

ミオシリン遺伝子変異を持つ家族性原発開放隅角緑内障の 2 家系

高橋 弘毅¹⁾²⁾, 大竹雄一郎¹⁾, 窪田 良¹⁾, 木村 至¹⁾
 宮田 博¹⁾, 宮田 和典³⁾, 谷野 富彦¹⁾, 真島 行彦¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室, ²⁾日本鋼管病院眼科, ³⁾宮田眼科病院

要 約

目的: ミオシリンは原発開放隅角緑内障の疾患遺伝子である。今回, ミオシリン遺伝子の Asp 208 Glu 変異および Ile 360 Asn 変異を持つ緑内障の 2 家系を経験したので, その臨床表現型を報告する。

症 例: Asp 208 Glu 変異の家系は, 発端者は 31 歳の男性で, 正常眼圧緑内障と診断された。同変異を持つ 64 歳の母親も正常眼圧緑内障と診断された。一方, この変異を持つ 35 歳の姉は緑内障性変化はなかった。正常人対照にも同変異が検出された。Ile 360 Asn 変異の家系は, 発端者は 67 歳の女性である。この家系では 4 例が変異を持ち, それぞれ開放隅角緑内障 1 例, 高眼圧症 1 例, 非緑内障 2 例と臨床表現型が異なっていた。同変異は正常人対照には検出されなかった。

結 論: 正常眼圧緑内障にミオシリン変異がみられた

ことから, ミオシリン異常は隅角での房水流出抵抗の上昇の他に, 視神経の脆弱性など緑内障の発症に複雑に関与している可能性が推定されたが, 一方多型の可能性もあり, 今後症例を増やして緑内障との関連を検討する必要がある。Ile 360 Asn 変異は開放隅角緑内障の病因と考えられるが, 発症年齢が遅く, また, 同一家系内で変異を持っていても緑内障を発症していない例があり, 今後, ミオシリン遺伝子変異の他に発症に影響する危険因子を検討する必要があると思われる。(日眼会誌 106: 201-207, 2002)

キーワード: ミオシリン, 変異, GLC 1 A, 原発開放隅角緑内障, 正常眼圧緑内障

Two Families with Primary Open-angle Glaucoma Associated with Myocilin gene Mutations

Hiroki Takahashi¹⁾²⁾, Yuichirou Ohtake¹⁾, Ryo Kubota¹⁾, Itaru Kimura¹⁾,
 Hiroshi Miyata¹⁾, Kazunori Miyata³⁾, Tomihiko Tanino¹⁾ and Yukihiro Mashima¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Nippon Kokan Hospital

³⁾Miyata Eye Hospital

Abstract

Background: Myocilin is a gene that causes primary open-angle glaucoma (POAG). We found a family with normal tension glaucoma (NTG) whose members had an Asp 208 Glu mutation, and a family with POAG whose members had an Ile 360 Asn mutation in myocilin.

Case: In the family with the Asp 208 Glu mutation, the proband, a 31-year-old male, was diagnosed as having NTG. His mother had the same mutation and was also diagnosed as having NTG, but a sister with the same mutation showed no glaucomatous changes. We also found this mutation in normal controls. In the family with the Ile 360 Asn mutation, the proband, a 67-year-old female, was diagnosed as having POAG. Four members of this family showed different phenotypes including POAG, ocular hypertension, and normal. We found

no cases with the same mutation in the controls.

Conclusion: Since the Asp 208 Glu mutation was found in NTG, the pathogenesis of glaucoma with myocilin mutation might be more complex and it may be related to weakness of the optic nerve head. On the other hand, the mutation may be a polymorphism. The Ile 360 Asn mutation was considered to be disease-causing. However, both late-onset glaucoma cases and non-glaucomatous cases were observed in this family. The implications of the mutation and other risk factors remain to be discussed.

(J Jpn Ophthalmol Soc 106: 201-207, 2002)

Key words: Myocilin, mutation, GLC 1 A, Primary open-angle glaucoma, Normal tension glaucoma

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 高橋 弘毅
 (平成 13 年 7 月 18 日受付, 平成 13 年 10 月 24 日改訂受理)

Reprint requests: Hiroki Takahashi, M. D., Ph.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine,
 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

(Received July 18, 2001 and accepted in revised form October 24, 2001)

I 緒 言

若年発症の原発開放隅角緑内障家系の連鎖解析により、その疾患遺伝子が1q 21~q31 (遺伝子座 GLC1A) に存在することが1993年に決定され¹⁾、この領域に存在する候補遺伝子の解析により、1997年に trabecular meshwork induced glucocorticoid response (TIGR) 遺伝子が原発開放隅角緑内障の疾患遺伝子であることが明らかとなった²⁾。一方、同時期に我々はミオシンとオルファクトメジンにホモロジーのある細胞骨格系の蛋白質として新規蛋白質のミオシリンを報告³⁾したが、その後、ミオシリナーが TIGR と同一の蛋白質であることが判明した⁴⁾。ミオシリンは原発開放隅角緑内障の発症に直接関与することが明らかになった初めての蛋白質であり、これまでにミオシリン遺伝子変異を有する原発開放隅角緑内障の症例が多数報告^{2)5)~15)}されている。

