

平成 14 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

日本人常染色体優性網膜色素変性の分子遺伝学的検討

和田 裕子, 玉井 信

東北大学医学部眼科学教室

要 約

目的: 常染色体優性網膜色素変性における原因遺伝子異常の人種による違い, および日本人固有の遺伝子異常について検討する。

対象: 海外および本邦で現在までに報告されている常染色体優性網膜色素変性の遺伝子異常の文献的考察を行い, さらに我々が常染色体優性網膜色素変性 120 家系を対象に, direct sequence 法により human retinal fascin (FSCN 2) 遺伝子を用いてスクリーニングを施行した結果を示す。眼科的検査は, 矯正視力, 精密細隙灯検査, 眼底検査, 蛍光眼底撮影, 動的量的視野検査, および網膜電位図を施行し, 遺伝子変異が臨床像と連鎖するか否かを検討した。

結果と考按: 海外では, ロドプシン遺伝子異常は常染色体優性網膜色素変性の主要な原因遺伝子であるが, 本邦では低頻度である。一方, FSCN 2 遺伝子 208 delG 変異を日本人常染色体優性網膜色素変性 120 家系中, 4 家系 14 名に確認し, 海外では現在までに FSCN 2 は遺伝子異常の報告はなく, 日本人常染色体優性網膜色素変性の特異的な変異であると考えられる。(日眼会誌 107: 687-694, 2003)

キーワード: 候補遺伝子検索, 常染色体優性網膜色素変性, スクリーニング, Retinal fascin

A Review

Molecular Genetic Analysis for Japanese Patients with Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa

Yuko Wada and Makoto Tamai

Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine

Abstract

Purpose: To identify the common mutations in Japanese patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP), and to show that the kind and frequency of mutations depend on race.

Methods: Previously reported mutations for ADRP are summarized, and the results of screening for 120 Japanese patients with ADRP of the human retinal fascin (FSCN 2) gene are presented. Clinical features are characterized by visual acuity, slit lamp biomicroscopy, fluorescein angiography, electroretinography, and kinetic visual field testing.

Results and Conclusion: The Pro 23 His and Pro 347 Leu mutations in the rhodopsin gene are representative mutations for ADRP in other coun-

tries, but the mutation in the rhodopsin gene is very rare in Japanese patients with ADRP. On the other hand, a novel 208 delG mutation in the FSCN 2 gene was identified in 14 patients from 4 Japanese families with ADRP. This mutation was found in 3.3% of patients with ADRP, which suggests that this mutation might be relatively common and characteristic in Japanese patients with ADRP.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107: 687-694, 2003)

Key words: 208 delG mutation, Autosomal dominant retinitis pigmentosa, Mutation screening, FSCN 2

別冊請求先: 980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学医学部眼科学教室 和田 裕子
(平成 15 年 4 月 17 日受付, 平成 15 年 7 月 28 日改訂受理)

Reprint requests to: Yuko Wada, M. D. Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

(Received April 17, 2003 and accepted in revised form July 28, 2003)

I 緒 言

網膜色素変性は、進行性の夜盲、視野狭窄、視力低下を主症状とし、現在もなお有効な治療法が確立されていない難病である。長年、原因不明であった網膜色素変性も、1990年にDryjaら¹⁾のグループがロドプシン遺伝子の点突然変異が常染色体優性網膜色素変性を起こすと報告して以来、急速に網膜色素変性をはじめとする遺伝性網膜変性疾患の分子遺伝学的研究が進歩した。また、これらの研究により、網膜色素変性は非常に遺伝的異質性に富む疾患であることが示された。

候補遺伝子検索、連鎖解析により現在までに、10種類の常染色体優性網膜色素変性の原因遺伝子、10種類の常染色体劣性網膜色素変性、2種類のX染色体劣性網膜色素変性の原因遺伝子が報告²⁾されているが、これらの遺伝子異常のみでは網膜色素変性患者の原因の一部が解明されたにすぎない。さらに、海外では常染色体優性網膜色素変性の20~30%を占めるロドプシン遺伝子 Pro 23 His 変異、Pro 347 Leu 変異は日本人患者には稀であり³⁾、一方、日本人小口病患者の founder effect であるアレスチン遺伝子 1147 delA 変異は海外では報告がなく、遺伝子異常には人種差があることが考えられている^{4)~5)}。

そこで、我々は遺伝子異常の人種差に着目し、海外と日本人の原因遺伝子異常の種類、頻度の違いについて文献的考察を行い、特に日本人患者に固有にみられると考

えられる human retinal fascin gene (FSCN 2) 遺伝子異常について、臨床像を併わせて報告⁶⁾する。

II 候補遺伝子について

現在までに報告されている眼疾患に関与する遺伝子、連鎖解析結果を染色体上での位置を示す(図1)。常染色体優性網膜色素変性に着目すると、1990年に第3番染色体長腕に位置するロドプシン遺伝子¹⁾、1991年に第6番染色体短腕に位置する peripherin/RDS 遺伝子⁷⁾⁸⁾、1994年に ROM 1 遺伝子(第11番染色体長腕)⁹⁾、1999年に RP 1 遺伝子(第8番染色体長腕)¹⁰⁾¹¹⁾、NRL 遺伝子(第14番染色体短腕)¹²⁾、2001年に FSCN 2 遺伝子(第17番染色体長腕)⁶⁾、PRPF 31 遺伝子(第19番染色体長腕)¹³⁾、PRPC 8 遺伝子(第17番染色体短腕)¹⁴⁾、2002年に HPRP 3 遺伝子(第1番染色体長腕)¹⁵⁾、IMPDH 1 遺伝子(第7番染色体長腕)¹⁶⁾¹⁷⁾の計10種類の候補遺伝子が報告されている(表1)。

