
 総 説

TGFBI 変異に関連する常染色体優性遺伝角膜ジストロフィ

真島 行彦, 山田 昌和, 小口 芳久

慶應義塾大学医学部眼科学教室

要 約

背景: 常染色体優性遺伝を示す代表的な 4 つの角膜実質ジストロフィは transforming growth factor beta-induced (TGFBI) 遺伝子という共通の遺伝子の異常により生じることが明らかになった。TGFBI 遺伝子産物はケラトエピテリンと呼ばれている。今回、日本人における角膜ジストロフィの TGFBI 遺伝子変異を明らかにし、その沈着物質を組織学的および生化学的に検討した。

方法: 臨床的に顆粒状角膜ジストロフィ、格子状角膜ジストロフィ、Avellino 角膜ジストロフィ、Reis-Bücklers 角膜ジストロフィ患者の TGFBI 遺伝子変異を polymerase chain reaction 法および直接塩基配列決定法により決定した。角膜移植時に得られた組織を用いて、角膜沈着物質の組織化学染色(マッソン・トリクローム染色、コンゴレッド染色)、抗ケラトエピテリン抗体による免疫組織化学染色および抽出蛋白の一次元および二次元電気泳動のウエスタンブロット法で解析した。これまでに報告された TGFBI 遺伝子変異に関連する論文をまとめた。

結果: TGFBI 遺伝子変異に関連した角膜ジストロフィは、遺伝子変異型と臨床表現型の関係は明確であった。本邦では角膜ジストロフィの中では、Avellino 角

膜ジストロフィ(遺伝子変異型は R 124 H)が最も頻度が高く、この疾患は本邦ではこれまで顆粒状角膜ジストロフィと呼ばれていた。これまでに Reis-Bücklers 角膜ジストロフィと呼ばれていた疾患は、実際には Thiel-Behnke 角膜ジストロフィ(遺伝子変異型は R 555 Q)と混同されていた。本来の Reis-Bücklers 角膜ジストロフィは R 124 L 変異をもち、表在型の顆粒状角膜ジストロフィに相当する。角膜沈着物質は免疫組織化学染色により TGFBI 遺伝子産物であることが確認され、ウエスタンブロット法で、各変異によりそれぞれ特異的な断片長の TGFBI 遺伝子産物が検出された。

結論: 各変異によりそれぞれに特徴的なケラトエピテリンのプロセッシングに影響を与え、角膜に変異産物が沈着するものと思われる。これまで角膜ジストロフィは、角膜所見、病理組織学的所見から分類されてきたが、必ずしも明確に分類が可能であったわけではない。遺伝子型で分類されると臨床型は明確に分類可能になってきたので、今後は遺伝子変異型の分類が行われると思われる。(日眼会誌 105: 659-672, 2001)

キーワード: TGFBI, ケラトエピテリン, 遺伝子変異, 角膜ジストロフィ, 免疫組織化学

 A Review

Autosomal Dominant Inherited Corneal Dystrophies Associated with TGFBI Mutation

Yukihiko Mashima, Masakazu Yamada and Yoshihisa Oguchi

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

Abstract

Background: Mutations of the transforming growth factor beta-induced (TGFBI) gene whose product is called keratoepithelin (KE) have been identified in 4 major autosomal dominantly inherited corneal dystrophies. The purpose of this study was to identify the mutations in Japanese patients with these dystrophies, and to investigate the nature of corneal deposits.

Method: Mutations of the TGFBI gene were screened by polymerase chain reaction (PCR) followed by direct sequencing of the PCR products in Japanese patients clinically diagnosed as having granular corneal dystrophy, Avellino corneal dystrophy, lattice corneal dystrophy, and Reis-Bücklers' dystrophy. Corneal specimens obtained from corneal transplants were analyzed by histochemistry (Masson trichrome and Congo red stains), immunohistochemistry, and western blotting using anti KE antibody. I reviewed papers about TGFBI gene mutations previously published.

Results: The genotype/phenotype relationship of corneal dystrophies associated with mutations of

the TGFBI gene is markedly evident. Avellino corneal dystrophy associated with the R 124 H mutation was the most common form of corneal stromal dystrophy in Japan. In Japan this dystrophy has been called granular corneal dystrophy up to now. Thiel-Behnke dystrophy (R 555 Q) has been also misdiagnosed as Reis-Bücklers' dystrophy. The original Reis-Bücklers' dystrophy is associated with R 124 L, which is compatible with superficial granular corneal dystrophy. Corneal deposits were associated with TGFBI products whose sizes were specific for their mutations.

Conclusions: Mutations of the gene resulted in different types of KE aggregation accompanied with characteristic changes of processing and metabolism. The classification of these diseases according to genetic pathogenesis may be more appropriate than the use of clinical or histological findings. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 659-672, 2001)

Key words: TGFBI, Keratoepithelin, Mutation, Corneal dystrophy, Immunohistochemistry

別刷請求先: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 真島 行彦
(平成 13 年 1 月 22 日受付, 平成 13 年 4 月 9 日改訂受理)

Reprint requests to: Yukihiko Mashima, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received January 22, 2001 and accepted in revised form April 9, 2001)

I 緒 言

1997年に、常染色体優性遺伝を示す代表的な角膜実質ジストロフィである顆粒状角膜ジストロフィ、格子状角膜ジストロフィ、Avellino(アベリノ)角膜ジストロフィ、そして、ボウマン膜のジストロフィとされている Reis-Bücklers(ライス-ビュックラース)角膜ジストロフィは transforming growth factor beta-induced(*TGFBI*) 遺伝子という共通の遺伝子の異常により生じることが明らかになった¹⁾。*TGFBI* 遺伝子が作る蛋白はケラトエペテリン(kerato-epithelin)と名前が付けられた。その後現在まで、幾つかの新しい *TGFBI* 遺伝子変異が同定され、常染色体優性遺伝を示す角膜ジストロフィのほとんどはこの遺伝子の異常により生じることが明らかになった。*TGFBI* は、ヒト肺の adenocarcinoma 培養細胞を TGF- β で刺激した時に発現する遺伝子(GenBank accession number, M 77349)で、1992年にクローニングされた²⁾。その遺伝子産物は分泌型の蛋白で、角膜では上皮に強く発現しており³⁾、胎生期や角膜の創傷治癒においては実質に強く発現する⁴⁾。また、皮膚の線維芽細胞にも発現がみられ、接着と伸展に関与している⁵⁾。角膜ジストロフィの疾患遺伝子である transforming growth factor beta-induced geneとして、最初は β g-h3 というシンボル名が一般的には使用されていた。しかし、遺伝子名を正式に決める Human Gene Nomenclature では、染色体 5q31 に存在する角膜ジストロフィの疾患遺伝子の正式名は transforming growth factor beta-induced, 正式なシンボル名は *TGFBI* (OMIN Number 601692)と決められているので、今後はこの遺伝子名またはシンボル名を使用することが望ましい。

今回、*TGFBI* 遺伝子と角膜ジストロフィの関係を我が国のデータを中心に、現在までの分子遺伝学、免疫組織化学、および生化学的知見を整理する。この分野においては、日本人研究者による貢献が高く、多くの優れた論文がある。

II 分子遺伝学

常染色体優性遺伝の角膜ジストロフィの疾患遺伝子である *TGFBI* は、positional candidate gene approach (位置的候補遺伝子アプローチ法)⁶⁾により同定された。疾患遺伝子の同定には、まず、その遺伝子がどの染色体上に存在するかを明らかにする必要がある。1994年から1996年にかけて顆粒状角膜ジストロフィ、格子状角膜ジストロフィ、Avellino 角膜ジストロフィ、および Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの疾患遺伝子が 5 番染色体長腕(5q31)に存在することが明らかにされた⁷⁻¹¹⁾。また、病理組織学的研究により、顆粒状角膜ジストロフィ、格子状角膜ジストロフィ 1 型、および Avellino 角膜ジストロフィは 1 つの遺伝子から生じる疾患であるこ

とが予測された¹²⁾。

Korvatska ら¹¹⁾は 5q31 領域に存在する幾つかの遺伝子を解析した結果、1997年、予想されたように臨床的に異なった 4 つの角膜ジストロフィとも、*TGFBI* 遺伝子内に 4 つのそれぞれ異なる変異を確認した¹⁾。4 つの変異は、*TGFBI* 遺伝子の 124 番目または 555 番目のアミノ酸であるアルギニンから他のアミノ酸への変異であった。

慶應義塾大学眼科においても直ちに日本人において多数例を検討したが、16 家系の Avellino 角膜ジストロフィは全例 R 124 H 変異、6 家系の格子状角膜ジストロフィ 1 型は全例 R 124 C 変異を持っていた¹³⁾。したがって、これらの変異はそれぞれ同一の子孫から発生した創始者変異(funder mutation)なのか、または各家系においてそれぞれ独立して生じた変異(multiple independent occurrences)なのかが問題となる。Korvatska ら¹⁴⁾は *TGFBI* 遺伝子近傍の多型のハプロタイプを検討した結果、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、後者であることを明らかにした。