ミオシリナーの遺伝子構造、組織発現、細胞内蛋白質局在などの解析が進められているが、未だにその機能、さらには、眼圧上昇に關与する機序は明らかになっていない。ミオシリン変異を有する緑内障患者の中には、正常眼圧緑内障も報告⁹⁾¹²⁾されており、また、同一家系内に遺伝子変異を有するにもかかわらず緑内障を発症しない症例も報告⁷⁾されている。

今回、我々は原発開放隅角緑内障患者においてミオシリン遺伝子変異を検索し¹²⁾、新たな変異を有する2家系を見出したので、その臨床所見を報告する。

II 対象と方法

慶應義塾大学病院眼科の緑内障外来に通院加療中の開放隅角緑内障患者102家系について、大学の倫理委員会での承認、本人からの書面による遺伝子解析の同意を得た上で、末梢血を採取しDNAを抽出した。ミオシリン遺伝子解析用の特異的プライマーを使用し¹²⁾、polymerase chain reaction (PCR)法で9か所の遺伝子断片を増幅した。得られたPCR産物をsingle strand conformation polymorphism (SSCP)法で解析し、移動度に差がみられた症例について、そのすべてのPCR産物をダイレクトシーケンス法で塩基配列を決定した。変異を持った家系については、同意と協力が得られた家族に対し遺伝子検査と緑内障諸検査を施行した。検査項目は屈折、視力、細隙灯顕微鏡、眼圧、隅角、眼底、Goldmann 動的視野および Humphrey 静的視野 (C 30-2)、頭部コンピュータ断層撮影 (computed tomography: 以下、CT) または核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: 以下、MRI) である。

III 結 果

1. 家系1 (Asp 208 Glu 変異)

発端者 (II-2) のミオシリン遺伝子を検索したところ、

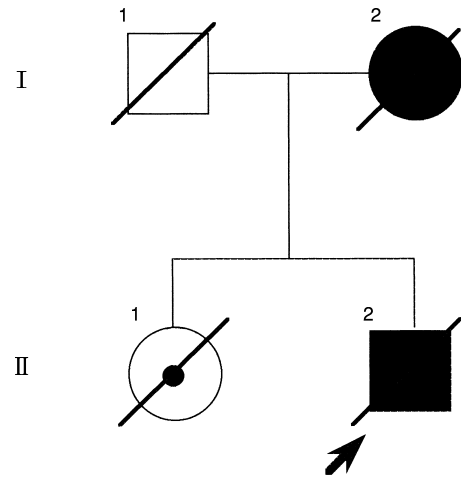


図1 家系1. ミオシリン遺伝子の Asp 208 Glu 変異を有する家系。

発端者 (症例 II-2, 矢印) のミオシリン遺伝子変異を検索したところ、一方の allele でコドン 208 のアスパラギン酸からグルタミン酸への変異があったが、他の allele は正常であった。母 (症例 I-2)、姉 (症例 II-1) にも全く同様の変異があった。黒色は正常眼圧緑内障患者を示す。

コドン 208 の GAC が GAG に変化し、アミノ酸はアスパラギン酸からグルタミン酸へ変化していた。承諾が得られた家族に遺伝子検査を行ったところ、母 (I-2) と姉 (II-1) にも同様の変異が確認されたが、父 (I-1) にはなかった (図1)。

症例 II-2 (発端者): 31 歳, 男性。

主 訴: 両眼霧視。

現病歴: 29 歳頃から霧視を自覚し、症状がくり返し出現したため近医を受診した。視野検査で異常を指摘され、精査目的のため当科を受診した。

初診時所見: 視力は右眼 0.04 (1.2 × -6.00 D ⊂ cyl -0.50 D Ax 175°), 左眼 0.04 (1.2 × -5.75 D ⊂ cyl -1.25 D Ax 175°) で、眼圧は右眼 16 mmHg, 左眼 14 mmHg であった。前眼部、中間透光体には異常所見はなく、眼底検査では視神経は緑内障性乳頭陥凹を示し、C/D 比は右眼 0.8, 左眼 0.8 で上方の乳頭辺縁部は非薄化していた (図2)。隅角は Shaffer IV 度で形成異常はなかった。Goldmann 視野検査において、右眼に鼻側階段と弓状暗点、左眼に輪状の視野欠損が検出され、視神経乳頭所見に一致した緑内障性変化と考えられた。Humphrey 視野検査で右眼は Aulhorn-Greve's Stage 3, 左眼は Aulhorn-Greve's Stage 5 相当の緑内障性変化があった。右眼の平均偏差 (mean deviation: 以下, MD) は -9.69 dB, 修正パターン偏差 (corrected pattern standard deviation: 以下, CPSD) は 10.08 dB で、左眼の MD は -14.29 dB, CPSD は 13.78 dB であった (図3A)。

