

# わかり易い 眼科講座

## 遺伝と眼科 — 網膜色素変性 —

堀田 喜裕  
浜松医科大学眼科

### はじめに

眼科領域で遺伝が問題となる疾患として、色覚異常、角膜ジストロフィーや網膜色素変性があげられます。色覚異常については2018年（Vol. 22-1）のアイバンクジャーナルに、角膜ジストロフィーについては2016年（Vol. 20-3）と2021年（Vol. 25-2）のアイバンクジャーナルに詳細に解説されています。したがって、本講座では眼科領域で最も重篤な遺伝性疾患である網膜色素変性（Retinitis Pigmentosa, RP）について、最近の知見も盛り込みつつなるべく易しく解説します。

### 網膜色素変性（Retinitis Pigmentosa, RP）と類縁疾患

網膜は眼球の内側にある神経の膜で、光を感じる視細胞や、視細胞に栄養を供給する網膜色素上皮から構成されています。網膜の視細胞には、明暗を識別する杆体と呼ばれる細胞と、色や視力に関わる錐体と呼ばれる細胞があります。RPでは、初期に夜盲の症状があらわれます。暗いところに行くと、眼がだんだん慣れてきて回りが見えてきますが、夜盲のある人は見えてきません。これは、網膜の視細胞（杆体細胞）が広範に障害されることが原因です（図1）。次いで、RPでは視野がだんだん狭くなっていきます。視野という

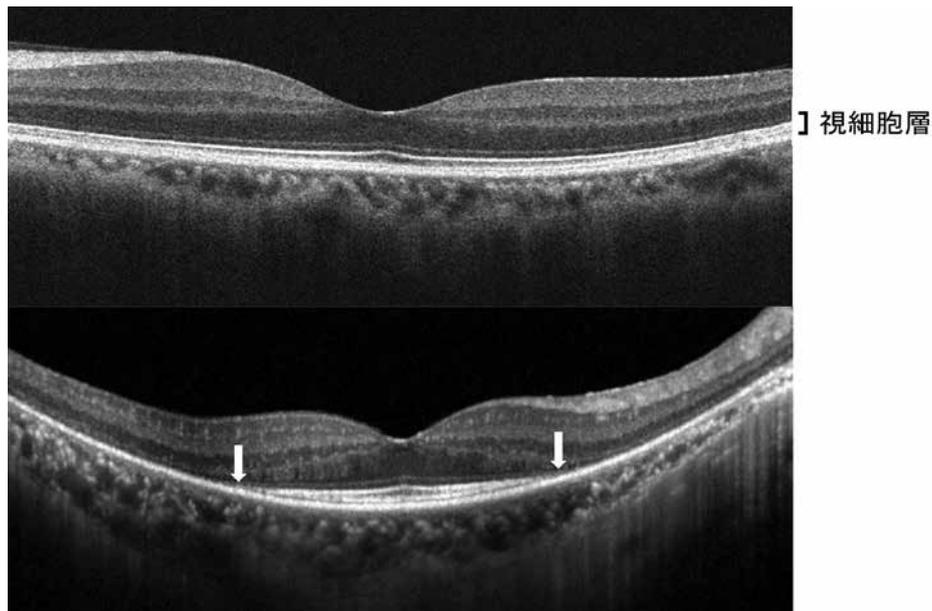


図 1

Optical Coherence Tomography (OCT、光干渉断層撮影) による網膜断面像を示します。(上段) 50代の健常者のOCT画像。視細胞層をはっきりと見ることができます。(下段) 50代のRP患者のOCT画像。視細胞層は、2本の白矢印で囲まれた網膜にしか認めません。

のは目を動かさないと見える範囲のことで、ぼんやりであれば通常は上方約60度、下方約75度、鼻側に約60度、耳側に約100度まで見えます。RPでは進行すると中心から10度程度の視野になってしまい、さらに進行すると失明にいたります。網膜色素変性の頻度は、4,000人から8,000人に1人とされていて、それ程まれな疾患ではありません。