III *TGFBI* 遺伝子変異と臨床表現型

現在までに報告されている *TGFBI* 遺伝子変異と臨床表現型を表 1 に示した。

1. Avellino 角膜ジストロフィ(R 124 H)

124 番アミノ酸のアルギニンがヒスチジンへ変異(Arg 124 His 変異、または R 124 H)することにより発症する。この変異型は我々が最も多く日常経験する型で、10代で発症し、初期は角膜中央部の上皮下に、境界鮮明な灰白色の輪状、顆粒状混濁が散在する(図 1 A)。混濁間の実質は透明なため視力は障害されない。したがって、検診などで偶然に発見されることが多い。病期の進行とともに、混濁の数、大きさが増し、互いに融合し、病変は角膜実質前層から中層へ、また、中央から周辺に及ぶ(図 1 B)。角膜上皮びらん稀である。視力低下は 50 歳以降で、各混濁間の上皮下混濁が強くなっていく(図 1 C)。角膜をよく観察すると、いわゆる結節状の顆粒状の灰白色混濁に混じって、角膜中層に白色の線状混濁(図 1 D)、刺状や雪の結晶状の混濁(図 1 C)がみられる。角膜所見が多様なことが特徴である¹⁵⁾¹⁶⁾。Avellino 角膜ジストロフィとは顆粒状角膜ジストロフィと格子状角膜ジストロフィの両者の特徴を有する角膜実質ジストロフィとして、1992年に Holland ら¹⁷⁾により提唱された疾患で、一般の眼科医にはあまり馴染みのない名前である。すなわち、顆粒状の角膜混濁とともに、実質中層に白色の線状、星状、刺状、雪の結晶状の混濁があり、また、上皮下に広範囲の混濁がある。これらの角膜中層や上皮下の病変は年齢が進んでから明らかになり(通常 50 歳以降)、アミロイドの沈着とされているが、

表 1 TGFBI 遺伝子変異と角膜実質ジストロフィとの関連

臨床型 (従来の分類)	臨床型 (遺伝子型に対応した分類)	遺伝子型 (アミノ酸変異)
顆粒状角膜ジストロフィ	(古典的)顆粒状角膜ジストロフィ (Groenouw type 1 に相当) Avellino 角膜ジストロフィ 表在性顆粒状角膜ジストロフィ*	Arg 555 Trp, Arg 124 Ser Arg 124 His Arg 124 Leu
格子状角膜ジストロフィ	1 型 (10 代までに発症) 1 型と 3 A 型の間中型 (10-20 代に発症) 3 A 型 (30-40 歳以降に発症)	Arg 124 Cys, Leu 518 Pro His 626 Arg, NVP 629-630 ins Pro 501 Thr, Leu 527 Arg, Asn 544 Ser, Ala 546 Thr, Asn 622 His, His 626 Ala
ボウマン膜ジストロフィ	Reis-Bücklers 角膜ジストロフィ* Thiel-Behnke 角膜ジストロフィ	Arg 124 Leu Arg 555 Gln

TGFBI : transforming growth factor beta-induced * : 両疾患は同一疾患と考えられる。

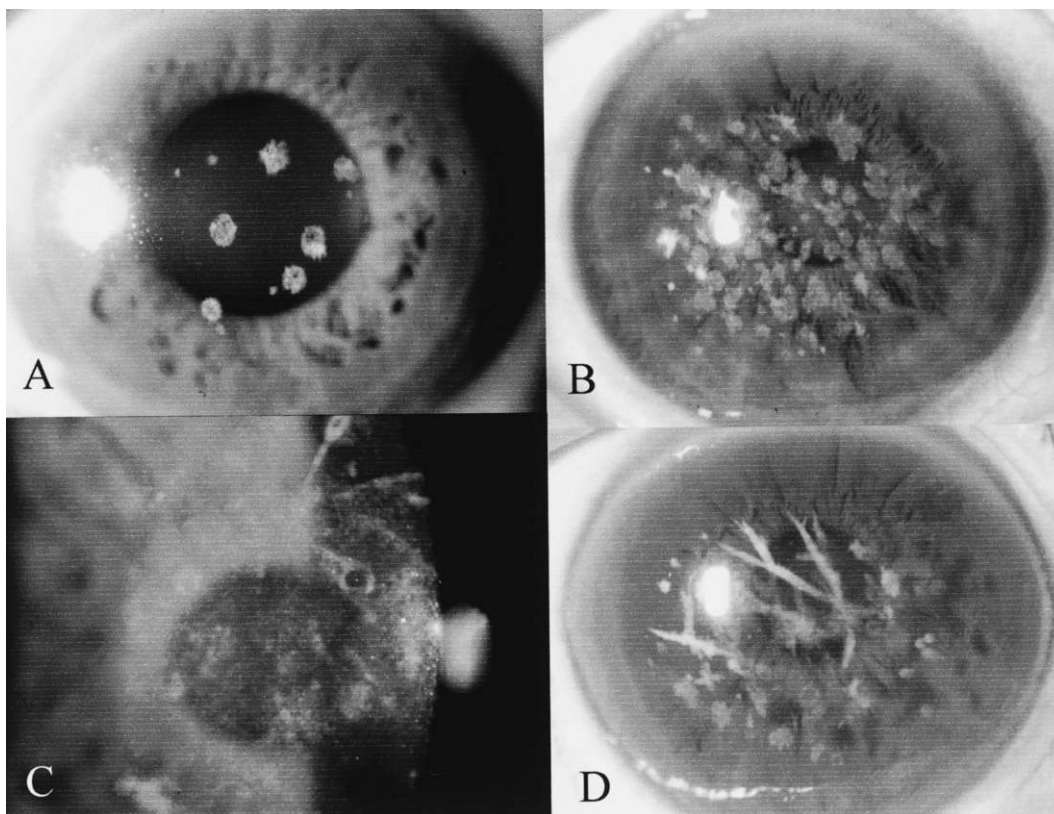


図 1 Avellino 角膜ジストロフィ (R 124 H).

A : 30 歳. 境界鮮明な灰白色の類円形混濁. B : 79 歳. 多数の顆粒状混濁. 実質中層には刺状の白色混濁.
C : 52 歳. 広範囲の上皮下混濁. D : 71 歳. 実質中層の太い線状の白色混濁.

典型的な格子状角膜ジストロフィの細い線状の混濁はない。病理組織所見は顆粒状角膜ジストロフィの所見を主体に所々にアミロイド染色陽性所見が実質浅層から深層に観察される^{12)15)17)~19)}。Avellino とはイタリアの地方名で、患者はこの地方出身者が多いことから呼ばれた。欧米では顆粒状角膜ジストロフィは後に述べる R 555 W の変異を持つ型が多く、当時、Avellino 角膜ジストロフィは新しい clinical entity として考えられた。しかし、これらの記載された角膜写真をみると、日本で我々が通常経験しているいわゆる顆粒状角膜ジストロフィと同じであると思われ、慶應義塾大学眼科での手術例の組

織標本を改めて検討した結果、アミロイドの沈着が確かに確認され¹⁹⁾、さらに、遺伝子レベルでも Avellino 角膜ジストロフィと確認された¹³⁾。すなわち、本邦において今まで我々が臨床的に顆粒状角膜ジストロフィと診断していたものは、実は遺伝子変異からみると欧米でいう Avellino 角膜ジストロフィであった。

また、本邦において、以前に顆粒状角膜ジストロフィの家系(実際にはおそらく Avellino 角膜ジストロフィ)において幼時期から角膜が混濁し、10 歳頃までに視力障害を来す非典型例の重症型が多く報告されている。慶應義塾大学眼科ではこのような患者を 5 家系経験した