経過・治療: 入院の上、眼圧の日内変動を測定した。6時から深夜0時の間の3時間ごとに Goldmann 圧平眼圧

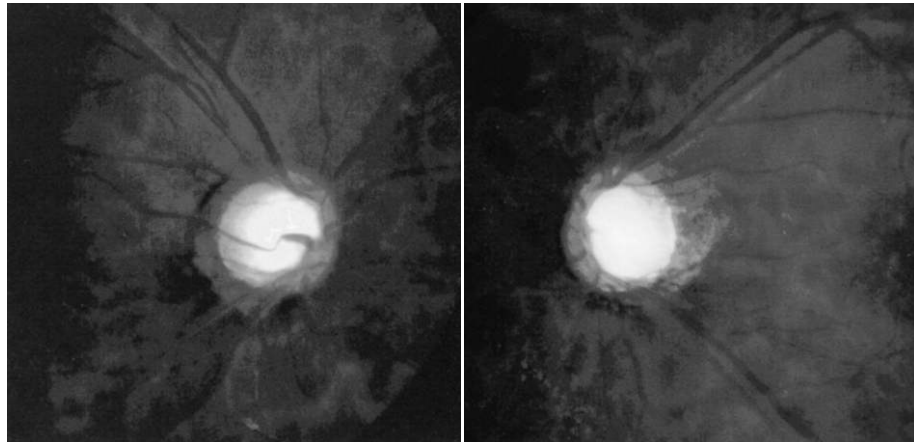


図 2 家系 1 の発端者(II-2)の視神経乳頭写真。
C/D 比は右眼 0.8, 左眼 0.8 で上方の乳頭辺縁部の非薄化があり, 緑内障性視神経乳頭陥凹を呈していた。

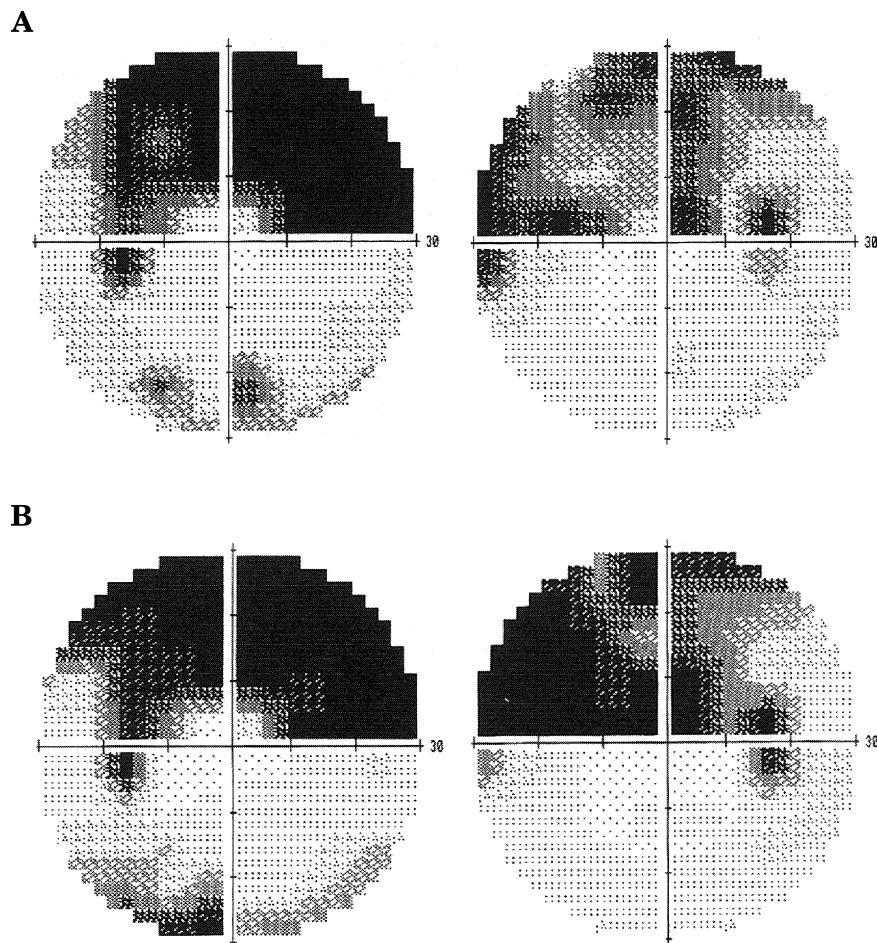


図 3 家系 1 の発端者(II-2)の Humphrey 視野検査結果。
A: 初診時 右眼 mean deviation(MD) -9.69 dB, corrected pattern standard deviation(CPSD) 10.08 dB, 左眼 MD -14.29 dB, CPSD 13.78 dB. B: 初診から 2 年 6 か月後 右眼 MD -11.94 dB, CPSD 15.10 dB. 左眼 MD -14.10 dB, CPSD 14.54 dB.

