴であることが明らかになった。RPと比べ変性が広範囲に及んでいることが分かる。

2.3 常染色体劣性錐体ジストロフィ/錐体杆体ジストロフィ (AR-COD/CORD)

Figure 2EとFはAR-COD/CORDの眼底所見を示している²⁵⁾。提示した症例の共通した所見として以下の特徴がある。①中心窩を回避した黄斑萎縮の存在、②中心窩における所見として、眼底自発蛍光所見：網膜外層が温存されている中心窩に一致して、正常もしくは過蛍光を示す。OCT所見：外層網膜や網膜色素上皮が比較的温存される傾向にあること、③黄斑萎縮が存在する領域における所見として、眼底自発蛍光所見：過蛍光もしくは低蛍光を示す。OCT所見：網膜色素上皮の菲薄化を伴う網膜外層障害を認める。

AR-COD/CORDにおいて、良好な視力が50-60

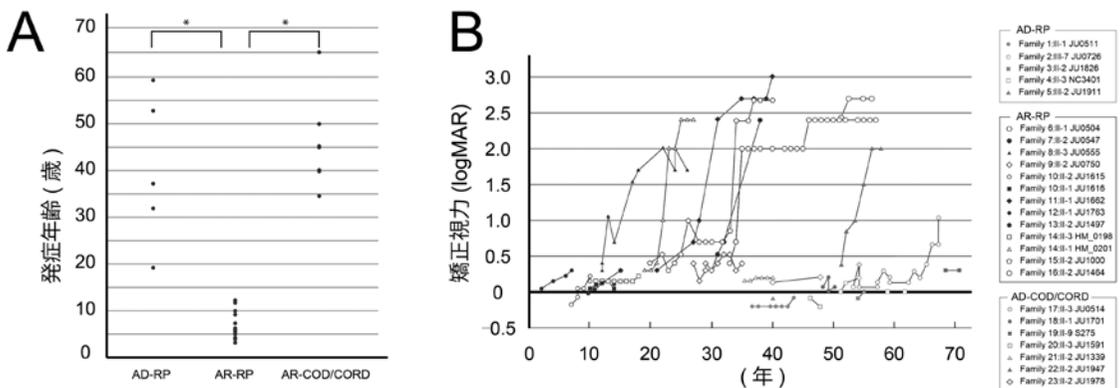


Fig.1. The age at onset and course of visual acuity findings of the 3 phenotypes.

(A) The graph shows the age at onset in patients with autosomal dominant (AD)-retinitis pigmentosa (RP), autosomal recessive (AR)-RP, and AR-cone dystrophy (COD)/cone-rod dystrophy (CORD). (B) Decimal best corrected visual acuity was converted to logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) units for comparison between each phenotype. The graph shows the course of logMAR visual acuity in patients with AR-RP (in blue), AD-RP (in orange), and AR-COD/CORD (in green).

代と比較的晩期まで保たれるのは、黄斑萎縮が存在するものの中心窩を回避しているためと考えられる。そして高齢患者では、黄斑の萎縮が拡大し、温存される中心窩の面積が小さくなっていくことが分かる。また、症例 (Family 20-II:3 JU1591) の多局所ERGは両眼の中心周囲の応答密度は低

下しているが、中心部では応答密度が維持されており、この結果も中心窩回避の黄斑萎縮を示唆する所見であることが分かる (Fig. 3)。

上記特徴の経時変化を観察することが出来た症例 (Family 17-II:3 JU0514) における眼底所見および全視野ERG所見を Figure 4に提示する。22年

