

Transforming growth factor beta-induced (*TGFBI*, *BIGH3*) 遺伝子に Asn544Ser (N544S) 変異を持つ晩発性・孤発性格子状角膜ジストロフィの 1 例

中川(朝比奈)章子¹⁾, 藤木 慶子²⁾, 榎本 洋一¹⁾, 村上 晶²⁾, 金井 淳¹⁾

¹⁾順天堂東京江東高齢者医療センター眼科, ²⁾順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：格子状角膜ジストロフィ (LCD) 患者の transforming growth factor beta-induced (*TGFBI*) 遺伝子に変異を持つ 1 例報告。

症 例：68 歳, 男性. 非対称性, 晩発性, 孤発性, 角膜びらんの既往なく, 角膜実質中層から深層に点状および線状のアミロイド沈着を有し, *TGFBI* 遺伝子のコドン 544 にヘテロのミスセンス変異 [Asn544Ser (N544S)] が確認された。

結 論：臨床症状, アミロイド沈着の部位から, LCD IV 型の亜型と考えられた. (日眼会誌 108 : 618-620, 2004)

キーワード：格子状角膜ジストロフィ (LCD), *TGFBI* (*BIGH3*) 遺伝子, Asn544Ser (N544S) 変異

A Case of Late Onset and Isolated Lattice Corneal Dystrophy with Asn544Ser (N544S) Mutation of Transforming Growth Factor Beta-induced (*TGFBI*, *BIGH3*) Gene

Shoko Nakagawa (Asahina)¹⁾, Keiko Fujiki²⁾, Yoichi Enomoto¹⁾, Akira Murakami²⁾ and Atsushi Kanai¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

²⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

Purpose : To report a case of lattice corneal dystrophy (LCD) with Asn544Ser (N544S) mutation of the transforming growth factor beta-induced (*TGFBI*) gene.

Case : A 68-year-old male patient with late-onset, sporadic LCD without corneal erosion.

Amyloid deposits showing dot and lattice lines were seen in the mid to deep stroma. After obtaining appropriate informed consent, genomic DNA was amplified by polymerase chain reaction (PCR) and directly sequenced.

Results : A heterozygous single base pair transition (AAT → AGT), resulting in substitution of ser-

ine for asparagine at codon 544 of the *TGFBI* gene, was detected.

Conclusion : The case was classified as atypical type IV because of the late onset, lack of corneal erosion, and amyloid deposits in the mid to deep stroma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 618-620, 2004)

Key words : Lattice corneal dystrophy (LCD), *TGFBI* (*BIGH3*) gene, Asn544Ser (N544S) mutation

I 緒 言

格子状角膜ジストロフィ (lattice corneal dystrophy, LCD) に transforming growth factor beta-induced (*TGFBI*) 遺伝子変異が報告¹⁾され, 変異の種類により病型が異なる¹⁾⁻⁵⁾. 我々は晩期発症, 孤発, 非対称性の

LCD の *TGFBI* 遺伝子解析を行い, Asn544Ser (N544S) 変異をヘテロに持つ症例を経験したので報告する。

II 症 例

68 歳, 男性. 2 か月前から視力低下を自覚し, 角膜ジストロフィを疑われ当科紹介. 家族歴は問診であるが,

別刷請求先 : 136-0075 東京都江東区新砂 3-3-20 順天堂東京江東高齢者医療センター眼科 金井 淳
(平成 15 年 11 月 10 日受付, 平成 16 年 4 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to : Atsushi Kanai, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center. 3-3-20 Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan

(Received November 10, 2003 and accepted in revised form April 30, 2004)

父 52 歳，母 67 歳で死亡。兄 1 名，姉 2 名，弟 2 名の同胞，本人の息子 (39 歳)，娘 (37 歳)，その他親戚を含め特に眼の悪い人はいない。

視力は右眼 0.8 (0.9)，左眼 0.3 (0.4)。眼圧は右眼 14 mmHg，左眼 15 mmHg。既往歴に特記すべきことなく，角膜びらんの既往もない。角膜所見を図 1 に示す。両眼ともに軽度白内障がみられる以外異常はない。

インフォームド・コンセントを得た上で末梢血ゲノム DNA から，polymerase chain reaction (PCR) 法により TGFBI 遺伝子のエクソン 4，11，12，14 を増幅，精製，蛍光ラベル後，オートシーケンサーにより塩基配列を調べた結果，TGFBI 遺伝子のコドン 544 のミスセンス変異 [Asn544Ser (N544S)] が確認された (図 2)。その他の既知の変異はなかった。

