

Transforming growth factor beta induced 遺伝子変異による 晩期発症の格子状角膜ジストロフィ 6 例

川島 素子¹⁾, 山田 昌和²⁾, 船山 智代¹⁾, 真島 行彦¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室, ²⁾国立病院東京医療センター感覚器センター視覚研究部

要 約

目 的：晩期発症の格子状角膜ジストロフィを 6 例経験したので, transforming growth factor beta induced (*TGFBI*) 遺伝子の解析結果と臨床所見を報告する。

方 法：6 例とも男性で, 診断時年齢は 56~82 歳 [平均 71.2±8.9 (平均値±平均偏差) 歳] であった。インフォームド・コンセント後に得られた末梢血から DNA を抽出し, *TGFBI* 遺伝子のエキソン 11, 12, 14 を polymerase chain reaction 法で増幅し, 直接塩基配列法で塩基置換を検索した。

結 果：6 例中 5 例は問診上家族歴がなかったため, 格子状角膜ジストロフィ III 型と臨床上是診断されていた。全例角膜びらの既往はなかった。角膜所見は, 角膜深層に太い線状混濁がある症例 (症例 1, 2, 3 の右眼)

と角膜中央部の中層から深層にかけてやや線状に並んだ塊状の白色沈着物がある症例 (症例 3 の左眼と症例 4, 5) とがあった。これら 5 例は Leu527Arg 変異を持っていた。症例 6 は細かな塊状の白色沈着物と細い線状混濁が角膜深層にあり, Asn544Ser 変異を持っていた。

結 論：*TGFBI* 遺伝子の Leu527Arg 変異を持つ晩期発症の格子状角膜ジストロフィは浸透率が低く, また多彩な角膜所見を呈した。(日眼会誌 109: 93-100, 2005)

キーワード：格子状角膜ジストロフィ, 晩期発症発症型, *TGFBI* 遺伝子, Leu527Arg 変異, 常染色体優性遺伝

Six Cases of Late-onset Lattice Corneal Dystrophy Associated with the Transforming Growth Factor Beta Induced Gene Mutations

Motoko Kawashima¹⁾, Masakazu Yamada²⁾, Tomoyo Funayama¹⁾ and Yukihiro Mashima¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

²⁾Division for Vision Research, National Institute of Sensory Organ, National Tokyo Medical Center

Abstract

Purpose : To investigate mutations in the transforming growth factor beta induced (*TGFBI*) gene and clinical features in 6 Japanese patients who were clinically diagnosed as having late-onset lattice corneal dystrophy (LCD).

Methods : The six patients were all male, and their ages at diagnosis were 56~82 years (average ± standard deviation, 71.8±9.8 years). Molecular genetic analysis in the *TGFBI* gene was performed after informed consent was obtained. Exons 11, 12, and 14 were amplified by polymerase chain reaction (PCR), and the PCR products were directly sequenced.

Results : One of the 6 patients had a family history of corneal problems. Thick lattice lines in the middle to deep stroma (Cases 1, 2, and 3, right eye) and whitish nodular opaque lines in the middle

stroma (Cases 4, 5, and 3, left eye) were observed. One patient showed tiny nodular deposits with thin lattice lines in the middle stroma (Case 6). A heterozygous Leu527Arg mutation in the *TGFBI* gene was detected in 5 patients (Cases 1 to 5); and there was Asn544Ser mutation in one patient (Case 6).

Conclusions : Patients with Leu527Arg mutation in the *TGFBI* gene showed the late-onset form of LCD with low penetration, and varied corneal appearance.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109: 93-100, 2005)

Key words : Lattice corneal dystrophy, Late-onset form, *TGFBI* gene, Leu527Arg mutation, Autosomal dominant inheritance

別刷請求先：272-8513 千葉県市川市菅野 5-11-13 東京歯科大学市川総合病院眼科 川島 素子
(平成 15 年 12 月 9 日受付, 平成 16 年 7 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to: Motoko Kawashima, M. D. Department of Ophthalmology, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, 5-11-13 Sugano, Ichikawa 272-8513, Japan