III 高頻度変異

同一の遺伝子異常が特定の地域や国の患者に高頻度に見られる場合、その遺伝子異常は founder effect (創始者効果) であると考えられる。例えば、アレスチン遺伝子 1147 delA 変異は日本人小口病の founder effect である。常染色体優性網膜色素変性の各候補遺伝子について、高頻度変異があるものを表1に示す。欧米諸国の報告では、ロドプシン遺伝子の Pro 23 His 変異、Pro 347

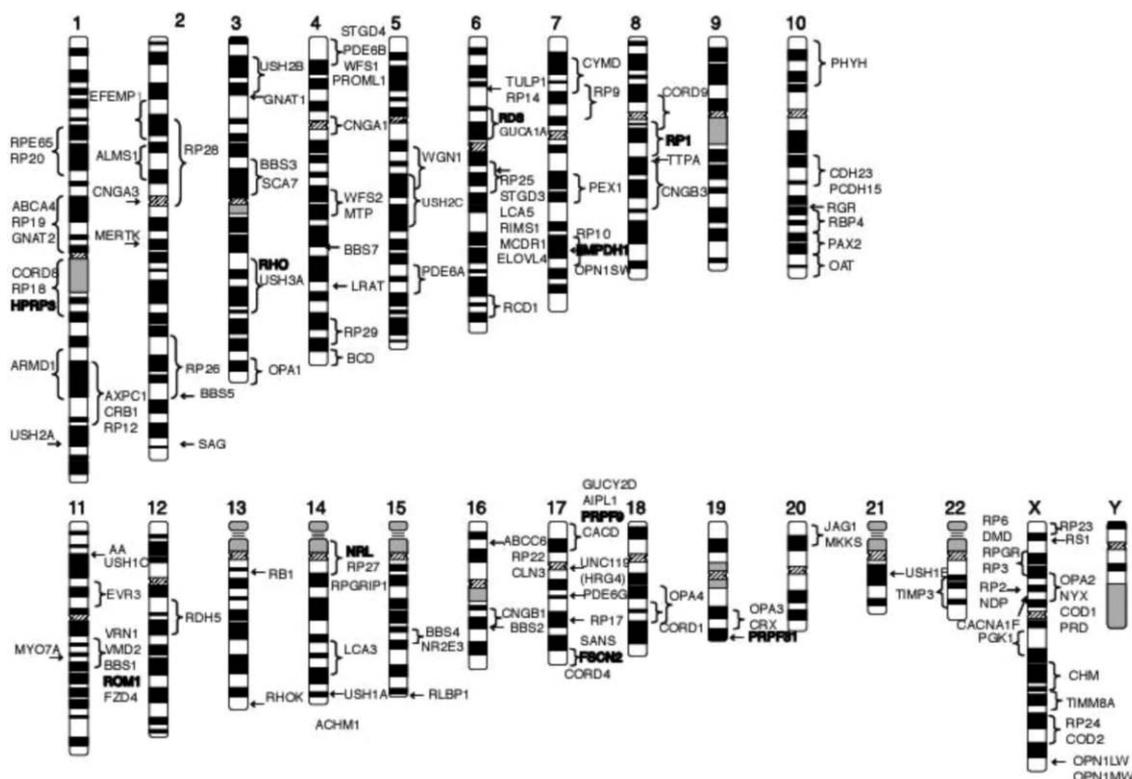


表 1 常染色体優性網膜色素変性の候補遺伝子および高頻度変異

候補遺伝子	報告	高頻度変異	文献
Rhodopsin 遺伝子	Drjya et al/1990 年	Pro 23 His(F), Pro 347 Leu(F)	1
Peripherin/RDS 遺伝子	Kajiwara et al/1991 年		7
	Farrar et al/1991 年		8
ROM 1 遺伝子	Kajiwara et al/1994 年		9
RP 1 遺伝子	Pierce et al/1999 年	Arg 677 X (F)	10
	Sullivan et al/1999 年		11
NRL 遺伝子	Bessant et al/1999 年	コドン 50 の変異 (F)	12
FSCN 2 遺伝子	Wada et al/2001 年	208 delG 変異 (J)	6
PRPF 31 遺伝子	Vithana et al/2001 年		13
PRPC 8 遺伝子	Mckie et al/2001 年	Last exon の変異 (F)	14
HPRP 3 遺伝子	Chakarova et al/2002 年	Thr 494 Met 変異 (F)	15
IMPDH 1 遺伝子	Bowne et al/2002 年	Asp 226 Asn 変異 (F)	16
	Kennan et al/2002 年		17

