# 総 説

# Norrie 病に関する最近の知見

## 大庭 紀雄1),伊佐敷 靖2)

") 鹿児島大学医学部眼科学教室、"鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター分子病理・遺伝子疫学研究分野

#### 要 約

Norrie 病は稀な遺伝病であるが、神経外胚葉の発生異常による網膜硝子体異常と重度視覚障害を来す疾病である。典型的な臨床徴候は乳児期の両眼性白色瞳孔で、未分化網膜組織に対応する線維性増殖血管膜が硝子体腔を占める。虹彩や毛様体の発生異常を伴うことも多い、眼底が透見できる場合には網膜襞・鎌状網膜剝離・視神経形成不全をみる。幼小児期には白内障や角膜混濁が併発し、やがて眼球癆を来す、病理組織学的には、網膜異形成や第一次硝子体過形成遺残など胎生期における網膜の分化発育阻止をみる。20~30%の症例は、知能や運動機能の発達不良、あるいは進行性聴力低下を伴う。X染色体連鎖性劣性遺伝病のパターンに準じて、一般に家族性に男児患者が出現する。家族歴が陽性の場合の診断は臨床所見

を参照して比較的容易であるが、散発例の場合には類似の臨床像を来す疾病との鑑別が困難である。最近、Norrie 病の責任遺伝子が X 染色体短腕に特定された。単離された遺伝子は 27 kb と小型で、3 個のエキソンと 2 個のイントロンとで構成される。Norrie 病患者では、責任遺伝子を含む染色体領域の微小欠失や多種多様な変異が確認され、遺伝子レベルでの診断や遺伝相談の道が開けてきた。責任遺伝子が産生する蛋白の機能は未知であるが、ムチンあるいは細胞成長因子 $(TGF\beta)$ と強いホモロジーを示す。(101-110,1996)

キーワード: Norrie 病, X 染色体連鎖性遺伝病, 先天 盲, 網膜異形成, 分子遺伝学

## A Review

## A Literature Review of Norrie Disease

## Norio Ohba1) and Yasushi Isashiki2)

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine <sup>2)</sup>Division of Molecular Pathology and Genetic Epidemiology, Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Faculty of Medicine

#### Abstract

Norrie disease is a rare genetic disorder characterized by bilateral congenital blindness. The salient clinical feature early in life is a dense, white, vascularized mass behind each lens due to maldeveloped retina. Cataracts and corneal opacities are developed in young childhood, followed by bulbar atrophies. Histopathologic examination suggests primary vitreoretinal dysplasia because of developmental arrest of the retina in the middle embryonic stage. Occasional patients show psychomotor retardation or progressive hearing loss as part of a multisystem disorder. The disease is transmitted by an X-linked recessive form of inheritance, with sons of female carriers having a 50% risk for expressing the disease. In recent years, a candidate gene for Norrie disease has been isolated and characterized,

which encompasses 27 kilobases and consists of three exons interspersed by two introns. Microdeletions and a variety of point mutations in the disease gene were identified in Norrie patients, although the genotype-phenotype correlation remains to be defined, and molecular diagnosis is now available for Norrie disease. The encoded protein has homology to a protein domain involving mucins and  $TGF\beta$ , which may play an essential role in targeting of retinal/neural connections. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:101-110, 1996)

Key words: Norrie disease, X-linked genetic disease, Congenital blindness, Retinal dysplasia, Molecular genetics

別刷請求先:890 鹿児島県鹿児島市桜ケ丘 8-35-1 鹿児島大学医学部眼科学教室 大庭 紀雄 (平成 7 年 8 月 15 日受付,平成 7 年 10 月 4 日改訂受理)

Reprint requests to: Norio Ohba, M.D. Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine. 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima-ken 890, Japan

(Received August 15, 1995 and accepted in revised form October 4, 1995)

## I 緒 言

Gordon Norrie<sup>1)</sup>は1927年、網膜硝子体の発生異常に よる高度視覚異常を家族性に示した疾病を報告した。 Warburg ら<sup>2)~4)</sup>は 1960 年代, 北欧諸国に散在する同様 の症例を集めて,乳児期からの白色瞳孔(偽網膜膠腫)を 主徴候とする網膜硝子体の先天異常である, 男児のみが 罹患する X 染色体連鎖性遺伝病(伴性劣性遺伝病, Xlinked recessive disorder)である,病理組織学的には網 膜異形成を中核とする網膜の分化発育異常である,知能 や運動機能の発達障害、聴力障害を併発することがある、 などの特徴ある臨床像を示す疾病であることを明らかに した. そして、Norrie's disease(Norrie病)という新しい 病名を提案した5.やがて,北欧以外の諸国でも同様の疾 病が確認されて,単一疾患としての疾病概念が確立した。 McKusick<sup>6)</sup>のメンデル遺伝病カタログには、疾病番号 310600, Norrie disease (ND; ATROPHIA BULBOR-UM HEREDITARIA)で登録されている.

