
 総 説

Sorsby's Fundus Dystrophy

伊佐敷 靖¹⁾, 大庭 紀雄²⁾¹⁾鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター, ²⁾鹿児島大学医学部眼科学教室

要 約

背景: Sorsby's fundus dystrophy (SFD) は, Sorsby らが 1949 年に記載した老人性円板状黄斑変性(加齢黄斑変性)に類似の眼底病変を示す常染色体優性遺伝病である。稀な遺伝性眼底疾患であるが, 特徴ある臨床像に加えて原因遺伝子の同定によって注目を集めている。

臨床像: これまでに英国はじめ欧州諸国・北米大陸・南アフリカ・豪州・日本から約 20 家系の報告がある。臨床像を要約すると, 発症年齢は 30 代から 40 代が多く, 急性または慢性進行性の視力低下を来す。眼底は黄斑部に軟性ドルーゼン・浮腫・出血・滲出など加齢黄斑変性に類似の所見を示し, 加えて周辺部まで網脈絡膜の萎縮病変が広がる。高齢になると高度の視覚障害を来すことが多い。

遺伝子所見: 原因遺伝子として tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP 3) が同定されている。TIMP 3 は 5 個のエキソンで構成される比較的小型の遺伝子で, 網膜色素上皮やブルッフ膜に発現して代謝調節に関与するとみなされ, SFD では TIMP 3 遺伝子のエキソン 5 に変異がみられる。

結論: TIMP 3 の検索は SFD の診断確定や加齢黄斑変性の病態検討に有用である。(日眼会誌 103: 3-11, 1999)

キーワード: Sorsby's fundus dystrophy, 常染色体優性遺伝病, 遺伝疫学, 臨床像, TIMP 3

 A Review

Sorsby's Fundus Dystrophy: A Literature Review

Yasushi Isashiki¹⁾ and Norio Ohba²⁾¹⁾Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Faculty of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

Abstract

Backgrounds: Sorsby's fundus dystrophy (SFD) is an autosomal dominant macular dystrophy first described in a 1949 study of five British families, and it has received attention because of its clinical similarity to age-related macular degeneration and recent identification of the pathogenic gene.

Clinical features: To date, about twenty families with SFD have been reported from Europe, North America, South Africa, Australia, and Japan. A review of the literature found that the age of onset is usually during the fourth or fifth decade of life, the prominent ophthalmoscopic finding is hemorrhagic or atrophic lesion in the macula, and functional prognosis is usually unfavorable due to additional peripheral chorioretinal dystrophy, ultimately

leading to poor ambulatory vision in the late decades of life.

Molecular genetics: Recent molecular studies have identified mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP 3) gene as the pathogenic gene defect.

Conclusions: TIMP 3 gene examinations not only allow accurate diagnosis but also lay the groundwork for future studies of potential therapeutic protocols. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 3-11, 1999)

Key words: Sorsby's fundus dystrophy, Autosomal dominant disease, Genetic epidemiology, Clinical features, TIMP 3

別刷請求先: 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター 伊佐敷 靖
(平成 10 年 5 月 30 日受付, 平成 10 年 7 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to: Yasushi Isashiki, M.D. Division of Molecular Pathology and Genetic Epidemiology, Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Faculty of Medicine, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan

(Received May 30, 1998 and accepted in revised form July 15, 1998)

I 緒 言

Sorsby's fundus dystrophy (SFD) は, Sorsby ら¹⁾が 1949 年, 晩発性に黄斑部の浮腫・出血・滲出を来し, やがて網脈絡膜が広く萎縮する常染色体優性遺伝病について, 英国各地に散在する 5 家系を検討して "a fundus dystrophy with unusual features" というタイトルで論文発表したのが最初である. 最近までの 50 年間に, 欧州諸国と北米からいくつかの家系が追加された²⁾⁻¹⁸⁾. 我が国では著者らが 2 家系を報告した¹⁹⁾. 稀な疾病ではあるが, 加齢黄斑変性に類似する眼底病変を来すジストロフィであり, 原因遺伝子の同定とあいまって注目を集めている. 我が国では, SFD が話題になることはなかったため, 自験例の紹介を含めて諸問題を総説する.

II SFD の遺伝疫学

SFD は当初, 特異な眼底所見から Sorsby's pseudoinflammatory macular dystrophy²⁰⁾と表現された. 資料の集積とともに, ジストロフィは眼底に広く及ぶことが明確になったので, Sorsby's fundus dystrophy (Sorsby 眼底ジストロフィ) という病名が用いられている. McKusick の Online Mendelian Inheritance in Man には, 登録番号 136900, pseudoinflammatory fundus dystrophy of Sorsby (Sorsby syndrome) というタイトルで記載されている.

1. 疫 学

SFD としての報告は, 現在までに約 20 家系をみるに過ぎない. 稀な遺伝子変異による疾病であると考えられる. 検索が進んでいる英国で 15 家系が知られ¹⁾⁻⁵⁾, フィンランド⁶⁾, オーストリア⁷⁾, ドイツ⁸⁾, スペイン⁹⁾, カナダ¹⁰⁾, 南アフリカ¹¹⁾, 豪州¹²⁾から各 1 家系が, 米国¹³⁾⁻¹⁴⁾から 2 家系の報告がある (図 1). また, 東半球では, 著者ら¹⁹⁾が確認した日本人の 2 家系がある (図 2).

