

## 総 説

# コロイデレミアの臨床と遺伝

大庭 紀雄<sup>1)</sup>, 伊佐敷 靖<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>鹿児島大学医学部眼科学教室

<sup>2)</sup>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

### 要 約

**背景:** コロイデレミアは、脈絡膜のジストロフィを主徴とする古くから知られる X 染色体連鎖性遺伝病である。最近、原因遺伝子が発見されて分子レベルで病態が解明されようとしている。

**臨床:** 比較的稀な X 染色体連鎖性遺伝病で、夜盲を初発症状として 10~20 代の男性が発病し、網膜と脈絡膜のジストロフィが緩慢に進行する。中年以後には求心性視野狭窄が進行し、中心視力低下が徐々に加わってくる。広範な脈絡膜萎縮のために強膜が黄白色調に露出する特有の眼底所見を示す。遺伝子変異をヘテロ接合体にもつ女性は、一般に自覚症状を訴えないが、網膜色素上皮レベルに異常部位と健常部位とがモザイク状に混在する病変を示す。通常は眼以外に症状はないが、知能障害、感音性難聴、運動ニューロン障害、肥満などを合併することがある。

**遺伝子:** コロイデレミアの原因遺伝子は、X 染色体長腕(Xq 21)に局在する Rab escort protein-1 (REP-1)で

あることが最近同定された。REP-1 は細胞内小胞輸送に関与する低分子量 guanosin 5'-triphosphate (GTP) 結合蛋白質の機能を補助する。現在までに欧米および日本で多数の症例について REP-1 遺伝子が検索され、遺伝子領域を含む大きな欠失や点変異(ノンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス変異)が明らかになった。いずれの変異によっても REP-1 蛋白質の機能は障害される。遺伝子変異の種類と臨床表現型との間の相関は明らかではない。

**結論:** コロイデレミアの臨床的知識は豊富に蓄積している。原因遺伝子が同定されたので、確定診断や遺伝相談への応用に加えて、その分子レベルでの成因の検討が期待される。(日眼会誌 103: 773-781, 1999)

**キーワード:** コロイデレミア, X 染色体連鎖性遺伝病, 脈絡膜ジストロフィ, REP-1 遺伝子変異

## A Review

### Clinical and Genetic Features of Choroideremia

Norio Ohba<sup>1)</sup> and Yasushi Isashiki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

<sup>2)</sup>Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Faculty of Medicine

#### Abstract

**Backgrounds:** Choroideremia is an X-linked hereditary eye disease that causes progressive degeneration of the choroid and retina and frequently leads to legal blindness in later life. Recent molecular genetic studies have revealed mutations involving the Rab escort protein (REP-1) gene localized at Xq 21.

**Clinical features:** The clinical picture and rate of progression may vary among affected individuals in different families and within the same family. Usually, hemizygous males develop night blindness in their teenage years, followed by progressive peripheral visual field constriction and visual disability in late age. Heterozygous female carriers are mostly asymptomatic, but their fundi show characteristic pigment changes in the midperiphery closely resembling the fine mottling observed in the initial

stage of the disease in males.

**Molecular genetics:** Assessment of the REP-1 gene in European and Japanese choroideremia patients has revealed a wide variety of mutations, including gross deletions and point mutations such as nonsense, frameshift, and splice-site mutations. All these mutations are thought to fail in intact REP-1 protein synthesis.

**Conclusions:** The recent molecular studies may open a new chapter in the research on choroideremia and provide the groundwork for therapeutic potential as well as diagnosis and genetic counseling. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 773-781, 1999)

**Key words:** Choroideremia, X-linked eye disease, Choroidal dystrophy, REP-1 gene

別刷請求先: 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学医学部眼科学教室 大庭 紀雄

(平成 11 年 4 月 1 日受付, 平成 11 年 6 月 2 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 890-8520, Japan

(Received April 1, 1999 and accepted in revised form June 2, 1999)

## I 緒 言

コロイデミア(choroideremia)は、網膜色素変性の近縁疾患で、進行性の脈絡膜と網膜の萎縮を主徴とする X 染色体連鎖遺伝病である。最近になって原因遺伝子が明らかになった。この古くから知られる難病の臨床と遺伝の諸事項を総説する。

## II コロイデミアの研究史

コロイデミアの記述は、インスブルック大学初代眼科学教授 Ludwig Mauthner<sup>1)</sup>の 1871 年発表の論文「Ein Fall von Choroideremie」が最初である。Mauthner は、小児期からの夜盲と進行性の視野障害とを主訴として来院した 32 歳男性の眼底検査を行い、脈絡膜が広く萎縮して眼底全体が白っぽくみえるのを観察した。先天性の脈絡膜形成不全であるとみなして choroideremie という病名で報告したのである。やがて同様の症例が集積するとともに、先天異常ではなく progressive choroidal atrophy あるいは progressive tapetochoroidal degeneration と表現すべきジストロフィであることが確認された。加えて、X 染色体連鎖遺伝病としての臨床像の実態も明らかになっていった。網膜色素変性や脳回状網脈絡膜萎縮との類別が論議の対象になったこともあるが、50 年代までに臨床および遺伝に関する知識がほぼ完備して、独立したジストロフィであることが確定した<sup>2)~7)</sup>。60 年代には蛍光眼底造影検査の応用によって標的組織や病態の理解が進んだ<sup>8)</sup>。我が国では Mauthner から 100 年ほど遅れた 1974 年に欧米と同様の疾病の存在が確認され<sup>9)</sup>、最近までに全国各地に患者が散在することが明らかになった<sup>10)~19)</sup>。80 年代後半に開始された分子遺伝学的研究は、90 年代になってコロイデミアの研究史に新しいページを開いた。すなわち、染色体遺伝子地図の決定に続いて原因遺伝子が単離され、患者と保因者における遺伝子変異の実態が明らかになったのである。

