

平成 15 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

先天停止性夜盲の分子遺伝学的検討

中村 誠, 三宅 養三

名古屋大学大学院医学研究科眼科

要 約

目的：遺伝性の停止性夜盲症に分類される疾患，白点状眼底と不全型および完全型先天停止性夜盲，小口病について，原因遺伝子の検討を行った。

結果：典型的な白点状眼底 10 症例の全例で 11-cis retinol dehydrogenase (*RDH5*) 遺伝子の変異を検出した。錐体ジストロフィや黄斑変性を合併した症例でも *RDH5* 遺伝子に変異が検出され，白点状眼底では進行性の場合があることを確認した。典型的な不全型先天停止性夜盲の 15 症例の全例にカルシウムチャンネル $\alpha 1$ サブユニット (*CACNA1F*) 遺伝子の変異を検出した。不全型先天停止性夜盲の症例の中には，網膜変性や視神経萎縮を伴い進行性に視機能が悪化する症例もあることを見出した。完全型先天停止性夜盲の症例では約半数に

leucine-rich proteoglycan nyctalopin (*NYX*) 遺伝子の変異を検出し，遺伝子検査は遺伝形式の決定に有用であった。小口病 5 家系中，4 家系でアレスチンの変異，1 家系でロドプシンキナーゼの変異を検出し，小口病はこれらのいずれかの遺伝子の異常により発症することを確認した。

結論：先天停止性夜盲の遺伝子診断を行った。遺伝子検査を用いることにより，非典型的な症例でも診断が可能となり，疾患の表現型について新たな知見が得られた。(日眼会誌 108: 665-673, 2004)

キーワード：分子遺伝学，白点状眼底，不全型先天停止性夜盲，完全型先天停止性夜盲，小口病

A Review

Molecular Genetic Study of Congenital Stationary Night Blindness

Makoto Nakamura and Yozo Miyake

Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose : Molecular genetic study was conducted on patients with fundus albipunctatus, incomplete and complete types of congenital stationary night blindness (CSNB), and Oguchi disease.

Results : Mutations in the *RDH5* gene were identified in all 10 patients with typical clinical features of fundus albipunctatus. Mutations in the gene were also detected in patients with fundus albipunctatus associated with cone dystrophy, and it was supposed that mutations of the gene cause progressive retinal dystrophy as well as fundus albipunctatus. Mutations in the *CACNA1F* gene were identified in all 15 patients with typical clinical features of incomplete CSNB. We found that some cases with incomplete CSNB were associated with

retinal degeneration or optic atrophy with progressive impairment of vision. We detected mutations in the *NYX* gene in about half of the cases with complete CSNB. Molecular examination was useful to determine the exact hereditary pattern. We examined the arrestin gene and the rhodopsin kinase gene in 5 unrelated patients with Oguchi disease, and found arrestin gene mutations in 4 of them and a rhodopsin kinase gene mutation in the fifth patient.

Conclusions : We confirmed that fundus albipunctatus, incomplete CSNB, complete CSNB, and Oguchi disease were associated with mutations in the *RDH5*, *CACNA1F*, *NYX*, arrestin or rhodopsin kinase genes, respectively, in Japanese patients.

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 中村 誠
(平成 16 年 4 月 19 日受付，平成 16 年 8 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to: Makoto Nakamura, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan
(Received April 19, 2004 and accepted in revised form August 20, 2004)

Molecular analysis made it possible to diagnose patients with atypical phenotype and to obtain novel information about phenotypic variation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 665—673, 2004)

Key words : Molecular genetics, Fundus albipunctatus, Incomplete type of congenital stationary night blindness, Complete type of congenital stationary night blindness, Oguchi disease.

I はじめに

従来から遺伝性の停止性夜盲症に分類される疾患には、白点状眼底、Schubert-Bornschein 型の狭義の先天停止性夜盲、小口病がある。本稿では、最近名古屋大学眼科でこれらの疾患の原因遺伝子について検討した結果と、遺伝子検査を用いることによって明らかになったことについて概説する。

II 白点状眼底

白点状眼底は眼底白点症とも呼ばれ、先天停止性夜盲に分類される常染色体劣性の遺伝性疾患である。特徴的な眼底を呈し、後極部を除く眼底一面に多数の小さな円形あるいは楕円形の白点が、網膜色素上皮層レベルに認められる¹²⁾(図 1 A)。幼少時から呈する夜盲症以外に症状は特になく、視力や視野、色覚などは正常で非進行性と考えられてきた。白色閃光の網膜電図(ERG)を、一般的に行われる 20~30 分間の暗順応後に記録すると、a 波、b 波ともに振幅は減弱しており、また、b 波の振幅が a 波の振幅よりも小さい陰性型を示す。しかし、暗順応時間を 2~3 時間に延長すると、a 波、b 波ともに振幅は増大し、波形は正常化する。杆体系と錐体系を分離して記録した ERG では、杆体 ERG の反応は 20~30 分間の暗順応後には記録されないか、著しく減弱しているが、2~3 時間の暗順応後には正常化する³⁾(図 2)。これは、自覚的にも暗所での視力が約 2~3 時

