
総 説

網膜色素変性の分子病態

大黒 浩¹⁾, 前田 忠郎²⁾, 柳橋さつき¹⁾, 宮川 靖博¹⁾, 丸山 幾代¹⁾, 中沢 満¹⁾

¹⁾弘前大学医学部眼科学教室, ²⁾ワシントン大学眼科

要 約

背景：網膜色素変性(RP)は、暗所視および周辺視機能の障害を来す原発性、進行性および遺伝性の網脈絡膜変性である。近年の分子生物学および分子遺伝学の飛躍的な進歩によって種々の原因遺伝子が同定されているが、その分子病態の詳細はなお明らかではなく、したがって、有効な治療法もないのが現状である。しかし、本疾患のモデル動物を用いた研究から新しい治療法が考案され、その臨床応用が注目されている。

方法：RPの分子病態に関し、視覚情報伝達機構に関わる蛋白質ごとに分けてこれまでの報告をまとめ、最

後に新たに試みられている治療についても紹介した。

結果：視細胞の視興奮とその制御機構に関わる特異蛋白質の遺伝子異常のほとんどが RP の原因であり、多彩な臨床病型を惹き起こすことが明らかとなった。

結論：RPの遺伝子異常は多種多様であり、その表現型との関連性について、今後さらなる研究が必要である。(日眼会誌 106: 461-473, 2002)

キーワード：網膜色素変性, 分子病態, 視覚情報伝達機構, 遺伝子異常

A Review

Molecular Pathology of Retinitis Pigmentosa

Hiroshi Ohguro¹⁾, Tadao Maeda²⁾, Satsuki Yanagihashi¹⁾, Yasuhiro Miyakawa¹⁾
Ikuyo Maruyama¹⁾ and Mitsuru Nakazawa¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, University of Washington

Abstract

Background : Retinitis pigmentosa (RP) is primary, chronic, and hereditary chorioretinal degeneration characterized by photopsia, progressive visual loss with ring scotoma, and impairment of dark adaptation. Although modern molecular biology and molecular genetics have identified many causative genes, the molecular pathophysiology of RP is not fully understood, and no effective treatments have been found yet. In recent studies using animal models of RP, new treatments have been devised and their clinical use is being considered.

Method : In terms of the molecular pathophysiology of RP, we summarized previous studies of genetic impairment of proteins involved in the phototransduction pathway and introduced new

possible therapies for RP.

Results : We found that most abnormalities of the genes related with the photoexcitation and its inhibition process in the photoreceptor cells caused a variety of clinical manifestations of RP.

Conclusion : So far, a variety of abnormalities of the genes causing RP have been identified. However, further studies of the relationship between the abnormalities and clinical expression are needed for better understanding of the pathophysiology of RP. (J Jpn Ophthalmol Soc 106 : 461-473, 2002)

Key words : Retinitis pigmentosa, Molecular pathophysiology, Phototransduction system, Gene abnormalities

別刷請求先：036-8562 弘前市在府町5 弘前大学医学部眼科学教室 大黒 浩
(平成 13 年 7 月 12 日受付, 平成 14 年 3 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroshi Ohguro, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki 036-8562, Japan

(Received July 12, 2001 and accepted in revised form March 8, 2002)

I 緒 言

網膜色素変性(RP)は、暗所視および周辺視機能の進行性の障害および検眼鏡的に骨小体様色素沈着などを伴った網脈絡膜の変性を特徴とする原発性、進行性および遺伝性の網脈絡膜変性の総称である。本症の分子病態の詳細は現在もお明らかでなく、また、有効な治療法も確立していない¹⁾。近年の分子生物学および分子遺伝学の飛躍的な進歩により、網膜に特異的な種々の原因遺伝子が同定され、その表現型および病態との関連性が検討されている。しかしながら、それとは裏腹に、その遺伝子異常が極めて多種多様であることが本症の分子病態の理解を困難にしている。また、最近では、RPを合併する遺伝性の全身性疾患における遺伝子解析も盛んに行われており、網膜特異的ではない遺伝子異常でも、網膜変性が発症する可能性が明らかとなってきた。

このように、RPの複雑さが判明する一方で、本疾患のモデル動物を用いて網膜移植、遺伝子治療および薬物療法などの新しい治療法が考案され、その臨床応用が注目されている。そこで本稿では、RPの現在までに明らかにされている分子病態を中心に、最近の知見を交えながら述べる。

II RPの発生頻度と遺伝形式

本疾患の有病率は、世界各地でおおよそ3,500人に1人²⁾、本邦では3,400~8,000人に1人³⁾と報告されている。これを日本の人口に当てはめると、本疾患の患者数は約15,000~35,000人と推定される。しかしながら、病院受療者数は全国で最大約23,000人と推計されており、実際はこれを上回ると推測される⁴⁾。

本症の遺伝形式は、常染色体劣性遺伝(autosomal recessive, AR)、常染色体優性遺伝(autosomal dominant, AD)およびX連鎖性遺伝(X-linked, XL)の3つである。本邦において1970年代に行われた調査では、ARの占める割合が高かったが、近年行われた調査では、ARは減少し、弧発例(simplex)が過半数を占めるとされている。本邦におけるXLの占める割合は他国と比較して少なく、診断が困難であることや、ADの不完全浸透による世代の飛び越えなども弧発例の増加に関与していると推定される⁴⁾⁵⁾。しかしながら、ARは本邦の人口の増加に伴い、その数は年々増加傾向にある⁶⁾。

また、これらの遺伝形式別の臨床像の特徴として、ADはARやXLと比較して発症がやや遅く、進行も遅く、網膜電図(ERG)の波形が計測可能な症例が多く、視力予後も他者に比べ比較的良好である。XLは近視が強い他に自覚症状発現時期が最も早く、視力予後も不良である。しかし、これらの臨床像の差異は集団での傾向であるため、一般に個々の患者の臨床経過を予測することや臨床経過から、その遺伝形式を推測することは困難で

ある⁴⁾。

III RPの分子病態

近年の分子生物学の驚異的な進歩により、本疾患における多くの遺伝子異常が同定され、これらの遺伝子異常が視細胞や網膜機能へ及ぼす影響に対する研究が行われている。すなわち、*in vitro*においては培養細胞などを用いた遺伝子異常による蛋白質の構造、機能への影響、さらに、その蛋白質異常による細胞機能への影響の検討がなされ、*in vivo*においてはトランスジェニックマウスをはじめとする動物実験モデルを用いることにより、遺伝子異常の網膜機能ならびに網膜組織への影響などが検討されており、日々更新される情報量には目をみはるものがある。ここでは、先に視細胞ならびに視覚情報伝達機構について簡単に触れた後に、最近報告された本疾患の分子病態を中心に、視覚情報伝達機構に関わる蛋白質ごとに述べ、最後に新たに試みられている治療について紹介する。

IV 視細胞における視覚情報伝達機構

脊椎動物の視細胞には強い光のもとで作動し色覚に関与する錐体と、弱い光のもとで暗明視に関与する杆体がある。ヒトの網膜は3種類の錐体および杆体の併せて4種類の視細胞により、およそ380~780 nmの波長の範囲の光を感知できる。これらの視細胞が光を受容し電気信号に変換することができるのは、以下の視興奮関連物質が巧みな化学反応を引き起こすためと考えられている^{7)~9)}。

脊椎動物の視細胞の役割は大きく次の3つに分けられる。①光刺激を敏感に感知し電気信号に変換する(視興奮)、②目まぐるしく変化する外部の光情報に対応するために視興奮を直ちに停止し、次の光刺激に備える(視興奮の停止)、③外部の光環境に対応し、視興奮の感度を調節する(順応)。まず、視興奮は、視細胞杆体外節円板膜上に存在する光受容蛋白質ロドプシンが光によって活性型の退色中間体に変化することから開始される。次に、ロドプシン活性型退色中間体が3量体G結合蛋白質トランスデュシン、cyclic guanosine mono-phosphate(cGMP)ホスホジエステラーゼを次々に活性化させると細胞質中のcGMP濃度が急減し、形質膜上のcGMP依存性チャンネルが閉鎖するとともに細胞内外にイオン勾配が発生し視興奮電位が起きる(図1)。一方、視興奮の停止は、ロドプシンキナーゼ(RK)により、リン酸化されたロドプシン退色中間体がアレスチン(48 k蛋白質、またはS抗原とも呼ばれる)と結合するに伴いG蛋白質との共役が断たれることにより成立する。順応のメカニズムとして光受容依存的なcGMP依存性チャンネル閉鎖に伴い細胞内カルシウム濃度が減少する。そうすると、RKをカルシウム依存的に抑制的に制御するリカバ