## III コロイデミアの遺伝

McKusick<sup>20)</sup>のメンデル遺伝病カタログには登録番号 303100、病名 choroideremia(略称 CHM)、同義病名 progressive tapetochoroidal dystrophy(TCD)として記載されている X 染色体連鎖遺伝病である。

家系における患者の出現パターンは X 染色体連鎖遺伝病のそれに一致して、変異遺伝子をヘミ接合体として保有する男性(hemizygous male)が発病する。一方、ヘテロ接合体として変異遺伝子を保有する女性(heterozygous female、女性保因者)は視機能障害を来すことなく外見上は健康であるが、眼底にはしばしばモザイク状病変を示す。したがって、家系内に複数の患者や保因者を見ることが多い。例えば、フィンランドでは 4 家系が知られているが、8 世代前の 1 人の保因者に連なる Sella 地区の

家系では、現存する 3,000 人中に 84 人の男性患者と 126 人の女性保因者が確認されている<sup>21)</sup>。

コロイデミアの正確な頻度は不明であるが、5 万人当たり 1 人くらいであると推定される。常染色体優性遺伝病あるいは常染色体劣性遺伝病としての網膜色素変性よりも稀ではあるが、X 染色体連鎖遺伝病としての網膜色素変性の頻度よりは若干大きいであろう。ちなみに、著者らの経験によれば、コロイデミアは 8 家系、脳回状網脈絡膜萎縮は 2 家系、X 染色体連鎖網膜色素変性は 1 家系である。

## IV コロイデミアの臨床

表現型(臨床徴候)のばらつきを家系間および家系内で見ることが少なくないが、平均的な臨床像は以下のとおりである。夜盲を初発症状として 10~20 代に発症するジストロフィで、病状はごく緩慢に進行する。中年以後には視野障害が次第に顕著になってくる。視力は比較的長く保持されるが、50~60 歳以後には高度の視覚障害を余儀なくされることが稀ではない。

### 1. 男性罹患者の臨床像

初期：暗順応機能の低下があり、軽度の夜盲を訴える。眼底赤道部・周辺部では、網膜深層に細かな顆粒状色素の集積をみる。網膜色素上皮の色素が斑状に乏しくなり、健常部と色素脱失部とがモザイク状に混在する。蛍光眼底造影検査では、背景蛍光は window defect を反映した過蛍光が斑状にみられる。

中期：ジストロフィの進行につれて、夜盲が強くなり視野の障害を訴えるようになる。視野異常は最初は輪状暗点の形を示し、やがて周辺視野の障害が加わる。病変が黄斑部に及ぶと、視力低下・後天色覚異常を来す。暗順応検査では、錐体暗順応だけの一相性曲線をみる。網膜電図は減弱ないし記録不能で、眼球電図は L/D 比の減少ないし平坦化を示す。眼底では、網膜色素上皮と脈絡膜血管の萎縮が赤道部で顕著になる。脈絡膜の大きな血管が透見され、毛細血管は部分的に消失する。萎縮病巣の間には、比較的健常な部分が島状あるいは帆立貝状に残存する。やがて、脈絡膜の大きな血管の萎縮が進行して、強膜が露出する部分が増えてくる。網膜の深層には粗大な黒色素が集積するが、その数は多くはない。赤道部・周辺部に始まった病変は、次第に後極部に及んでくる。一方、網膜血管や視神経乳頭の変化は比較的軽度である。蛍光眼底造影所見では、背景蛍光が減弱あるいは消失して、脈絡膜の大きな血管の造影がきわだつ。後極部では網膜色素上皮の萎縮はあるが脈絡膜毛細血管が健常の部分で、異常に強い背景蛍光のために脈絡膜の大きな血管の造影は識別できない。さらに病期が進むと、脈絡膜毛細血管の萎縮が進行して、背景蛍光は減弱して脈絡膜の大きな血管が造影の全期を通じて透見されるようになる(図 1)。インドシアニングリーン蛍光眼底造影では、網膜色素上

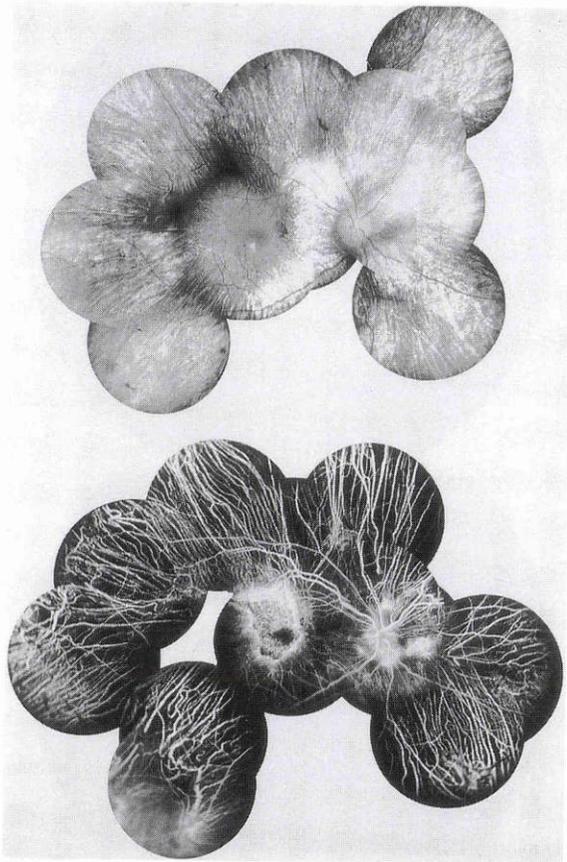


図1 コロイデレミアの眼底所見(22歳, 男性).