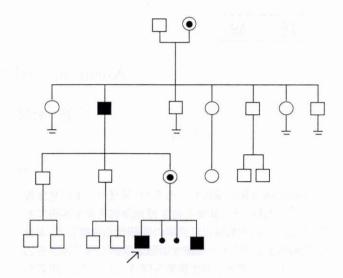
Norrie 病は稀な疾病であるが、神経外胚葉を標的として重度先天視覚異常を来す遺伝病であり、眼科領域のみならず臨床遺伝学的にも重要である。遺伝疫学・臨床像・診断などの臨床問題に加えて、疾病関連遺伝子に関する最近の知見を総説する。家族性滲出性硝子体網膜症との関連事項にもふれる。

#### II Norrie 病の遺伝疫学

Norrie 病は X 染色体連鎖性遺伝病である. 患者は,変異遺伝子をへミ型にもつ男児に限られる. 野生型遺伝子と変異型遺伝子とをヘテロ型に共有する女児は,一般に保因者として無症状であり,諸臨床検査でも異常を示さない(図1). 珍しい事例として,ヘテロ型の女児っで,1本の X 染色体の短腕と 10 番常染色体の短腕との相互転座を示した女児。で,それぞれ男児と同様の臨床症状を示したという報告がある. いずれの場合も,野生型遺伝子をもつ X 染色体が non-random に不活性化したために臨床症状を発現したとみなされる.

北欧からの報告に続いて、オランダ、イギリス、ドイツ、フランス、スペインを含む欧州諸国 $^{9}$ ~ $^{11}$ 、キプロス $^{12}$ 、イスラエル $^{13}$ 、北米 $(アメリカ、カナダ)^{14}$ ~ $^{17}$ 、キューバ $^{18}$ 、スリランカ $^{19}$ 、マレーシア $^{20}$ および日本 $^{22}$ ~ $^{24}$ )で患者が発見されてきた。すなわち、白人、黒人、北米インディアン、黄色人と人種の区別なく発生する。Warburg $^{21}$ が 1975年に行った文献調査によれば、世界の各地で少なくとも238家系が確認されている。我が国では、1980年に鹿児島県で2家系 $^{22}$ 23)が、1993年に千葉県で1家系 $^{24}$ )が、1995年に東京都で1家系 $^{25}$ )が、それぞれ見出されている。

Norrie 病の有病率は,人口10万当り1人程度と推定される.英国の資料分析によれば,疾病遺伝子の突然変異率は染色体当り3.9×10-6と見積られている<sup>26)</sup>.この疾病



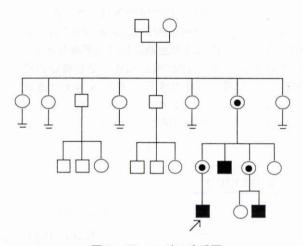


図1 Norrie 病の家系図.

鹿児島県で見出された2家系.X染色体連鎖遺伝病としての患者発現パターンをみる.矢印は発端者.■:患者(男性),⊙:保因者(女性),上段の家系に示す小さな円形は流産を表す.ストップ記号は子孫のないことを表す.原図

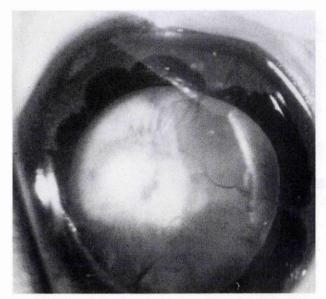
が広く知られ,後述の遺伝子診断法が普及すると,報告が 増えるに違いない。

## III Norrie 病の臨床像

Congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration, atrophia bulborum hereditaria と表現される臨床像を示す. 眼徴候は必発である. 両眼に発症するが, 病初期には両眼の表現型にわずかながら差異をみることがある. 一卵性双生児の表現型(臨床像) は互いに酷似する<sup>20)</sup>. 眼病変に加えて,知能や運動機能の発達障害,進行性聴力低下などを表すことがある. すなわち, 網膜の発生異常を主要症候とする系統疾患として把握すべき疾病である.

#### 1. 眼症状

乳児期から両眼性に高度の視覚障害がある。出生時に 失明状態の事例が多い。視機能をわずかながら保つとみ



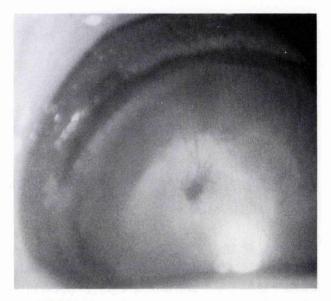


図2 Norrie 病の臨床所見(1).

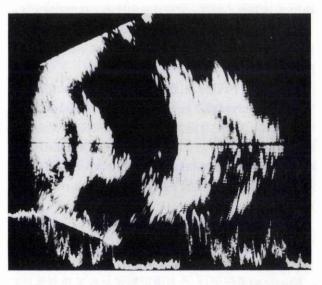
虹彩外反, 虹彩萎縮, 瞳孔不整などに加えて, 透明な水晶体の後方の硝子体腔に黄白色の増殖性異常血管を含む帯黄白色集塊をみる. 原図

なされる場合でも幼児期には失う.

乳幼児期にみる顕著な所見は白色瞳孔である。すなわち,前部硝子体腔に黄白色の増殖線維血管を含む集塊 (retrolental mass)が充満する。混濁物の表面は凹凸不整で,増殖性の異常血管を豊富に含む(図2)。眼球はしばしば小さい。瞳孔は対光反射を欠き,形状はいびつである。前房は浅く,虹彩の後癒着・萎縮・外反・血管新生・瞳孔膜遺残,毛様突起の延長をみる。硝子体中の混濁集塊が瞳孔領からずれて眼底が透見できる事例では,粗慥な網膜脈絡膜,狭細な網膜血管,網膜や硝子体の出血,網膜皺襞形成や鎌状網膜剝離,視神経の形成不全などが確認される40140~180220~240。螢光眼底造影検査で,硝子体中の集

塊部分には増殖性の異常血管が豊富に造影される.網膜電図や視覚誘発電位は記録できない<sup>22)</sup>. 硝子体中の集塊に対応して,超音波検査では硝子体腔に高エコーが,コンピュータ断層撮影(CT)検査では硝子体腔に高吸収域が,核磁気共鳴画像(MRI)検査では硝子体腔に高信号域がそれぞれ検出される<sup>8)24)</sup>(図3).