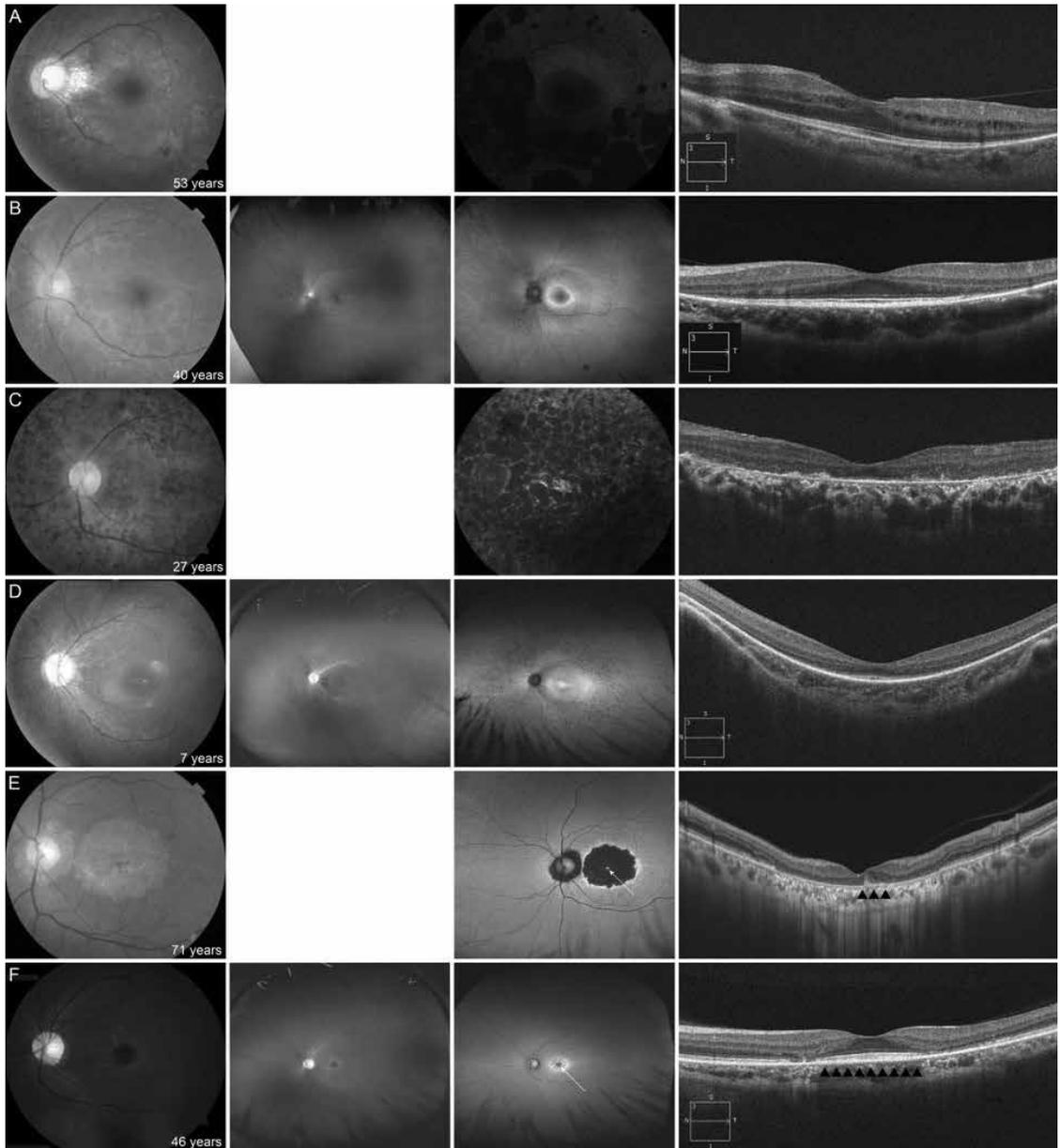


Fig.2. Representative multimodal retinal images of the 3 phenotypes.

(A, B) Multimodal retinal imaging of the left eye in 2 patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP) is shown.

(C, D) Multimodal retinal imaging of the left eye of 2 patients with autosomal recessive (AR)-RP is shown.

(E, F) Multimodal retinal imaging of the left eye of 2 patients with AR cone dystrophy/cone-rod dystrophy is shown.

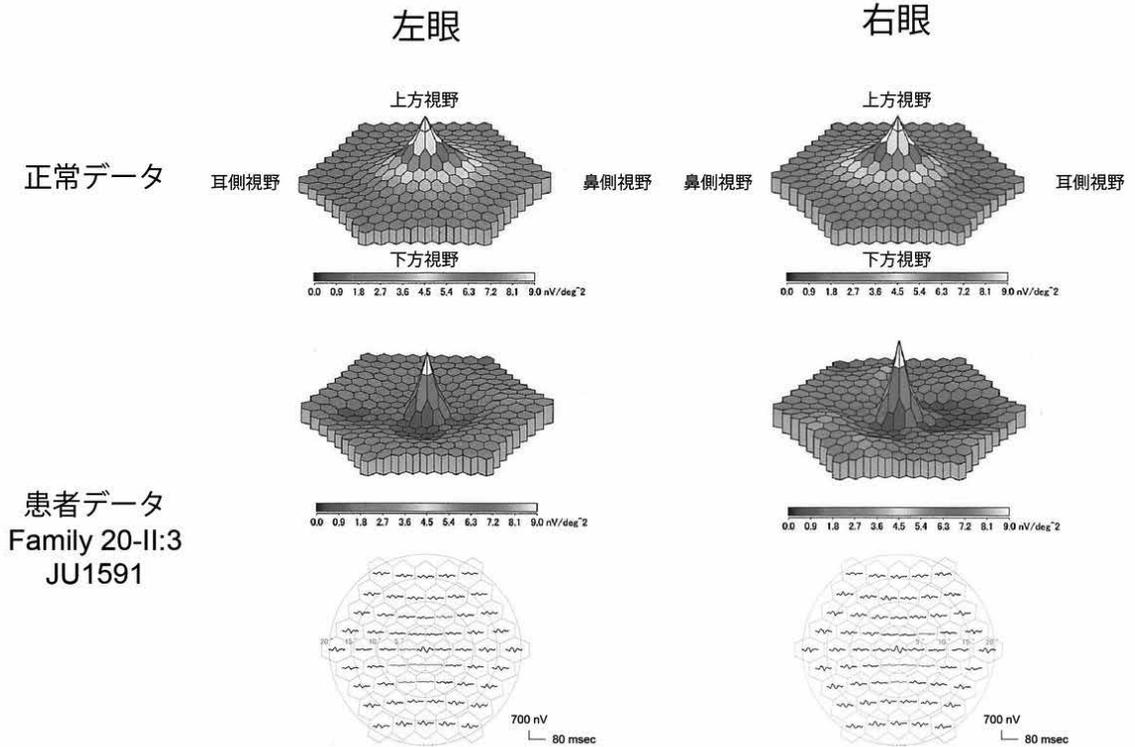


Fig.3. Multifocal electroretinographic findings in a patient (Family 18-II:3 JU1591) with autosomal recessive cone-rod dystrophy. A 46-year-old patient, who exhibited normal rod responses and lower limit of normal range of cone responses in full-field electroretinogram, shows preserved responses in the central areas in both eyes.

