

## 愛知県の格子状角膜ジストロフィ患者の地域特性： TGFBI 遺伝子変異の検討

平野 耕治<sup>1)</sup>, 中村 誠<sup>1)</sup>, 山本 憲明<sup>2)</sup>, 堀田 喜裕<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>蒲郡市民病院眼科

<sup>3)</sup>浜松医科大学眼科眼科学教室

### 要 約

**目的**：愛知県において、格子状角膜ジストロフィはその患者の多くが幡豆郡の出身であるという地域特性がある。この傾向を遺伝子診断により検討した。

**方法**：1997年4月から2001年3月までに名古屋大学眼科を受診した本症の患者20名を対象とし、病歴、家族歴の聴取と同意が得られた患者の遺伝子診断を行った。

**結果**：14名は家族発症が明らかで、7家系が確認された。幡豆郡出身の2家系4名でTGF- $\beta$  induced gene human 3 (TGFBI 遺伝子)のArg 124 Cys変異が確認された。西春日井郡出身の1家系において、同じ遺伝子のLeu 518 Pro変異がみられた。孤発例と考えられる6

名中4名において、TGFBI 遺伝子 Leu 527 Arg 変異がヘテロ接合体でみられた。

**結論**：幡豆郡を出身地とする格子状角膜ジストロフィは、TGFBI 遺伝子の Arg 124 Cys 変異に由来するI型と考えられる。これとは別の変異に由来する本症I型の家系が愛知県内にあることがわかった。本症では孤発例にみえても高年発症型で常染色体優性遺伝の場合がある。(日眼会誌 106 : 352-359, 2002)

**キーワード**：格子状角膜ジストロフィ, TGFBI 遺伝子, 愛知県の地域特性, 高年発症型格子状角膜ジストロフィ

## Geographical Feature of Lattice Corneal Dystrophy Patients in Aichi Prefecture : An Analysis of the TGFBI Gene

Koji Hirano, Makoto Nakamura<sup>1)</sup>, Noriaki Yamamoto<sup>2)</sup> and Yoshihiro Hotta<sup>1)3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Gamagori City Hospital

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : To investigate the genetics of patients with lattice corneal dystrophy (LCD) in Aichi Prefecture, the majority of whom originated from the same area of Hazu-gun.

**Methods** : We studied twenty patients who visited Nagoya University Hospital from April 1997 to March 2000 and were diagnosed as having LCD. A complete history including a detailed family history was obtained from each of the patients. DNA analysis was performed on each patient with an informed consent.

**Results** : Fourteen patients had an obvious family history, and 7 pedigrees were detected. Four of the 7 families were from Hazu-gun, and Arg 124 Cys mutation in the TGF- $\beta$  induced gene human 3 (TGFBI) gene was detected in the families. A family from Nishikasugai-gun had a Leu 518 Pro mutation in the same gene. Six patients were considered

sporadic without any family history. However, a heterozygous single base-pair transition (leucine to arginine) was detected in codon 527 of the TGFBI gene in 4 out of these 6 patients.

**Conclusion** : Genetic analysis confirmed that LCD observed in patients from Hazu-gun is a type I LCD caused by an Arg 124 Cys mutation in the TGFBI gene. TGFBI gene mutations, other than the Arg 124 Cys, were detected in a family with LCD type I in Aichi Prefecture. Among the autosomal dominant inherited LCDs, there is at times a sporadic pattern because of its late-onset form. (J Jpn Ophthalmol Soc 106 : 352-359, 2002)

**Key words** : Late-onset form, Lattice corneal dystrophy, Regional distribution, TGFBI gene

別刷請求先：466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部眼科学教室 平野 耕治  
(平成 13 年 8 月 17 日受付, 平成 14 年 1 月 10 日改訂受理)

Reprint requests to : Koji Hirano, M. D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine,  
65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

(Received August 17, 2001 and accepted in revised form January 10, 2002)

## I 緒 言

格子状角膜ジストロフィは遺伝性、原発性の角膜アミロイドーシスであり、角膜実質層に光沢のある格子状の線条をみるのが特徴である<sup>1)</sup>。表 1 に示すように、本症は臨床像から少なくとも 4 型に分類されている<sup>2)</sup>。I 型格子状角膜ジストロフィは常染色体優性の遺伝形式で両眼対称性に発症し、格子状の線条は細く無数にみられ、角膜中央部の実質浅層には白色混濁をみる。発症は 10～20 代で、患者は視力障害と再発性角膜びらんによる疼痛を主訴に眼科を受診する<sup>1)2)</sup>。II 型は全身性アミロイドーシスに伴って発症する<sup>1)2)</sup>。III 型は高年発症型の格子状角膜ジストロフィで<sup>3)4)</sup>、50～70 代になって視力障害の訴えが始まる。格子状の紋裡は太く、角膜実質の比較的深い層に存在し、角膜中央部深層に灰白色の粒状沈着物を伴うことがある。III 型には上皮病変を伴うことはなく、両眼非対称性で、しばしば片眼性に発症する。遺伝形式は常染色体劣性といわれている<sup>3)4)</sup>。III A 型も III 型とよく似た高年発症型の格子状角膜ジストロフィである<sup>5)</sup>が、III 型と異なる点は、高頻度に角膜上皮びらんとを伴い、病歴上角膜びらんによる眼痛の既往があることと、常染色体優性の遺伝形式で発症することである。