皮や脈絡膜毛細血管が残存した部分でも脈絡膜の大きな血管の造影を読みとることができる<sup>19)22)</sup>. なお, 稀ながら脈絡膜に血管新生が発生して網膜下出血や増殖を来したり, 黄白色あるいは卵黄様の物質が集積する<sup>17)18)</sup> (図2).

末期: 求心性視野狭窄を来す. 脈絡膜の大きな血管

も変性萎縮して白色索状となる. このような脈絡膜硬化が広い範囲に起こると, いわゆる白色眼底の様相を示す. 萎縮病変の間には粗大な黒色素が散在する. 黄斑部は長く赤色調を保つ. 網膜血管は細くなり, 視神経乳頭も萎縮してくる. 蛍光眼底造影検査では, 僅かに残存する脈絡膜の大きな血管が終始鮮明に造影される. なお, 脈絡膜動脈の造影開始時間は正常眼と差異はないから, 短後毛様動脈の循環障害はないものとみられる.

## 2. 女性保因者の臨床像

女性保因者は, ごく例外的な事例を除くと, 症状を訴えることなく視機能検査所見も正常である. しかし, 軽度ながら明確な眼底異常を示すのが普通である. すなわち, 網膜色素上皮の萎縮や網膜深層の微細顆粒状の色素が集積した斑状病巣が正常部分と混在して, 眼底はモザイク状の外観を示す. 脈絡膜の毛細血管や大きな血管の萎縮や硬化は目立たない. 網膜血管や視神経乳頭に異常はない (図3). 蛍光眼底造影検査では, 顆粒状の過蛍光と低蛍光とがモザイク状に配列する. 女性保因者の眼底病変は経年とともに僅かながら変化して, 斑状病変がいつそう顕著になることがある. しかし, 視機能障害を訴えるほどに進行することは稀である.

保因者の眼底を観察すると, 正常の部分と異常の部分とがモザイク状に交錯するのが読みとれる. この現象は, Lyon が提唱した X 染色体の不活性化原理を具象化している (図4). これは, 胎生期のかなり早い時期に各細胞の二つの X 染色体のどちらか一つが機能をランダムに失い, 以後の細胞分裂・組織分化の過程に引き継がれる, したがって成熟した組織では父親からの X 染色体が機能する細胞群と母親からの X 染色体が機能する細胞群とがモザイク構造をとる, というもので基礎的および臨床

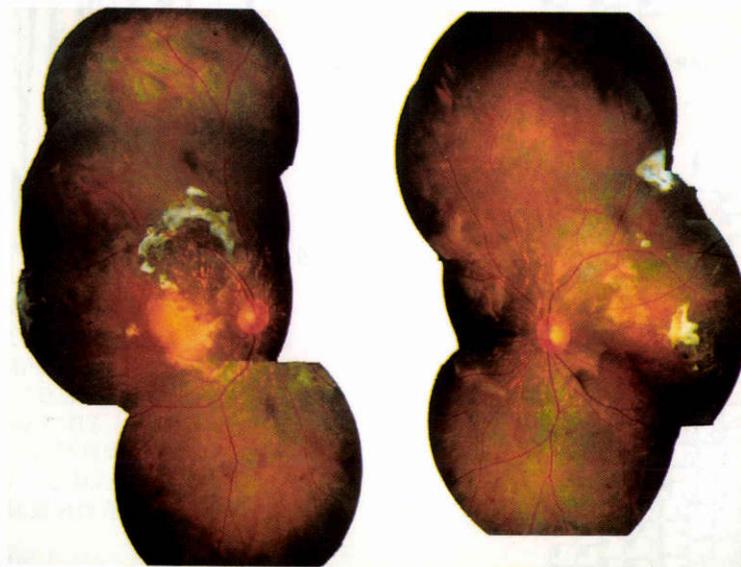


図2 コロイデレミアの眼底所見.

10歳, 男児. 典型的なコロイデレミアの眼底所見に加えて, 白色~帯黄白色の増殖癥痕様病巣が後極部から赤道部に散在する.

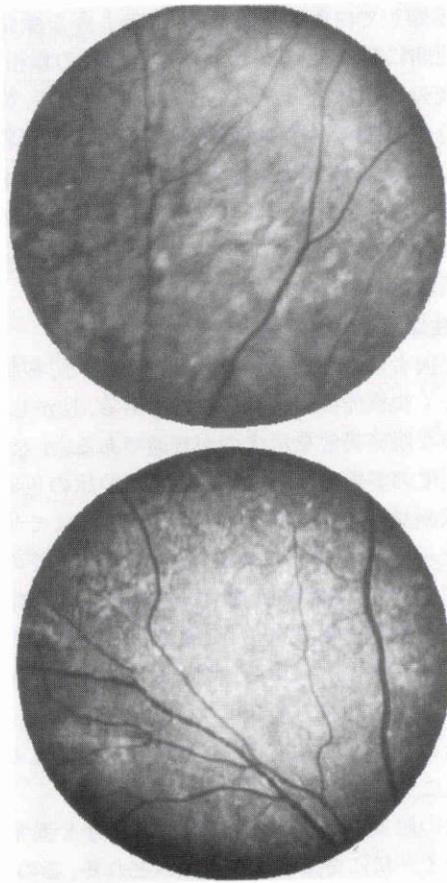
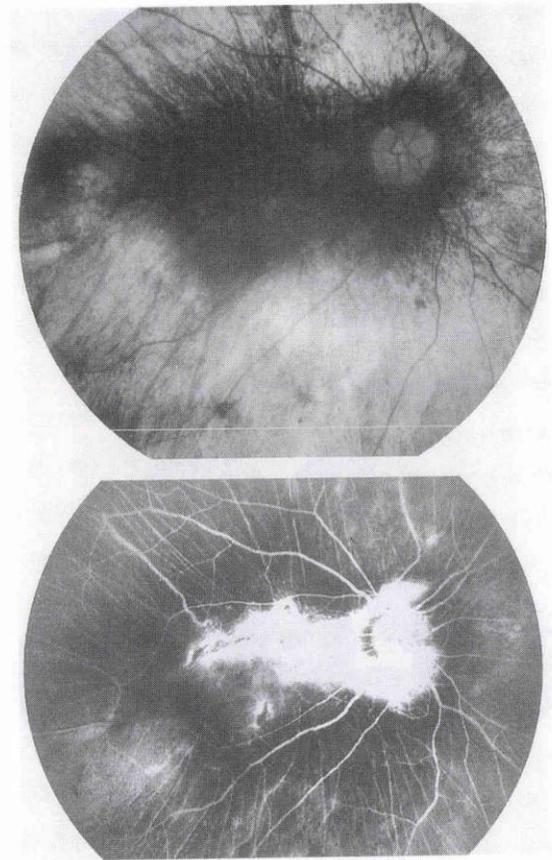


