

常染色体優性視神経萎縮の1家系における 新しい type 1 optic atrophy 遺伝子異常

清水 聡子, 森 直樹, 岸 真理, 菅田 裕久, 津田 明子, 久保田伸枝

帝京大学医学部眼科学教室

要 約

目的: Type 1 optic atrophy (OPA1) の1家系に検出された新しい OPA1 遺伝子異常と罹患者の臨床症状を報告すること。

方法: 眼科臨床的な検査をこの家系内の罹患者3名に施行した。OPA1 遺伝子のすべてのエクソンと、そのスプライシング部位の DNA 塩基配列を決定した。

結果: 3名の罹患者は、OPA1 遺伝子イントロン12の第3番目の塩基にヘテロ接合性の遺伝子異常を有していた (IVS 12+3 A → T)。臨床的に、罹患者の視力低下は6歳未満で発症し、視神経萎縮が観察された。発端者は中心暗点と色覚異常を示した。この報告は、日本

で初めての OPA1 遺伝子異常である。

結論: 日本人の OPA1 患者においても西欧での報告と同様に OPA1 遺伝子異常が検出された。このことは、OPA1 遺伝子異常が人種にかかわらず、視神経萎縮を惹き起こすことを示している。OPA1 遺伝子異常検索は日本人の OPA1 の診断に有用である。(日眼会誌 106: 398-403, 2002)

キーワード: Type 1 optic atrophy (OPA1) 遺伝子, OPA1, DNA 塩基配列, スプライシング異常

A Novel Mutation of the Type 1 Optic Atrophy (OPA1) Gene in a Japanese Family with OPA1

Satoko Shimizu, Naoki Mori, Mari Kishi

Hirohisa Sugata, Akiko Tsuda and Nobue Kubota

Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine

Abstract

Purpose: To report a novel mutation of the type 1 optic atrophy (OPA1) gene in a Japanese family with OPA1 and to describe the clinical features of this family.

Methods: Standard ocular examinations were performed on the proband and his two affected sons. The DNA sequence of all exons and splice sites of the OPA1 gene was determined to detect mutations.

Results: The proband and his sons had a heterozygous mutation of the OPA1 gene in the third nucleotide of intron 12 (IVS12+3A→T). Clinically, each patient had reduced visual acuity (onset within the first 6 years of life) and optic nerve pallor. The proband showed a central scotoma and genera-

lized dyschromatopsia. This is the first report of OPA1 gene mutation in Japanese patients with familial optic atrophy.

Conclusions: A mutation of the OPA1 gene was detected in a Japanese family with OPA1, which follows the same pattern as reported in Western countries. It is suggested that mutations of the OPA1 gene contribute to the development of optic nerve atrophy regardless of ethnic groups. Screening for the OPA1 gene mutation will be useful for diagnosis of OPA1 in Japanese patients. (J Jpn Ophthalmol Soc 106: 398-403, 2002)

Key words: Type 1 optic atrophy (OPA1) gene, OPA1, DNA sequencing, Splice site mutation

別刷請求先: 173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学医学部眼科学教室 清水 聡子
(平成 13 年 11 月 27 日受付, 平成 14 年 1 月 29 日改訂受理)

Reprint requests to: Satoko Shimizu, M. D. Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

(Received November 27, 2001 and accepted in revised form January 29, 2002)

I 緒 言

Type 1 optic atrophy (*OPA1*, MIM 165500) は常染色体優性の視神経症で, 10 歳以下で発症する進行性の視力低下, 色覚異常, 中心暗点, 視神経乳頭蒼白を示す^{1)~3)}. *OPA1* は遺伝性の視神経症の中で比較的頻度の高い疾患で, 約 10 万名に 1 名の割合で発症する⁴⁾. 組織学的に *OPA1* は網膜神経節細胞層の変性が視神経の萎縮に先立って起こるとされている⁵⁾. 1994 年, Eiberg ら⁶⁾が初めて *OPA1* の遺伝子座が 3q28-qter にあることを報告した. 引き続いて他の家系でも *OPA1* が同じ遺伝子座に連鎖していることが確かめられ, その候補領域は 3q28-q29 の 1.4 cM の長さの領域まで狭められた^{7)~12)}. 2000 年, 2 つのグループが独立して *OPA1* の原因遺伝子が 3q28-q29 の領域内に位置する *OPA1* 遺伝子であると同定した¹³⁾¹⁴⁾. *OPA1* 遺伝子は 29 個のエクソンから成るアミノ酸にして 960 の長さの遺伝子で (図 1), 最初は脳の cDNA ライブラリーから分離された¹⁵⁾. ヒト *OPA1* 蛋白は酵母 Mgm 1p のホモログであり, dynamin ファミリーの一員の Mgm 1p はミトコンドリアの分布に不可欠である¹⁴⁾¹⁶⁾. *OPA1* 蛋白もヒト組織に普遍的に発現し, ミトコンドリアネットワークの構成分子である¹³⁾¹⁴⁾.