間後には正常化することと一致する。まれな疾患であるが、日本人に比較的多い疾患である。

以前から本邦では、白点状眼底の特徴を有する症例で、黄斑変性を合併し、視力が低下したり中心暗点を伴う症例が報告³⁾⁻¹¹⁾されていた。一般に白点状眼底では錐体系の ERG の反応は正常であるが、これらの症例の多くは錐体系の ERG の反応が低下しており(図 2)、錐体ジストロフィを合併していると考えられた。しかし、果たしてそういう症例は、白点状眼底がその経過中に網膜変性を合併してくるのか、あるいは白点状眼底とは別の疾患なのかは不明であった。1999 年に、白点状眼底は 11-cis retinol dehydrogenase(*RDH5*)遺伝子の異常により発症することがはじめて報告¹²⁾された。そこで、我々は白点状眼底で錐体ジストロフィを合併していない症例と合併している症例の、*RDH5* 遺伝子の検討を行った。その結果、黄斑変性は伴わず、錐体 ERG の反応が正常範囲で錐体ジストロフィを合併していないと考えられた 10 症例では、全例でホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体の遺伝子変異が検出され、この疾患は *RDH5* 遺伝子の異常によって生じることを確認した¹³⁾⁻¹⁵⁾(表 1)。数種類の遺伝子変異が検出されたが、そのうち Leu 310 GluVal の変異は頻繁に同定され、6 例でホモ接合体、4 例でヘテロ接合体で検出された。この変異は海外からは報告されておらず、日本人における創始者効果によると考えられた¹³⁾¹⁶⁾。

さらに、錐体ジストロフィを合併している症例(図 1

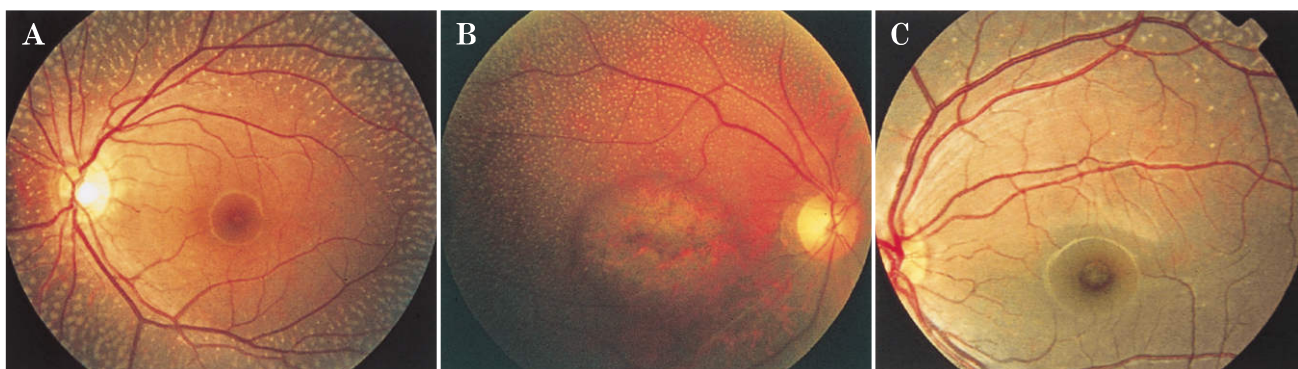


図 1 白点状眼底の眼底。

A : 典型的な白点状眼底の 15 歳男子の左眼。後極部を除いて眼底全体に多数の白点が認められる。11-cis retinol dehydrogenase(*RDH5*)遺伝子に Leu 310 GluVal のホモ接合体の変異が検出された。B : 白点状眼底に錐体ジストロフィを合併した 63 歳男性の右眼。黄斑部を除いて多数の白点が認められる他、黄斑変性も認められる。この症例でも *RDH5* 遺伝子に Leu 310 GluVal のホモ接合体の変異が検出された。C : 黄斑ジストロフィを合併した 9 歳男児の左眼。中心窩網膜の変性が認められる。*RDH5* 遺伝子には Leu 310 GluVal と Tyr 281 His の変異が複合ヘテロ接合体で検出された。

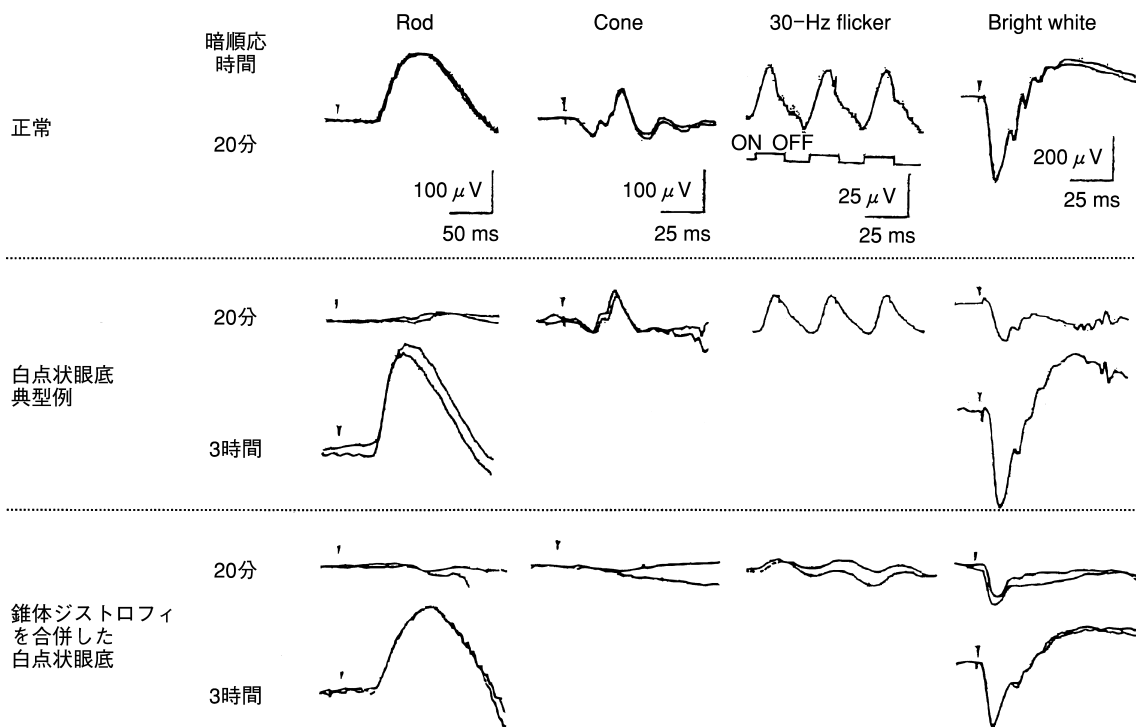


図 2 白点状眼底の全視野網膜電図(ERG)。

白点状眼底では 20～30 分の暗順応後には、白色閃光の ERG は陰性型を呈し、杆体 ERG は記録されないが、2～3 時間の暗順応後には両者とも正常な反応に回復する。錐体 ERG と 30 Hz フリッカ ERG の反応は、典型的な白点状眼底ではほぼ正常であるが、錐体ジストロフィを合併した症例では著しく振幅が減弱している。