1997 年、Munier ら<sup>6)</sup>は I 型格子状角膜ジストロフィおよび常染色体優性の遺伝形式で発症する他の 3 つの角膜ジストロフィ(顆粒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)が 5 番染色体 q31 の同じ  $\beta ig-h 3$  遺伝子[T-cell growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) induced gene human 3, *TGFBI* 遺伝子]の変異によって発現してくることを報告している。以来、本邦からの報告を含め、I 型および III A 型格子状角膜ジストロフィの原因として同じ *TGFBI* 遺伝子の様々な変異が明らかにされてきた<sup>7)~17)</sup>。また、II 型格子状角膜ジストロフィ、すなわち全身性アミロイドーシスについては別のゲルソリン遺伝子の変異が報告<sup>18)19)</sup>さ

れている。

愛知県において、この格子状角膜ジストロフィ患者に興味深い地域集積性があることは以前から知られていた<sup>20)</sup>。この傾向について、我々は 1986～1991 年までの約 5 年間に、名古屋大学眼科を受診した格子状角膜ジストロフィの患者 16 名を対象に問診による調査を行ったところ、全員に家族発症があり、10 家系が確認されたことを報告<sup>21)</sup>した。この検討で、患者の多くが名古屋市港区中部に居住しており、さらに、もともとの出身地を聴取し得た 6 家系のうち、大阪出身の 1 家系を除く 5 家系が愛知県幡豆郡吉良町の出身であるという、愛知県での地域特性があることがわかった。その後、名古屋大学眼科では 1999 年から各種ジストロフィの患者に対し、患者および家族の同意の上での遺伝子診断が可能となった。今回、愛知県での格子状角膜ジストロフィ患者の地域特性を遺伝子診断の上で明らかにする目的で、同意の得られた患者について検討を行った。前回の報告から 10 年を経過し、本症での経過観察の対象者も前回とは大きく異なってきたが、興味深い結果が得られたので報告する。

## II 対象と方法

1997 年 4 月 1 日から 2001 年 3 月 31 日までの 4 年間に、名古屋大学附属病院眼科角膜疾患外来を初診ないし再診受診した格子状角膜ジストロフィの患者を検討の対象とした。各々の患者から現病歴、家族歴、出身地を聴取し、細隙灯顕微鏡検査所見など臨床像を記録した。インフォームド・コンセントを得た上で、格子状角膜ジストロフィの患者 13 名および確認された家系の非罹患者 3 名の末梢血白血球から染色体 DNA を抽出し、*TGFBI* 遺伝子のエクソン 4, 11, 12, 14 を DNA Thermal Cycler 9700 (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA) および DNA ポリメラーゼ (Ampli Taq Gold polymerase, Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster

表 1 格子状角膜変性症の 4 型

型	I	II	III	III A
発症年齢	10～20 代	20～30 代	50～70 代	40～60 代
臨床症状	視力障害・角膜びらん	全身性アミロイドーシスに伴う Meretoja 症候群	視力障害	視力障害・角膜びらん
格子状線条	細い	比較的太く、周辺部に著明	太く深層に及ぶ輪部から輪部に至る	太く深層に及ぶ輪部から輪部に至る
角膜混濁	浅層に白色混濁		深層に小粒状沈着物	小粒状沈着物を伴う
左右差	殆どなし		著明なことあり	著明なことあり
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体優性
原因遺伝子	<i>TGFBI</i> 遺伝子 R124C, L518P	Gelsolin 遺伝子 D187N	不明	<i>TGFBI</i> 遺伝子 P501T, N622H, H626R (L527R)

*TGFBI* : T-cell growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) induced gene human 3

City, CA)を用いてポリメラーゼ連鎖反応法 (polymerase chain reaction, PCR 法)で増幅した。プライマーは Munier ら<sup>9)</sup>の報告に従って Life Technologies Oriental, Inc. から購入した。PCR 産物を High Pure PCR Purification Kit (Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim, ドイツ)を用いて精製し、Dye terminator 法を用いて ABI 373 オートシーケンサー (Applied Biosystems, Foster City, CA)で直接塩基配列を決定した。

### III 結 果

#### 1. 常染色体優性遺伝の家系

この期間に当科を受診した格子状角膜ジストロフィの患者は 20 名、家族歴の聴取から 14 名において常染色体優性と考えられる家族発症がみられ、7 家系が確認された (図 1, 表 2)。図および表では家系の発端者が初診で受診した順番に家系の番号を入れている。この家族発症をみた格子状角膜ジストロフィはいずれも 10~30 代で、視力低下および再発性角膜上皮びらんに伴う眼痛を初発症状として発症し、角膜中央部に強い白濁と、その周辺に細い、透明な格子状の線条を多数観察する、I 型格子状角膜ジストロフィの典型的な所見を呈していた (図 2, 3)。その出身地の聴取により、家系 1, 2, 4, 5 は愛知県幡豆郡吉良町の出身であり、家系 3 は鹿児島県出身、家系 6 は長野県出身、家系 7 は愛知県西春日井郡西春町の出身であることがわかった。