現在までに *OPA1* 遺伝子異常は, ミスセンス変異, ナンセンス変異, インフレームの欠損, フレームシフト, スプライシング部位の変異など様々なタイプの変異が報告¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾されている (図 1). この研究で, 我々は常染色体優性視神経萎縮 (autosomal dominant optic atrophy, ADOA) 家系に新しいスプライシング部位の *OPA1* 遺伝子変異を検出した. この報告は, 日本人の ADOA 家系で初めて *OPA1* 遺伝子異常の存在を示した報告である.

II 対象および方法

1. 対 象

対象は, 図 2 に示した *OPA1* 家系の構成員と日本人の対照群 110 名である. 対照群の年齢は 17~92 歳, 平均 53 歳であった. 対照群は眼科的な異常を有しない 97 名と開放隅角緑内障の罹患者 13 名から成る. すべての対象者からインフォームド・コンセントを得, 眼科学的検査と遺伝子検査を帝京大学医学部眼科で行った.

発端者は, 2001 年現在 46 歳の男性. 少なくとも小学校入学時には視力低下に気づいていた. 1976 年帝京大学眼科初診時の視力は右眼 0.1 (0.2×+1.25 D), 左眼 0.1 (0.15×-0.25 D○cyl+1.0 D 20°), 眼圧は両眼とも 17 mmHg であった. 眼位, 眼球運動は正常であった. 視神経乳頭蒼白, Goldmann 視野計で中心暗点, 石原式色覚検査表で色覚異常を示した. 現在, 視力は両眼とも 0.06 (矯正不能) に低下したが, 視野, 眼底所見に著変はなかった. 視野と眼底写真を図 3 に示す.

発端者の第 1 子は現在 9 歳の男児. 1998 年初診時の視力は右眼 0.06 (0.15×+1.5 D○cyl+2.0 D Ax 90°), 左眼 0.07 (0.15×+1.0 D○cyl+1.0 D Ax 95°) であった. 眼球運動は正常, 眼位は Δ 30 D の調節性内斜視であった. 視神経乳頭耳側蒼白であり, 視覚誘発電位で反応はなかった.

発端者の第 2 子は現在 5 歳の男児. 1999 年初診時の視力は右眼 0.08 (0.1×+1.5 D), 左眼 0.08 (0.1×+0.75 D○cyl+0.75 D Ax 95°) であった. 眼位, 眼球運動は正常であった. 視神経乳頭耳側蒼白であり, 視覚誘発電位で反応はなかった.

2. 方 法

対象者から末梢血液を採血した. QIAamp blood kit (Qiagen, Hilden, ドイツ) を使用し, 末梢血液よりゲノム DNA を抽出した. 次いで, *OPA1* 遺伝子の全蛋白翻訳領域であるエクソン 1~28 までを polymerase chain reaction (PCR) 法により増幅した. それぞれのエ

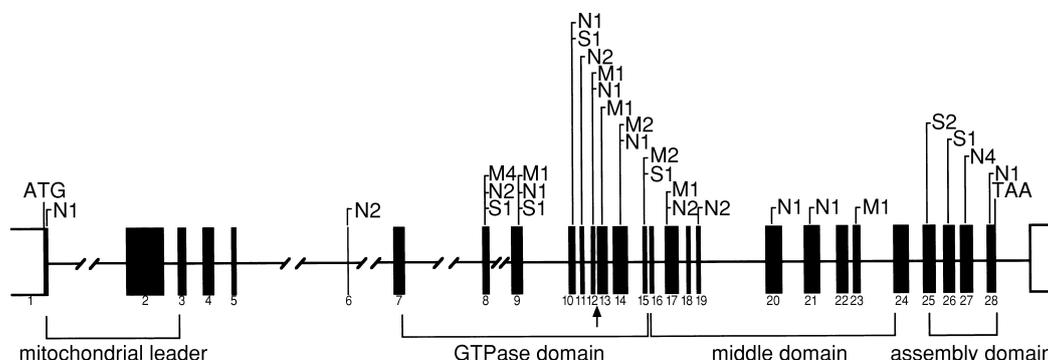


図 1 Type 1 optic atrophy (*OPA1*) 遺伝子の構造.

