

RP1L1 遺伝子は常染色体優性遺伝の Occult macular dystrophy (OMD) の原因遺伝子である。*RP1L1* 遺伝子は 8 番染色体短腕に 50kb に及ぶ 4 つのエクソンを持つ。mRNA の長さは 7kb 以上だが個体間で長さの差が見られ、RP1L1 は最大 2480 個のタンパクをエンコードし 252kDa の分子量が予測される。RP1L1 の発現は網膜に限定され光受容体に特有であると報告されている。*RP1L1* 遺伝子は脊椎動物で保存されていることが知られており、RP1L1 タンパクが欠如したノックアウトマウスは ERG が低下し進行性の光受容体の変性がみられた。OMD は正常の眼底にも関わらず、進行性の視力低下を示す遺伝性の黄斑ジストロフィである。Full-field ERG は正常で、局所 ERG は黄斑部で感度低下する。Spectral-domain OCT (SD-OCT) では ellipsoid と interdigitation zone で様々な程度の異常が見られる。多くの患者で黄斑の杆体機能は正常だが、錐体機能が低下している。Adaptive optics (AO) は $2\mu\text{m}$ の分解能で錐体構造を解析することができるため遺伝性網膜変性の錐体の配列を解析するのに使用されている。錐体ジストロフィでは錐体密度の低下を検出できる。この研究の目的は常染色体劣性遺伝の錐体ジストロフィが *RP1L1* 遺伝子によって引き起こされたかどうかを決定することである。これを達成するために錐体ジストロフィの患者の次世代シーケンシング (NGS) を含む詳細な分子遺伝学的解析を行い、患者の家族に NGS の結果を適用し、加えて AO を用いた細胞形態の高解像度解析を行った。

発端者は 64 歳女性で徐々に視力低下し矯正視力は右眼 0.4 左眼 0.3 で眼底は正常であった。患者の両親を含む他の家族に眼疾患は認めなかった。静的視野は両眼中心視野の感度低下を示した。SD-OCT は中心窩の ellipsoid の膨化と interdigitation zone の不連続を示した。Full-field ERG で杆体応答は正常範囲内であったが、錐体応答の低下を認めた。黄斑局所 ERG の a 波、b 波の振幅は極度に低下した。患者家族に同様の詳細な眼科検査を施行したがすべて正常であった。

分子遺伝学的検査により患者の *RP1L1* 遺伝子に新規のホモ接合体ミスセンス変異を同定した (c. 3638T>C, p. S1210P)。この変異は SNP データベースや以前のレポートで報告されておらず 460 の日本人のコントロールアレルにおいても存在しなかった。1210 番目のセリンは他の生物種の RP1L1 family で保存されており、また 1193-1212 間のアミノ酸配列もよく保存されていた。変異シュミレーションプログラムの解析結果は Polyphen-2 で probably damaging、SIFT で potentially damaging、PMut では pathological と予測された。GVGD では classC65 でタンパク機能を妨害すると予測された。娘と孫 2 人は c. 3638T>C のヘテロ接合体変異のキャリアで患者の兄は c. 3638T の野生対立遺伝子のホモ接合体であった。

患者の錐体ジストロフィの表現型が *RP1L1* 以外の遺伝子異常に起因するかを検討するため、網膜疾患に関連する 123 の遺伝子を標的とするエクソームシーケンシングを行った。*PCDH15*(P. P923L)、*RPGRIP1*(p. V1212I)、*GPR98*(p. L2422F) でヘテロのミスセンス変異を同定した。同定された領域の PCR ダイレクトシーケンシングを患者と家族に施行したが上記の変異は錐体ジストロフィの表現型と共分離しなかった。*RP1L1* 変異は唯一錐体ジストロフィの表現型と共分離した。患者と娘に AO による解析を行った。中心窩領域で患者の錐体密

度は低下していたが娘の錐体密度は良好に保たれていた。

今回の結果は *RP1L1* 変異が常染色体優性の OMD や常染色体劣性の錐体ジストロフィを起こしうることを示唆する。これまでに常染色体優性、劣性で共に網膜変性 (RP) を起こす遺伝子が報告されている。*RHO*、*NRL*、*NR2E3*、*CRX* はミスセンス変異で優性および劣性の RP を生じる。これらの変異は RP の分子メカニズムにおいて機能獲得効果型もしくは機能損失効果型の両者である可能性がある。新規 *RP1L1* 変異が病原性であるか評価することは重要である。今回の変異のアミノ酸配列は 1210 番目であり、優性形式で病気を引き起こすことが知られている p. S1199C, p. G1200A と近い領域である。予測解析では 3 つの変異が病的であると予測された。これらの結果はこの領域でのミスセンス変異は機能獲得効果型であるという仮説を支持する。今回の研究には限界があり、ヘテロキャリアがなぜ OMD や軽度な錐体ジストロフィを発症しないか明らかでない。仮説としては変異したアミノ酸位置は遺伝子の保存領域の辺縁であるため、ヘテロ接合体の個体では表現形の変化を引き起こすのに十分な病原性でないということが挙げられる。NGS 解析を施行したが他の候補遺伝子は検出できなかった。NGS の変異検出率は概知および新規の変異の症例の 57% であるため本研究で用いた方法で検出できない他の変異や欠質が表現形に寄与していることも考えられる。常染色体劣性変異の可能性がある家族を検証しているがこれは 1 家系のみで変異を発見したことを留意することが重要で、同じ変異を有する別の患者で変異の効果を確認することが必要である。私たちの研究は *RP1L1* 遺伝子のホモ接合体遺伝子異常が錐体ジストロフィを引き起こす可能性を示し、これは OMD の表現型の延長と予想された。