B, 2)でも、9 例中 7 例で *RDH5* 遺伝子の変異を検出し、Leu 310 GluVal の変異は 4 例でホモ接合体、1 例でヘテロ接合体で検出された^{13)~15)}(表 1)。同じ遺伝子の異常が錐体ジストロフィを合併しているグループと合併していないグループの両方で検出されたことと、錐体ジストロフィを合併している症例は中高年者が多いのに対し、錐体ジストロフィを合併していない症例の多くは若い症例であったことから¹³⁾¹⁷⁾(表 1)、白点状眼底では加齢に伴い錐体ジストロフィも発症し、進行性に視機能が障害される場合も多いと推察された^{13)~15)}。

また、白点状眼底では小児でも黄斑ジストロフィを合併して視力低下を来す場合がある。我々は 9 歳の男子で、網膜の白点と中心窩の網膜変性が認められ(図 1 C)、矯正視力が右眼 0.5、左眼 0.3 と不良な症例を経験した¹⁸⁾。白色閃光の ERG と杆体 ERG では、通常の白点状眼底と同様長時間の暗順応後に振幅が回復する所見を示し、また *RDH5* 遺伝子に Leu 310 GluVal と Tyr 281 His の複合ヘテロ接合体の変異が同定されたことから白点状眼底と診断された。この症例では全視野の錐体 ERG の反応は正常であったが黄斑部局所 ERG の反応は著しく減弱しており、黄斑ジストロフィを合併していると考えられた¹⁸⁾。このように小児でも夜盲症以外の症状を呈する場合があり、この疾患の臨床像は変化に富んでいる。

錐体ジストロフィを合併するのは中高年者に多いが、若くても合併する症例がある一方、比較的高齢者でも合併していない症例もある(表 1)。このように夜盲症以外の視機能障害の有無や程度はさまざまであり、白点状眼底では実際にどれほどの頻度で錐体ジストロフィを発症するかについてはまだ不明である。もしも、若い時期から長年にわたり症状に変化がなく視力低下などの症状が起こらない場合は、中高年になっても医療機関を訪れる場合が少ないことが予想される。また、白点状眼底では白点の形状は経時的に変化するが¹⁹⁾、加齢に伴って少なくなったり小さくなったり、なくなってしまうことも観察されている¹³⁾²⁰⁾。また、錐体ジストロフィを合併した進行例では、長時間の暗順応後にも杆体 ERG や白色閃光の ERG の反応の回復が認められなくなることがある¹³⁾。これらのことも錐体ジストロフィの合併頻度を調べる上では考慮しなくてはならず、白点状眼底の長期経過については今後も検討が必要である。

これまでに経験した症例からは、*RDH5* 遺伝子の変異の種類と臨床像との間に明らかな相関関係は見出されおらず、例えば頻度の高い Leu 310 GluVal の変異を持つ症例でも、臨床像は症例によって様々である¹³⁾¹⁵⁾(表 1)。錐体ジストロフィや黄斑変性の合併の有無や、その発症年齢や重症度が症例によって異なる原因は明らかでなく、*RDH5* 遺伝子以外の遺伝的要因や、環境な

表 1 眼底白点症の遺伝子変異と臨床像

症例	年齢	性別	矯正視力		錐体ジストロフィ	黄斑変性	<i>RDH5</i> 遺伝子の変異	
			右	左				
1	74	男	0.02	0.06	+	+	Tyr 281 His [¶]	719 Gins(frame shift) [¶]
2	66	男	1.2	1.2	-	-	Leu 310 GluVal [†]	
3	65	男	0.07	0.2	+	+	Leu 310 GluVal [¶]	Gly 107 Arg [¶]
4	63	男	0.1	0.6	+	+	Leu 310 GluVal [†]	
5	63	女	0.1	0.6	+	+	-	
6	62	男	0.9	0.3	-	+	-	
7	59	男	0.05	0.05	+	+	Leu 310 GluVal [†]	
8	58	男	1.2	1.2	+	+	Leu 310 GluVal [†]	
9	54	男	1.5	1.5	-	-	Leu 310 GluVal [¶]	Gly 35 Ser [¶]
10	53	女	1.2	1.2	±	-	Val 132 Met [¶]	Arg 280 His [¶]
11	53	女	1.2	1.2	±	-	Leu 310 GluVal [¶]	Gly 35 Ser [¶]
12	54	男	1.5	1.5	-	+	Leu 310 GluVal [†]	
13	50	男	1.2	1.2	-	±	Leu 310 GluVal [†]	
14	49	男	1.5	1.5	±	+	-	
15	48	男	0.03	0.03	+	+	Leu 310 GluVal [†]	
16*	23	女	1.2	1.0	+	-	Val 132 Met [¶]	Arg 280 His [¶]
17*	23	女	1.2	0.2	+	±	Val 132 Met [¶]	Arg 280 His [¶]
18*	22	男	1.0	1.0	±	-	Gly 35 Ser [†]	
19	20	女	1.2	1.2	-	-	Leu 310 GluVal [¶]	Gly 35 Ser [¶]
20	20	男	1.2	1.0	-	-	Leu 310 GluVal [¶]	Arg 280 His [¶]
21*	19	男	1.2	1.2	±	-	Gly 35 Ser [†]	
22	18	女	1.0	1.0	-	-	Leu 310 GluVal [¶]	Arg 280 His [¶]
23*	18	女	1.0	1.0	-	-	Leu 310 GluVal [†]	
24*	15	男	1.5	1.5	-	-	Leu 310 GluVal [†]	
25	15	男	1.0	1.2	-	-	Leu 310 GluVal [†]	
26	15	男	1.5	1.2	-	-	Leu 310 GluVal [†]	
27	12	男	1.0	1.0	-	-	Leu 310 GluVal [†]	
28	9	男	0.5	0.3	-	+	Leu 310 GluVal [¶]	Tyr 281 His [¶]