の観察期間中に錐体と杆体機能の低下を認めた。眼底写真では46歳時で中心窩回避の黄斑萎縮を認め (Fig. 5A), 網膜変性は周辺部網膜だけでなく、黄斑部にも拡大し結果として中心窩温存領域は小さくなっていった (Fig. 4B-D)。67歳になると、後極と周辺部網膜にも網膜萎縮を認め、ついに中心窩温存の領域は消失したことが分かる (Fig. 5E)。眼底自発蛍光もしくはフルオレセイン蛍光眼底造影では、血管アーケード内の低蛍光、黄斑部の低蛍光、そして周辺部に過蛍光を認め、重度の網膜萎縮を示唆している (Fig. 4D,E)。また、OCTでは、黄斑部を含む網膜外層や網膜色素上皮の菲薄化が進行していることが明らかである (Fig. 4D,E)。そして全視野ERGは53歳時、杆体応答のb波は正常範囲内、最大応答のa波とb波はそれぞれ対照群²⁶⁾の約40%と70%、錐体応答のa波とb波では約50%、30 Hzフリッカー応答の振幅は約70%であった。14年後の全視野ERGでは、杆体応答のb波、最大応答のa波、b波は

対照群²⁷⁾の10-15%に、錐体応答のa波とb波、30 Hzフリッカー応答のb波は20%であり錐体および杆体機能が悪化していた (Fig. 4F)。

3. 常染色体劣性および常染色体優性網膜色素変性における視機能

Figure 5Aは、最終検査時の年齢におけるlogMAR矯正視力と最終検査時の年齢におけるゴールドマン視野のI-4eおよびV-4eイソプターの視野面積との関係を示したものである。グラフよりlogMAR矯正視力は年齢とともに有意に悪化し ($r = 0.844, p = 0.002$), 20代から悪化し始め、50代では光覚弁に至ることが示され、AR-RPの視力経過の結果に一致している。また、I-4eおよびV-4eイソプターの視野面積も年齢とともに有意に悪化し ($r = -0.789, p = 0.002, r = -0.811, p = 0.001$), 50代で消失する結果であった²⁵⁾。

Figure 5BはAR-RPとAD-RPの患者におけるlogMAR矯正視力と視野面積を以下の値をカット

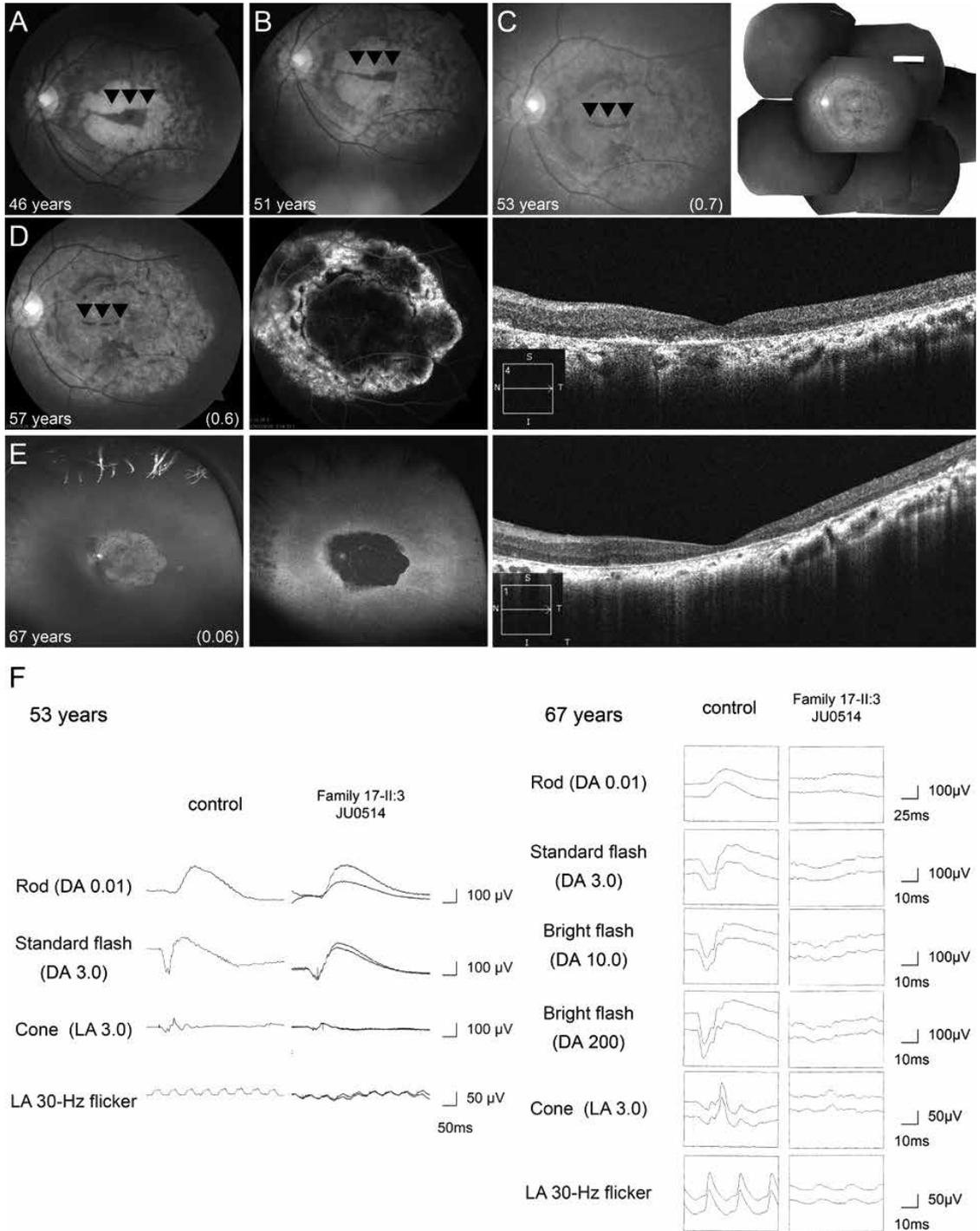


Fig.4. Longitudinal findings of a patient (Family 17-II:3 JU0514) with autosomal recessive cone-rod dystrophy. (A-E) Multimodal retinal imaging findings of the left eye are shown at ages of 46, 51, 53, 57, and 67 years. (F) Full-field electroretinography findings are shown at the ages of 53 and 67 years.