計により測定したところ, 両眼の値とも 11~16 mmHg であり, また, 頭部 MRI 検査において頭蓋内, 副鼻腔疾患などの疾患はみられず, 大量出血や外傷などの既往もないことから, 正常眼圧緑内障と診断した。2% 塩酸

カルテオロール点眼(1日2回)を使用して眼圧は 14~18 mmHg 前後で経過していたが, 緑内障性視野変化が徐々に増悪した。右眼の MD は -11.94 dB, CPSD は 15.10 dB で, 左眼の MD は -14.00 dB, CPSD は 14.54

dBであった(図3B)。イソプロピルウノプロストン点眼(1日2回)を追加し、30か月後の現在、眼圧は両眼とも11~14 mmHg 前後で経過観察中である。

症例 I-1(父)：65歳。長男(発端者)が緑内障と診断されたため、検査のため宮田眼科病院を受診した。眼圧は両眼とも8~12 mmHgであり、緑内障性乳頭陥凹および視野異常はなかった。

症例 I-2(母)：64歳。長男(発端者)が緑内障と診断されたため、精査目的で宮田眼科病院を受診した。左眼に緑内障性視神経乳頭陥凹がみられ、Humphrey 視野および Goldmann 視野検査で上方の弓状暗点が検出され(Aulhorn-Greve's Stage 2)、視神経乳頭所見に一致した緑内障性変化と考えられた。右眼は緑内障性変化はなかった。眼圧の日内変動を測定したところ、9~17時の間の2時間ごとの Goldmann 圧平眼圧計による値は、右眼は14~18 mmHg、左眼は13~18 mmHgであり、頭部CT検査において異常所見はなかった。以上から正常眼圧緑内障と診断し、現在、宮田眼科病院で経過観察中である。

症例 II-1(姉)：35歳。兄(発端者)が緑内障と診断されたため、精査目的で宮田眼科病院を受診した。眼圧は両眼とも10~12 mmHgであり、緑内障性乳頭陥凹および視野異常はなかった。

2. 家系2(Ile 360 Asn 変異)

発端者(II-1)のミオシリン遺伝子を検索したところ、コドン360のATCがAACに変化し、アミノ酸はイソロイシンからアスパラギンへ変化していた。承諾が得られた家族に遺伝子検査を行ったところ、妹(II-2)および娘2人(III-1, III-2)にも同様の変異が確認された(図4)。

症例 II-1(発端者)：67歳、女性。

主 訴：両眼の視野狭窄。

現病歴：59歳から近医で原発開放隅角緑内障と診断され、0.5% マレイン酸チモロール点眼による治療を受けていたが、最近眼圧のコントロールが不良となり、当科を紹介された。

初診時所見：視力は右眼0.6 p(1.0×-1.25 D○cyl-1.50 DAx 80°)、左眼0.4 p(0.9×-1.75 D○cyl-0.75 DAx 70°)で、眼圧は0.5% マレイン酸チモロール点眼下で右眼19 mmHg、左眼20 mmHgであった。前医での最高眼圧は、両眼とも22 mmHgであった。視神経は緑内障性乳頭陥凹を示し、C/D比は両眼とも0.9で、乳頭辺縁部の菲薄化と乳頭縁での血管の鋭角的屈曲を伴っていた(図5A)。前眼部、中間透光体には異常所見はなく、隅角はShaffer IV度で色素沈着は軽度であり、形成異常はなかった。Goldmann 視野において、右眼に弓状暗点が、左眼に輪状の視野欠損が検出され、視神経乳頭所見に一致した緑内障性変化と考えられた。Humphrey 視野において、右眼はAulhorn-Greve's Stage 2、左眼はAulhorn-Greve's Stage 4相当の緑内障性変化が