図3 コロイデレミア保因者の眼底所見(46歳,女性と42歳,女性).



5'- T T G A T T C A T A A G T T T -3'

exon 2 → G → intron 2

図5 コロイデレミア遺伝子スプライス変異陽性のコロイデレミア症例.

A: 孤発例の43歳男性(鹿児島県出身). 10歳頃に夜盲を自覚した後,徐々に視力低下と視野障害が進行して,35歳頃から日常生活が困難になってきた. 視力は,右眼: 0.08(0.09×-3.0 D cyl-0.5 D a×10°), 左眼: 0.5(1.0×-1.5 D cyl-1.0 D a×125°). 求心性視野狭窄があり,網膜電図は消失型である. 定型なコロイデレミアの眼底像を示す. 眼外徴候として,両側の感音性難聴,上下肢の振戦および下肢の錐体路徴候がある.

B: Rab escort protein-1(REP-1)遺伝子イントロン2のスプライス供与部位(np 146+1)に一塩基置換(GT→AT)がある. 遺伝子検索は,順天堂大学医学部眼科学教室藤木慶子,堀田喜裕先生によって行われた.

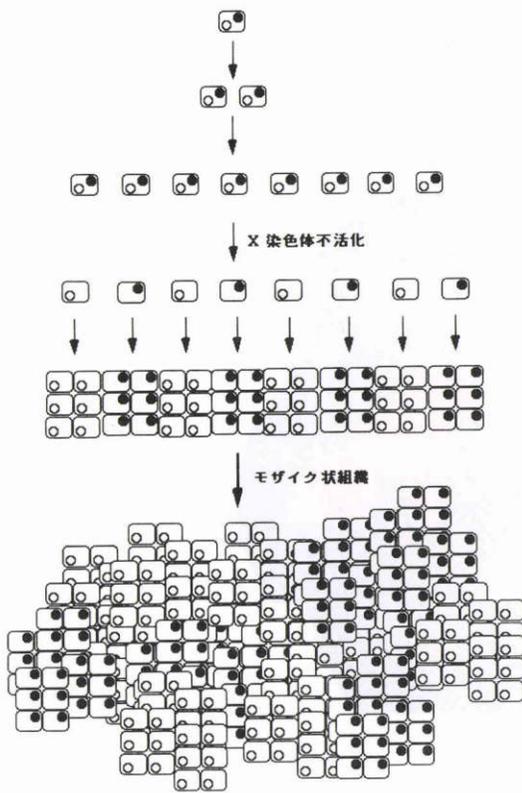


図4 ライオンの仮説(説明は本文参照).

的研究によって承認されてきた<sup>23)24)</sup>。この場合、保因者は平均的な眼底異常を示す事例が多いが、ごく稀には完全に正常と同じであったり、男性患者くらいに重い臨床症状を示す<sup>25)26)</sup>。

### 3. 診 断

進行性の暗所視障害、視野異常、かなり特徴的な進行性の眼底病変に加えて、患者の母親に保因者のマーカーであるモザイク状眼底異常を検出することが診断の鍵である。そして、家族歴の克明な調査によって診断が確定する。鑑別診断の対象には、網膜色素変性(X染色体連鎖性)、脳回状網膜脈絡膜萎縮、眼白子、強度近視などがある<sup>6)17)19)</sup>。原因遺伝子の新生突然変異による真の孤発例はごく稀だが、想定される事例では後述の原因遺伝子検索が有用である。

### 4. 病理組織学的所見

主として60代以上の進行した症例で行われ、以下の所見が記述されている<sup>27)29)</sup>。臨床所見に符合して網膜外層・網膜色素上皮・脈絡膜が広い範囲で萎縮脱落する。また、網膜前膜が形成される。残存した網膜色素上皮は重層化し、Bruch(ブルッフ)膜には石灰化・肥厚・断裂をみる。網膜色素上皮が崩壊した部分の脈絡膜血管の内皮基底膜は薄い。また、症状を発現していない若年症例<sup>27)</sup>においては、赤道部の色素上皮とブルッフ膜の脱落が顕著で、その部分の脈絡膜は萎縮し色素顆粒を含むマクロファージ様細胞が集積して残存した視細胞外節が固着する所見をみる。

一方、女性保因者の病理組織学的検索は68,78歳という高齢の症例で行われている<sup>30)~32)</sup>。赤道部で健常部分と異常部分とが明確に区別され、斑状病巣部位の色素上皮細胞は萎縮したり肥厚したり、リポフスチン顆粒を多く含む。ブルッフ膜は肥厚するものの、脈絡膜毛細血管は健常に保持されることが多い。しかし、色素上皮萎縮が顕著な部分では視細胞外節が短縮したり脈絡膜毛細血管の密度が減少する。女性保因者のこのような病理組織学的所見は臨床的に検出されるモザイク様眼底病変に一致するとともに、初期病変が網膜色素上皮にあることを指摘する。

