



RPGRIP1 関連網膜ジストロフィ患者の全国規模の解析を実施

— 遺伝子型と臨床像から明らかとなった疾患スペクトラム —

【概要】

東京慈恵会医科大学眼科学講座の溝渕圭講師、林孝彰教授、中野匡講座担当教授らは、日本人における RPGRIP1 関連網膜ジストロフィの臨床像と原因遺伝子変異の関係を、全国規模で初めて体系的に明らかにしました。本研究成果は、眼科学分野における代表的な国際学術誌 *American Journal of Ophthalmology* に、2026年5月6日付でオンライン先行掲載されました。

RPGRIP1 関連網膜ジストロフィは、常染色体潜性遺伝形式をとり、若年発症かつ重症度の高い遺伝性網膜ジストロフィ (Inherited retinal dystrophy: IRD) の一つです。一方で、比較的進行した段階まで網膜構造が保持される症例が多いことから、将来的な遺伝子治療の有望な対象疾患として注目されています。

本研究により、RPGRIP1 関連網膜ジストロフィは単一の疾患ではなく、遺伝子型に応じて異なる臨床像を呈する疾患スペクトラムである可能性が示されました。今後は、将来的な遺伝子治療を見据え、長期間にわたり経過を追跡できた症例を対象に、網膜構造および視機能がどのように変化するかについて縦断的解析を行う予定です。また、治療効果判定や疾患進行評価に有用な指標 (バイオマーカー) の確立も目指します。

本研究成果は、将来の遺伝子治療における患者選択や治療時期を判断する上で、重要な知見となることが期待されます。

【先行研究から得られた本研究の目的】

RPGRIP1 関連網膜ジストロフィは、これまで主にレーバー先天黒内障 (Leber congenital amaurosis: LCA) の原因疾患として知られてきました。しかし近年、著者らは、本疾患が錐体機能障害を特徴とする先天性網膜疾患・杆体1色覚 (Achromatopsia: ACHM) の原因ともなり得ることを報告するとともに、ACHM 症例の多くが、RPGRIP1 遺伝子の中でも特にエクソン 18 全体を欠失する構造変異 (エクソン 18 欠失変異) に起因している可能性を明らかにしました (文献 1,2,3)。そこで本研究では、RPGRIP1 関連網膜ジストロフィにおいて、LCA および ACHM という異なる表現型が、遺伝子型とどのように関連しているか、そして臨床像から病態を明らかにすることを目的として解析を行いました。

文献

1. A homozygous structural variant of RPGRIP1 is frequently associated with achromatopsia in Japanese



patients with IRD. Suga A, Mizobuchi K, Inooka T, et al, Genet Med Open. 2024 Mar 26;2:101843.

2. GENETIC ETIOLOGY AND CLINICAL FEATURES OF ACHROMATOPSIA IN JAPAN. Inooka T, Hayashi T, Tsunoda K, et al, Retina. 2024 Oct 1;44(10):1836-1844.

3 Deletion involving exon 18 of RPGRIP1 is a major cause of achromatopsia. Inooka T, Mizobuchi K, Hayashi T, et al, Retina. 2026 Mar 10. Online ahead of print.

【対象・方法】

対象

以下の条件に合う日本人の症例を対象としました。

条件 1：先天発症が示唆される症状があり、IRD と診断されていること

条件 2：遺伝子解析で、両アレルに *RPGRIP1* 遺伝子変異を有すること

方法・評価

遺伝子解析

原因遺伝子変異の同定に、次世代シーケンサを用いた全ゲノム解析および全エクソーム解析に加え、サンガーシーケンスによる遺伝子解析・遺伝学的検査を実施しました。さらに、同定された遺伝子変異の病原性は、ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) のガイドラインに基づき、主に 3 つのデータベースを参照して評価・判定しました。

臨床像の評価項目

発症年齢、視力変化、眼底所見の推移、光干渉断層計 (Optical coherence tomography: OCT) を用いた中心窩網膜厚の経時的変化、ならびに全視野網膜電図 (Full-field electroretinography: ERG) について評価を行い、表現型の分類にも用いました。また、本研究では、各表現型における網膜構造および視機能の特徴を明らかにし、その病態を解明することを主要評価項目として設定しました。

【結果】

遺伝子解析

合計 14 種類の *RPGRIP1* 遺伝子変異が同定され、そのうち 1 種類は新規変異であることが明らかとなりました。変異の内訳は、ナンセンス変異が 6 種類、フレームシフト変異が 3 種類、スプライス変異が 1 種類、さらにエクソン 18 欠失変異を含む構造変異が 4 種類でした。特に、エクソン 18 欠失変異は最も高頻度に認められ、全 68 アレル中 43 アレル (63.2%) を占めていました。ACHM 症例では、両アレルの変異がともにエクソン 18 領域周辺に存在する傾向が認められました。一方、LCA 症例では、両アレル