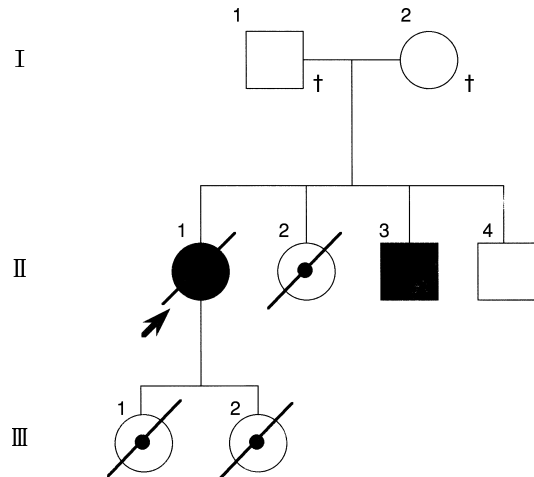


図4 家系2. ミオシリン遺伝子のIle 360 Asn 変異を有する家系。

発端者(症例II-1, 矢印)のミオシリン遺伝子変異を検索したところ、一方のalleleでコドン360のイソロイシンからアスパラギンへの変異があったが、他のalleleは正常であった。同じ変異が妹(症例II-2)、娘2人(症例III-1, III-2)にもみられた。症例4は開放隅角緑内障、症例5は高眼圧症があった。症例II-3は緑内障の診断で他医院で加療中であるが、遠方のため検査の協力を得ることができなかった。+印は死亡。

あった(図6)。右眼のMDは-2.85 dB、CPSDは2.23 dBで、左眼のMDは-10.66 dB、CPSDは8.66 dBであった。

経過・治療：0.5% マレイン酸チモロール(1日2回)とラタノプロスト点眼(1日1回)により治療中であるが、現在まで眼圧は両眼とも14~16 mmHg 前後で推移し、36か月間の経過観察で明らかな視野欠損に悪化はない(右眼のMDは-2.54 dB、CPSDは2.72 dB、左眼のMDは-10.57 dB、CPSDは11.26 dB)。

症例 II-2(妹)：61歳、女性。

主 訴：緑内障精査希望。

現病歴：57歳の時、近医で高眼圧症と診断され、0.5% マレイン酸チモロール点眼(1日2回)を処方されていた。眼圧は両眼とも18 mmHg 前後で経過していたが、姉が緑内障であることから精査目的で当科を受診した。

初診時所見：視力は右眼0.04(1.0×-7.00 D○cyl-2.00 DAx 170°)、左眼0.06(1.0×-7.00 D○cyl-2.00 DAx 180°)で、眼圧は右眼20 mmHg、左眼19 mmHgであった。視神経乳頭は陥凹していたが(C/D比は右眼0.7、左眼0.5)、辺縁は保たれており、近視性変化もみられた(図5B)。前眼部、中間透光体には異常所見はなく、隅角はShaffer IV度で異常所見はなかった。Goldmann 視野および Humphrey 視野に異常は検出されなかった。