F: 海外 J: 日本

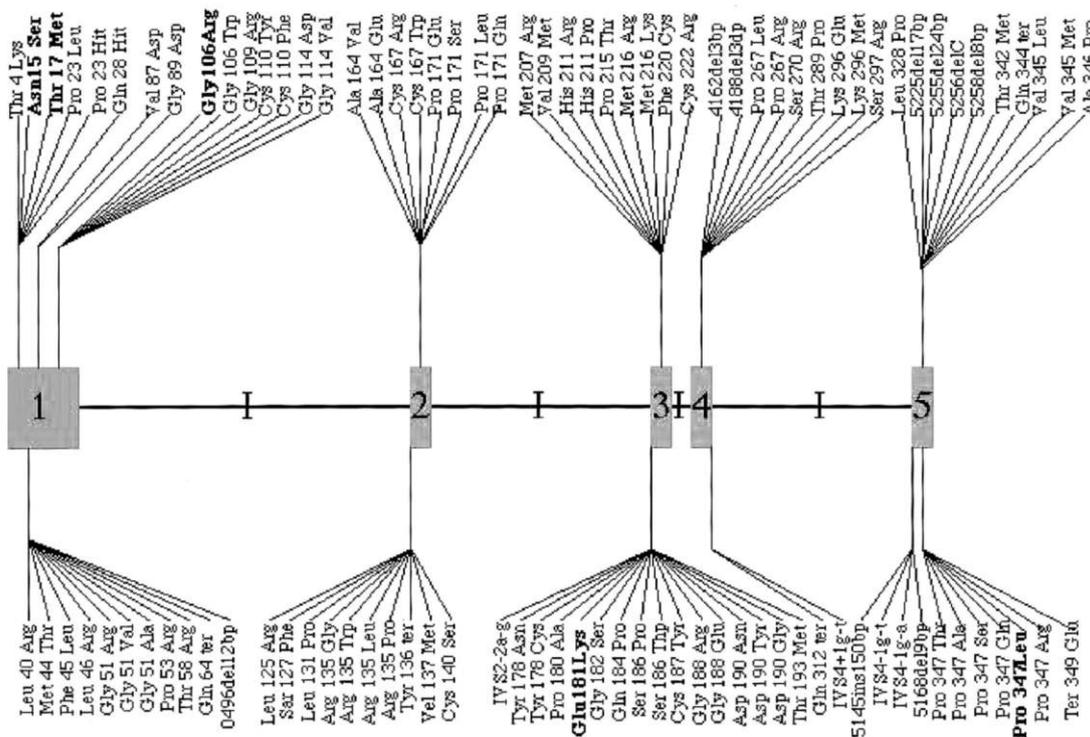


図 2 常染色体優性網膜色素変性の rhodopsin 遺伝子変異の報告を各エクソンごとに示す。太字は本邦からの報告。

Leu 変異, RP 1 遺伝子の Arg 677 X 変異, NRL 遺伝子のコドン 50, 51 番目の変異, HPRP 3 遺伝子の Thr 494 Met 変異, そして IMPDH 1 遺伝子の Asp 226 Asn 変異は常染色体優性網膜色素変性の高頻度変異である。さらに, PRPC 8 遺伝子の変異は last exon にのみ集中している。我々は日本人常染色体優性網膜色素変性 120 家系に対して, これらの遺伝子異常を検索し, Pro 347 Leu 変異を 1 家系, Thr 494 Met 変異を 1 家系に確認し, 一方 Arg 677 X 変異, NRL 遺伝子変異, Asp 226 Asn 変異, PRPC 8 の変異は我々が検索を施行した日本人患者は持っていない。これらの結果か

ら, 日本人と海外ではその変異の種類や頻度は大きく異なる可能性が推定される。

10 種類の候補遺伝子の中で, ロドプシン遺伝子, peripherin/RDS 遺伝子について, 現在までに海外および本邦で常染色体優性網膜色素変性患者に確認されている変異について図 2, 3 に示す。

本邦では現在までに, Gly 106 Arg, Asn 15 Ser, Glu 181 Lys, Thr 17 Met, Pro 347 Leu 変異の 5 種類が報告^{18)~22)}され, 図 2 で示すように, 本邦ではロドプシン遺伝子変異は低頻度であることが考えられる。また, peripherin/RDS 遺伝子に対しても多くの変異が報告されて

