

## 論文審査の結果の要旨

### Cone dystrophy in patient with homozygous *RP11* mutation

*RP11* 遺伝子にホモ接合体変異を認めた錐体ジストロフィ

日本医科大学大学院医学研究科 眼科学分野

研究生 根本 佐知子

BioMed Research International 2015 年;ID545243 掲載

黄斑部ジストロフィの一つである Occult macular dystrophy (OMD) は、錐体機能が低下し緩徐な進行性の視力低下を認める疾患である。一般的眼科検査所見が正常、網膜電図 (ERG) も正常のため、異常が見つからない黄斑機能低下疾患ということで OMD と名付けられた。近年では局所 ERG の感度低下、光干渉断層計における網膜微細構造の変化などによりある程度診断が可能となった。原因遺伝子として *RP11* 遺伝子が同定され、ヘテロ接合体変異により発症する常染色体優性遺伝タイプが報告されている。今回、申請者は外来受診した OMD 疑い患者において *RP11* 遺伝子のホモ接合体変異 (c. 3638T>C, p. S1210P) を発見した。家族にはヘテロ接合体変異を確認したが網膜機能は正常であった。また、230人の正常日本人を検査したがアレル P1210 に変異は認めないことを確認した。患者において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い PCDH15、RPGRIP1、GPR98 でヘテロのミスセンス変異を同定、その領域の PCR ダイレクトシーケンシングを施行したが、上記の変異は錐体ジストロフィの表現型と共分離せず、*RP11* 変異のみ唯一錐体ジストロフィの表現型と共分離した。以上から本疾患の原因遺伝子として新たに *RP11* ホモ接合体変異が確認された。ヘテロ接合体変異が見つかった家族と共に高機能の補償光学を応用した眼底カメラで網膜観察した結果、発端者のみに異常を認めた。今回の変異のアミノ酸配列は 1210 番目であり、優性形式で OMD を起こすタイプと近い領域であり、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考えられた。

第二次審査では、家族に発見されたヘテロ変異で発症しない原因、年齢との関係、*RP11* タンパクの錐体機能との関連、KO マウスの現状、ヘテロのミスセンスが同定された他の 3 つの遺伝子の疾患との関連、将来的な遺伝子治療の対象となりうる機能との関連などについて質疑がなされいづれも的確に回答した。本論文は黄斑ジストロフィの新たな変異発見にとどまらず、補償光学眼底撮影の有用性をも明白に示したものであり、学位論文として価値あるものとして認定した。