

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### High-resolution photoreceptor imaging analysis of patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP) caused by *HK1* mutation

*HK1* 遺伝子変異による常染色体優性網膜色素変性症一家系の  
高解像度光受容体イメージング解析

日本医科大学大学院医学研究科 眼科学分野

研究生 久保田 大紀

Ophthalmic Genetics, vol 41, number 6, 2020 掲載

DOI 10.1080/13816810.2020.1810284

網膜色素変性症 (RP) は日本の失明原因の第 3 位を占める遺伝性疾患であり、様々な表現型とそれに関連する多くの遺伝子異常が報告されている。申請者は常染色体優性遺伝を示す日本人 RP1 家系の原因遺伝子を同定し、かつ原因遺伝子の変異が網膜光受容体の形態と機能維持にどのように関わっているかについて高解像度イメージングを用いて解析した。

発症者網膜の表現型は視覚電気生理学的検査を含む眼科検査により解析した。遺伝子型解析では血液サンプルの DNA 分離を行い、Whole exome sequence と Sanger direct sequence にて解析した結果、解糖系酵素ヘキソキナーゼ 1 をコードする *HK1* 遺伝子に c.2539G>A、p.E847K の missense 変異を認めた。American College of Medical Genetics and Genomics データベースにて病原性を確認し、今回の原因遺伝子と判断した。

p.E847K 変異はこれまで全世界で 12 家系と報告が少なく網膜視細胞形態と機能について不明な点が多いことから、本家系患者の網膜光受容体を補償光学眼底カメラ(AO)にて詳細にイメージング解析し、視細胞形態と機能維持における役割を推測した。その結果、p.E847K 変異を認める常染色体優性 RP の病態が明らかとなった。発症者の網膜では網膜傍中心窩から周辺網膜にかけて変性を認めるものの網膜機能は 40 歳代まで保たれていると考えられていたが、AO 解析の結果、20 歳代の時点で傍中心窩の錐体細胞密度は著しく低下しており、形態学的異常が早期から発現していることが明らかとなった。また *HK1* 遺伝子変異に関連する 4 つの表現型報告のうち、p.E847K 変異以外はいずれも眼外症状を有しているのに対し、p.E847K 変異は RP のみを発症することから、本遺伝子変異による機能獲得が、網膜に特異的な病原性を与える可能性が示唆された。

第二次審査では、臨床における AO 解析の意義と将来的な展望、他領域への応用の可能性、遺伝性網膜疾患を疑うポイント、本遺伝子異常の発症が遅い機序、他組織における病態、他の RP との差異等について質問があり、いずれも的確に回答した。本研究は RP の一表現型における遺伝子変異を同定したのみならず、補償光学を用いた詳細な網膜観察の可能性について重要な知見を明らかにしたものであり、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。