



プレスリリース

平成24年2月3日

報道関係者各位

国立障害者リハビリテーションセンター

日本人網膜色素変性症の主要な原因遺伝子を解明

—患者3分の1のEYS遺伝子に創始者変異—

<概要>

国立障害者リハビリテーションセンター（国リハ）研究所の岩波将輝研究員（国リハ病院眼科医師併任）と加藤誠志研究所長らの研究チームは、視覚障害者の多くが罹患している網膜色素変性症の主要な原因遺伝子を突きとめ、米国の眼科学雑誌(*Investigative Ophthalmology and Visual Science*)に発表しました。国リハ病院眼科に来院した68名の網膜色素変性症患者についてEYS遺伝子*¹の変異探索を行った結果、2種類の創始者変異*²を見だし、常染色体劣性遺伝*³の日本人網膜色素変性症患者の約3分の1がこれら2種類の変異のどちらかを有していることを明らかにしました。これらの成果は、今後網膜色素変性症の遺伝子診断や治療法開発へつながるものとして期待されます。

1. 背景

国立障害者リハビリテーションセンター（国リハ）の病院や自立支援局を訪れる視覚障害者の約3分の1が網膜色素変性症に罹患しています。日本全国では約3～4万人の網膜色素変性症患者がいると推定されています。網膜色素変性症は、夜盲に始まり、視野狭窄や視力低下、そして最終的には失明に至る進行性の遺伝子疾患です。現在有効な治療法はありません（難治性疾患克服研究事業の対象疾患）。中途失明により就労が困難となるケースが多く、患者の社会生活を支援するためにも、予後の診断法や抜本的治療法が望まれています。そのためには、原因遺伝子を特定する必要があります。これまでに世界で40種類以上の原因遺伝子が報告されていますが、日本人患者の主要な原因遺伝子は明らかにされていませんでした。そこで、国リハ研究所と国リハ病院眼科では日本人網膜色素変性症患者の原因遺伝子を探索する目的で、欧米で多くの患者において見つかった原因遺伝子を対象に、過去10年間にわたって患者のゲノムの変異探索を行ってきました。

2. 研究成果の内容

(1) 日本人特有の病因変異を発見

国リハ病院眼科に来院した68名の網膜色素変性症患者の血液から白血球ゲノムDNAを調製し、網膜色素変性症の原因遺伝子の一つとして最近欧州で報告されたEYS遺伝子の変異探索を行った結果、常染色体劣性遺伝の網膜色素変性症患者の約3分の1において日本人特有の変異を有していることを見いだしました。今回7種類の新しい変異を見つけまし

たが、そのうち二つの変異 (M1 と M2) は、それぞれ 16 名と 5 名、合わせて 21 名の患者に見られました。

変異 M1 は、EYS 遺伝子の途中で余分な塩基 A が 1 個挿入されたものであり、その結果コドン (塩基配列がアミノ酸配列に翻訳される際の、各アミノ酸に対応する 3 個の塩基配列のこと、図 1 参照) の読み取り枠がずれてしまい、すぐ後に停止コドン TAA が現れます。変異 M2 は、本来 C であるべき塩基が A に置き換わるもので、その結果新しく停止コドン TAA が生成します。いずれの場合にも遺伝子の情報が途中で途切れてしまうので、短縮型変異と呼ばれています。EYS 遺伝子がコードしている EYS 蛋白質は、細胞外基質を構成する蛋白質の一種で、網膜の中で視細胞の形態維持に関わっていると考えられています。短縮型変異があると、正常な EYS 蛋白質が生産されず、視細胞の変性が起こるものと推測しています。

M1		M2	
野生型遺伝子	---ACCCTATCAAGTAATTTGGAT---	野生型遺伝子	---TCATTTTCTTACAGTTGCCTG---
翻訳アミノ酸	---ThrLeuSerSerAsnLeuAsp---	翻訳アミノ酸	---SerPheSerTyrSerCysLeu---
変異型遺伝子	---ACCCTATCAAAGTAAATTTGGA---	変異型遺伝子	---TCATTTTCTTAAAGTTGCCTG---
翻訳アミノ酸	---ThrLeuSerLys***	翻訳アミノ酸	---SerPheSer***