角膜と水晶体は乳児期には透明であるが、やがて角膜の変性や併発白内障が進行し、10歳前後には硝子体腔内の特徴ある集塊物が透見できなくなる。一時的に緑内障が併発することがあるが、眼圧は次第に低下して、青年期には眼球癆に向かう(図4)。



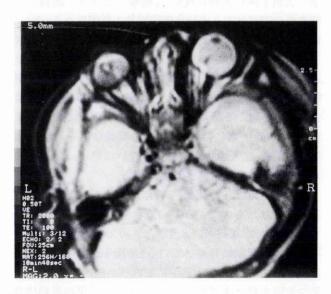


図3 Norrie 病の臨床所見(2).

左:眼部超音波所見. 剝離した未分化網膜に相当する高エコー反射をみる. 右:核磁気共鳴画像 (MRI) 所見. 小眼球, 硝子体腔に剝離した未分化網膜に相当する高信号域をみる. 原図



図4 Norrie 病の臨床所見(3)。 青年期に眼球癆を来す。原図

#### 2. 全身症状

多くの場合に全身的には特に問題がなく,むしろ優れた知能や聴力を示す事例は少なくない.一方,約10~20%の症例は,眼球以外にもさまざまな症状を表す.知能や運動機能の発達が不良で,会話や歩行が困難であったり,幻覚・失神・痙攣発作・脳波異常などの中枢神経異常を来すことがある40.また,青年期以後に進行性に感音性聴力低下を示すことがある40.この場合のオージオグラム所見は難聴の程度に対応してさまざまであり277,音刺激で誘発される脳幹誘発電位は低下する280.聴器の病理組織学的検索によれば,内耳神経要素の発育不良や血管の異常増殖をみる290.

#### 3. 病理組織学的所見

20 例以上の病理組織学的所見が報告4)16)17)26)29)30)され ている.網膜異形成が顕著で,分層構造の形成はなく,視 細胞は同定できないことが多い。ロゼット構造をみるこ とがある.網膜内層を構成すべき細胞要素や網膜血管の 未分化像をみる(図5).検眼鏡的に観察される retrolental mass に対応した病変として,硝子体腔には 第一次硝子体が過剰に残存し,増殖したグリア細胞や異 常血管を内容とする未分化網膜原基の集塊をみる。また、 視神経や視索の神経線維は乏しい.このような病変の基 本的機序は、網膜原基の分化停止であるとみなされる。前 房・虹彩・毛様体のさまざまな徴候,網膜襞や鎌状網膜剝 離などの眼底徴候,小眼球などは,網膜硝子体の分化異常 に続発して起こるとみなされる31)32).ただし,このような 変化は Norrie 病に特異ではなく,単純な第一次硝子体 過形成遺残,先天鎌状網膜剝離あるいは Patau 症候群な どの病理組織学的所見と類似する30).

上記の所見は,幼児期から青年期に得られた眼球試料で観察されたものである.一方,胎生 11 週の胎児試料<sup>33)</sup>では,網膜の原基組織には内層と外層とが識別され,第一次硝子体は健常に発達している.生後 1 週児の試料<sup>30)で</sup>は,錐体視細胞と杆体視細胞に細胞核が検出されるが,外節や網膜血管は確認できない.生後 3 か月児の試料<sup>17)で</sup>は,硝子体血管の発育は豊富であるが,網膜に血管を確認できない.このような発生途上の眼球の検索資料から類

推すると,胎生3~4か月以後になって網膜硝子体の分化と発達とが停止して,網膜異形成としての臨床徴候と 病理組織学的所見とを来すとみなされる.

なお,脳の剖検所見には特異なものはないが,皮質の分層化不良,中脳や橋におけるグリア増殖,外側膝状体の神経細胞密度の減少などをみる<sup>4)29)</sup>.

#### 4. 診 断

新生児期〜乳児期の男児で両眼性の白色瞳孔を示し、 X 染色体連鎖性遺伝病に一致する家族性罹患があれば、 臨床所見を合わせて Norrie 病と診断される. ただし、同 様の眼徴候を示す常染色体劣性遺伝病(autosomal recessive vitreoretinal dysplasia) 34)~36)との鑑別が必要になる。

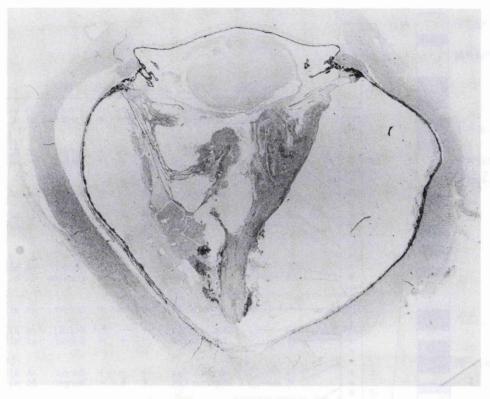
散発例の場合には、新生突然変異による Norrie 病の他に、さまざまな疾病や病態との鑑別が必要になる. 乳幼児期における鑑別対象疾患を列挙すれば、網膜芽細胞腫に加えて、小眼球・網膜襞・鎌状網膜剝離・網膜硝子体形成不全・第一次硝子体過形成遺残・家族性渗出性硝子体網膜症・先天トキソプラズマ症・13 番染色体トリソミー(Patau症候群)・色素性失調症がある40310370380。幼児期以後では、家族性小眼球・家族性渗出性硝子体網膜症・コーツ病・帯状角膜変性・続発性白内障などとの鑑別が問題になる. また、成因不明の両眼性小眼球や眼球癆でもNorrie 病を考慮しなければならない390-410。