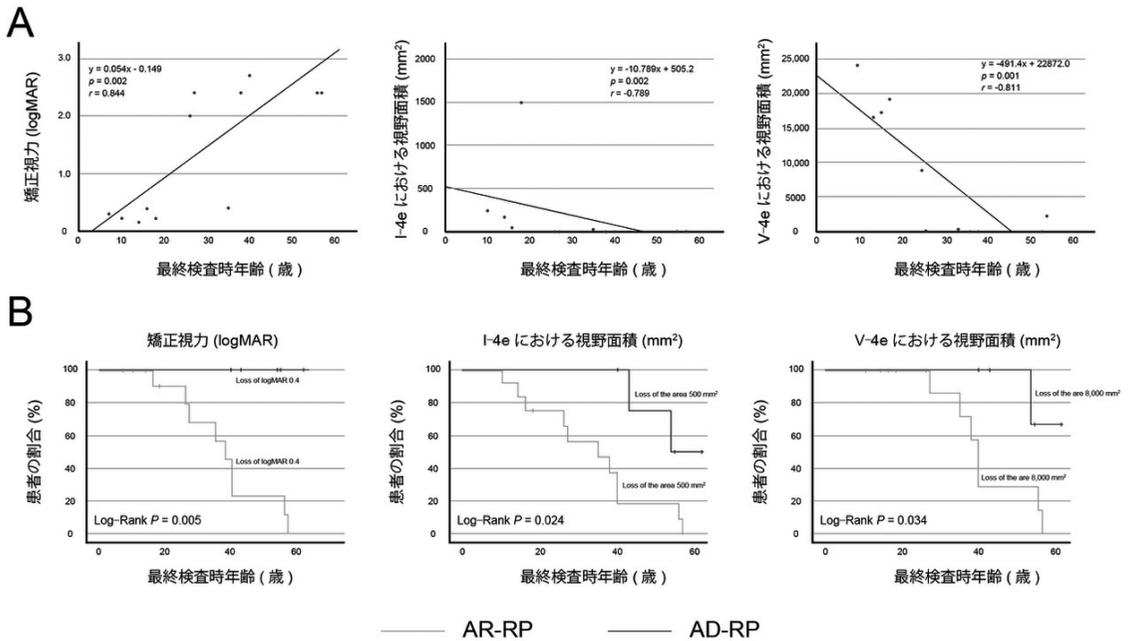


Fig.5. Visual acuity and visual field areas in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa.

(A) Decimal best corrected visual acuity was converted to logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) units for statistical analysis. In the left eyes ($n = 13$) of the 13 patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa, the graphs show scatter plots of the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) best-corrected visual acuity (BCVA) and visual field areas of I-4e and V-4e isopters as a function of the age at last examination.

(B) The graph shows the Kaplan–Meier survival curves, with log-rank tests, for visual acuity and visual field areas of I-4e and V-4e isopters in patients with autosomal recessive (AR)-retinitis pigmentosa (RP) and autosomal dominant (AD)-RP.

オフとした Kaplan–Meier 生存曲線により経過を比較した。矯正視力 ≤ 0.4 logMAR (0.4 少数視力), I-4e イソプター面積 ≤ 500 mm² (10°), V-4e イソプター面積 ≤ 8000 mm² (40°) とした (Fig. 5B)。Kaplan–Meier 生存曲線を log-rank 検定で解析したところ, AR-RP では AD-RP に比べて視力低下の進行 ($p = 0.020$) および I-4e と V-4e イソプターの視野面積の減少 ($p = 0.011$, $p = 0.024$) が有意に早いことが明らかとなった²⁵。Kaplan–Meier 生存曲線から, AD-RP の多くの症例で 40 代までは視力と視野が比較的保たれるが, 同年代の AR-RP のほとんどの症例でより重篤な視機能障害を呈することが判明した。

4. 臨床像のまとめ

AD-RP は AR-RP よりも軽症の表現型を示すことが明らかとなった。Figure 1 に示した通り AR-RP は AD-RP に比べて発症年齢が若年であることが分かる。さらに, Figure 5 では AR-RP における視力・中心視野の進行が AD-RP よりも早い

ことが明らかである。これらの Figure 1 および 5 の結果は, AR-RP では黄斑部病変の進行が若年から生じることを示している。また最近の補償光学眼底検査を用いた AR-RP における黄斑部の外層網膜の研究においても, 温存されていた視細胞の領域が加齢に伴って減少することが示されている²¹。このように, RPI 関連網膜ジストロフィにおける AR-RP は, 早期発症かつ進行も早く周辺部だけでなく黄斑部内の変性も強いことから, RP の中でも最も重症な臨床像を呈することが特徴の 1 つであると考えられた。また AR-COD/CORD の表現型については, これまでに報告された研究から次のように特徴づけることができる。晩期発症, 発症初期には中心窩を回避する黄斑萎縮の存在, 最終的に中心窩も含めた黄斑萎縮へと進行する²⁵。これらの特徴は長期的な観察を行った症例 (Family 17-II:3 JU0514) でも観察され, 初期には中心窩回避を伴う黄斑萎縮が存在し, 温存された領域が消失するのに 20 年以上を要し, 網膜だけでなく網膜色素上皮の変性が進行してい

ることが明らかとなった (Fig. 4)。また、これまでの研究結果からAR-COD/CORDの網膜構造の変化は高齢者でも部分的に中心窩温存を伴う黄斑萎縮が見られる点、網膜や網膜色素上皮に変性が見られる点で、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィに類似した臨床像を呈すると考えられる。網膜機能は黄斑ジストロフィ、COD/CORDに代表される様々な程度の錐体・杆体機能障害が認められ、錐体・杆体機能は加齢に伴い低下する傾向にあることが明らかとなった (Fig. 3)。また症例 (Family 17-II:3 JU0514) の長期的な経過観察の結果から、初期 (53歳時) にはCODであった表現型が、その後 (67歳時)、杆体の機能が錐体に比べ優位に進行しCORDの表現型へと変化することが明らかとなった (Fig. 4)。20年間で錐体機能がほとんど進行しなかった全視野ERGの結果は、両アレルのうち一方にhypomorphic (機能障害の消失程度が部分的である) 変異が存在するAR-COD/CORDの遺伝的特徴に一致することを示唆しているかもしれない。