経過・治療：0.5% マレイン酸チモロール点眼を中止したが、眼圧は両眼とも16~21 mmHg を変動しており、24か月の経過観察後も視神経乳頭所見や視野検査

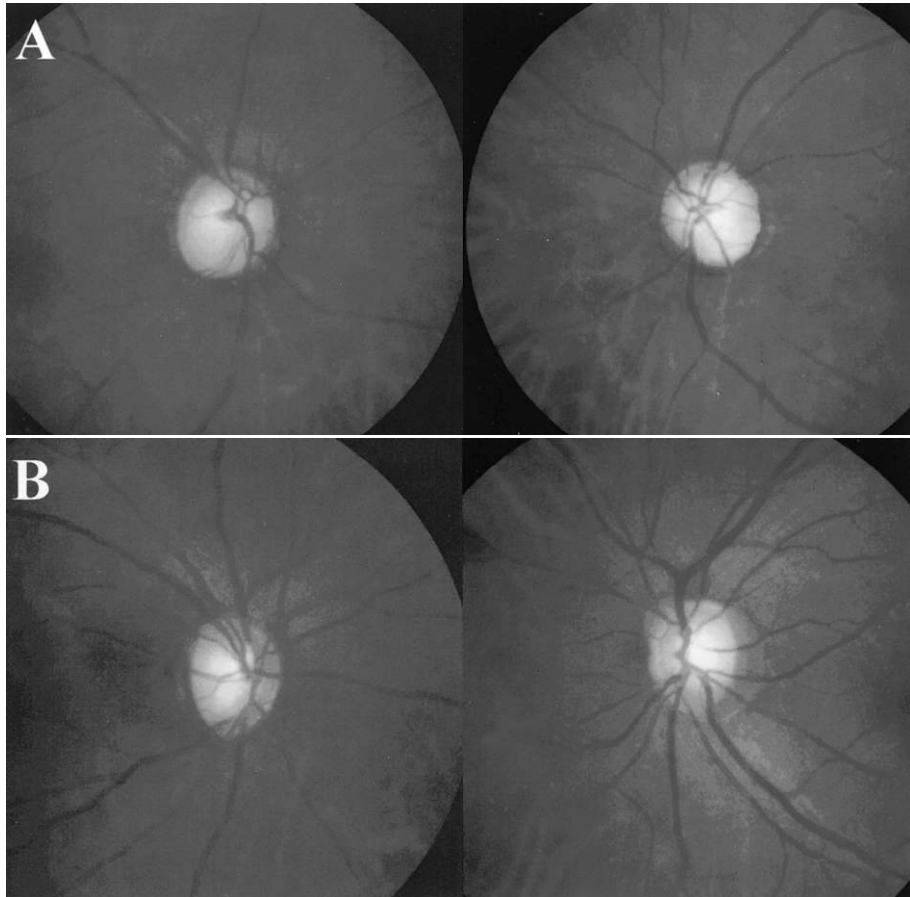


図 5 家系 2 の視神経乳頭写真。
A：発端者 (II-1)，B：発端者の妹 (II-2)

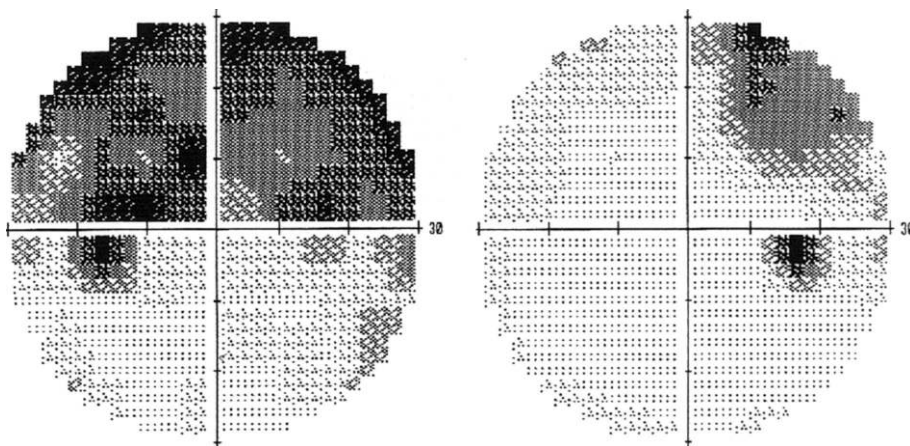


図 6 家系 2 の発端者 (症例 II-1) の Humphrey 視野検査結果.

において緑内障性変化はない。

症例 III-1 (発端者の長女) および III-2 (発端者の次女) :
42 歳および 34 歳。

同様の遺伝子変異を有するが、現在のところ眼圧は 15 mmHg 前後であり、緑内障性変化はない。発端者の弟 (II-3) は他院で緑内障と診断され緑内障手術を施行されたとのことであるが、遠方のため検査の協力を得ることができず、詳細は不明である。

IV 考 按

ミオシリンが若年性の原発開放隅角緑内障の疾患遺伝子であることが明らかになって以来、これまでに世界中で 50 か所以上のアミノ酸の置換を伴うミオシリン遺伝子変異が報告^{2)5)~15)}されている。日本人については、これまでに Arg 46 Stop, Arg 158 Gln, Thr 353 Ile, Ala 363 Thr, Gly 367 Arg, Pro 370 Leu, Ile 465 Met, T-

hr 448 Pro のミオシリン変異を有する症例の報告⁶⁾⁸⁾^{10)~12)}¹⁴⁾がみられる。そのうち Arg 46 Stop¹²⁾, Arg 158 Gln 変異¹²⁾¹⁴⁾を持つ症例は正常眼圧緑内障で、その他は開放隅角緑内障である。Arg 46 Stop は東洋人の多型とする報告¹³⁾もある。

今回の検索で、我々は Asp 208 Glu, Ile 360 Asn の新たな 2 種の変異をそれぞれ 1 家系ずつに見出した。Asp 208 Glu 変異は、当施設ではこれまでに 100 例中 5 例の対照例にみられていたため多型と判断していた¹²⁾。一方、本症例の他にも日本人および中国人で、同じ変異を有する緑内障症例が報告¹³⁾されており、緑内障の原因となる変異であるか議論されている。仮に今回の Asp 208 Glu 変異が緑内障を惹き起こすとすると、この家系において 2 例が正常眼圧緑内障を発症しており、1 例は緑内障を発症していない。臨床型と変異型が完全に一致していないが、変異を持っている姉は 35 歳と若年であることから、今後、緑内障を発症する可能性もあり、最終的な診断のためには注意深い経過観察を要する。しかし、現時点ではこの Asp 208 Glu 変異は正常対照にもみられており、多型と考えるのが妥当であろう。