(Received December 9, 2003 and accepted in revised form July 21, 2004)

I 緒 言

角膜ジストロフィは両眼性、遺伝性の進行性疾患で、その診断は臨床所見や遺伝形式、さらに手術を施行した場合は得られた病理所見により行われてきた。角膜ジストロフィの一つである格子状角膜ジストロフィは原発性の角膜アミロイドーシスであり、角膜実質層に光沢のある格子状の線条をみるのが特徴である¹⁾。表1に示すように、本症は臨床像から4型に分類されている²⁾。I型の格子状角膜ジストロフィは常染色体優性の遺伝形式で両眼対称性に発症し、幼少時から角膜中央部の実質浅層に半透明の線状または糸状の混濁が生じる。混濁は互いに交叉して、くもの巣状、網目状、格子状を呈する。格子状線条は細く無数にみられ、30代までに角膜中央部の実質浅層には白色混濁がみられ、さらに実質深層にまで及び、視力低下を来す。再発性角膜びらんを起しやすく、ときに激しい眼痛を訴える¹⁾²⁾。格子状角膜ジストロフィの多くは、このI型である。II型は家族性アミロイドポリニューロパチーの4型(Meretoja型)に合併してみられるが、本邦においてはまれである¹⁾²⁾。III型は、1987年にHidaら³⁾により、40歳以降に発症し、角膜実質中層に太い線状混濁(アミロイド沈着)を生じ、常染色体劣性遺伝が疑われる疾患として報告された。格子状の線状混濁は太く、角膜実質の比較的深い層に存在し、角膜中央部深層に灰白色の粒状沈着物に伴うことがある。上皮病変を伴うことはなく、両眼非対称性で、しばしば片眼性に発症するといわれている。これに対してIIIA型は、III型と同じような角膜所見を示す常染色体優性遺伝の疾患として、1991年にStockら⁴⁾により報告された。III型と異なる点は、病歴上角膜びらんによる眼痛の既往があること、常染色体優性の遺伝形式で発症することである⁴⁾。

以上のように、長らく臨床像により分類されていたが、1997年にMunierら⁵⁾によって、I型格子状角膜ジストロフィおよび常染色体優性の遺伝形式で発症する他

の3つの角膜ジストロフィ(顆粒状角膜ジストロフィ、Avellino角膜ジストロフィ、Reis-Bucklers角膜ジストロフィ)がtransforming growth factor beta induced (TGFBI)遺伝子という共通の遺伝子変異により発症することが明らかになった。以来、本邦からの報告を含め、I型およびIIIA型格子状角膜ジストロフィの原因として同じTGFBI遺伝子の様々な変異が明らかにされてきた^{6)~14)}。

今回、我々は慶應義塾大学病院眼科を受診し、高年齢発症型の格子状角膜ジストロフィと臨床診断を行った患者のうち、TGFBI遺伝子解析を行い得た6例のうち、5例にLeu527Arg変異、1例にAsn544Ser変異を確認し、前者は多彩な角膜所見を呈していたので報告する。

II 対象と方法

対象は、慶應義塾大学病院眼科角膜外来を受診した高年齢発症型の格子状角膜ジストロフィと臨床診断された患者のうち、TGFBI遺伝子解析に同意の得られた6例(56~82歳、平均71.8±9.8歳、全例男性)である。本研究を行うに当たり、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

全症例において、現病歴、家族歴、細隙灯顕微鏡検査所見など臨床像を記録した。インフォームド・コンセントを得た上で、末梢血白血球からDNAを抽出した。晩期発症の格子状角膜ジストロフィにおける遺伝子変異のホットスポットであるTGFBI遺伝子のエキソン11、12、14領域を解析した。使用したプライマーは、エキソン11はCTCGTGGGAGTATAACCAGT, TGGG-CAGAAGCTCCACCCGG, エキソン12はGTTGAC-AGGTGACATTTTCT, TATCAAAAAGGATCAC-TACT, エキソン14はCAATTCCTCTGCAATCA-GTCA, ACTGTTCAGTAAACACTTGCTである。DNA Thermal Cycler 9700(Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA)およびDNAポリメラーゼ(Ampli Taq Gold polymerase, Perkin-Elmer Ap-