SFD は浸透率の高い常染色体優性遺伝病で, 罹患者は家系図で累代発現パターンをとる単一遺伝子病である. Waardenburg¹⁵⁾が集めた "familial senile macular degeneration" 8 家系は SFD に該当するとみなされ, その遺伝形式は常染色体優性遺伝病と矛盾しない. また, Forsius ら⁶⁾が報告したフィンランドの大家系は, 罹患者同志の親の子息 8 人がすべて罹患していること, 発症年齢が早い症例のあることから常染色体劣性遺伝病として報告されたが, 最近の分子遺伝学的再検討により常染色体優性遺伝病であることが確認された¹⁶⁾.

2. 創始者効果

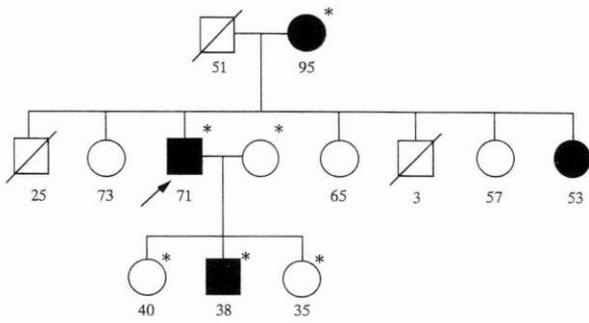
稀な遺伝子変異を原因とする疾病であるから, 一見して相互に独立の家系にみえても過去に遡ると縁戚関係が確認されることがある. 豪州家系¹²⁾は, その後の詳しい調査で英国家系と縁戚関係にあることが判明した¹⁷⁾. また, いわゆる創始者効果 (founder effect) を分子遺伝学手法で検証することが可能になった. すなわち, 同一の原因遺伝子変異を示す英国の 15 家系は最高 12 世代にわたって



図 1 Sorsby's fundus dystrophy 家系の分布.

各●印は 1 家系を示す. ただし, 英国では 15 家系が知られているので別枠で示した.

第 1 家系



第 2 家系

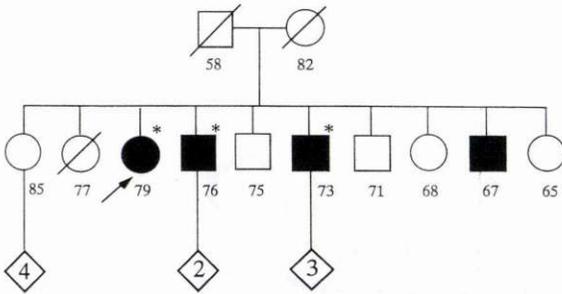


図 2 Sorsby's fundus dystrophy の 2 家系.

鹿児島県でみられた家族性の遅発性黄斑ジストロフィの 2 家系を示す。矢印は発端者であること、斜線は調査時に死亡していたこと(数字は死亡時年齢)、*印は著者らが経過を観察したものであること、菱形の中の数字は同胞数、各成員の下の数字は最近の調査時の年齢を、それぞれ表す。

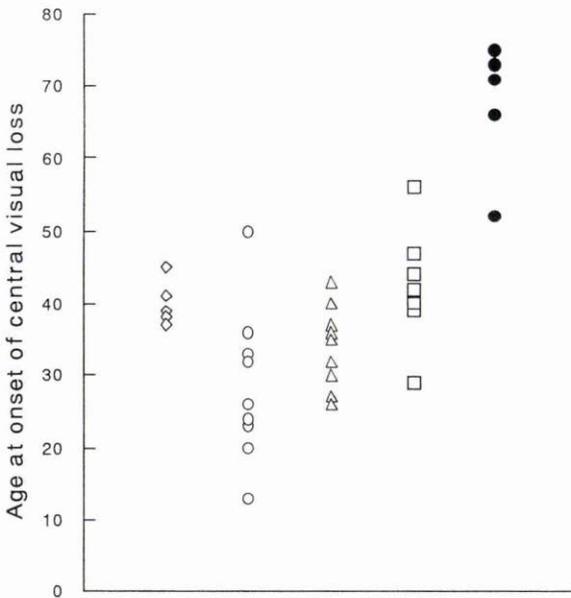


図 3 Sorsby's fundus dystrophy の発症年齢.