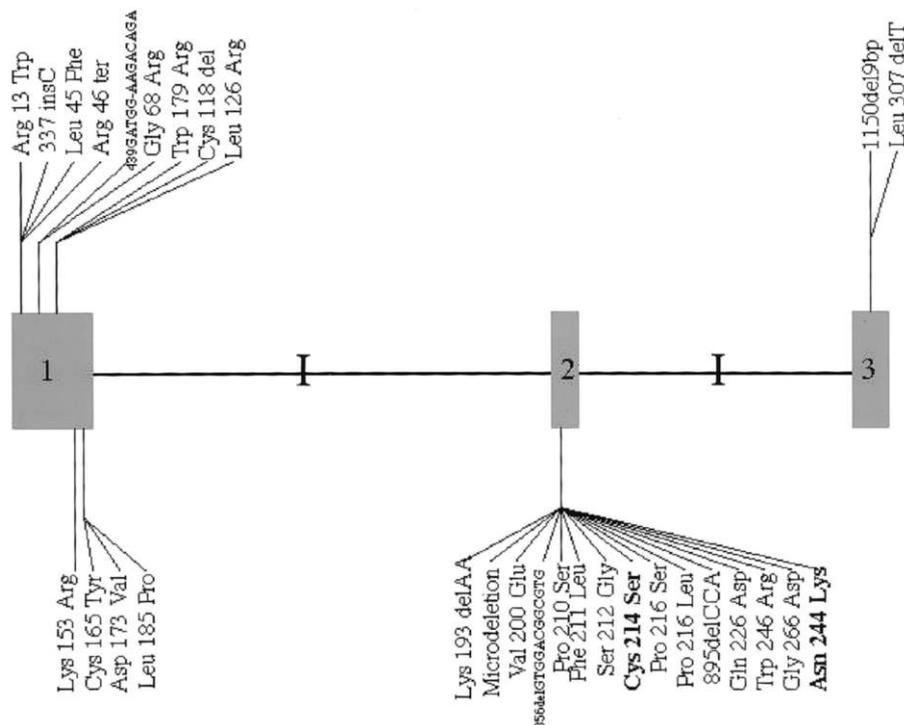


図 3 常染色体優性網膜色素変性の peripherin/RDS 遺伝子の報告を各エクソンごとに示す。太字は本邦からの報告。

いるが, peripherin/RDS 遺伝子異常が惹き起こす臨床像は多様性があり, ロドプシン遺伝子変異に比べ, 常染色体優性網膜色素変性の原因遺伝子変異は低頻度ある。また, 日本人患者に対しては Asn 244 Lys, Cys 214 Ser 変異が報告²³⁾²⁴⁾されているが, 日本人の高頻度変異は存在しない。

IV 日本人常染色体優性網膜色素変性に固有の遺伝子異常の存在の確認

前述したように, 海外と日本人との遺伝子異常, 種類には相違がある。日本人網膜色素変性患者にも高頻度変異が存在するか否かを検討することは, 今後遺伝子レベルでの治療を考慮する際の大きな役割を果たすと考えられる。そこで, 我々は 2001 年から既知の候補遺伝子のみならず, 未知の遺伝子についてもスクリーニングを開始した。候補遺伝子として網膜特異的または網膜に多く発現している遺伝子を選択した。

V 網膜色素変性の候補遺伝子としての FSCN 2 遺伝子

Fascin は actin binding protein family member で, 現在までに 2 種類の retinal fascin (bovine, human) が報告^{25)~27)}されている。FSCN 2 遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q25) に位置し, 516 個のアミノ酸をコードし 5 個のエクソンから成っている。FSCN 2 遺伝子は視細胞特異的遺伝子として報告され, actin bundling activity があり, F アクチンを含む connecting cilium plasma mem-

brane で視細胞の disc formation に関与することがすでに報告^{25)~27)}されている。視細胞の構造の維持において, 重要な役割を果たす FSCN 2 遺伝子変異により視細胞の actin binding, actin bundling activity を変え, 網膜変性を起こすことが考えられる。

VI 海外での FSCN 2 遺伝子の検索

Tubb ら²⁵⁾のグループは南アフリカの常染色体優性網膜色素変性の 2 家系がマップされている RP 17 locus の候補遺伝子として, FSCN 2 遺伝子を用いてスクリーニングを施行したが, 原因となる遺伝子異常は報告されていない。

VII FSCN 2 遺伝子を用いたスクリーニング

我々はインフォームド・コンセントを得た後, 第 17 番染色体長腕に位置する FSCN 2 を候補遺伝子として, 常染色体優性網膜色素変性 120 家系, 常染色体劣性網膜色素変性 200 家系, 単発例 100 人を対象としスクリーニングを開始した。

静脈血 10~15 ml 採取し, 既報の方法により白血球を分離し, 全自動核酸抽出装置を用いて deoxyribonucleic acid (DNA) を抽出した。

FSCN 2 遺伝子のすべての翻訳領域を覆うように 9 個のプライマーをデザインし (1a, 1b, 1c, 1d, 2, 3, 4a, 4b, 5), polymerase chain reaction (PCR 法) により FSCN 2 遺伝子の各エクソンを増幅し, non radioisotopic single strand conformation polymorphism

