

# 主 論 文 要 旨

|   |       |   |     |       |
|---|-------|---|-----|-------|
| 報告番号  | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 藤 波 芳 |
| 主 論 文 題 名   |       |   |     |       |
| Clinical and Molecular Characteristics of Childhood-Onset Stargardt Disease<br>(小児期発症Stargardt病における臨床像ならびに分子遺伝学的特徴)   |       |   |     |       |
| (内容の要旨)   |       |   |     |       |
| <p>Stargardt病 (Stargardt disease; STGD) は最も頻度の高い遺伝性網膜疾患であり、常染色体劣性の遺伝形式を呈するABCA4遺伝子の異常に起因し発症する。特に最重症型とされる小児期発症STGDは、学童期中途失明に至る表現型であり、治療導入の重要性について推察されているものの、詳細な臨床病型、遺伝子型の報告はなく、病態については不明な点も多い。本報告では、包括的臨床診断に基づき小児期発症STGDコホートを作成する中で、その詳細な臨床病型ならびに分子遺伝学的特徴についての検討が行われた。</p> <p>2001年から2012年、英国Moorfields Eye HospitalにてSTGDと診断された17歳未満の患者42名を対象に、臨床病型・遺伝子型の評価が行われた。臨床病型については、発症年齢、logarithm of minimal angle resolution (LogMAR) 視力、眼底所見、自発蛍光 (Autofluorescence imaging; AF) 所見、光干渉断層計(Spectral-domain optical coherence tomography; SD-OCT)所見、網膜電図 (electroretinogram; ERG) 所見をパラメーターとして用い、既報の分類に従い、重症度の評価が行われた (Fujinami <i>et al.</i> 2013)。遺伝子検索については、ABCA4ターゲットエンリッチメント次世代シーケンス手法が用いられ、遺伝子型の重症度はnull mutationの有無に基づく既報の分類に従って評価が行われた (Fujinami <i>et al.</i> 2013)。さらに、小児期発症コホートと成人発症コホート (N=64) との間での、臨床病型・遺伝子型パラメーターに関する比較が行われ、その統計学的差異が検討された。</p> <p>小児期発症コホート全42症例の発症年齢、初診時年齢、LogMAR視力の中央値は其々、8.5歳、12歳、0.74であった。眼底所見では撮像可能39例中、1例がgrade 1 (2.5%)、1例がgrade 2 (2.5%)、37例がgrade 3 (95%) に、AF所見では32例中、10例がtype 1 (31%)、22例がtype 2 (69%) に分類された。最重症である眼底所見grade 4、AF所見type 3を呈する症例は存在しなかった。SD-OCTでは撮像可能21症例全てにおいて網膜中心窩における構造破綻が観察された。ERG所見では記録可能25例中、9例がgroup 1 (36%)、1例がgroup 2 (4%)、15例がgroup 3 (60%) に分類された。遺伝子検索の結果、コホート全体で13の新規変異を含む46の遺伝子変異が同定された。全42例中34例で複数変異が同定され、7例で複数null変異 (genotype A、21%)、15例でnull/missense変異 (genotype B、44%)、12例で複数missense変異 (genotype C、35%) を認めた。小児・成人間比較では、眼底所見、中心窩厚、遺伝子型において有意差が認められた。即ち、小児コホートにおける、軽度眼底異常、重度中心窩萎縮、重度遺伝子異常が示された。また、小児コホートでは最重症ERG分類 (group 3) の頻度が比較的高い傾向にあった。</p> <p>小児期発症STGDコホートにおいては、発症早期からの視力低下、中心窩萎縮、重症網膜機能障害などの特徴が顕著に示された一方で、眼底異常は比較的軽度であった。成人発症STGDコホートとは対照的に、null変異が高頻度に検出され、有意な遺伝子型・表現型関連が示された。本研究により、重症型である小児期発症STGDの病態理解が進み、早期治療導入対象群としての重要性が明確となった。</p> |       |   |     |       |