III. *RPI* 関連ジストロフィの分子遺伝学的特徴

Figure 6はこれまでの研究で原因であると報告されている*RPI* 遺伝子変異を示したものである。*RPI* 遺伝子は2つのDCXドメイン (アミノ酸残基36~118および154~233) を含む4つのエクソンから構成される。*RPI* 遺伝子変異を有する症例において、これまでに遺伝子型-表現型の関連性について調べられており¹³⁾¹⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾、それぞれの表現型 (AD-RP, AR-RPそしてAR-COD/CORD) における分子遺伝学的特徴について述べる。

1. 常染色体優性網膜色素変性 (AD-RP)

AD-RPの原因遺伝子変異のほとんどはホットスポットと呼ばれる領域 (エキソン4のアミノ残基500と1053の間) に存在し、ホットスポット領域内に位置するすべての*RPI* 遺伝子変異が、タンパク質の発現が途中で切断される短縮型変異であり、疾患メカニズムとして、発現した短縮型タンパク質のドミナントネガティブ効果によることが示唆されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

2. 常染色体劣性網膜色素変性 (AR-RP)

AR-RPの特徴はAD-RPよりも複雑である。一般にAR-RPでは、上記のホットスポット領域外に位置し、両アレルの短縮型変異によって引き起こされることが多く、*RPI* タンパク質の機能消失により発症することが考えられている¹⁷⁾。また日本人先祖を創始者とする*Alu* 挿入変異も原因として知られている。*Alu* 挿入変異に関する最近の研究では、ホットスポット領域外に位置するヘテロ接合型の*RPI* 遺伝子変異を有するAR-RP患者 (19% : 5/26人) は、もう一方のアレルに*Alu* 挿入変異を有していたと報告されており、ヘテロ接合型で変異をもつAR-RPでは、他のアレルに*Alu* 挿入変異が存在する可能性が示唆されている²⁰⁾。しかし、AR-RPにおいてホットスポット領域内にも原因遺伝子変異と報告されている短縮型変異が17も見つかっている¹³⁾¹⁴⁾²⁴⁾³⁰⁾⁻³⁴⁾。これらの短縮型変異はAR-RPの機能喪失の原因となっている可能性がある²⁸⁾³⁵⁾。さらに一般的に機能消失の程度が低いされている10個のミスセンス変異 (そのうち7個はDCXドメインまたはBIF領域内に位置しており) がAR-RPの原因として報告されている²³⁾³⁰⁾³¹⁾³⁶⁾⁻⁴³⁾。そして、DCXドメイン内のミスセンス変異 (p.Leu172Arg, p.Asp202Glu, p.Gly203Arg, p.Phe227Val) のホモ接合型でAR-RPを発症することが報告されている³⁶⁾³⁸⁾⁴⁰⁾⁴⁴⁾。これらの結果から*RPI* 遺伝子のどのようなタイプの変異であっても、AR-RPにおいて原因変異となる可能性がある。

3. 常染色体劣性錐体ジストロフィ / 錐体杆体ジストロフィ (AR-COD/CORD)

AR-COD/CORDの遺伝的特徴は、AD-RPやAR-RPに比べて更に複雑である。これまでの研究では、AR-COD/CORDには、hypomorphic変異 (p.Phe180Cys, p.Val190Gly, p.Arg1933Ter) と、病的なミスセンスまたは短縮型変異の組み合わせが原因となることが報告されている¹⁹⁾²⁴⁾。我々の報告を含めて、これまでの研究を総括すると、AR-COD/CORDにおける遺伝的特徴は以下の通りである。1) hypomorphic変異 (例 : p.Arg1933Ter) のホモ接合型は、80歳になっても正常な表現型を示すこと¹⁹⁾、2) AR-COD/CORDではホモ接合