これまでの報告における中心視力障害の発症年齢を示す。◇：フィンランド家系⁹⁾、○：英国家系²⁾、△：カナダ家系¹⁰⁾、□：南アフリカ家系¹¹⁾、●：日本家系(第 1 家系および第 2 家系)¹⁹⁾。

近親関係はないが、原因遺伝子近傍のサテライトマーカー群を用いた連鎖分析によれば、さらに遠く遡及した世代に発生した遺伝子変異を伝えた先祖を共有しているにちがいない⁹⁾。加えて、カナダ・豪州・南アフリカの家系も英国の家系と同一の遺伝子変異をもっており、英国の創始家系の一員が移民して疾病遺伝子を伝えたにちがいない¹⁸⁾。鹿児島県大隅半島に起源をもつ日本の 2 家系¹⁹⁾も、最近の数世代で近親関係は否定されているが、同一の遺伝子変異が証明されるから創始者効果を示すかも知れない。かくして、SFD 遺伝子変異の主たる起源は、今のところ英国・欧州諸国・日本(鹿児島)である。我が国で新しい SFD 家系が見出された場合には、鹿児島家系との異同を分子遺伝学レベルで調べることは興味ある課題である。

III SFD の臨床像

1. 発症年齢

典型的には 30~40 代に急性視力低下で発症する。しかし、個体差あるいは家族間でかなりの変動があり、10 代あるいは 50 代以後に発症することもある。図 3 は、英国家系²⁾、フィンランド家系⁹⁾、カナダ家系¹⁰⁾、南アフリカ家系¹¹⁾における発症年齢分布である。最若年はフィンランド家系における 13 歳である。なお、著者らの日本人家系では 50 代発症が 2 名、60 代 1 名、70 代 3 名ときわだって高齢発症である。

2. 臨床症状と視機能検査所見

急性の中心視力低下で初発するのが目立つが、慢性進行性の視力低下や後天色覚異常を来す事例も少なくない。夜盲が視力低下に先行することが多い。ジストロフィが進むと、中心暗点に加えて視野狭窄や網膜電図異常を来す。

3. 眼底所見

初発病変は黄斑部の軟性ドルーゼン、黄色沈着物、浮腫などである。やがて黄斑部に脈絡膜血管新生が発生して出血性網膜剥離を来す。慢性進行性に黄斑部萎縮を来す事例も少なくない。稀ながら網膜血管線条をみる。いずれの場合も、進行すると黄斑部は色素増殖を伴う瘢痕萎縮病巣となり、加齢黄斑変性(老人性円板状黄斑変性)の進行期と区別できなくなる。また、黄斑部病変に先行して、あるいは遅れて、後極部から周辺部に広く網膜下黄色沈着物、色素上皮萎縮病巣などが散在する。その程度と範囲はさまざまであるが、網脈絡膜変性が広がって、進行期にはびまん性網脈絡膜ジストロフィの病像を示す。