III 考 按

TGFBI 遺伝子は 4 種の角膜ジストロフィの原因遺伝子として，その変異の位置，変異したアミノ酸の違いにより表現型 (病型) が異なり¹⁾，我が国では Arg124His 変異の Avellino 角膜ジストロフィが最も多い²⁾。LCD では Arg124Cys 変異の I 型を始めとして種々の変異が報告され，臨床的にも角膜実質中に沈着するアミロイド線維の形や分布によって分類されている^{3)~5)}。I 型は幼少時から再発性上皮びらんを発症し，両眼相同性に 10 代後半から細かいアミロイド線維が実質前層から中層にかけて沈着し始め，20 代後半には角膜輪部を含めた実質全体に沈着してくる。臨床像が類似している Leu 518 Pro 変異の症例が我が国で報告されている。Pro 501 Thr 変異の IIIA 型は晩発性でしばしば角膜上皮びらんの既往を持ち，I 型より太く長めのアミロイド線維が輪部から輪部に散在するが，III型でみられる放射状に分布したアミロイド線維に比して細いアミロイド線維である。我が国での報告はないが，Asn622His，His626Arg 変異の症例は両眼ほぼ相同性に長いアミロイド線維が実質中に存在し，IIIA 型に類似しているが，発症が IIIA 型より早く，進行は左右非対称である。アミロイド沈着は上皮とボウマン膜の間，実質前層である。Ala546Thr は太い枝分かれしたアミロイド線維が角膜中央に存在し，様々なサイズのアミロイド沈着がボウマン膜の下，角膜実質にみられる。これらは，IIIA 型あるいは IIIB 型として分類されている^{4)~5)}。一方，Leu 527 Arg 変異の IV 型はアミロイド線維が実質中層から深層にかけて沈着し，角膜輪部には存在しない。形状は点状，線状，網状と様々で，両眼非相同性を呈することが多い⁵⁾。細隙灯顕微鏡では直接法より反帰光線法での観察の方がより鮮明にアミロイド沈着が観察できる (図 1)。

Asn544Ser 変異の症例は真島ら⁴⁾の報告があるのみで，晩期発症，角膜中央部の深層に短い線状の混濁を示すが，詳細は不明である。真島らは IIIA 型に入れてい