遺伝性の網膜変性疾患をまとめて遺伝性網膜ジストロフィー (IRD, Inherited Retinal

Dystrophy) と呼ぶことがあります<sup>(注1)</sup>。IRDは、RPが代表的な疾患ですが、眼疾患では錐体杆体ジストロフィー、レーベル先天黒内障等の多数の類縁疾患が存在します(表)。また、全身症状を合併するものを症候性IRD

(注1) 網膜ジストロフィと網膜ジストロフィー

遺伝性の変性のことを「ジストロフィ」といいますが、「遺伝性網膜ジストロフィ」と呼ぶこともあります。また、「ジストロフィ」ということが多いのですが、「ジストロフィー」ともいいます。本稿では後者に統一しました。

表

非症候性 IRD	症候性 IRD
網膜色素変性	アッシャー症候群
錐体杆体ジストロフィー	バルデー・ビードル症候群
クリスタリン網膜症	スティックラー症候群
先天網膜分離症	眼皮膚白皮症
先天定在性夜盲	眼白皮症
家族性滲出性硝子体網膜症	フォンヒッペル・リンダウ病
オカルト黄斑ジストロフィー	カーンズ・セイヤー症候群
家族性ドルーゼン	レフスム症候群
シュタルガルト病	その他
コロイデレミア	
青錐体1色覚	
杆体1色覚	
青錐体増幅症候群	
中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー	
白点状眼底	
白点状網膜症	
ベスト病	
小口病	
レーベル先天黒内障	
ノリエ病	
脳回状脈絡網膜萎縮	
その他	

と言い、全身合併症のない非症候性 IRD と分類することがあります。症候性の IRD として、アッシャー症候群やバルデー・ビードル症候群等があげられます。RP が IRD の中で最も多いのですが、RP の臨床像は幅広く、

20 歳でほぼ失明状態となる患者さんから、高齢になっても中心の視野が保たれる患者さんまでいます。いずれにしても、RP の重症例は、眼疾患の中で最も重篤な疾患にもかかわらず、現状では有効な治療方法がありません

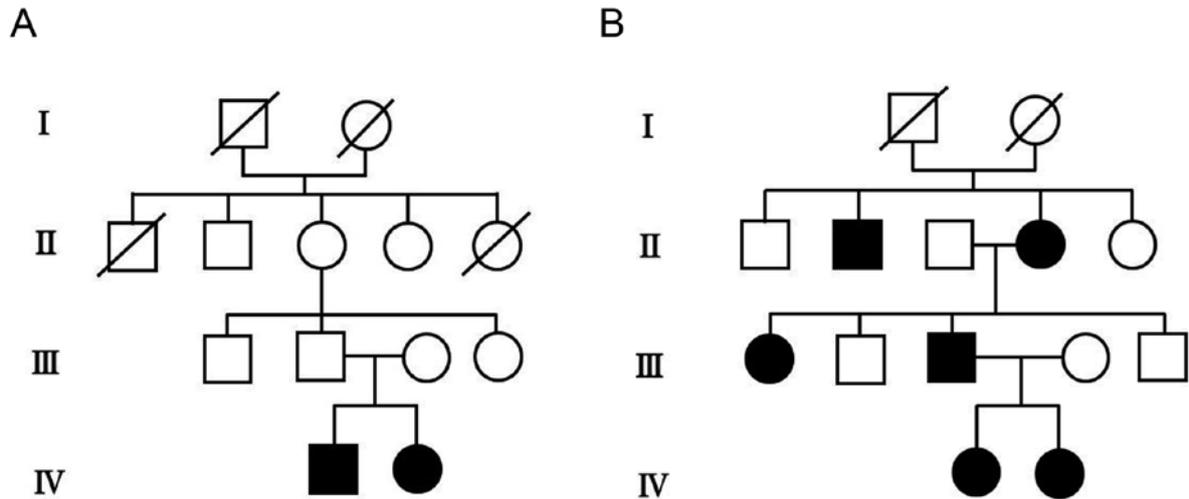


図2 典型的な ARRP 家系と ADRP 家系

■●は罹患者、□○は非罹患者を表します。斜線は死亡した方を示します。(A)、ARRPの家系では、罹患者は同胞にあらわれます。以前は近親結婚によって、父親と母親由来は同じ変異だったのですが、現在では同じ遺伝子でも、多くの場合、父親と母親由来の別の種類の変異を認めます。(B)、ADRPの家系では直系に患者が現れ、3代続けば確定的です。(文献1から規定に従って転載)