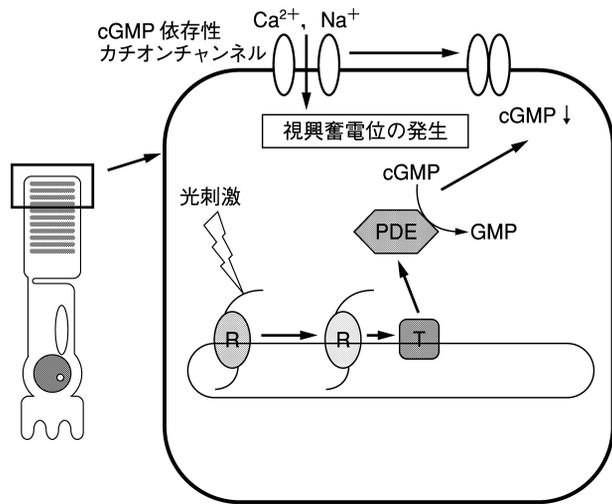


図 1 視細胞における視興奮電位の発生機序。

ロドプシン(R)に光が当たり退色中間体になると G 蛋白質トランス デューシン(T)および cyclic guanosine mono-phosphate(cGMP)ホスホジエステラーゼ(PDE)を次々に活性化させると細胞質中の cGMP が分解され、その濃度減少に基づいて cGMP 依存性カチオンチャネルが閉鎖し、過分極性の視興奮電位が発生する。

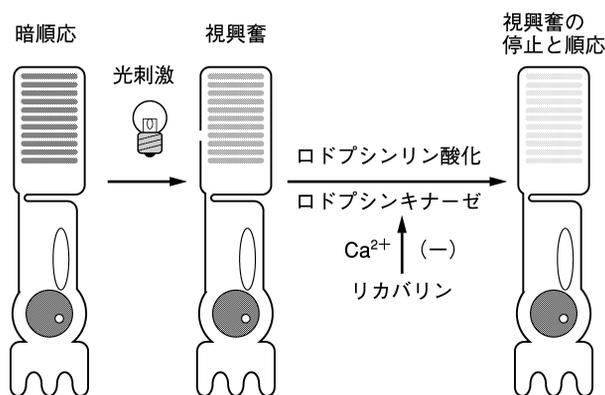


図 2 視細胞における視興奮停止と順応の分子機序。

視細胞に光が当たり視興奮が起こると光退色したロドプシンがロドプシンキナーゼによりリン酸化されると視興奮は停止する。このロドプシンのリン酸化をリカバリンがカルシウム依存的に制御することにより順応は起こる。

リンの活性が抑えられると、ロドプシンのリン酸化効率が落ち、結果として光遮断効果が薄れる。また、逆に暗の中では視細胞内にカルシウムが蓄積されるのでロドプシンのリン酸化効率が上がる。これにより視細胞における順応が起きる(図2)。さらに、光退色に伴い減少した cGMP 濃度を暗中で元のレベルに戻すのにもこの細胞内カルシウム濃度に依存して、cGMP 合成酵素であるグアニル酸シクラーゼを活性化させる guanylate cyclase activating protein(GCAP)が関与することが知られている。

以上述べた視細胞の視興奮と、その制御機構に関わる

表 1 視覚情報伝達機構関連蛋白質の遺伝子異常と網膜色素変性

常染色体性優性
ロドプシン
peripherin/RDS
rom-1
retinal fascin
常染色体性劣性
ロドプシン
cGMP phosphodiesterase (α and β subunit)
cGMP gated channel (α -subunit)
arrestin
CRALBA
PDE 65
Mertk
Tubby-like protein 1

これ以外に網膜色素変性の原因遺伝子として同定されているものはインターネットで検索できるのでそれを参照されたい。(http://www.sph.uth.tmc.edu./Retinet/disease.htm)
rom-1 : retinal outer segment membrane protein 1
CRALBA : cellular retinaldehyde-binding protein
PDE 65 : phosphodiesterase 65
cGMP : cyclic guanosine mono-phosphate

特異蛋白質の遺伝子異常のほとんどが RP の原因であることが明らかとなってきた(表1)。それら個々については以下に詳しく述べる。

V 視覚情報伝達機構関連蛋白質の遺伝子異常と RP

1. ロドプシン

1) 常染色体優性網膜色素変性(ADRP)患者にみられるロドプシン遺伝子異常の検討

1989年にアイルランドのグループがADRPの大家系における連鎖解析により、3番染色体長腕にあるマーカーであるC17¹⁰⁾と、ADRPが連鎖している(このADRP家系の病因遺伝子がC17に近接して存在する可能性が高い)ことを報告¹¹⁾して以来、この座位に近いロドプシン遺伝子がADRPの原因遺伝子であることが判明し、現在までにADRP患者において見出されたものだけでも50種以上¹²⁾¹³⁾、その他のものも含めると100種近くに及ぶロドプシン遺伝子の点突然変異または塩基の欠失が同定されている¹⁴⁾。アメリカでは、ADRP患者にみられるロドプシン遺伝子異常は、約25~30%にも及び、このうち約半数がcodon 23(Pro 23 His mutation)の変異である¹⁵⁾。これに対して本邦でのADRPではロドプシン遺伝子異常として、codon 15¹⁶⁾¹⁷⁾、17¹⁸⁾¹⁹⁾、23¹⁹⁾²⁰⁾、58¹⁹⁾²⁰⁾、106²¹⁾、181²²⁾、296²³⁾、347¹⁹⁾²⁰⁾²⁴⁾などの報告があるが、欧米に比べてcodon 23の報告例が少ないのが特徴である。これは、本邦におけるロドプシン遺伝子のDNA多型の頻度が、アメリカで報告されているものと大きく異なることから、人種差が反映されているものと考えられる²⁵⁾。

これらのロドプシン遺伝子異常がロドプシンの発現および機能にどのように影響し、本疾患の発症にどう関わっているかを知るために様々な研究がなされている。

2) 遺伝子異常がもたらすロドプシンの発現および構造に対する影響：*in vivo* および *in vitro* の検討

Sung ら²⁶⁾²⁷⁾は ADRP 患者においてみられる異常のあるロドプシン遺伝子のうち、55 種類を培養細胞にトランスフェクトし、その遺伝子異常を有するロドプシンミュータントを発現させ、野生型のものと比較することで、それらの遺伝子異常による蛋白質の発現および性質に対する影響の検討を行い、それらを以下の2つのクラスに大別した。すなわち、全体の15%(9/55)に当たり、その遺伝子異常が主にロドプシンの第1膜貫通部位またはC末端近くで、11-シス・レチナルでロドプシンが再生され、発現したロドプシンが細胞表面に輸送される野生型と比較的近いと思われるものをクラス1とした。遺伝子異常が主に膜貫通部位に存在し、レチナルによる再生が不完全で(つまり、ロドプシンが光活性を起こさない)、ほとんどの発現したロドプシンが細胞内小胞体に蓄積されるものをクラス2とした。Sung ら²⁶⁾²⁷⁾はこのクラス2においてみられたロドプシンの機能や細胞内局在の異常の原因として、遺伝子異常により置換されたアミノ酸の影響により、ロドプシン蛋白質のフォールディング(三次元構造)や安定性の異常を来す可能性があることや、N末端側の糖鎖付加が正常に行われないことで、細胞内小胞からゴルジ体を通じての細胞膜への輸送が正常に行われない可能性を挙げている。後に、Hwa ら²⁸⁾のロドプシン膜貫通部位における遺伝子異常の検討では、これらがロドプシン自体のフォールディングだけではなく、レチナルとの結合にも影響し、特に膜貫通部位に存在する Cys¹¹⁰と円板膜内部位である Cys¹⁸⁵および Cys¹⁸⁷との間に形成されるジスルフィド結合の異常がレチナルの結合に影響すると報告している。これらの検討から、ロドプシン遺伝子異常がロドプシンの形状および細胞内局在に影響すると推測されたが、これらの実験結果とロドプシン遺伝子異常を有する RP 患者の表現型との相関性は明らかにならなかった。さらに、Sung ら²⁹⁾による培養細胞を用いた実験系では、クラス1に分類される第1膜貫通部位ならびにC末端にみられる遺伝子異常は、野生型とほとんど差がみられず、同じロドプシン変異を培養細胞とトランスジェニックマウスに発現させた場合では、細胞内局在が異なることがわかったため、培養細胞とは異なる他の実験系が必要と考えられ、ロドプシン変異を発現させたトランスジェニックマウスなどの動物実験モデルによる検討も盛んに行われている。特に、Sung らが培養細胞の実験系で評価し得なかったC末端側の変異の一つである Q344 ter(Gln³⁴⁴以降のC末端が欠損しているもの)は、Jacobson ら³⁰⁾がトランスジェニックマウスを用いて検討している。このマ

