

ケラトエピセリン遺伝子の変異 (R 555 Q) が検出された Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの 1 例

高橋 康造, 村上 晶, 沖坂 重邦

防衛医科大学校眼科学教室

要 約

背景: Reis-Bücklers 角膜ジストロフィ, 顆粒状角膜ジストロフィ, 格子状角膜ジストロフィおよび Avellino 角膜ジストロフィは, いずれも常染色体優性遺伝を示す角膜ジストロフィであり, 染色体 5 q 31 にあるケラトエピセリン遺伝子のミスセンス変異によって生じることが知られている。ヨーロッパの Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの 1 家系 4 例で, コドン 555 のアルギニンがグルタミンに変化する変異 (R 555 Q) が発現されている。

症例: 42 歳女性が, 20 歳頃からの両眼視力低下と羞明感で受診した。矯正視力は両眼とも 0.5。角膜上皮下にびまん性の網目状混濁があり, Reis-Bücklers 角膜ジストロフィと診断した。近親者に角膜疾患は知られていない。

方法: 白血球 DNA を抽出し, ケラトエピセリン遺伝子のコドン 555 を含む領域を polymerase chain reaction (PCR) 法で増殖し, 塩基配列を検索した。

結果: コドン 555 のアミノ酸がアルギニンからグルタミンへ変異していた。患者の 2 名の子供と正常者 50 名にはこの変異がなかった。

結論: R 555 Q 変異が, Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの日本人患者 1 名で確認された。(日眼会誌 103: 761—764, 1999)

キーワード: Reis-Bücklers 角膜ジストロフィ, ケラトエピセリン, 常染色体優性遺伝

Kerato-epithelin Mutation (R 555 Q) in A Case of Reis-Bücklers Corneal Dystrophy

Kozo Takahashi, Akira Murakami and Shigekuni Okisaka

Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

Abstract

Background: Mutations in the kerato-epithelin gene on chromosome 5 q 31 are known to cause four distinct autosomal dominant diseases of the human cornea: Reis-Bücklers, granular, lattice, and Avellino corneal dystrophy. Mutation of arginin to glutamine in codon 555 (R 555 Q) in kerato-epithelin was recently reported in four blood-related patients with Reis-Bücklers corneal dystrophy.

Case: A 42 year-old female has had photophobia with decreasing vision since the age of 20 years. Her corrected visual acuity was 0.5 in both eyes. She showed subepithelial opacities in both corneas characteristic of Reis-Bücklers corneal dystrophy.

Method: The DNA was extracted from leukocytes according to standard protocols. The kerato-

epithelin gene was examined for a mutation by the polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing.

Findings: We identified kerato-epithelin mutation R 555 Q. The patient's two children and 50 controls did not show missense mutation.

Conclusion: Kerato-epithelin mutation R 555 Q was present in a Japanese patient with Reis-Bücklers corneal dystrophy. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 761—764, 1999)

Key words: Reis-Bücklers corneal dystrophy, Kerato-epithelin, Mutation, Autosomal dominant

I 緒 言

Reis-Bücklers 角膜ジストロフィ, 顆粒状角膜ジスト

ロフィ, 格子状角膜ジストロフィおよび Avellino 角膜ジストロフィはいずれも常染色体優性遺伝を示す角膜ジストロフィであり, 比較的稀な疾患である。最近, これらの

別刷請求先: 113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 高橋 康造

(平成 10 年 10 月 14 日受付, 平成 11 年 5 月 18 日改訂受理)

Reprint requests to: Kozo Takahashi, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 1-3-1 Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

(Received October 14, 1998 and accepted in revised form May 18, 1999)