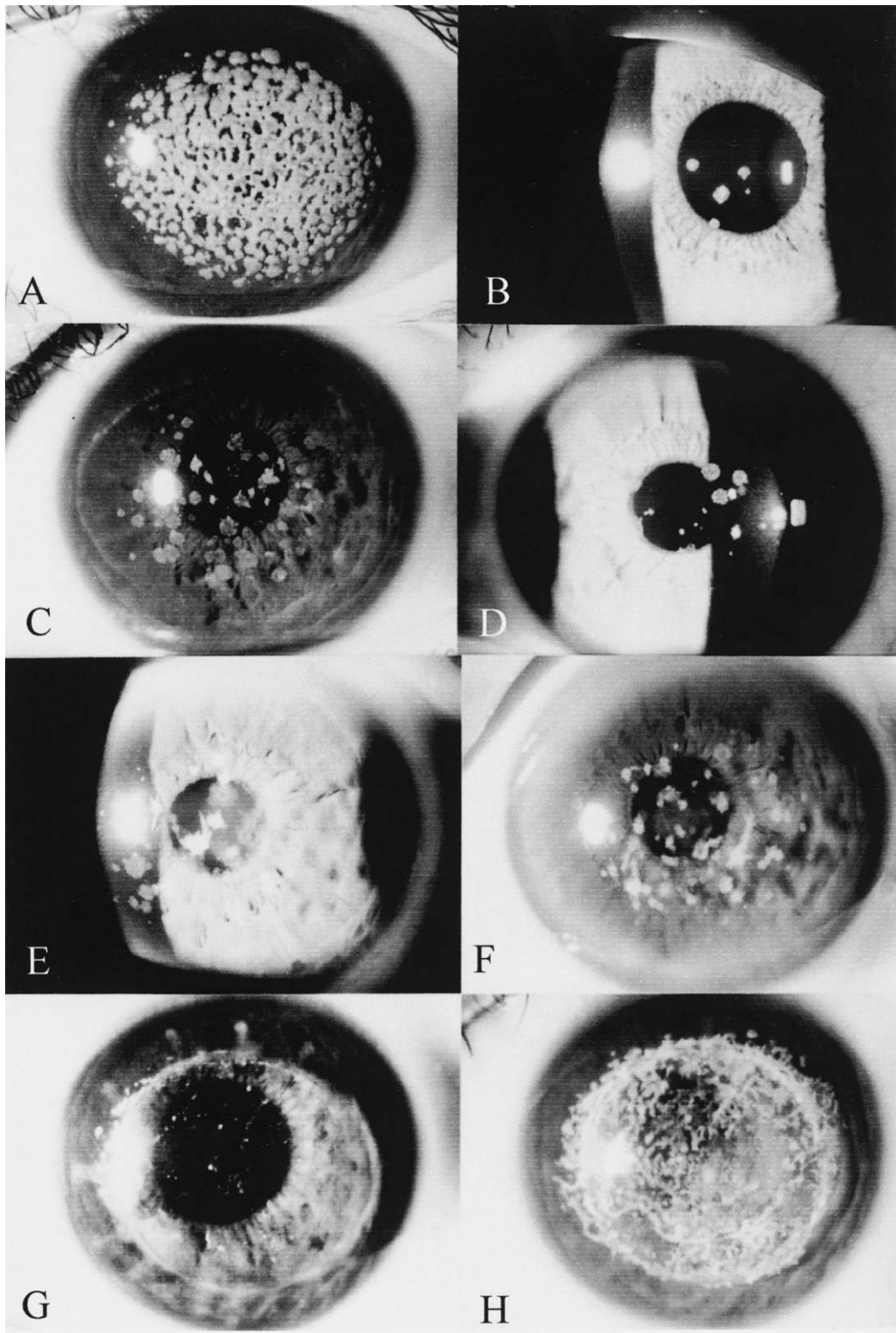


図 2 家族内結婚の家系の Avellino 角膜ジストロフィ.

A: 発端者(11歳, 女兒). ホモ接合性の R 124 H 変異をもっている. B: 兄. C: 母親. D: 父親. E: 父方の祖母. F: 母方の祖母. B から F はテロ接合性の R 124 H 変異をもっている. G: 表層角膜移植後 1 年目. 移植片の層間に混濁が再発した. H: 表層角膜移植後 9 年目. 移植片の上皮下に強い混濁が再発した.

が, 全員血族結婚であった¹³⁾²⁰⁾. Avellino 角膜ジストロフィの家系において血族結婚で生まれた早期発症の重症型は, R 124 H 変異をホモ接合体で持っていることが分子遺伝学的に確認された^{20)~23)}. 現在では家族内結婚が

ほとんどないため, このような症例に遭遇することは稀であるが, 著者が 13 年前に経験した 1 家系の角膜所見を図 2 に示す²⁰⁾. 発端者は当時 11 歳の女兒で, 白色の結節状混濁が互いに融合し, 実質中層まで混濁していた

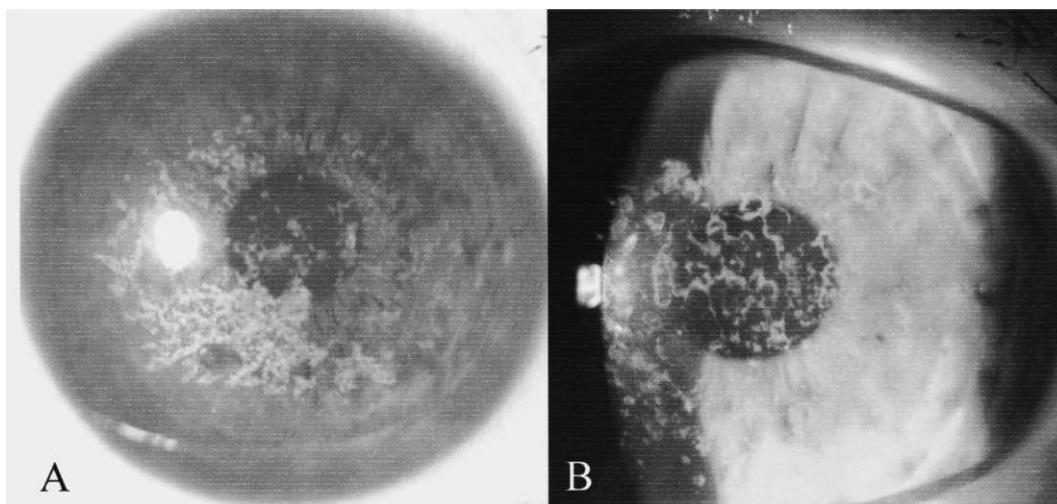


図 3 顆粒状角膜ジストロフィ(R 555 W).

A: 15 歳. 線状の細かい顆粒状の混濁. B: 45 歳. 輪状, 線状の混濁.

(図 2 A). ホモ接合性の R 124 H 変異をもっている. 両親はいとこ同士で, 両親の母親同士が姉妹であった. 図 2 B は兄, 図 2 C は母親, 図 2 D は父親, 図 2 E は父方の祖母, 図 2 F は母方の祖母の角膜写真で典型的な Avellino 角膜ジストロフィである. 全員, ヘテロ接合性の R 124 H 変異をもっている. 図 2 G は表層角膜移植後 1 年目の角膜であるが, 層間に病変が再発した. 図 2 H は表層角膜移植後 9 年目の角膜であるが, 移植片の上皮下に強い広範囲の白色混濁が再発した. 再発例では本来の角膜混濁とは所見が異なることが特徴である.

最近, R 124 H 変異をもつ患者は滴状角膜を合併しやすいことが報告²⁴⁾されている.

2. 古典的な顆粒状角膜ジストロフィまたは Groenouw type 1 (R 555 W)

555 番アミノ酸のアルギニンがトリプトファンへ変異 (Arg 555 Trp 変異, または R 555 W) することにより発症する. この変異型は, 10 歳前後から発症し, 最初は細かい顆粒状の混濁が線状に表れ, 年齢とともに混濁が増え, 大きくなる (図 3). 30 歳頃から視力が低下する. 10~20 代では角膜びらんを時々生じる. 欧米の教科書ではこの型の記載が多いが (60% の患者と記載されている), 日本においては少ないと思われる²⁵⁾. 古典的な (classic form) 顆粒状角膜ジストロフィは, 角膜ジストロフィ Groenouw type 1 に相当する. 慶應義塾大学眼科では 1 家系しか経験していないが, 大阪大学眼科では 7 家系報告されているので, 西日本に多いと思われる²⁶⁾. また, この変異型のホモ接合体も早期発症の重症型として報告²⁷⁾されている. Arg 555 Trp 変異をもつ顆粒状角膜ジストロフィは, Arg 124 His 変異をもつ Avellino 角膜ジストロフィとは明らかに臨床所見は異なる. Arg 555 Trp 変異の表現型ではアミロイドの沈着はみられない.

古典的な顆粒状角膜ジストロフィと思われる家系で,

Arg 555 Trp 変異以外の変異が 1 家系のみ報告され, 124 番アミノ酸のアルギニンがセリンへ変異 (Arg 124 Ser 変異, または R 124 S) することにより発症する²⁸⁾.

3. 表在型の顆粒状角膜ジストロフィ (R 124 L)

124 番アミノ酸のアルギニンがロイシンへ変異 (Arg 124 Leu 変異, または R 124 L) することにより発症する. この変異型は, 5 歳頃から再発性の角膜びらんを生じ, 地図状に細かい角膜混濁を来す型で, 臨床的には Reis-Bücklers 角膜ジストロフィに相当する (図 4 A). 本邦では慶應義塾大学眼科と大阪大学眼科から 2 家系が報告されているにすぎない²⁹⁾³⁰⁾. 本邦で報告されたこの 2 家系のハプロタイプを決定したところ, 同じ 124 番アミノ酸変異である Avellino 角膜ジストロフィや格子状角膜ジストロフィ 1 型と同様に, 共通の子孫から生じたのではなく, それぞれ異なる子孫からこの 2 家系は独立して R 124 L 変異が生じたことが明らかになった³¹⁾.

病理組織所見では, 顆粒状角膜ジストロフィでみられるマッソントリクロール染色で赤色に染まるヒアリン様物質が上皮下に強くみられるので, 我々はこの臨床表現型として表在型顆粒状角膜ジストロフィとした³⁰⁾. アミロイドの沈着はない. ボウマン膜を障害するので早期から再発性の角膜びらんを生じるとされる. 臨床的には次のボウマン膜変性症で述べるが Reis と Bücklers により報告された本来の Reis-Bücklers 角膜ジストロフィ (corneal dystrophy of Bowman's layer type 1, CDB 1 型) に相当するが, 病理診断は表在型顆粒状角膜ジストロフィである. その後, Dighiero ら³²⁾はフランス人の 5 家系 34 例を報告しているが, R 124 L の病名としては表在型の顆粒状角膜ジストロフィ (superficial GCD) を採用している. 彼らも臨床的には CDB 1 型に相当すると述べている. 果たして, 両者が同一疾患であるかに関しては, 今後本来の Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの

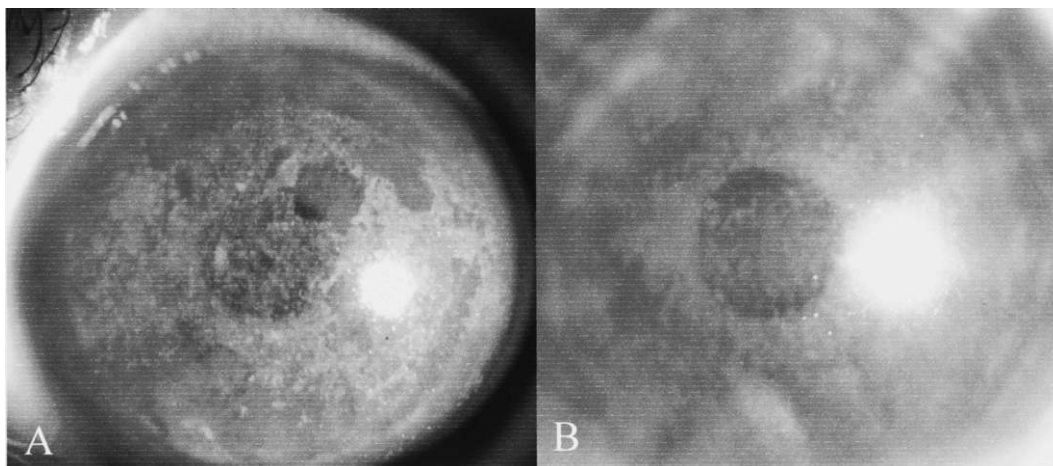


図 4 Bowman 膜ジストロフィ.