上記の疾病や病態の家族性発現事例が文献に記載されているが、Norrie 病であったと思われる事例は少なくない。例えば、「X 染色体連鎖性小眼球」の報告例 $^{42)43}$ の多くが Norrie 病であったと思われる。事実、 $[X-linked\ primary\ retinal\ dysplasia」としてイスラエルから報告された家系<math>^{44}$ は、最近の遺伝子検索によって Norrie 病に訂正された $^{13}$ 。

#### IV Norrie 病の分子遺伝学

#### 1. 責任遺伝子

Norrie の遺伝子は、その遺伝形式から X 染色体に局在することが想定されてきた。分子遺伝学的検索によって疾病関連遺伝子の解明が進行した。最初に、X 染色体



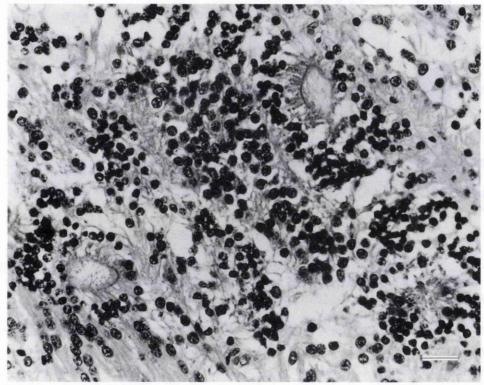


図5 Norrie 病の剖検眼球と病理組織所見.

X 染色体一常染色体転座による稀な Norrie 病症例の剖検所見. 上段:眼球. 剝離した未分化網膜が硝子体腔を埋める. 下段:未分化網膜部分. 分層構造は全くなく, ロゼット構造を思わせる所見がある. バーは  $20~\mu m$ . 原図

短腕に局在するマーカー遺伝子 DX 7 やモノアミンオキシダーゼ遺伝子との強い連鎖が確認された。しかも, X 染色体短腕の微小欠失を示す症例では, モノアミンオキシダーゼの酵素活性は異常である45/~500. かくして, Nor-

rie 病の責任遺伝子の局在は、X 染色体短腕 Xp 11.3 に同定された。X 染色体一常染色体の相互転座をもつ Norrie 病女児の染色体所見は、この知見に一致した<sup>8</sup>. 最近、ポジショナルクローニング法によって Norrie 病の責任

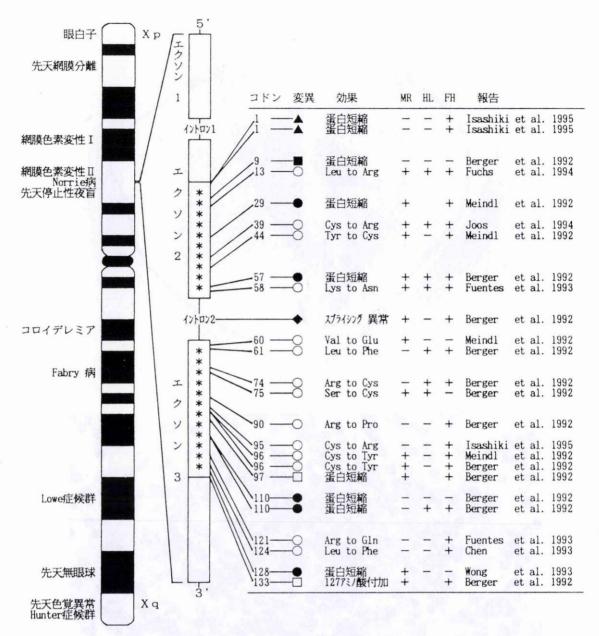


図 6 Norrie 病責任遺伝子の構造と変異.

Norrie 病遺伝子は X 染色体短腕(Xp 11.3)に位置する. 3 個のエキソンと 2 個のイントロンとで構成されている. \*\*\*: アミノ酸翻訳領域. 患者家系ごとに多様な変異が報告されている. 〇:ミスセンス変異, ●:ノンセンス変異, □:塩基欠損, ■:塩基挿入, ▲:開始コドン変異, ◆:スプライシング異常. MR:知能発育異常(mental retardation), HL:聴力低下(hearing loss), FH:家族歴(family history). 原図

遺伝子(疾病遺伝子)が単離され,遺伝子の構造と cDNA の塩基配列とが明らかになった $^{51)52}$ . クローニングされた遺伝子は,全長が  $27~\rm kb$  と小型である。 $3~\rm dl$ のエキソンと  $2~\rm dl$ のイントロンから構成される。エキソン  $2~\rm cl$  とエキソン  $3~\rm cl$  とで合計  $133~\rm dl$ のアミノ酸をコードする。

## 2. 遺伝子変異

Norrie 病では、X 染色体短腕の責任遺伝子を含む領域の微小欠失を示す事例と、責任遺伝子の点変異を示す事例とがある10)~13)18)25)51)~56)58). 現在までに、欧州、米国および日本で合計 32 家系が調べられ、図 6 に要約するように、28 種類の多彩な変異が報告されている。すなわち、allelic heterogeneity が顕著である。我が国では、鹿児島の

2家系50,東京の1家系250で遺伝子変異が同定されている.疾病遺伝子の変異はエキソン2もしくはエキソン3に散在する.内訳は,アミノ酸置換を伴うミスセンス変異・ノンセンス変異・開始コドンの変異,あるいは塩基欠失・塩基挿入・スプライシング異常とさまざまである.ほとんどの変異は,今のところ,それぞれ1家系で見出されている.著者らは,一見して近親関係のない鹿児島の2家系でエキソン2の開始コドン変異を共通に見出した.遠く遡った先祖に発生した遺伝子変異の founder effect を表す可能性がある.