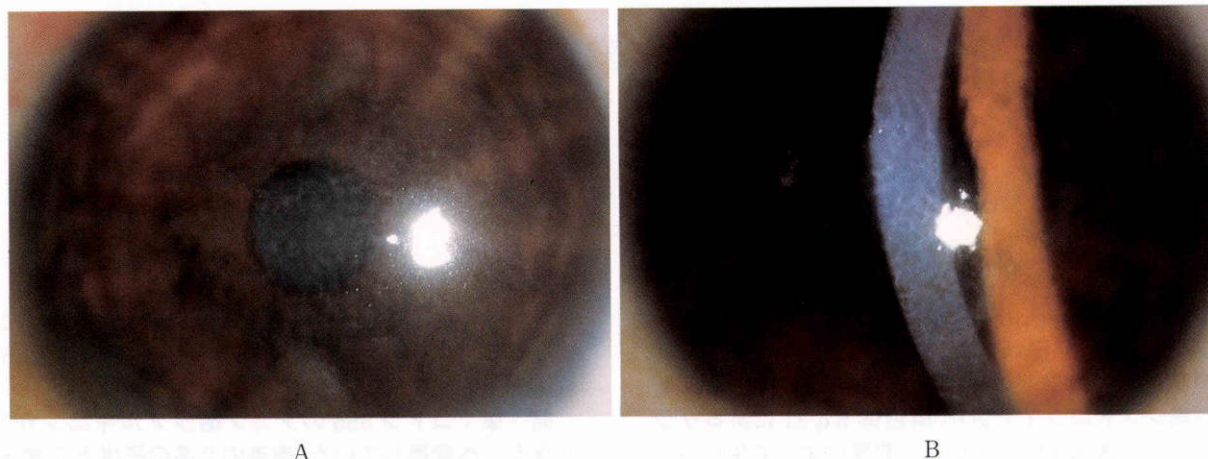


図1 角膜上皮下にびまん性の網目状混濁がある。

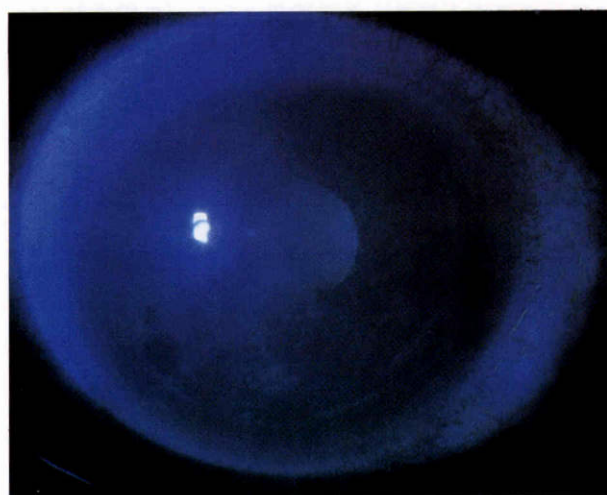


図2 角膜上皮層にはフルオレセインの染色はほとんどない。

異なる4種類の角膜ジストロフィは第5番染色体長腕(5q)にマップされ¹¹⁻¹⁴⁾,同一の疾患あるいは同一の遺伝子内の異なる変異によるものである可能性が推定されていたが,最近,ケラトエピセリン遺伝子の異なる4つのミスセンス変異によって生じることがMunierら¹¹⁾によって

報告された。

いわゆる Reis-Bücklers 角膜ジストロフィは輪状角膜ジストロフィとも呼ばれ,臨床症状として幼少期から結膜充血,羞明,眼痛の発作を繰り返しながら進行する。病変は両眼ほぼ相同性にみられ,上皮下に網目状の混濁を来す。再発を繰り返すたびに上皮下の混濁は環状,地図状の混濁を来し,角膜表面は不整になるとされている。病理組織学的には上皮基底膜は断裂し,ボウマン膜が fibrocellular connective tissue に置き換わっている。その微細構造は電子密度の高いカール状になったコラーゲン線維様に置き換わっている⁵⁾。しかし,Reis-Bücklers 角膜ジストロフィは文献的には Reis⁶⁾,Bücklers⁷⁾が当初報告した角膜ジストロフィとは異なるジストロフィであることもあり,疾患の定義,命名に若干の混乱があるものと思われる。

臨床像は非常に Reis-Bücklers 角膜ジストロフィに酷似し,発症時期が成人である家系について Grayson ら⁸⁾が報告した。また,Yamaguchi ら⁹⁾は臨床像はほぼ同様にボウマン膜の角膜混濁が蜂の巣様の honeycomb-shaped corneal dystrophy を報告した。この他にもいくつかの亜型の報告¹⁰⁾¹¹⁾がされている。実際に細隙灯顕微