#### 2. 孤 発 例

5 名は詳細な聴取にも拘わらず家族歴がなく、孤発例と考えられた (表 3)。示した表では、それぞれの患者の初診順に症例番号を入れている。症例 1, 3~5 ではいずれも角膜中央部深層に灰白色の塊状沈着物がみられ、比較的太い格子状の線条は角膜実質中層から深層にみられている (図 4)。この 4 名には角膜上皮障害の所見はなく、病歴の聴取の上でも、角膜びらんの既往を推察させるような眼痛の訴えはなかった。結膜炎症状で眼科を受診した際に本症と診断された症例 4 を除けば、いずれも眼科受診の主訴は視力障害である。4 名ともに角膜所見の左右差が著明にみられている。症例 3 は右眼のみの発症で、左眼角膜には特に異常所見は観察されなかった。症例 2 は他院で 70 歳時に右眼の白内障手術を受けた際、格子状角膜ジストロフィを指摘され当科を紹介されているが、その 5 年ほど前から角膜びらんもあったという (図 5)。この患者も右眼のみの片眼発症である。

症例 1 で全層角膜移植術、症例 3 および 5 で深層角膜移植術を施行しており、得られた角膜組織の病理組織検査から角膜実質中層から深層にかけてのアミロイドの沈着が観察された。塊状の沈着物も格子状線条と同様、アミロイドであることがわかった。なお、症例 3 および 5 での深層角膜移植術において角膜中央部の沈着物の鈍的除去を試みた際、Descemet 膜穿孔を起こしており、この沈着が実質のみならず一部 Descemet 膜にも及んでいることが推察される。

この 5 名の患者については特に両親の血族結婚はなく、聴取した家族歴から「孤発例」の範疇に入れているが、初診時既に 70 歳を越える高齢に達している患者が

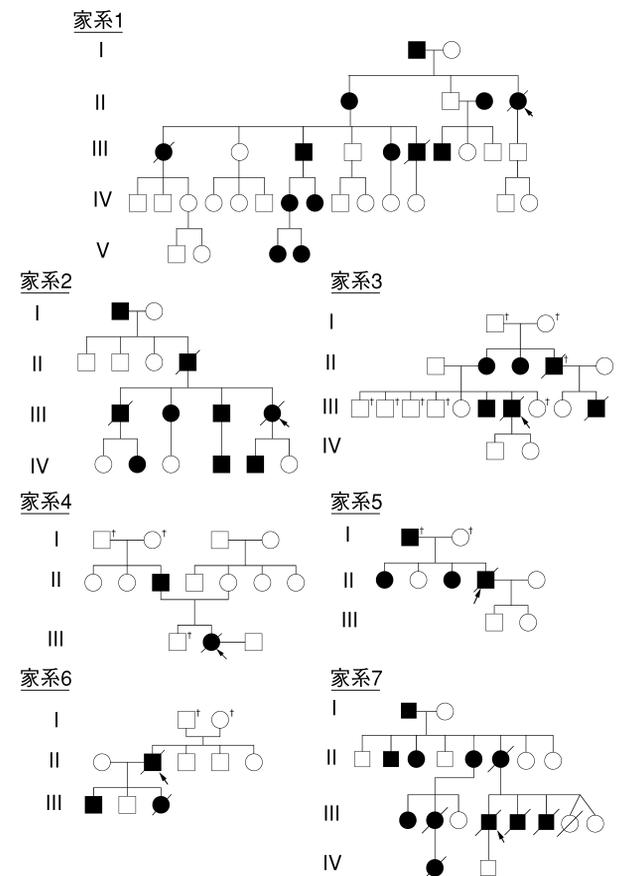


図 1 今回の調査で確認された 7 家系。

いずれの家系も臨床像は I 型格子状角膜ジストロフィである。それぞれの発端者を矢印で示す。□, ○はそれぞれ男性、女性を示し、●は罹患者を示す。/は名古屋大学眼科での検査により格子状角膜ジストロフィ罹患の有無が確認された者である。

表 2 常染色体優性遺伝の家系

家系	1	2	3	4	5	6	7
患者数	3	3	1	1	1	2	3
出身地	幡豆郡	幡豆郡	鹿児島県	幡豆郡	幡豆郡	南木曾町	西春日井郡
TGFBI 変異	Arg124Cys	Arg124Cys	Arg124Cys	未検査	未検査	Arg124Cys	Leu518Pro

表 3 孤発例

症例	1	2	3	4	5	6
性別	男	女	男	男	男	男
初診時年齢	70	71	74	82	69	62
両眼/片眼	両	片	片	両	両	両
出身地	新潟県	和歌山県	新城市	蒲郡市	豊橋市	岐阜県
TGFBI 変異	未検査	検査中	Leu527Arg	Leu527Arg	Leu527Arg	Leu527Arg