ん。また、高度の視野障害は生活に深刻な影響を与えるので、わが国のような高齢化社会においては、今後も最も大きな問題のひとつであることは間違いありません。

## 網膜色素変性の遺伝形式

遺伝性疾患なので、正確な診断のために家系調査が行われます。それによって図2に示すような家系図を作成します<sup>1)</sup>。家系図から、常染色体潜性（劣性、autosomal recessive, AR）、常染色体顕性（優性、autosomal dominant, AD）、X連鎖性（X-linked, XL）の

いずれの遺伝形式かを判断します。患者さんから「親族に患者は私しかいないのにどうして遺伝性なのか」という質問をよくされますが、常染色体潜性（劣性）遺伝形式やX連鎖性遺伝形式の場合、子供が少なければ見かけ上は家系内に一人だけが患者（これを孤発例といいます）ということになります。わが国のRPでは、孤発例が半数以上を占めています。

現在では、遺伝学的検査によって孤発例でも遺伝形式を推測できることがあります。IRDの原因となる遺伝子を同時に検査することによって、3割から4割のRPの患者さ

んの原因変異を明らかにできるといわれています<sup>2)</sup>。RPの原因となる遺伝子は80以上が知られていて、視サイクル、光シグナル伝達などの機能、視細胞の構造や維持に関連するものが多いといわれています。常染色体顕性（優性 autosomal dominant、AD）RPの場合は1つ、常染色体潜性（劣性 autosomal recessive、AR）RPの場合は2つの病的なバリエーション<sup>(注2)</sup>によってもたらされます。原因となるバリエーションが明らかにされた患者は、ARRPの関連が7割、ADRP関連が4分の1、X連鎖性RP関連は7%程度になります<sup>2)</sup>。ARRPの原因遺伝子として多いのはEYS、USH2Aという遺伝子、ADRPの原因遺伝子として多いのはロドプシン遺伝子、X連鎖性RPの原因遺伝子として多いのはRPGRです（図3）。遺伝学的検査によって検出されたバリエーションの病原性については、たくさんの報告によって明らかにされている場合がありますが、現状でははっきりと判断することが困難なバリエーションのこともあります。

（注2）バリエーション

同じ遺伝子でもその配列は人によって異なります。疾患の原因となるDNAの配列変化を変異、疾患を起こさない配列変化を多型と呼んでいましたが、判断が困難な配列変化も少なからず存在します。こうした配列変化をまとめてバリエーションと呼んでいます。本稿では、病的バリエーションを統一して「変異」と記載しています。

## 常染色体潜性（劣性）網膜色素変性（ARRP）

ARRPは、図2Aに示すような家系が代表例です。わが国のRPの原因変異は、EYS遺伝子に突出して多いことが知られています<sup>3)</sup>。EYS遺伝子は、ショウジョウバエの複眼の形態形成に重要な巨大な（2Mb）遺伝子ですが、ヒトでの詳しい機能はよくわかっていません。欧米では、RPの原因としてUSH2A遺伝子変異が最も多く、USH2A遺伝子変異は、わが国でもARRPの主要な原因遺伝子の一つですが、アッシャー症候群の主要な原因としても知られています。アッシャー症候群は、RPに先天性の両側性感音難聴を合併する全身疾患ですが、その難聴の程度の幅は大きいといわれています。したがって、難聴が軽度の症例では、アッシャー症候群ではなくRPと診断されていることがあります。USH2A遺伝子がコードしているタンパク質は、視細胞周囲膜や内耳有毛細胞の毛束の基部に存在する繊毛と呼ばれる構造物で働いており、その機能異常が疾患の発症に関わっています。こうした繊毛の機能異常による疾患を繊毛病（ciliopathy）と呼ぶことがあります。

