

第 103 回日本眼科学会総会 特別講演 II

眼遺伝病学序説

— 家族単位の観察から学ぶこと —

大庭 紀雄

鹿児島大学医学部眼科学教室

共同研究者

上原 文行, 鷗木 一彦, 鮫島 宗文, 中尾久美子, 伊佐敷 誠

田畑 賀章, 神村 浩策, 木村 勝哲, 園田 祥三, 垣内 智子

内野 英輔 (鹿児島大学医学部眼科学教室)

伊佐敷 靖 (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

眼の遺伝病は豊富に蓄積された臨床知識を基盤として, 分子遺伝学や分子病理学の導入によって新しい研究が展開されている。臨床研究における家族単位の観察の大切さを, いくつかの遺伝病についての個人的経験を例示して強調した。

コロイデレミア: 19 世紀後半に記載された網膜難病であるが, 我が国では 100 年遅れて確認された。家族観察では, X 染色体の lyonization を反映する保因者の臨床像を把握することが大切である。最近になって原因遺伝子が明らかになった。

レーベル視神経症: 細胞質遺伝病モデルに対応したミトコンドリア遺伝子の点変異が明らかにされて, 診断の問題はおおむね解決した。しかし, 遺伝子変異は発症の必要条件ではあるが十分条件ではなく, 視神経病変の発症や臨床像の多様性には他の疾患感受性遺伝子が付加的に作用する可能性がある。

ノリ工病: 網膜硝子体の重度発生異常を主徴とする稀な遺伝病であり, 日本では 4 家系が確認されている。1990 年代初頭に原因遺伝子が解明されて, 遺伝子検索による確定診断や遺伝相談の問題に有用な情報を得ることができるようになった。発生異常の分子病理学的検討が進んでいる。

先天眼球振盪: 先天眼振を主徴として角膜周辺ジスト

ロフィ・黄斑低形成を累代発現した常染色体優性遺伝病家系を記述した。虹彩の発生異常がないために臨床診断が困難であったが, 眼の発生にマスター遺伝子として機能する PAX 6 遺伝子にミスセンス変異が検出された。PAX 6 遺伝子の変異は先天無虹彩の異型(軽症型)を来すことがあることを指摘した。

Sorsby's fundus dystrophy: 日本での最初の報告として 2 家系を記載した。いずれも原因遺伝子 tissue inhibitor of metalloproteinases-3 に変異を示したが, 欧米の症例と比べて発症年齢が極めて遅く, しかも病変は黄斑部に限局していた。Sorsby's fundus dystrophy の原因遺伝子の変異が加齢黄斑変性にかかわるかどうかを 70 例で調べたが, 遺伝子変異は検出できなかった。

加齢黄斑変性の遺伝要因: 外因と内因とが複雑に絡み合って発生するとみなされる加齢黄斑変性について, 疾患感受性遺伝子の視点からさまざまな遺伝子を取りあげて, その多型との関連性を検討した。今のところ, microsomal epoxide hydrase が加齢黄斑変性の原因に関与することを推定する所見を得ている。(日眼会誌 103: 851—870, 1999)

キーワード: 遺伝病, 家族観察, 原因遺伝子, 遺伝子多型, 加齢黄斑変性

Introduction to Genetics in Ophthalmology. Value of Family Studies

Norio Ohba

Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

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 6 月 8 日受付, 平成 11 年 9 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 890-8520, Japan

(Received June 8, 1999 and accepted in revised form September 4, 1999)

Abstract

This paper reviews the author's personal experience with genetic eye diseases and discusses the significance of family studies in providing key information for the advancement of molecular research.

Choroideremia : This disease has long been known as an X-linked progressive tapetoretinal degeneration, but it was first described in Japan in 1974 after finding asymptomatic fundus changes in heterozygous female carriers that are compatible with X chromosomal inactivation. Mutations in the disease-causing gene (*REP-1*) provide a clue to the diagnosis and pathophysiology of the disease.

Leber's hereditary optic neuropathy : The clinical expression is so variable among affected individuals and families that mild optic nerve disease of insidious onset should be differentiated from autosomal dominant optic atrophy. Molecular assessment of mitochondrial DNA leads to a definite diagnosis of the disease, but mitochondrial DNA mutations do not fully account for the clinical manifestation and phenotypic variability of the disease.

Norrie disease : This rare X-linked vitreoretinal dysplasia, characterized by congenital bilateral blindness, was documented in Japan some twenty years ago and the disease has been identified in four unrelated Japanese families. The disease, once diagnosed on the basis of elaborate clinical and familial studies, can now be defined by molecular assessment of the Norrie disease gene.

Congenital nystagmus : A four-generation family was described which presented with autosomal

dominantly inherited congenital nystagmus, peripheral corneal opacity, and foveal hypoplasia without any iris tissue malformation. The diagnosis of this family was established by detection of a missense mutation in the paired domain of the PAX 6 gene, hence conforming to a forme fruste of congenital aniridia.

Sorsby's fundus dystrophy : Two Japanese families with Sorsby's fundus dystrophy showed late-onset retinal dystrophy characterized by submacular hemorrhage and atrophy. Our patients presented with visual loss as late as 50 years of age or older due to macula-confined degenerative changes that were similar in all respects to exudative age-related macular degeneration and showed a novel mutation in the tissue inhibitor of the metalloproteinases-3 gene.

Age-related macular degeneration (ARMD) : We have studied whether there is any association of candidate polymorphic genes involving xenobiotic or antioxidant metabolism with susceptibility to ARMD. Preliminary results suggest that the genetic polymorphism of microsomal epoxide hydrolase is related to potential risk of ARMD. (J Jpn Ophthalmol Soc 103 : 851-870, 1999)

Key words : Genetic eye diseases, family study, disease-causing gene, genetic polymorphism, age-related macular degeneration

I 緒 言

眼科領域ですこぶる多い遺伝病の臨床的知識は、前世紀以来の先達の努力によって豊かに蓄積している。これらの資料を基盤として、分子遺伝学や分子生物学の技術や知識を活用した新しい研究が展開されようとしている。また、漠然と体質あるいは加齢がかかわるとみなされてきた疾患、例えば、内因性ぶどう膜炎、裂孔原性網膜剥離、加齢黄斑変性などありふれた疾患の成因にも遺伝的要因を無視することはできない。この場合、個々の症例をきめ細かに観察していくのが基本であることは過言を要しない。家族単位の臨床観察は、狭い意味の遺伝病の理解に特に有効である。医学研究の技術や知識がどれほど進んでも「家族歴」は基本的情報として大切であり、その視点から学んできたことをいくつかの疾病で例示してみたい。

II コロイデレミア

コロイデレミア(choroideremia)は、進行性の脈絡膜萎縮を主徴とする網膜色素変性に近縁のメンデル遺伝病である¹⁾。この疾病の研究史は、インスブルック大学初代眼科教授 Ludwig Mauthner²⁾の1871年発表の論文「Ein Fall von Chorioideremie」に始まる。やがて、網膜色素変性や脳回状網脈絡膜萎縮との類別が欧米各国で検討され、1950年代までに単一遺伝病としての位置が確定した。最近では、この網膜難病の原因遺伝子が明らかになって新たな研究が展開されようとしている。

1. コロイデレミアの臨床

著者は東京大学在職中の1973年春、それまで見たことも聞いたこともない患者に遭遇した。幼少からの夜盲に加えて緩慢に進行する視野異常を訴える18歳の男子高校生が、「網膜色素変性」という病名で紹介されてきたのである。病歴のみならず視野異常のパターンや網膜電図

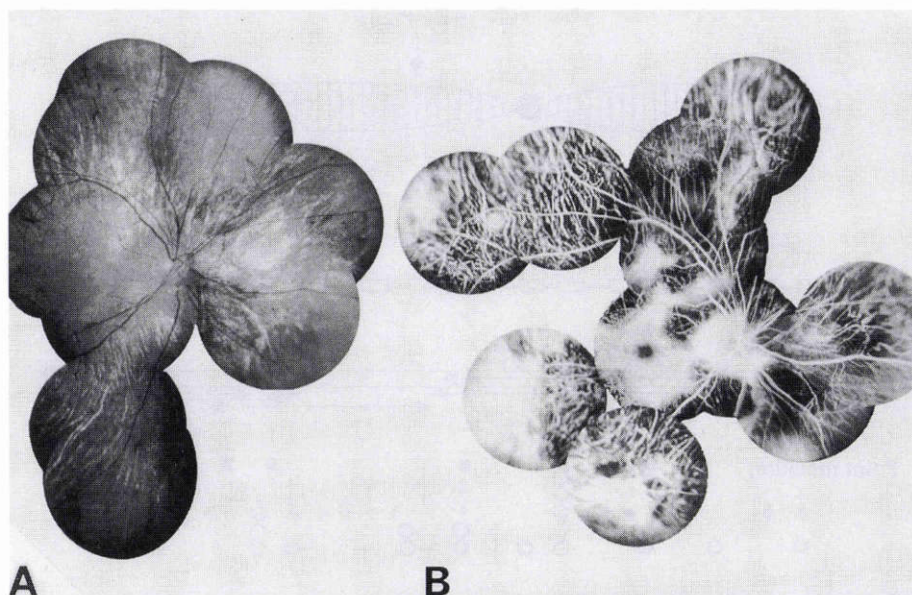


図1 コロイデレミアの眼底。
18歳男性。A：検眼鏡所見，B：蛍光眼底造影所見。

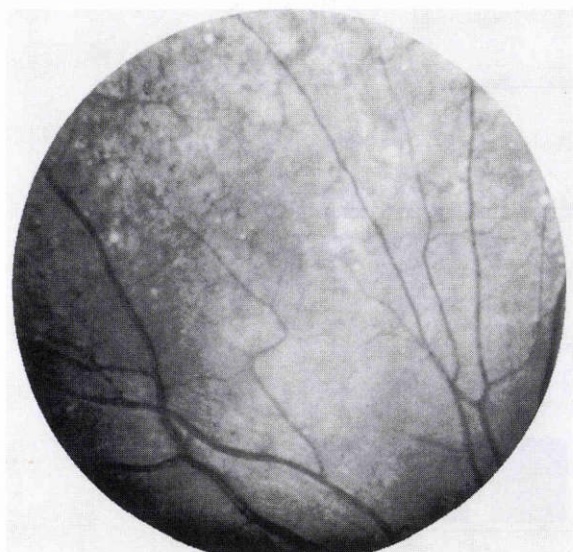


図2 コロイデレミアの保因者の眼底。
43歳女性(図1の症例の母親)。網膜色素上皮レベルで健常部と病変部とがモザイク状に混在する。

所見は網膜色素変性そのものであるが、ひと味ちがう検眼鏡所見と蛍光眼底造影所見とが印象的であった(図1)。念頭に浮かんだのは、留学した米国ミシガン大学で眼の遺伝病を専攻していた Falls 教授が「遺伝病が疑われるときは同伴した家族も診るべきだ」としきりにレジデントに教えていたことであった。そこで、付き添いの母親は症状はなかったが、眼底を覗くと赤道部から後極部まで色素の脱失と集積とがモザイクのように配列しているのを見出した(図2)。次いで家族のことを問うと、親類にも同じような症状の男性が何人かいる、との答えが返ってきた。Sorsby³⁾の「Ophthalmic Genetics」には、網膜色素

変性には X 染色体劣性遺伝によるものがあり、鑑別すべき疾患にコロイデレミアがあることが指摘されていた。Duke-Elder⁴⁾の「System of Ophthalmology」には、コロイデレミアは先天異常の分冊に記述されていた。発端者の家族は埼玉県に在住していたので、割に短時間でアプローチ可能なメンバーを調べることができた。保因者の眼底所見や家系における患者の出現パターンからコロイデレミアと診断したのであった。

新しい疾病に関心をもつと、同じような症例に間もなく出会うことがあると仄聞するが、著者のコロイデレミアの場合がそうであった。上記の家族に遭遇した翌年の春、コロイデレミアの典型的な眼底所見を示す 19 歳の男性が来院した。付き添いの母親を調べると、やはり保因者としての眼底病変が明らかであった。東京都、横浜市、三島市に散在する縁戚を調べていくと、この家系の患者出現パターンも X 染色体連鎖性遺伝病に一致した。これら 2 家系は我が国で最初に確認されたコロイデレミアと思われたので、いくらかの新しい知見を加えて 1974 年に本誌に論文発表したのであった⁵⁾。ところが、発表から 20 年が経過した 1995 年、日眼百周年記念事業のための「日本眼科学会雑誌論文総覧データベース」を渡邊郁緒教授(浜松医科大学)と共同で作成していた時、北村⁶⁾が昭和 13 年(1938 年)に論文「網膜剥離ヲ伴ヘル chorioideremie」を発表しているのを知って驚くとともに、文献検索は徹底すべきことを教えられたのであった。ただし、この論文は網膜剥離を併発した事例の 1 例報告であって、家系の観察は行われていない。