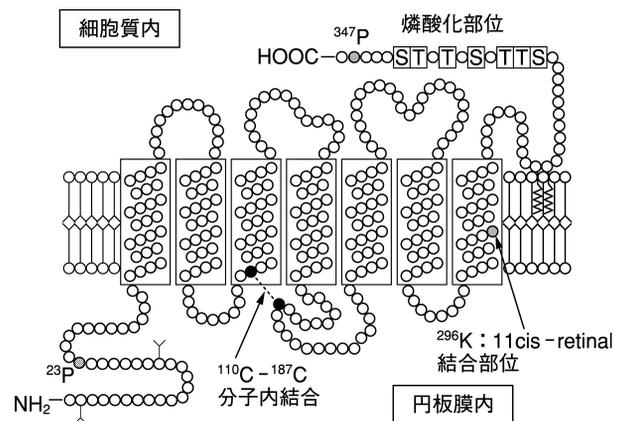


図3 ウシロドプシンの一次構造。

ウシロドプシンは348個のアミノ酸から成り円板膜を7回貫通するG蛋白質共役受容体である。32番プロリンの遺伝子異常の頻度が最もロドプシン遺伝子異常を伴う網膜色素変性で多く、296番リジンおよび347番プロリンはそれぞれレチナル結合部位およびリン酸化部位近傍でロドプシンの機能に重要な部位で、ここにも遺伝子異常が起きると網膜色素変性を起こす。

ウスでは網膜変性は比較的緩やかに進行し、光反応時間が若干対照と比較して延長するとされており、また、免疫組織による検討では、細胞内におけるロドプシン変異の異常な蓄積が確認されている。これらの結果から、ロドプシンのC末端のマウス視細胞における細胞内輸送への関与が推測された。このモデルを用いて、LaVail ら³¹⁾は神経保護因子の眼窩内注入により、網膜が組織学的に保護されることを報告した。また、C末端の変異である Pro347Leu に対して、Petters ら³²⁾のグループはトランスジェニックピッグを用い検討した。このピッグは杆体細胞の変性が早期から著明にみられ、続いて錐体細胞の変性も最終的には発症し、比較的人間における表現型に近いとされている。これらの他にも様々な実験モデル動物を用いた検討により、網膜電位の振幅の低下、網膜組織の変性およびロドプシン変異との視細胞内局在異常はみられるものの、各々の関連性および網膜変性の直接の原因となるメカニズムは残念ながら明らかになっていない。

現在、遺伝子異常などにより産生される異常蛋白質の細胞内への蓄積、または異常蛋白質自体の細胞毒性が細胞機能を著しく障害すると考えられており^{33)~36)}、アルツハイマーおよびシャルコーマリートウース症候群などの病因の一つともいわれている³⁷⁾。ADRPにおいても、ロドプシンミュータントの異常な蓄積およびそれ自体の細胞毒性により、視細胞機能が障害される可能性が考えられ、現在までに報告されているADRPでのロドプシン遺伝子異常のほとんどがこれに該当すると思われる。

3) 遺伝子異常がもたらすロドプシンの機能に対する影響：*in vivo* および *in vitro* の検討

前項で述べてきたものとは異なり、ロドプシン遺伝子

異常が、視覚情報伝達機構におけるロドプシンの機能に影響すると考えられるものが幾つか報告されている。

レチナル結合部分である Lys²⁹⁶の変異は、培養細胞に発現させるとトランスデューシスを連続的に活性化させるが³⁸⁾、マウスに発現させるとロドプシンが持続的にリン酸化された状態になり、このリン酸化ロドプシンにアレスチンが結合することにより、ロドプシンは不活化されると報告³⁹⁾されている。また、ロドプシンの C 末端部位の変異により、ロドプシンリン酸化異常が引き起こされるという報告⁴⁰⁾もあり、これらが、視細胞機能および網膜変性に何らかの関与をしている可能性が考えられる。

4) ロドプシン遺伝子異常と表現型との関連性

先にも述べた通り、ロドプシンの遺伝子異常と RP 患者におけるその表現型との相関性は完全には明らかにされていないが、両者間にみられる傾向について幾つか報告されている。Pro³⁴⁷および Lys²⁹⁶における変異、または codon 255 および 256 における欠失は、1 型の RP にみられ、夜盲が比較的早期から出現するとされており、このうち、Lys²⁹⁶が最も予後が悪く、本邦での報告もみられる。また、Thr¹⁷、Pro²³、Thr⁵⁸および Gln¹⁸²における変異は 2 型にみられる傾向があり、これらの症例では下方網膜での変性がみられ、下方視野は比較的残存するとされている²⁴⁾⁴²⁾。このように、多数の症例報告の蓄積と、動物実験モデルによる検討により、ロドプシン遺伝子異常と表現型の関連性が将来的に明らかにされると考えられる。

2. ペリフェリン/RDS

1) 遺伝子異常がもたらすペリフェリン/RDS の発現および構造に対する影響：*in vivo* および *in vitro* の検討

錐体および杆体細胞外節には、光情報伝達機構の反応の場である円板膜が存在する。このうち、杆体細胞のものは視細胞外節内に形質膜とは独立して形成されるが、錐体では形質膜が外節に陥入して形成される。視細胞は、この円板膜の形成により、より広い面積で光信号をとらえることができ、また、外節再生を効率よく行っている。ペリフェリンは、この円板膜の辺縁部に存在する 346 個のアミノ酸から成る糖蛋白であり、4 つの膜貫通部位とそれらをつなぐ円板膜内外に突出したループにより形成される(図 3)⁴³⁾。この遺伝子は、網膜変性モデル動物の一つである *rds* (retinal degeneration slow) マウスの原因遺伝子として同定され⁴⁴⁾、その蛋白質がウシ視細胞外節に発現しているペリフェリンと 92.5% の相同性を持つことからペリフェリン/RDS と呼ばれるようになった⁴⁵⁾。この *rds* マウスは、ホモ接合体 (*rds* -/-) ではペリフェリン/RDS 蛋白質の発現および視細胞外節の形成が全くみられず⁴⁶⁾、ヘテロ接合体 (*rds* +/-) ではペリフェリン/RDS の発現は 50% に減少し、視細胞外節

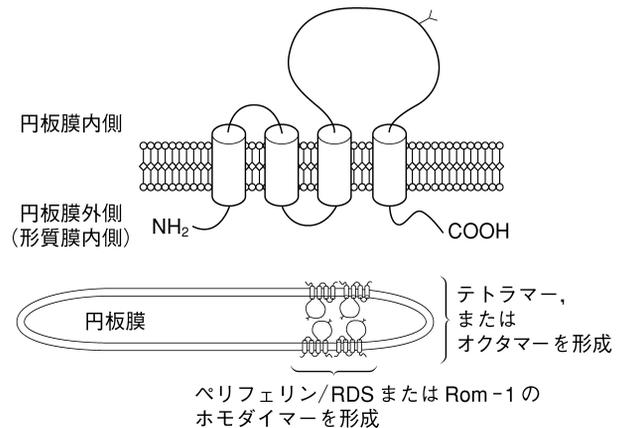


図 4 Peripherin の構造。

ペリフェリンは円板膜を 4 回貫通する膜蛋白質で、円板膜中では両端のカーブになった近傍に存在し、4 または 8 両体を形成することで円板膜の形態保持に重要である。