### 5. 眼 外 徴 候

患者の大部分は、眼底以外の眼組織および他の臓器に異常を示さない。このような症例を classic choroideremia と呼ぶことがある。比較的稀であるが、難聴、肥満、運動ニューロン疾患などを伴う事例がある(図5)。難聴・肥満・コロイデレミアを合併する症候群は、McKusick のメンデル遺伝病カタログ<sup>20)</sup>には登録番号 303110, choroideremia with deafness and obesity というタイトルで記載されている。また、X染色体短腕のコロイデレミア遺伝子を含む領域に大きな欠失があると、コロイデレミアに加えて、先天難聴・知能発達遅延・外眼部奇形・口蓋裂などの隣接遺伝子症候群を来す<sup>33)~35)</sup>。きわめて稀な事例として、X染色体と常染色体とが転座(X-autosome trans-

location)して、コロイデレミアに加えて卵巣の先天奇形や知能発達遅延を示した女性症例の報告<sup>36)37)</sup>がある。

## V コロイデレミアの原因遺伝子

コロイデレミアの原因遺伝子(CHM 遺伝子)の分子遺伝学的検討は、1980年代後半に欧州と米国の二つのグループで独立に開始された。両者は1990年代初頭にCHM 遺伝子のクローニングに到達した。CHM 遺伝子の全構造を決定し機能のあらましを明らかにするとともに、遺伝子変異の同定に成功を収めたのは、オランダ Nijmegen 大学遺伝学教室のCremersら<sup>38)</sup>のグループである。

### 1. CHM 遺伝子の構造と機能

最初にCHM 遺伝子のX染色体上の位置決定作業が2種類の方法で行われた。一つは、X染色体上に散らばる多型DNAマーカーと疾病との連鎖解析によるもので、フィンランドのSella地区での17世紀半ばの祖先に連なる大きな家系は有用な試料を提供した<sup>39)</sup>。他の一つは、顕微鏡レベルで部分欠失が確認された症例を用いてDNAマーカーとの対応を求めるものであった<sup>38)</sup>。いずれの方法によっても、CHM 遺伝子はXq 21に同定された。

患者の示すX染色体欠失部位を参照したポジショナルクローニング法によって、1990年代前半にCHM 遺伝子cDNAの一部が単離され、1994年には翻訳領域の塩基配列とエキソン・イントロン構造が決定された。遺伝子のサイズはおよそ150 kilobaseで、64 baseから3.4 kilobaseに及ぶ15個のエキソンで構成されている。約5.6 kilobaseの長さのmRNAが653個のアミノ酸を指令する<sup>40)</sup>。

CHM 遺伝子が生成する蛋白質の機能は、細胞内の小胞輸送にかかわる低分子量 guanosin 5'-triphosphate (GTP)結合蛋白質の一種である Rab との関連性から検討された。Rab が機能するためには翻訳後にC末端が geranylgeranyl transferase (Rab GGTase) でプレニル化されることが必要である。そして、Rab escort protein (REP) が補助蛋白質として機能する(図6)。REPにはREP-1, REP-2の2種類があるが、CHM 遺伝子はREP-1に他ならない<sup>41)</sup>。

### 2. CHM 遺伝子変異

1992年のvan den Hurkら<sup>42)</sup>、Sankilaら<sup>43)</sup>によるコロイデレミア患者のCHM 遺伝子変異の発見に続いて、欧州、北米および日本で多数の症例が検索された。現在までにCHM 遺伝子変異の全貌がほぼ明らかになった<sup>44)</sup>。公開データベース The Human Gene Mutation Database Cardiff<sup>45)</sup>には、1999年3月の時点で主として欧州の症例について29種類の変異が登録されている。主要なタイプは、REP-1 遺伝子を含み隣接する他の遺伝子を巻き込んだ大きな欠失、染色体の相互転座、ナンセンス変異、フレームシフト変異(少数塩基挿入/微小欠失)、スプライス部位変異とさまざまである。日本のコロイデレミアにつ

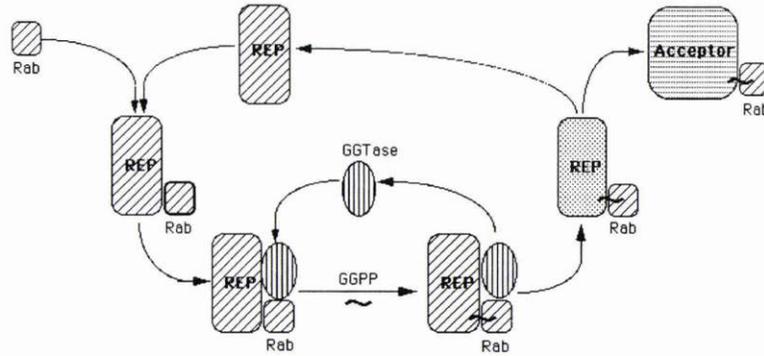


図6 Rab escort protein-1, Rab 蛋白および geranylgeranyl transferase の相互関係概念図.

CHM 遺伝子がコードする Rab escort protein-1 (REP-1) は Rab 蛋白の翻訳後修飾を補助する. REP-1 が結合した Rab 蛋白は, GTP 存在下で, geranylgeranyl transferase (GGTase) によって, C 末側システイン残基にゲラニルゲラニル基が付加される. ゲラニルゲラニル化によって疎水性を獲得した Rab 蛋白は輸送小胞を形成して, 細胞内での代謝産物輸送に関与する. ゲラニルゲラニル化終了後, REP-1 は Rab 蛋白と分離して, 再利用される. 引用文献<sup>41)</sup>を参照して作製.