表1 格子状角膜ジストロフィの4型

型	I	II	III	IIIA
発症年齢	10~20代	20~30代	50~70代	40~60代
臨床症状	視力障害・角膜びらん	全身アミロイドーシスに伴うMeretoja症候群	視力障害	視力障害・角膜びらん
格子状線条	細い	比較的太く、周辺部に著明	太く深層に及ぶ 輪部から輪部に至る	太く深層に及ぶ 輪部から輪部に至る
角膜混濁	浅層に白色混濁		深層に小粒状沈着物	小粒状沈着物に伴う
左右差	ほとんどなし		著明なことあり	著明なことあり
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体優性
原因遺伝子	TGFBI 遺伝子	Gelsolin 遺伝子	不明	TGFBI 遺伝子

TGFBI : transforming growth factor beta induced

表 2 晩期発症の格子状角膜ジストロフィの 6 例

症例	1	2	3	4	5	6
性別	男	男	男	男	男	男
初診時年齢	82	77	72	56	72	68
罹患眼	両眼	両眼	両眼	両眼	両眼	両眼
左右差	なし	不明	著明	なし	なし	なし
角膜中央部の小塊状混濁	なし	右眼：なし 左眼：不明	右眼：なし 左眼：有	有	有	有
格子状紋理	太く長い	右眼：太く長い 左眼：不明	右眼：太く長い 左眼：なし	なし	なし	細かい
混濁の深さ	中層～深層	右眼：中層～深層 左眼：不明	中層～深層 中層～深層	中層～深層	中層～深層	中層～深層
TGFBI 変異	Leu527Arg	Leu527Arg	Leu527Arg	Leu527Arg	Leu527Arg	Asn544Ser
家族歴	なし	なし	なし	有(同胞)	なし	なし