4. 視覚機能の転帰

発症から 20~30 年後には視力障害・視野狭窄が進行して日常生活の不自由を余儀なくされる事例が多い。

5. 鑑別診断

いくつかの遺伝性黄斑変性(黄斑部ジストロフィ症候群)や加齢黄斑変性が鑑別の対象となる²⁰⁾。家族性ドルー

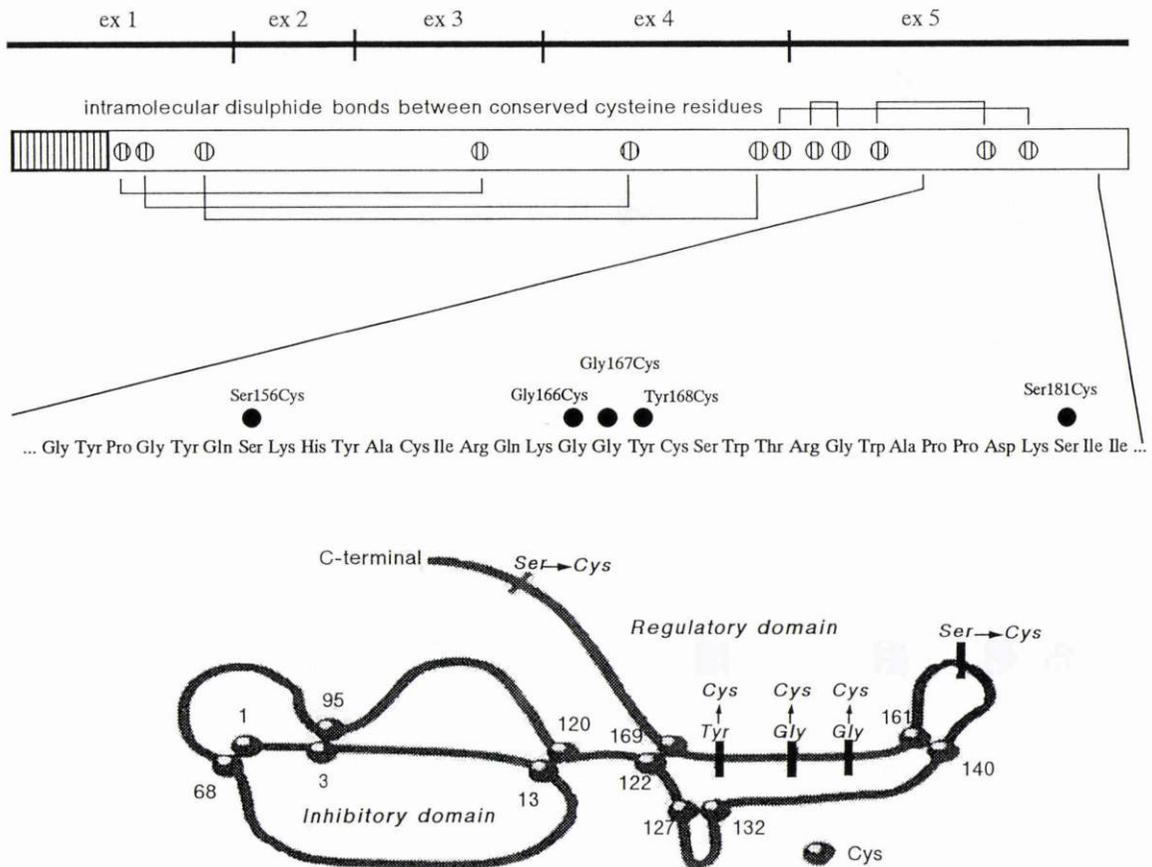


図4 Tissue inhibitor of metalloproteinases-3(TIMP 3).

TIMP 3 遺伝子の構造と Sorsby's fundus dystrophy (SFD) におけるミスセンス変異を示す。遺伝子は 5 個のエキソンから構成され 188 個のアミノ酸から成るペプチドを生成する。メタロプロテアーゼの活性阻害部位 (inhibitory domain) と活性制御部位 (regulatory domain) の 2 つのドメインがある。合計 12 か所で保存されたシステインは立体構造の確立に重要なジスルフィド結合に関与する。欧米の SFD 家系では、エクソン 5 の C 末端側コドン 156, 166, 167, 168 および 181 でシステインに置換するミスセンス変異が同定され、分子の異常ボンドを形成するとみなされる。日本の SFD 家系ではエクソン 5 直前のスプライス受容部位に一塩基挿入変異がある。

ゼン (Doyme's honeycomb degeneration of the retina, malattia leventinesi), 中心型脈絡膜ジストロフィ (areo-central choroidal dystrophy), 遅発性卵黄様黄斑変性など、成人期に発症する常染色体優性遺伝病が鑑別の対象になる。これらの疾病では表現型変動が顕著であるから老年期に発症することがあるが、各疾病に特徴的な病変は黄斑部におおむね限局し、進行しても日常生活が困難になるほど強い視覚障害を来すことは稀である。また、SFD の眼底病変は加齢黄斑変性に酷似することがあるが、SFD では家族歴が陽性であること、ジストロフィが黄斑部にとどまらず赤道部まで広がること、発症年齢がやや早いことが鑑別の鍵となる。この場合、孤発例としての SFD と加齢黄斑変性とは臨床的には鑑別困難であるが、SFD の遺伝子検査が鑑別診断にきわめて有用である。

IV SFD の原因遺伝子

1. 原因遺伝子

活性部位に亜鉛などの金属を必要とする蛋白分解酵素

群の総称であるメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinases, MMPs) 活性は、細胞外マトリックスに発現する活性阻害因子 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP) によって制御される。これまでに 4 種類の TIMP (TIMP 1, TIMP 2, TIMP 3, TIMP 4) が同定されている。この中で、SFD の原因遺伝子となるのは tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) である。TIMP3 遺伝子は 22 番染色体長腕 (22q12.1-13.2) に座位する小型の遺伝子で、5 個のエキソンに分かれ、アミノ酸に翻訳される部分は 591 bp である。直接的な産物は 197 個のアミノ酸で構成されるペプチドであるが、翻訳後プロセッシングによって 9 個のシグナルペプチドが分離して、188 個のアミノ酸から成る活性型の TIMP 3 が完成する。MMPs の活性阻害部位と活性制御部位との 2 つのドメインがある。第 5 エキソンは活性制御部位に相当する 65 個のアミノ酸をコードする。このような高次構造を保つ上で、12 個のシステイン残基から成る 6 個の S-S 結合が重要な役割をもつ²¹⁾²²⁾(図 4)。

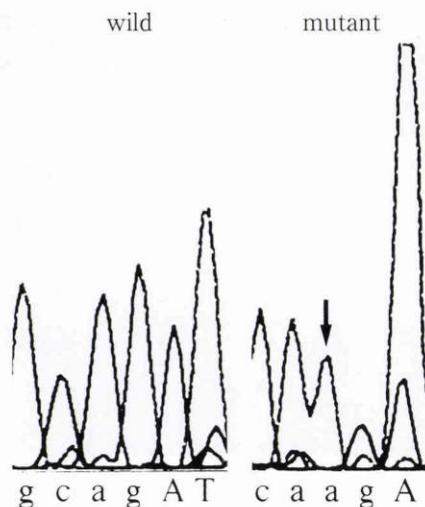


図5 日本のSFD家系のTIMP3遺伝子変異。

発病者のTIMP3遺伝子断片をクローニングして塩基配列を決定した。wild: 正常配列, mutant: 変異配列。イントロン配列を小文字で, エキソン配列を大文字で示す。変異配列では, 第5エキソン直前のスプライス受容部位に一塩基挿入変異(cag→caag)がある(矢じり)。