の形成はみられるものの、その長さおよび構造に異常がみられることが知られている⁴⁷⁾。

これまでの研究により、ペリフェリン/RDS 蛋白質は、同じく円板膜上に存在するペリフェリン/RDS と相同性の高い蛋白質である retinal outer segment membrane protein 1 (Rom-1) と各々共有結合によるホモダイマーを形成し、さらに、それらがテトラマーを形成することがわかったため⁴⁸⁾⁴⁹⁾、視細胞外節、特に円板膜の形成に関与していると考えられてきたが、実際の機能については解明されていない。また、Rom-1 遺伝子のみをノックアウトしたマウスでは網膜変性は発症せず、視細胞外節の円板膜の直径がわずかに延長されるのみであったため⁵⁰⁾、Rom-1 蛋白質自体の機能およびその遺伝子異常の網膜変性症における影響は明らかではなかった。しかしながら、ごく最近の培養細胞にこれらの蛋白質または遺伝子操作を加えたキメラ蛋白質を発現させる研究により、その機能が解明されつつある。

Wringley ら⁵¹⁾は培養細胞にペリフェリン/RDS を発現させ、その細胞の細胞内小胞の形状を検討することにより、ペリフェリン/RDS の機能について検討した。その結果、ペリフェリン/RDS を発現させたものでは細胞内小胞の平坦化がみられ、これらが円板膜形成に深く関わっていることが推定された。さらに、すでに網膜変性の病因とされている Pro216Leu および Cys165Tyr のミュータントを同様に発現させたところ、細胞内小胞の平坦化が妨げられることも明らかとなっている。

また、Kedzierski ら⁵²⁾はペリフェリン/RDS 遺伝子異常のほとんどが膜貫通部位の 3 番目と 4 番目の間にあり、円板膜の内側に向いている D2 ループ(図 5~7)に存在することから、この D2 ループに対する検討を行った。彼らはペリフェリン/RDS の D2 ループを Rom-1 蛋白質に発現させたキメラ蛋白質である rom/D2 を、

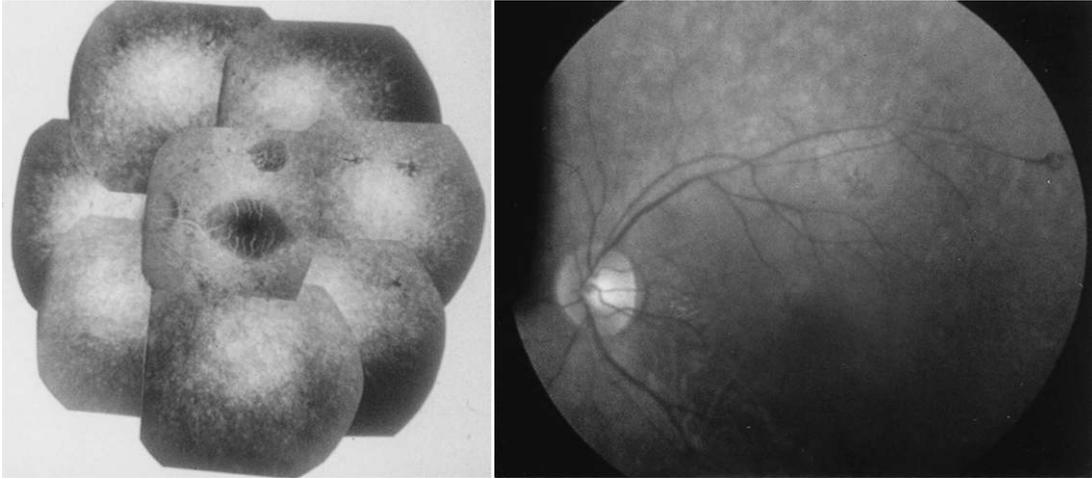


図 5 ペリフェリン/RDS 遺伝子 *Asn244Lys* 変異による常染色体優性網膜色素変性家系の 1 例。35 歳男性。視力は両眼 (0.8) で夜盲に加えて軽度の求心性視野狭窄がみられた。眼底所見 (右) では網膜が中心部を残してびまん性に粗造化しており、一部に色素沈着がみられる。蛍光眼底撮影所見 (左) では中心部のみを残してびまん性に過蛍光となっている。

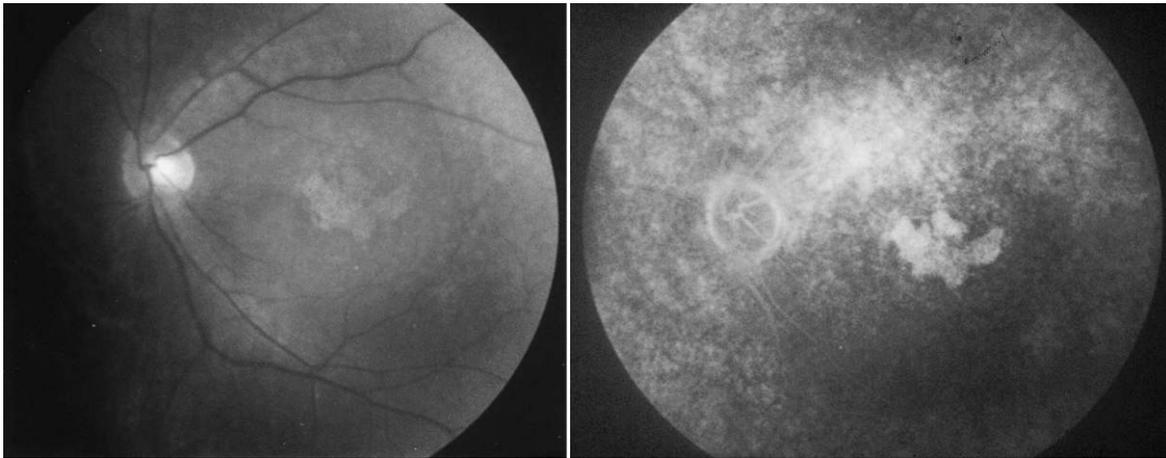


図 6 ペリフェリン/RDS 遺伝子 *Tyr184Ser* 変異による常染色体優性錐体杆体ジストロフィ家系の 1 例。35 歳男性。視力は両眼 0.1 で、夜盲はないが羞明を訴える。眼底所見 (右) では中心部の不正型な萎縮像をみる他、びまん性に網膜の粗造化を来している。蛍光眼底撮影所見 (左) では中心部の萎縮が強い部分は過蛍光が強いが、その他の部分もやや遅れてびまん性に過蛍光となり、網膜色素上皮の萎縮性変化が疑われる。



図 7 アレスチン遺伝子 *1147delA* 変異をもつ常染色体劣性網膜色素変性の 1 例 (右) および小口病の 1 例 (左)。

ペリフェリン/RDS を全く発現しない *rds*-/- および 50% のみ発現する *rds*+/- に発現させ、D2 ループの機能について検討した。その結果、rom/D2 の発現により、*rds*+/- の網膜変性は防げたが、*rds*-/- に対する効果はみられなかったため、ペリフェリン/RDS には D2 ループのみならず、他にも重要な機能部位の存在の可能性が考えられた。また同時に、Kedzierski らはペリフェリン/RDS および Rom-1 の発現量をマウスを用いて検討したところ、Rom-1 の発現量がペリフェリン/RDS に比べ、半分以下であることがわかった。しかしながら、それまで、実際円板膜内でどのようにペリフェリン/RDS および Rom-1 のホモダイマーがテトラマーを形成しているかわかっていなかったために、この発現量の差が円板膜形成にどのような影響を及ぼすかはわからなかった。

その後、Loweren ら⁵³⁾により、培養細胞を用いた検討から、同一膜状に並んで形成されるペリフェリン/RDS のホモテトラマー、またはペリフェリン/RDS および Rom-1 のホモダイマーにより形成されるヘテロテトラマーが核となり、対側膜上に存在するテトラマー同士が、各々の膜上のテトラマーに含まれるペリフェリン/RDS の D2 ループにあるシステイン残基を介してジスルフィド結合をすることで、オクタマーを形成していることが推定された。このオクタマーはペリフェリン/RDS のホモテトラマー同士によるものでは結合が強く、これらに比べ、ペリフェリン/RDS および Rom-1 によるヘテロテトラマー同士の場合は、Rom-1 とペリフェリン/RDS の間にジスルフィド結合が形成されないため、結合が弱いことから、これらの結合力の異なるオクタマーの分布により、円板膜の直径および形状が調整されていると考えられている。