図 1 変異 M1 (A の挿入) と M2 (C→A 置換) による EYS 蛋白質の短縮化。赤字は野生型と異なる配列。下線は停止コドン、蛋白質は***のところ途切れる。

(2) EYS 遺伝子の変異が劣性遺伝により視細胞の変性を引き起こす

図 2 に光干渉断層撮影法という最新技術で撮影した健常者と網膜色素変性症患者の網膜の断層像を示します。両親から受け継いだ 2 個の EYS 遺伝子の両方に変異を有している患者の網膜を見てみると、視細胞が変性して脱落し、健常者に比べ視細胞の厚みが薄くなっています。一方、患者の同胞で変異を片方の遺伝子にしか持たない人 (保因者) の網膜は健常者の網膜と同じであり、視力も正常です。このことから EYS 遺伝子による網膜色素変性症は、常染色体劣性で遺伝することが分かります。

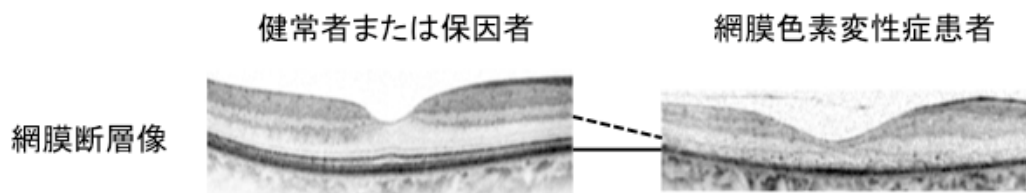


図 2 EYS 遺伝子の変異に伴う網膜の変化。点線と直線で挟んだ部分が視細胞を含む層。

(3) 二種類の短縮型変異は創始者変異である

M1 と M2 という二つの短縮型変異は、血縁関係のない複数の家系から見いだされたことから、それぞれの変異周辺のハプロタイプ解析^{*4}を行ったところ、創始者変異であることが確かめられました。したがって、これらの変異は昔一人の創始者に生じ、何世代にもわたってより多くの家系に今日まで受け継がれてきたと考えられます。現時点で、同じ変異が海外の網膜色素変性症患者からは報告されていないことから、日本人あるいはその祖先に特有の創始者変異であると考えられます。

(4) 今後の展望

今回の解析結果から、EYS 遺伝子の変異が原因で網膜色素変性症に罹患している患者の数は、およそ1万人以上と推定されます。引き続き当施設では、対象患者数を増やして変異解析を実施し、日本人網膜色素変性症患者のEYS 遺伝子の変異の全貌を明らかにしていきます。特に、当センター病院では病気の経過に関するデータを多く持っていますので、これを用いることによって、変異の型と病気の進行との間に相関があるかどうか、詳細な解析を進めていきます。このことは、遺伝型を検査することによって、病気予後の診断が可能になることを意味しています。予後診断の結果は、網膜色素変性症患者の支援を行う上で有用です。将来的には、今回見いだされたEYS 遺伝子の変異によって引き起こされる網膜細胞変性のメカニズムを解明し、患者個人に適した遺伝子治療の実現、そして急速に進歩するiPS細胞に代表される再生医学の技術を駆使することで治療法の開発につなげたいと考えています。

【用語解説】

* 1 EYS 遺伝子

2008年、イギリスとオランダ・スペインの二つのグループが常染色体劣性遺伝の網膜色素変性症の原因遺伝子としてEYS 遺伝子を見出しました。EYS 遺伝子は、第6番染色体(6q12)上の200万塩基という長大な領域に位置を占めており、3165アミノ酸残基からなるEYS 蛋白質をコードしています(図3参照)。EYS 蛋白質の正確な機能はまだ分かっていませんが、細胞外基質蛋白質に特徴的な機能単位を有していることから、網膜の中で視細胞の形態を維持する役割を担っていると考えられています。海外(スペイン、フランス、イスラエル)においては常染色体劣性網膜色素変性症患者の5%~15%がEYS 遺伝子の変異によると報告されています。