Norrie 病の責任遺伝子は保存性が高いから, どこかに 変異が生じれば疾病を発現すると考えられる. 上述のよ

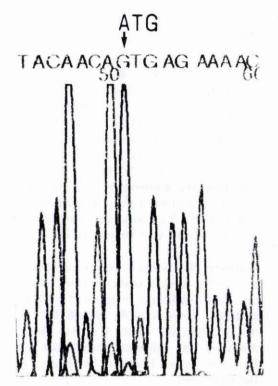


図7 Norrie 病責任遺伝子のエキソン2の翻訳開始 コドン変異。

エクソン 2 の翻訳開始コドン周辺の塩基配列を示す。図の左側は 5 /側,右側は 3 /側,翻訳開始コドンに  $ATG \rightarrow GTG$  の点突然変異がある。真核生物では ATG(メチオニン)以外のコドンは翻訳開始コドンとして認識されない。原図

うに多種類の変異が確認されているが、検索が進むと未知の変異が追加されるに違いない。なお、Norrie 病の臨床像は、眼に限って発現する事例から、知能・運動機能の発達障害や進行性難聴を合併する事例まで、患者ごとにかなり多様である。このような臨床表現型と遺伝子変異の内容との間に関連性(phenotype-genotype correlation)があるかどうかは、今のところ判然としていない。

#### 3. 病 因

X染色体短腕に局在する責任遺伝子領域の微小欠失を有する患者では、Norrie病の責任遺伝子と連鎖するモノアミンオキシダーゼの酵素活性に異常をみる<sup>48)49)</sup>。また、脳脊髄液の二次元電気泳動で異常な蛋白が検出される<sup>57)</sup>。このような所見の病因的意義は不明である。

Norrie 病責任遺伝子は,胎児および成人の眼と脳に限って遺伝子発現する $^{58)}$ .生成される蛋白の生理機能は今のところ不明であるが,システイン残基が大切な役割をもつ分泌性蛋白を生成すると思われる.事実,ムチン蛋白遺伝子とのホモロジーが大きく,細胞成長因子  $TGF\beta$  と類似の立体構造を示すことが注目されている $^{58)59)}$ . Norrie 病の基本的な病因は,網膜や脳の発生分化過程における神経細胞の接着あるいは成長が阻止されることにあると想定される.

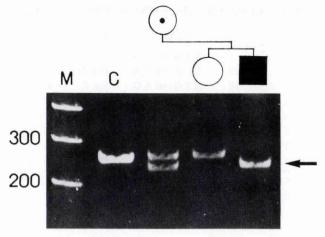


図8 Norrie 病責任遺伝子変異の制限酵素による同定. 図7に示した患者を含む家系での検索結果.M:分子量マーカー(ベースペア),C:正常対照.ミスマッチプライマーを用いた polymerase chain reactionによる産物を制限酵素 Bsr I と反応させた結果である.患者では変異遺伝子に由来する低分子量のDNA 断片(矢じり)だけをみる.保因者とみなされる患者の母親は,野生型遺伝子断片と変異型遺伝子断片とをヘテロに持っており,遺伝子レベルでも保因者であることが確認できる.患者の姉は野生型断片だけを示し,遺伝子レベルで保因者ではないことが確認される.原図

## V Norrie 病の遺伝子診断と遺伝相談

#### 1. 遺伝子診断

Norrie 病の診断,特に散発例で診断を確定するには遺 伝子診断が有力である.遺伝子変異は,適当なプライマー を用いて polymerase chain reaction 法で増幅した試料 について,責任遺伝子のエキソン2またはエキソン3を single strand conformation polymorshism(SSCP)法も しくはヘテロデュプレックス法によって検討することが できる.変異が疑われる場合には、アミノ酸をコードする 2個のエキソンについて,翻訳領域約 400 bp の塩基配列 を調べればよい(図7).この場合,患者の遺伝子型はへミ 型であるから対立遺伝子を区別する必要がないので,塩 基配列の決定は容易である。ミスセンス変異などの変異 が検出されれば, polymerase chain reaction によって得 られる遺伝子断片を適当な制限酵素と反応させると患者 ではヘミ型変異を確認することができる。保因者では,正 常野生型遺伝子と変異型遺伝子とがヘテロ型に検出され る(図8).制限酵素による確認は,対照試料には該当する 変異がないことをみるためにも有用である(表1).

#### 2. 遺伝相談

Norrie 病は臨床症状が重く治療法のない疾病であるから遺伝相談の対象になる.罹患男児の母親は保因者 (obligate carrier)とみなされるが,同胞姉妹が保因者で

表 1 Norrie 病責任遺伝子変異の制限酵素による確認

エクソン	コドン	塩基置換	酵素名	検 出	
2	1	$ATG \rightarrow GTG$	Bsr I	消化	
2	29	$T C A \rightarrow T G A$	Pvu II	消化	
3	60	$G T G \rightarrow G A G$	Sac I	消化	
3	95	$TGC \rightarrow CGC$	Aci I	消化	
3	96	$TGC \rightarrow TAC$	Nae I	非消化	
3	121	$CGG \rightarrow CAG$	Bsr I	消化	
3	124	$C T C \rightarrow T T C$	Mnl I	非消化	
3	128	$TGC \rightarrow TAA$	$Dde\ I$	消化	