2. コロイデレミアの原因遺伝子

1980 年代に入ると、コロイデレミアの研究史に胎動が始まり、疾病の原因に関するブレークスルーが達成され

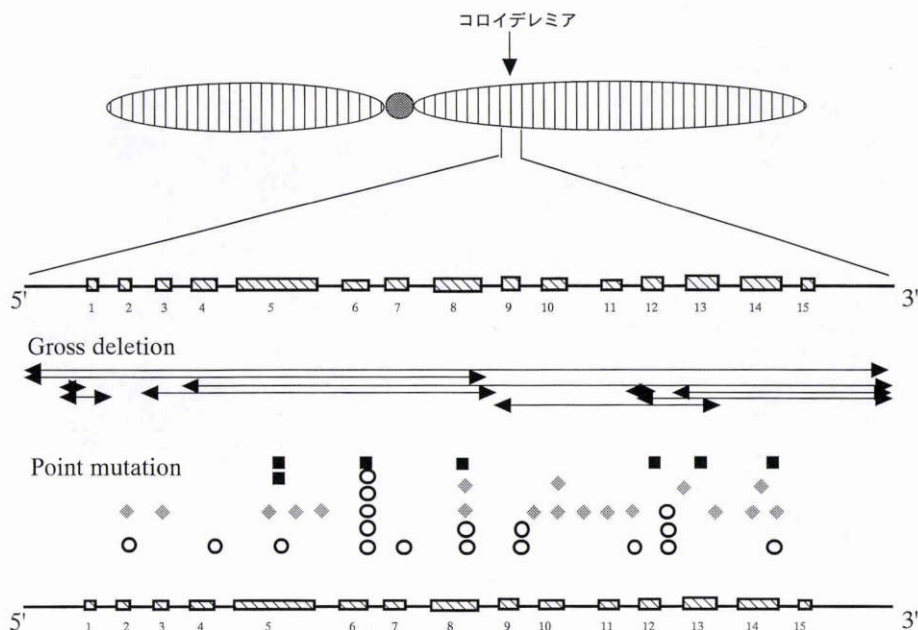


図3 コロイデレミアの原因遺伝子.

原因遺伝子 *REP-1* は X 染色体長腕 Xq 21 に局在し, 15 個のエクソンで構成される. 変異は大きな欠失 (gross deletion) と点変異 (point mutation) とに大別される. 文献¹⁰⁾ と文献¹¹⁾ を参照して作成.

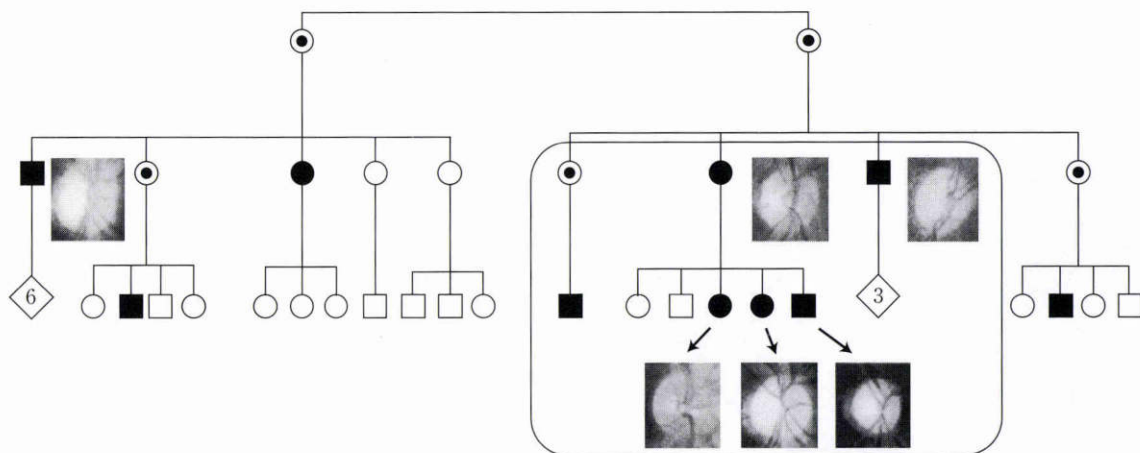


図4 レーベル視神経症.

枠で囲んだ部分の症例群は発症年齢が不明で比較的軽度の視機能低下を示した. 他の患者は急性発症で濃厚な中心暗点を示した. 黒印は発症者, 黒点印は保因者を示す.

た. すなわち, 1980 年代後半に欧州と米国の二つのグループによって分子遺伝学的検討がはじまり, 1990 年代初頭に原因遺伝子が同定された⁷⁾. 単離された遺伝子は X 染色体長腕 Xq 21 に局在し, 15 個のエクソンで構成されて 653 個のアミノ酸を指令する. mRNA は網膜と脈絡膜のみならず脳を含む諸臓器で発現する. この遺伝子が産生する蛋白質の機能は, 細胞内小胞輸送にかかわる低分子量 guanosine 5'-triphosphate (GTP) 結合蛋白質 Rab をプレニル化する Rab geranylgeranyl transferase と関連づけて検討が進み, この転移酵素の補助蛋白質 Rab escort protein-1 (*REP-1*) であることが判明した⁸⁾. 欧州, 北米および日本で検索が進められ, コロイデレミアに

おける遺伝子変異の実態が間もなく明らかになった⁹⁾. インターネット公開データベース The Human Gene Mutation Database Cardiff¹⁰⁾ には 1999 年 4 月現在, 欧米で 29 種類の変異が登録されている. 変異のタイプは多彩で, 当該遺伝子を含む大きな欠失, 染色体転座, 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. 我が国では, Fujiki ら¹¹⁾ が全国各地から多数の試料を集めて検討し, 同様に多彩な変異を見出している (図 3). いずれの変異も *REP-1* 蛋白質を産生しないか, 短縮した蛋白質しか産生しないと想定されるから, コロイデレミア遺伝子蛋白質の機能不全を来すにちがいない.

コロイデレミアの診断は、臨床像の分析と家系調査とに依存する従来の方法から、今や遺伝子レベルで患者のみならず保因者を確定する道が開けた。REP-1 の機能がさらに解析されて、分子病理学的成因を理解できるのも間近いであろう。

III レーベル視神経症

1. レーベル視神経症と優性遺伝性視神経症

レーベル視神経症 (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) は、Theodor Leber (1871 年) の記載以来、神経眼的に興味ある研究課題を提供してきた¹²⁾。遺伝病であることは早くから指摘されたが、古典的なメンデル遺伝病の概念で説明するには家系における患者出現パターンに謎が多かった。1930 年代に提唱された細胞質遺伝病モデル¹³⁾は、発表当時はミトコンドリア遺伝子は未知であり、LHON のようにユニークな遺伝様式を示す遺伝病は見当たらなかったことも手伝って仮説のまま留め置かれた。

著者が遺伝性視神経疾患に関心をもったきっかけは、1970 年代前半にレーベル病と常染色体優性遺伝性視神経萎縮という二つの疾病を相前後して経験したことであった。最初に出会った家系の数名の患者は、いずれも中等度の視力低下を訴えたが発症時期は明らかでなく、しかも視神経乳頭の病変は耳側がほんの僅かに退色する程度であった (図 4)。文献をひもとくと、常染色体優性遺伝性視神経萎縮 (infantile optic atrophy, autosomal dominant optic atrophy, ADOA) という別個の疾病があり、幼年期にいつとはなしに発症する、視力低下や視神経病変は軽度である、進行することもあるが生活に支障をもたらすほどではない、など特徴ある臨床像が指摘されていた¹⁴⁾。この家系は LHON ではなくて ADOA であること

なして第 10 回神経眼科学会 (赤穂市) で発表したのであるが、LHON を否定するのは尚早ではないかとの討論があった。そこで、調査をさらに進めると、遠い親戚に LHON の典型的な症例がいくつかみつかり、しかも家系中の患者の出現パターンは LHON と矛盾しないことが判明したので、3 年後の第 13 回日本神経眼科学会 (東京都) で診断を訂正するとともに LHON の臨床的多様性を指摘した¹⁵⁾。同じ頃に出会ったのが ADOA 家系である。ADOA は我が国ではそれまでに諫山¹⁶⁾、山中ら¹⁷⁾の報告をみるだけであったが、著者ら¹⁸⁾による 1975 年の発表に続いて 1990 年までに各地から 11 家系が報告^{19)~25)}された。報告症例を集めて LHON と ADOA との視力を比べると、LHON では 0.1 以下、ADOA では 0.1 以上が圧倒的に多いのであるが、視力低下の程度だけから両疾患を識別するのは困難であることを指摘しておきたい (図 5)。

著者が ADOA に格別の関心をもったのは、後天色覚異常に関する Koellner のルールに抵触して第 3 色覚異常を生じるのであるが、従前からその存在に疑義がもたれていた先天第 3 色覚異常は ADOA そのものであるとする仮説を Krill が 1970 年に提唱したことであった。そこで、さまざまな臨床の色覚検査を行うとともに、心理物理学的測定装置を試作して明所視感度・波長差識別閾値・等色関数・Stiles の π メガニズムなどを調べた。いろいろな側面で先天第 3 色覚異常に一致するが、赤緑系の異常が僅かながら加わることを確認したので Krill の仮説に異を唱えた¹⁸⁾。やがて、真の意味の先天第 3 色覚異常が存在することが確認された²⁶⁾、ADOA と先天第 3 色覚異常とは原因遺伝子が異なる相互に独立の疾患であることが最近になって確定した²⁷⁾²⁸⁾。

2. レーベル視神経症のミトコンドリア異常

1980 年代前半、ミトコンドリアの機能異常と疾病との

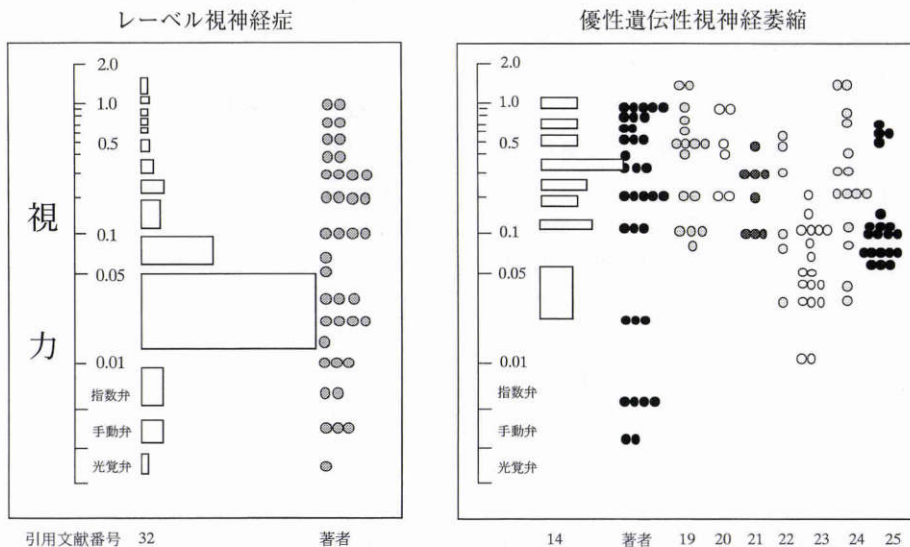


図 5 レーベル視神経症と常染色体優性遺伝性視神経萎縮の視力。文献報告資料を参照して作成。下段の番号は、引用文献の番号を示す。

関連性がわかってきたのを参照して、LHONの二人の患者から説明と同意を得て骨格筋を生検して検討した。呼吸鎖酵素の活性に異常はなかったが、Gomori-trichrome染色で筋鞘膜下にミトコンドリア病のマーカーとみなされる ragged red fiber が僅かながら存在するのを見出した。また、ミトコンドリアの微細構造の異常に加えて、nemaline rod, tubular aggregates などの病的所見があった²⁹⁾。さらに、Holter 心電図を記録すると心臓の調律異常が検出された³⁰⁾。すなわち、LHONは視神経病変を中核徴候とする系統疾患とみなすのが妥当であることを確認した。

3. レーベル視神経症の原因遺伝子

1980年代初頭、ミトコンドリア遺伝子(mitochondrial DNA, mtDNA)の全塩基配列が決定されてミトコンドリア病の研究に新しい道が開かれた。著者は1984年頃、母系遺伝を特徴とする LHONのミトコンドリア遺伝子検索を緊急の研究課題としたが、当時の我が国は臨床分子遺伝学の夜明け前であって共同研究者を見出せないまま手をこまねくばかりであった。数年後の1988年、米国のWallaceら³¹⁾のグループがミトコンドリア遺伝子変異を発見したのであった。この知見は直ちに追認され、LHONにおける mtDNA 変異の全貌がまもなく明らかになった。中枢神経や骨格筋を標的とするミトコンドリア病で検出される大きな欠失や転移RNAの変異とは対照的に、LHONではアミノ酸が一個だけ置換する点変異をみる。現在までに約20種類の点変異が報告されたが、LHONの発症に直結する primary mutation は、塩基番号3460番、11778番、14484番の点変異である³²⁾。この場合、これらの変異の相対頻度は、人種あるいは地域ごとに僅かながら異なるのが注目される。著者の研究室で調べた36家系では、1家系の3460番変異を除くと、すべて11778番変異であった。