全視野錐体網膜電図の b 波の振幅が記録されないかノイズレベルの症例を錐体ジストロフィ (+), 振幅は明らかに記録されるが正常の 1/2 以下に減弱している症例を錐体ジストロフィ (±), 眼底に黄斑変性が両眼に認められる症例を黄斑変性 (+), 片眼に認められる症例を黄斑変性 (±) と表記した。

*: 症例 16 と 17, 18 と 21, 23 と 24 はそれぞれ同胞

¶: 複合ヘテロ接合 †: ホモ接合

ど遺伝以外の要因も関与している可能性があると考えられる¹³⁾。錐体ジストロフィを合併した症例は男性が多いことは、何らかの遺伝的要因を示唆しているかも知れない²¹⁾。また遺伝学的に一卵性と証明された、錐体ジストロフィを合併している双児の症例では、1 例では両眼とも黄斑部は正常で視力も良好であったが、1 例では片眼に黄斑変性を伴い視力が低下していた。このことは、黄斑変性が合併発症したり、あるいはその進行の程度には、遺伝的要因以外にも関与することを示している²²⁾。

III 不全型先天停止性夜盲

先天停止性夜盲の中でも、狭義の先天停止性夜盲である Schubert-Bornchein 型の先天停止性夜盲は、近視様の豹紋状眼底や視神経乳頭の耳側蒼白または傾斜乳頭以外には、眼底に特に異常がない停止性夜盲症である²³⁾ (図 3 A)。矯正視力は中等度低下していることが多く、視野は正常で、色覚は正常かあるいは軽度の青黄異常を伴うことがある。しばしば眼振や外斜視、内斜視などの

斜視を伴い、白色閃光の ERG で陰性型を呈するのが特徴である (図 4)。以前に Miyake ら²⁴⁾により、このような Schubert-Bornchein 型の先天停止性夜盲は、杆体の機能がほぼ完全に欠如している完全型と、杆体の機能が低下はしているが残存している不全型とに分類されることが報告された。このうち、不全型先天停止性夜盲は性染色体劣性遺伝形式を示し、1998 年に原因遺伝子、L-type カルシウムチャンネル $\alpha 1$ サブユニット (*CACNA1F*) 遺伝子が同定された²⁵⁾²⁶⁾。

我々は典型的な不全型先天停止性夜盲 15 症例の *CACNA1F* 遺伝子を調べたところ、全例でこの遺伝子に変異を検出し、この疾患がこの遺伝子の異常により発症する単一遺伝子病であることを確認した²⁷⁾²⁸⁾。これらの症例では検眼鏡的に特に異常が認められず (図 3 A)、矯正視力は 0.2~0.8 で、屈折は軽度の近視または遠視に、比較的強い乱視を合併しているものが多かった。視野は特に異常なかった。杆体 ERG では、振幅は減弱しているが明らかな b 波が記録され、錐体 ERG の振幅は著し

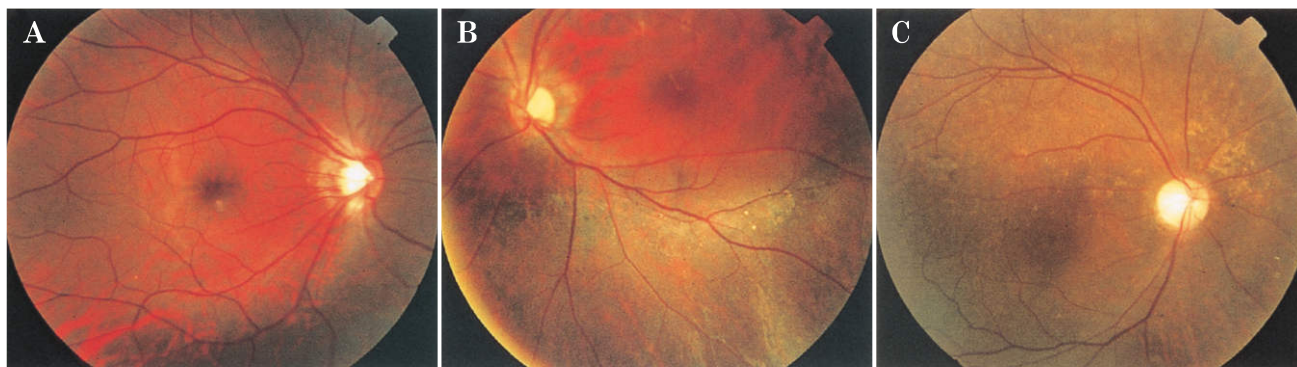


図 3 不全型先天停止性夜盲の眼底。

A：典型的な不全型先天停止性夜盲の 27 歳男性の右眼。特に異常は見られない。カルシウムチャンネル $\alpha 1$ サブユニット (*CACNA1F*) 遺伝子には Arg 107 stop の変異が検出された。B：部分的な網脈絡膜萎縮を伴った 30 歳男性の左眼。*CACNA1F* 遺伝子に Arg 913 stop の変異が検出された。C：*CACNA1F* 遺伝子の 4 番目のエクソンに 4bp 欠失/34bp 挿入の変異が検出された 72 歳の男性の右眼。視神経萎縮と、網膜血管の狭細および網膜色素上皮のびまん性の萎縮性変化が認められる。図 3 B は文献 29，図 3 C は文献 30 から引用