2. 遺伝子変異

Weberら²³⁾は1994年,SFD患者とTIMP3の変異が強く関連することを発見した。この報告から数年の間に欧米家系で検索が進み, 第5エキソンに5種類の変異が同定されている。すなわち, Ser156Cys⁸⁾, Gly166Cys¹⁶⁾, Gly167Cys⁹⁾, Tyr168Cys⁷⁾, Ser181Cys⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾という一塩基置換によって異常なシステインが生成されるミスセンス変異が同定されている(図4)。著者らが検索した日本人2家系では, 欧米家系では同定されていない変異が発見された¹⁹⁾。すなわち, 第1家系の罹患者2例および第2家系の罹患者3例では, 第5エキソン直前のスプライス受容部位に一塩基挿入変異(CAG→CAAG)が検出さ

れた(図5)。図2の*印を検索対象として, 変異の家族集積性をheteroduplex法およびsingle strand conformation polymorphism(SSCP)法で検討した。どちらの方法でも, 罹患者にはヘテロ型の異常断片がみられ, 家系内の健常者には正常ホモ型の断片がみられた。ゆえに, この変異の家族集積性は常染色体優性遺伝に矛盾しない。また, 正常者70例および加齢黄斑変性70例では, このような異常は検出されなかった。TIMP3遺伝子のスプライス変異は, 今のところ日本人に特有の変異である。

3. 病 因

SFD患者網膜の病理組織学的検索によれば, Bruch(ブルッフ)膜の変性・断裂, 網膜下血管新生, 網膜外層・色素上皮・脈絡膜毛細血管の変性萎縮がある²⁴⁾²⁵⁾。電子顕微鏡所見でもブルッフ膜の弾性層の構造異常がある。ブルッフ膜にはコラーゲン・グリコサミノグリカン・類脂質・カルシウムが貯留する²⁶⁾。

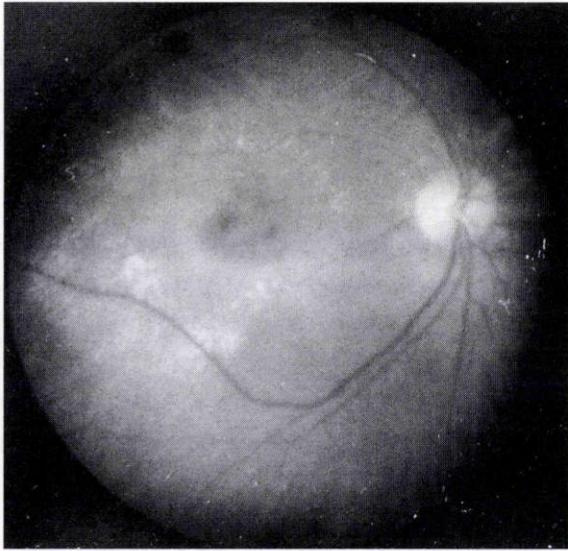
原因遺伝子の病因との関連はどうか。TIMP3蛋白はブルッフ膜に発現する²⁷⁾。ミスセンス変異では異常なシステインが生成されるから, TIMP3活性制御部位の高次構造に異常が起こるのであろう。日本人家系に変異がみられたスプライス受容部位のCAG配列は, スプライスを受け入れるコンセンサス配列とみなされている²⁸⁾。すなわち, この部位のCAG配列は遺伝子翻訳に関わる重要な機能を持ち, SFD以外の遺伝病における変異事例および翻訳障害が知られている²⁹⁾。網膜での変異遺伝子の発現をみることは困難であるが, 本来CAGであるべき配列がCAAGであるために, 第5エキソン内のCAGあるいはAGが, 異常なスプライス受容部位として誤認されて不完全に翻訳される可能性と, 第5エキソン以降は翻訳されない可能性とが考えられる。いずれにしても, これまでに検出された6種類のTIMP3変異では, 活性制御部位の異常のためにTIMP3の活性が低下してMMPsが過剰に活性化され, MMPsの反応産物が加齢と