これまでに報告された遺伝子異常を上に表示. M: ミスセンス変異とインフレームの欠損, N: ナンセンス変異とフレームシフト変異, S: スプライシング部位の変異, 数字: 変異の数, ↑: IVS 12+3 A → T の位置, ■: エクソンで蛋白に翻訳される領域

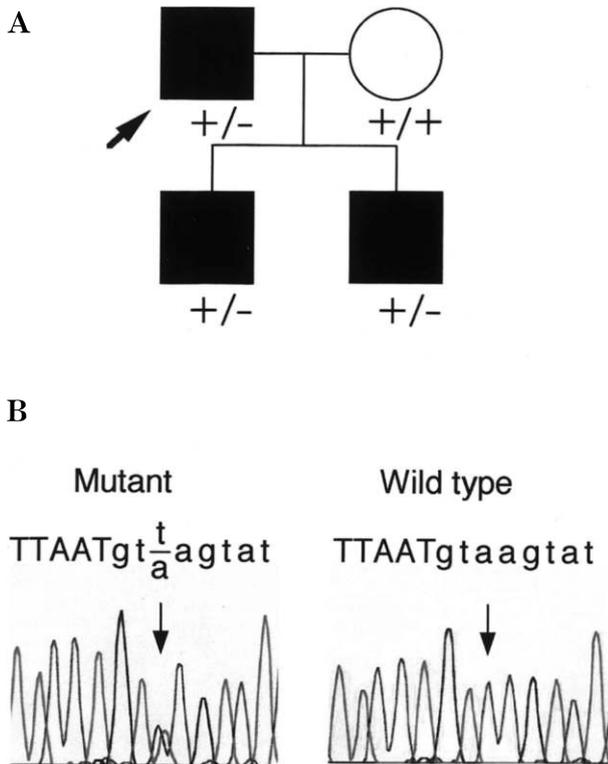


図 2

A : Pedigree of the *OPA1* family.

■ : 罹患者, ○ : 正常者, + : 遺伝子異常を有しない,
- : 遺伝子異常を有する, 矢印 : 発端者

B : Electropherograms of *OPA1* gene sequencing.
遺伝子変異の位置を矢印で, イントロンの部分は小文字
で表す.

クソンに対し, プライマーとアニーリング温度は表 1 に示したものを使用した. PCR の条件は, 95°C 1 分 1 サイクル, 95°C 45 秒, 58~70°C 45 秒, 72°C 1 分 31 サイクル, 72°C 7 分 1 サイクルとした. この PCR 産物を, QIAquick PCR purification kit で精製し, DNA sequencing kit と自動 DNA 塩基配列解析装置 (Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction ABI PRISM 310, Perkin Elmer Foster City, CA) を使用し, 直接塩基配列決定法により, 塩基配列を解析した. 遺伝子変異が検出された部位については, 対照群 110 名のゲノム DNA の塩基配列を解析した.

III 結 果

発端者と息子 2 人はイントロン 12, 3 つめの塩基に A → T の変異 (IVS 12+3 A → T) をヘテロ接合性に有していた (図 2). IVS 12+3 A → T 変異は発端者の妻にも対照群にも検出されなかった.

IV 考 按

最初に, ADOA の遺伝子は 3q28-q29, すなわち *OPA1* 遺伝子座に位置すると同定された⁶⁾. これまでに報

告された ADOA の家系はほとんどが *OPA1* 遺伝子座に連鎖が証明されている^{6)~12)19)}. しかし, ADOA の多遺伝子性も報告¹⁹⁾²⁰⁾されている. Kerrison ら²¹⁾は ADOA の遺伝子座が 18q12.2-q12.3 にもあることを報告した. *OPA1* 原因遺伝子が同定された後, ADOA の患者における *OPA1* 遺伝子変異の頻度は 32.1%¹⁷⁾という報告と, 57%¹⁸⁾という報告がある. *OPA1* 遺伝子異常の報告はヨーロッパ, オーストラリア, キューバからのみであるので, 本邦における遺伝子変異の頻度は現在のところ不明である.