4. レーベル視神経症の遺伝子診断

従前の診断基準では、非家族性発症の場合や非定型症例の場合には確定診断は困難であった。我が国の11778番変異をもつ78家系の集計によれば、28家系(35.9%)が孤発例である³²⁾。また、非定型事例でのLHONの確定あるいは除外に有用である³³⁾。

LHONは重い視覚障害を残すことが多いので、遺伝相談の対象になる。要望があれば、mtDNAを検索して確度の高い資料を提供することが可能になってきた。この場合、mtDNA変異は母系遺伝するのがルールであるが、近親婚があると見かけの上で複雑になることを念頭におくことが大切である(図6)。

LHONの遺伝子診断法の実際にふれると、我が国では11778番変異が圧倒的に多いから最初にこれを調べ、陰性の場合には他の変異を調べればよいであろう。mtDNAのコピー数はゲノムDNAのそれよりもはるかに多いから、末梢血の採取量は50~100µlもあれば十分である。

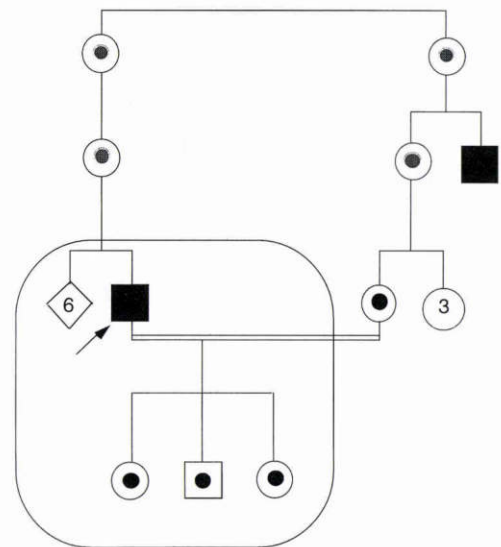


図6 レーベル視神経症と近親婚。

発端者(矢印)はミトコンドリア遺伝子検索で11778番塩基対に点変異を検出。その子供3名は無症状であるが、同一のミトコンドリア遺伝子変異を保因者として保有。母系遺伝に矛盾するようであるが、実際には父親と母親はふたいところ同士であり、子供の遺伝子変異は母親から伝搬している。しかも母方にレーベル視神経症の患者がある。

一方、毛髪を用いても十分に診断が可能である。最近の著者の体験を紹介すると、タイの医師から遺伝子診断の依頼を受けたので末梢血の送付を指示したところ、規制によって血液を入手することができなかった。それでも患者は確定診断を強く希望したので、頭髪の採取を提案した。紹介医師から送付されてきた20本ほどの毛髪から得た毛根細胞のDNAを検索すると、11778番の塩基変異を検出した。LHONと診断してよい旨を回答したのであった。反応系を工夫すれば一本の毛髪でも変異の検出は可能であるから、小児や高齢者などで採血が望ましくない場合には毛根細胞や頬粘膜細胞の検索を考えるのもよいであろう。

5. 残された課題

LHONの臨床研究は原因遺伝子の解明によって長足の進歩をみたが、いくつかの問題が残っている。同じmtDNA変異が原因であっても臨床徴候は個体ごとに、家系ごとにばらつくのはなぜであろうか。細胞質中のmtDNAはコピー数が圧倒的に多く、LHONでは野生型遺伝子と変異型遺伝子が共存するヘテロプラスミーの現象がみられる。しかも、ヘテロプラスミーの程度と表現度との間に関連性のあることをうかがわせる事例がある³⁴⁾(図7)。しかしながら、このようなヘテロプラスミーが末梢血DNAで検出される事例は多いとはいえない。標的組織の視神経におけるmtDNAのヘテロプラスミーの実態がどうなっているのか、興味ある研究課題ではあるが、今のところ調べる手立てはない。

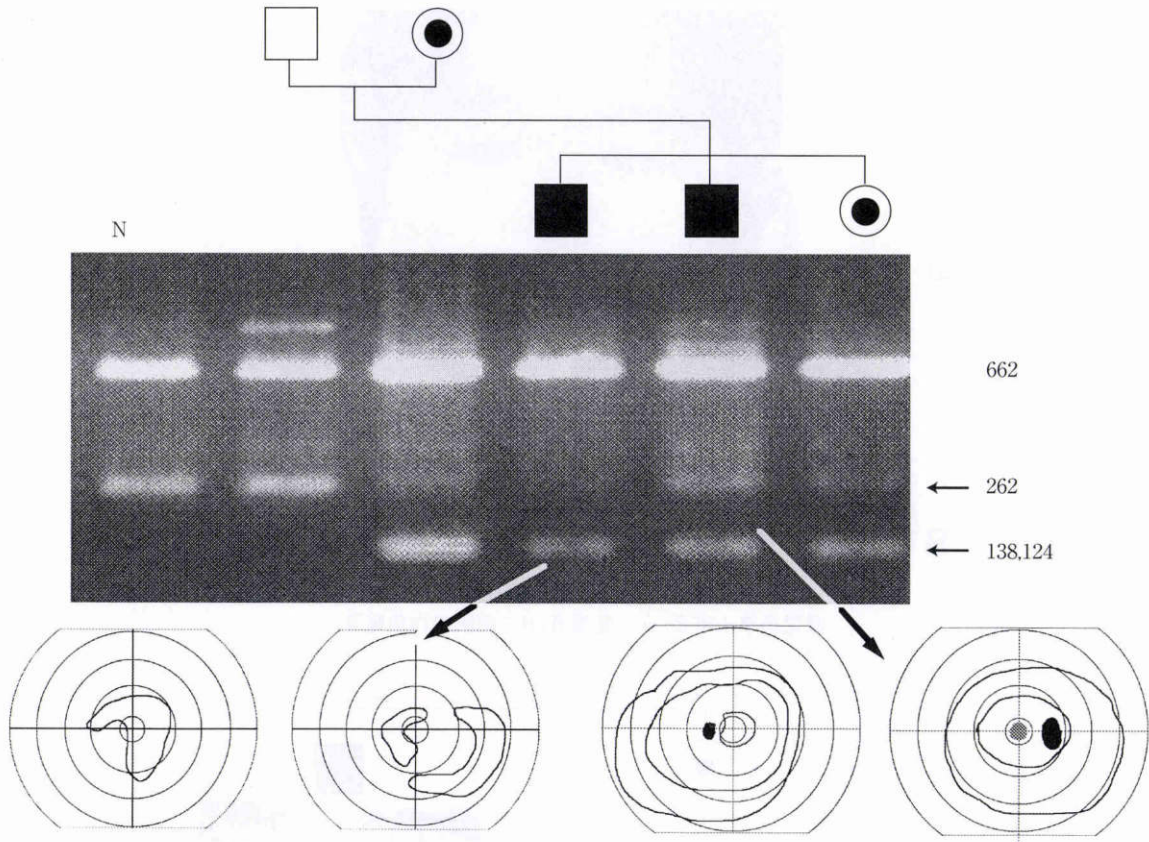


図7 レーベル視神経症におけるミトコンドリア遺伝子変異と臨床像。

兄弟2名が発症したレーベル病視神経症家系。ミトコンドリア遺伝子 11778 番塩基対に点変異を検出。兄の臨床像は重く、弟のそれは軽い。臨床像に対応して、兄は変異型遺伝子がホモプラスミックに、弟は変異型遺伝子と野生型遺伝子が共存したヘテロプラスミックに保有する。兄弟の妹と母親は保因者。詳細は文献³⁴⁾を参照。

mtDNA 変異は、LHON 発症の必要条件ではあるが十分条件ではない。ことに、変異遺伝子を子孫に伝えるだけの保因者にとどまる女性は少なくない。患者の性比が顕著なことから X 染色体に発症関連遺伝子があるにちがいない、という考えがあるが仮説の域を出ない。従前から、飲酒・喫煙・外傷などを契機として発症した症例が知られ、著者もいくつかの症例を経験してきたところである。そこで、薬物解毒、アルコール代謝、生体内酸化に重要な役割をもつ酵素蛋白質に着目して、その遺伝子多型と発症との関連性について検討してきた。しかし、今のところ、特に発症要因に関係するとみなされる遺伝子はみつかっていない。

IV ノリエ病

ノリエ病 (Norrie disease) は、網膜硝子体の重篤な発生異常を主徴とする X 染色体連鎖性遺伝病である。1927 年にデンマークの Norrie が記載し、1960 年代に同じくデンマークの Warburg³⁵⁾ が臨床資料を克明に検討して疾病概念を確立した。男児が罹患して、出生直後から両眼の白色瞳孔を示す。未分化の網膜は剝離して、検眼鏡的には硝子体腔に増殖性血管を含む帯黄白色の集塊として検出される。10 歳前後には角膜変性と水晶体混濁を併発し、

やがて眼球瘻になる。青壮年期から難聴や知能低下を併発することがある³⁶⁾。

1. ノリエ病の臨床

著者は 1978 年 1 月、東京大学から鹿児島大学に転任して診療を始めて日が浅いころ、両眼性白色瞳孔を主徴とする生後 2 か月目の男児に出会った。母親は妊娠中に異常なく、満期安産で出生時体重は 2,540 g であった。両眼が黄色く光るのを両親が気付いたのである。両眼にほぼ共通して次の所見をみた。浅前房・部分的虹彩後癒着・虹彩表層萎縮・虹彩外反・毛様突起延長に加えて、透明な水晶体の後方の前部硝子体腔に楕円形・境界不鮮明・黄白色の増殖性異常血管を含む集塊があった(図 8)。網膜電図は記録不能、コンピュータ断層画像は硝子体に充満する濃い陰影を示した。小児科的・神経学的に異常はなかった。両眼性第一次硝子体過形成遺残などを対象としつつ診断に難渋していると、母方の祖父が幼少から高度の視力障害をもつことを知らされた。ノリエ病の検討を迫られたため、鹿児島県北部の山村に住む発端者の母方叔父(60 歳男性)を訪問・調査した。知能・聴力などは健常であるが、生来光を感じたことはないと訴えた。両眼ともに角膜混濁・浅前房・瞳孔遮断・併発白内障が著しく、眼球瘻が進んでいた。その他の家族に同様の疾病は見

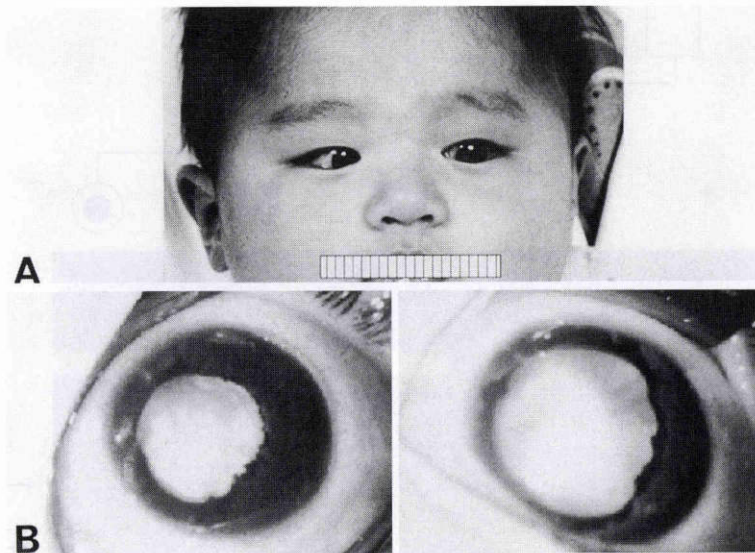


図8 ノリエ病の臨床像。
鹿兒島第1家系. A: 発端者. B: 両眼の白色瞳孔.