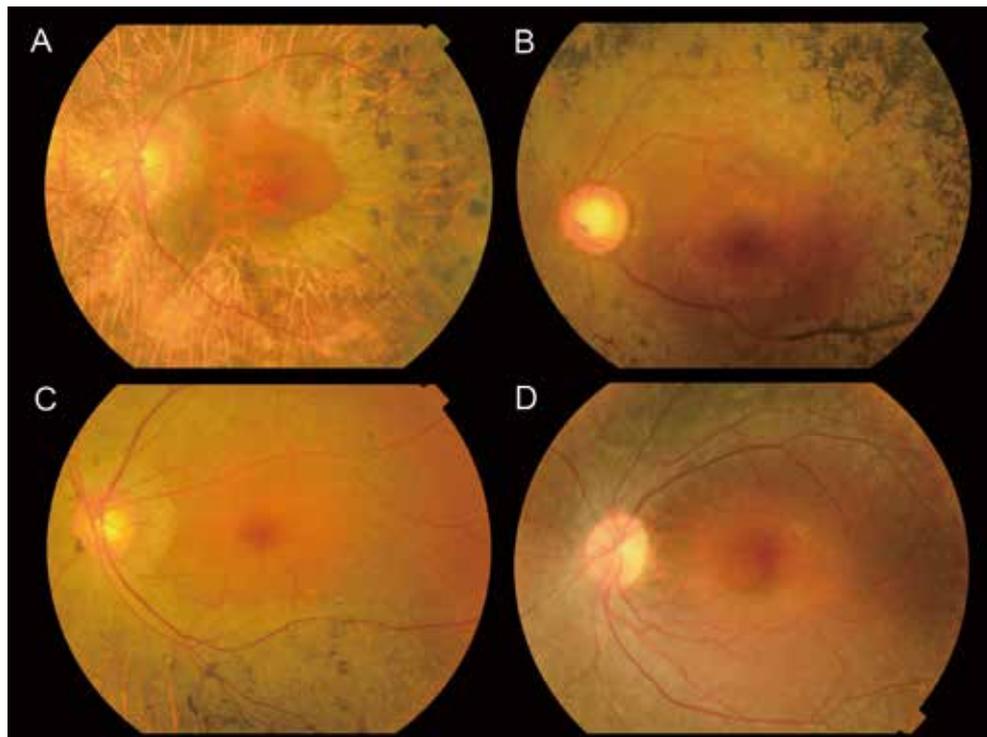


図3 主要な原因遺伝子による RP

A : *EYS* 遺伝子の両方の遺伝子に変異を認める ARR (69 歳女性)。B : *USH2A* 遺伝子のそれぞれの遺伝子に別の種類の変異を認める ARR (42 歳男性)。聴覚に異常を認めません。C : ロドプシン遺伝子の片方の遺伝子に変異 (c.A233T、p.N78I) を認める ADRP (65 歳女性)。網膜の下半分の変性の方が先に進んでいます。D : 1 本しかない X 染色体にある *RPGR* 遺伝子に変異を認める X 連鎖性 RP (12 歳男児)。広範な網膜色素上皮の萎縮を認めます。(文献 1 から規定に従って転載)

## 常染色体顕性 (優性) 網膜色素変性 (ADRP)

ADRP の主要な原因は、ロドプシン遺伝子変異と述べました。ロドプシンは杆体にある、眼科では最も有名な光受容タンパクです。ロドプシン遺伝子変異による RP の家系

は、図 2B に示すように変異が遺伝すると発症する確率が高いことが知られています (これを浸透率が高いといいます<sup>(注3)</sup>)。しかし、変異によって重篤度が異なり、頻度の高い

### (注 3) 浸透率

疾患の原因となる変異のある家系において、その変異が実際に発症した人の割合のことを浸透率といいます。浸透率が 100% であれば、その変異を持つ人は必ずその病気を発症します。

P347L という変異の視野狭窄は重篤であるのに対して、T17M や N78I という変異の変性の進行は緩徐であり、網膜の下半分の変性のほうが先に進むことが知られています (図 3)。ロドプシンよりずっと頻度は低いのですが、ロドプシン遺伝子の変異に次いで多いのが、*PRPF31* や *RPI* 遺伝子の変異です。*PRPF31* のバリエーションによる RP は顕性 (優性) 遺伝しますが、浸透率が低いことが知られていて、病的なバリエーションをもっているにもかかわらず発症しないことがあり、一世代飛び越すことがあります。その理由について、他の遺伝子のバリエーションの関与等の研究が進行しています。ややこしい話で恐縮ですが、*RPI* 遺伝子変異は、ADRP の原因として知られていますが、ARRP の原因としても知られています。*RPI* 遺伝子の両方の遺伝子に変異のある ARRP は小児期から視力障害を伴って重篤であるのに対して、片方の変異のある ADRP は壮年期以降に発症する比較的軽い症例が多いと言われています。