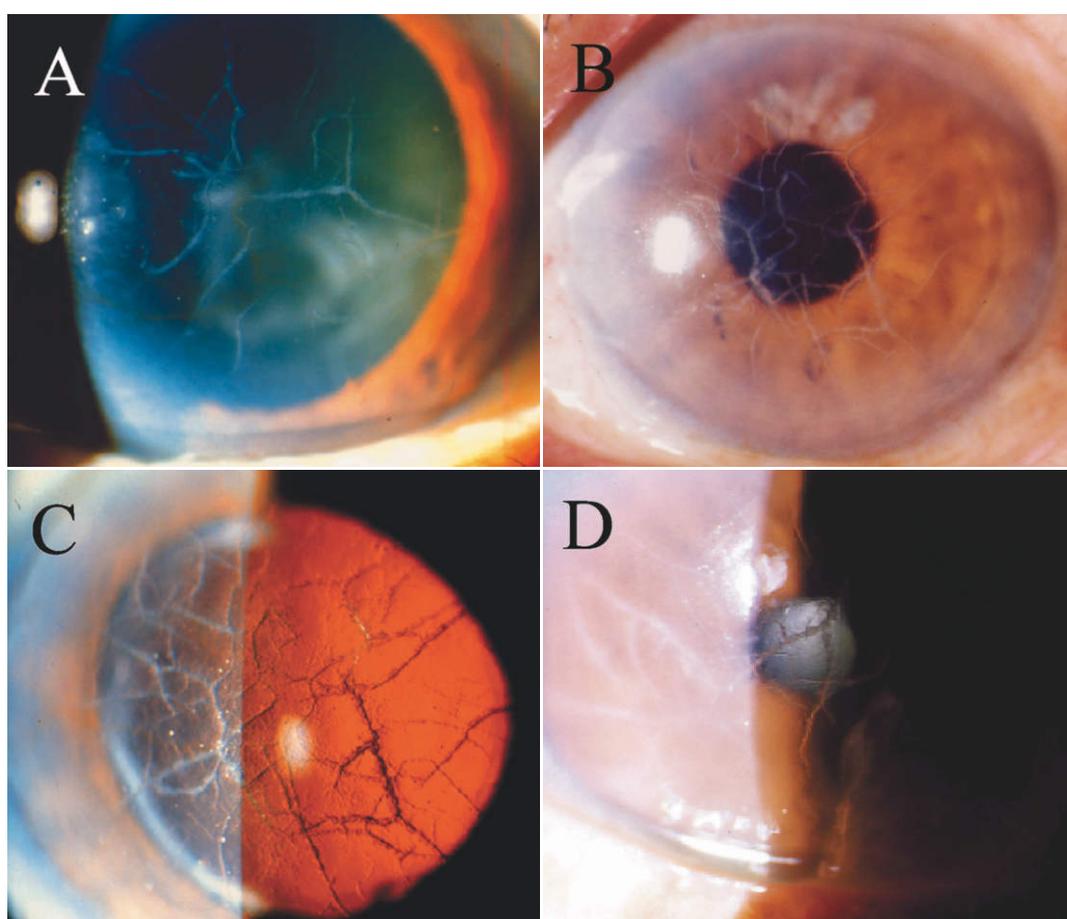


図 1 晩期発症格子状角膜ジストロフィ (Leu527Arg 変異) の角膜写真。

A：症例 1 の右眼(散瞳後直接法)。B：症例 1 の左眼(直接法)。C：症例 1 の左眼(徹照法)。D：症例 2 の右眼。いずれも太い格子状の線状混濁が観察される。

plied Biosystems, Foster City, CA) を用いてポリメラーゼ連鎖反応法 (polymerase chain reaction, PCR 法) で増幅した。同じプライマーを用いて、直接塩基配列決定法を行った。PCR 産物を High Pure PCR Purification Kit (Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim, Germany) を用いて精製し、Dye terminator 法を用いて ABI373 オートシーケンサー (Perkin-Elmer Applied

Biosystems, Foster City, CA) で直接塩基配列を決定した。

また、角膜移植を行った 3 例 (症例 1, 3, 4) では、角膜移植の際に得られた角膜片で病理組織学的検査を行った。染色方法はヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色と Congo red 染色を行った。