我々は発端者とその 2 名の息子を 6 歳以前から視神経萎縮を発症していることと, 疾患が父親から 2 名の息子に遺伝していることから ADOA と診断した. この家系の罹患者 3 名は共通して IVS 12+3 A → T の変異を持っていた. IVS 12+3 A → T が非常に稀な遺伝子多型である可能性を完全に否定することはできないが, IVS 12+3 A → T は対照の 220 の染色体になかったことと, 罹患者 3 名がすべて IVS 12+3 A → T を持っていることから IVS 12+3 A → T は疾患を惹き起こす遺伝子異常であると考えられた.

スプライシングの特異性と正確さはスプライシングを受ける前の mRNA の塩基配列に依存している. もし, 正しくスプライシングが行われないと, 遺伝子の中の普段は使われない部位においてスプライシングが起こることがある²²⁾²³⁾. 90 個のスプライシングドナー部位を調べた研究では, 大部分のスプライシングドナー部位の塩基配列が 5'-A/C AGgta/g agt-3' であり, IVS 12+3 A → T が起こったイントロン 3 番目の塩基は 80% が A か G で, T であったものは 6% にすぎなかった²⁴⁾と報告された. 正常の *OPA1* 遺伝子のイントロン 12 のスプライシングドナー部位は, エクソン 12 最後の塩基が T である他は 5'-A/C AGgta/g agt-3' という塩基配列に一致している. Breathnach ら²⁴⁾はスプライシングドナー部位でエクソン終わりの 2 つの塩基が AG でなかった場合, ほとんど例外なくイントロン 3 番目の塩基は A か G であったと述べている. また, 同様なイントロン 3 番目の塩基が A から T に変異する遺伝子異常が, 嚢胞性線維症や²⁵⁾網膜色素変性²⁶⁾を惹き起こすことがすでに報告されている. スプライシングの異常は遺伝子が発現している組織の mRNA の解析により証明できるが, *OPA1* 遺伝子の IVS 12+3 A → T 変異はスプライシングドナー部位のコンセンサス配列を変えてしまうことによりスプライシングの異常を惹き起こす変異だと考えた.

Dynamin ファミリーに属する蛋白は GTPase であり, 構造上, 共通して GTPase ドメイン, middle ドメイン, assembly ドメインを有している¹⁶⁾ (図 1). これら共通したドメインに加えて *OPA1* 蛋白とそのホモログは, N 末端にミトコンドリアに取り込まれる際にプロ

