

日本における遺伝性網膜ジストロフィのバリエント解釈基準 追加事項

- ✧ BS1 に該当しても、頻度に見合った PP1 や PM3 があり、他の要件を満たせば pathogenic/likely pathogenic と判定可能。
- ✧ RPE65 遺伝子治療後、半年以内に治療効果として FST 感度の上昇がデータで確認された場合、以下を適用可能とする。
1 log 以上 2.0 log 未満の感度上昇は PS3_moderate
2.0 log 以上の感度上昇は PS3_strong
- ✧ PM3 または PM5 を適用する場合、エビデンスに使用するバリエントは、バリエントリストに掲載されているものを対象とする。ただし、ClinVar・HGMD professional などにある海外の pathogenic/likely pathogenic 相当のバリエントや、他の学会などで公表されている pathogenic/likely pathogenic 相当のバリエントも対象とすることができる。
- ✧ PS4（オッズ比 > 5、95%信頼区間が 1 をまたがない）のソースとして、以下の条件を加えて適用する。
単一の研究で 1,000 人以上の症例数を解析
AC=2 以上のバリエントを対象
- ✧ RPGR 変異に特化した PP1（家族解析）
PP1 supporting：罹患者 2 世代 1 家系 2 例、女性保因者も含める（例：発端者とその母親）、女性保因者には強度近視の存在、眼底の左右差、眼底自発蛍光など特徴的な所見が存在。
PP1 moderate：3 世代 1 家系 3 例
PP1 Strong：2 家系合算 4 例
*RS1 や RP2 変異にはこの PP1 評価は非該当
- ✧ KCNV2 関連網膜症も PP4 に追加。
病徴的な電気生理学的所見として、暗順応下の弱い光刺激下の ERG における反応の遅延および振幅低下が挙げられる。
また、暗順応下の標準光刺激または強光刺激 ERG では、幅広い形状を示す a 波（broad-shaped a-wave trough）**や、遅れて出現する陰性成分（late negative component）が特徴的に認められる。さらに、弱光刺激に対する反応が著しく減弱しているにもかかわらず、それに比して b 波が不釣

り合いに大きい所見がみられる。

明順応下（photopic）ERG 反応も、潜時延長および振幅低下を示す。

- ✧ ClinVar で Pathogenic/Likely Pathogenic があるが VUS などもあり、結果として conflict がある場合の PP5 の考え方：
ClinVar の総合判定で pathogenic もしくは likely pathogenic の場合に限り PP5 適応となる。個別には Likely pathogenic/Pathogenic 判定があっても、総合判定の結果は覆らない。ただし、総合判定も経時的に変化する。矛盾が生じた時は、随時再検討する。
- ✧ Publish されていないまたは学会発表されていないエビデンス（PM3、PP1）に関しては、以下の基準に沿って承認され、議事録に記載されることでエビデンス適応が可能である。なお、PM3（トランスの証明）の認定基準は 1-3 全て、PP1（家族の分離解析）の認定基準は 2, 3 を要件とする。
 1. 承認対象のバリエーションが病的バリエーションとトランスの状態にあることの証明として、両者の分離が同じ血縁家系内（両親、同胞、子供など）で示されること。
 2. 家系図（年齢・性別・病気の有無）と研究レベルのサンガーシーケンス・次世代シーケンス（FASTQ の Quality score > 40）や衛生検査所での遺伝子解析の結果（方法）を示す資料が委員会に提出され、内容に関する適切な説明が行われること。
 3. サンガーシーケンスのクロマトグラム、次世代シーケンスの FASTQ ファイル、衛生検査所での遺伝子解析の結果は委員会の要請で提出できること。
- ✧ PS3 (Functional studies)の例外（Transgenic animal model、Mini gene assay、zebrafish model 以外）として審議対象となるのは、意義付けが十分である確立された系を用いていることと解析結果と病気の因果関係が明快に示されている場合である。