2) ペリフェリン/RDS 遺伝子異常と表現型との関連性

現在までに、50 以上のペリフェリン/RDS 遺伝子異常が遺伝性の網膜変性疾患の原因と考えられており⁵⁴⁾⁵⁵⁾、本邦においても症例報告がみられるが、その表現型は非常に多様である。本邦においては RP も去ることながら、錐体杆体ジストロフィや中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィなどの黄斑ジストロフィの家系も多くみつかっている^{56)~62)}。さらに、ペリフェリン/RDS (Leu185Pro) と Rom-1 遺伝子異常において、各々単独のヘテロ接合体では網膜変性を惹き起こさないにもかかわらず、これらの異なる遺伝子異常が重なって初めて網膜変性が惹き起こされる家系が報告⁶³⁾されている。なぜこのようにペリフェリン/RDS 遺伝子の異常が多彩な臨床病型を惹き起こすのかについては未だ不明な点が多い。Nakazawa ら⁶⁴⁾は遺伝子変異のうち、特にミスセンス変異に注目して、それまでに報告されたミスセンス変異を解析し、それらの変異が惹き起こすと予想される蛋白質の構造変化

の度合いと臨床像の重症度との相関関係を検討した。その結果、変異蛋白質の二次構造の変化度と ERG でスコア化した重症度には正の相関がみられた。このことは、遺伝子変異と臨床像の関係を理解するのに蛋白質の変化という概念を入れて説明しようとするものである。このように、ペリフェリン/RDS 遺伝子異常は、一遺伝子異常が一疾患の原因となるという従来の遺伝性疾患に対する概念に当てはまらない性質を持っていることから、その病態の多様性および蛋白質機能も含め、今後の検討が期待される。

3. アレスチン

網膜の中でアレスチンは杆体および青錐体に存在する。視細胞は光刺激を電気信号に変換させる他に、視興奮を停止し、次の光刺激に備えるために光信号を受容する以前の状態に戻すもう一つの酵素反応系が存在する。アレスチンはこの系に属し、リン酸化されたロドプシンを不活性化し、光トランスダクションに抑制的に働く。この遺伝子の転写産物である蛋白質は、視細胞の機能である光トランスダクションや、ロドプシンの再生、視サイクルと呼ばれるビタミン A の再生機構に関係している⁶⁵⁾⁶⁶⁾。

アレスチンは日本とドイツの共同研究により小口病の原因遺伝子として発見された⁶⁷⁾。アレスチン遺伝子異常、特に 1147 番目のアデニン塩基の欠損(1147delA 変異)は frame shift が生じ、stop codon が早く起こるため機能的なアレスチンは作られない。この変異は停止性夜盲の代表である日本人小口病に極めて高頻度にみられ⁶⁸⁾、常染色体劣性網膜色素変性の原因にもなっている⁶⁹⁾。しかしながら、アメリカの Dryja ら⁷⁰⁾のグループによると、アレスチンは RP (常染色体優性、劣性とも) 停止性夜盲の原因遺伝子にはならないという報告もあり、人種差があることが伺える。

4. CRALBP

Cellular retinaldehyde-binding protein (CRALBP) は、retinaldehyde-binding protein 1 (RLBP 1) 遺伝子によってコードされる蛋白である。CRLBP の機能欠如がビタミン A 代謝障害につながり、その結果、網膜変性を惹き起こすと考えられている⁷¹⁾。Morimura ら⁷²⁾、Burstedt ら⁷³⁾は ARRP および白点状眼底で RLBP 1 遺伝子の変異が存在することを報告している。

5. Tubby-like protein 1

Tubby-like protein 1 (TULP 1) の遺伝子変異は網膜変性のスクリーニングでミスセンス変異などが報告⁷⁴⁾されているが、TULP 1 の splice-site での異常は ARRP でも特に早期発症で重篤な病型をとるとの報告⁷⁵⁾がある。TULP 1 は免疫組織学的に錐体および杆体視細胞の他に網膜内層にも染色性をもつ⁷⁶⁾ことから、本遺伝子異常をもつ RP では視神経乳頭に異常を合併することがあり、これらの病態をうまく説明できると考えられてい

る。

6. cGMP phosphodiesterase

cGMP phosphodiesterase (cGMP-PDE) は cGMP を加水分解する酵素で、触媒部位である α (88 k) および β (84 k) と 2 分子の阻害因子 γ (14 k) から構成される複合体である。活性化型トランスデューシンが cGMP-PDE に作用すると cGMP-PDE が活性化され、活性化した cGMP-PDE は cGMP を加水分解する。すると、視細胞外節の cGMP 依存性チャネルが閉鎖し、膜電位が過分極になるといった視興奮における phototransduction のカスケード反応で重要な役割を果たす^{7)~9)}。1990 年 Bowes ら⁷⁾によって、RD マウスの原因遺伝子 *rd* gene は杆体 photoreceptor cGMP-PDE β subunit をコードすることがわかった。1991 年 Pittler ら⁷⁸⁾によって、RD マウスにおける *rd* gene の codon 347 の nonsense mutation が網膜変性を惹き起こすことが明らかになった。ヒトにおいては、1993 年 McLaughlin ら⁷⁹⁾が cGMP-PDE β subunit をコードする遺伝子 (PDE6B) の codon 298 と 531 の nonsense mutation が ARRP を発症することを発見した。この mutation はロドプシン遺伝子の異常に続く、ARRP の第 2 番目の原因であり、酵素の異常としては初めてのものであった。その後、複合ヘテロの mutation やプライス部位の mutation も発見された。染色体上の局在は 14p16.3 で、この遺伝子におけるヘテロ接合性の missense mutation では先天性停止性夜盲を発症することが明らかになった⁸⁰⁾。1995 年、Huang ら⁸¹⁾は α と β 両者が正常でないとき PDE の全活性が得られないと考え、 α subunit をコードする遺伝子 (PDE 6 A) 異常の検索を行ったところ、ARRP 患者に nonsense, missense およびプライス部位の mutation を発見した。これは 7 番目の RP gene であった。

7. cGMP-gated channel

cGMP-gated channel は形質膜上に存在し、細胞質中の cGMP 濃度に応答して開閉するカチオンチャンネルである^{7)~9)}。この蛋白は 1989 年にウシの網膜から始めてクローニングされ⁸²⁾、その後この蛋白をコードする遺伝子がヒトでは 4p12 centromere に局在することが明らかになった⁸³⁾。また、1995 年 Dryja ら⁸⁴⁾によって杆体 phototransduction cascade のうち、ロドプシン遺伝子、cGMP-PDE をコードする遺伝子の変異に続く、第 3 番目の欠失として cGMP-gated channel α subunit をコードする遺伝子 (CNCG) の変異を ARRP 患者に発見した。 α subunit 以外にも subunit が存在することが推定されており、その構造および機能が明らかになりつつあるが、他の subunit をコードする遺伝子の異常は見つかっていない。

8. Mertk

RP のモデルラットとして古くから知られていた Royal College of Surgeons rat (RCS ラット) は、先天

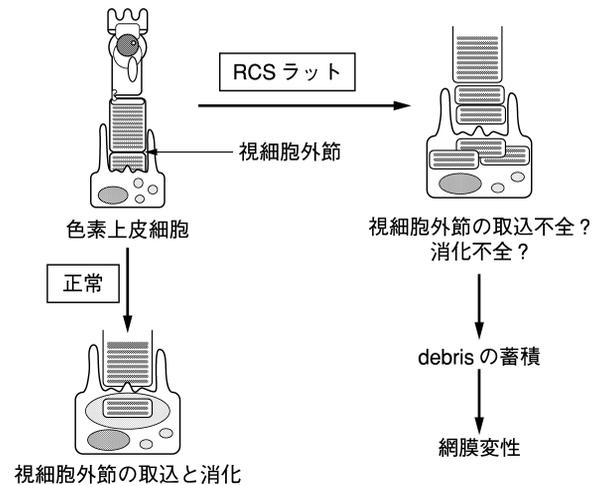


図 8 RCS ラットにおける視細胞変性の分子機構。

RCS ラットでは色素上皮細胞による視細胞の貪食能に異常を来すため視細胞と色素上皮の間に debris が蓄積し、視細胞変性が生じる。

RCS : Royal College of Surgeons

的に色素上皮細胞が古くなった視細胞外節を貪食する機能に障害を持っているため、生後 3 週ころから急激な視細胞変性を生ずるものである (図 4) が、その原因遺伝子は最近までわからなかった。D'Cruz ら⁸⁵⁾が positional cloning を行い、その原因遺伝子が tyrosine kinase の一種である Mertk であることを突き止めた。さらに、同様の遺伝子異常がヒトの常染色体性劣性の RP の原因であることが明らかとなった⁸⁶⁾。RCS ラットにおいて色素上皮に貪食される視細胞外節にも異常があることは以前から知られていたが、最近我々の研究グループ⁸⁷⁾は、その異常としてロドプシンのリン酸化酵素である RK とロドプシンの合成および細胞内移動に関わる α A クリスタリンに異常があり、結果として、視細胞の光情報機構のスイッチの切り替えを担うロドプシンのリン酸化に異常を来していることを明らかにした。この RK の遺伝子異常により小口病が惹き起こされることがわかっている⁸⁸⁾。