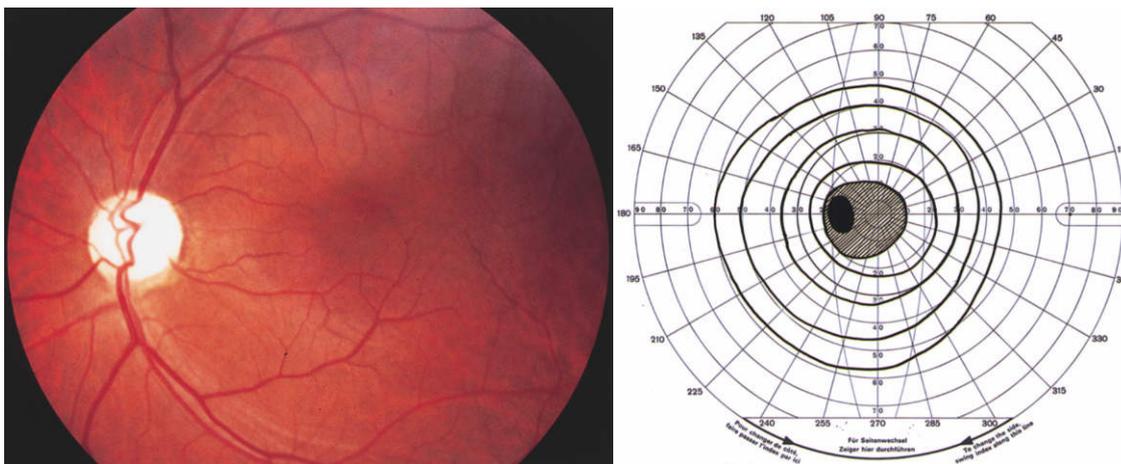


図 3

左：発端者の左眼眼底写真，視神経萎縮を呈している。
 右：Goldmann 視野

表 1 Polymerase chain reaction 法と直接塩基配列決定法に用いたプライマー

Exon amplified	Sense primer (5' → 3')	Antisense primer (5' → 3')	Annealing temperature
1	TGTTTCCGTGACGGACTGAGTA	CCTGAGAGTCACCTGCACATTT	66°C
2	GTGGTTAGTCACGTATGGGGCTGTGT	ATCCCAGCCCTGTGCTCCTTCCAC	70°C
3	TGGCATGCAGAGCATCTGATTG	CAGTTAGTGGCAGCTGTGGTAA	66°C
4	GTAGGGTTGTCATGAGGATTA	GGGCTACACAAAGATTTAAAACC	62°C
5	TCAGCTTAGGCTGTGACATCAC	CCAGAACTGCCACGTAATACCT	66°C
6	GCAACAGGAAAATGATTGCCTT	AGGTTCTATCATTACACCTCC	62°C
7	GGAGATATGACTTCAAGATTTTGG	CCATCCTCCAAGCACATTAGGTT	62°C
8	CTCTTGACACATCTGTTATATT	TAAGCCTACATCTAGTATGTAT	58°C
9	CTCAGAGCAGCATTACAAATAGG	AACACAATGAACAGGTCTCACTG	64°C
10	CAATGCAGTAGCCCTGTCTAGA	GGCTAACGGTACAGCCTTCTTT	66°C
11	GATAGTTCTCGGGAGTTTGATC	GCTCTACATATCTAGATAGCAGC	64°C
12, 13	GTCTTATCTGAATGGATGAG	GCAAAGCTTGGATTGCTAAAG	58°C
14	CTTGCTATAATGTAGACACAGGG	AAATCCCTATCACAGCTGGAGC	64°C
15, 16	TAGGCAGCAGAGCAGGAATTCA	CCAAGGAAGCATGCCAGTATGT	66°C
17	AGCACATTCGCAGACTTGGTGGTA	GTATGGATGCCAAAGATTGCCAGC	58°C
18	CCACTTTAACCCTACATCTGG	GAGATAACTGCTCCTAGAGATG	64°C
19	CCTCCCTTTGGTTATCTCTGAA	GCCTATGAGCCAAGGCAACAAT	64°C
20	CTTGACTGGTGGGATTTACAGG	GAAAGATAGAGGCTGTGATGGG	66°C
21	CTGTTTGGCTTGAGCTCGTGTT	AGGTGATTTTAGAAGGGCAGGG	66°C
22	GGGCCAGGAGAGAACTCCACT	TGGATGACTCCTTCACCACTGT	66°C
23	CACATGTGCCATATCAGTCATGTGGG	TATTCCTGAGACTGGTCTAGAGCCAC	66°C
24	TTTACCATATTCATAAGCCGGG	TGTCAGCAAATGTACACGTGAC	62°C
25	CTTCTCAGTGTGGTTGATCAACA	TCCCAGATGATCAAAGGACTTA	64°C
26	GCTTAGGACATATCTACTGGTTCTAGT	GAGTACCACACCTGGCCAGTTTTT	66°C
27	GCACTTCCATTAAGTGTATAGC	ACAAATGGAAATGGGAAAGGTGG	64°C
28	AAGTGGTATGGTGGAGACTCAT	TACAGCATAAGTGACAAGCAGG	64°C

センシングを受けるシグナルペプチドをコードする配列を含むミトコンドリアリーダーと呼ばれるドメインがある¹⁴⁾¹⁶⁾(図1)。Dynamineファミリーの蛋白質はGTPaseドメイン内に3つのGTP結合モチーフを持っていて、GTPを加水分解する¹³⁾¹⁶⁾。Dynamineのassemblyドメインはassemblyドメイン同士やGTPaseドメイン、middleドメインと結合して螺旋構造を形成する²⁷⁾²⁸⁾。Dynamineがdynamineファミリーに共通した3つのド