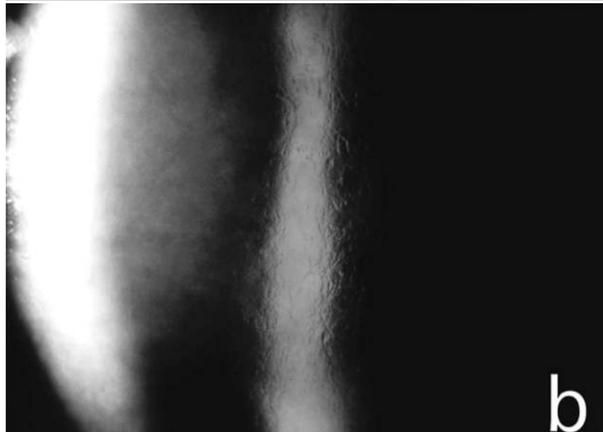
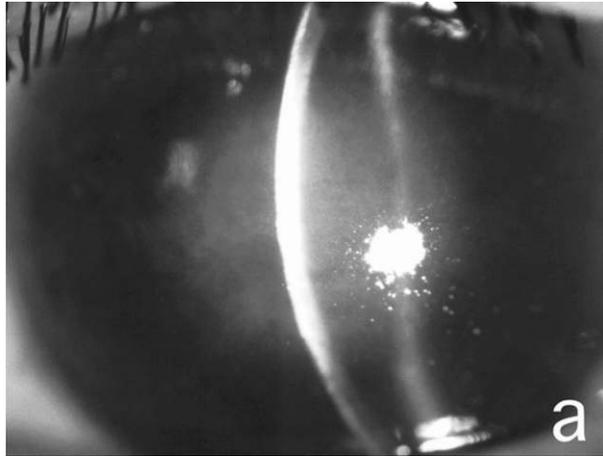


図 2 家系 1 の発端者，45 歳女性の前眼部所見。  
角膜中央部に白色混濁がみられ(a)，虹彩からの反射光によりその周辺に透明な細い線条がマスクメロン状の模様を形成しているのが観察される(b)。

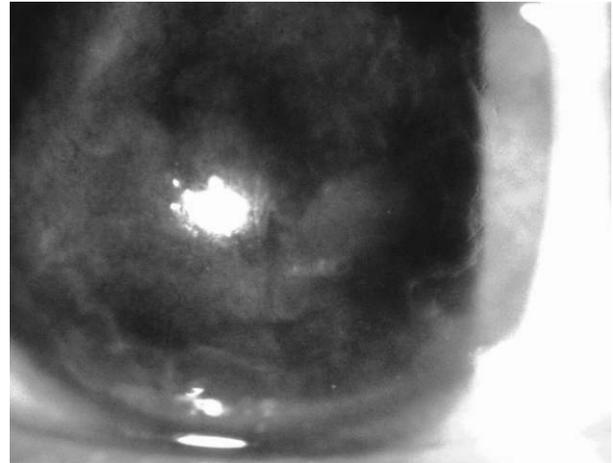


図 3 家系 7 の発端者，42 歳男性の前眼部写真。  
角膜中央部は白濁し，その周辺に細い線条が交差して格子状の紋裡を呈している。

多く，兄弟や両親の診察もできていないため，実際の家族発症の有無については不明である。

出身地の調査では，症例 1 が新潟県，症例 2 が和歌山県の出身で，愛知県出身の 3 例では，症例 3～5 がそれぞれ新城市，蒲郡市，豊橋市といずれも東三河の出身であることがわかった。

### 3. 遺伝子診断(表 2, 3)

幡豆郡吉良町出身の 4 家系のうち，2 家系 4 名の罹患者および 2 名の非罹患者において遺伝子診断を行ったところ，罹患者において TGFBI 遺伝子のコドン 124 のアルギニンがシステインに変異し，ヘテロに接合していることがわかった(図 6)。非罹患者についてはコドン

124 の変異はなかった。鹿児島県出身の患者および長野県出身の患者からも同じ遺伝子の変異がみられ，いずれもコドン 124 の変異に由来する常染色体優性の格子状角膜ジストロフィであることがわかった。また，西春日井郡の 1 家系の格子状角膜ジストロフィについては，同じ TGFBI 遺伝子のコドン 518 がロイシンからプロリンへの変異による常染色体優性遺伝であることがわかった<sup>11)</sup>。

孤発例と考えられた 5 例のうち，症例 1 を除く 4 例で遺伝子診断を行ったところ，症例 3～5 で TGFBI 遺伝子コドン 527 のロイシンからアルギニンへの変異がヘテロに接合しており<sup>17)</sup>，この 3 例においては遺伝子診断上，常染色体優性遺伝で発症する格子状角膜ジストロフィであることがわかった。症例 2 では現在のところ遺伝子の異常は発見されていない。

### 4. 症例 6

検討例の中で，細隙灯顕微鏡検査では格子状の紋裡は観察されず，格子状角膜ジストロフィと診断はつきかねるものの，遺伝子診断で III A 型と診断された 1 例があったので特筆する。

症例 6 は 62 歳男性である。Descemet 膜に近い角膜実質深層に細かい灰白色の沈着物があるのみで，格子状の線条は観察されていない(図 7)。したがって，初診時所見の上では格子状角膜ジストロフィとはいい難いが，