## X 連鎖性網膜色素変性

X 染色体は男性に 1 本、女性には 2 本あることが知られています。X 連鎖性 RP では、発症していない母親は、片方の遺伝子の変異を認め、男性患者では 1 本のみの X 染

色体に変異を認めます。これまでは、家系調査によって診断してきたので、わが国では X 連鎖性 RP は少ないと報告されてきました。しかし、遺伝学的検査によって、孤発例の中に X 連鎖性 RP の原因として知られる *RPGR* や *RP2* 遺伝子変異を認め、わが国の大規模解析の結果からもまれではないことが判明しています<sup>2), 3)</sup>。X 連鎖性 RP は *RPGR* 遺伝子が原因であることが多いと述べました。*RPGR* は光受容体と接続する繊毛に存在し、様々な繊毛タンパク質と相互作用することが知られています。X 連鎖性 RP の男性患者は重篤で、幼児期や小児期から問題になることが多いことが知られています。XLRP 患者の母親は、無症状のことが多いのですが、RP 患者とかわらない臨床像を示す母親があることが知られ、特に、近視の強い X 連鎖性 RP の保因者の視機能が問題になります。

## 遺伝カウンセリングと 遺伝学的検査

20 世紀初頭、わが国は先進国の中でも突出して近親結婚が多かったのですが、20 世紀中に近親結婚は急激に減少しました。近親結婚をさけること、その啓発活動を続けることは、遺伝性眼疾患への対応として重要です。遺伝学的検査の結果から、わが国の RP

では、父親由来と母親由来の原因は、同じ遺伝子でも変異が異なることが圧倒的に多いことがわかっています。配偶者の遺伝学的検査によってリスクを正しく評価し、遺伝カウンセリングを行うことが対策として考えられます。

X連鎖性RP、ARRP、ADRPの順に重症と言われてきました。これは、X連鎖性RPに最も重症なRPGR遺伝子異常が多く含まれていて、常染色体顕性（優性）には比較的軽症のロドプシンやRPI遺伝子の片方の遺伝子変異の症例が多く含まれていることから理解できます。遺伝学的検査によって、ある程度の子後予測が可能になることは、臨床医にとっても患者にとっても有用と期待されます。現状ではまだおおまかな予測ですが、さらなる変異別の臨床像の蓄積によって、より正確な子後予測が可能になることを期待しています。

## 遺伝学的検査と治療

欧米では、RPを含めたIRDに対して、主としてアデノ随伴ウイルス（Adeno-associated virus, AAV）ベクターを用いた種々の臨床試験が進行していますが、ゆっくりと変性していくことが多いので、長期的に効果のある安全な治療の開発が望まれます。EYS

遺伝子変異によるRPは、わが国のRPの中で突出して多いと述べました。EYS遺伝子異常によるRPは、50歳まではなんとか通常の生活ができることが多いので、進行速度を半分にすることができれば、生涯社会的失明することを防ぐことができるかもしれません。

欧米での臨床試験の進行に伴い、眼科ではRPを含むIRDにおける遺伝学的検査が注目されています。検査をする前に、親族に影響を与える可能性があること、検索する遺伝子の幅を広げれば、将来別の病気になることを知る可能性があることに留意すべきです。遺伝カウンセリングが重要なことは言うまでもないのですが、遺伝について、医師にも患者にも理解を深めてもらうことがなにより大事と考えます。

### 参考文献

- 1) 堀田喜裕：遺伝学的診断。個別診療分野における遺伝学的診断の進歩。眼科領域－網膜色素変性。日本医師会雑誌 152（特別号1）S165-S169.
- 2) Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al: Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet* 2019; 56: 662-670.
- 3) 堀田喜裕：ゲノム医療をめざして～眼遺伝学の研究と臨床～。日眼会誌 127: 297-328, 2023.