メインを介して多量体を形成することはOPA1蛋白質もこれら3つのドメインを介して多量体を作る可能性を示している。これまで見つかったOPA1遺伝子異常は半数以上がGTPaseドメインに集中していた¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。この研究で見つかった日本人のOPA1遺伝子異常もGTPaseドメイン内にあった。GTPaseドメイン内にある遺伝子異常はOPA1蛋白質のGTPaseとしての活性を低下させることによって視神経萎縮を惹き起こすのかも

知れないし、もし、本当に OPA1 蛋白が多量体を形成するのであれば、多量体の形成に影響を与えることで視神経萎縮を惹き起こすのかも知れない。

レーベル病もまた重要な視神経症の一つである。レーベル病はミトコンドリア DNA の変異によって起こるため、遺伝形式は細胞質遺伝の形をとる^{29)~31)}。レーベル病は発症年齢が OPA1 より高く(平均 20~24 歳³²⁾、急激に発症することで通常臨床的に区別できる。しかし、視神経萎縮期になってしまうと両者を区別することは遺伝形式が明らかでないと難しい。このような症例でミトコンドリア DNA に加えて OPA1 遺伝子異常の検索は診断上役に立つと考えられる。Pesch ら¹⁸⁾は OPA1 遺伝子異常の変異のタイプや位置に臨床症状は関係しないと述べている。同一家系内に OPA1 罹患者と、遺伝子変異を持っているが発症しないキャリアーとが存在する¹⁴⁾¹⁷⁾ことは、たとえ同じ遺伝子変異を有していても臨床症状の程度は非常に差があることを示している。現在までに報告されている OPA1 遺伝子変異のほとんどは、それぞれが 1 つずつの家系から検出されている。今回検出された遺伝子変異も今までの報告とは異なった変異であった。OPA1 遺伝子異常の検査を臨床診断に応用するには、日本においての創始者効果の有無、遺伝子異常の頻度を調べるため、さらなる症例の積み重ねが必要である。

文 献

- 1) Elliott D, Traboulsi EI, Maumenee IH : Visual prognosis in autosomal dominant optic atrophy (Kjer type). *Am J Ophthalmol* 115 : 360-367, 1993.
- 2) Votruba M, Fitzke FW, Holder GE, Carter A, Bhattacharya SS, Moore AT : Clinical features in affected individuals from 21 pedigrees with dominant optic atrophy. *Arch Ophthalmol* 116 : 351-358, 1998.
- 3) Johnston RL, Seller MJ, Behnam JT, Burdon MA, Spalton DJ : Dominant optic atrophy. Refining the clinical diagnostic criteria in light of genetic linkage studies. *Ophthalmology* 106 : 123-238, 1999.
- 4) Kjer B, Eiberg H, Kjer P, Rosenberg T : Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region. II. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Ophthalmol Scand* 74 : 3-7, 1996.
- 5) Kjer P, Jensen OA, Klinken L : Histopathology of eye, optic nerve and brain in a case of dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 61 : 300-312, 1983.
- 6) Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T : Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. *Hum Mol Genet* 3 : 977-980, 1994.
- 7) Lunkes A, Hartung U, Magarino C, Rodriguez M, Palmero A, Rodriguez L, et al : Refinement of the OPA1 gene locus on chromosome 3q28-q29 to a region of 2-8 cM, in one Cuban pedigree with autosomal dominant optic atrophy type Kjer. *Am J Hum Genet* 57 : 968-970, 1995.
- 8) Votruba M, Moore AT, Bhattacharya SS : Genetic refinement of dominant optic atrophy (OPA1) locus to within a 2 cM interval of chromosome 3q. *J Med Genet* 34 : 117-121, 1997.
- 9) Brown J Jr, Fingert JH, Taylor CM, Lake M, Sheffield VC, Stone EM : Clinical and genetic analysis of a family affected with dominant optic atrophy (OPA1). *Arch Ophthalmol* 115 : 95-99, 1997.
- 10) Johnston RL, Burdon MA, Spalton DJ, Bryant SP, Behnam JT, Seller MJ : Dominant optic atrophy, Kjer type. Linkage analysis and clinical features in a large British pedigree. *Arch Ophthalmol* 115 : 100-103, 1997.
- 11) Bonneau D, Souied E, Gerber S, Rozet JM, D'Haens E, Journel H, et al : No evidence of genetic heterogeneity in dominant optic atrophy. *J Med Genet* 32 : 951-953, 1995.
- 12) Jonasdottir A, Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T : Refinement of the dominant optic atrophy locus (OPA1) to a 1.4-cM interval on chromosome 3q28-3q29, within a 3-Mb YAC contig. *Hum Genet* 99 : 115-120, 1997.
- 13) Alexander C, Votruba M, Pesch UE, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, et al : OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet* 26 : 211-215, 2000.
- 14) Delettre C, Lenaers G, Griffioen JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, et al : Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet* 26 : 207-210, 2000.
- 15) Nagase T, Ishikawa K, Miyajima N, Tanaka A, Kotani H, Nomura N, et al : Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. IX. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins *in vitro*. *DNA Res* 5 : 31-39, 1998.
- 16) van der Blik AM : Functional diversity in the dynamin family. *Trends Cell Biol* 9 : 96-102, 1999.
- 17) Toomes C, Marchbank NJ, Mackey DA, Craig JE, Newbury-Ecob RA, Bennett CP, et al : Spectrum, frequency and penetrance of OPA1 mutations in dominant optic atrophy. *Hum Mol Genet* 10 : 1369-1378, 2001.
- 18) Pesch UE, Leo-Kottler B, Mayer S, Jurklics B, Kellner U, Apfelstedt-Sylla E, et al : OPA1 mutations in patients with autosomal dominant optic atrophy and evidence for semi-dominant