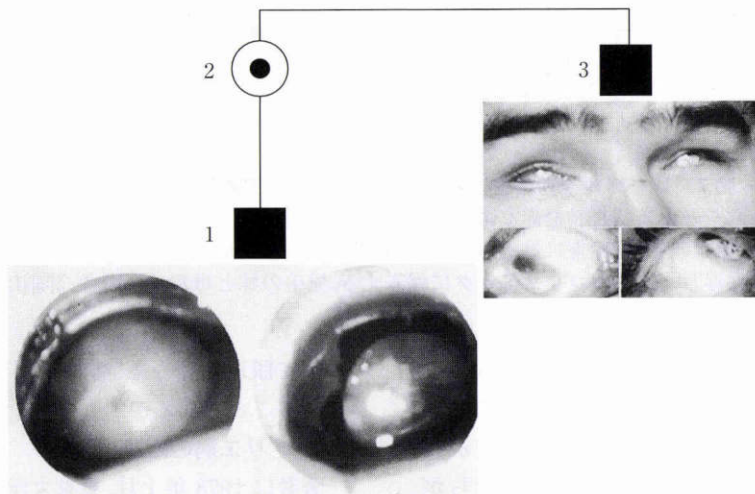


図9 ノリエ病の臨床像。
鹿兒島第2家系. 症例1: 発端者(生後4か月, 男児)の前眼部写真. 症例2: 保因者. 症例3: 発端者の母方叔父(32歳), 両眼の眼球瘻を示す.

当たらなかったが, X染色体連鎖性遺伝病に一致する患者出現パターンからノリエ病と臨床診断したのである. この家系に遭遇してから約1年が経過した1979年2月には, 第2家系を経験した. 発端者は生後3か月の男児で両眼の白色瞳孔を主訴として来院した. 診察すると第1家系の罹患男児に類似する異常があった. 加えて, 母方の叔父にも先天性の高度視覚異常があることからノリエ病と診断した. 以上の2家系は, いずれも鹿兒島県に先祖をもつ家系で, 少なくとも最近の数世代では近親関係はなかった.

第1家系と第2家系をまとめて1980年に Japanese Journal of Ophthalmology に発表した論文³⁷⁾は, 日本を含むアジア地域におけるノリエ病の最初の記述であった. 発端者はじめ複数の患者を10年以上にわたって観察

した結果, 視力は乳幼児期にほとんどが失うこと, 青壮年期には角膜や水晶体は次第に混濁すること, やがて眼球瘻に陥ることを確認した. この間, 第1家系の発端者の親から遺伝相談を受けたので再発危険率について説明したところ, 二度の人工流産のあとに出生した男児は発症した. また, 1990年になって, 第2家系の発端者の母方叔母の男児が生後4か月目に来院, ノリエ病としての典型的な臨床像を示した. この時, 32歳になる母方叔父を診察した(図9). また, この症例は20歳頃から感音性難聴を来していることも判明した. これらを新しい症例として追加³⁸⁾報告した.

日本での最初の報告から10年以上を経た1993年に千葉県から1家系が報告³⁹⁾され, さらに最近では東京都で1家系がみつまっている. したがって, 我が国で確認され

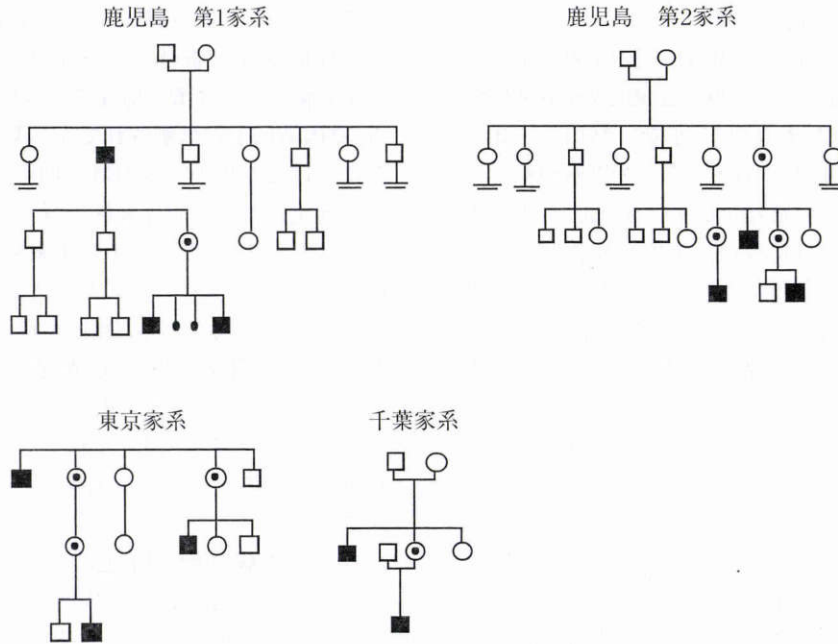


図 10 日本におけるノリエ病.

臨床像と家族歴に加えて Norrie 病遺伝子の変異を同定して診断. 東京家系は早川むつ子氏(順天堂大学), 千葉家系は黒田紀子氏(千葉県こども病院)から紹介された.

□: 健康男性 ○: 健康女性 ■: 罹患者男性 ●: 保因女性 ⊥: 子孫なし ↓: 流産(死産)

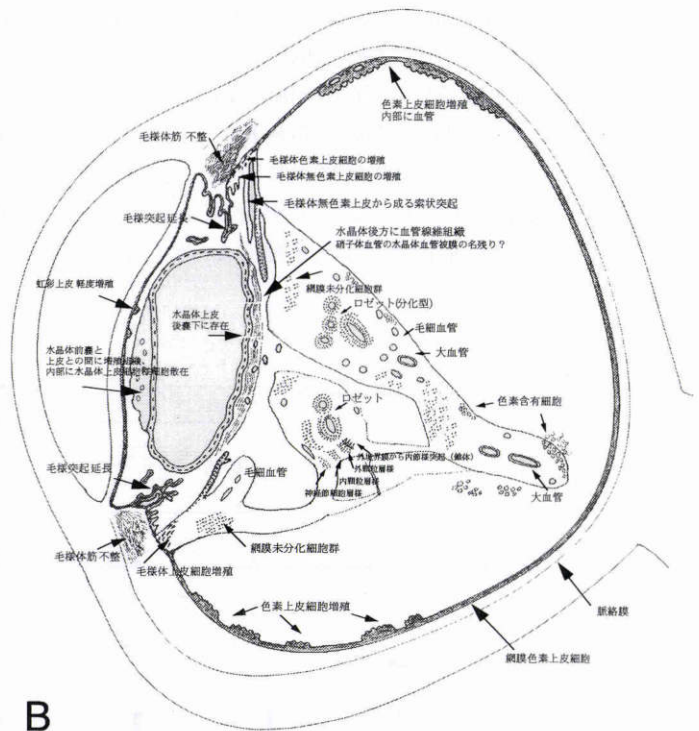
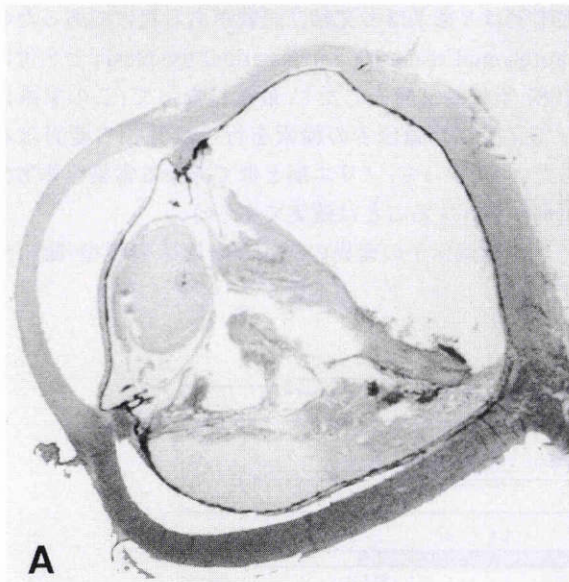


図 11 ノリエ病の眼球標本.

常染色体と X 染色体の相互転座によるノリエ病の女児. 生後 9 日目に小児科から紹介, まもなく死亡. A: 剖見時にえた眼球の所見. B: 模式図(鮫島宗文講師作成).

たノリエ病は 4 家系ということになる(図 10). 孤発例は確認されていないが, これはノリエ病が疑われても確定診断は困難であることを物語っている. 今や遺伝子診断

が可能になったので, 全国各地に散在するであろう家族例や孤発例が確認されてくるにちがいない.

2. ノリエ病の原因遺伝子

著者は1982年、ノリエ病の原因遺伝子の染色体座位を類推するのに極めて効果的な症例に遭遇した。小児科から紹介された生後9日目の女児で、小顎・高口蓋・耳介の下方付着などの外表奇形に加えて全身の緊張が低下して脆弱であった。両眼とも先天盲とみなされた。右眼の眼底は透見できるが、視神経は蒼白で網膜の発育は不良であった。左眼の硝子体腔は増殖血管を伴う黄白色の集塊で満たされ、眼底は透見できなかった。染色体を調べると、X染色体短腕の一部と10番染色体短腕の一部とが相互転座した稀な異常が検出された。患児は間もなく死亡したが、剖検時に得た眼球を検索すると水晶体囊発生異常・第一次硝子体過形成遺残・毛様突起延長・網膜異形成(神経節細胞層欠如、視細胞層欠如、ロゼット形成、色素上皮重層化)など網膜やぶどう膜の顕著な発生分化異常を示した(図11)。臨床像と病理組織学的所見はノリエ病に一致したが、女児であることからノリエ病類似症例という標題で1986年に論文発表した⁴⁰⁾。転座染色体と健常染色体をもつ女児にノリエ病が発生したのは、最近までの基礎的研究の知識を活用すると、異常染色体が選択的に活性化したためとみなすことができる。この症例は、ノリエ病の原因遺伝子がX染色体の短腕(Xp11)に局在することを証拠づける重要な症例であった。なお、常染色体とX染色体との相互転座によるノリエ病女児の第2例目は、1998年になってオランダから報告⁴¹⁾された。

ノリエ病の原因遺伝子は、一部の症例にみられる染色体欠失部位やマーカーDNAとの連鎖解析によってXp11.4に局在することが1980年代後半に確定した。そして、1992年にBergerのグループ⁴²⁾がポジショナルクローニング法によって原因遺伝子を単離した。サイズは

約27キロベースと比較的小型の遺伝子で、3個のエクソンで構成され、2番目と3番目のエクソンが読み取られて133個のアミノ酸で構成される分泌性蛋白質を産生する。原因遺伝子が単離されてから数年以内にノリエ病患者における変異の実態がほぼ明らかにされた⁴³⁾。現在までに同定された変異は多種多様で、エクソンを含む領域の大きな欠失、エクソン中の1個もしくは数個の塩基置換(ミスセンス変異・ナンセンス変異)、スプライシング部位変異に大別される(図12)。我が国の4家系では、エクソン2の開始コドン変異(鹿児島第1家系、第2家系)⁴⁴⁾、エクソン3のミスセンス変異(東京家系)⁴⁵⁾、遺伝子重複(千葉家系)が同定されている。同一の変異を示した鹿児島県の2家系は、創始者効果を想定することが可能である。

3. ノリエ病の遺伝子診断

ノリエ病は、臨床像と家族歴とを総合して診断されてきたが、遺伝子検索によって孤発例でも診断を確定あるいは除外することができるようになった。両眼性第一次硝子体過形成遺残、家族性滲出性硝子体網膜症などと臨床診断される症例についてノリエ病遺伝子を検索する意義がある(表1)。著者は1980年代前半、ノリエ病に類似の臨床像を示す家族に遭遇した。染色体異常はなく、しかも男児と女児の同胞に発症していることに注目した。同様の事例は3家系ほど文献に記載があるだけだったので、autosomal recessive vitreoretinal dysplasiaと名付けて1981年に論文発表した⁴⁶⁾。最近になって、この家系についてノリエ病遺伝子の検索を行ったところ変異はなかった。したがって、ノリエ病と似て非なる常染色体劣性遺伝病が存在することは確実であろう。