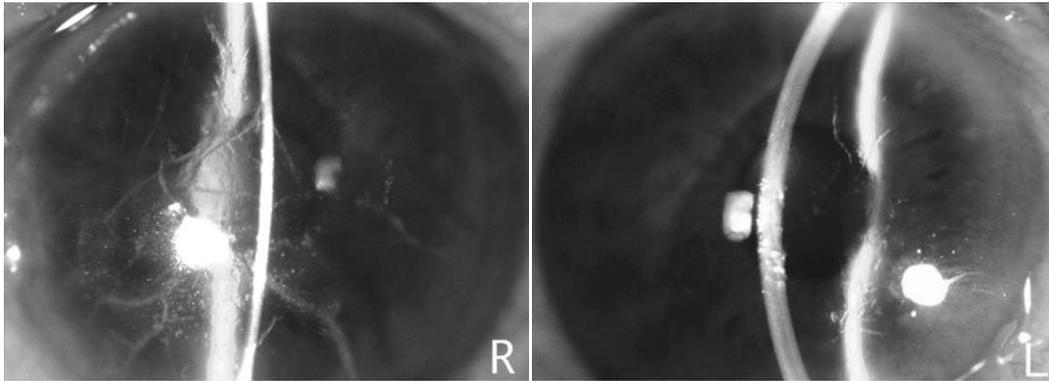


図 4 孤発例症例 5, 69 歳男性の前眼部所見.

格子状の紋裡は太く(R), 角膜中央部深層に小粒状の沈着物を伴っている(R, L). 所見の左右差が著明である. R: 右眼, L: 左眼

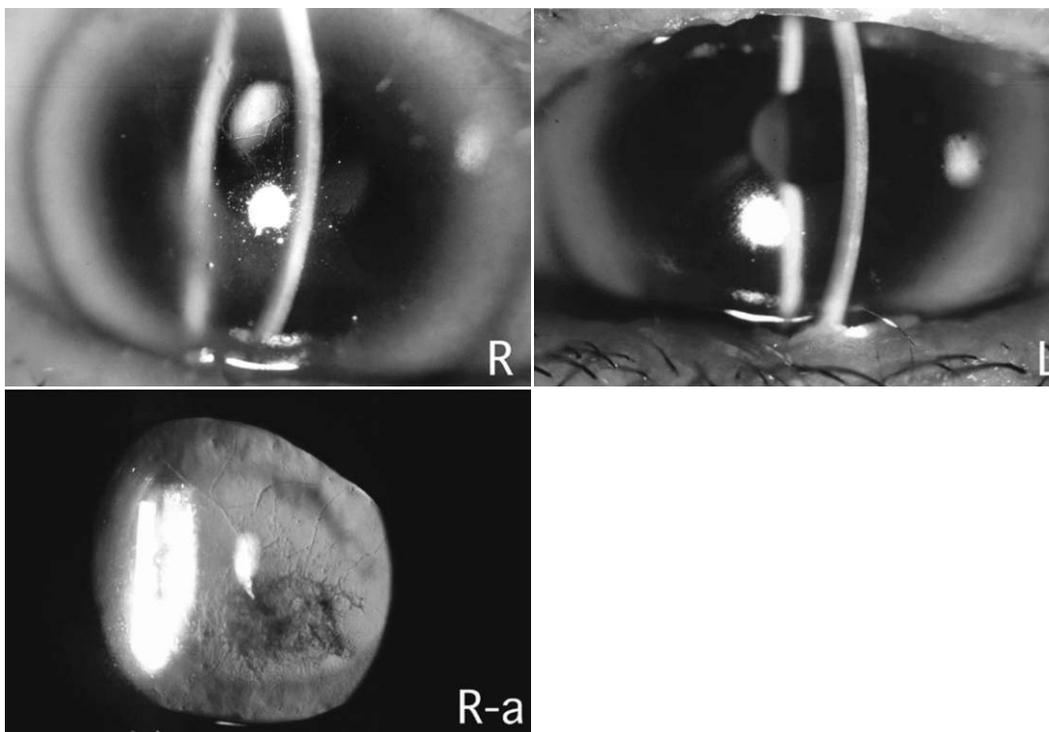


図 5 症例 2, 71 歳女性の前眼部所見.

角膜混濁および格子状の紋裡は右眼のみにみられる. 老人環が著明で, 涙液分泌減少症を伴っているため, 点状表層角膜症を両眼にみる. R-a は右眼の眼底からの反帰光像である.

角膜中央部の沈着物の形状が孤発例の症例 3~5 にみる塊状沈着物と似ていたため遺伝子診断を行ったところ, *TGFBI* 遺伝子コドン 527 に上記 3 例と同じ変異があった(図 8). 本症例も所見は右眼に著明で, 左眼の角膜混濁は軽微であった. 既往に角膜びらんを推察させる症状はなく, 今回の眼科受診のきっかけも角膜ジストロフィによる視力障害ではなく, 40 年前の左眼外傷に由来する白内障手術についての相談であった. 問診による家族歴の聴取では特記すべき角膜疾患はないが, 家系は岐阜県飛騨地方の出身である.

#### IV 考 按

前回の報告<sup>2)</sup>から約 10 年を経て, 当時検討の対象となった 16 名 10 家系のうち, 今回調査の対象にも入った患者は 4 名 2 家系(家系 1, 2)にとどまった. I 型格子状角膜ジストロフィの, もともと愛知県出身の家系については西春日井郡西春町出身の 1 家系を除く 4 家系が幡豆郡吉良町の出身であり, 愛知県内の格子状角膜ジストロフィ患者は吉良町の出身者が多いという地域集積の傾向に関しては前回と同様の結果が得られている.