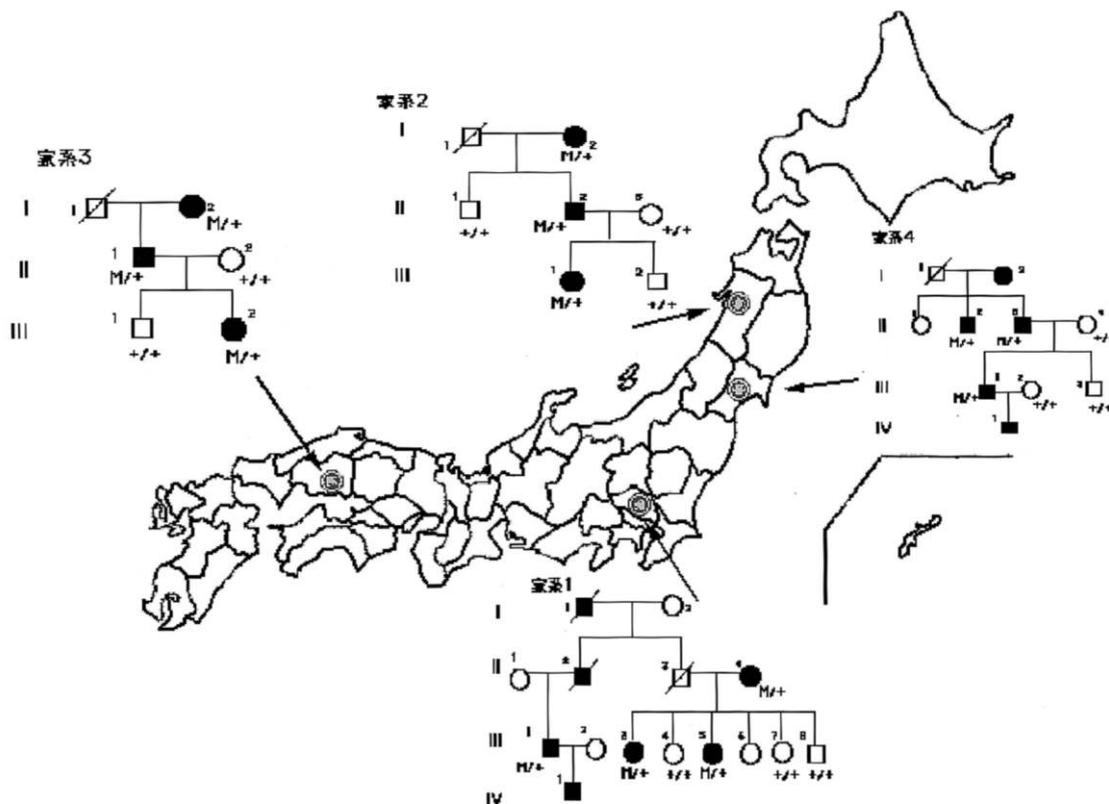
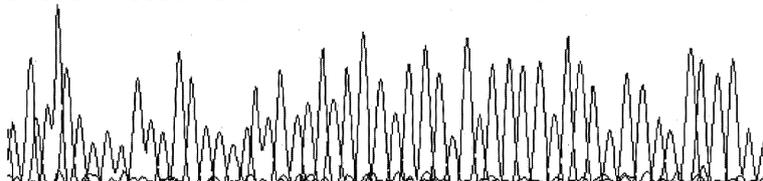


図 4 今回解析した家系図と出身地を示す。
M：208 delG 変異，+：正常，／：検査済み

正常

G A C C A G T T T G G C C T C G T C A A C G A C A C T G A C C G C T A C C T G A C A G C T G A G A G C T T C



deletion G

II-2(家系2)

A C T C A G T T T G G C C T C G T C A A C G A C C T G A C C G C T A C C T N C A G T N N A A A N N T N N G I

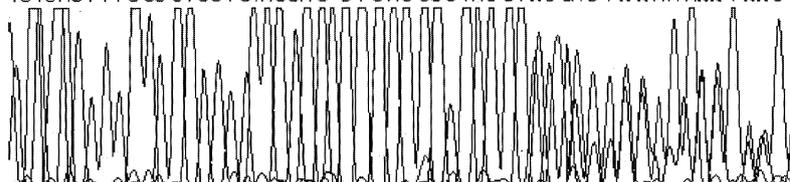


図 5 Direct sequence 法による塩基配列決定の結果を示す。
矢印：変異が起きている場所。患者では 208 delG 変異がみられた。

(SSCP)法を用いてスクリーニングを施行した⁶⁾。SSCP 法で異常を確認した症例は、direct sequence 法で塩基配列の決定を行った。エクソン 1 d, 2, 3, 5 は SSCP 法を省略し、直接 direct sequence 法を施行した⁶⁾。

これらのスクリーニングで変異を確認した症例に関し

ては、眼科的検索(矯正視力、精密細隙灯検査、眼底検査、蛍光眼底撮影、動的量的視野検査、網膜電位図)を施行し、遺伝子変異が臨床像と連鎖するか否かを検討した。網膜電位図は Internal Society for Clinical Electrophysiology of Vision のスタンダードに従い、視野は