A (I 型) : Reis-Bücklers 角膜ジストロフィまたは表在性顆粒状角膜ジストロフィ (R 124 L). B (II 型) : Thiel-Behnke 角膜ジストロフィ (R 555 Q). 順天堂大学の高橋先生のご好意による.

表 2 Bowman 膜ジストロフィの臨床上特徴

	CDB type 1 Reis-Bücklers's dystrophy	CDB type 2 Thiel-Behnke's dystrophy
遺伝形式	常染色体優性遺伝形式	常染色体優性遺伝形式
症状	小児期から再発性角膜上皮びらん	小児期から再発性角膜上皮びらん
視力障害	早期から強い	後期中等度
スリット所見	ボウマン膜レベルの地図状混濁	ボウマン膜レベルの蜂の巣様混濁
光顕所見	ボウマン膜のバンド状の沈着物質	上皮と実質の間の鋸の歯様沈着物質
マッソントリ クローム染色	(+++)	(+)
電顕所見	Rod-shaped bodies	Curly fibers
角膜移植後の再発	早期から	無または遅い

(Küchle M, et al : Cornea 14 : 333-354, 1995)

CDB : corneal dystrophy of Bowman's layer and the superficial stroma

症例の蓄積により解決されると思われるが、現在の考え方では、2つの疾患は同一であり、今後 Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの名前は、次に述べる Thiel-Behnke (テール-ベンケ)角膜ジストロフィとの混乱もあり、使われなくなる可能性もある。

特殊な1家系として、Arg 124 Leu 変異に 125 番アミノ酸と 126 番アミノ酸の欠失を同時に持つ1家系³⁹⁾が報告されている。

4. ボウマン膜ジストロフィ

ボウマン膜と前部実質ジストロフィ (corneal dystrophy of Bowman's layer and the anterior stroma, CDB) として、CDB 1 型の Reis-Bücklers 角膜ジストロフィと CDB 2 型の Thiel-Behnke 角膜ジストロフィに分類されている³⁴⁾。CDB 1 型は Reis (1917 年) と Bücklers (1949 年) により、小児期から角膜上皮びらんと繰り返す地図様の角膜混濁の角膜ジストロフィとして報告された疾患で、一方 CDB 2 型は 1967 年に Thiel と Behnke により、小児期から角膜上皮びらんと繰り返す蜂の巣様の角膜混濁の角膜ジストロフィとして報告された疾患である。その後、2つの疾患は混同され、多くの CDB 2 型は Reis-

Bücklers 角膜ジストロフィとして報告された。これに関しては、1995 年の Küchle ら³⁴⁾の総説に詳しく記載されている。CDB 1 型と 2 型の違いを表 2 に挙げた。

Munier ら¹⁾は Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの遺伝子変異として、555 番アミノ酸のアルギニンがグルタミンへ変異 (Arg 555 Gln 変異、または R 555 Q) を報告したが (角膜所見は記載なし)、その後、R 555 Q 変異をもつ患者の角膜所見は蜂の巣様の角膜混濁を示すことが報告され (図 4 B)²⁹⁾³⁵⁾、これは臨床的には CDB 2 型である Thiel-Behnke 角膜ジストロフィである。すなわち、CDB 1 型は本来の Reis-Bücklers 角膜ジストロフィまたは表在性顆粒状角膜ジストロフィ (遺伝子変異型は R 124 L)、CDB 2 型は Thiel-Behnke 角膜ジストロフィ (遺伝子変異型は R 555 Q) に相当する。Ridgway ら³⁶⁾も病理組織所見と分子遺伝学所見から、この分類を支持しているが、実際には上皮の異常により生じていると思われるので、これらの2つの疾患はボウマン膜ジストロフィというには不適切ではないかと述べている。

臨床型は不明であるが、Reis-Bücklers 角膜ジストロフィの変異として、540 番アミノ酸の欠失した1家系が

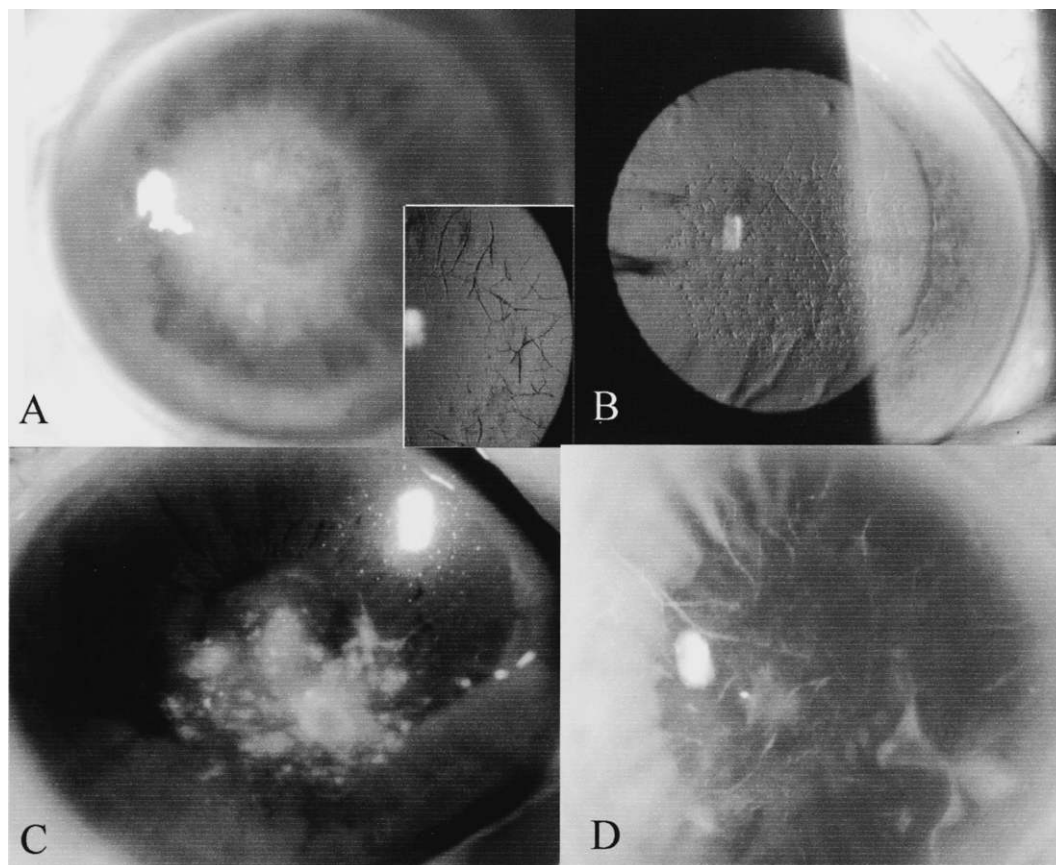


図 5 格子状角膜ジストロフィ.

A(R 124 C) : 1 型. 角膜中央部の上皮混濁と角膜周辺部に線状の格子状混濁(挿入図). B(N 544 S) : 晩期発症型で, 実質深層に線状および顆粒状の混濁. C(L 527 R) : 晩期発症型. 大阪大学の山本修士先生のご好意による. D(P 501 T) : 3 A 型. 比較的太い格子状混濁. 大阪大学の山本修士先生のご好意による.

報告³⁷⁾されている. また, Thiel-Behnke 角膜ジストロフィ(CDB 2)は 10 番染色体長腕(10q23-q24)にもマッピングされている³⁸⁾.

5. 格子状角膜ジストロフィ1型

格子状角膜ジストロフィの多くは 1 型で, 幼少時から角膜中央部の実質浅層に半透明の線状または糸状の混濁が生じる. 混濁は互いに交叉して, くもの巣状, 網目状, 格子状を呈する(図 5 A). 30 代までに角膜中央の実質浅層に混濁が出現し, さらに, 実質深層にまで及び視力低下を来す. 再発性の角膜上皮びらんを起しやすく, 時に激しい眼痛を訴える. 1 型の多くは 124 番アミノ酸のアルギニンがシステインへ変異(Arg 124 Cys 変異, または R 124 C)することにより発症する. 日本人¹³⁾³⁹⁾やカナダ人⁴⁰⁾でも同じ変異が確認された. これまでに報告された Arg 124 Cys の角膜所見はほぼ均一であるが, 本邦(西日本)から, 格子状角膜ジストロフィ 1 型と膠様滴状角膜ジストロフィの両方に似た角膜所見を示す 5 家系が報告⁴¹⁾された.