コドン 121 の変異検出のための制限酵素は文献 $^{11}$ による。その他は、著者らの考按による。

あるかどうかは同定できない。最近,胎児血・羊水細胞・絨毛を試料として出生前に罹患・保因・健常を遺伝子レベルで識別し,遺伝相談のための的確な資料が得られた報告<sup>60)-63)</sup>がある。遺伝子レベルでの保因者診断および出生前診断のための洗練された方法を確立する必要がある。なお,家系図から50%のリスクをもつと判断された3か月の胎児に超音波検査を行って網膜剝離を認めた事例がある<sup>64)</sup>。

### VI Norrie 病と家族性滲出性硝子体網膜症

家族性滲出性硝子体網膜症(familial exudative vitre-oretinopathy)は、網膜周辺部血管の発育異常を基盤として硝子体や網膜に多彩な病変を来すメンデル遺伝病である<sup>65)66)</sup>.この疾病の臨床像は、個体ごとにばらつきがきわだって大きい。すなわち、単純な網膜格子状変性や周辺部硝子体の混濁にとどまる軽度の病変から、網膜襞・牽引性網膜剝離・増殖性線維血管膜などの重い病変、さらには眼球癆を来す事例まで、スペクトル幅は広い。視機能的にも、無症状に経過する患者から、高度の視覚障害を来す患者まで多様である<sup>67)~69)</sup>.

家族性滲出性硝子体網膜症には、常染色体優性遺伝病と X 染色体連鎖性遺伝病との遺伝的異質性がある<sup>68)~72)</sup>.そして、X 染色体に連鎖した家族性滲出性硝子体網膜症の責任遺伝子は、Norrie 病遺伝子の近傍に局在することが注目されてきた<sup>73)</sup>.最近、1家系ではあるが、Norrie 病責任遺伝子のコドン124に点変異を示した家系の報告<sup>53)</sup>がある.すなわち、分子遺伝学的には Norrie 病と同一であり、allelic heterogeneityを表している.一方、常染色体優性遺伝による家族性滲出性硝子体網膜症の責任遺伝子は、11 番染色体に局在することが報じられている<sup>74)</sup>.常染色体優性遺伝病の責任遺伝子が単離され、その構造や機能の解明が期待される.そして、Norrie 病責任遺伝子の機能とあわせて分子遺伝学的知見がさらに蓄積して、これら網膜硝子体を標的とする先天異常の診断や病因が分子レベルで一義的に把握されるであろう。

文部省科学研究費(一般研究B06454499,一般研究

C 07807161) および厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研 究費の補助を受けた。

#### 文 献

- Norrie G: Causes of blindness in children: 25 years of experience of Danish Institute for the Blind. Acta Ophthalmol 5: 357—386, 1927.
- 2) Warburg M: Norrie's disease: A new hereditary bilateral pseudotumor of the retina. Acta Ophthalmol 39: 757—775, 1961.
- Anderson SR, Warburg M: Norrie's disease. Congenital bilateral pseudotumor of the retina with recessive X-chromosomal inheritance: Preliminary report. Arch Ophthalmol 66: 614—618, 1961.
- Warburg M: Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration. Acta Ophthalmol 89 (Suppl): 1—147, 1966.
- 5) **大庭紀雄**: Norrie 病の原典、大庭紀雄(編): 眼科診療に役立つ遺伝学、文光堂、東京、94、1995.
- 6) McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man, 10th Ed, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1992.
- Woodruff G, Newbury-Ecob R, Plaha DS, Young ID: Manifesting heterozygosity in Norrie's disease? Br J Ophthalmol 77: 813—814, 1993.
- 8) **Ohba N, Yamashita T**: Primary vitreoretinal dysplasia resembling Norrie's disease in a female: association with X autosome chromosomal translocation. Br J Ophthalmol 70: 64—71, 1986.
- 9) Bleeker-Wagemakers EM, Friedrich U, Gal A, Wienker TF, Warburg M, Ropers HH: Close linkage between Norrie disease, a cloned DNA sequence from the proximal short arm, and the centromere of the X chromosome. Hum Genet 71: 211—214, 1988.
- 10) Berger W, van de Pol D, Warburg M, Gal A, Bleeker-Wagemakers L, de Silva H, et al: Mutations in the candidate gene for Norrie disease. Hum Mol Genet 7: 461—465, 1992.
- 11) Fuentes JJ, Volpini V, Fernandez-Toral F, Coto E, Estivill X: Identification of two new missense mutations (K58N and R121Q) in the Norrie disease (ND) gene in two Spanish families. Hum Mol Genet 11: 1953—1955, 1993.
- 12) **Taylor PJ, Coates T, Newhouse ML**: Episkopi blindness: Hereditary blindness in a Greek Cypriot family. Br J Ophthalmol 43: 340—341, 1959.
- 13) Ravia Y, Braier-Goldstein O, Bat-Miriam KM, Erlich S, Barkai G, Goldman B: X-linked recessive primary retinal dysplasia is linked to the Norrie disease locus. Hum Mol Genet 2: 1295— 1297, 1993.
- 14) **Hansen AC**: Norrie's disease. Am J Ophthalmol 66: 328—332, 1968.
- Axel C: Norrie's disease. Am J Ophthalmol 66: 328—332, 1968.