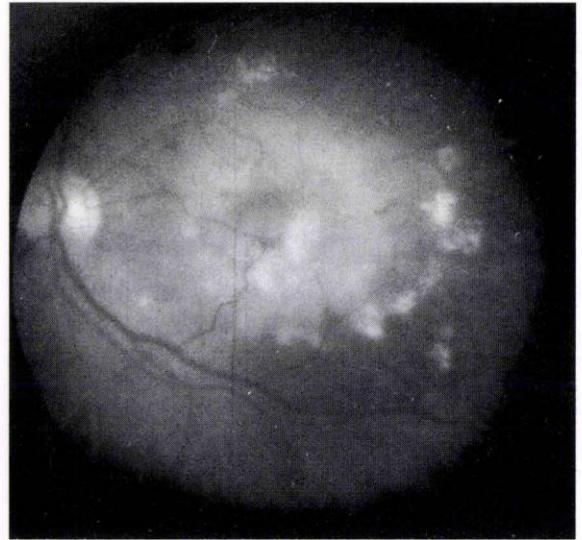
図6 第1家系の眼底写真。
発端者: 70歳時に撮影されたもの。



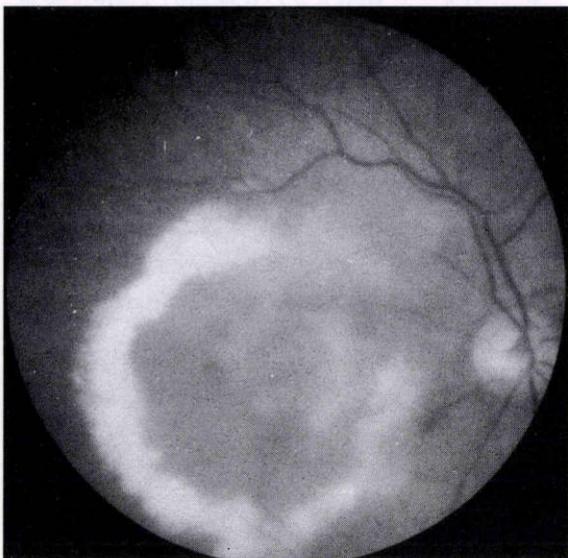
図7 第2家系の眼底写真.
発端者：79歳時に撮影されたもの.



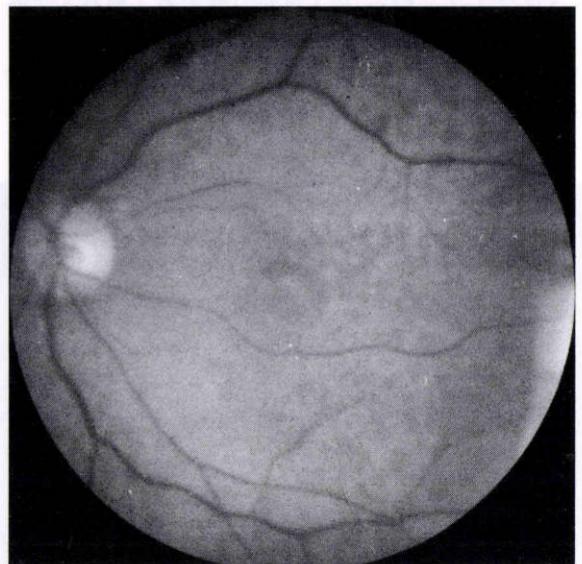
A



B



C



D

図8 第3家系の眼底写真.
A,B：姉(90歳).C,D：妹(84歳)

ともにブルッフ膜近傍の細胞外マトリックスに蓄積するであろう。網膜下に蓄積した MMPs の代謝産物が視細胞へのビタミン A の移送を障害すると仮定して、SFD 患者にビタミン A を 1 日 5 万単位投与すると、夜盲が改善したという症例報告⁹⁾がある。

なお、TIMP 3 は、MMPs 活性阻害作用に加えて、細胞増殖促進作用をもつ。そのメッセンジャー RNA は、胎盤で最も高く、心、腎、肺、肝、脾、骨格筋で中等度に、脳で低く発現する。網膜における TIMP 3 の生理的意義は不明であるが、網膜色素変性では、視細胞内節および神経節細胞層に過剰に発現する³⁰⁾。

V 日本の SFD

我が国で SFD が話題になることは従前なかった。著者らは、鹿児島県で、老齢になって滲出性黄斑病変を家族性に発症した 3 家系を経験している (図 2)。

第 1 家系：発端者は男性。52 歳時に右眼に、57 歳時に左眼に急性視力低下を来した。初診時の診断は中心性網膜炎であったが、以後の 18 年間の経過観察中に黄斑部に大型の軟性ドルーゼン、黄色滲出物、網膜浮腫が慢性的に持続し、やがて黄斑部は円板状に癥痕萎縮が進行した (図 6)。70 歳時の視力は 0.1 であった。しかし、ジストロフィは後極部に限定し、周辺部網膜や暗所視網膜電図は健常に維持した。健常な周辺視野とあいまって 70 歳を過ぎても歩行などに支障なく、夜盲もない。発端者の母親は 1900 年生まれ。66 歳時に右眼の、70 歳時に左眼の急性視力低下を来した。原因不明の黄斑変性として経過を観察した。84 歳時には視力は両眼ともに 0.1 以下で中心暗点を示したが、周辺視野は健常であった。両眼底の黄斑部は円板状に癥痕萎縮化していた。周辺網膜は健常で、95 歳で死亡するまで歩行などに不自由は訴えなかった。発端者には子供が 3 名あり、いずれも無症状で視機能検査所見にも異常はなかったが、長男 (38 歳) の眼底検査では後極部に軟性ドルーゼンが散在した。この家系は 3 世代にわたる常染色体優性遺伝病に一致する晩発性黄斑ジストロフィで、臨床診断は SFD だった。