格子状角膜ジストロフィ 1 型を示す他の遺伝子変異として, 518 番目のロイシンがプロリンへ変異(Leu 518 P-pro)した 1 家系が順天堂大学眼科から報告⁴²⁾されたが,

その臨床型は 10 代で角膜周辺部も障害されるので, 典型的な Arg 124 Cys とやや異なる.

6. 格子状角膜ジストロフィ 3 A 型

格子状角膜ジストロフィ 1 型とは異なり発症年齢が 30 ~ 50 歳とかなり遅く, 角膜沈着物質はやや太めの線状混濁を示す(図 5 B~D). 再発性の角膜上皮びらんも報告されている. かつて, 1987 年に教室の Hida ら⁴³⁾は 40 歳以降に発症し, 角膜実質中層に太い線状混濁(アミロイド沈着)を来し, 常染色体劣性遺伝が疑われる疾患を格子状角膜ジストロフィ 3 型として報告したが, 格子状角膜ジストロフィ 3 A 型という疾患名は, 同じような角膜所見を示す常染色体優性遺伝の疾患として, 1991 年に Stock ら⁴⁴⁾により報告された. 3 A 型の遺伝子変異型は本邦で初めて明らかにされたが, エキソン 11 の 501 番アミノ酸のプロリンがスレオニンへ変異(Pro 501 Thr または P 501 T)していた⁴⁵⁾. 日本では, この患者は主に西日本に多く存在している²⁶⁾. しかし, この変異は浸透率が低いとも報告⁴⁶⁾されている. 一方, 東日本に多い遺伝子変異型として, 527 番アミノ酸のロイシンがアルギニンへ変異(Leu 527 Arg または L 527 R)した 6 家系が報告⁴⁷⁾されている. この変異型の患者は視力障害

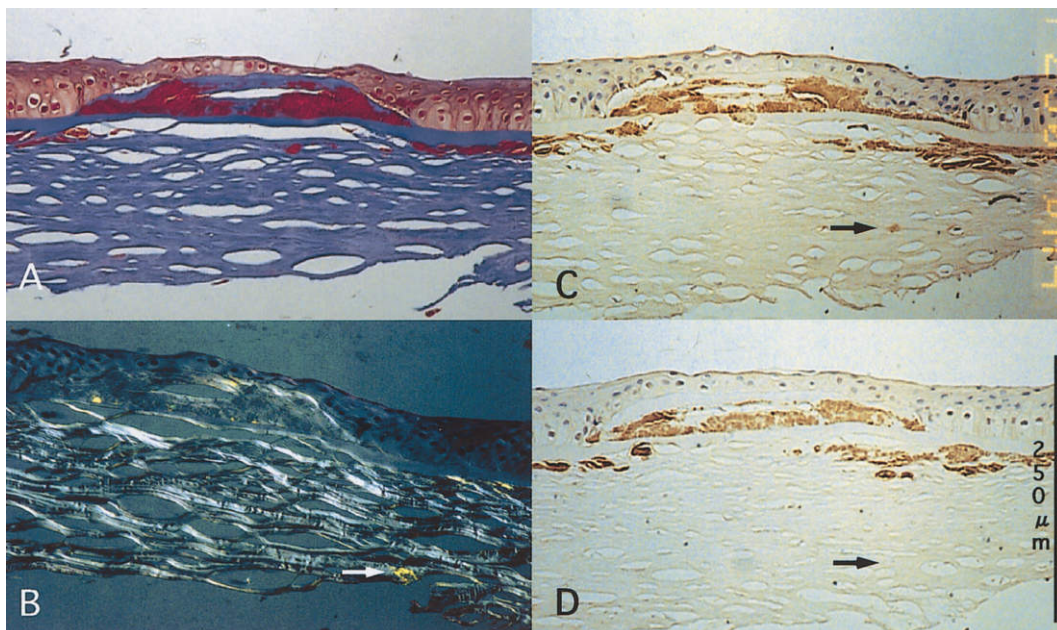


図6 Avellino角膜ジストロフィ(R124H)の免疫組織化学染色。

A: マッソントリクローム染色。沈着物は赤く染色される。B: コンゴレッド染色。偏光で黄緑色を呈するアミロイド沈着物質(矢印)。C: KE-2による染色。角膜沈着物は染色されている。D: KE-15による染色。角膜沈着物は染色されているがアミロイドは染色されない(矢印)。(Curr Eye Res 21: 891-896, 2000より許可を得て転載)

を来すのは50~70歳で、混濁は角膜深層にまで及ぶ(図5C)。著者らも1家系であるが、角膜中央部の深層に短い線状の混濁を示す型を経験した(図5B)。遺伝子変異型はエキソン11に544番アミノ酸のアスパラギンがセリンへの変異(Asn 544 SerまたはN 544 S)であった²⁶⁾。

欧米では、これら日本人で報告された変異型ではなく、別の変異型が報告されている。イギリスからは、エキソン14の622番アミノ酸のアルギニンがヒスチジンへ変異(Arg 622 HisまたはR 622 H)した1家系と626番アミノ酸のヒスチジンがアラニンへ変異(His 626 AlaまたはH 626 A)した2家系が報告⁴⁸⁾された。これらの家系は発症が20~40代で、日本人の3A型(P 501 T)より発症年齢が少し早い。フランスからはエキソン12の546番アミノ酸のアラニンがスレオニンへ変異(Ala 546 ThrまたはA 546 T)した1家系が3A型として報告⁴⁹⁾された。発症は35~40歳頃と推定されている。3A型という臨床診断は、晩期発症の格子状角膜ジストロフィに対して使われているが、角膜所見は多彩である。

7. その他の格子状角膜ジストロフィ

Schmitt-Bernardら⁵⁰⁾はフランス人の2家系にエキソン14に新たな変異を見出したが、臨床型は1型と3A型の中間型と報告した。1家系はコドン629と630の間に3つのアミノ酸(Asn-Val-Pro)が挿入された家系で、発症が10代で臨床的には1型に近いと思われる。もう1つの家系は、626番アミノ酸のヒスチジンがアルギニンへ変異(His 626 ArgまたはH 626 R)した家系、発症が27歳頃で、角膜びらんが生じていないと記載されて

いる。同じ626番アミノ酸がアラニンへ変異したイギリス人2家系がStewartら⁴⁸⁾により報告されているが(H 626 A)、臨床型は似ている。

IV 免疫組織化学的および生化学的解析

ケラトエピテリンの変異によりアミロイド物質や非アミロイド物質の角膜への沈着が生じることが考えられるが、これまでに述べた実質の変性症において角膜沈着物はケラトエピテリンであることが報告^{51)~55)}された。著者らはMunierらとの共同研究で2種類の抗ケラトエピテリン抗体(KE-2, KE-15)を用いて、角膜の沈着物質の性状を検討した⁵⁴⁾⁵⁵⁾。KE-15はケラトエピテリンN-末に相当する69番から364番アミノ酸に対する抗体で、KE-2はケラトエピテリンC-末に相当する426番から682番アミノ酸に対する抗体で、Korvatskaら⁵⁴⁾が共同研究しているSchorderetの研究室で作製された。

図6はAvellino角膜ジストロフィであるが、上皮下の角膜沈着物質は従来の報告通りマッソントリクローム染色で赤染されている(A)。アミロイドの存在をみるコンゴレッド染色では、角膜実質中層に偏光により黄緑色を示す物質が観察され、アミロイドの沈着である(B)。この物質はマッソントリクローム染色では染色されていない。ケラトエピテリンC-末に相当するKE-2は、マッソントリクローム染色で赤染された物質およびアミロイド物質(コンゴレッド染色)の両者に反応したが(C)、N-末に相当するKE-15ではマッソントリクローム染色で赤染された物質には反応したが、アミロイド物質には

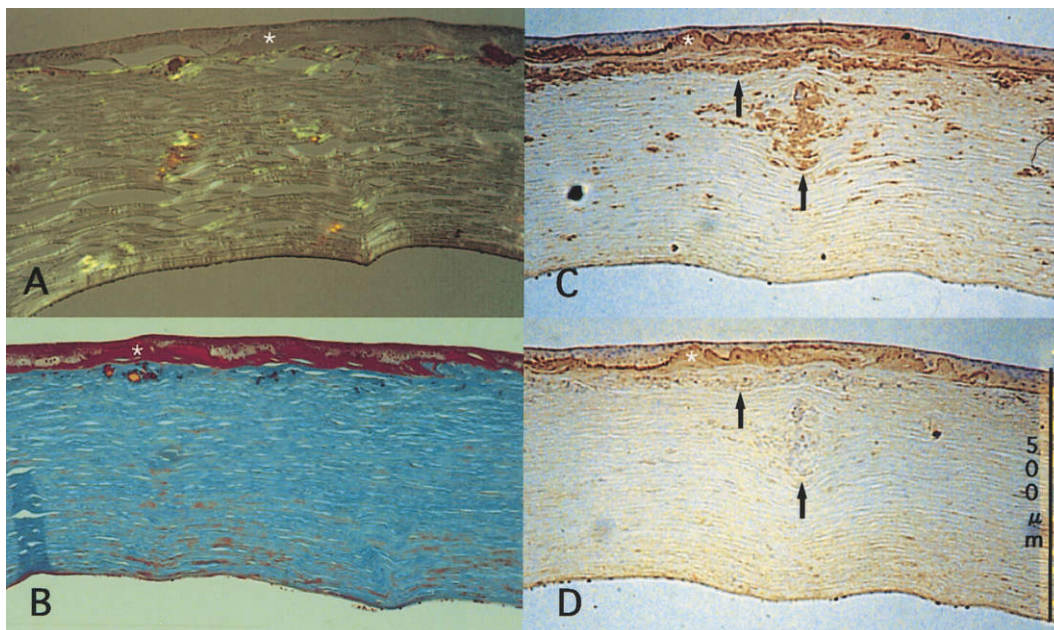


図 7 格子状角膜ジストロフィ1型(R124C)の免疫組織化学染色.