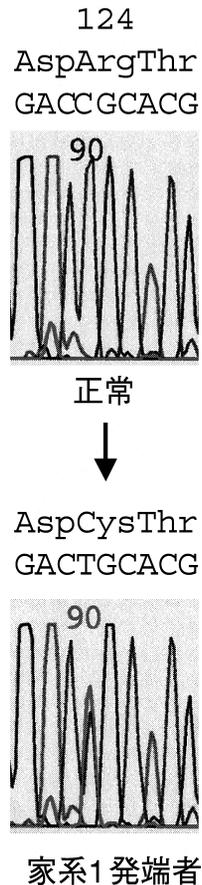


図 6 家系 1, 発端者のシーケンス図。

*TGFBI* 遺伝子エクソン 4, コドン 124 のアルギニンがシステインに変異(CGC → TGC)し, ヘテロ接合している。

今回, 検査し得た吉良町出身の 2 家系の格子状角膜ジストロフィ罹患者において, いずれも *TGFBI* 遺伝子 Arg 124 Cys の変異があり, しかも詳細な聴取からいずれの 4 家系とも吉良町のさらに限局された地域の出身であることがわかっていることから, 愛知県に多い, この町出身の格子状角膜ジストロフィの家系は共通の遺伝子異常に由来した I 型であることが想定される。一方, 西春町出身の家系の罹患者で *TGFBI* 遺伝子の Leu 518 Pro 変異をみたことは既に報告<sup>11)</sup>しているが, この家系においては *TGFBI* 遺伝子 Arg 124 Cys の変異はみられず, 遺伝子診断の上でも吉良町とは全く関係ない家系であることが推定された。ただし, 遺伝子の変異は異なっても臨床経過や前眼部所見では同じ I 型格子状角膜ジストロフィとして相違はなかった。

今回の調査では家族歴聴取の上で常染色体優性の遺伝形式がみられない, 孤発例と思われる症例が 6 名含まれ, 前回と大きく傾向を異にしている。これは 1997 年 1 月以来, 当科に角膜疾患外来を設置し, 前眼部疾患の診療に取り組んできた結果, 紹介により様々な角膜疾患の患者が受診するようになったためと考えられる。6 名のうち, 症例 2 および 6 を除く 4 名については臨床経過

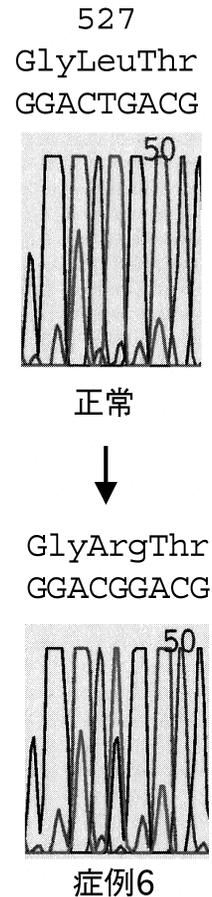


図 8 症例 6 のシーケンス図。

*TGFBI* 遺伝子のコドン 527 のロイシンがアルギニンに変異(CTG → CGG)し, ヘテロ接合している。

と角膜所見が Hida ら<sup>34)</sup>の報告による III 型格子状角膜ジストロフィによく似ている。ただし, この 4 名のうち, 症例 3 および 4 に *TGFBI* 遺伝子の Leu 527 Arg 変異をみたことは既に報告<sup>17)</sup>しており, 今回の検討で新たに症例 5 でも同じ変異が確認されている。これらの結果を Fujiki ら<sup>16)</sup>による最初の報告と合わせて考えると, この Leu 527 Arg 変異がみられた格子状角膜ジストロフィは常染色体劣性や孤発例ではなく, 常染色体優性遺伝によって発症してくる変性疾患であり, III 型と III A 型のいずれにも該当しない型であることがわかる。

*TGFBI* 遺伝子の Leu 527 Arg 変異は格子状の線条が観察されていない症例 6 にもみられ, この患者の角膜中央部深層にみられた細かい沈着物がこの型の格子状角膜変性症の初期像で, 後年になって塊状になり, 格子状の線条を伴ってくると考えられる。症例 6 では沈着物はほとんど Desecemet 膜に接した形で存在しており, 症例 3 および 5 に深層角膜移植術を行った際, この沈着物の除去を試みて Desecemet 膜の穿孔を経験していること, 病理組織検査でこの沈着物にアミロイドが検出されていることから, Leu 527 Arg 変異に由来する格子状角膜ジストロフィでは Desecemet 膜の一部を含んだ角膜実質