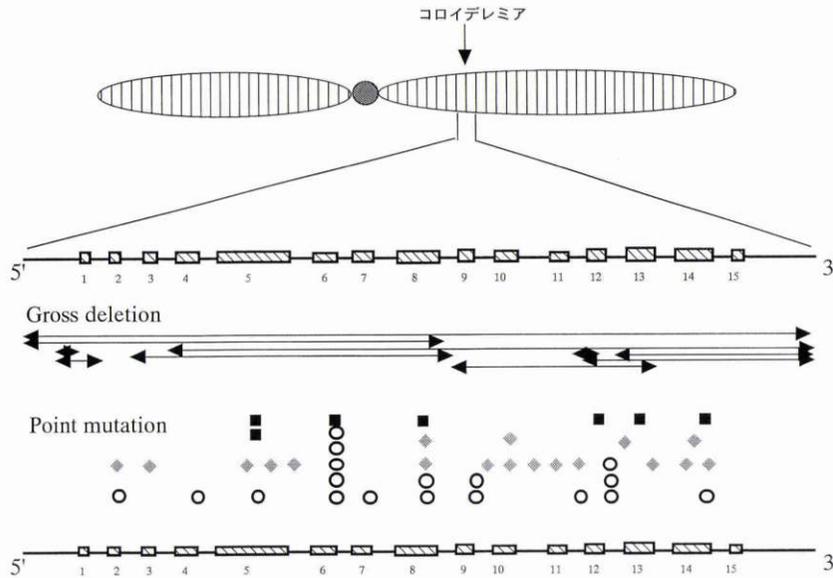


図7 コロイデレミアの原因遺伝子 REP-1 遺伝子の構造と変異.

引用文献<sup>40) 44) ~ 46)</sup>を参照して作製. X 染色体長腕に局在する遺伝子は 15 個のエキソンで構成される. 大きな欠失 (gross deletion) の大部分は欧州の症例で検出され, 矢印は欠失の両端を示す. 点変異 (point mutation) は欧州および日本の症例で検出されている. ■: ナンセンス変異, ◇: スプライス異常変異, ○: フレームシフト変異.

いては, Fujiki ら<sup>46)</sup>が全国各地の 23 家系について検討し, 16 種類の変異を見出している. 内訳は, 全エクソンの欠失 1 例, 1 塩基対挿入 1 例, 数塩基対の小さな欠失 5 例, ナンセンス変異 8 例, スプライシングシグナル異常 4 例, その他 1 例となっている (図 7). これまでに知られる CHM 遺伝子変異はいずれも CHM 蛋白質を産生しない, あるいは短縮された蛋白質を産生して, REP-1 の機能不全を来すと想定される.

大欠失: 欧州では約 4 分の 1 の患者が大きなサイズの欠失を示す. 欠失の好発部位はなく, CHM 遺伝子の内部にとどまることは少なく, 少なくとも一方の断端が遺伝子の外部に及ぶことが多い.

染色体相互転座: X 染色体の一部と常染色体の一部との相互転座によって, コロイデレミアと卵巣奇形を発現した女性 2 例が知られている. 1 例は (X:13) (q 21.2; p 12) で X 染色体の転座断端は CHM 遺伝子のイントロン 12, 他の 1 例は (X:7) (q 21.2; p 12) で断端はエクソン 4 である<sup>44)</sup>.

ナンセンス変異, フレームシフト変異: 欧米で 9 種類, 日本で 5 種類のストップコドンを生じる点変異が検出されている. フレームシフトが生じ下流にストップコドンを来すために REP-1 蛋白質の短縮を来す変異が, 欧州で 11 種類, 日本で 6 種類同定されている.

スプライス部位変異: イントロンの 5' あるいは 3' の

スプライス部位の変異が欧米で 6 種類, 日本で 2 種類みつかっている。

### 3. 遺伝子診断

末梢血のゲノム DNA を試料として, polymerase chain reaction, single strand conformation polymorphism, heteroduplex 法を用いてスクリーニングし, 変異が想定される部位の塩基配列を決定して変異の詳細を調べることができる。CHM 遺伝子は 15 個のエキソンで構成されるかなり大型の遺伝子であること, しかも変異の部位は家系ごとに多彩であることから, 遺伝子診断はかなりやっかいである。スクリーニングの効率を上げるために REP-1 蛋白質の immunoblot 法が開発されている<sup>47)</sup>。

### 4. CHM 遺伝子の機能とコロイデレミア

CHM 遺伝子すなわち REP-1 は, 網膜や脈絡膜の他にも脳, 肝臓, 筋肉, リンパ球などの諸臓器で発現する<sup>38)</sup>。この場合, 病変が眼底に限局するのをどう説明するのだろうか。患者のリンパ芽球では Rab GGTase 活性は低下しているが検出はできる。したがって, REP-1 欠損に対する何らかの代償機構が働くと思われる。REP-1 に相同の遺伝子 REP-2(CHM-like) が 1 番染色体に存在し, さまざまな臓器・組織で発現して REP-1 に類似する機能をもつことが確認されている。したがって, コロイデレミア患者では REP-2 が REP-1 の機能を補完するから, 眼以外の諸臓器・組織は臨床症状を発現しない, 網膜や脈絡膜では REP-2 による代償が不完全であるがゆえに臨床症状を発現すると考えることも可能である。細胞中で機能する Rab 蛋白質は 30 種類以上も存在するから, 網膜や脈絡膜では REP-1 に特に大きく依存する Rab が必要であるのかも知れない<sup>48)</sup>。