A：コンゴレッド染色(偏光)。アミロイドの沈着が上皮下(*)から実質(矢印)に存在する。B：マッソントリクローム染色。角膜沈着物は染色されない。C：KE-2 による染色。角膜沈着物はすべて染色されている(*と矢印)。D：KE-15 による染色。角膜沈着物はすべて染色されない(*と矢印)。(Curr Eye Res 21：891-896, 2000 より許可を得て転載)

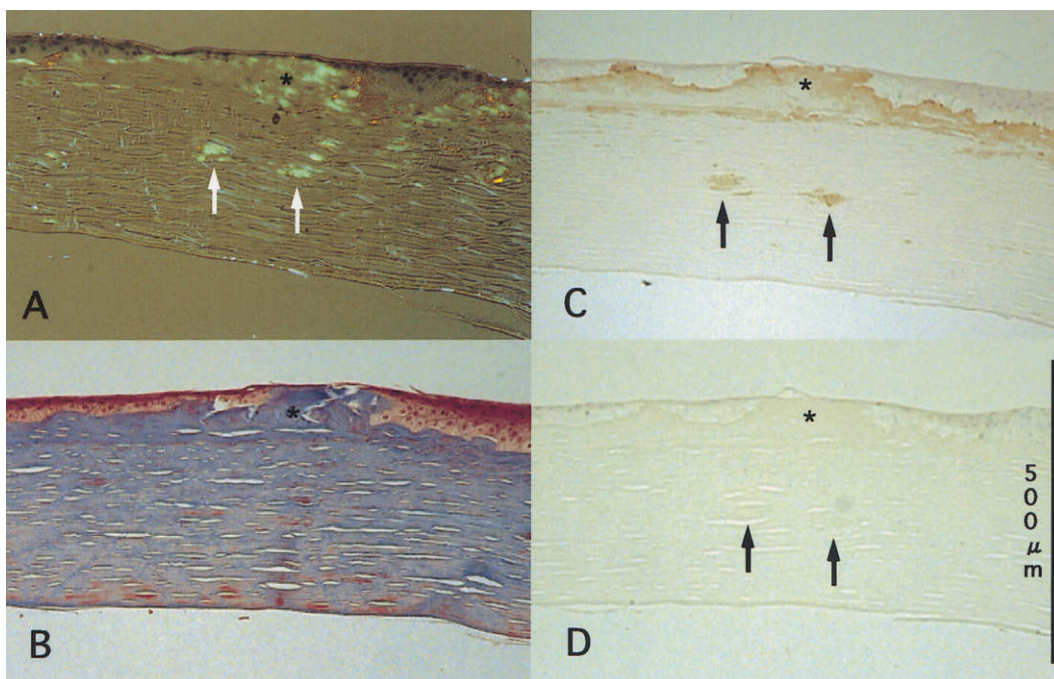


図 8 格子状角膜ジストロフィ1型(R124C)の免疫組織化学染色.

A：コンゴレッド染色(偏光)。アミロイドの沈着が上皮下から実質に存在する。上皮下とボウマン膜の間の沈着物(*)は染色されない。B：マッソントリクローム染色。上皮下とボウマン膜の間の沈着物(*)は赤染されるが、実質の沈着物は染色されない。C：KE-2 による染色。角膜沈着物はすべて染色されている(*と矢印)。D：KE-15 による染色。上皮下とボウマン膜の間の沈着物(*)は染色されるが、実質の沈着物は染色されない(矢印)。(Curr Eye Res 21：891-896, 2000 より許可を得て転載)

反応しなかった(D)。表在型顆粒状角膜ジストロフィは、上皮とボウマン膜との間に沈着した角膜沈着物質はマッソントリクローム染色で赤染され、KE-2および

KE-15の両者に反応した。

図7は格子状角膜ジストロフィ1型であるが、コンゴレッド染色では角膜実質浅層および中層に偏光によ

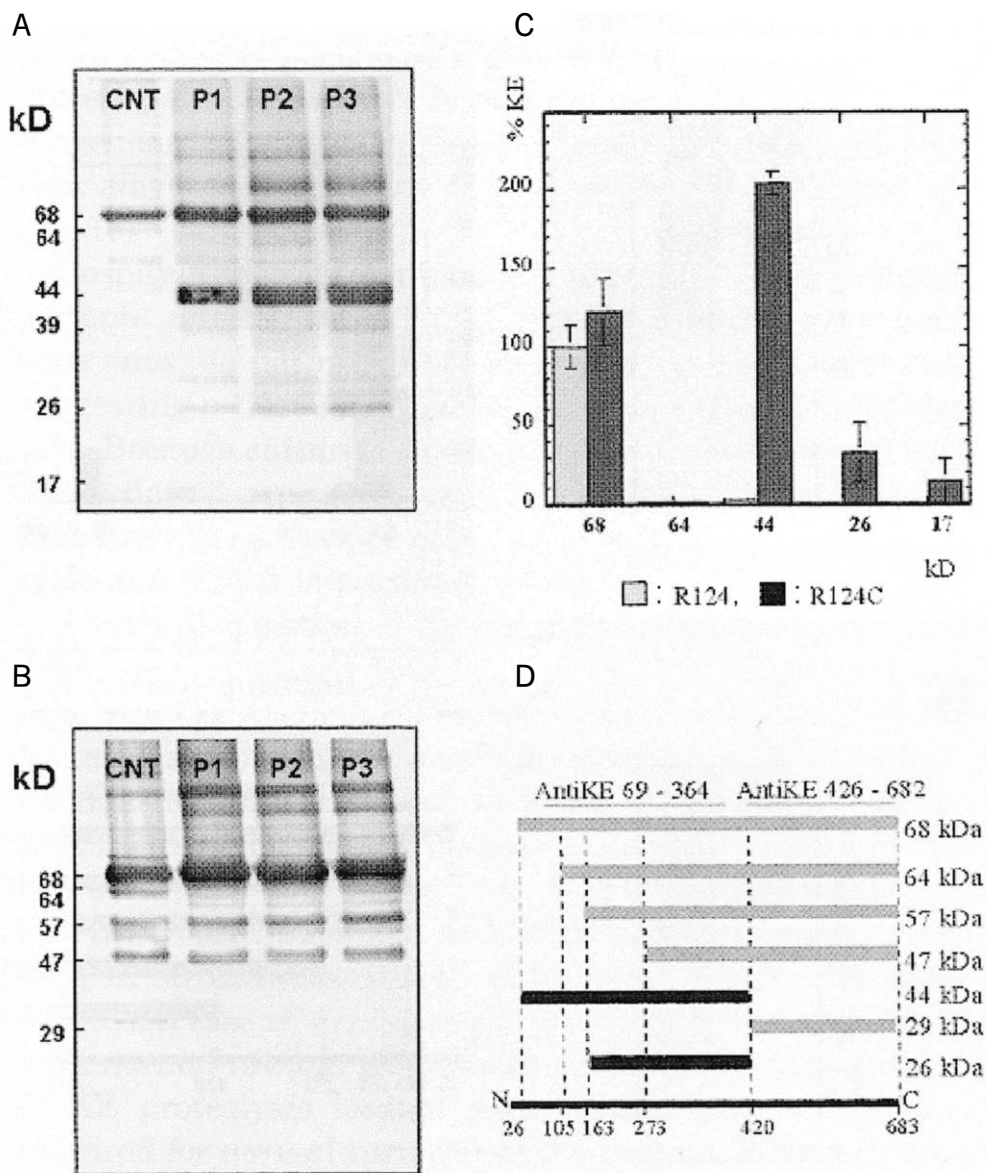


図9 格子状角膜ジストロフィ1型(R124C)の角膜沈着物の蛋白解析.

A: KE-15によるウェスタンブロット法. CNTは正常角膜, P1-P3は患者角膜. B: KE-2によるウェスタンブロット法. C: R124C角膜におけるケラトエピテリン断片の分布. D: R124C角膜におけるケラトエピテリン断片の部位. 黒色が新たな断片. (J Biol Chem 275:11465-11469, 2000より許可を得て転載)

り黄緑色を示す物質が観察され, 従来の報告通りアミロイドの沈着が確認された(A). これらはマッソントリクロームで染色されない(B). 角膜に沈着したアミロイド物質はKE-2には反応したが(C), KE-15には反応しなかった(D). この所見はAvellino角膜ジストロフィで観察されたアミロイド物質との反応と同じであった. 興味ある所見として, 図7とは異なる染色性を呈した格子状角膜ジストロフィ1型があった(図8). すなわち, マッソントリクローム染色で赤染された物質(*)が上皮とボウマン膜の間に沈着していた(B). この物質はKE-2およびKE-15の両者に反応した(C, D). 一方, 角膜実質に沈着したアミロイド物質(A)のKE-2およびKE-15に対する反応は, 図7と同じである.