今回の Asp 208 Glu 変異とは別に、正常眼圧緑内障におけるミオシリン遺伝子変異例として、Gln 368 Stop⁹⁾, Arg 46 Stop¹²⁾, Arg 158 Gln 変異¹²⁾¹⁴⁾, Thr 293 Lys¹⁶⁾, Ile 499 Ser¹⁷⁾が報告されている。ミオシリンは、線維柱帯や Schlemm 管以外にも視神経乳頭部や網膜神経節細胞、虹彩毛様体、脳室などでの発現や局在が報告⁷⁾^{18)~25)}されている。これまでにミオシリンの異常により緑内障が発症する機序として、線維柱帯の機能が障害され、房水流出抵抗が上昇し高眼圧となり緑内障が発症するという説が提唱されている。一方、ミオシリンは視神経乳頭部のアストロサイトの細胞内、細胞外に局在すると報告され、また、これらの細胞群は篩板組織における網膜神経節細胞軸索の構築を保ち、また神経栄養因子を分泌することによって網膜神経節細胞を栄養し、維持していると考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。以上から、ミオシリン異常によりこれら篩板部のアストロサイトの機能が低下する結果、視神経乳頭の脆弱性が増すことで正常眼圧緑内障を発症するのではないかと推察することもできる¹⁸⁾¹⁹⁾。

Ile 360 Asn 変異はこれまで報告されていないが、この Ile 360 Asn 変異が正常対照にはなかったことから、原発開放隅角緑内障の原因と考えられる。この家系においては、遺伝子変異をもつ症例が緑内障、高眼圧症および正常所見を呈しており、同じ変異を持っていながら臨床表現型が異なっていた。しかし、発端者は 50 歳を過ぎてから緑内障と診断されているので、発端者の 2 人の娘は現在 42 歳および 34 歳であり、今後、加齢により緑内障を発症する危険が通常より高いと思われ、定期的に経過観察を行う予定である。

ミオシリンは当初、主として 40 歳未満発症の若年性

開放隅角緑内障の原因遺伝子として報告²⁾された。しかし、今回同定された Ile 360 Asn 変異は、発端者が 59 歳発症と晩期発症型になっている。この家系のように晩期発症の開放隅角緑内障を来すミオシリン変異として、Gln 368 Stop 変異が報告¹⁵⁾されている。この変異は欧米で最も頻度が高いものであるが、ミオシリン変異としては特異的で 40 歳以降に発症する晩期発症型の開放隅角緑内障患者に多くみられる。しかし、その一方で発症年齢が 40 歳未満の例も存在し、また、60 歳以上の健常者も存在する。さらに、家族性のみならず孤発の開放隅角緑内障患者²⁶⁾や正常眼圧緑内障患者⁹⁾にも報告されている。したがって、緑内障は多因子疾患(または多遺伝子疾患)であり、ミオシリン変異を持っていても必ずしも発症せず、発症には加齢や環境要因などさらに何らかの因子が関与していることが考えられる。一方、若年発症の家系、例えば Gln 337 Arg 変異を持った家系²⁶⁾では、変異を持った症例は全例 5~21 歳までに必ず発症しているので、ミオシリン変異の種類により、発症への関与は異なることが考えられる。

Asp 208 Glu 変異, Ile 360 Asn 変異および Gln 368 Stop 変異は、それ自体の変異では緑内障を発症するまでには至らないことがあり、その場合、他の何らかの因子が関与することで緑内障を発症する可能性がある。したがって、これらの変異は緑内障発症の危険因子としての意義が考えられる。今後はミオシリンの機能の解析と同時に、ミオシリン遺伝子変異を持つ緑内障症例とその家族の臨床情報を蓄積し、遺伝子変異の他にどのような危険因子が発病に影響しているかを解明して行くことが重要であると考えられた。

ご校閲を賜りました、慶應義塾大学医学部眼科学教室小口芳久教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第 11 回日本緑内障学会で発表した。

本研究の一部は科学研究費補助金基盤研究 C(課題番号 12671723)奨励研究 A(課題番号 11771073)および日本学術振興会未来開拓事業による。

文 献

- 1) Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, et al : Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. Nat Genet 4 : 47-50, 1993.
- 2) Stone EM, Fingert JH, Alward WLM, Nguyen TD, Polansky JR, Sundén SLF, et al : Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. Science 275 : 668-670, 1997.
- 3) Kubota R, Noda S, Wang Y, Minoshima S, Asakawa S, Kudoh J, et al : A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor : Molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping.