コロイデレミアのかなり特徴的な眼底病変の進行パターンは, 局所的な細胞死が起こって, 隣接する細胞群における微細環境が変化するという病的過程が次々に雪玉状にふくらんでいくとみなすことが可能であろう。しかし, 患者ごとに, 家系ごとに臨床症状がばらつくのは, REP-1 以外のさまざまな要因が病変を修飾するためであろう。

### 5. CHM 遺伝子変異モデル

REP-1 遺伝子欠損マウスが van den Hurk ら<sup>49)</sup>によって作製された。REP-1 遺伝子が欠損したキメラ雄 (X', Y) およびその雌の子 (X', X) では, 視細胞の変性がみられる。このことは, コロイデレミアの女性保因者の病理組織学的所見に網膜色素上皮萎縮および視細胞変性がみられることと矛盾しないであろう。キメラ雄から変異を受け継いだヘテロ接合の雌は, 変異遺伝子を持つ個体, すなわち (X', Y) や (X', X) を産まない。早期胎生細胞から変異アリルは検出されるので, マウスにおける REP-1 遺伝子欠損は, 母親から浸透した場合に限って致死的である。マウスでは, REP-1 遺伝子の近傍に, インプリンティング現象を伴う致死性遺伝子があるらしい。ヒトの

場合にもホモログの遺伝子座が絞り込まれる途上にある。X 染色体連鎖性遺伝病家系では, しばしば流産がみられることと関連があるのかも知れない。

## VI 結 語

コロイデレミアは比較的稀な網膜難病である。臨床と遺伝の知識は十分に蓄積され, 問題が奈辺にあるかはこれまでに認識されてきた。最近のブレイクスルーは, 原因遺伝子 REP-1 が同定され, 患者ごとに多彩な変異が明らかになったことである。これを契機として, 網膜における遺伝子発現と病態との関連, さらに病態の予防や治療に結びつくような研究が進むことを期待したい。

REP-1 遺伝子の検索をしていただいた順天堂大学医学部眼科学教室の藤木慶子先生ならびに堀田喜裕先生に感謝します。

文部省科学研究費 (基盤研究 B 09470383) の補助を受けた。

## 文 献

- 1) Mauthner L: Ein Fall von Choroideremie. Ber Naturw-med Ver Innsbruck 2: 191—193, 1871.
- 2) Waardenburg PJ: Choroideremia als Erbmal. Acta Ophthalmol 20: 235—274, 1942.
- 3) Goedblad J: Mode of inheritance in choroideremia. Ophthalmologica 104: 308—315, 1942.
- 4) McCulloch JC, McCulloch RJP: A hereditary and clinical study of choroideremia. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 52: 160—190, 1948.
- 5) Sorsby A, Franceschetti A, Joseph R, Davey TB: Choroideremia. Clinical and genetic aspects. Br J Ophthalmol 36: 547—574, 1952.
- 6) Kurstjens JH: Choroideremia and gyrate atrophy of the choroid and retina. Docum Ophthalmol 19: 1—122, 1965.
- 7) 大庭紀雄: 脈絡膜ジストロフィ症候群。遺伝性眼底疾患, 金原出版, 東京, 1988.
- 8) Archer D, Krill AE, Newell F: Fluorescein studies of the choroidal sclerosis. Am J Ophthalmol 71: 266—285, 1971.
- 9) 大庭紀雄: Choroideremia の研究。日眼会誌 78: 116—147, 1974.
- 10) 佐藤 節: Choroideremia の一家系について。日眼会誌 83: 118—127, 1979.
- 11) 竹中康雄, 飯島裕幸, 岡島 修, 岡本道香: Choroideremia の罹患者および保因者の蛍光眼底像。眼紀 35: 92—99, 1984.
- 12) 菅野陳一郎, 早坂征次: Choroideremia の一家系。眼紀 35: 1479—1485, 1984.
- 13) 若林謙二, 米村大蔵: 網膜・脈絡膜疾患の電気生理学的分析—choroideremia。眼紀 35: 775—779, 1984.
- 14) 川村昭之, 湯沢美都子: Choroideremia 女性保因者の臨床所見。眼紀 37: 1203—1208, 1986.
- 15) 中山章子, 岩根裕子, 福田 薫, 大久保潔: Choroideremia の一家系。眼紀 42: 1414—1429, 1991.