これらの染色結果から, マッソントリクローム染色で赤染される物質はケラトエピテリンのほぼ全体から成っているが, 角膜に沈着したアミロイドは, 何らかの機序でケラトエピテリンのN-末が消失した形で沈着していることが考えられた⁵⁴⁾⁵⁵⁾. また, 図8の格子状角膜ジストロフィ1型の角膜上皮の沈着物質はアミロイドではないが, マッソントリクローム染色, KE-2およびKE-15に反応した. この物質は明らかではないが, 格子状角膜ジストロフィ1型では上皮びらんなどの慢性的な角膜上皮の障害が存在するので, 創傷治癒に対して, ケラトエピテリンが強く発現している可能性が考えられた⁵⁶⁾⁵⁷⁾.

格子状角膜ジストロフィ1型では, 角膜に沈着したアミロイドはケラトエピテリンのN-末が消失した形で沈

着していることが考えられたが、Korvatska ら⁵⁸⁾との共同研究で、格子状角膜ジストロフィ 1 型の角膜移植片から抽出された蛋白の一次元および二次元電気泳動後のウェスタンブロット法解析結果は、予想に反して免疫染色結果とは一致しなかった。すなわち、R 124 C 変異の角膜では特異的な 44 kDa と 26 kDa (正常では 68 kDa が主な蛋白)の大きさのケラトエピテリン N-末の断片の沈着がウェスタンブロット法でみられた(図 9)。おそらく、アミロイドに転換する時に大きく構造が異なり、抗体に反応し難いことが考えられた。R 124 H 変異の角膜蛋白のウェスタンブロット法は、正常角膜で観察された 68 kDa 蛋白が正常の約 2 倍多かったが、新たに 66 kDa 蛋白も存在した。これは R 124 H 変異に特徴的であり、C-末の一部が消失した蛋白と思われた。R 124 L 変異の角膜では、68 kDa 蛋白が正常の約 2.5 倍多かったが、異常な蛋白断片はなかった。これら 3 種類の角膜ジストロフィにみられた完全長の 68 kDa 蛋白の二次元電気泳動解析では、ともにそれぞれに特徴的な等電点分布パターンを呈した。したがって、各変異によりそれぞれケラトエピテリンのプロセッシングに影響を与え、蛋白分解を起こしたり、安定性が低下することにより、角膜に変異産物が沈着するものと思われる。

V 今後の展開

これまで、角膜所見、病理組織学的所見から分類されてきたが、必ずしも明確に分類が可能であったわけではない。顆粒状角膜ジストロフィでは、幾つかの類似のものが 1 つにされていたので、教科書の記載をみると顆粒状角膜ジストロフィの臨床所見は多様である。こうした問題が、遺伝子型で分類されると臨床型は確かに、明確に分類可能になってきたので、現在では臨床型と遺伝子変異型の関係が明瞭である。顆粒状角膜ジストロフィは少なくとも 3 つの型に分けて考えるべきと思われる(表 1)。Arg 555 Trp 変異はアミロイド陰性の顆粒状角膜ジストロフィ(例えば I 型)、Arg 124 Leu は早期発症、進行性で、初期には上皮とボウマン膜の間に变性物質が沈着する顆粒状角膜ジストロフィ(例えば II 型)、そして Arg 124 His 変異はアミロイド陽性の顆粒状角膜ジストロフィ(例えば III 型)である。3 つの型に共通している点は、角膜沈着物質が病理組織学的にはマッソントリクロール染色で赤色に染色され、電子顕微鏡所見では杆体状の高密度を示すことである。現在使用している Avelino 角膜ジストロフィという名前は、欧米では頻度は少なく、一方日本人には頻度は高い疾患である。疾患名としては混乱もあり、今後は適切ではないと思われる。さらに、ボウマン膜ジストロフィも分子遺伝学的に分類され、これまでの臨床上の混乱も整理されていくと思われる。一方、格子状角膜ジストロフィに関しては、主に発症年齢と角膜所見で分類されているが、同じ 3 A 型で

も角膜所見は多彩で、遺伝子型も多く報告されている。発症年齢と角膜所見で分類するにしても、今後は 1 型、3 A 型、中間型ではなく適切な名前の分類が必要である。

本研究の一部は、日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業委託研究「疾患遺伝子のゲノム構造と病態の分子制御」の援助を受けた。

本研究は以下の共同研究による。慶應義塾大学医学部眼科学教室：小西美奈子，中村 裕。慶應義塾大学医学部分子生物学教室：工藤 純，竊島伸生，清水信義。Department of Ophthalmology, Jules Gonin Ophthalmic Hospital, Lausanne, Switzerland : Munier FL. Division of Medical Genetics, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland : Korvatska E, Schorderet DF.

文 献

- 1) **Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, Le Paslier D, Zografos L, Pescia G, et al** : Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nature Genet* 15 : 247—251, 1997.
- 2) **Skonier J, Neubauer M, Madisen L, Bennett K, Plowman GD, Purchio AF** : cDNA cloning and sequence analysis of β ig-h 3, a novel gene induced in a human adenocarcinoma cell line after treatment with transforming growth factor- β . *DNA Cell Biol* 7 : 511—522, 1992.
- 3) **Escibano J, Hernando N, Ghosh S, Crabb J, Coca-Prados M** : cDNA from human ocular ciliary epithelium homologous to beta β ig-h 3 is preferentially expressed as an extracellular protein in the corneal epithelium. *J Cell Physiol* 160 : 511—521, 1994.
- 4) **Rawe IM, Zhan Q, Burrows R, Bennett K, Cintron C** : Beta-ig. Molecular cloning and *in situ* hybridization in corneal tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 893—900, 1997.
- 5) **LeBaron RG, Bezverkov KI, Zimber MP, Pavelec R, Skonier J, Purchio AF** : β IG-H 3, a novel secretory protein inducible by transforming growth factor-beta, is present in normal skin and promotes the adhesion and spreading of dermal fibroblasts *in vitro*. *J Invest Dermatol* 104 : 844—849, 1995.
- 6) **真島行彦** : 遺伝性網膜脈絡膜疾患の分子遺伝学—疾患遺伝子同定の戦略—。日眼会誌 103 : 165—177, 1999.
- 7) **Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GOD, Holland EJ, Folberg R, Krachmer JH, et al** : Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet* 6 : 47—51, 1994.
- 8) **Eiberg H, Møller HU, Berendt I, Mohr J** : Assignment of granular corneal dystrophy Groenouw type I (CDGG 1) to chromosome 5q. *Eur J*

- Hum Genet 2 : 132—138, 1994.
- 9) **Gregory CY, Evans K, Bhattacharya SS** : Genetic refinement of the chromosome 5q lattice corneal dystrophy type I locus to within a 2 cM interval. *J Med Genet* 32 : 224—226, 1995.
 - 10) **Small KW, Mullen L, Barletta J, Graham K, Glasgow B, Stern G, et al** : Mapping of Reis-Bücklers' corneal dystrophy to chromosome 5q. *Am J Ophthalmol* 121 : 384—390, 1996.
 - 11) **Korvatska E, Munier FL, Zografos L, Ahmad F, Faggioni R, Dolivo-Beuret A, et al** : Delineation of a 1-cM region on distal 5q containing the locus for corneal dystrophies Groenouw type 1 and lattice type 1 and exclusion of the candidate genes APARC and LOX. *Eur J Hum Genet* 4 : 214—218, 1996.
 - 12) **Folberg R, Stone EM, Sheffield VC, Mathers WD** : The relationship between granular, lattice type 1, and Avellino corneal dystrophies : A histopathologic study. *Arch Ophthalmol* 112 : 1080—1085, 1994.
 - 13) **Mashima Y, Imamura Y, Konishi M, Nagasawa A, Yamada M, Oguchi Y, et al** : Homogeneity of kerato-epithelin codon 124 mutations in Japanese patients with either of two types of corneal stromal dystrophy. *Am J Hum Genet* 61 : 1448—1450, 1997.
 - 14) **Korvatska E, Munier FL, Djemai A, Wang MX, Frueh B, Chiou AG, et al** : Mutation hot spots in 5q31-linked corneal dystrophies. *Am J Hum Genet* 62 : 320—324, 1998.
 - 15) **Rosenwasser GOD, Sucheski BM, Rosa N, Pastena B, Sebastiani A, Sassani JW, et al** : Phenotypic variation in combined granular-lattice (Avellino) corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 111 : 1546—1552, 1993.
 - 16) **Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, Mashima Y** : Varied appearance of corneal dystrophy associated with R 124 H mutation in the BIGH 3 gene. *Cornea* 18 : 424—429, 1999.
 - 17) **Holland EJ, Daya SM, Stone EM, Folberg R, Dobler AA, Cameron JD, et al** : Avellino corneal dystrophy : Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology* 99 : 1564—1568, 1992.
 - 18) **Folberg R, Alfonso E, Croxatto O, Driezen NG, Panjwani N, Laibson PR, et al** : Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathological features of lattice-like amyloid deposits : A study of three families. *Ophthalmology* 95 : 46—51, 1988.
 - 19) **Konishi M, Mashima Y, Nakamura Y, Yamada M, Sugiura** : Granular-lattice(Avellino) corneal dystrophy in Japanese patients. *Cornea* 16 : 635—638, 1997.
 - 20) **Mashima Y, Konishi M, Nakamura Y, Yamada M, Ogata T, Kudoh J, et al** : Severe form of juvenile corneal stromal dystrophy with homozygous R 124 H mutation in the kerato-epithelin gene in five Japanese patients. *Br J Ophthalmol* 82 : 1280—1284, 1998.
 - 21) **Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Kanai A** : Homozygotic patient with β ig-h 3 gene mutation in granular dystrophy. *Cornea* 17 : 288—292, 1998.
 - 22) **Okada M, Yamamoto S, Inoue Y, Watanabe H, Maeda N, Shimomura Y, et al** : Severe corneal dystrophy phenotype caused by homozygous R 124 H kerato-epithelin mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 1947—1953, 1998.
 - 23) **Kaji Y, Amano S, Oshika T, Usui T, Kitagawa M, Mimura T, et al** : Chronic clinical course of two patients with severe corneal dystrophy caused by homozygous R 124 H mutations in the β ig-h 3 gene. *Am J Ophthalmol* 129 : 663—665, 2000.
 - 24) **Akimune C, Watanabe H, Maeda N, Okada M, Yamamoto S, Kiritoshi A, et al** : Corneal guttata associated with the corneal dystrophy resulting from a β ig-h 3 R 124 H mutation. *Br J Ophthalmol* 84 : 67—71, 2000.
 - 25) **Konishi M, Mashima Y, Yamada M, Kudoh J, Shimizu N** : The classical form of granular corneal dystrophy associated with R 555 W mutation in the BIGH 3 gene is rare in Japan. *Am J Ophthalmol* 126 : 450—452, 1998.
 - 26) **Mashima Y, Yamamoto S, Yamada Y, Konishi M, Inoue Y, Watanabe H, et al** : Association of autosomal dominantly inherited corneal dystrophies with BIGH 3 gene mutations in Japan. *Am J Ophthalmol* 130 : 516—517, 2000.
 - 27) **Okada M, Yamamoto S, Watanabe H, Inoue Y, Tsujikawa M, Maeda N, et al** : Granular corneal dystrophy with homozygous mutations in the kerato-epithelin gene. *Am J Ophthalmol* 126 : 169—176, 1998.
 - 28) **Stewart HS, Ridgway AE, Dixon MJ, Bonshek R, Parveen R, Black, G** : Heterogeneity in granular corneal dystrophy : Identification of three causative mutations in the TGFBI(BIGH 3) gene-lessons for corneal amyloidogenesis. *Hum Mutat* 14 : 126—132, 1999.
 - 29) **Okada M, Yamamoto S, Tsujikawa M, Watanabe H, Inoue Y, Maeda N, et al** : Two distinct kerato-epithelin mutations in Reis-Bücklers corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 126 : 535—542, 1998.
 - 30) **Mashima Y, Nakamura Y, Noda K, Konishi M, Yamada M, Kudoh J, et al** : A novel mutation at the Codon 124 in the BIGH 3 gene is associated with a superficial granular corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 117 : 90—93, 1999.
 - 31) **Korvatska E, Yamada M, Yamamoto S, Okada M, Munier FL, Schorderet DF, et al** : Haplotype analysis of Japanese families with a superficial variant of granular corneal dystrophy : Evidence for multiple origins of R 124 L mutation of ker-