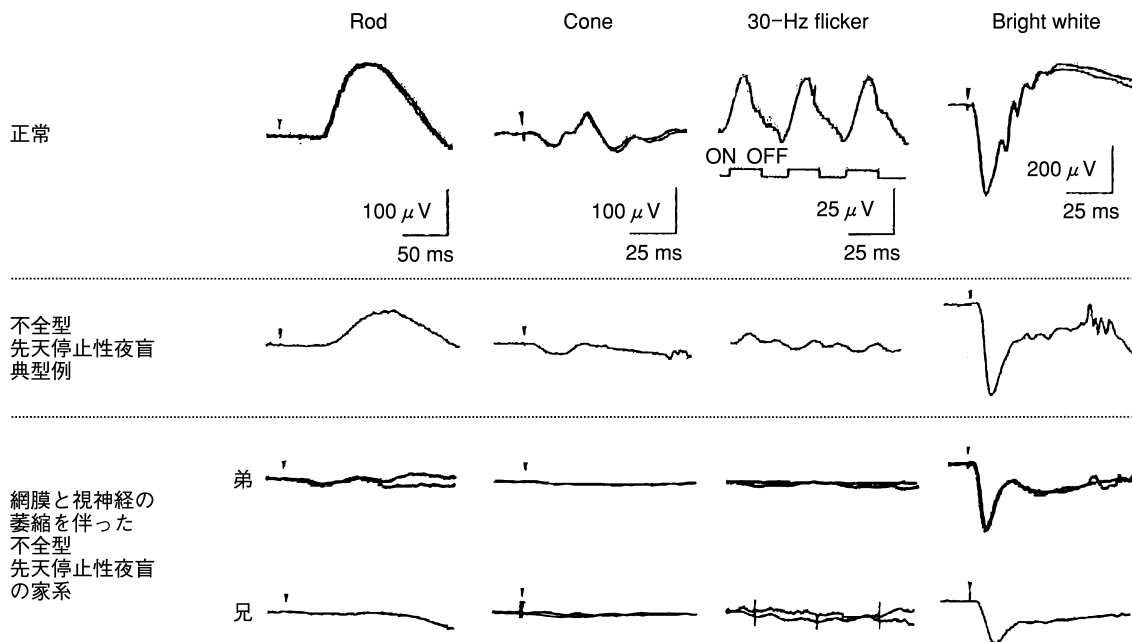


図 4 不全型先天停止性夜盲の全視野 ERG。

典型的な不全型先天停止性夜盲の杆体 ERG では、振幅は減弱しているが明らかな b 波が記録され、錐体 ERG の振幅は減弱している。白色閃光による ERG は陰性型を呈し、観察可能な律動様小波が記録される。*CACNA1F* 遺伝子の 4 番目のエクソンに 4bp 欠失/34bp 挿入の変異が検出され、視神経萎縮と網膜変性を伴い進行性に視機能が悪化した同胞例では、白色閃光の ERG は陰性型だが律動様小波は記録されず、杆体 ERG と錐体 ERG の反応も記録されなかった。文献 30 から引用

く減弱しており、白色閃光による ERG では陰性型を呈し律動様小波が観察可能であった²⁷⁾²⁸⁾(図 4)。これらの結果はすべて不全型の先天停止性夜盲の特徴に合致するものであり、臨床像はどの症例も非常によく似ており、今回様々な遺伝子変異が検出されたが、遺伝子型と表現型との関連は特に見だせなかった。夜盲の症状は自覚ないか、あっても軽度なことが多く、矯正視力の不良や屈折異常、眼位異常が主訴である症例が多いことが注目された²⁸⁾。

典型的な不全型先天停止性夜盲では眼底や視野に異常

が認められないが、不全型先天停止性夜盲の中には眼底や視野に異常を来す場合もある。我々は 33 歳の男性で、矯正視力は両眼とも 0.5、両眼の眼底には下方の血管アーケード付近に部分的な網膜変性が認められ(図 3 B)、同部位にはほぼ一致して Goldmann 視野では比較暗点が検出された症例を経験した²⁹⁾。この症例では通常の不全型と同様の ERG の反応を示し、*CACNA1F* 遺伝子に変異が同定されたことから不全型先天停止性夜盲と診断された。

さらに、一般に不全型先天停止性夜盲は停止性で一生

を通じて変化はないと考えられるが、網膜と視神経の萎縮を伴い進行性に視機能が悪化した同胞例を経験した³⁰⁾。72歳の弟の眼底には、視神経萎縮と、網膜血管の狭細および網膜色素上皮のびまん性の萎縮性変化が認められ(図3C)、矯正視力は10代には0.5~0.6あったが、30歳頃には0.2~0.3、現在は右眼0.04、左眼0.01と低下した。78歳の兄にも視神経萎縮と網脈絡膜変性が認められ、進行性に視機能が悪化した。この兄弟の全視野ERGでは、杆体ERG、錐体ERGともに反応が記録されず、網膜の機能は著しく低下していた(図4)。また、白色閃光のERGでも通常の不全型先天停止性夜盲とは異なり律動様小波が認められなかったが、白色閃光のERGが陰性型を呈することから(図4)、CACNA1F遺伝子を検討したところ、典型的な不全型でしばしば検出される271~274番の4bp欠失/34bp挿入の変異が検出された。この兄弟ではCACNA1F遺伝子以外にも何らかの原因があるのかも知れないが、少なくとも不全型先天停止性夜盲と同じ遺伝子異常を持つ症例の中には、臨床像が不全型先天停止性夜盲としては典型的ではない、進行性に著しい視機能障害を生じる場合があることが判明した³⁰⁾。

