

## 32 網膜色素変性症の原因遺伝子探索

研究所障害工学研究部 加藤誠志、外山滋、大森雅之、佐竹弥千代、宇佐見論  
病院眼科 築島謙次

### 1. はじめに

網膜色素変性症 (retinitis pigmentosa; 以後 RP と略す) は、夜盲に始まり、徐々に視野狭窄が起こり失明に至る、進行性の遺伝性眼疾患である。当センターの更生訓練施設に入所している視覚障害者の 1/3、また病院の第三機能回復訓練部で訓練を受けている患者の半数が、RP に罹患している(平成 17 年度資料)。RP 原因遺伝子探索は米国を中心に実施され、これまでに 38 種類の RP 原因遺伝子が報告された。我々は日本人 RP 患者の原因遺伝子を特定することを目的として、当センターに来院された RP 患者の方々の原因遺伝子の探索を平成 14 年度から実施しているため、その結果を報告する。

### 2. 方法

当センター病院眼科に来院した RP 患者 68 名と対照晴眼者 68 名から、インフォームドコンセントを得た後採血を行い、白血球細胞からゲノム DNA を調製した。ゲノム DNA 上の既知原因遺伝子座の領域を PCR 法により増幅し、DNA シーケンサーによって塩基配列を決定した。これらの配列をデータベースに登録されているヒトゲノムの配列と比較することにより、変異の有無を調べた。

### 3. 結果

米国で報告されている 8 種類の既知原因遺伝子について、変異スクリーニングを行った結果、RP 患者において、PRPH2、NR2E3、PDE6B の各遺伝子にアミノ酸置換を引き起こす変異を、また PRPF31 遺伝子のエキソン-イントロン接続部位にスプライシング異常を来すと考えられる変異を見出した。他に、多くの一塩基多型 (SNP) が見出され、これらの SNP を用いて、それぞれの遺伝子座における日本人のハプロタイプを決定することが出来た。

### 4. 考察

これまでのスクリーニングによって見出された、変異を有する既知原因遺伝子の数は、当初予想していたよりも少ないことから、まだ多くの未知原因遺伝子が存在すると考えられる。したがって、新規原因遺伝子候補の同定に関する研究も進めていく必要がある。変異スクリーニングの過程で得られた日本人のハプロタイプのデータは、今後 RP の原因遺伝子探索に有用である。今回見出されたアミノ酸置換を引き起こす変異が、RP を引き起こす病因変異であるかどうかは、今後さらに検討を要する。ただ PRPF31 遺伝子の変異は、血縁関係にある二人の患者で同じものが見出されたので、病因変異である可能性が高い。今後、これらの変異によって網膜細胞の変性がどのようなメカニズムで起こるのかを検討し、さらにこれらの網膜細胞変性を阻止するための方法の開発を行っていく予定である。