- atoepithelin. *Ophthalmic Genet* 21 : 63—65, 2000.
- 32) **Dighiero P, Valleix S, D'Hermies F, Drunat S, Ellies P, Savoldelli M, et al** : Clinical, histologic, and ultrastructural features of the corneal dystrophy caused by the R 124 L mutation of the BIGH 3 gene. *Ophthalmology* 107 : 1353—1357, 2000.
 - 33) **Dighiero P, Drunat S, D'Hermies F, Renard G, Delpech M, Valleix S** : A novel variant of granular corneal dystrophy caused by association of 2 mutations in the TGFBI gene-R 124 L and DeltaT 125-DeltaE 126. *Arch Ophthalmol* 118 : 814—818, 2000.
 - 34) **Küchle M, Green WR, Völcker HE, Barraquer J** : Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke Type) : A light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea* 14 : 333—354, 1995.
 - 35) 高橋康造, 村上 晶, 沖坂重邦 : 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. *日眼会誌* 103 : 761—764, 1999.
 - 36) **Ridgway AEA, Akhtar S, Munier FL, Schorderet DF, Stewart H, Perveen R, et al** : Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies : An epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 3286—3292, 2000.
 - 37) **Rozzo C, Fossarello M, Galleri G, Sole G, Serru A, Orzalesi N, et al** : A common β ig-h 3 gene mutation (deltaF 540) in a large cohort of Sardinian Reis Bücklers' corneal dystrophy patients. *Mutations in Brief no.180*. Online. *Hum Mutat* 12 : 215—216, 1998.
 - 38) **Yee RW, Sullivan LS, Lai HT, Stock EL, Lu Y, Khan MN, et al** : Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB 2) to chromosome 10q23-q24. *Genomics* 46 : 152—154, 1997.
 - 39) **Hotta Y, Fujiki K, Ono K, Fujimaki T, Nakayasu K, Yamaguchi T, et al** : Arg 124 Cys mutation of the β ig-h 3 gene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. *Jpn J Ophthalmol* 42 : 450—455, 1998.
 - 40) **Gupta SK, Hodge WG, Damji KF, Guernsey DL, Neumann PE** : Lattice corneal dystrophy type 1 in a Canadian kindred is associated with the Arg 124 Cys mutation in the kerato-epithelin gene. *Am J Ophthalmol* 125 : 547—549, 1998.
 - 41) **Nakamura T, Nishida K, Dota A, Adachi W, Yamamoto S, Maeda N, et al** : Gelatino-lattice corneal dystrophy : Clinical features and mutational analysis. *Am J Ophthalmol* 129 : 665—666, 2000.
 - 42) **Endo S, Nguyen TH, Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yamaguchi T, et al** : Leu 518 Pro mutation of the beta β ig-h 3 gene causes lattice corneal dystrophy type I. *Am J Ophthalmol* 128 : 104—106, 1999.
 - 43) **Hida T, Tsubota K, Kigasawa K, Murata H, Ogata T, Akiya S** : Clinical feature of a newly recognized type of lattice corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 104 : 241—248, 1987.
 - 44) **Stock EL, Feder RS, O'Grady RB, Sugar J, Roth SI** : Lattice corneal dystrophy type IIIA. *Arch Ophthalmol* 109 : 354—358, 1991.
 - 45) **Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, Shimomura Y, Nishida K, Inoue Y, et al** : A kerato-epithelin (β ig-h 3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Hum Genet* 62 : 719—722, 1998.
 - 46) **Ha NT, Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Kanai A** : Q 118 X mutation of M1S1 gene caused gelatinous drop-like corneal dystrophy : The P 501 T of BIGH 3 gene found in a family with gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 130 : 119—120, 2000.
 - 47) **Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yokoyama T, Takano T, Yamaguchi T, et al** : A new L 527 R mutation of the β IGH 3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. *Hum Genet* 103 : 286—289, 1998.
 - 48) **Stewart H, Black GC, Donnai D, Bonshek RE, McCarthy J, Morgan S, et al** : A mutation within exon 14 of the TGFBI (BIGH 3) gene on chromosome 5q31 causes an asymmetric, late-onset form of lattice corneal dystrophy. *Ophthalmology* 106 : 964—970, 1999.
 - 49) **Dighiero P, Drunat S, Ellies P, D'Hermies F, Savoldelli M, Legeais JM, et al** : A new mutation (A 546 T) of the β ig-h 3 gene responsible for a French lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol* 129 : 248—251, 2000.
 - 50) **Schmitt-Bernard CF, Guittard C, Arnaud B, Demaille J, Argiles A, Claustres M, et al** : BIGH 3 exon 14 mutations lead to intermediate type I / IIIA of lattice corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1302—1308, 2000.
 - 51) **Klintworth GK, Valnickova Z, Enghild JJ** : Accumulation of beta ig-h 3 gene product in corneas with granular dystrophy. *Am J Pathol* 152 : 743—748, 1998.
 - 52) **Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, Eagle RC Jr, Strauss JA, Bennett K** : Immunolocalization of beta ig-h 3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol* 117 : 67—75, 1999.
 - 53) **Kawasaki S, Nishida K, Quantock AJ, Dota A, Bennett K, Kinoshita S** : Amyloid and Pro 501 Thr-mutated (beta) ig-h 3 gene product colocalize in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol* 127 : 456—458, 1999.
 - 54) **Korvatska E, Munier FL, Chaubert P, Wang MX, Mashima Y, Yamada M, et al** : On the role of kerato-epithelin in the pathogenesis of 5q31-

- linked corneal dystrophies. Invest Ophthalmol Vis Sci 40 : 2213—2219, 1999.
- 55) **Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, Mashima Y** : Immunohistology of kerato-epithelin in corneal stromal dystrophies associated with R124 mutations of the BIGH3 gene. Curr Eye Res 21 : 891—896, 2000.
- 56) **Takacs L, Boross P, Tozser J, Modis L Jr, Toth G, Berta A** : Transforming growth factor-beta induced protein, betaIG-H3, is present in degraded form and altered localization in lattice corneal dystrophy type I. Exp Eye Res 66 : 739, 1998.
- 57) **Rawe IM, Zhan Q, Burrows R, Bennett K, Cintron C** : Beta-ig. Molecular cloning and *in situ* hybridization in corneal tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci 38 : 893—900, 1997.
- 58) **Korvatska E, Henry H, Mashima Y, Yamada M, Bachmann C, Munier F, et al** : Amyloid and non-amyloid forms of 5q31-linked corneal dystrophy resulting from kerato-epithelin mutations at Arg-124 are associated with abnormal turnover of the protein. J Biol Chem 275 : 11465—11469, 2000.
-