ノリエ病遺伝子の変異のタイプと臨床表現型(臨床症

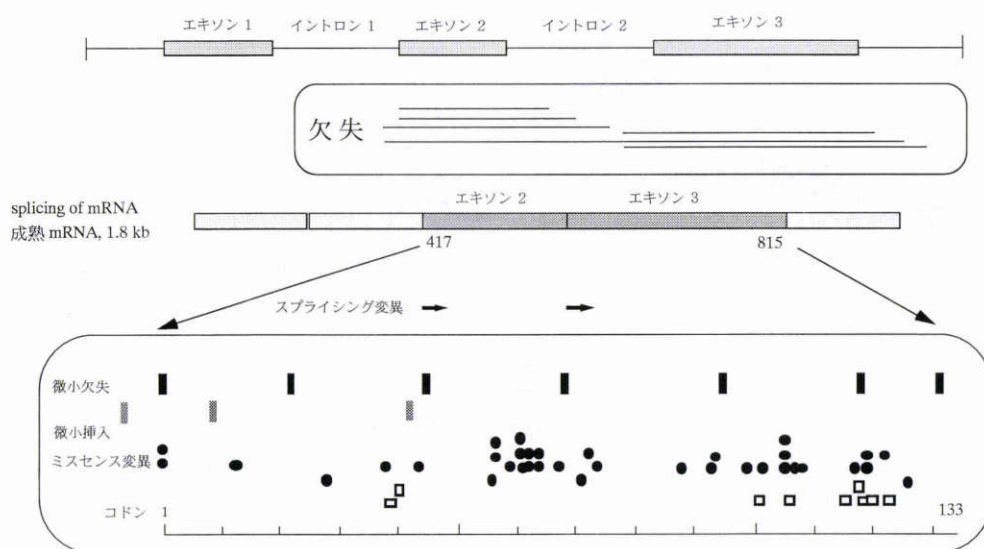


図12 ノリエ病遺伝子の変異。

遺伝子変異は大きな欠失と点変異とに大別される。ミスセンス変異の中の□記号は家族性滲出性硝子体網膜症の病像を示した症例。文献⁴³⁾を参照して作成。

表 1 ノリエ病遺伝子の検索

No.	症例	性	臨床診断	家族歴	ノリエ病遺伝子変異
1	KY	男児	両第一次硝子体過形成遺残	常染色体劣性遺伝	-
2	HK	男児	ノリエ病	X 染色体連鎖性遺伝	+
3	HM	男児	ノリエ病	X 染色体連鎖性遺伝	+
4	KY	男児	ノリエ病	X 染色体連鎖性遺伝	+
5	TY	男児	両第一次硝子体過形成遺残	散発発症	-
6	HS	男児	ノリエ病	X 染色体連鎖性遺伝	+
7	MM	男児	家族性滲出性硝子体網膜症	同胞(兄)罹患	-
8	TA	男児	両硝子体網膜形成不全	散発発症	-
9	MA	男児	両硝子体網膜形成不全	散発発症	-
10	MY	男児	両硝子体網膜形成不全	散発発症	-
11	SM	男児	両硝子体網膜形成不全	散発発症	-
12	TK	男児	両第一次硝子体過形成遺残	四肢に奇形あり	-
13	SS	男児	家族性滲出性硝子体網膜症	散発発症	-
14	KA	男児	家族性滲出性硝子体網膜症	同胞(双生児)罹患	-
15	RS	男児	両第一次硝子体過形成遺残	散発発症	-
16	ST	男児	両第一次硝子体過形成遺残	散発発症	-

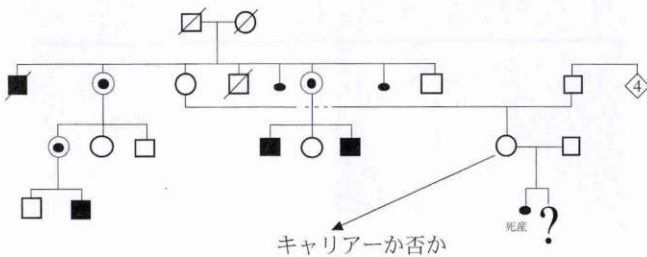


図 13 ノリエ病の遺伝相談事例。

ノリエ病東京家系における遺伝相談の問題。

状)との間に関連性があるかどうかは面白い問題であるが、今のところ明確な相関は見出されていない。ただし、エクソンを含む隣接遺伝子領域にまたがる欠失の場合には、知能低下・難聴などを随伴する傾向がある。また、家族性滲出性硝子体網膜症あるいは両眼性第一次硝子体過形成遺残¹⁷⁾でノリエ病遺伝子に変異を示すことがある(図 12)。

4. ノリエ病の遺伝相談

ノリエ病では遺伝相談が問題になる。この場合、遺伝子診断によって確度の高い資料を提供することが可能になったのは大きな前進である。著者の最近の経験を例示する(図 13)。クライアント(女性)の家系には患者が多発している。自身と夫は健康であるが、第 1 子は死産であった。相談事項は次子の再発危険率である。家系図情報から推定すると、クライアントの母親が保因者であると仮定すると彼女自身が保因者である確率は 50% であり、男児であれば 25% の確率で再発し、女児であれば 25% の確率で保因者になる(クライアントの母親が保因者でなければ、クライアント自身も保因者ではなく子供における再発リスクはゼロである)。遺伝子診断の要望があったので、表 2 の説明書によって末梢血を調べると、クライアントは野生型遺伝子と変異型遺伝子とを保有する保因者であることが確定した。ゆえに、男児であれば再発危険率は 50% であること、女児であれば 50% のリスクで保因者に

表 2 ノリエ病の保因者診断についての説明文書

貴女(クライアント)が依頼する遺伝子検査は、ノリエ病の保因者であるか、正常であるかを判別するための検査です。クライアントを含む家系についての遺伝子検査の結果を説明して、参考にさせていただくことを目的とします。

疾病の性質と遺伝形式

ノリエ病は遺伝子異常を持った男児だけに発病します。この場合、眼球が正常に発育せず、乳幼児期に失明し、やがて眼球は小さく萎縮してしまいます。今のところ治療法はありません。女児の場合は、遺伝子異常を受け継いでも保因者になり発病することはありません。保因者から生まれる男児は、50% の確率で遺伝子異常を受け継いで発病します。保因者でなければこのようなことはありません。

遺伝子(保因者)診断

ノリエ病の保因者であるかどうかは通常の臨床検査では判定できませんが、ノリエ病と関連する特定の遺伝子を調べると保因者であるかどうかを判定することが多くの場合に可能です。しかも、貴女の家系では遺伝子異常が既に特定にされていますので、保因者であるかどうかを区別することができます。検査に先だって、具体的な資料を供覧して、遺伝子検査の方法および結果の解釈について説明します。

拒否権

遺伝子検査結果の告知を拒否することができます。また、検査の途中で中止を申し出ることもできます。

守秘義務

遺伝子診断で得られた個人情報は、厳格に秘密が守られます。遺伝子診断の結果は、クライアントだけに、検査を担当した者が口頭で伝えます。

なるという情報を提供して、その判断をクライアントに委ねたのである。

5. 残された課題

ノリエ病遺伝子は胎生期の網膜と脳に発現する。システイン残基に富むC末端領域はムチン、von Willebrand 因子、transforming growth factor β などと共通する配列を示すことから神経発生過程で一種の成長因子として機能すると思われる⁴⁸⁾。ジーンターゲットマウスでの興味ある知見は、主として神経節細胞やミュラー細胞の発生が阻害され、先天網膜分離症に類似した病像を示すことである。したがって、ノリエ病の最も顕著な異常所見である網膜外層の発生異常は二次的病変であると考えられる⁴⁹⁾。

ノリエ病は胎生中期に障害が発生し、出生時には病像が完成しているので治療法の開発は期待できない。しかし、遺伝子レベルでの情報を得て遺伝相談に応じることは可能であるし、出生前診断の道も開かれている。受精卵を含む胎生初期における発生予防のための方策が研究課題になるかどうかは即断できない。

V 先天眼球振盪

先天眼球振盪(先天眼振)には、特発性先天眼振と症候性先天眼振とがある。特発性先天眼振は、視力発達の不良やface turnを随伴し、常染色体優性遺伝病またはX染色体連鎖性遺伝病として家族性に現われることが少ない⁵⁰⁾。症候性先天眼振は、先天白内障、眼白子、先天全色盲、先天無虹彩など眼部先天異常に随伴したり、さまざまな遺伝症候群の部分徴候としてみられる。

1. 先天眼振と原因遺伝子

著者は1991年、先天眼振を主訴として来院した生後4か月の女児を経験した。生後1か月以内に眼の揺れがひどいのに両親が気付いて鹿児島県児童総合相談センターを受診し、著者に紹介されたものである。診察すると水平性眼振が顕著であった。定期的に患児(発端者)を観察していくと、眼振に加えてface turnが目立つようになった。3~5歳頃には、左方向へのface turnがあり、律動様の水平性眼振は左方視で著しく右方視で静止域を示した。顕著なface turnの矯正を両親が希望するので、5歳時(1996年)にAnderson手術を施行したところ期待した効果を見た。中等度の遠視(+3.0D)があり、矯正視力は右眼0.2、左眼0.3、両眼開放下で0.4であった。角膜の中心部は透明であるが、周辺部の表層が淡く混濁しパンヌス様血管が多数侵入していた。角膜のサイズ(水平径)は両眼とも8.5mmで、眼軸長は20.0mmであった。瞳孔は正円形で対光反応は迅速であり、虹彩・前房隅角・水晶体・硝子体に異常はなかった。眼底の後極部から周辺部は健常であるが、黄斑部では中心窩を同定するのが困難で、網膜血管の分枝パターンも異常であることから黄斑低形成とみなした(図14)。一方、発端者の母親は25

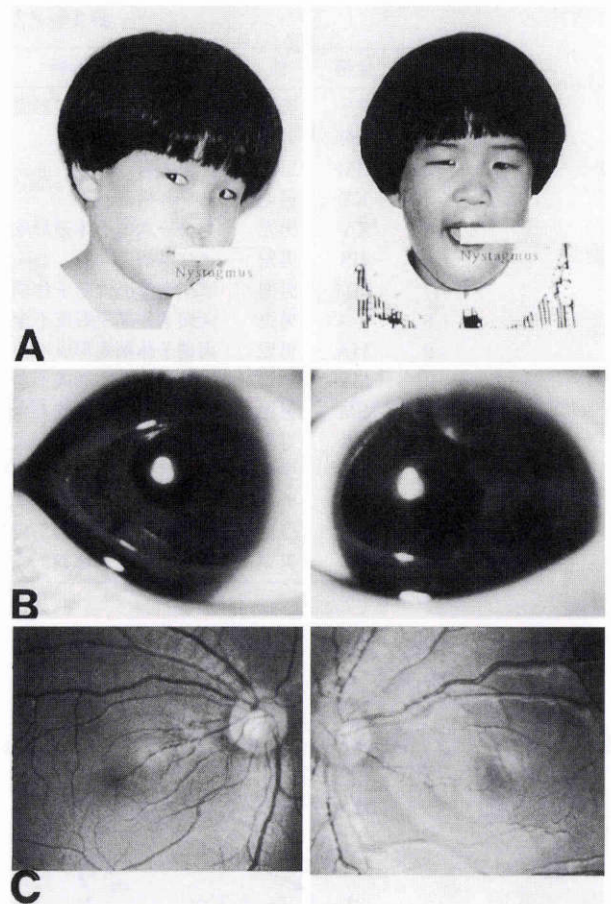


図14 先天眼振を主徴とする常染色体優性遺伝病家系の発端者。

乳児期から水平性眼球振盪を示した女児。A:5歳時に先天眼振に伴うface turnを矯正すべく行われたAnderson手術の術前後の顔部所見。B:瞳孔は正円で虹彩に異常はない。写真では識別できないが角膜輪部にはパンヌス様血管侵入を伴う表在性の混濁がある。C:両眼底に黄斑低形成がある。

歳時の診察で、幼児期からの水平眼振とface turnに加えて、軽度小角膜・角膜周辺部のパンヌス様血管を伴う表層混濁・黄斑低形成を示した。しかし、虹彩、前房隅角、水晶体に奇形はなかった。

顕著なface turnを伴う先天眼振を示したことから、ありふれた特発性先天眼振を考えたのであるが、角膜の軽度異常、黄斑低形成など先天異常を併有することから症候性先天眼振を否定できなかった。その間に家族歴を聴取すると、幼児期からの眼振と低視力を示す親類が何人もいることを知ったので、大学院生・田畑賀章(現在、鹿児島市中山眼科)に依頼して調査した。主として鹿児島県内に散在する親類を1995年から足掛け3年かけて少しずつ訪問して、家系資料を得ることができた。家系における患者の出現パターンは、常染色体優性遺伝病に一致した(図15)。罹患者は上記の発端者とその母親に類似する臨床像、すなわち幼児期から(おそらく乳児期から)持続する水平性眼振、0.2~0.6の視力、角膜周辺部表層の

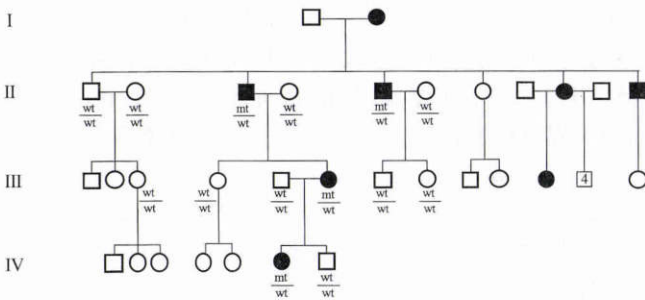


図 15 PAX6 遺伝子のミスセンス変異を示した家系。先天眼振・角膜周辺部混濁・黄斑低形成を 4 世代にわたって累代発現した家系。患者(黒印)は PAX6 遺伝子にミスセンス変異(P118R)を示した。mt：変異型遺伝子，wt：野生型遺伝子。