9. その他の遺伝子異常

網膜色素上皮 (RPE) 65 は RPE 特異蛋白質で色素上皮細胞内のレチナールの再生に関わる因子で、最近この蛋白質の遺伝子異常が Leber congenital amaurosis (LCA) や常染色体性劣性型の RP を惹き起こすことがわかった⁸⁹⁾。RPE 65 を欠失した LCA のモデルマウスにレチノイドを経口投与したところ、劇的に網膜機能異常の改善がみられたことも報告⁹⁰⁾されている。またさらに、RPE 65 を欠失したモデル犬に対して RPE 65 の遺伝子を adeno-associated virus に組み込んだものを投与したところ、視機能を温存することに成功したという報告⁹¹⁾もされている。最近、Wada ら⁹²⁾は日本の常染色体優性型の RP の新しい原因遺伝子として retinal fascin gene (*FSCN2*) を発見した。Fascin はアクチン結合蛋白

質の一つで、網膜視細胞の外節および内節のつなぎ目である connecting cilium に存在し、その形態保持に重要と考えられている⁹³⁾。

VI 原因遺伝子から推定される RP における分子病態と新しい治療法のデザイン

1. 薬物治療

RP 患者の視機能を少しでも改善しようとして、臨床的にビタミン A の内服で若干の効果が報告されている⁹⁴⁾以外に、はっきりした有効性のみられている薬剤はないのが現状である。最近本症のモデル動物である *rd mouse* に対してカルシウム拮抗剤であるジルチアゼムを全身投与したところ、その網膜変性を遅らせる薬効があることが報告⁹⁵⁾された。上述のように本疾患の原因遺伝子をみてみるとそのほとんどが視細胞に特異的に存在し、視興奮に関わる蛋白質であることから、これらの共通のメカニズムとして視興奮の制御に異常を来すことが推測される。その最も重要な制御機構にはロドプシンのリン酸化反応がある。実際に種々の transgenic 動物を用いた検討でロドプシンのリン酸化に異常が起こると、網膜変性を惹き起こすことが知られている。もし、ロドプシンのリン酸化が本疾患で共通に異常を来すとすれば、その結果光依存的な酵素化学反応に異常を来し、最終的に cGMP gated channel がうまく働かないことによる細胞内カルシウム濃度に異常を来すことが推測される。そうすると、ロドプシンのリン酸化をカルシウム依存的に制御するリカバリンの制御機構が働かなくなり、さらなるロドプシンのリン酸化異常を助長するという悪循環を引き起こす可能性が考えられる。したがって、このカルシウム拮抗剤により、この悪循環を断つことは本疾患の治療に有効である可能性がある。実際に我々の研究グループが RP のモデル動物である RCS ラットにカルシウム拮抗剤ニルバジピンを投与したところ、網膜機能と構造における著明な改善効果がみられた⁹⁶⁾。今後、カルシウム拮抗剤の臨床応用が期待されるであろう。

2. 遺伝子治療, 移植, 人工網膜

先に述べたように、本疾患において種々の遺伝子異常が明らかになってきたが、これらの遺伝子異常を正常な遺伝子や神経細胞を保護する因子の遺伝子を導入することにより、網膜変性を阻止する研究が実験モデル動物を用いて行われている。また、障害された網膜神経細胞に正常な神経細胞を移植したり、人工網膜を眼内に装着することにより、中途失明者に光をよみがえらせる研究も行われている。しかし、これらの新しい治療の安全性や治療の時期および方法の面で種々問題があり、臨床応用されるのはもう少し時間がかかると思われる。

3. Low vision care

RP の根本的治療が実際にはまだ困難な状況にある中

で、最近注目されるようになってきているものにロービジョンケアがある。実際、本邦におけるロービジョンケアの対象疾患としては RP が最も頻度が高い。ロービジョンケアでは前述の網膜変性の治癒や進行予防を目指した各種の治療とは根本的に異なり、障害を障害として受容しつつ、現在残っている視機能をいかに有効に使用して社会生活を送るかを前向きに考えることが基本となる。そして、患者ができるだけ自立して日常生活を営めるように工夫された種々の光学的補助具(ルーペ、遮光眼鏡、拡大鏡など)、および非光学的補助具(拡大読書器、パソコンソフトなど)を適宜用いて社会との関係を保つよう支援するものである。

文 献

- 1) 中沢 満：網膜色素変性. 本田孔士, 他(編)：網膜. メジカルビュー社, 東京, 230—236, 1999.
- 2) Soeft SV, Westerveld A, Dejong PTVM, Bleeker-Wagemakers EM, Bergen AAB : Retinitis Pigmentosa : Defined from a molecular point of view. *Surv Ophthalmol* 43 : 321—334, 1999.
- 3) 松永 英, 林 月容：網膜色素変性症の遺伝的研究. 厚生省特定疾患網膜色素変性症調査研究班 昭和 51 年度研究成果報告書, 119—125, 1976.
- 4) 久保奈佳子, 早川むつ子, 松村美代, 大庭紀雄, 松井瑞夫, 大野良之, 他：原発性定型網膜色素変性症の全国調査成績. *臨眼* 47 : 665—669, 1993.
- 5) Hayakawa M, Fujiki K, Kanai A, Matsumura M, Honda Y, Sakaue H, et al : Multicenter genetic study of retinitis pigmentosa in Japan : 1. Genetic heterogeneity in typical retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 1—6, 1997.
- 6) Hayakawa M, Fujiki K, Kanai A, Matsumura M, Honda Y, Sakaue H, et al : Multicenter genetic study of retinitis pigmentosa in Japan : 2. Relevance of autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 7—11, 1997.
- 7) 大黒 浩, 秋野豊明：視細胞における情報. 若倉雅登(編)：眼科 New insight ① 視覚情報処理, メジカルビュー社, 東京, 10—20, 1994.
- 8) 根木 昭：網膜の構造と機能. 本田孔士, 他(編)：網膜, メジカルビュー社, 東京, 10—42, 1999.
- 9) 前田忠郎, 大黒 浩：視細胞における光情報伝達について. 澤 充, 他(編)：眼科の最先端. 先端医療技術研究所, 東京, 89—95, 1999.
- 10) Donis-Keller H, Green P, Helms C, Carthinhour S, Weiffenbach B, Stephens K, et al : A genetic linkage map of the human genome. *Cell* 51 : 319—337, 1987.
- 11) McWilliam P, Farrar GJ, Kenna P, Bradley DG, Humphries MM, Sharp EM, et al : Autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP) : Localization of an ADRP gene to long arm of chromosome 3. *Genomics* 5 : 619—622, 1989.
- 12) Dryja TD, McGee TL, Reichel E, Hahn LB,