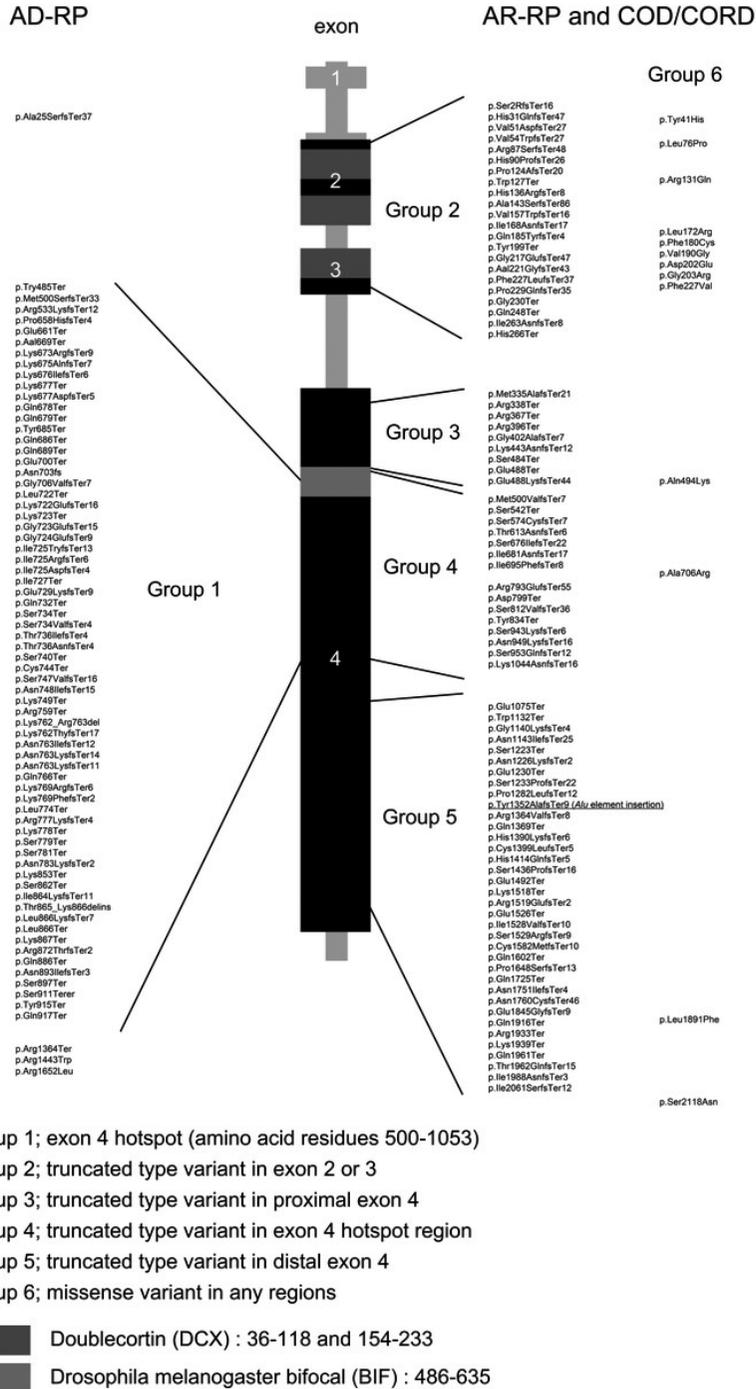


Fig.6. All identified pathogenic *RPI* variants and their location. The *RPI* gene consists of 4 exons including two doublecortin (DCX) domains (amino acid residues 36 to 118 and 154 to 233) and a region of homology with *Drosophila melanogaster bifocal* (BIF) protein (amino acid residues 486 to 635). The variants that have been reported as association with autosomal dominant (AD) retinitis pigmentosa (RP) and autosomal recessive RP/cone (rod) dystrophy are indicated on left side and on right side, respectively. The variants are divided into 6 groups according to previous study²⁴. Group 1 indicates a hotspot region in exon 4 (amino acid residues 500–1053). Group 2 indicates truncated variants in exon 2 and 3. Group 3 indicates truncated variants in proximal exon 4. Group 4 indicates truncated variants in a hotspot region, where considering as association with AD-RP. Group 5 indicates truncated variants in distal exon 4. Group 6 indicates missense variants.

型のミスセンスまたは短縮型変異が確認されていないこと。これまでに9種類の複合ヘテロ接合型変異が18人のAR-COD/CORDに同定されており、それらの9種類はAR-RPで報告されている病的変異と hypomorphic 変異の複合ヘテロ接合型であった¹³⁾²⁴⁾³¹⁾⁴⁴⁾。しかし、AR-COD/CORDにおいてこれらの遺伝的特徴と矛盾する症例も少なからず存在する¹⁹⁾³⁴⁾。例えばAR-RPの表現型で片アレルに hypomorphic 変異が存在する症例も報告されている³⁴⁾³⁶⁾⁴⁵⁾。このような表現型の多様性は *RPI* 遺伝子以外の遺伝子修飾変異の存在、あるいは *RPI* の非コード領域内の変異の存在によって説明できる可能性がある。さらに、Bardet-Biedl 症候群⁴⁶⁾のように、2つ以上の劣性遺伝子変異が同時に作用すると疾患の原因となるオリゴジェニシティというメカニズムを示す可能性もある⁴⁷⁾。これと一致するように、*RPI* 関連網膜ジストロフィに関する過去の研究で、1つのアレルに *RP1* 遺伝子変異 (p.Arg1933Ter) を持つ28人の患者において、2つの *EYS* 遺伝子変異が同定されたことは、*RPI* 関連網膜ジストロフィにおいてもオリゴジェニシティが示唆された¹⁹⁾。またこの結果は *EYS* と *RP1* タンパク質の共局在化が、視細胞外節における繊毛構造の維持とディスクの安定化に対する役割があることを示唆している⁴⁸⁾。

4. *Alu* 挿入変異

Alu 挿入変異はAR-RPとAR-COD/CORDの原因遺伝子変異であることが明らかにされている。一方で我々の研究を含めてこれまでに報告されている表現型がAD-RPにおいて *Alu* 挿入変異は同定されていない。過去の日本人における330人のRP患者を対象とした遺伝子解析研究において、*Alu* 挿入変異が15人(約4.5%)に同定されたことが明らかとなり、日本人において高頻度に見つかる変異であることが示唆された¹⁹⁾。我々も過去に、日本人のAR-RPおよびAR-COD/CORDにおいて *Alu* 挿入変異が全体に占める割合を調べた²⁵⁾。3つの表現型を呈する23家系25人の *RPI* 関連ジストロフィのうち11家系はAR-RP、7家系はAR-COD/CORDであった。5家系のAR-RPと3家系のAR-COD/CORDを含む8家系8人においてヘテロ接合型で検出され、また3家系4人のAR-RPでは

ホモ接合型で検出された。*Alu* 挿入変異は最も高頻度(32.0%, 16/50アレル)に観察された変異であることを明らかにした²⁵⁾。また *Alu* 挿入変異は、次世代シーケンサを用いた全エクソーム解析では検出されないもしくは断片的に検出されるため、PCRを用いてスクリーニングもしくは全ゲノム解析を行うことで検出可能となる。実際に、表現型がAR-RPで片アレルに *RPI* 遺伝子変異が見つっている26人の患者に対して *Alu* 挿入変異のPCR解析を行ったところ、5人において同定されたことが報告されている²⁰⁾。このことから潜在的に *Alu* 挿入変異を有する症例がいることで実際の数値以上の有病率である可能性が示唆されている。