パ Nusantara 様血管と淡い混濁，黄斑低形成を示した。しかし，いずれの症例も瞳孔は正円で，虹彩の発生異常を示す症例は皆無であった。

先天眼振と黄斑低形成を主徴とする遺伝病には，眼白子，先天無虹彩，先天全色盲などがあるが，これら疾病のホールマークとなる徴候を欠いており診断を確定することはできなかつた。そこで，家族の協力によって集めた末梢血を試料として，原因遺伝子の染色体座位の同定を企画した。先天眼振の原因遺伝子に関する文献を調査すると，Johns Hopkins 大学の Maumenee のグループが 1996 年，大きな先天眼振家系について連鎖地図を検討して原因遺伝子は 6 番染色体短腕に局在する，と報告⁵¹⁾しているのが判明した。そこで，まず 6 番染色体短腕のサテライト DNA を用いて連鎖解析を試みたのであるが，疾病との連鎖を示す所見は得られなかつた。Maumenee らが特

発性先天眼振を調べているのに対して，著者のそれが症候性先天眼振であるとすれば了解できる結果であった。次に，その他の染色体を検討していくと，驚いたことに，11 番染色体短腕のマーカー DNA と弱く連鎖することが判明した。文献を調べていくと，この染色体領域には先天無虹彩の原因遺伝子 PAX6 が局在することが 1992 年に同定されていた⁵²⁾⁵³⁾。この場合，PAX6 遺伝子変異をもつ症例の大部分は無虹彩を示すが，例外的に黄斑低形成を主徴とする症例が Azuma ら⁵⁴⁾によって報告されていることに着目した。大学院生・園田祥三が PAX6 遺伝子を検索した結果はきわめて明白で，いずれの患者もエクソン 6 の 715 番塩基が C→G 置換し，コドン 118 のプロリンがアルギニンに置換するミスセンス変異型遺伝子をヘテロ接合遺伝子型で保有していることが判明した。一方，家系中の健常者および 70 例の健康対照者は野生型遺伝子のみを示した。すなわち，先天眼振を主徴とする眼部先天異常症候群の原因は，PAX6 遺伝子の変異であることが確定したのである。

2. PAX6 遺伝子変異と眼徴候

PAX 遺伝子スーパーファミリーは，体制の構築や臓器・組織の発生分化に参与する。メンバーの一つである PAX6 は，特に神経外胚葉，神経堤細胞，小脳の発生に参与し，眼の発生過程では眼杯，神経網膜，水晶体，角膜上皮で遺伝子が発現する。二つの DNA 結合領域 (paired domain, homeobox domain) を含む 13 個のエクソンから構成され，アミノ酸 422 個の蛋白質を産生する⁵⁵⁾。そして，マウスの *Small eye* の原因遺伝子が PAX6 であるという発見から間もなく，1992 年に Glaser ら⁵²⁾，Jordan ら⁵³⁾ がヒトの先天無虹彩の原因遺伝子が PAX6 であること

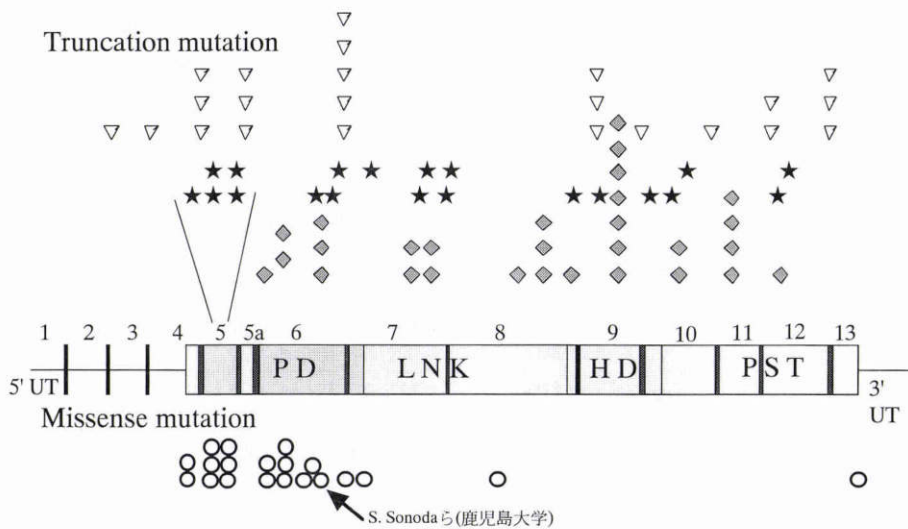


図 16 PAX6 遺伝子変異。

文献⁵⁶⁾およびインターネット公開データベース PAX6 Mutation Database (http://www.hgu.ac.uk/Softdata/PAX6, 1999 年 4 月)を参照して作成。5' UT=5' untranslated domain; PD=paired domain; LNK=link domain; HD=homeobox domain; PST=proline serine threonine rich domain; 3' UT=3' untranslated domain。

を明らかにした。これまでに多数の追認報告が蓄積している⁵⁶⁾。インターネット公開データベース PAX 6 Mutation Database (http://www.hgu.mrc.ac.uk/Softdata/PAX6)を検索すると、1999年4月時点で149種類の変異が登録されている。変異は遺伝子の広い範囲に検出されているが、DNA結合領域で頻度が高い。大多数はナンセンス変異、フレームシフト、スプライシング部位変異などによる翻訳停止をもたらすものである。ミスセンス変異の頻度は比較的少なく、現在までに15個ほど登録されているに過ぎない。著者の家系の変異は新たに加わったミスセンス変異である(図16)。

先天無虹彩(congenital aniridia)という病名は臨床像を適切に表現するとはいい難く、その病変が虹彩に限局することなく、角膜・前房隅角・毛様体・水晶体・黄斑部などに広く原発性病変を来すpanocular developmental disorderである⁵⁷⁾。また、常染色体優性遺伝病の通則に準じて、表現型(臨床像)は家系内および家系間でかなりばらつく。例えば、主要徴候である虹彩異常は重度から軽度まで幅が広く、虹彩表層の部分的萎縮やピンホール様欠損といった軽症の場合は見過ごされることがある。著者の家系は、発端者の乳児期からの先天眼振とface turnがあまりにも顕著で、しかも瞳孔や虹彩が健常に発達していたので、特発性先天眼振を考えたのである。4~5歳までの経過観察中に角膜輪部のパンヌス様血管侵入を伴う上皮性混濁、黄斑低形成、さらには小角膜などを確認したのであるが、このように虹彩そのものは健常であったので先天無虹彩と診断するのは至難であった。PAX6遺伝子の変異を同定してはじめて、先天無虹彩の異型(variant)もしくは軽症型(forme fruste)として理解することが可能になったのである。

PAX6遺伝子変異の多くは、短縮した蛋白質を産生すると想定される。さまざまなタイプの変異がみられるが、無虹彩を中核徴候とする表現型はほぼ一様である。Haploinsufficiencyの機序によってPAX6蛋白質の発現量

が不足するために虹彩その他の組織の発生が円滑にすまないのであろう。しかしながら、虹彩異常はないか、あってもごく軽度で、胎生環、角膜上皮混濁、Peters anomaly、黄斑低形成などを主徴とすることがある^{54)58)~61)}。このような症例のほとんどは、ミスセンス変異であることに注目したい。ただし、ミスセンス変異が常に異型あるいは軽症型と表現される臨床像を示すとは限らないから、臨床像が完成するにはPAX6以外のさまざまな要因も寄与すると思われる(表3)。

PAX6は眼のみならず神経管、前脳、鼻部の発生に関与するが、その変異による臨床徴候は眼に限られ、中枢神経系に奇形が発生しないのはなぜであろうか。網膜の発生異常が黄斑部に限られるのはなぜであろうか。特筆すべきは、著者の家系の先天眼振は特発性眼振に類似し、しかも乳幼児期から発生したことである(発端者では生後1か月以内に発生したことを確認した)。先天無虹彩に眼振が随伴することはよく知られているのであるが⁵⁷⁾、その発症時期や眼振の特徴を詳しく記載した報告はほとんどない。著者の家系症例の眼振は、黄斑低形成ひいては視力発達不良を成因として続発したのではなくて、原発性に発生したものとみなしてよいであろう。PAX6遺伝子は小脳を含む中枢神経系の発生にも関与するから⁵²⁾、その変異によって眼球運動の制御機構が円滑に発生しないのかも知れない。

VI Sorsby's fundus dystrophy

Sorsby's fundus dystrophy (SFD)は、Sorsbyら⁶²⁾が1949年、晩発性に黄斑部の浮腫・出血・滲出に加えて網脈絡膜が広く萎縮する疾病を「A fundus dystrophy with unusual features」というタイトルで論文発表した常染色体優性遺伝病である。英国はじめ欧州諸国および北米大陸から約20家系の報告がある。臨床像を要約すると、発症年齢は30~40代が多く、急性または慢性進行性に視力低下をもたらす、黄斑部に軟性ドルーゼン・浮腫・出血

表3 PAX6 遺伝子の変異と臨床徴候

PAX6 ドメイン	コドン	アミノ酸 置換	眼徴候	報告者
PD	18	Gly-Trp	先天白内障、虹彩低形成、 黄斑低形成、発端者の母： Peters 奇形	Wolf ら ⁵⁶⁾
PD	26	Arg-Gly	虹彩低形成、後部胎生環、 Peters 奇形	Hanson ら ⁶⁰⁾
PD	87	Ile-Arga	無虹彩 外表奇形(小頭、大きな耳、 小さな鼻)	Tang ら ⁶¹⁾
PD	118	Pro-Arg	虹彩正常、小角膜、角膜混濁、 黄斑低形成、先天眼振	著者
PD	128	Arg-Cys	虹彩正常、黄斑低形成、 先天眼振	Azuma ら ⁵⁴⁾
LNK	208	Arg-Trp	無虹彩	Hanson ら ⁵⁶⁾
PST	422	Gln-Arg	後部胎生環、角膜上皮血管侵入、 虹彩外反	Azuma ら ⁵⁸⁾

PD : paired domain, LNK : linker segment, PST : proline-serine-threonine rich region

・滲出・萎縮など加齢黄斑変性に類似の病変を示す、やがて網脈絡膜の萎縮病変が赤道部から周辺部まで広がり、高齢になると高度の視覚障害を来す⁶³⁾。

1. 鹿児島県の SFD

著者は 1985 年 6 月、「妙な黄斑部変性」を示す 57 歳の男性に出会った。患者(発端者)は「3 週くらい前から、夜間消灯後ふと目をあけると障子に黒い丸いものが目の中心に現れて消えていく、同じ頃から新聞などを読むとき灰色がかかったゴミのようなものが動いて見える」という訴えで来院した。視力は右眼 0.04(矯正不能)、左眼 0.6(1.2 X + 1.5 D)、透光体に異常なし。右眼眼底：黄斑部には中心窩を囲むように 3 乳頭径大の範囲で比較的境界鮮明の瘢痕萎縮があり、病巣の一部に増殖性混濁と色素集積がある。左眼眼底：黄斑部の約 2 乳頭径大の範囲に軟性ドルーゼンが多発している。赤道部や周辺部には異常がない。この 6 年前、すなわち著者が鹿児島大学に赴任する 1 年前の 1977 年 1 月に、この患者(50 歳時)は変視と視力低下とを訴えて受診していた。当時の視力は右眼 0.2(矯正不能)、左眼 1.5(矯正不能)、右眼眼底の黄斑部に軽度の浮腫と数個の滲出病巣があり、「中心性網膜炎」と診断されていた。すなわち、上記の著者の診察所見は発症から 6 年後のものであるが、黄斑部網膜下の増殖組織や多発した軟性ドルーゼンがあることから中心性網膜炎ではなく、老人性円板状黄斑変性症とみなすのが妥当であると考えた。また、発端者の母親が 1983 年(当時 84 歳)に受診していた。「65 歳頃から視力が低下し始め、20 年近く加療を受けてきたが視力は徐々に低下した。66 歳時には“黄斑部萎縮による視力低下、視力右眼 0.02、左眼 0.02”という診断書によって第 1 種身体障害者の認定を受けている」と訴えて受診したものである。視力は右眼 0.02(0.04 X + 0.5 D)、左眼 0.02(矯正不能)、前眼部に異常なく、水晶体に軽度の混濁はあるが眼底はよく透見できる。右眼では黄斑部の網膜が萎縮し脈絡膜が透けて見え、病巣の周囲には黄色～黄白色の点状病変がある。左眼では黄斑部は萎縮し、病巣の辺縁には黒色素が集積している。やはり加齢黄斑変性(当時の病名は老人性円板状黄斑部変性症)と診断したのであるが、老人性円板状黄斑変性としては珍しい家族性発症であることに強いインパクトを受けたのであった。

くだんの親子に発生した疾病は、ジストロフィであれば常染色体優性遺伝病が考えられた。発症年齢がきわだって遅いことから、壮年以後に顕著になる常染色体優性遺伝性の黄斑ジストロフィとして、家族性ドルーゼン、輪紋状脈絡膜硬化症(areolar choroidal sclerosis)、Sorsby's fundus dystrophy(SFD)などを検討してみた。家族性ドルーゼンや輪紋状脈絡膜硬化症は経験していたが、この親子の眼底所見はそれらに典型的ではなく、むしろ SFD ではないかと考えたのである。しかし、我が国で話題になることはなかったし、欧米でも Sorsby らの発表以後は