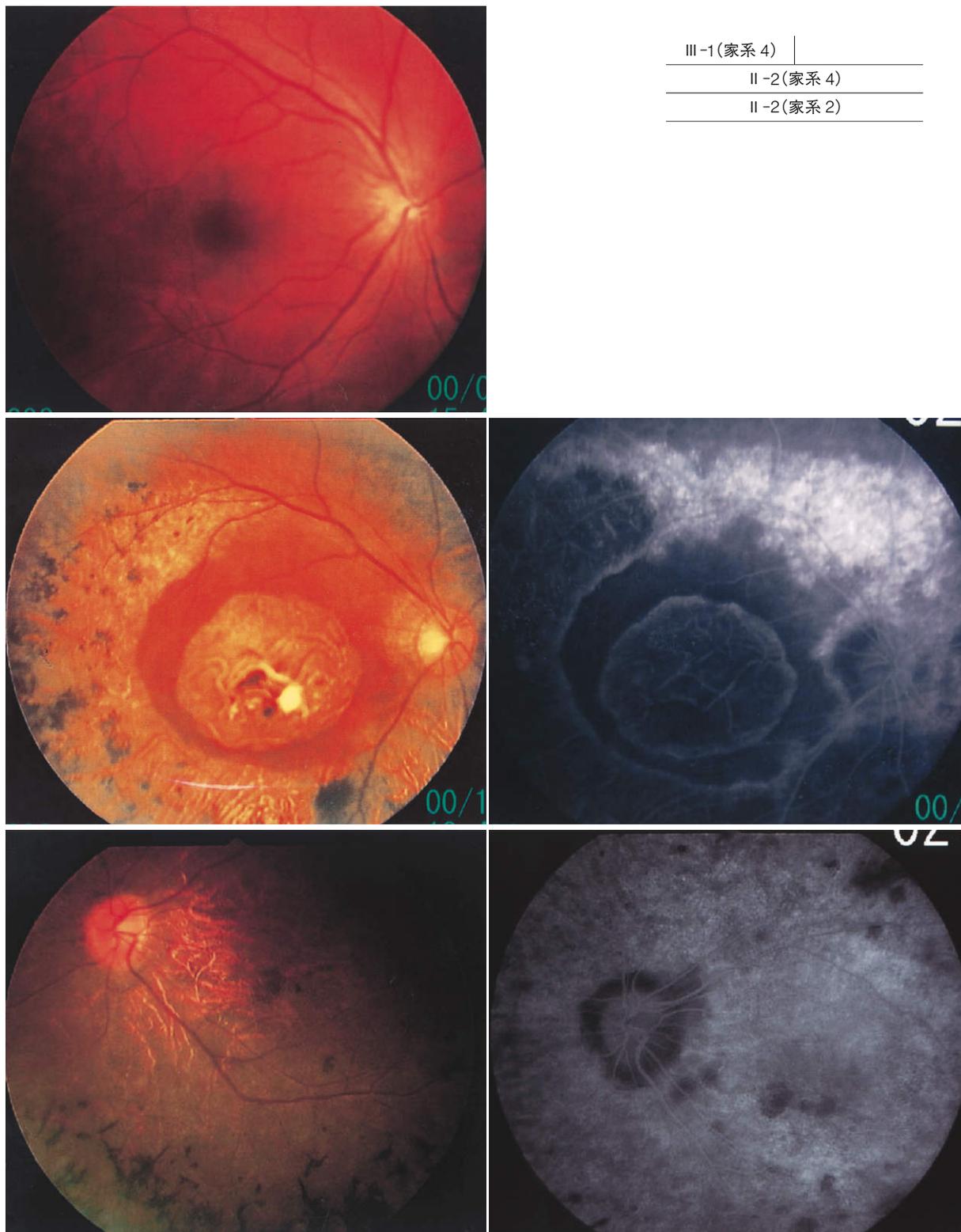


図 6 3 症例の眼底写真および蛍光眼底写真を示す。
(臨眼 56 : 1529, 1530, 1692, 2002. より許可を得て転載)

Steradian を用いて定量化した²⁸⁾。

VIII FSCN 2 遺伝子 208 delG 変異と網膜変性

常染色体優性網膜色素変性 120 家系中, 4 家系 14 名 (図 4) に SSCP 法で異常なバンドを確認し, 直接塩基配

列の決定を施行した結果, FSCN 2 遺伝子のエクソン 1 に 208 delG 変異をヘテロ接合体で持っていた (図 5)。遺伝子異常と表現型の連鎖がみられた (図 4)。また, 遺伝子異常を持っているにもかかわらず, 無発症または非常に軽症例 (asymptomatic patient) の存在も確認した。

今回、我々が報告した 208 delG 変異は frame shift を起こし、コドン 144, すなわち、359 bp 下流で premature termination を生じる。

Human fascin においては、コドン 39 のセリンが actin binding を制御する重要な役割を果たすと考えられており、これは FSCN 2 遺伝子においても保存されている¹¹⁾。しかしながら、208 delG 変異をもつ患者では frame shift が生じるためにコドン 39 のセリンは他の塩基へ置換される。そのため、208 delG 変異を持つ患者は actin binding の活性が失われまたは低下し、それが視細胞の変性へ通じるのではないかと考える。