- Cowley GS, Yandell DW, et al : A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343 : 364—366, 1990.
- 13) Dryja TD, McGee TL, Hahn LB, Cowley GS, Olsson JE, Reichel E, et al : Mutations within the rhodopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *N Engl J Med* 323 : 1302—1307, 1990.
 - 14) Minoshima S, Mitsuyama S, Ohno S, Kawamura T, Shimizu N : Keio Mutation Database for eye disease genes (KMDB). *Nucleic Acids Res* 27 : 358—361, 1999.
 - 15) Dryja TD : Rhodopsin and autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Eye* 6 : 1—10, 1992.
 - 16) Fujiki K, Hotta Y, Murakami A, Yoshii M, Hayakawa M, Ichikawa T, et al : Missense mutation of rhodopsin gene codon 15 found in Japanese autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Jpn J Hum Genet* 40 : 271—277, 1995.
 - 17) Yoshii M, Murakami A, Akeo K, Fujiki K, Saga M, Mizukawa A, et al : Visual function in retinitis pigmentosa related to a codon 15 rhodopsin gene mutation. *Ophthalmic Res* 30 : 1—10, 1998.
 - 18) Hayakawa M, Hotta Y, Imai Y, Fujiki K, Nakamura A, Yanashima K, et al : Clinical features of autosomal dominant retinitis pigmentosa with rhodopsin gene codon 17 mutation and retinal neovascularization in a Japanese patient. *Am J Ophthalmol* 115 : 168—173, 1993.
 - 19) Fujiki K, Hotta Y, Hayakawa M, Sakuma H, Shiono T, Noro M, et al : Point mutations of rhodopsin gene found in Japanese families with autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP). *Jpn J Hum Genet* 37 : 125—132, 1992.
 - 20) Nakazawa M, Kikkawa-Araki E, Shiono T, Tamai M : Analysis of rhodopsin gene in patients with retinitis pigmentosa using allele specific polymerase chain reaction. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 386—393, 1991.
 - 21) Budu, Matsumoto M, Hayasaka S, Yamada T, Hayasaka Y : Rhodopsin gene codon 106 mutation (Gly-to-Arg) in a Japanese family with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 610—614, 2000.
 - 22) Saga M, Mashima J, Akeo K, Oguchi Y, Kudou J, Shimizu N : Autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet* 15 : 61—67, 1994.
 - 23) 尾島 真, 村松徳文, 江木邦晃, 吉田匠子, 大槻美紀, 河野克仁, 他 : ロドプシン遺伝子コドン 296 の変異をもつ常染色体優性網膜色素変性症患者の眼所見. *眼紀* 48 : 1067—71, 1997.
 - 24) Shiono T, Hotta Y, Noro M, Sakuma T, Tamai M, Hayakawa M, et al : Clinical features of Japanese family with autosomal dominant retinitis pigmentosa caused by point mutation in codon 347 of rhodopsin gene. *Jpn J Ophthalmol* 36 : 69—75, 1992.
 - 25) 河野博之, 堀田喜裕, 藤木慶子, 武田美佐子, 岩田文乃, 佐久間仁, 他 : 網膜色素変性患者におけるロドプシン遺伝子の検討—制限酵素による変異部位の検索と DNA 多型の頻度—. *日眼会誌* 99 : 1151—1157, 1995.
 - 26) Sung C-H, Schneider BG, Agarwal N, Papermaster DS, Nathans J : Functional heterogeneity of mutant rhodopsins responsible for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 8840—8844, 1991.
 - 27) Sung C-H, Davenport CM, Nathans J : Rhodopsin mutations responsible for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *J Biol Chem* 268 : 26645—26649, 1993.
 - 28) Hwa J, Reeves PJ, Klein-Seetharaman J, Davidson F, Khorana G : Structure and function in rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 1932—1935, 1999.
 - 29) Sung CH, Makino C, Baylor D, Nathans J : A rhodopsin gene mutation responsible for autosomal retinitis pigmentosa results in a protein that is defective in localization to the photoreceptor outer segment. *J Neurosci* 14 : 5818—5833, 1994.
 - 30) Jacobson SG, Kemp CM, Cydecian AV, Macke JP, Sung CH, Nathans J : Phenotypes of stop codon and splice site rhodopsin mutations causing retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 2521—2534, 1994.
 - 31) LaVail MM, Yasumura D, Matthes MT, LaVillacorta C, Unoki K, Sung CH, et al : Protection of mouse photoreceptors by survival factors in retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 592—602, 1998.
 - 32) Petters RM, Alexander CA, Wells KD, Collins EB, Sommer JR, Blanton MR, et al : Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa. *Nat Biotechnol* 15 : 947—948, 1997.
 - 33) Carlson JA, Rogers BB, Sifers RN, Hawkins HK, Finegold MJ, Wool SL : Multiple tissues expression alpha 1-antitrypsin in transgenic mice and man. *J Clin Invest* 82 : 26—36, 1988.
 - 34) Lippincott-Schwartz JL, Bonifacino JS, Yuan LC, Klausner RD : Degradation from endoplasmic reticulum : Disposing of newly synthesized protein. *Cell* 54 : 209—220, 1988.
 - 35) Klausner RD, Sitia R : Protein degradation in the endoplasmic reticulum. *Cell* 62 : 611—614, 1990.
 - 36) Cheng SH, Gregory RJ, Marshall J, Paul S, Souza DW, White GA, et al : Defective intracellular transport and processing of GFTR is molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 63 : 827—834, 1990.
 - 37) Stewart C, Bailey J, Manoil C : Mutant mem-

- brane protein toxicity. *J Biol Chem* 273 : 28078—28084, 1999.
- 38) **Robinson PR, Cohen GB, Zhukovsky EA, Oprian DD** : Constitutively active mutants of rhodopsin. *Neuron* 9 : 815—830, 1992.
 - 39) **Tiansen L, Franson WK, Gordon JW, Berson EL, Dryja TP** : Constitutive activation of phototransduction by K 296 E opsin is not a cause of photoreceptor degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 3551—3555, 1995.
 - 40) **Robinson PR, Buczylo J, Ohguro H, Palczewski K** : Opsins with mutations at the sites of chromophore attachment constitutively active transducin but are not phosphorylated by rhodopsin kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 5411—5415, 1994.
 - 41) **Dryja TP, Li T** : Molecular genetics of retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 4 : 1793—1743, 1995.
 - 42) **Bird AC** : Retinal photoreceptor dystrophies. *Am J Ophthalmol* 119 : 543—562, 1997.
 - 43) **Travis GH, Sutcliffe JG, Bok D** : The retinal degeneration slow (rds) gene product is a photoreceptor disc membrane-associated glycoprotein. *Neuron* 6 : 61—70, 1991.
 - 44) **Travis GH, Brennann MB, Danielson PE, Kozak CA** : Identification of a photoreceptor-specific mRNA encoded by the gene responsible for retinal degeneration slow (rds). *Nature* 338 : 70—73, 1989.
 - 45) **Connell G, Bascom R, Molday L, Reid D, McInnes RR, Molday RS** : Photoreceptor peripherin is the normal product of the gene responsible for retinal degeneration in the rds mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 723—726, 1991.
 - 46) **Cohen AI** : Some cytological and initial biochemical observations on photoreceptors in retinas of rds mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 : 832—843, 1983.
 - 47) **Hawkins RK, Jansen HG, Sanyal S** : Development and degeneration of retina in rds mutant mice : Photoreceptor abnormalities in the heterozygotes. *Exp Eye Res* 41 : 701—720, 1985.
 - 48) **Molday RS, Hicks D, Molday L** : Peripherin. A rim-specific membrane protein of rod outer segment discs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 50—61, 1987.
 - 49) **Goldberg AFX, Mortiz OL, Molday RS** : Heterologous expression of photoreceptor peripherin/rds and rom-1 in COS-1 cells : Assembly, interactions, and localization of multisubunit complexes. *Biochemistry* 34 : 14213—14219, 1995.
 - 50) **Clarke G, Goldberg AF, Vidgen D, Collins L, Ploder L, Schwartz L, et al** : Rom 1 is required for rod photoreceptor viability and the regulation of disk morphogenesis. *Nat Genet* 25 : 67—73, 2000.
 - 51) **Wringley JDJ, Ahmed T, Nevett AL, Findlay BC** : Peripherin/rds influences membrane vesicle morphology. *J Biol Chem* 275 : 13191—13194, 2000.
 - 52) **Kedzierski W, Weng Jian, Travis GH** : Analysis of the rds/peripherin/rom 1 complex in transgenic photoreceptors that express a chimeric protein. *J Biol Chem* 274 : 29181—29187, 1999.
 - 53) **Loweren CJR, Molday RS** : Disulfide-mediated oligomerization of peripherin/rds and rom-1 in photoreceptor disk membranes. *J Biol Chem* 275 : 5370—5378, 2000.
 - 54) **Shastri BS** : Signal transduction in the retina and inherited retinopathies. *Cell Mol Life Sci* 53 : 419—429, 1997.
 - 55) **Keen TJ, Inglehearn CF** : Mutations and polymorphisms in the human peripherin-RDS gene and their involvement in inherited retinal degeneration. *Hum Mutat* 8 : 297—303, 1997.
 - 56) **Fujiki K, Hotta Y, Hayakawa M, Fujimaki T, Takeda M, Isashiki Y** : Analysis of peripherin/RDS gene for Japanese retinal dystrophies. *Jpn J Ophthalmol* 42 : 186—192, 1997.
 - 57) **Kikawa E, Nakazawa M, Chida Y, Shiono T, Tamai M** : A novel (Asn244Lys) mutation in the peripherin/RDS gene causing autosomal dominant retinitis pigmentosa associated with bull's-eye maculopathy detected by nonradioisotopic SSCP. *Genomics* 20 : 137—139, 1994.
 - 58) **Nakazawa M, Kikawa E, Chida Y, Tamai M** : Asn244His mutation of the peripherin/RDS gene causing autosomal dominant cone-rod degeneration. *Hum Mol Genet* 3 : 1195—1196, 1994.
 - 59) **Nakazawa M, Kikawa E, Kamio K, Chida Y, Shiono T, Tamai M** : Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and transversion mutation in codon 244 (Asn244 Lys) of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 112 : 1567—1573, 1994.
 - 60) **Nakazawa M, Wada Y, Tamai M** : Macular dystrophy associated with monogenic Arg172Trp mutation of the peripherin/RDS gene in a Japanese family. *Retina* 15 : 518—523, 1995.
 - 61) **Nakazawa M, Kikawa E, Chida Y, Wada Y, Shiono T, Tamai M** : Autosomal dominant cone-rod dystrophy associated with mutations in codon 244 (Asn244His) and codon 184 (Tyr184Ser) of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 114 : 72—78, 1996.
 - 62) **Nakazawa M, Naoi N, Wada Y, Nakazaki S, Maruiwa F, Sawada A, et al** : Autosomal dominant cone-rod dystrophy associated with a Val 200Glu mutation of the peripherin/RDS gene. *Retina* 16 : 405—410, 1996.
 - 63) **Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP** : Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and Rom 1 loci. *Science* 264 : 1604—1608, 1994.