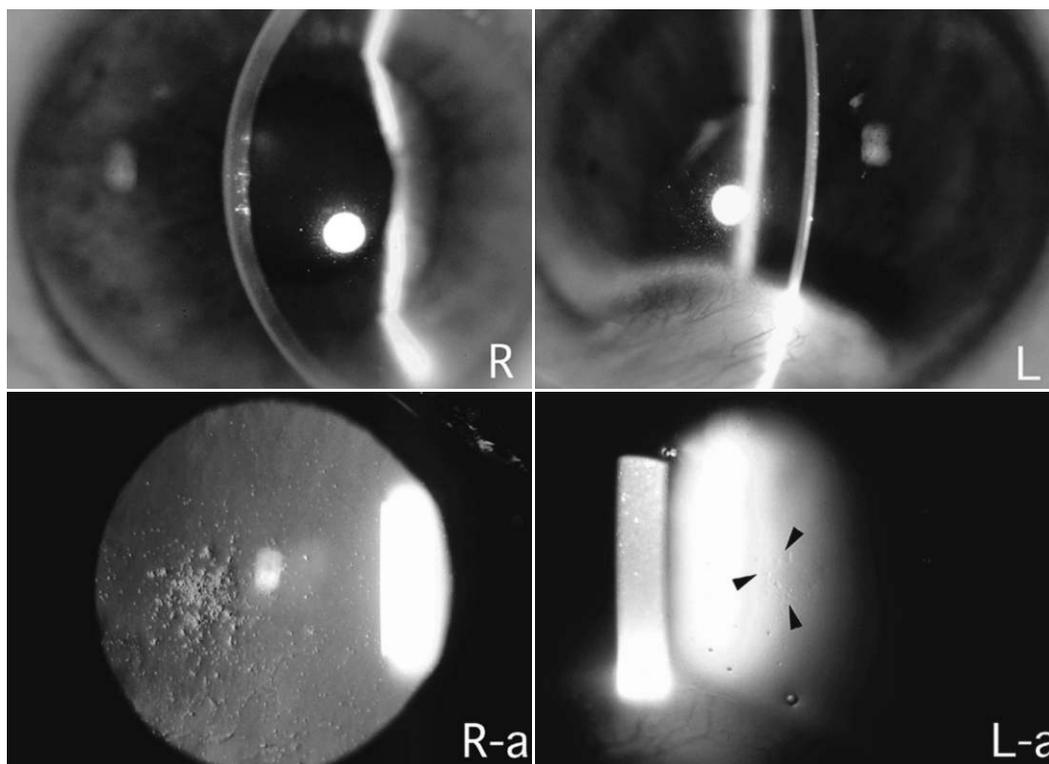


図 7 症例 6, 62 歳男性の前眼部所見.

右眼角膜中央部深層に小粒状の沈着物をみる(R). 左眼では 40 年前の外傷により虹彩が下方角膜輪部に陥とんしている像が観察される(L). 散瞳下の反帰光法により右眼の小粒状沈着物は広く分布しているのがわかるが, 格子状の紋裡はない(R-a). 左眼は強い白内障からの反帰光で角膜中央部に小さい粒状の沈着物が描出されている(L-a, 矢じり).

深層へのアミロイド沈着が早期の段階で起こっていることが推察される.

なお, 症例 2 では現在のところ同じ *TGFBI* 遺伝子エクソン 4~12 まで調査は済んでいるが, 変異はみつかっていない. 涙液分泌減少症に伴う点状表層角膜症を広範囲にみることもあり, 何らかの機械的刺激に続発したアミロイドーシス, あるいは *TGFBI* 遺伝子とは異なる遺伝子の変異に由来する格子状角膜ジストロフィかも知れない. 今回の検討では, この症例 2 および 1998 年 1 月以来受診がないため遺伝子の検討ができていない症例 1 を除けば臨床経過, 家族歴から「孤発例」と考えられた症例で, いずれも *TGFBI* 遺伝子 Leu 527 Arg 変異がヘテロで検出されており, 「孤発例」と考えられても格子状の紋裡あるいは小粒状の角膜深層沈着物をみる場合は高年発症型の常染色体優性遺伝性格子状角膜ジストロフィの可能性が極めて高いことがわかった.

角膜変性症の地域集積性については, Avellino 角膜ジストロフィがイタリアの Avellino 地方出身者に多いことからその名称がつけられたこと<sup>22)</sup>は有名であり, 本邦では格子状角膜ジストロフィで吉良町の他, 広島県賀茂郡黒瀬町の出身者が多いことが報告<sup>23)</sup>されている. 格子状角膜ジストロフィが角膜ジストロフィとしては比較

的稀な疾患で, 本邦では明治期まで大きな人口移動が少なかっただけに, 本症では現在なお地域特異性を持っている可能性がある.

前回の報告では吉良町から名古屋市港区への人口移動の状況が本症から推察できる旨を示した<sup>21)</sup>が, 今回は遺伝子診断によってそれを裏付ける結果となった. また, 今回, 我々が示した格子状角膜変性症で *TGFBI* 遺伝子 Arg 124 Cys の以外の変異, すなわち Leu 518 Pro および Leu 527 Arg については, いずれも Endo ら<sup>10)</sup>, Fujiki ら<sup>16)</sup>が最初に関東の家系で報告した変異であり, 現在のところ関西出身の本症患者では検出されていない. 一方, 愛知県では典型的な IIIA 型ないし *TGFBI* 遺伝子 501 の変異<sup>12)13)</sup>に由来する格子状角膜ジストロフィはみられていない. したがって, 本症の遺伝子診断結果をみる限り愛知県は関西よりも関東との共通点があるものであった. ただし, Leu 527 Arg についてはその後, 九州出身の患者にみられたという情報があり, 自験例の岐阜県飛騨地方出身者の症例 6 でも検出されている. したがって, *TGFBI* 遺伝子の Leu 527 Arg 変異に由来する格子状角膜ジストロフィの地域特性についての結論はさらに報告を待つ必要がある.