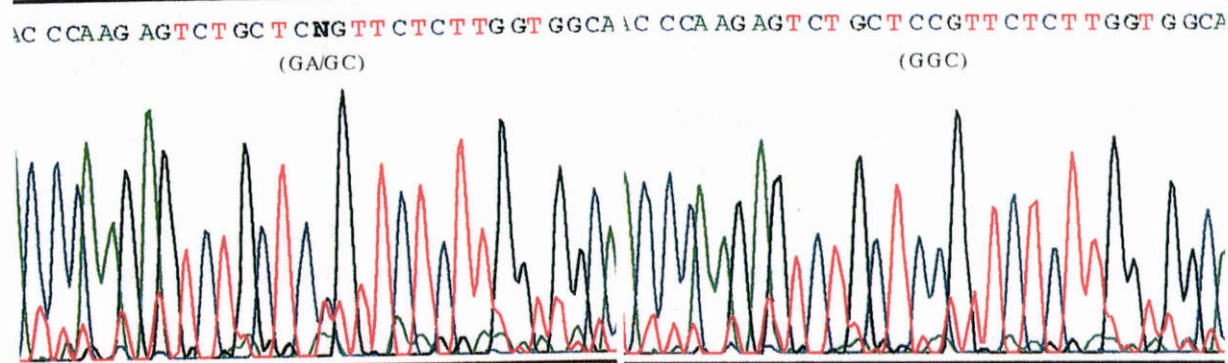


図3 ケラトエピセリン遺伝子変異(エクソン12)。

左:コドン555において,第2番目塩基GがAに変異している。正常アミノ酸 アルギニン(CG)がグルタミン(CAG)へ変異している。右:正常の塩基配列を示す。

鏡でみられる角膜混濁がなかなか写真に写しとれないことも混乱の一つと思われた。

我々は家族歴の明らかでない、両眼性に角膜上皮下の網目状混濁を有する角膜ジストロフィ患者にみられたケラトエピセリン遺伝子異常を、その臨床像とともに検討した。

II 症 例

患 者：42 歳，女性。

主 訴：両眼視力低下および羞明感。

現病歴：幼少期および学生時代には特に自覚症状を感じてはいなかった。20 歳頃から羞明感および視力低下を自覚し始めた。以前、近医で角膜混濁の指摘をされたが、確定診断は受けていなかった。最近になって近見視が困難になってきたため、1997 年 9 月当科紹介受診した。

家族歴：近親者に問診上、角膜疾患の者はいない。

初診時所見：視力は右眼 0.2 (0.5×cyl-2.75 D Ax 180°)，左眼 0.4 (0.5×sph+1.75 D○cyl-3.5 D Ax 150°) で、細隙灯顕微鏡検査において両角膜上皮下にびまん性の網目状混濁があり (図 1 a, b)，角膜上皮層はフルオレセインでごく僅かに点状の染色があった (図 2)。その他眼科的な異常異常はなかった。

遺伝子検査

DNA の抽出と解析：患者およびその 2 人の子供からヘパリン採血を行い、白血球 DNA を抽出し、精製した。常法によりケラトエピセリン遺伝子のコドン 555 を含む領域を Munier ら¹⁾ の報告を基に 1621 F 5'-GGACTG-ACGGAGACCCTCAA-3' と 1671 R 5'-GCATCTCCC-AAGAGTCTGCT-3' のプライマーを用いて polymerase chain reaction (PCR) 法で増幅した。PCR 産物を High Pure PCR Product Purification キット (ベーリンガー社) を用いて精製し、この精製産物を PCR と同じプライマーを用いて直接塩基配列決定を行った。

塩基配列決定にはオートシーケンサー (ABI PRISM 377) を用いて行った。

結 果

シーケンスの結果、コドン 555 のアミノ酸がアルギニンからグルタミンへ変異していた。一方、この患者の 2 人の子供と正常者 50 人の対照には、この変異がなかった (図 3)。

III 考 按

今回、我々は家族内発症がなく、経過として成人するまで自覚症状がなかったという非典型的な臨床経過をもち、細隙灯顕微鏡検査では Reis-Bücklers 角膜ジストロフィと思われる症例を経験した。本症例に対しケラトエピセリン遺伝子の変異の有無について検索したところ、コドン 555 のアルギニン (CGG) からグルタミン (CAG) へのアミノ酸変異を確認した。一方、この患者の 2 人の子