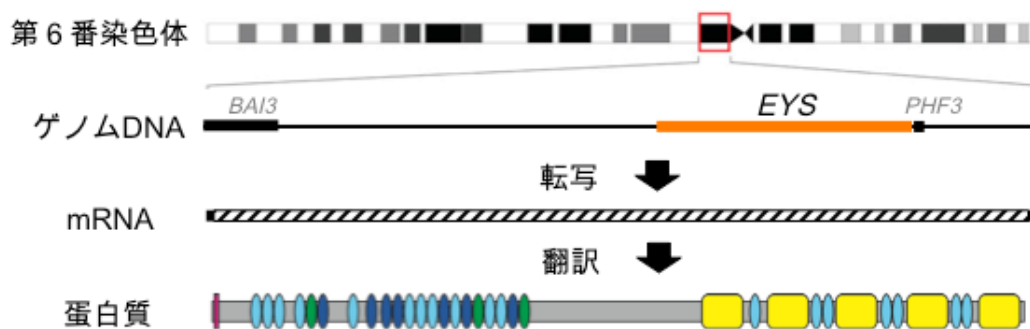


図3 EYS 遺伝子の第6番染色体上の位置(上図)とEYS蛋白質の構造(下図)。

* 2 創始者変異

ある一人の人の遺伝子に突然変異が起こり、この変異が代々子孫に引き継がれて集団に広まって行った場合、この変異のことを創始者変異と呼び、最初に突然変異が生じた人をこの子孫集団の創始者といいます。遺伝性疾患を引き起こす創始者変異でもっとも有名な例は、鎌状赤血球貧血症です。この変異は重症の貧血症を引き起こしますが、保因者はマラリアになりにくいという利点があります。そのためにマラリアが蔓延しているアフリカでこの変異は淘汰されずに受け継がれてきたと考えられています。

* 3 常染色体劣性遺伝

子供は両親からそれぞれ 22 本の常染色体と 1 本の性染色体を受け継ぎます。この際、父と母の常染色体に由来する遺伝子を 1 個ずつ受け継ぐこととなりますが、このどちらか一方にのみ変異があっても病気が発症せず（保因者）、両方に変異があると発症するような遺伝形式を常染色体劣性遺伝と呼びます。たとえば、両親ともに病気を発症していない保因者の場合、メンデル則に従い 4 分の 1 の確率で子供が両方の変異を受け継ぎ発症することとなります。また常染色体劣性の遺伝病は、いとこ婚のような血族結婚では、発生する確率が高くなります。なお、変異が片方の遺伝子にしか存在しなくとも発症するような遺伝形式を優性遺伝と呼びます。

* 4 ハプロタイプ解析

我々の遺伝子の塩基配列は、すべての人で同じではなく、個人ごとに異なっている部分があります。この違いを遺伝子多型と呼び、一塩基の違いによる多型を SNP (single nucleotide polymorphism) と呼びます。ゲノム上のある特定の領域に着目すると、ここに存在する複数の SNP を組み合わせたもの（ハプロタイプ）がブロック単位で親から子へ引き継がれます。我々ヒトでは、各ブロックに数個のハプロタイプが存在し、各個人についてブロックのハプロタイプを決定すれば、そのブロックがどの祖先に由来するかを推定することが出来ます。もし、複数の患者から見つかった変異が同一のハプロタイプブロック上に乗っているならば、この変異は共通の祖先に由来すること、すなわち創始者変異である可能性が高いということになります。

3. 発表論文

Iwanami M, Oshikawa M, Nishida T, Nakadomari S, Kato S. High Prevalence of Mutations in the *EYS* Gene in Japanese Patients with Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Feb 2. [Epub ahead of print]

<http://www.iovs.org/content/early/2012/01/19/iovs.11-9048.abstract>

4. 研究に関わったグループ

- ・国立障害者リハビリテーションセンター研究所障害工学研究部
- ・国立障害者リハビリテーションセンター研究所感覚機能系障害研究部
- ・国立障害者リハビリテーションセンター病院眼科

5. 本発表資料の内容に関する問い合わせ先

国立障害者リハビリテーションセンター

取材申込：管理部企画課企画係長 壘 準（もたい じゅん）

TEL：04-2995-3100（内線 2147） FAX：04-2995-3661

内容照会：研究所長 加藤誠志（かとう せいし）

TEL：04-2995-3100（内線 2500） FAX：04-2995-3132