数家系の報告があるだけであった。診断を留保して経過を見守ることにした。発端者の母親は老衰のために 95 歳で亡くなったが、最後まで歩行などの日常生活に困難を訴えることはなかった。発端者を 15 年ほど診ていくと、黄斑部には新たな軟性ドルーゼンや滲出病巣が出現するとともに、きわめて緩慢に萎縮病変が進行していった。1997 年(70 歳時)の所見は、視力右眼 0.04(矯正不能)、左眼 0.06(0.2 X + 1.5 D)。右眼の眼底では黄斑部には萎縮病巣が強く、左眼では黄斑部の萎縮病巣に加えて網膜下浮腫と若干の瘢痕病巣がある。網膜血管や視神経乳頭には異常はなく、赤道部から周辺部の眼底にも異常はない。かなり濃厚な中心暗点があるが、周辺視野は正常である。歩行などの日常生活に問題はない。この間に、発端者の子 3 名を診察する機会があった。いずれも自覚症状はなく、2 名は眼底も正常であったが、38 歳になる長男の眼底には黄斑部に軟性ドルーゼンが多発するのが確認された。このことから、3 世代にわたって累代発現した黄斑ジストロフィを主徴とする常染色体優性遺伝病であることが確定した。この家系の診断として SFD を考えていた 1994 年、Weber ら⁶⁴⁾の原因遺伝子発見のニュースに接した。この家系について直ちに SFD 遺伝子を調べてみると、変異のあることを検出し、SFD としての診断を確定することができたのであった。

丁度その頃、鹿児島県の大隅半島から同じような患者が受診した。家族歴の調査はいろいろな事情によって十分にはできなかったが、同胞 10 名中に 4 名の患者が確認された(図 17)。この家系についても SFD 遺伝子の検索を行ったところ明らかな変異を検出した。鹿児島で確認された 2 家系は日本ばかりかアジア地区からの SFD の最初の報告として、原因遺伝子の新規変異の所見を加えて論文発表した⁶⁵⁾⁶⁶⁾。

2. SFD の原因遺伝子

Weber ら⁶⁴⁾は 1994 年、SFD と tissue inhibitor of metalloproteinases-3(TIMP 3)の遺伝子変異が強く関連することを発見した。TIMP 3 遺伝子は、22 番染色体長腕に局在し、5 個のエクソンで構成される小型の遺伝子である。直接的な産物はアミノ酸 197 個で構成されるペプチドであるが、翻訳後修飾によって 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 TIMP 3 が完成する。TIMP 3 は網膜で発現し、細胞外マトリックスの蛋白分解酵素メタロプロテアーゼの活性を制御する。TIMP 3 遺伝子には、メタロプロテアーゼの活性阻害部位と活性制御部位との二つのドメインがあり、65 個のアミノ酸をコードする第 5 エクソンは活性制御部位として機能する。TIMP 3 蛋白質の高次構造を維持するために、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。

SFD 原因遺伝子の単離から数年の間に患者における変異の実態が明らかになった。欧米の家系では、第 5 エク

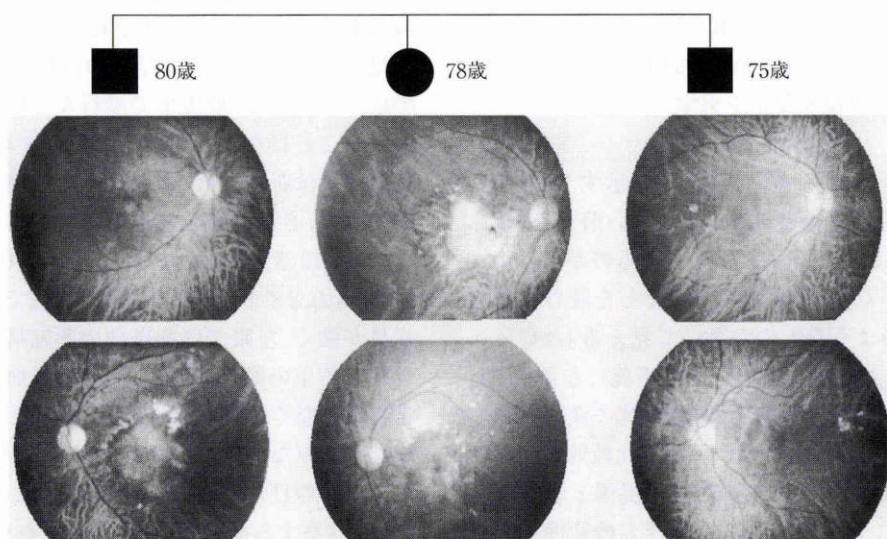


図 17 Sorsby's fundus dystrophy.

鹿児島第 2 家系. 同胞 10 名中 4 名が発症. 図は 3 名の眼底写真. 年齢は撮影時のもの.

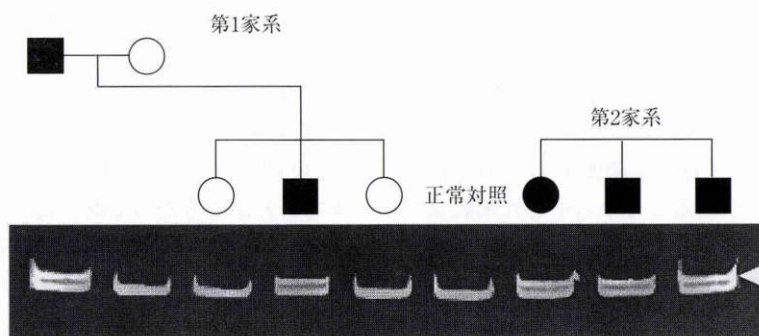


図 18 Sorsby's fundus dystrophy における TIMP3 遺伝子変異.

鹿児島第 1 家系および第 2 家系における TIMP3 遺伝子の検索. 患者では野生型 DNA 断片と変異型 DNA 断片(矢印)とを検出.

ソンに 5 種類の変異 (Ser 156 Cys, Gly 166 Cys, Gly 167 Cys, Tyr 168 Cys, Ser 181 Cys) が同定されている. いずれもシステイン残基に置換されるミスセンス変異であり, TIMP3 蛋白の高次構造の変化をもたらすと想定される⁶³⁾. 日本の 2 家系では, 第 5 エクソン直前のスプライス受容部位に 1 塩基挿入変異 (CAG→CAAG) が検出された (図 18). この変異の家族集積性を検討すると, 常染色体優性遺伝に一致するパターンが確認された. TIMP3 遺伝子のスプライス部位の変異は, 今のところ鹿児島でだけ同定されている. 鹿児島の 2 家系は少なくとも過去数世代は近親関係がないとのことであるが, 変異遺伝子が同一であることから創始者効果を示すことが考えられる.

3. SFD と加齢性黄斑変性

SFD の眼底病変が多かれ少なかれ加齢性黄斑変性に類似すること, 壮年以後に症状が明らかになることから, TIMP3 は加齢性黄斑変性の候補遺伝子であるかも知れない. この場合, 欧米から報告された SFD を詳しくみていくと, 黄斑部病変の性状は加齢性黄斑変性に類似す

るのであるが, 発症年齢が 30~40 代であることに加えて, 赤道部から周辺部まで広くジストロフィが進行して晩年には歩行なども困難になる. すなわち, fundus dystrophy という病名どおりの臨床像は, 加齢黄斑変性とはかなり様相が異なる⁶³⁾. 一方, 鹿児島島の 2 家系は, あらゆる側面で加齢黄斑変性に酷似している. すなわち, 発症年齢をみると 50 代以上である (図 19), 滲出性のジストロフィ病変は晩年まで黄斑部に限局するのが際立っている, 周辺視野は温存されるので晩年まで独立歩行などの行動に難渋することはない.

VII 加齢黄斑変性と遺伝子多型

TIMP3 遺伝子の変異が加齢黄斑変性の原因になっているかどうかは興味ある課題である. 著者はこれまでに, 70 例の非家族性加齢黄斑変性 (主として滲出型病型) について TIMP3 遺伝子を検討してきた. 今のところ変異を示す症例は皆無であるから, 候補遺伝子の可能性は却下してよいであろう. この状況は, スターガルト病の原因遺伝子 ATP-binding cassette transporter gene の加齢黄

斑変性との関係と軌を一つにする⁶⁷⁾。

加齢黄斑変性は、高齢化した先進諸国においては患者

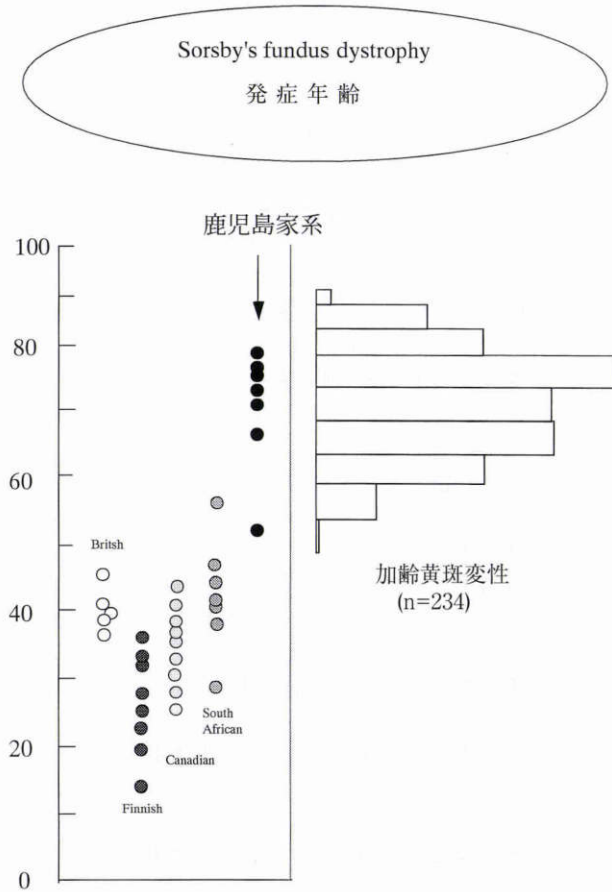


図 19 Sorsby's fundus dystrophy の発症年齢。

世界各国からの報告症例の発症年齢を整理. British: Hoskin et al: Br J Ophthalmol 65: 850—865, 1981; Finnish: Forsius et al: Am J Ophthalmol 94: 634—649, 1982; Canadian: Hamilton WK et al: Ophthalmology 96: 1755—1762, 1989; South African: Peters AL et al: Retina 15: 480—485, 1995; 鹿児島家系: 文献⁶³⁾. 加齢黄斑変性 234 例の発症年齢は自験例。

が増加していくであろう。この疾病は、加齢とともに蓄積される外因と個体のもつ内因とが複雑に絡みあって成立するとみてよいであろう。生体酸化毒性をもつ光線や喫煙に代表される有害物質がリスク因子として想定されているが、同じような生活環境や生活習慣にあっても特定の個体だけに発生することは、この疾病の成因探究を解く鍵であろう。したがって、遺伝要因すなわち遺伝的罹病性(疾病感受性, disease susceptibility)は大切な研究課題である。そこで著者らは、外来性化学物質や薬物の代謝解毒酵素、活性酸素に対する生体防御に与る酵素などを取り上げて、その遺伝子の多型(ポリモルフィズム)と加齢黄斑変性との関連性を検討している(表 4)。遺伝子型や遺伝子頻度について、加齢黄斑変性のグループと対照グループとの間で比較してみると、今のところ、microsomal epoxy hydrolase の多型が疾病感受性遺伝子として関係することを示す資料を得ている。具体的な成果を取りまとめて、適当な機会に論文発表する予定であるが、加齢黄斑変性の遺伝的要因を遺伝子多型の視点から検討することは意味のある研究であるにちがいない。

VIII 結 語

新しい世紀には、さまざまな疾病に対する細胞レベル・分子レベルの研究が花開いて、臨床研究のゴールが達成されていくにちがいない。狭義の遺伝病のみならず、これまで体質であるとか加齢であるとか雲をつかむようなレベルに終始してきた、ありふれた疾病の成因にもブレークスルーが起こるであろう。この場合、個体レベルのみならず家族単位の臨床観察というマクロの視点からの作業は、臨床研究の出発点としての重要性を失うことはないであろう。

特別講演の機会を与えていただいた日本眼科学会評議員各位に感謝します。長年にわたって御指導・御鞭撻いただいた萩原朗先生、鹿野信一先生、戸塚清先生、三島濟一先生、Mathew Alpern 先生に御礼申し上げます。研究資料の収集の

表 4 薬物・毒物代謝酵素、活性酸素消去酵素、脂質調整蛋白の遺伝子多型

酵素	機能	アレル
CYP1A1	detoxification of aryl hydrocarbons	exon 7, Ile/Val 3'-flanking, T/C
GSTM1	detoxification of polycyclic aromatic hydrocarbon	+ / -
GSTT1	detoxification of polycyclic aromatic hydrocarbon	+ / -
SOD2	metabolism of superoxide radicals, antioxidant	signal sequence, GCT(Val)/GTT(Ala)
EPHX1	activation and detoxification of exogenous chemicals	exon 3, Tyr/His(slow) exon 4, His/Arg(fast)
ecNOS	nitric oxide synthesis	27-bp repeat, a (4x27)/b(5x27)
ApoE	lipid homeostasis	E2/E3/E4

CYP1A1=Cytochrome P-450, 1A1, GSTM1=Glutathion S transferase, mu, GSTT1=Glutathion S transferase, theta, SOD2=Mn-superoxide dismutase, EPHX1=microsomal epoxide hydrase, ecNOS = endothelial cell nitric synthase, ApoE = apolipoprotein E.