IV 完全型先天停止性夜盲

Schubert-Bornschein型の先天停止性夜盲のうち、杆体機能が完全に欠如した完全型では、眼底には近視様変化以外に異常がなく、白色閃光のERGで陰性型を呈するなど、多くの点で不全型先天停止性夜盲と類似している。不全型では白色閃光のERGで律動様小波が記録されるのに対して、完全型では記録されないのが鑑別に有用である²⁴⁾。完全型先天停止性夜盲の遺伝形式には性染色体劣性遺伝形式と常染色体劣性遺伝形式があり、最近性染色体劣性原因遺伝子がleucine-rich proteoglycan nyctalopin (NYX) 遺伝子であることが判明した³¹⁾³²⁾。常染色体劣性遺伝の原因遺伝子はまだ同定されていない。

我々は臨床像から完全型先天停止性夜盲と診断した10家系12症例のNYX遺伝子の検討を行ったところ、4家系6症例に、4種類のNYX遺伝子の変異を検出した²⁸⁾。NYX遺伝子に変異が検出された症例では、全例で強い近視を伴い、眼底には近視様変化やdiscの耳側コーヌス以外には異常は認められず、視野は正常であった。全例で夜盲の自覚があり、矯正視力は0.6~0.8と中等度に低下している症例もあったが、両眼とも0.9~1.0と比較的良好な症例が多かった。全視野ERGではどの症例でも白色閃光刺激のERGは陰性型で律動様小波は記録されず、杆体ERGは記録されず、錐体ERGは特徴的な型を呈するものの振幅は比較的良好、30HzフリッカERGもほぼ正常と、一様に完全型の特徴を示した。色覚は第2異常を呈した1症例以外では正常で

あった。眼位は正位のものが多かったが、外斜位や内斜位、上下斜位を合併するものがあった。これらの結果はすべて完全型の先天停止性夜盲の特徴に合致するものであり、複数の種類の遺伝子変異が検出されたが、臨床像は一様であった。また、NYX遺伝子に変異が検出されなかった症例でも、異常が検出された症例と臨床像は極めてよく似ており、全視野ERGの反応にも全く違いは認められず²⁸⁾、臨床検査のみからNYX遺伝子の変異によるか否かを判断することは困難と考えられた。

NYX遺伝子に変異が検出された4家系の中で、家族歴が明らかな性染色体劣性の遺伝形式を示した家系はなく、1家系では両親が近親婚のため当初は常染色体劣性遺伝形式が疑われた。しかし、NYX遺伝子に変異が検出されたことから、実際にはこれら家系の遺伝形式は性染色体劣性と考えられた。また、NYX遺伝子に変異が検出されなかった6家系は常染色体劣性遺伝形式の可能性が高いと考えられるが、そのうち親族結婚が認められたのは1家系のみで、4症例は孤発例であった。このことは、完全型先天停止性夜盲では家族歴から真の遺伝形式を推定することが非常に困難であることを示しており、2つの異なる遺伝形式を持つ疾患では、遺伝形式の決定のために遺伝子検査が極めて有用であることを示している。

V 小口病

小児期から夜盲を呈し、特徴的な金箔様眼底を呈する常染色体劣性遺伝病である³³⁾。矯正視力は良好であり、暗所での視機能の回復には白点状眼底よりも長い時間を要する。20~30分間の暗順応後の白色閃光のERGでは、a波、b波ともに振幅が減弱しており陰性型を示すが、暗順応時間を非常に長く延長すると、a波、b波ともに振幅は増大する。小口病ではアレスチンおよびロドプシンキナーゼ遺伝子の変異が報告³⁴⁾³⁵⁾されているが、これまでに日本人で報告された11家系では、すべての家系でアレスチンのAsn 309(1-bp del)のホモ接合体の変異が検出されており^{34)36)~39)}、ロドプシンキナーゼの異常の報告はなかった。また、白人3家系では全家系でロドプシンキナーゼにホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体の変異が検出され³⁵⁾、白人ではアレスチンの変異は報告されていない。これら以外にこれまでに小口病で原因遺伝子が報告されたのは、アレスチンのArg 193 stop変異を持つインド人の1家系についてのみである⁴⁰⁾。

我々は小口病の5家系5症例について、アレスチンおよびロドプシンキナーゼ遺伝子の検討を行った。その結果、4家系でアレスチンの変異、1家系でロドプシンキナーゼの変異を検出し、小口病はこれらのどちらかの遺伝子の変異により発症することを確認した。検出されたアレスチンの変異は、2症例ではAsn 309(1-bp del)のホモ接合体の変異であったが、1例ではAsn 309(1-bp

del) と Arg 292 stop の複合ヘテロ接合体の変異, 1 例では Arg 175 stop のホモ接合体の変異で, 日本人でも Asn 309 (1-bp del) 以外の変異が原因となることがあることを見出した⁴¹⁾. これまでに検出されたアレスチンの変異は, すべてアミノ酸のフレームシフトやストップコドンに伴うもので, 翻訳された蛋白はたとえ安定したものであっても C 末端付近のロドプシンとの結合に必要な領域を欠いている⁴¹⁾. アレスチン遺伝子では, アミノ酸の変換を伴う塩基配列の変化が複数見つかっているが, それらのミスセンスの変化はどれも疾患の原因とならない^{41)~43)}ことも考え合わせると, アレスチン遺伝子の異常の中でも, 上記のような重篤な変化のみが小口病の原因になると考えられた⁴¹⁾. アレスチン遺伝子に変異が検出された症例と, ロドプシンキナーゼに変異が検出された症例との間で, 臨床像に違いはなかった.