変異は遺伝子全域に分布しており、両アレルともにエクソン 18 領域周辺に存在する症例は認められませんでした。

臨床像

合計 34 名 (26 家系) の患者を対象とし、その内訳は ACHM が 23 名 (18 家系)、LCA が 11 名 (8 家系) でした。全症例において、生下時あるいは乳児早期から、眼振などの視機能障害を示唆する症状が認められました。

発症年齢および視力

発症年齢は、ACHM 群で平均 1.05 歳 (範囲: 0–6 歳)、LCA 群で平均 0.36 歳 (範囲: 0–3 歳) であり、両群間に有意差は認められませんでした。視力については、初診時および最終受診時のいずれにおいても、LCA 群で有意に不良であることが明らかとなりました。一方で、初診時から最終受診時までの視力変化量については、両群間で有意差を認めませんでした。

眼底所見の推移

ACHM

若年症例では、眼底写真および眼底自発蛍光 (fundus autofluorescence: FAF) で明らかな異常を認めませんでした。OCT では外層網膜構造は保たれているものの、不明瞭化や部分的途絶などの異常所見が認められました。一方、高齢症例では、眼底写真および FAF においても網膜変性所見が顕著となることが明らかとなりました。また、OCT では若年時に確認可能であった外層網膜構造の消失が認められ、中心窩網膜厚も加齢に伴い菲薄化する傾向を示しました。これらの所見は、網膜変性の進行を反映する結果と考えられました。以上の結果から、*RPGRIP1* 関連 ACHM は、従来、非進行性とされてきた ACHM とは異なり、進行性の網膜変性を呈する可能性があることが示唆されました。

LCA

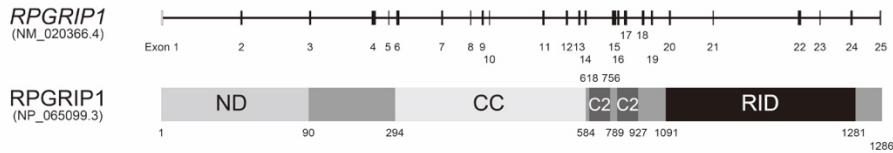
若年症例では、眼底写真において網膜色素上皮の変性を示唆する所見が認められましたが、典型的な網膜変性所見や骨小体様色素沈着は明らかではありませんでした。一方、高齢症例では、網膜変性および色素沈着が顕著となり、加齢に伴う進行性変化が確認されました。しかし、OCT による評価では、高齢症例においても外層網膜構造が比較的保たれている傾向が認められました。特に中心窩周囲では、視細胞外節を含む外層構造が残存している症例がみられ、重度の機能障害を呈する一方で、一定の網膜構造が長期間維持される可能性が示唆されました。

網膜電図

ACHM では、錐体系応答の消失と、杆体系応答が比較的温存される典型的所見を認めました。しかし、長期経過を追跡できた症例では、経年的に杆体系応答の振幅も徐々に減弱していくことが明らかとなり、網膜構造変化の結果に一致していました。一方、LCA においても、発症極早期 (生下時) には、杆体系応



答が比較的保たれているものの、錐体系応答は完全に消失する結果でありました。しかし、同一症例で数十年後に再評価したところ、杆体系応答も完全に消失することが明らかとなりました。これらの結果から、*RPGRIP1* 関連網膜ジストロフィは、錐体機能障害を主体とする IRD であることが示唆されました。さらに、ACHM と LCA はそれぞれ独立した表現型というよりも、疾患進行速度や重症度の違いによって規定される、同一疾患スペクトラム上の表現型である可能性が考えられました。