IX 症例呈示

以下に代表的な症例を報告する。

III-1(家系 4) : 32 歳, 男性 (asymptomatic patient)。

現病歴 : 夜盲も含めて眼科的に自覚症状はない。息子, 父親, 叔父が網膜色素変性と診断されたことで、常染色体優性網膜色素変性を疑い、精査目的で受診となる。初診時検査所見は右眼 (1.0 X-3.5 D\ominuscyl+1.0 DAx 30°), 左眼 (1.0 X-3.0 D), 前眼部, 中間透光体に異常はなかった。両眼底とも血管の狭細化がみられたが、骨小体色素沈着はなかった (図 6)。網膜電位図では、当科の正常値と比較し、standard flash electroretinogram (ERG) で a 波, b 波 (右眼 73.6%, 61.4%, 左眼 76.5%, 69.3%), photopic ERG で a 波, b 波 (右眼 97.5%, 80.3%, 左眼 77.6%, 77.9%), 30 Hz flicker ERG で右眼 55.1%, 左眼 60.2% と軽度減弱していた。Scotopic ERG は正常範囲内であった。Goldmann 動量的視野検査は I-4-e isopter, I-2-e isopter で求心性狭窄を示した。

II-2(家系 4) : 70 歳, 男性 (symptomatic patient)。

現病歴 : 30 代頃に近医で網膜色素変性を指摘された。40 代から急速な視力低下を自覚した。70 歳時、当科受診時は両眼手動弁, 眼底は網膜色素上皮の萎縮, 視神経乳頭下方から耳側にかけて網膜脈絡膜萎縮が。さらに、黄斑部に境界鮮明な萎縮巣がみられた。蛍光眼底検査では、網膜色素上皮の萎縮に一致して、視神経乳頭から上方にかけて顆粒状過蛍光, 黄斑部も含めて網膜脈絡膜萎縮に一致して低蛍光を示した (図 6)。網膜電位図では、standard flash ERG, scotopic, photopic, 30 Hz flicker ERG で non recordable であった。Goldmann 動量的視野検査は、-4-e isopter で島状に残存する視野を示した。

I-2(家系 2) : 40 歳, 男性。

現病歴 : 幼少時から夜盲を自覚。20 代から視野狭窄, 視力低下を自覚し、網膜色素変性と診断された。30 代後半から急激な視力低下を自覚し、当科紹介受診となる。当科初診時視力は両眼手動弁, 両眼底は、視神経乳頭の蒼白化, 血管の狭細化, 広範な網膜変性がみられ

た。蛍光眼底検査では、顆粒状過蛍光, 網膜脈絡膜萎縮に一致して斑状低蛍光を呈した (図 6)。網膜電位図では、standard flash ERG, scotopic, photopic, 30 Hz flicker ERG で non recordable であった。Goldmann 動量的視野検査は測定不能であった。

X 考 按

1990 年の Dryja らの報告以来、急速に眼科学の分野でも分子遺伝学が進歩し、現在までに常染色体優性網膜色素変性の候補遺伝子は、我々が今回報告した FSCN 2 遺伝子を含め、HPRP 3, IMPDH 1, NRL, PRPC 8, PRPF 31, RDS, RHO, ROM 1, RP 1 の 10 種類が報告されている。ロドプシン遺伝子異常は欧米諸国では、常染色体優性網膜色素変性の 20~30% に確認され、その中でも Pro 23 His 変異, Pro 347 Leu 変異, さらに RP 1 遺伝子 Arg 677 X 変異は欧米人常染色体優性網膜色素変性の高頻度変異である。しかしながら、この結果は日本人常染色体優性網膜色素変性の頻度とは大きく相違し、日本で報告されたロドプシン遺伝子変異は、Gly 106 Arg, Asn 15 Ser, Glu 181 Lys, Thr 17 Met, Pro 347 Leu 変異で、頻度は欧米諸国に比べかなり低い^{18)~22)}。一方、日本人小口病患者の原因遺伝子異常である 1147 delA 変異は海外小口病患者では報告がない。

今回、我々は日本人常染色体優性網膜色素変性 3.3% に FSCN 2 遺伝子 208 delG 変異を同定した。この変異を含め、海外では FSCN 2 遺伝子異常の報告はない。著者も欧米人常染色体優性網膜色素変性 190 家系をスクリーニングしたが、208 delG 変異はみられなかった。

この変異は日本人に特異的、または比較的高頻度に原因となる遺伝子異常の可能性が推察された⁶⁾。今後、さらに症例数を増やし、臨床像の検討を行うとともに、transgenic mouse, knock out mouse を作製し変性のメカニズムの解明、および治療法の開発の検討を行いたいと考える。

これまでの報告からも推察できるように、日本人網膜色素変性患者は固有のかつ共通の遺伝子異常を持っている可能性があり、これらを解明することは現在の治療法が確立されていない本疾患の遺伝子治療の可能性を模索する上で重要な役割を果たすと考えられる。