- 16) 野呂洋子, 石川聡子, 野呂 充, 山口克宏, 塩野 貴 : Choroideremia の 3 家系における保因者の臨床像. 眼紀 43 : 1232—1236, 1991.
- 17) 野呂洋子, 山口克宏, 玉井 信 : 片眼に網膜下増殖膜組織を伴ったchoroideremiaの1例. 臨眼 46 : 962—963, 1992.
- 18) 遠藤恵子, 湯沢美都子, 大塚宏之 : 脈絡膜新生血管を合併した choroideremia の一家系. 眼紀 47 : 1283—1289, 1996.
- 19) 永井由己, 竹内正光, 松永裕史, 岩下憲四郎, 木本高志, 山田晴彦, 他 : Choroideremia (全脈絡膜萎縮) のインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見. 眼紀 48 : 653—656, 1997.
- 20) **McKusick VA** : Mendelian Inheritance in Man. 12th ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 3279—3282, 1998.
- 21) **Karna J** : Choroideremia. A clinical and genetic study of 84 Finnish patients and 126 female carriers. Acta Ophthalmol Suppl 176 : 1—68, 1986.
- 22) **Forsius HL, Hyvarinen L** : Fluorescein and indocyanine green fluorescence angiography in study of affected males and in female carriers with choroideremia. A preliminary report. Acta Ophthalmol 55 : 459—470, 1997.
- 23) **Lyon MF** : Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus*). Nature 190 : 372—373, 1961.
- 24) **Jay B** : X-linked retinal disorders and the Lyon hypothesis. Trans Ophthalmol Soc UK 104 : 836—844, 1985.
- 25) **Fraser GR, Friedman AI** : Choroideremia in a female. Br Med J 22 : 732—734, 1968.
- 26) **Harris GS, Miller JR** : Choroideremia. Visual defects in a heterozygote. Arch Ophthalmol 80 : 423—429, 1969.
- 27) **Ghosh M, McCulloch JC** : Pathological findings from two cases of choroideremia. Can J Ophthalmol 15 : 147—153, 1980.
- 28) **Rodrigues MM, Ballantine EJ, Wiggert BN, Lee L, Fletcher RT, Chader GJ** : Choroideremia : A clinical, electron microscopic, and biochemical report. Ophthalmology 91 : 873—883, 1984.
- 29) **Cameron JD, Fine BS, Shapiro I** : Histopathological observations in choroideremia with emphasis on vascular changes of the uveal tract. Ophthalmology 94 : 187—196, 1987.
- 30) **Ghosh M, McCulloch JC** : Pathological study in a female carrier of choroideremia. Can J Ophthalmol 23 : 181—186, 1988.
- 31) **Flannery JG, Bird AC, Farber DB, Weleber RG, Bok D** : A histopathological study of a choroideremia carrier. Invest Ophthalmol Vis Sci 31 : 229—236, 1990.
- 32) **MacDonald IM, Chen MH** : Histopathology of the retinal pigment epithelium of a female carrier of choroideremia. Can J Ophthalmol 32 : 329—333, 1997.
- 33) **Rosenberg T, Schwartz M, Niebuhr E, Yang H-M, Sardemann H, Andersen O, et al** : Choroideremia in interstitial deletion of the X chromosome. Ophthalmic Paediatr Genet 7 : 205—210, 1986.
- 34) **Hodgson SV, Robertson ME, Fear CN, Goodship J, Malcolm S, Jay B, et al** : Prenatal diagnosis of X-linked choroideremia with mental retardation, associated with a cytologically detectable X-chromosome deletion. Hum Genet 75 : 286—290, 1987.
- 35) **Nussbaum RL, Lesko JG, Lewis RA, Ledbetter SA, Ledbetter DH** : Isolation of anonymous DNA sequences from within a submicroscopic X chromosomal deletion in a patient with choroideremia, deafness, and mental retardation. Proc Natl Acad Sci USA 84 : 6521—6525, 1987.
- 36) **Siu VM, Gonder JR, Jung JH, Sergovich FR, Flintoff WF** : Choroideremia associated with an X-autosomal translocation. Hum Genet 84 : 459—464, 1990.
- 37) **Teboul M, Mujica P, Chery M, Leotard B, Gilgenkrantz S** : Translocations X - autosome équilibrées et retard mental. J Genet Hum 37 : 179—195, 1989.
- 38) **Cremers FPM, Hans-Hilger R** : Choroideremia. In : Wright AF, et al (Eds) : Molecular Genetics of Inherited Eye Disorders. 303—319. Harwood Academic Publishers, Chur, 1994.
- 39) **Sankila E-M, Lehner T, Eriksson AW, Forsius A, Karni J, Page D, et al** : Haplotype and multipoint linkage analysis in Finnish choroideremia families. Hum Genet 84 : 66—70, 1989.
- 40) **Cremers FPM, van de Pol DJR, van Kerkhoff LPM, Wieringa B, Ropers HH** : Cloning of a gene that is rearranged in patients with choroideremia. Nature 347 : 674—677, 1990.
- 41) **van den Hurk JAJM, Schwartz M, van Bokhoven H, van de Pol TJR, Bogerd L, Pinckers AJLG, et al** : Molecular basis of choroideremia (CHM) : Mutations involving the Rab escort protein-1 (REP-1) gene. Hum Mutat 9 : 110—117, 1997.
- 42) **van den Hurk JAJ, Schwartz M, van Bokhoven H, van de Pol TJR, Bogerd L, Pinckers AJ, et al** : Detection and characterization of point mutations in the choroideremia candidate gene by PCR-SSCP analysis and direct sequencing. Am J Hum Genet 50 : 1195—1202, 1992.
- 43) **Sankila E-M, Tolvanen R, van den Hurk JAJ, Cremers FPM, de la Chapelle A** : Aberrant splicing of the CHM gene is a significant cause of choroideremia. Nature Genet 1 : 109—113, 1992.
- 44) **van den Hurk JAJM, Schwartz M, van Bokhoven H, van de Pol TJR, Bogerd L, Pinckers AJLG, et al** : Molecular basis of choroideremia

- (CHM) : Mutations involving the rab escort protein-1 (REP-1) gene. *Hum Mutat* 9: 110—117, 1997.
- 45) **The Human Gene Mutation Database Cardiff** : Choroideremia. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>. March 15, 1999.
- 46) **Fujiki K, Hotta Y, Hayakawa M, Saito A, Mashima Y, Mori M**, et al: REP-1 gene mutations in Japanese patients with choroideremia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, in press, 1999.
- 47) **Beaufreere L, Tuffery S**: The protein truncation test (PTT) as a method of detection for choroideremia mutations. *Exp Eye Res* 65: 849—854, 1997.
- 48) **Seabra MC**: New insights into the pathogenesis of choroideremia: A tale of two REPs. *Ophthalmic Genet* 17: 43—46, 1996.
- 49) **van den Hurk JAJM, Hendriks W, van de Pol TJR, Oerlemans F, Jaissle G**, et al: Mouse choroideremia gene mutation causes photoreceptor cell degeneration and is not transmitted through the female germline. *Hum Mol Genet* 6: 851—858, 1997.
-