## 文 献

- 1) Mannis MJ, De Sousa LB, Gross RH : The stromal dystrophies. In : Krachmer JH, et al (Eds) : Cornea. Cornea and external disease : Clinical diagnosis and management. Mosby, St Louis, Boston, New York, Philadelphia, London, Tokyo, 1048—1051, 1997.
- 2) Waring III GO, Mbekeani JN : Corneal dystrophies. In : Leibowitz HW, et al (Eds) : Corneal disorders. Clinical diagnosis and management. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 245—251, 1998.
- 3) Hida T, Tsubota K, Kigasawa K, Murata H, Ogata T, Akiya S : Clinical features of a newly recognized type of lattice corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 104 : 241—248, 1987.
- 4) Hida T, Proia AD, Kigasawa K, Sanfilippo FP, Burchette Jr JL, Akiya S, et al : Histopathologic and immunochemical features of lattice corneal dystrophy type III. Am J Ophthalmol 104 : 249—254, 1987.
- 5) Stock EL, Feder RS, O'Grady RB, Sugar J, Roth SI : Lattice corneal dystrophy type IIIA. Arch Ophthalmol 109 : 354—358, 1991.
- 6) Munier FL, Korvatska E, Djema A, Le Paslier D, Zografos L, Pescia G, et al : Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. Nat Genet 15 : 247—251, 1997.
- 7) Hotta Y, Fujiki K, Ono K, Fujimaki T, Nakayasu K, Yamaguchi T, et al : Arg 124 Cys mutation of the  $\beta$ ig-h3 gene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. Jpn J Ophthalmol 42 : 450—455, 1998.
- 8) 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.
- 9) Gupta SK, Hodge WG, Damji KF, Guernsey DL, Neumann PE : Lattice corneal dystrophy type I in a Canadian kindred is associated with the Arg 124-Cys mutation in the kerato-epithelin gene. Am J Ophthalmol 125 : 547—549, 1998.
- 10) Endo S, Thanh Ha N, Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yamaguchi T, et al : Leu 518 Pro mutation of the  $\beta$ ig-h3 gene causes lattice corneal dystrophy type I. Am J Ophthalmol 128 : 104—106, 1999.
- 11) Hirano K, Hotta Y, Fujiki K, Kanai A : Corneal Amyloidosis Caused by Leu 518 Pro Mutation of  $\beta$ ig-h3 Gene. Br J Ophthalmol 84 : 583—585, 2000.
- 12) Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, Shimomura Y, Nishida K, Inoue Y, et al : A kerato-epithelin ( $\beta$ ig-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. Am J Hum Genet 62 : 719—722, 1998.
- 13) Kawasaki S, Nishida K, Quantock AJ, Dota A, Bennett K, Kinoshita S : Amyloid and Pro 501 Thr-mutated  $\beta$ ig-h3 gene product colocalize in lattice corneal dystrophy type IIIA. Am J Ophthalmol 127 : 456—458, 1999.
- 14) Stewart H, Black GCM, 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.
- 15) Dighiero P, Drunat S, Ellis P, D'Hermies F, Savoldelli M, Legealis J-M, et al : A new mutation (A546T) of the  $\beta$ ig-h3 gene responsible for a French lattice corneal dystrophy type IIIA. Am J Ophthalmol 129 : 248—251, 2000.
- 16) Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yokoyama T, Takano T, Yamaguchi T, et al : A new L527R mutation of the  $\beta$ ig-h3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. Hum Genet 103 : 286—289, 1998.
- 17) Hirano K, Hotta Y, Nakamura M, Fujiki K, Kanai A, Yamamoto N : Late-onset Form of Lattice Corneal Dystrophy Caused by Leu 527 Arg Mutation of TGFBI Gene. Cornea 20 : 525—529, 2001.
- 18) Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle A : Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. FEBS Letters 276 : 75—77, 1990.
- 19) de la Chapelle A, Tolvanen R, Boysen G, Santavy J, Bleeker-Wagemakers L, Maury CPJ, et al : Gelsolin-derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187. Nat Genet 2 : 157—160, 1992.
- 20) 原田敬志, 平野耕治, 富安誠志, 栗屋 忍, 田邊吉彦 : 出身地を同じくする角膜格子状変性の4家系. 眼紀 36 : 2157—2161, 1985.
- 21) 平野耕治, 廣瀬浩士, 中村 誠, 栗屋 忍, 近藤高明 : 名古屋大学眼科における格子状角膜変性症患者の地域的考察. あたらしい眼科 9 : 1875—78, 1992.
- 22) Rosenwasser GO, 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.
- 23) 樋田哲夫, 坪田一男, 秋谷 忍, 村田博之 : 格子状角膜変性症の10家系. 日眼会誌 88 : 1176—81, 1984.