VI おわりに

近年遺伝性疾患の原因遺伝子の解明が進み, 単一あるいは少数の遺伝子の異常に起因する疾患に関しては, ほとんどの疾患について原因遺伝子が同定されてきた. このため, 本研究で示されたように遺伝子診断が可能となり, 疾患の原因を遺伝子レベルで確定することが可能となった. 遺伝性疾患は表現型にバリエーションが多く, しばしば診断が困難な場合があるが, 臨床像が非典型的な症例に対しても確実な診断を下すことが可能な場合も出てきた. その結果, 各疾患の表現型について新たな知見が得られるようになった. 我々は多くの遺伝性眼疾患について分子遺伝学的検討を行ってきたが^{44)~51)}, 本稿では特に白点状眼底および, 不全型ならびに完全型先天停止性夜盲, 小口病について遺伝子検査を施行してわかったことを概説した. 遺伝子診断の結果得られた知見は, 疾患の病態や発症機序の解明, さらに治療法の開発への礎となると考えられる.

文 献

- 1) Krill AE: Hereditary retinal and choroidal diseases. Hagerstown: Harper and Row 2: 739—824, 1977.
- 2) Heckenlively J: Congenital Stationary Night Blindness. Genetic diseases of the eye. Oxford University Press, New York, 389—396, 1998.
- 3) Miyake Y, Shiroyama N, Sugita S, Horiguchi M, Yagasaki K: Fundus albipunctatus associated with cone dystrophy. Br J Ophthalmol 76: 375—379, 1992.
- 4) 佐藤 進, 飯島裕幸: 錐体機能異常を伴った眼底白点症の 1 例. 臨眼 41: 1307—1311, 1987.
- 5) 西野和明, 竹田宗泰, 中川 喬, 沢 正博, 奥芝詩子, 宮部靖子: 錐体ジストロフィを伴う眼底白点症の兄弟例. 臨眼 47: 1216—1218, 1993.
- 6) 宮部靖子, 原田考司, 竹田宗泰, 西野和明, 曾根聡, 沢 正博: 黄斑変性を伴う眼底白点症と思われた 1 例. 眼紀 45: 1075—1078, 1994.
- 7) 菅原由美, 桜木章三: 錐体ジストロフィを伴う眼底白点症の 1 例. 眼紀 45: 1079—1083, 1994.
- 8) 清水章代, 木下 茂, 三宅養三: 眼底白点症に錐体ジストロフィーを合併した 1 例. 眼紀 46: 295—298, 1995.
- 9) 片岡晶子, 早川むつ子, 貞松良成, 高橋康造, 邱慧, 藤木慶子, 他: 異なる眼底所見を呈した眼底白点症の 3 症例. 臨眼 50: 963—967, 1996.
- 10) 村井まき子, 磯村悠宇子, 伊東由紀子, 谷川篤宏, 寺崎浩子, 三宅養三: 眼底白点症に錐体ジストロフィーを合併した高齢者の 1 例. 眼臨 91: 318—320, 1997.
- 11) 市川優佳, 古市美絵子, 森嶋直人: 錐体ジストロフィーを合併した眼底白点症の 1 例. 臨眼 51: 1313—1318, 1997.
- 12) Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP: Mutations in the gene encoding 11-*cis* retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. Nat Genet 22: 188—191, 1999.
- 13) Nakamura M, Hotta Y, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y: A high association with cone dystrophy in fundus albipunctatus caused by mutations of the RDH 5 gene. Invest Ophthalmol Vis Sci 41: 3925—3932, 2000.
- 14) Nakamura M, Hotta Y, Miyake Y: Japanese patients with fundus albipunctatus caused by RDH 5 gene mutations. In: Anderson RE, et al (Eds): New Insights Into Retinal Degenerative Diseases. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 29—35, 2001.
- 15) Nakamura M, Skalet J, Miyake Y: RDH 5 gene mutations and electroretinogram in fundus albipunctatus with or without macular dystrophy. Doc Ophthalmol 107: 3—11, 2003.
- 16) Wada Y, Abe T, Fuse N, Tamai M: A frequent 1085 delC/insGAAG mutation in the RDH 5 gene in Japanese patients with fundus albipunctatus. Invest Ophthalmol Vis Sci 41: 1894—1897, 2000.
- 17) 富田直樹, 三宅養三, 堀口正之, 城山敬康: 黄斑部異常を伴う眼底白点症定型的眼底白点症との年齢の比較. 眼紀 45: 623—626, 1994.
- 18) Nakamura M, Miyake Y: Macular dystrophy in a 9-year-old boy with fundus albipunctatus. Am J Ophthalmol 133: 278—280, 2002.
- 19) Marmor MF: Long-term follow-up of the physiologic abnormalities and fundus changes in fundus albipunctatus. Ophthalmology 97: 380—384, 1990.
- 20) Yamamoto H, Yakushijin K, Kusuhara S, Escano MF, Nagai A, Negi A: A novel RDH 5 gene mutation in a patient with fundus albipunctatus presenting with macular atrophy and fading white dots. Am J Ophthalmol 136: 572—574, 2003.
- 21) Hotta K, Nakamura M, Kondo M, Ito S, Terasaki H, Miyake Y, et al: Macular dystrophy in a