IV. 結 語

RPI 関連網膜ジストロフィの臨床的・遺伝的特徴を明らかにし、また *RPI* 遺伝子変異の種類・位置と表現型 (AD-RP, AR-RP, AR-COD/CORD) の間に遺伝子型-表現型の相関関係があることが示唆された。また日本人の *RPI* 関連網膜ジストロフィでは、*Alu* 挿入変異が最も高頻度に観察される遺伝子変異である可能性があり、日本人RP症例において原因遺伝子の1つとして *RPI* 遺伝子変異を考慮する必要がある。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol.* 1984; 97: 357-65.
- 2) Guillonnet X, Piriev NI, Danciger M, Kozak CA, Cideciyan AV, S Jacobson SG, et al. A nonsense mutation in a novel gene is associated with retinitis pigmentosa in a family linked to the *RP1* locus. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1541-6.
- 3) Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, Kiang AS, Humphries M, Farrar GJ, et al. Retinitis pigmentosa and progressive sensorineural hearing loss caused by a C12258A mutation in the mitochondrial *MTTS2* gene. *Am*

- J Hum Genet. 1999; 64: 971–85.
- 4) Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 1219–27.
 - 5) Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006; 368(9549): 1795–809.
 - 6) Pierce EA, Quinn T, Meehan T, McGee TL, Berson EL, Dryja TP. Mutations in a gene encoding a new oxygen-regulated photoreceptor protein cause dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1999; 22: 248–54.
 - 7) Sullivan LS, Heckenlively JR, Bowne SJ, Zuo J, Hide WA, Gal A, et al. Mutations in a novel retina-specific gene cause autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1999; 22: 255–9.
 - 8) Liu Q, Zhou J, Daiger SP, Farber DB, Heckenlively JR, Smith JE, et al. Identification and subcellular localization of the RP1 protein in human and mouse photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 22–32.
 - 9) Yamashita T, Liu J, Gao J, LeNoue S, Wang C, Kaminoh J, et al. Essential and synergistic roles of RP1 and RP1L1 in rod photoreceptor axoneme and retinitis pigmentosa. *J Neurosci.* 2009; 29: 9748–60.
 - 10) Kaplan MW, Iwata RT, Sears RC. Lengths of immunolabeled ciliary microtubules in frog photoreceptor outer segments. *Exp Eye Res.* 1987; 44: 623–32.
 - 11) Ran X, Cai WJ, Huang XF, Liu Q, Lu F, Qu J, et al. 'RetinoGenetics': a comprehensive mutation database for genes related to inherited retinal degeneration. *Database (Oxford).* 2014; 2014: bau047.
 - 12) Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 66: 157–86.
 - 13) Avila-Fernandez A, Corton M, Nishiguchi KM, Muñoz-Sanz N, Benavides-Mori B, Blanco-Kelly F, et al. Identification of an RP1 prevalent founder mutation and related phenotype in Spanish patients with early-onset autosomal recessive retinitis. *Ophthalmology.* 2012; 119: 2616–21.
 - 14) El Shamieh S, Boulanger-Scemama E, Lancelot ME, Antonio A, Démontant V, Condroyer C, et al. Targeted next generation sequencing identifies novel mutations in RP1 as a relatively common cause of autosomal recessive rod-cone dystrophy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 485624.
 - 15) Berson EL, Grimsby JL, Adams SM, McGee TL, Sweklo E, Pierce EA, et al. Clinical features and mutations in patients with dominant retinitis pigmentosa-1 (RP1). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 2217–24.
 - 16) Liu Q, Collin RW, Cremers FP, den Hollander AI, van den Born LI, Pierce EA, et al. Expression of wild-type Rp1 protein in Rp1 knock-in mice rescues the retinal degeneration phenotype. *PLoS One.* 2012; 7:e43251.
 - 17) Siemiatkowska AM, Astuti GD, Arimadyo K, den Hollander AI, Faradz SM, Cremers FP, et al. Identification of a novel nonsense mutation in RP1 that causes autosomal recessive retinitis pigmentosa in an Indonesian family. *Mol Vis.* 2012; 18: 2411–9.
 - 18) Lafont EI, Manes GI, Sénéchal A, Bocque B, Coustès-Chazalotte D, Baudoin C, et al. Patients with retinitis pigmentosa due to RP1 mutations show greater severity in recessive than in dominant cases. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2011; Special Issue 6.
 - 19) Nikopoulos K, Cisarova K, Quinodoz M, Koskiniemi-Kuendig H, Miyake N, Farinelli P, et al. A frequent variant in the Japanese population determines quasi-Mendelian inheritance of rare retinal ciliopathy. *Nat Commun.* 2019; 10: 2884.
 - 20) Nishiguchi KM, Fujita K, Ikeda Y, Kunikata H, Koyanagi Y, Akiyama M, et al. A founder Alu insertion in RP1 gene in Japanese patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 2020; 64: 346–50.
 - 21) Ueno S, Koyanagi Y, Kominami T, Ito Y, Kawano K, Nishiguchi KM, et al. Clinical characteristics and high resolution retinal imaging of retinitis pigmentosa caused by RP1 gene variants. *Jpn J Ophthalmol.* 2020; 64: 485–96.
 - 22) Liu X, Xiao J, Huang H, Guan L, Zhao K, Xu Q, et al. Molecular genetic testing in clinical diagnostic assessments that demonstrate correlations in patients with autosomal recessive inherited retinal dystrophy. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133: 427–36.
 - 23) Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, O'Sullivan J, Williams SG, Lamb JA, et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J Med Genet.* 2016; 53: 761–7.
 - 24) Verbakel SK, van Huet RAC, den Hollander AI, Geerlings MJ, Kersten E, Klevering BJ, et al. Macular dystrophy and cone-rod dystrophy caused by mutations in the RP1 gene: Extending the RP1 disease spectrum. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60: 1192–203.
 - 25) Mizobuchi K, Hayashi T, Oishi N, Kubota D, Kameya S, Higasa K, et al. Genotype-phenotype correlations in RP1-associated retinal dystrophies: A multi-center cohort study in JAPAN. *J Clin Med.* 2021; 10: 2265..
 - 26) Kutsuma T, Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Iejima D, Gekka T, et al. Novel biallelic loss-of-function KCNV2 variants in cone dystrophy with supernormal rod responses. *Doc Ophthalmol.* 2019; 138: 229–39..
 - 27) Ninomiya W, Mizobuchi K, Hayashi T, Okude S, Katagiri S, Kubo A, et al. Electroretinographic abnormalities