文 献

- 1) Dryja TP, 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 : 364-6, 1990.
- 2) RetNet. Available at, <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/disease.htm>. Accessed April 12, 2002.
- 3) Nakazawa M, Kikawa-Araki E, Shiono T, Tamai M : Analysis of rhodopsin gene in patients with retinitis pigmentosa using allele-specific polymerase chain reaction. *Jpn J Ophthalmol*

- 135 : 386—393, 1991.
- 4) **Nakazawa M, Wada Y, Fuchs S, Gal A, Tamai M** : Oguchi disease : Phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147 delA. *Retina* 17 : 17—22, 1997.
 - 5) **Wada Y, Nakazawa M, and Tamai M** : A patient with progressive retinal degeneration associated with homozygous 1147 delA mutation in the arrestin gene. “Degenerative Retina Diseases”, In : LaVail, M et al (Eds) : Plenum Publishing Corporation, New York, 319—322, 1997.
 - 6) **Wada Y, Abe T, Takeshita T, Sato T, Tamai M** : Mutation of Human retinal fascin gene (FSCN 2) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2395—2410, 2001.
 - 7) **Kajiwara K, Hahn LB, Mukai S, Travis GH, Berson EL, Dryja TP** : Mutations in the human retinal degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature* 354 : 480—3, 1991.
 - 8) **Farrar GJ, Kenna P, Jordan SA, Kumar-Singh R, Humphries MM, Sharp EM, et al** : A three-base-pair deletion in the peripherin-RDS gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 354 : 478—80, 1991.
 - 9) **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.
 - 10) **Pierce EA, Quinn T, Meehan T, McGee TL, Berson EL, Dryja TP** : Mutations in a gene encoding a new oxygen-regulated photoreceptor protein cause dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 22 : 248—254, 1999.
 - 11) **Sullivan LS, Heckenlively JR, Bowne SJ, Zuo J, Hide WA, Gal A, et al** : Mutations in a novel retina-specific gene cause autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 22 : 255—259, 1999.
 - 12) **Bessant DAR, Payne AM, Mitton KP, Wang Q-L, Swain PK, Plant C, et al** : A mutation in NRL is associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 21 : 355—356, 1999.
 - 13) **Vithana E, Al-Magthteh M, Bhattacharya SS, Inglehearn CF** : RP 11 is the second most common locus for dominant retinitis pigmentosa. *J Med Genet* 5 : 174—175, 1998.
 - 14) **McKie AB, McHale JC, Keen TJ, Tarttelin EE, Goliath R, van Lith-Verhoeven JJC, et al** : Mutations in the pre-mRNA splicing factor gene PRPC 8 in autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP 13). *Hum Mol Genet* 10 : 1555—1562, 2001.
 - 15) **Chakarova CF, Hims MM, Bolz H, Abu-Safieh L, Patel RJ, Papaioannou MG, et al** : Mutations in HPRP 3, a third member of pre-mRNA splicing factor genes, implicated in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 11 : 87—92, 2002.
 - 16) **Bowne SJ, Sullivan LS, Blanton SH, Cepko CL, Blackshaw S, Birch DG, et al** : Mutations in the inosine monophosphate dehydrogenase 1 gene (IMPDH 1) cause the RP 10 form of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 11 : 559—568, 2002.
 - 17) **Kennan A, Aherne A, Palfi A, Humphries M, McKee A, Stitt A, et al** : Identification of an IMPDH 1 mutation in autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP 10) revealed following comparative microarray analysis of transcripts derived from retinas of wild-type and Rho-/- mice. *Hum Mol Genet* 11 : 547—557, 2002.
 - 18) **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.
 - 19) **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.
 - 20) **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—7, 1995.
 - 21) **Saga M, Mashima Y, Akeo K, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N** : Autosomal dominant retinitis pigmentosa. A mutation in codon 181 (Glu-->Lys) of the rhodopsin gene in a Japanese family. *Ophthalmic Genet* 15 : 61—7, 1994.
 - 22) **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—73, 1993.
 - 23) **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 (Asn 244 Lys) of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 112 : 1567—73, 1994.
 - 24) **Saga M, Mashima Y, Akeo K, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N** : A novel Cys-214-Ser mutation in the peripherin/RDS gene in a Japanese family with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Genet* 92 : 519—21, 1993.
 - 25) **Tubb BE, Bardien-Kruger S, Kashork CD, Shaffer LG, Ramagli LS, Xu J, et al** : Characterization of human retinal fascin gene (FSCN 2) at 17q25 : close physical linkage of fascin and cytoplasmic actin genes. *Genomics* 65 : 14656, 2000.
 - 26) **Saishin Y, Shimada S, Morimura H, Sato K, Ishimoto I, Tano Y, et al** : Isolation of a cDNA encoding a photoreceptor cell-specific actin-binding protein : retinal fascin. *FEBS Lett* 414 : 381—6, 1997.
 - 27) **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—95, 2000.
 - 28) **Welber RG, Tobler WR** : Computerized quantitative analysis of kinetic visual field. *Am J Ophthalmol* 101 : 461—468, 1986.