- 64) Nakazawa M, Wada Y, Chida Y, Tamai M : A correlation between computer-predicted changes in secondary structure and phenotype of retinal degenerations associated with mutation in peripherin/RDS. *Curr Eye Res* 16 : 1134—1141, 1997.
- 65) 大黒 浩 : アレスチンの機能と構造. *札幌医学雑誌* 65 : 159—165, 1996.
- 66) Palczewski K : Structure and function of arrestin. *Prot Sci* 3 : 1355—1361, 1994.
- 67) Fuchs S, Nakazawa M, Maw M, Tamai M, Oguchi Y, Gal A : A homozygous 1-base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease in Japanese. *Nature Genetics* 10 : 360—362, 1995.
- 68) Nakazawa M, Wada Y, Fuchs S, Gal A, Tamai M : Oguchi disease : Phenotypic characteristic in patients associated with the frequent 1147delA mutation in the arrestin gene. *Retina* 17 : 17—22, 1997.
- 69) Nakazawa M, Wada Y, Tamai M : Arrestin gene mutation in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 116 : 498—501, 1998.
- 70) Sippel KC, DeStefano JD, Berson EL, Dryja TP : Evaluation of the human arrestin gene in patients with retinitis pigmentosa and stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 665—670, 1998.
- 71) Maw MA, Kennedy B, Knight A, Bridges R, Roth KE, Mani EJ, et al : Mutation of the gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 17 : 198—200, 1997.
- 72) Morimura H, Berson EL, Dryja TP : Recessive mutation in RLBP 1 gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in a form of retinitis punctata albescens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 1000—1004, 1999.
- 73) Burstedt MS, Sandgren O, Holmgren G, Forsman-Semb K : Bothnia dystrophy caused by mutations in the cellular retinaldehyde-binding protein gene (RLBP 1) on chromosome 15q26. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 995—1000, 1999.
- 74) Hagstrom SA, North MA, Nishina PL, Berson EL, Dryja TP : Recessive mutations in the gene encoding the tubby-like protein TULP 1 in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 18 : 174—176, 1998.
- 75) Lewis CA, Battle IR, Battle KGR, Banerjee P, Cideciyan AV, Huang J, et al : Tubby-like protein 1 homozygous splice-site mutation causes early-onset severe retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2106—2114, 1999.
- 76) Milam AH, Hendrickson AE, Xiao M, Smith JE, Possin DE, John SK, et al : Localization of tubby-like protein 1 in developing and adult human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 2352—2356, 2000.
- 77) Bowes C, Li T, Danciger M, Baxter LC, Applebury ML, Farber DB : Retinal degeneration in the rd mouse is caused by a defect in the beta subunit of rod cGMP-phosphodiesterase. *Nature* 347 : 677—680, 1990.
- 78) Pittler SJ, Baehr W : Identification of a nonsense mutation in the rod photoreceptor cGMP-phosphodiesterase beta-subunit gene of the rd mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 8322—8326, 1991.
- 79) McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP : Recessive mutations in the gene encoding the beta-subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 4 : 130—134, 1993.
- 80) Gal A, Orth U, Baehr W, Schwinger E, Rosenberg T : Heterozygous missense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene in autosomal dominant stationary night blindness. *Nat Genet* 7 : 64—68, 1994.
- 81) Huang SH, Pittler SJ, Huang X, Oliveira L, Berson EL, Dryja TP : Autosomal recessive retinitis pigmentosa caused by mutations in the alpha subunit of rod cGMP phosphodiesterase. *Nat Genet* 11 : 468—471, 1995.
- 82) Dhallan RS, Macke JP, Eddy RL, Shows TB, Reed RR, Yau KW, et al : Human rod photoreceptor cGMP-gated channel : Amino acid sequence, gene structure, and functional expression. *J Neurosci* 12 : 3248—3256, 1992.
- 83) Griffin CA, Ding CL, Jabs EW, Hawkins AL, Li X, Levine MA : Human rod cGMP-gated cation channel gene maps to 4p12→ centromere by chromosomal *in situ* hybridization. *Genomics* 16 : 302—303, 1993.
- 84) Dryja TP, Finn JT, Peng YW, McGee TL, Berson EL, Yau KW : Mutations in the gene encoding the alpha subunit of the rod cGMP-gated channel in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 10177—10181, 1995.
- 85) D'Cruz PM, Yasumura D, Weir J, Matthes MT, Abderrahim H, Lavail MM, Volrath D : Mutation of the receptor tyrosine kinase gene *Mertk* in the retinal dystrophic RCS rat. *Hum Mol Genet* 9 : 645—651, 2000.
- 86) Gal A, Thompson, DA, Weir J, Orth U, Jacobson SG, Apfelsteadt-Sylla, E, et al : Mutations in *Mertk*, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa. *Nature Genet* 26 : 270—271, 2000.
- 87) Maeda A, Ohguro H, Maeda T, Nakagawa T, Kuroki K : Low expression of α A-crystalline and rhodopsin kinase of photoreceptors in retinal dystrophy rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2788—2794, 1999.
- 88) Yamamoto S, Sippel KC, Berson EL, Dryja TP :

- Defects in the rhodopsin kinase gene in the Oguchi form of stationary night blindness. *Nat Genet* 15 : 175—178, 1997.
- 89) **Hamel CP, Griffoin JM, Lasquellec C, Arnaud B** : Retinal dystrophies caused by mutations in RPE 65 : Assessment of visual functions. *Br J Ophthalmol* 85 : 424—427, 2001.
- 90) **Van Hooser JP, Aleman TS, He Y-G, Cideciyan AV, Kuksa V, Pitter SJ**, et al : Rapid restoration of visual pigment and function with oral retinoid in a mouse model of childhood blindness. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 8623—8628, 2000.
- 91) **Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV**, et al : Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 28 : 92—95, 2001.
- 92) **Wada Y, Abe T, Takeshita T, Sato H, Yanashima K, Tamai M** : Mutation of human retinal fascin gene (FSCN2) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2395—2400, 2001.
- 93) **Saishin Y, Ishikawa R, Ugawa S, Guo W, Ueda T, Morimura H**, et al : Retinal fascin : Functional nature, subcellular distribution, and chromosomal localization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 2087—2095, 2000.
- 94) **Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C** : A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 111 : 761—772, 1993.
- 95) **Frasson M, Sahel JA, Fabre M, Simonutti M, Dreyfus H, Picaud S** : Retinitis pigmentosa : Rod photoreceptor rescue by a calcium-channel blocker in the rd mouse. *Nature Med* 5 : 1183—1187, 1999.
- 96) **Yamazaki H, Ohguro H, Maeda T, Maruyama I, Takano Y, Metoki T**, et al : Nilvadipine, a Ca²⁺ antagonist, effectively preserves retinal morphology and functions in Royal College Surgeons rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 919—926, 2002.
-