- Genomics 41 : 360—369, 1997.
- 4) **Kubota R, Kudoh J, Mashima Y, Asakawa S, Minoshima S, Hejtmancik JF**, et al : Genomic organization of the human myocilin gene (MYOC) responsible for primary open angle glaucoma (GLC 1 A). *Biochem Biophys Res Commun* 242 : 396—400, 1998.
 - 5) **Nguyen TD, Chen P, Huang WD, Chen H, Johnson D, Polansky JR** : Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *J Biol Chem* 273 : 6341—6350, 1998.
 - 6) **Suzuki Y, Shirato S, Taniguchi F, Ohhara K, Nishimaki K, Ohta S** : Mutations in the TIGR gene in familial primary open-angle glaucoma in Japan. *Am J Hum Genet* 61 : 1202—1204, 1997.
 - 7) **Allingham RR, Wiggs JL, Paz MADL, Vollrath D, Tallett DA, Broomer B**, et al : Gln 368 STOP myocilin mutation in families with late-onset primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2288—2295, 1998.
 - 8) **Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J**, et al : Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet* 8 : 899—905, 1999.
 - 9) **Mardin CY, Velten I, Ozbey S, Rautenstrauss B, Michels-Rautenstrauss K** : A GLC 1 A gene Gln 368 Stop mutation in a patient with normal-tension open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 8 : 154—156, 1999.
 - 10) **Taniguchi F, Suzuki Y, Shirato S, Ohta S** : Clinical phenotype of a Japanese family with primary open angle glaucoma caused by a Pro 370 Leu mutation in the MYOC/TIGR gene. *Jpn J Ophthalmol* 43 : 80—84, 1999.
 - 11) **Yokoyama A, Nao-i N, Date Y, Nakazato M, Chumann H, Chihara E**, et al : Detection of a new TIGR gene mutation in a Japanese family with primary open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 43 : 85—88, 1999.
 - 12) **Kubota R, Mashima Y, Ohtake Y, Tanino T, Kimura T, Hotta Y**, et al : Novel mutations in the myocilin gene in Japanese glaucoma patients. *Hum Mutat* 16 : 270, 2000.
 - 13) **Lam DS, Leung YF, Chua JK, Baum L, Fan DS, Choy KW**, et al : Truncations in the TIGR gene in individuals with and without primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1386—1391, 2000.
 - 14) **Mabuchi F, Yamagata Z, Kashiwagi K, Ishijima K, Tang S, Iijima H**, et al : A sequence change (Arg 158 Gln) in the leucin zipper-like motif region of MYOC/TIGR protein. *J Hum Genet* 46 : 85—89, 2001.
 - 15) **Angius A, Spinelli P, Ghilotti G, Casu G, Sole G, Loi A**, et al : Myocilin Gln 368 stop mutation and advanced age as risk factors for late-onset primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 118 : 674—679, 2000.
 - 16) **Williams-Lyn D, Flanagan J, Buys Y, Trope GE, Fingert J, Stone EM**, et al : The genetic aspects of adult-onset glaucoma : A perspective from the Greater Toronto area. *Can J Ophthalmol* 35 : 12—17, 2000.
 - 17) **Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, Zhou Z, Higashi M, Gottfredsdottir M**, et al : Age-dependent prevalence of mutations at the GLC1A locus in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 130 : 165—177, 2000.
 - 18) **Noda S, Mashima Y, Obazawa M, Kubota R, Oguchi Y, Kudoh J**, et al : Myocilin expression in the astrocytes of the optic nerve head. *Biochem Biophys Res Commun* 276 : 1129—1135, 2000.
 - 19) **Clark AF, Kawase K, English-Wright S, Lane D, Steely HT, Yamamoto T**, et al : Expression of the glaucoma gene myocilin (MYOC) in the human optic nerve head. *FASEB J* 15 : 1251—1253, 2001.
 - 20) **Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, Chen H, Lütjen-Drecoll E, Johnson D**, et al : Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 211 : 126—139, 1997.
 - 21) **Tamm ER, Russell P, Piatigorsky J** : Development and characterization of an immortal and differentiated murine trabecular meshwork cell line. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 1392—1403, 1999.
 - 22) **Takahashi H, Noda S, Imamura Y, Nagasawa A, Kubota R, Mashima Y**, et al : Mouse myocilin (Myoc) gene expression in ocular tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 248 : 104—109, 1998.
 - 23) **Swiderski RE, Ying L, Cassell MD, Alward WLM, Stone EM, Sheffield VC** : Expression pattern and *in situ* localization of the mouse homologue of the human MYOC (GLC1A) gene in adult brain. *Mol Brain Res* 68 : 64—72, 1999.
 - 24) **Takahashi H, Noda S, Mashima Y, Kubota R, Ohtake Y, Tanino T**, et al : The myocilin (MYOC) gene expression in the human trabecular meshwork. *Cur Eye Res* 20 : 81—84, 2000.
 - 25) **Wang X, Johnson DH** : mRNA *in situ* hybridization of TIGR/MYOC in human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1724—1729, 2000.
 - 26) **Stoilova D, Child A, Brice G, Crick RP, Fleck BW, Sarfarazi M** : Identification of a new 'TIGR' mutation in a family with juvenile-onset primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Genet* 18 : 109—118, 1997.