- 16) Blodi F, Hunter W: Norrie's disease in North America. Doc Ophthalmol 26: 434—450, 1969.
- 17) **Apple DJ, Fishman GA, Goldberg MF**: Ocular histopathology of Norrie's disease. Am J Ophthalmol 78: 196—203, 1974.
- 18) Fuchs S, Xu SY, Caballero M, Salcedo M, La OA, Wedemann H, et al: A missense point mutation (Leu13Arg) of the Norrie disease gene in a large Cuban kindred with Norrie disease. Hum Mol Genet 3: 655-656, 1994.
- 19) Harendra de Silva DG, de Silva DB: Norrie's disease in an Asian family. Br J Ophthalmol 72: 62—64, 1988.
- Sukumaran K: Bilateral Norrie's disease in identical twins. Br J Ophthalmol 75: 179—180, 1991.
- 21) Warburg M: Norrie's disease and falciform detachment of the retina. In: Goldberg MF (Ed): Genetic Eye Disease, Lippincott, Boston, 441—446, 1975.
- 22) Fujita S, Fujiwara N, Ohba N: Norrie's disease: Report of cases in two Japanese families. Jpn J Ophthalmol 24: 22—28, 1980.
- 23) 土居範仁, 鵜木一彦, 大庭紀雄:ノリエ病の新しい症 例. 眼臨 85: 1165-1167, 1991.
- 24) 黒田紀子, 磯辺真理子, 渡邊 梯, 石切山 敏, 堀江 弘, 木村 毅: ノリエ病の1例. 臨眼 47:1110— 1111, 1993.
- 25) Isashiki Y, Ohba N, Yanagita T, Hokita N, Hotta Y, Hayakawa M, et al: Mutations in the Norrie disease gene: A new mutation in a Japanese family. Br J Ophthalmol 79: 703—704, 1995.
- 26) Phillips CI, Newton M, Duvall J, Holloway S, Levy AM: Probably Norrie's disease due to mutation: Two sporadic sibships of two males each, a necropsy of one case, and given Norrie's disease, a calculation of the gene mutation frequency. Br J Ophthalmol 70: 305—313, 1986.
- 27) Parving A, Warburg M: Audiological findings in Norrie's disease. Audiology 16: 124-131, 1977.
- 28) Parving A, Elberling C, Warburg M: Electrophysiological study of Norrie's disease. An Xlinked recessive trait with hearing loss. Audiology 17: 293—298, 1978.
- 29) Nadol JB Jr, Eavey RD, Liberfarb RM, Merchant SN, Williams R, Climenhager D, et al: Histopathology of the ears, eyes, and brain in Norrie's disease (oculoacousticocerebral degeneration). Am J Otolaryngol 11: 112—124, 1990.
- 30) Enyedi LB, de Juan E Jr, Gaitan A: Ultrastructural study of Norrie's disease. Am J Ophthalmol 111: 439—445, 1991.
- 31) Warburg M: Retinal malformations. Aetiological heterogeneity and morphological similarity in congenital retinal non-attachment and falciform folds. Trans Ophthalmol Soc UK 99: 272—281, 1979.

- 32) 大庭紀雄: Congenital retinal non-attachment syndrome, あたらしい眼科 2:1527—1536,1985.
- 33) Parsons MA, Curtis D, Blank CE, Hughes HN, McCartney AC: The ocular pathology of Norrie disease in a fetus of 11 weeks' gestational age. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 230: 248—251, 1992.
- 34) Phillips CL, Leighton DA, Forrester RM: Congenital hereditary non-attachment of a retina: A sibship of two. Acta Ophthalmol 51: 425—433, 1973.
- 35) Phillips CL, Stokoe NL: Congenital hereditary non-attachment of retina: A sibship of two males. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 16: 358—363, 1979.
- 36) Ohba N, Watanabe S, Fujita S: Primary vitreoretinal dysplasia transmitted as an autosomal recessive disorder. Br J Ophthalmol 65: 631—635, 1981.
- 37) Warburg M: Norrie's disease: Differential diagnosis and treatment. Acta Ophthalmol 53: 217—236, 1975.
- 38) Warburg M: Heterogeneity of congenital retinal non-attachment, falciform folds and retinal dysplasia. Hum Hered 26: 137—148, 1976.
- 39) Roberts JAF: Sex-linked microphthalmia sometimes associated with mental defect. Br Med J 2: 1213—1216, 1937.
- 40) Capella JA, Kaufmann HE, Lill FJ, Cooper G: Hereditary cataracts and microphthalmia. Am J Ophthalmol 56: 454—458, 1963.
- 41) **Hoefnagel D, Keenan ME, Allen FH**: Heredofamilial bilateral anophthalmia. Arch Ophthalmol 69: 760—764, 1963.
- 42) Whitnall SE, Norman RM: Microphthalmia and visual pathways: A case associated with blindness and imbecility, and sex-linked. Br J Ophthalmol 24: 229—244, 1940.
- 43) **Stephens FE**: A case of sex-linked microphthalmia. J Hered 38: 307—310, 1947.
- 44) Godel V, Romano A, Stein R, Adam A, Goodman RM: Primary retinal dysplasia transmitted as X-chromosome-linked recessive disorder. Am J Ophthalmol 86: 221—227, 1978.
- 45) Diergaarde PJ, Wieringa B, Bleeker-Wagemakers EM, Sims KB, Breakefield XO, Ropers HH: Physical fine-mapping of a deletion spanning the Norrie gene. Hum Genet 84: 22—26, 1989.
- 46) Donnai D, Mountford RC, Read AP: Norrie disease resulting from a gene deletion: Clinical features of DNA studies. J Med Genet 25: 73—78, 1988.
- 47) Lan NC, Heinzmann C, Gal A, Klisak I, Lai E, Grimsby J, et al: Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp 11.23 and deleted in a patient with Norrie disease. Genomics 4: 552—559, 1989.