第 2 家系：発端者は女性。73 歳時に右眼の視力低下を、78 歳時に左眼の視力低下を自覚した。右眼の黄斑部は癒合した黄色沈着物・網膜下出血・色素沈着・輪紋状脈絡膜萎縮を示し、左眼の黄斑部は出血性剥離を示した (図 7)。同胞は 9 名あり、3 名が 70 代に視力低下を来した。2 名を 76 歳時、73 歳時に検査したところ、それぞれ両眼の黄斑部に軟性ドルーゼン・網膜下出血など黄斑ジストロフィ所見を確認した。どの症例も中心視力低下はあるが、健常な周辺網膜に対応して周辺視野や網膜電図に異常はなかった。これら同胞の父親は 58 歳時、母親は 82 歳時に死亡していたが、眼症状はなかったとのことである。常染色体劣性遺伝病の可能性も常染色体優性遺伝病の可能性もあるが、TIMP 3 遺伝子変異が同定されたの

で SFD と診断した。親のどちらか (おそらく父親) が遺伝子変異を持ちながら生前は発症しなかったものとみなされる。

第 3 家系：鹿児島県甕島在住の 91 歳と 89 歳になる姉妹。両者とも 70 代で老人性白内障手術を受けて良い視力を維持していたが、80 代後半にかなり急に視力低下が起きた、とあって来院した。その時の眼底は両者とも両眼に滲出性黄斑部病変を示した (図 8)。中心視力は 0.1 以下であったが、周辺網膜および周辺視野は健常で、90 歳半ばまで日常行動には格別の支障はなかった。家族歴の調査は甕島在住のため困難であったが、SFD を否定することはできなかった。

以上が鹿児島で見出された家族性、高齢発症、進行性黄斑病変を示した家系である。第 1 家系と第 2 家系は TIMP 3 遺伝子の検索結果から SFD の診断が確定した¹⁹⁾。興味あることに、著者らの家系の臨床像は、欧米からの報告例とかなりの相違がある。すなわち、発症年齢は 50 歳ごろの第 1 家系発端者を除くと、60~70 代であること、黄斑部病変は SFD 欧米家系に一致するが、周辺網膜のジストロフィはなく周辺視野を維持して晩年まで日常行動に支障を来さないこと、などいくつかの特徴を示した。なお、三つの家系に共通して長寿の家系であることも注目に値する。

鹿児島で同定された TIMP 3 変異は、欧米の SFD にみられない新型変異である。しかも、上記のように臨床像は欧米家系よりもさらに加齢黄斑変性に類似していることに注目したい。この場合、第 2 家系にみるように、70 歳を過ぎて発症する場合には、変異遺伝子をもちながら臨床症状を発現する前に死亡すれば、家系図上で教科書的な常染色体優性遺伝は検証できないであろう。加齢黄斑変性と診断される症例には、TIMP 3 遺伝子変異が稀ながらあるかも知れない。しかし、これまでに検索した 70 例の加齢黄斑変性においては該当する症例は見出していない。

VI 結 語

Sorsby's fundus dystrophy (Sorsby 眼底ジストロフィ) は、あまり知られていない稀な遺伝性眼底疾患であるが、日本人にも存在する。原因遺伝子が明らかになったので、確定診断の導入とあいまって、加齢黄斑変性の疾病モデルとして検討すべき課題をかかえた注目に値する疾病である。日本人に特有の遺伝子変異を原因とする症例の臨床像は加齢黄斑変性に欧米の症例よりもいっそう類似することに注意したい。

文 献

- 1) Sorsby A, Masson MEJ, Gardener N: A fundus dystrophy with unusual features. Late onset and dominant inheritance of a central retinal lesion