- associated with pregabalin: a case report. *Doc Ophthalmol* 2020; 140: 279–87..
- 28) Chen LJ, Lai TY, Tam PO, Chiang SW, Zhang X, Lam S, et al. Compound heterozygosity of two novel truncation mutations in RP1 causing autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: 2236–42.
 - 29) Audo I, Mohand-Saïd S, Dhaenens CM, Germain A, Orhan E, Antonio A, et al. RP1 and autosomal dominant rod-cone dystrophy: novel mutations, a review of published variants, and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*. 2012; 33: 73–80.
 - 30) Carss KJ, Arno G, Erwood M, Stephens J, Sanchis-Juan A, Hull S, et al. Comprehensive rare variant analysis via whole-genome sequencing to determine the molecular pathology of inherited retinal disease. *Am J Hum Genet*. 2017; 100: 75–90.
 - 31) Wang P, Li S, Sun W, Xiao X, Jia X, Liu M, et al. An ophthalmic targeted exome sequencing panel as a powerful tool to identify causative mutations in patients suspected of hereditary eye diseases. *Transl Vis Sci Technol*. 2019; 8: 21.
 - 32) Singh HP, Jalali S, Narayanan R, Kannabiran C. Genetic analysis of Indian families with autosomal recessive retinitis pigmentosa by homozygosity screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 4065–71.
 - 33) Perez-Carro R, Corton M, Sanchez-Navarro I, Zurita O, Sanchez-Bolivar N, Sánchez-Alcudia R, et al. Panel-based NGS reveals novel pathogenic mutations in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Sci Rep*. 2016; 6: 19531.
 - 34) Li S, Yang M, Liu W, Liu Y, Zhang L, Yang Y, et al. Targeted next-generation sequencing reveals novel RP1 mutations in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22: 109–14.
 - 35) Riazuddin SA, Zulfiqar F, Zhang Q, Sergeev YV, Qazi ZA, Husnain T, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa is associated with mutations in RP1 in three consanguineous Pakistani families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 2264–70.
 - 36) Aldahmesh MA, Safieh LA, Alkuraya H, Al-Rajhi A, Shamseldin H, Hashem M, et al. Molecular characterization of retinitis pigmentosa in Saudi Arabia. *Mol Vis*. 2009; 15: 2464–9.
 - 37) Zhang X, Chen LJ, Law JP, Lai TY, Chiang SW, Tam PO, et al. Differential pattern of RP1 mutations in retinitis pigmentosa. *Mol Vis*. 2010; 16: 1353–60.
 - 38) Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO, Decker C, Preising MN, Friedburg C, et al. Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies. *PLoS One*. 2013; 8: e78496.
 - 39) Xu Y, Guan L, Shen T, Zhang J, Xiao X, Jiang H, et al. Mutations of 60 known causative genes in 157 families with retinitis pigmentosa based on exome sequencing. *Hum Genet*. 2014; 133: 1255–71.
 - 40) Beheshtian M, Saeed Rad S, Babanejad M, Mohseni M, Hashemi H, Eshghabadi A, et al. Impact of whole exome sequencing among Iranian patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Arch Iran Med*. 2015; 18: 776–85.
 - 41) Zhao L, Wang F, Wang H, Li Y, Alexander S, Wang K, et al. Next-generation sequencing-based molecular diagnosis of 82 retinitis pigmentosa probands from Northern Ireland. *Hum Genet*. 2015; 134: 217–30.
 - 42) Huang L, Zhang Q, Huang X, Qu C, Ma S, Mao Y, et al. Mutation screening in genes known to be responsible for Retinitis Pigmentosa in 98 Small Han Chinese Families. *Sci Rep*. 2017; 7: 1948.
 - 43) Ezquerro-Inchausti M, Anasagasti A, Barandika O, Garay-Aramburu G, Galdós M, de Munain AL, et al. A new approach based on targeted pooled DNA sequencing identifies novel mutations in patients with Inherited Retinal Dystrophies. *Sci Rep*. 2018; 8: 15457.
 - 44) Neveling K, Collin RW, Gilissen C, an Huet RA, Visser L, Kwint MP, et al. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum Mutat*. 2012; 33: 963–72.
 - 45) Mendez-Vidal C, Bravo-Gil N, Gonzalez-Del Pozo M, Vela-Boza A, Dopazo J, Borrego S, et al. Novel RP1 mutations and a recurrent BBS1 variant explain the co-existence of two distinct retinal phenotypes in the same pedigree. *BMC Genet*. 2014; 15: 143.
 - 46) Leitch CC, Zaghoul NA, Davis EE, Stoetzel C, Diaz-Font A, Rix S, et al. Hypomorphic mutations in syndromic encephalocle genes are associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet*. 2008; 40: 443–8.
 - 47) Badano JL, Katsanis N. Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. *Nat Rev Genet*. 2002; 3: 779–89.
 - 48) Alfano G, Kruczek PM, Shah AZ, Kramarz B, Jeffery G, Zelfhof AC, et al. EYS Is a Protein Associated with the Ciliary Axoneme in Rods and Cones. *PLoS One*. 2016; 11: e0166397.