- 48) Sims KB, de la Chapelle A, Norio R, Sankila EM, Hsu Y-PP, Rinehart WB, et al: Monoamine oxidase deficiency in males with an X chromosome deletion. Neuron 2: 1069—1076, 1989.
- 49) Murphy DL, Sims KB, Karoum F, de la Chapelle A, Norio R, Samkila EM, et al: Marked amine and amine metabolite changes in Norrie disease patients with an X-chromosomal deletion affecting monoamine oxidase. J Neurochem 54: 242—247, 1990.
- 50) Sims KB, Ozelius L, Corey T, Rinehart WB, Liberfarb R, Haines J, et al: Norrie disease gene is distinct from the monoamine oxidase genes. Am J Hum Genet 45: 424—434, 1989.
- 51) Berger W, Meindl A, van de Pol TJR, Cremers FPM, Ropers HH, Doerner A, et al: Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. Nature Genet 1: 199-203, 1992.
- 52) Chen ZY, Hendricks RW, Jobling MA, Powell JF, Breakefield XO, Sims KB, et al: Isolation and characterization of a candidate gene for Norrie disease. Nature Genet 1: 204—208, 1992.
- 53) Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, Bundey S, Sims K, Breakefield XO, et al: A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. Nature Genet 5: 180—183, 1993.
- 54) Wong F, Goldberg MF, Hao Y: Identification of a nonsense mutation at codon 128 of the Norrie's disease gene in a male infant. Arch Ophthalmol 111: 1553—1557, 1993.
- 55) Joos KM, Kimura AE, Vandenburgh K, Bartley JA, Stone EM: Ocular findings associated with a Cys39Arg mutation in the Norrie disease gene. Arch Ophthalmol 112: 1574—1579, 1994.
- 56) Isashiki Y, Ohba N, Yanagita T, Hokita N, Doi N, Nakagawa M, et al: Novel mutation at the initiation codon in the Norrie disease gene in two Japanese families. Hum Genet 95: 105—108, 1995.
- 57) Joy JE, Poglod R, Murphy DL, Sims KB, de la Chapelle A, Sanklia EM, et al: Abnormal protein in the cerebrospinal fluid of patients with a submicroscopic X-chromosomal deletion associated with Norrie disease. Appl Theor Electrophoresis 2: 3—5, 1991.
- 58) Meindl A, Berger W, Meitinger T, van de Pol D, Achatz H, Doerner C, et al: Norrie disease is caused by mutations in an extracellular protein resembling C-terminal globular domain of mucins. Nature Genet 2: 139—143, 1992.
- 59) Meitinger T, Meindl A, Bork P, Rost B, Sander C, Haasemann M, et al: Molecular modelling of the Norrie disease protein predicts a cystine knot growth factor tertiary structure. Nature Genet 5: 376—380, 1993.

- 60) Gal A, Uhlhaas S, Glaser D, Grimm T: Prenatal exclusion of Norrie disease with flanking DNA markers. Am J Med Genet 31: 449—453, 1988.
- 61) Zhu DP, Antonarakis SE, Schmeckpeper BJ, Diergaarde PJ, Greb AE, Maumenee IH: Microdeletion in the X-chromosome and prenatal diagnosis in a family with Norrie disease. Am J Med Genet 33: 485—488, 1989.
- 62) Curtis D, Blank CE, Parsons MA, Hughes HN: Carrier detection and prenatal diagnosis in Norrie disease. Prenatal Diagnosis 9: 735—740, 1989.
- 63) Redmond RM, Graham CA, Kelly ED, Coleman M, Nevin NC: Prenatal exclusion of Norrie's disease. Br J Ophthalmol 76: 491—493, 1992.
- 64) Redmond RM, Vaughn JI, Jay M, Jay B: Inutero diagnosis of Norrie disease by ultrasonography. Ophthalmic Paediatr Genet 14: 1—3, 1993.
- 65) Criswick VG, Schepens CL: Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 68: 578—594, 1969.
- 66) 大久保好子, 大久保 彰: FEVR の診断基準と病型 分類. 清水昊幸, 他(編): 眼科 Mook, 48, 家族性滲 出性硝子体網膜症(FEVR). 金原出版, 東京, 26—40, 1992.
- 67) Gow J, Oliver GL: Familial exudative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol 86: 150—155, 1971.
- 68) Feldman EL, Norris JL, Cleasby GW: Autosomal dominant exudative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol 101: 1532—1535, 1983.
- 69) Miyakubo, H, Inohara N, Hashimoto K: Retinal involvement in familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmologica 185:125—130, 1982.
- Dudgeon J: Familial exudative vitreo-retinopathy. Trans Ophthalmol Soc UK 99: 45—49, 1979.
- 71) Plager DA, Orgel IK, Ellis FD, Hartzer M, Trese MT, Shastry BS: X-linked recessive familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 114: 145—148, 1992.
- 72) Fullwood P, Jones J, Bundey S, Dudgeon J, Fielder AR, Kilpatrick MW: X linked exudative vitreoretinopathy: Clinical features and genetic linkage analysis. Br J Ophthalmol 77: 168—170, 1993.
- 73) Shastry BS, Trese MT: Mapping studies of an X-linked familial exudative vitreoretinopathy. Biochem Biophys Res Commun 193: 599—603, 1993.
- 74) Li Y, Muller B, Fuhrmann C, van Nouhuys CE, Laqua H, Humphries P, et al: The autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy locus maps on 11q and is closely linked to D11S533. Am J Hum Genet 51: 749—754, 1992.