- showing oedema, haemorrhage and exudates developing into generalized choroidal atrophy with massive pigment proliferation. *Br J Ophthalmol* 33: 67—97, 1949.
- 2) **Hoskin A, Sehmi K, Bird AC**: Sorsby's pseudo-inflammatory macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 65: 859—865, 1981.
 - 3) **Capon MRC, Polkinghorne PJ, Fitzke FW, Bird AC**: Sorsby's pseudoinflammatory macular dystrophy-Sorsby's fundus dystrophy. *Eye* 2: 114—122, 1988.
 - 4) **Polkinghorne PJ, Capon MRC, Berninger T, Lyness AL, Sehmi K, Bird AC**: Sorsby's fundus dystrophy. A clinical study. *Ophthalmology* 96: 1763—1768, 1989.
 - 5) **Wijesuriya S, Evans K, Jay MR, Davison C, Weber BHF, Bird AC, et al**: Sorsby's fundus dystrophy in the British isles: Demonstration of a striking founder effect by microsatellite-generated haplotypes. *Genome Res* 6: 92—101, 1996.
 - 6) **Forsius HR, Eriksson AW, Suvanto EA, Alanko HI**: Pseudoinflammatory fundus dystrophy with autosomal recessive inheritance. *Am J Ophthalmol* 94: 634—649, 1982.
 - 7) **Felbor U, Stöhr H, Amann T, Schönherr U, Apfelstedt-Sylla E, Weber BHF**: A second independent Tyr 168 Cys mutation in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP 3) in Sorsby's fundus dystrophy. *J Med Genet* 33: 233—236, 1996.
 - 8) **Felbor U, Stöhr H, Amann T, Schönherr U, Weber BHF**: A novel Ser 156 Cys mutation in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP 3) in Sorsby's fundus dystrophy with unusual clinical features. *Hum Mol Genet* 4: 2415—2416, 1995.
 - 9) **Jacobson SG, Cideciyan AV, Regunath G, Rodriguez FJ, Vandenburg K, Sheffield VC, et al**: Night blindness in Sorsby's fundus dystrophy reversed by vitamin A. *Nature Genet* 11: 27—32, 1995.
 - 10) **Hamilton WK, Ewing CC, Ives EJ, Carruthers JD**: Sorsby's fundus dystrophy. *Ophthalmology* 96: 1755—1762, 1989.
 - 11) **Peters AL, Greenberg J**: Sorsby's fundus dystrophy. A South African family with a point mutation on the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 gene on chromosome 22. *Retina* 15: 480—485, 1995.
 - 12) **Fraser HB, Wallace DC**: Sorsby's familial pseudoinflammatory macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 71: 1216—1220, 1971.
 - 13) **Wu G, Pruett RC, Baldinger J, Hirose T**: Hereditary hemorrhagic macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 111: 294—301, 1991.
 - 14) **Carrero-Valenzuela RD, Klein ML, Weleber RG, Murphey WH, Litt M**: Sorsby fundus dystrophy. A family with the Ser 181 Cys mutation of the tissue inhibitor of metalloproteinases 3. *Arch Ophthalmol* 114: 737—738, 1996.
 - 15) **Waardenburg PJ**: *Genetics and Ophthalmology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1719—74, 1963
 - 16) **Felbor U, Suvanto EA, Forsius HR, Eriksson AW, Weber BHF**: Autosomal recessive Sorsby fundus dystrophy revisited: Molecular evidence for dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 60: 57—62, 1997.
 - 17) **Kalmus H, Seeburgh D**: Probable common origin of a hereditary fundus dystrophy (Sorsby's pseudoinflammatory macular dystrophy) in an English and Australian family. *J Med Genet* 13: 271—276, 1976.
 - 18) **Felbor U, Benkwitz C, Klein ML, Greenberg J, Gregory CY, Weber BHF**: Sorsby fundus dystrophy. Reevaluation of variable expressivity in patients carrying a TIMP 3 founder mutation. *Arch Ophthalmol* 115: 1569—1571, 1997.
 - 19) **Tabata Y, Isashiki Y, Kamimura K, Nakao K, Ohba N**: A novel splice site mutation in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in Sorsby's fundus dystrophy with unusual clinical features. *Hum Genet* (in press).
 - 20) **大庭紀雄**: 遺伝性眼底疾患. 金原出版, 東京, 1988.
 - 21) **Apte SS, Mattei MG, Olsen BR**: Cloning of the cDNA encoding human tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP 3) and mapping of the TIMP 3 gene to chromosome 22. *Genomics* 19: 86—90, 1994.
 - 22) **Stöhr H, Roomp K, Felbor U, Weber BHF**: Genomic organization of the human tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP 3). *Genome Res* 5: 483—487, 1995.
 - 23) **Weber BHF, Vogt G, Pruett RC, Stöhr H, Felbor U**: Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP 3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy. *Nature Genet* 8: 352—356, 1994.
 - 24) **Ashton N, Sorsby A**: Fundus dystrophy with unusual features. A histologic study. *Br J Ophthalmol* 35: 751—764, 1951.
 - 25) **Capon MRC, Marshall J, Kraft JI, Alexander RA, Hiscott PS, Bird AC**: Sorsby's fundus dystrophy. A light and electron microscopic study. *Ophthalmology* 96: 1769—1777, 1989.
 - 26) **Luthert PJ, Chong NHV, Alexander RA, Gin T, Bird AC**: TIMP-3, collagen and elastin immunohistochemistry, and histopathology of ciliary body and Bruch's membrane in Sorsby's fundus dystrophy. *ARVO Abstract*: S 966, 1998.
 - 27) **Fariss RN, Apte SS, Olsen BR, Iwata K, Milam AH**: Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 is a component of Bruch's membrane of the eye. *Am J Pathol* 150: 323—328, 1997.

- 28) **Green MR**: Biochemical mechanisms of constitutive and regulated pre-mRNA splicing. *Ann Rev Cell Biol* 7: 559—569, 1991.
- 29) **Lind B, van Solinge WW, Schwartz M, Thorsen S**: Splice site mutation in the human protein C gene associated with venous thrombosis: Demonstration of exon skipping by ectopic transcript analysis. *Blood* 8: 2423—2432, 1991.
- 30) **Jomary C, Neal MJ, Jones SE**: Increased expression of retinal TIMP 3 mRNA in simplex retinitis pigmentosa is localized to photoreceptor-retaining regions. *J Neurochem* 64: 2370—2373, 1995.
-