Case	Patients/Family ID	Detected variants	Phenotype
A1	278 / 1	Exon 18 del	ACHM type
A2	307 / 1	Exon 18 del	
A3	JU0960 / 2	Exon 18 del	
A4	JU1014 / 3	Exon 18 del	
A5	JU1086 / 4	Exon 18 del	
A6	JU1106 / 4	Exon 18 del	
A7	JU1176 / 5	Exon 18 del	
A8	JU1191 / 6	Exon 18 del	
A9	Nagoya1051 / 7	Exon 18 del	
A10	Nagoya0051 / 7	Exon 18 del	
A11	Nagoya58 / 8	Exon 18 del	
A12	Nagoya54 / 9	Exon 18 del	
A13	Nagoya66 / 10	Exon 18 del	
A14	KA-199 / 11	Exon 18 del	
A15	KA-472 / 12	Exon 18 del	
A16	EYE486 / 13	Exon 18 del	
A17	HK01 / 14	Exon 18 del	
A18	HK02 / 14	Exon 18 del	
A19	JU0011 / 15	Exon 18 del, p.Arg88Ter (Exon 18)	
A20	KA-143 / 16	Exon 18 del, Exon 22-24 dup	
A21	EYE55 / 17	c.1467+1G>T (Intron 11), Exon 18 del	
A22	Patient 1 / 18	p.Cys765Ter (Exon 16)	
A23	Patient 2 / 18	p.Cys765Ter (Exon 16)	
L1	EYE20 / 19	p.Arg1189GlyfsTer7 (Exon 23)	LCA type
L2	EYE64 / 19	p.Arg1189GlyfsTer7 (Exon 23)	
L3	EYE65 / 19	p.Arg1189GlyfsTer7 (Exon 23)	
L4	JU1005 / 20	p.Arg1189Ter (Exon 23), Exon 22-24 dup	
L5	JU0954 / 21	Exon 1 del, Exon 18 del	
L6	JU0955 / 21	Exon 1 del, Exon 18 del	
L7	JU1556 / 22	Exon 1-3 del, Exon 18 del	
L8	KEC-038 / 23	p.Gln125Ter (Exon 4), Exon 18 del	
L9	EYE170 / 24	Exon 1 del, p.Arg1189GlyfsTer7 (Exon 23)	
L10	EYE149 / 25	p.Arg267Ter (Exon 6), p.Arg563Ter (Exon 13)	
L11	EYE345 / 26	c.871-872ins (Exon 7), p.Glu455LysfsTer2 (Exon 12)	

図 1. 本研究の *RPGRIP1* 関連網膜ジストロフィ患者における遺伝子型と表現型の相関



【今後の展開】

本研究で得られた結果は、*RPGRIP1* 関連網膜ジストロフィが遺伝子治療の有望な対象疾患である可能性を支持するものと考えられます。特に、OCT における外層網膜構造の残存や、ERG における杆体系応答の経時的変化は、将来的な治療介入時期の決定や治療効果判定に重要な指標となる可能性があります。今後は、より長期的かつ前向きな縦断研究を通じて、網膜構造および視機能の自然歴を詳細に解析し、疾患進行を反映するイメージングおよび機能的バイオマーカーの同定を目指す必要があります。特に、FAF や OCT を用いた外層網膜変化の定量評価、ならびに ERG 振幅の経時的変化に対する解析は、将来的な臨床試験におけるアウトカム指標として有用である可能性が考えられます。

本研究の成果は、*American Journal of Ophthalmology* 誌に 2026 年 5 月 6 日付けで掲載 (online ahead of print) されました。

Kei Mizobuchi, Taiga Inooka, Takuya Aoki, Hazuki Anzai, Kaoruko Torii, Kazuki Hashimoto, Akiko Suga, Ryo Ando, Miki Hiraoka, Taro Kominami, Shigeru Sato, Motokazu Tsujikawa, Kohji Nishida, Yusuke Murakami, Toru Nakazawa, Akiko Maeda, Kazuki Kuniyoshi, Yasuhiro Ikeda, Hiroyuki Kondo, Mineo Kondo, Koji M Nishiguchi, Akira Murakami, Maki Fukami, Sachiko Nishina, Takeshi Iwata, Hiroto Saito, Kazushige Tsunoda, Shinji Ueno, Yoshihiro Hotta, Tadashi Nakano, Takaaki Hayashi
Genotype–phenotype correlations in *RPGRIP1*-associated retinal dystrophy in a nationwide Japanese cohort.

Am J Ophthalmol. 2026 May 6: S0002-9394(26)00234-5. DOI:10.1016/j.ajo.2026.05.002

メンバー：

東京慈恵会医科大学 眼科学講座

講師 溝渕 圭

教授 林 孝彰

講座担当教授 中野 匡

共同研究施設：

- ・名古屋大学大学院医学系研究科眼科
- ・成育医療研究センター眼科
- ・浜松医科大学医学科臨床講座眼科
- ・東北大学眼科
- ・東京医療センター臨床研究センター視覚研究部
- ・北海道大学大学院医学研究院眼科
- ・北海道大学医療大学病院眼科



- ・大阪大学脳神経感覚器外科学眼科
- ・九州大学大学院医学研究院眼科学
- ・神戸アイセンター病院
- ・近畿大学医学部眼科
- ・宮崎大学医学部眼科
- ・産業医科大学眼科
- ・三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科
- ・順天堂大学医学部附属順天堂医院眼科
- ・弘前大学医学部眼科

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学 眼科学講座

講師 溝渕 圭

電話 03-3433-1111 内線 2819

【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

電話 03-5400-1280

メール koho@jikei.ac.jp

以上