- inheritance. *Hum Mol Genet* 10 : 1359—1368, 2001.
- 19) **Seller MJ, Behnam JT, Lewis CM, Johnston RL, Burdon MA, Spalton DJ** : Linkage studies in dominant optic atrophy, Kjer type : Possible evidence for heterogeneity. *J Med Genet* 34 : 967—972, 1997.
 - 20) **Kivlin JD, Lovrien EW, Bishop DT, Maumenee IH** : Linkage analysis in dominant optic atrophy. *Am J Hum Genet* 35 : 1190—1195, 1983.
 - 21) **Kerrison JB, Arnould VJ, Ferraz Sallum JM, Vagefi MR, Barmada MM, Li Y, et al** : Genetic heterogeneity of dominant optic atrophy, Kjer type : Identification of a second locus on chromosome 18q12.2-12.3. *Arch Ophthalmol* 117 : 805—810, 1999.
 - 22) **Parimoo S, Padmanaban G** : Biosynthesis of cytoplasmic subunits of cytochrome C oxidase in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 95 : 1673—1679, 1980.
 - 23) **Schmelzer E, Heinrich PC** : Synthesis of a larger precursor for the subunit IV of rat liver cytochrome C oxidase in a cell-free wheat germ system. *J Biol Chem* 255 : 7503—7506, 1980.
 - 24) **Breathnach R, Chambon P** : Organization and expression of eucaryotic split genes coding for proteins. *Annu Rev Biochem* 50 : 349—383, 1981.
 - 25) **Casals T, Ramos MD, Gimenez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X** : High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families : 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet* 101 : 365—370, 1997.
 - 26) **Sharon D, Bruns GA, McGee TL, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP** : X-linked retinitis pigmentosa : Mutation spectrum of the RPGR and RP 2 genes and correlation with visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 2712—2721, 2000.
 - 27) **Hinshaw JE, Schmid SL** : Dynamin self-assembles into rings suggesting a mechanism for coated vesicle budding. *Nature* 374 : 190—192, 1995.
 - 28) **Smirnova E, Shurland D-L, Newman-Smith ED, Pishvae B, van der Blik AM** : A model for dynamin self-assembly based on binding between three different protein domains. *J Biol Chem* 274 : 14942—14947, 1999.
 - 29) **Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al** : Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242 : 1427—1430, 1988.
 - 30) **Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N** : High frequency of mutations at position 11778 in mitochondrial ND4 gene in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Genet* 92 : 101—102, 1993.
 - 31) **Hiida Y, Mashima Y, Oguchi Y, Uemura Y, Kudoh J, Sakai K, et al** : Mitochondrial DNA analysis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 102—106, 1991.
 - 32) **Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Wanne OP, Katila MJ, Nummelin KU** : Leber's hereditary optic neuroretinopathy, a maternally inherited disease. A genealogic study in four pedigrees. *Arch Ophthalmol* 105 : 665—671, 1987.
-