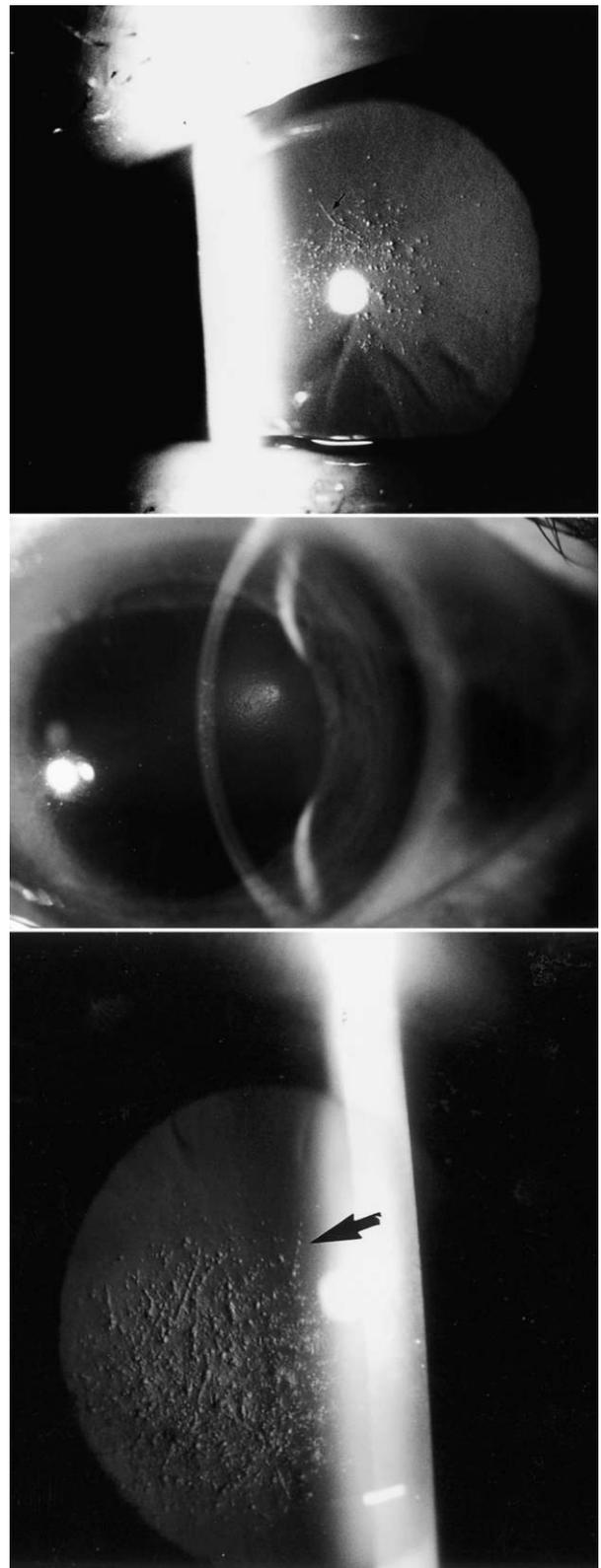


図 1 症例 (68 歳男性) の前眼部所見。

A：右眼反帰光線法撮影。角膜実質深層に点状混濁，結晶アミロイド様沈着がみられる (細矢印)。B：左眼直接法での観察。角膜中央部実質中層から深層にかけて線状混濁がみられる。C：左眼反帰光線法撮影。角膜実質中層に点状混濁および部分線状混濁がみられる (太矢印)。

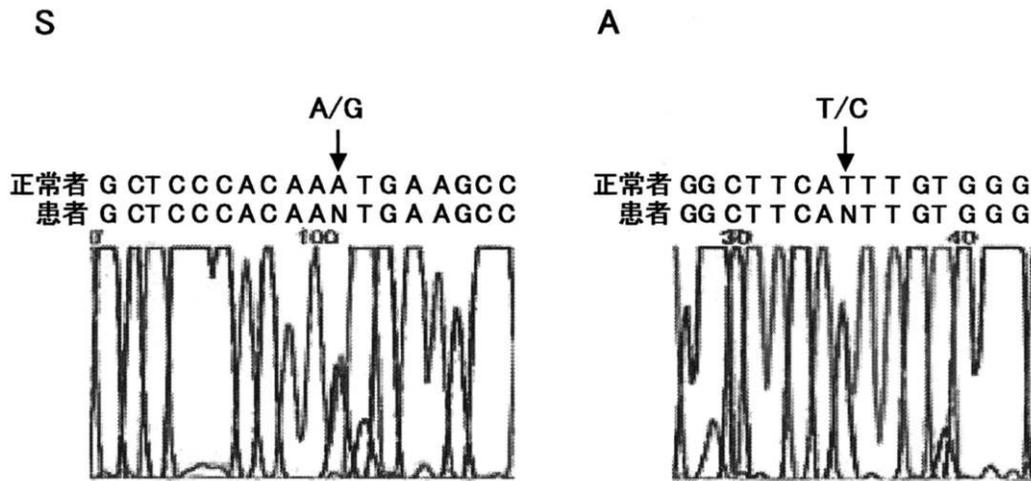


図2 *TGFBI* 遺伝子のコドン544近辺の塩基配列。

TGFBI 遺伝子のエクソン12, コドン544の1塩基置換(AAT → AGT)によりアスパラギンがセリンに変わる変異(Asn544Ser)をヘテロに持つことがセンス側(S), アンチセンス側(A)ともに確認された。塩基配列の上段は正常配列, 下段は症例の配列を示す。その他の既知の変異はなかった。*TGFBI*: transforming growth factor beta-induced

るが, 著者らの症例は孤発, 晩期発症で, 視力低下はほとんどみられない。角膜びらの既往もなく, IIIA型とは角膜所見が異なり, 角膜実質中層および深層に点状, 半透明な点状および細い線状混濁を有し, Leu527Arg変異のIV型の一部の症例に類似する。今回, 我々が経験したAsn544Ser変異の症例はアミロイド線維の存在部位からみて, IIIA型よりIV型の亜系に属するとする方が妥当ではないかと思われる。

文 献

1) Munier FL, Korvatska E, Djemai A, Paslier DL, Zografos L, Pescia G, et al: Kerato-epithelin

mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. Nat Genet 15: 247–251, 1997.

- 2) Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yamaguchi T, Kato T, Uesugi Y, et al: Six different mutations of *TGFBI* (*βig-h3*, keratoepithelin) gene found in Japanese corneal dystrophies. Cornea 19: 842–845, 2000.
- 3) Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A: Corneal dystrophies in Japan. J Hum Genet 46: 431–435, 2001.
- 4) 真島行彦, 山田昌和, 小口芳久: *TGFBI* 変異に関連する常染色体優性遺伝角膜ジストロフィ。日眼会誌 105: 659–672, 2001.
- 5) 金井 淳: 角膜疾患の病態と治療。日眼会誌 106: 757–777, 2002.