- Japanese family with fundus albipunctatus. *Am J Ophthalmol* 135 : 917—919, 2003.
- 22) **Nakamura M, Lin J, Miyake Y** : Young, Monozygotic, twin sisters with fundus albipunctatus and cone dystrophy. *Arch Ophthalmol* 122 : 1203—1207, 2004.
- 23) **Schubert G, Bornschein H** : Beitrag zur Analyse des menschlichen Electroretinogram. *Ophthalmologica* 123 : 396—413, 1952.
- 24) **Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T** : Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. *Arch Ophthalmol* 104 : 1013—1020, 1986.
- 25) **Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E, Hellebrand H, Lorenz B, Weber BH, et al** : An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 19 : 260—263, 1998.
- 26) **Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, Pearce WG, Koop B, Fishman GA, et al** : Loss-of-function mutations in a calcium-channel alpha 1-subunit gene in Xp11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 19 : 264—267, 1998.
- 27) **Nakamura M, Ito S, Terasaki H, Miyake Y** : Novel CACNA1F mutations in Japanese patients with incomplete congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1610—1616, 2001.
- 28) 三宅養三 : 新しい疾患概念の確立—先天停止性夜盲の完全型と不全型. *日眼会誌* 106 : 737—756, 2002.
- 29) **Nakamura M, Ito S, Terasaki H, Miyake Y** : Incomplete congenital stationary night blindness associated with symmetrical retinal atrophy. *Am J Ophthalmol* 134 : 463—465, 2002.
- 30) **Nakamura M, Ito S, Piao CH, Terasaki H, Miyake Y** : Retinal and optic disc atrophy associated with a CACNA1F mutation in a Japanese family. *Arch Ophthalmol* 121 : 1028—1033, 2003.
- 31) **Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, Sparkes RL, Koop B, Birch DG, et al** : Mutations in NYX, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 26 : 319—323, 2000.
- 32) **Pusch CM, Zeitz C, Brandau O, Pesch K, Achatz H, Feil S, et al** : The complete form of X-linked congenital stationary night blindness is caused by mutations in a gene encoding a leucine-rich repeat protein. *Nat Genet* 26 : 324—327, 2000.
- 33) 小口忠太 : 夜盲症ノ一種ニ就テ. *日眼会誌* 11 : 123—134, 1907.
- 34) **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. *Nat Genet* 10 : 360—362, 1995.
- 35) **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.
- 36) **Nakazawa M, Wada Y, Fuchs S, Gal A, Tamai M** : Oguchi disease : Phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147delA mutation in the arrestin gene. *Retina* 17 : 17—22, 1997.
- 37) **Nakamachi Y, Nakamura M, Fujii S, Yamamoto M, Okubo K** : Oguchi disease with sectoral retinitis pigmentosa harboring adenine deletion at position 1147 in the arrestin gene. *Am J Ophthalmol* 125 : 249—251, 1998.
- 38) **Yoshii M, Murakami A, Akeo K, Nakamura A, Shimoyama M, Ikeda Y, et al** : Visual function and gene analysis in a family with Oguchi's disease. *Ophthalmic Res* 30 : 394—401, 1998.
- 39) **Yamada T, Matsumoto M, Kadoi C, Nagaki Y, Hayasaka Y, Hayasaka S** : 1147delA mutation in the arrestin gene in Japanese patients with Oguchi disease. *Ophthalmic Genet* 20 : 117—120, 1999.
- 40) **Maw M, Kumaramanickavel G, Kar B, John S, Bridges R, Denton M** : Two Indian siblings with Oguchi disease are homozygous for an arrestin mutation encoding premature termination. *Hum Mutat Suppl 1* : S 317—319, 1998.
- 41) **Nakamura M, Yamamoto S, Okada M, Ito S, Tano Y, Miyake Y** : Novel mutations in the arrestin gene and associated clinical features in Japanese patients with Oguchi disease. *Ophthalmology* 111 : 1410—1414, 2004.
- 42) **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.
- 43) **Sheffield VC, Beck JS, Nichols B, Cousineau A, Lidral AC, Stone EM** : Detection of multiallelic polymorphisms within gene sequences by GC-clamped denaturing gradient gel electrophoresis. *Am J Hum Genet* 50 : 567—675, 1992.
- 44) **Hotta Y, Nakamura M, Okamoto Y, Nomura R, Terasaki H, Miyake Y** : Different mutation of the XLR1 gene causes juvenile retinoschisis with retinal white flecks. *Br J Ophthalmol* 85 : 238—239, 2001.
- 45) **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 the TGFBI gene. *Cornea* 20 : 525—529, 2001.
- 46) **Hirano K, Kojima T, Nakamura M, Hotta Y** : Triple anterior chamber after full-thickness lamellar keratoplasty for lattice corneal dystrophy. *Cornea* 20 : 530—533, 2001.

- 47) **Nakamura M, Ito S, Terasaki H, Miyake Y** : Japanese X-linked juvenile retinoschisis : Conflict of phenotype : Genotype with novel mutations in the XLR51 gene. *Arch Ophthalmol* 119 : 1553—1554, 2001.
- 48) **Nakamura M, Hotta Y, Piao CH, Kondo M, Terasaki H, Miyake Y** : Enhanced S-cone syndrome with subfoveal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 133 : 575—577, 2002.
- 49) **Nakamura M, Ito S, Miyake Y** : Novel *de novo* mutation in *CRX* gene in a Japanese patient with Leber congenital Amaurosis. *Am J Ophthalmol* 134 : 465—467, 2002.
- 50) **Ito S, Nakamura M, Nuno Y, Ohnishi Y, Nishida T, Miyake Y** : Novel complex mutation in *GUCY2D* in a Japanese family with cone-rod dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 1480—1485, 2004.
- 51) **Ito S, Nakamura M, Ohnishi Y, Miyake Y** : Autosomal dominant cone-rod dystrophy with R838H and R838C mutations in the *GUCY2D* gene in Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol* 48 : 228—235, 2004.
-