ために協力いただいた患者と家族の皆様はもとよりのこと、格別の御支援をいただいた次の先生方に御礼申し上げます(順不同、敬称・所属略)。久保田伸枝、藤木慶子、早川むつ子、堀田喜裕、箕田健生、谷野 洸、三宅養三、黒田紀子、中村 誠、小沢哲磨。

また、文部省科学研究費(No. 00448331, 61480367, 63480396, 03454417, 06454499, 09470383)および厚生省特定疾患調査研究費の補助によって研究を継続することができたことも特記しておきたい。

文 献

- 1) 大庭紀雄, 伊佐敷 靖: コロイデレミアの臨床と遺伝. 日眼会誌 103: 773—781, 1999.
- 2) Mauthner L: Ein Fall von Chorioideremie. Berichte des naturwissenschaftlich-medizinischen Vereins in Innsbruck 2: 191—197, 1871.
- 3) Sorsby A: Choroideremia. Ophthalmic Genetics. Butterworth, London, 1973.
- 4) Duke-Elder S: Choroideremia. System of Ophthalmology Vol III, 619—623. Henry Kimpton, London, 1971.
- 5) 大庭紀雄: Choroideremiaの研究. 日眼会誌 78: 116—147, 1974.
- 6) 北村榮一郎: 網膜剥離ヲ伴ヘル Chorioideremie. 日眼会誌 42: 1930—1939, 1938.
- 7) Cremers FPM, van de Pol TJR, van Kerkhoff EPM, Wieringa B, Ropers H-H: Cloning of a gene that is rearranged in patients with choroideremia. Nature 347: 674—677, 1990.
- 8) Andres DA, Seabra MC, Brown MS, Armstrong SA, Smeland TE, Cremers FPM, et al: cDNA cloning of component A of Rab geranylgeranyl transferase and demonstration of its role as a Rab escort protein. Cell 73: 1093—1099, 1993.
- 9) 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.
- 10) The Human Gene Mutation Database Cardiff: Choroideremia. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>. April 15, 1999.
- 11) Fujiki K, Hotta Y, Hayakawa M, Saito A, Mashima Y, Mori M, Yoshii M, et al: REP-1 gene mutations in Japanese patients with choroideremia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 237: 735—740, 1999.
- 12) 井街 讓: レーベル氏病. 日眼会誌 77: 1658—1684, 1973.
- 13) Imai Y, Moriwaki D: A probable cause of cytoplasmic inheritance in man. A critique of Leber's disease. J Genet 33: 163—167, 1936.
- 14) Kjer P: Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance. Vinken PJ, Bruyn GW Eds. Handbook of Clinical Neurology, 13: Neuroretinal Degenerations 111—123. North-Holland Co, Amsterdam, 1972.
- 15) 大庭紀雄, 谷野 洸, 伊沢保穂, 吉田 研: レーベル氏病(遺伝性視神経萎縮)の家系観察. 眼臨 70: 250—252, 1976.
- 16) 諫山博之: 一種ノ遺伝性視神経萎縮ニ就テ. 日眼会誌 38: 141, 1954.
- 17) 山中弘光, 黒住 格, 井街 讓: Infantile optic atrophyについて. 日眼会誌 77: 595—599, 1973.
- 18) 大庭紀雄, 今村 満, 谷野 洸: 先天性第三色覚異常は優性型視神経萎縮と同一疾患か. 第三色覚異常の研究 2. 日眼会誌 79: 1213—1224, 1975.
- 19) 小口芳久: 優性遺伝型視神経萎縮の一家系について. 日眼会誌 81: 400—404, 1977.
- 20) 若倉雅登, 福田敏雅, 松本充子, 清水敬一郎: 優性遺伝性若年性視神経萎縮症の新2家系について. 臨眼 32: 1213—1217, 1978.
- 21) 矢ヶ崎克哉, 三宅養三, 市川 宏, 市川一夫: 優性遺伝性若年性視神経萎縮の網膜電図. 眼臨 79: 1162—1167, 1985.
- 22) 中塚和夫, 田村充弘, 後藤正雄, 麻生明子: 優性遺伝性若年性視神経萎縮の一家系. 臨眼 40: 909—914, 1986.
- 23) 加藤英理, 村山耕一郎, 安達恵美子: 優性遺伝性若年性視神経萎縮の一家系. 臨眼 43: 990—991, 1989.
- 24) 吉田晃敏, 太田勲男, 奈良諭一, 福井康夫: 優性遺伝性若年性視神経萎縮の一家系. 臨眼 43: 435—440, 1989.
- 25) 中塚和夫, 今泉雅資, 蔭山 誠, 古嶋正俊: 優性遺伝性若年性視神経萎縮の一家系. 続報. 眼紀 41: 183—189, 1990.
- 26) Miyake Y, Yagasaki K, Ichikawa H: Differential diagnosis of congenital tritanopia and dominantly inherited juvenile optic atrophy. Arch Ophthalmol 103: 1496—1501, 1985.
- 27) Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T: Dominant optic atrophy (OPA 1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. Hum Mol Genet 3: 977—980, 1994.
- 28) Weitz CT, Miyake Y, Shinzato K, Montag E, Zrenner E, Went LN, et al: Human tritanopia associated with two amino acid substitution in the blue-sensitive opsin. Hum Genet 50: 498—507, 1992.
- 29) Uemura A, Osame M, Nakagawa M, Nakahara K, Sameshima M, Ohba N: Leber's hereditary optic neuropathy: Mitochondrial and biochemical studies on muscle biopsies. Br J Ophthalmol 71: 531—536, 1987.
- 30) 伊佐敷 靖, 中川正法, 山田博久, 宮田昌明: ミトコンドリア異常症にみられる眼科的徴候と遺伝子異常. 日眼会誌 98: 3—12, 1994.
- 31) Wallace DC, Singh G, Lott MT: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary

- optic neuropathy. *Science* 242:1427—1430, 1988.
- 32) 堀田喜裕, 藤木慶子, 早川むつ子, 中島 章, 金井淳, 真島行彦, 他: ミトコンドリア遺伝子の 11778 番塩基対変異をもつ日本人の検討. *日眼会誌* 99: 715—720, 1995.
 - 33) 伊佐敷 靖, 宇都美幸, 大庭紀雄, 中川正法: レーベル病の遺伝子診断事例: 非定型的臨床像を示した症例および孤発症例における Wallace mutation の検出. *あたらしい眼科* 8: 1827—1834, 1991.
 - 34) Isashiki Y, Nakagawa M: Clinical correlation of mitochondrial DNA heteroplasmy and Leber's hereditary optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 35: 259—267, 1991.
 - 35) Warburg M: Norrie's disease: A new hereditary bilateral pseudotumour of the retina. *Acta Ophthalmol* 39: 757—775, 1961.
 - 36) 大庭紀雄, 伊佐敷 靖: Norrie 病に関する最近の知見. *日眼会誌* 100: 101—110, 1996.
 - 37) Fujita S, Fujiwara N, Ohba N: Norrie's disease: Report of cases in two Japanese families. *Jpn J Ophthalmol* 24: 22—28, 1980.
 - 38) 土居範仁, 鶴木一彦, 大庭紀雄: ノリエ病の新しい症例. *眼臨* 85: 1165—1167, 1991.
 - 39) 黒田紀子, 磯辺真理子, 渡邊 梯, 石切山 敏, 堀江弘, 木村 毅: Norrie 病の 1 例. *臨眼* 47: 1110—1111, 1993.
 - 40) 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.
 - 41) Meire FM, Lafaut BA, Speleman F, Hanssens M: Isolated Norrie disease in a female caused by a balanced translocation t(X, 6). *Ophthalmic Genet* 19: 203—207, 1998.
 - 42) Berger W, Meindl A, van de Pol TJR, Cremers FPM, Ropers H-H, Doerner C, et al: Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. *Nature Genet* 1: 199—203, 1992.
 - 43) Schuback DE, Chen ZY, Craig IW, Breakfield XO, Sim KB: Mutations in the Norrie disease gene. *Hum Mutat* 5: 285—291, 1995.
 - 44) 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.
 - 45) Isashiki Y, Ohba N, Yanagita T, Hokita N, Hotta Y, Hayakawa M, et al: Mutation in the Norrie disease gene: A new mutation in a Japanese family. *Br J Ophthalmol* 79: 703—708, 1995.
 - 46) Ohba N, Watanabe S, Fujita S: Primary vitreoretinal dysplasia transmitted as an autosomal recessive disorder. *Br J Ophthalmol* 65: 631—635, 1981.
 - 47) Chen Z-Y, Battinelli EM, Fielder A, Bunday S, Sims K, Breakfield XO, et al: A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nature Genet* 5: 180—183, 1993.
 - 48) 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.
 - 49) Berger W, van de Pol TJR, Baechner D: An animal model for Norrie disease (ND): Gene targeting of the mouse ND gene. *Hum Mol Genet* 5: 51—59, 1996.
 - 50) Duke-Elder S: Congenital nystagmus. In: Duke-Elder S (Ed): *System of Ophthalmology Vol VI (Ocular Motility and Strabismus)*, 998—1001, 1973, Henry Kimpton, London.
 - 51) Kerrison JB, Arnold VJ, Barmada MM, Koenekeop RK, Schmeckpeper BJ, Maumenee IH: A gene for autosomal dominant congenital nystagmus localized to 6p12. *Genomics* 33: 523—526, 1996.
 - 52) Glaser T, Walton DS, Maas RL: Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX 6 gene. *Nature Genet* 2: 232—239, 1992.
 - 53) Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, Hodgson S, Prosser J, Seawright A, et al: The human PAX 6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genet* 1: 328—332, 1992.
 - 54) Azuma N, Nishina S, Yanagisawa H, Okuyama T, Yamada M: PAX 6 missense mutation in isolated foveal hypoplasia. *Nature Genet* 13: 141—142, 1996.
 - 55) Callaerts P, Holder G, Gehring WJ: PAX-6 in development and evolution. *Annu Rev Neurosci* 20: 483—532, 1997.
 - 56) Hanson IM, Seawright A, Hardman K, Hodgson S, Zaletayev D, Fekete M, et al: Pax 6 mutations in aniridia. *Hum Mol Genet* 2: 915—920, 1993.
 - 57) Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L: Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol* 28: 621—642, 1984.
 - 58) Azuma N, Yamada M: Missense mutation at the C terminus of the PAX 6 gene in ocular anterior segment anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 828—830, 1998.
 - 59) Mirayans F, Pearce WG, MacDonald IM, Walter MA: Mutation of the PAX 6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet* 57: 539—548, 1995.
 - 60) Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, Brown A, Taylor D, Adams RJ, et al: Mutations at the PAX 6 locus are found in heterogenous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nature Genet* 6: 168—173, 1994.

- 61) **Tang HK, Chao LY, Saunders GF** : Functional analysis of paired box missense mutation in the PAX 6 gene. *Hum Mol Genet* 6 : 381—386, 1997.
- 62) **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.
- 63) **伊佐敷 靖, 大庭紀雄** : Sorsby's fundus dystrophy. *日眼会誌* 103 : 3—11, 1999.
- 64) **Weber BHF, Vogt G, Pruett RC, Stöhr H, Felbor U** : Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteases-3 (TIMP 3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy. *Nature Genet* 8 : 352—356, 1994.
- 65) **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* 103 : 179—182, 1998.
- 66) **Isashiki Y, Tabata Y, Kamimura K, Ohba N** : Sorsby's fundus dystrophy in two Japanese families. *Jpn J Ophthalmol*, in press, 1999.
- 67) **Dryja TP, Biggs CE, Berson EL, Rosenfeld PJ, Abitbol M, Klaver CCW, et al** : ABCR gene and age-related macular degeneration. *Science* 279 : 1107, 1998.