供と正常者 50 人においては、この変異はなかった。これは、Munier の欧州の異なる家系の Reis-Bücklers 角膜ジストロフィに共通して検出された変異と同様である。

日本人における Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの遺伝子変異についての報告は乏しいが、R 555 Q の変異は日本人 Reis-Bücklers 角膜ジストロフィにも共通してみられる変異であることが推定された。本症例のように、特定の遺伝子の変異が共通して報告されている疾患では Munier らが報告した 4 つの角膜ジストロフィ、すなわち Reis-Bücklers 角膜ジストロフィではアミノ酸 R 555 Q、顆粒状角膜ジストロフィではアミノ酸 R 555 W、格子状角膜ジストロフィアミノ酸 R 124 C および Avellino 角膜ジストロフィアミノ酸 R 124 H であり、いずれも CpG 部のトランジションによる変異である。おそらく人種を越えて同一の変異がみられるのは、CpG に変異が起こりやすい生化学的な要因により独立して個々の家系あるいは症例で起こっているものと思われる。しかし、βig-h 3 (transforming growth factor-β-induced gene-human clone 3) 遺伝子のミスセンス変異によって生じる角膜ジストロフィの臨床表現型や病理所見には相違がみられるが、現時点においてはこれらの表現型の違いが何によるものかは不明であり、βig-h 3 遺伝子の転写産物であるケラトエピセリン遺伝子の角膜での働きについても未だ不明である。

しかしながら、本症例のように遺伝的背景が明らかでなく症状が固定してしまっている例ではしばしば診断に迷うことがある。遺伝子検索は比較的容易であり、遺伝子異常のスクリーニングが臨床診断の参考になると思われた。

稿を終えるに当たり、本症例を含め種々の角膜ジストロフィに関する御助言をいただいた順天堂大学医学部眼科学教室中安清夫助教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Munier FL, Korvatska E, Djemai A, Le Paslier D, Zqgrafos L, Pescia G, et al: Kerato-epithelin mutations in four 5 q 31-linked corneal dystrophies. *Nature Genet* 15: 247-251, 1997.
- 2) Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GOD, Holland EJ, Folberg R, Krachmer JH, et al: Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5 q. *Nature Genet* 6: 47-51, 1994.
- 3) Gergony CY, Evans K, Bhattacharya SS: Genetics refinement of the chromosome 5 q lattice corneal dystrophy type I locus to within a 2 cM interval. *J Med Genet* 32: 224-226, 1995.
- 4) Small KW, Mullen LBS, Barletta J, Graham K, Glasgow B, Stem G: Mapping of Reis-Bücklers' corneal dystrophy to chromosome 5 q. *Am J Ophthalmol* 121: 384-390, 1996.

- 5) **Kanai A, Kaufman HE, Polack FM** : Electron microscopic study of Reis-Bücklers' dystrophy. *Ann Ophthalmol* 5 : 953—962, 1973.
 - 6) **Reis W** : Familiare fleckige Hornhautentartung. *Dtsch Med Wochenschr* 43 : 575, 1917.
 - 7) **Bücklers M** : Ueber eine weiter familiare Hornhaut dystrophie (Reis). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 114 : 386—397, 1949.
 - 8) **Grayson M, Wilbrandt H** : Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers' type). *Am J Ophthalmol* 61 : 345—349, 1966.
 - 9) **Yamaguchi T, Polack FM, Rowsey JJ** : Honey comb-shaped corneal dystrophy : A variation of Reis-Bücklers' dystrophy. *Cornea* 1 : 71—83, 1982.
 - 10) **Feder RS, Jay M, Yue BYJT, Stock EL, O'Grady RB, Roth SI** : Subepithelial mucinous corneal dystrophy : Clinical and pathological correlations. *Arch Ophthalmol* 111 : 1106—1114, 1993.
 - 11) **Chan CC, Cogan DG, Bucci FS, Barsky D, Li Q, Crawford MA** : Anterior corneal dystrophy with dyscollagenosis (Reis-Bücklers' type ?). *Cornea* 12 : 451—460, 1993.
-