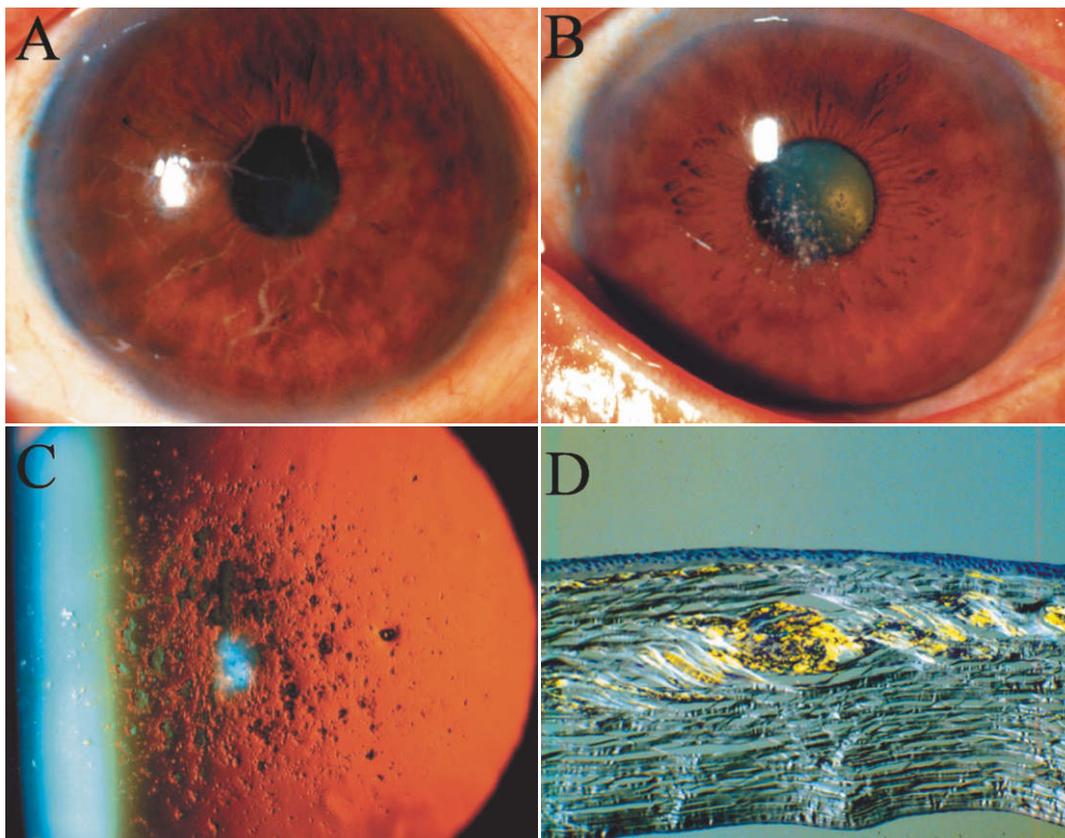


図 2 晩期発症格子状角膜ジストロフィの角膜写真(Leu527Arg 変異).

A: 症例 3 の右眼. 格子状の紋理は太く深層に存在する. B: 症例 3 の左眼. C: 症例 3 左眼の徹照法による観察. 角膜中央部に深層まで至る小塊状の白色混濁がみられる. 格子状紋理はない. 所見の左右差が著明である. D: Congo red 染色後偏光顕微鏡写真. 角膜中層にアミロイド沈着が観察された. 角膜上皮, ポウマン層は正常所見である.

III 結 果

1. 遺伝子解析

6 例中 5 例(症例 1~5)において Leu527Arg 変異, 1 例(症例 6)に Asn 544 Ser 変異がみられた.

2. 臨床型

6 症例の臨床所見のまとめを表 2 に示す. 症例 4 を除く他の 5 例では問診上は家族歴がなく, 孤発例と考えられた. ただし, いずれも初診時すでに 68~82 歳と老齢に達しており, 兄弟や両親の診察も十分にできていないため, 実際の家族発症の有無については不明である. 家族歴のあった 1 例(症例 4)も兄弟例であった. 6 例全例とも角膜上皮障害の所見はなく, 病歴聴取の上でも, 角膜びらんの既往を推察させるような眼痛の訴えはなかった. また, いずれも眼科受診の主訴は視力障害であった. Leu527Arg 変異を持つ 5 例(症例 1~5)の臨床所見では太く長い格子状の線状混濁が角膜実質深層にみられ, 小粒状沈着物はなかった 2 例(症例 1, 2), 角膜中央部深層に灰白色の塊状沈着物がみられ, 線状混濁は観察されなかった 2 例(症例 4, 5), 片眼ずつに上述した 2 つの混濁型が観察された 1 例(症例 3)と多彩であった.

手術を施行した 3 例(症例 1, 3, 4)では全例とも検査した角膜組織の病理組織検査から角膜中層から深層にかけてのアミロイド沈着が観察された. 塊状の沈着物も格子状線状混濁と同様, アミロイドであった. 以下, 遺伝子変異および角膜所見の特徴ごとに症例を示す.

1) Leu527Arg 変異が認められた 5 例(症例 1~5)

(1) 角膜中層に格子状の太い線状混濁を認めた症例(症例 1, 2)

症例 1: 82 歳, 男性.

近医で白内障および格子状角膜ジストロフィの診断を受け通院していた. 3 年前に近医で両眼の白内障の手術を受けたが視力の改善が良くなかったため, 角膜移植手術を目的に当科を紹介され, 1997 年 10 月に受診した. 両眼とも角膜中層に太い格子状紋理がみられ, 左右差はなかった(図 1 A, B). 問診上, 本症を疑う家族歴はなかったので角膜所見と合わせ III 型と診断した. 角膜移植施行時の病理組織検査でアミロイドの沈着が確認された.

症例 2: 77 歳, 男性.

他院で角膜変性に対し左眼白内障手術および表層角膜移植術を行ったが, 術後の視力不良を主訴に 1997 年 10

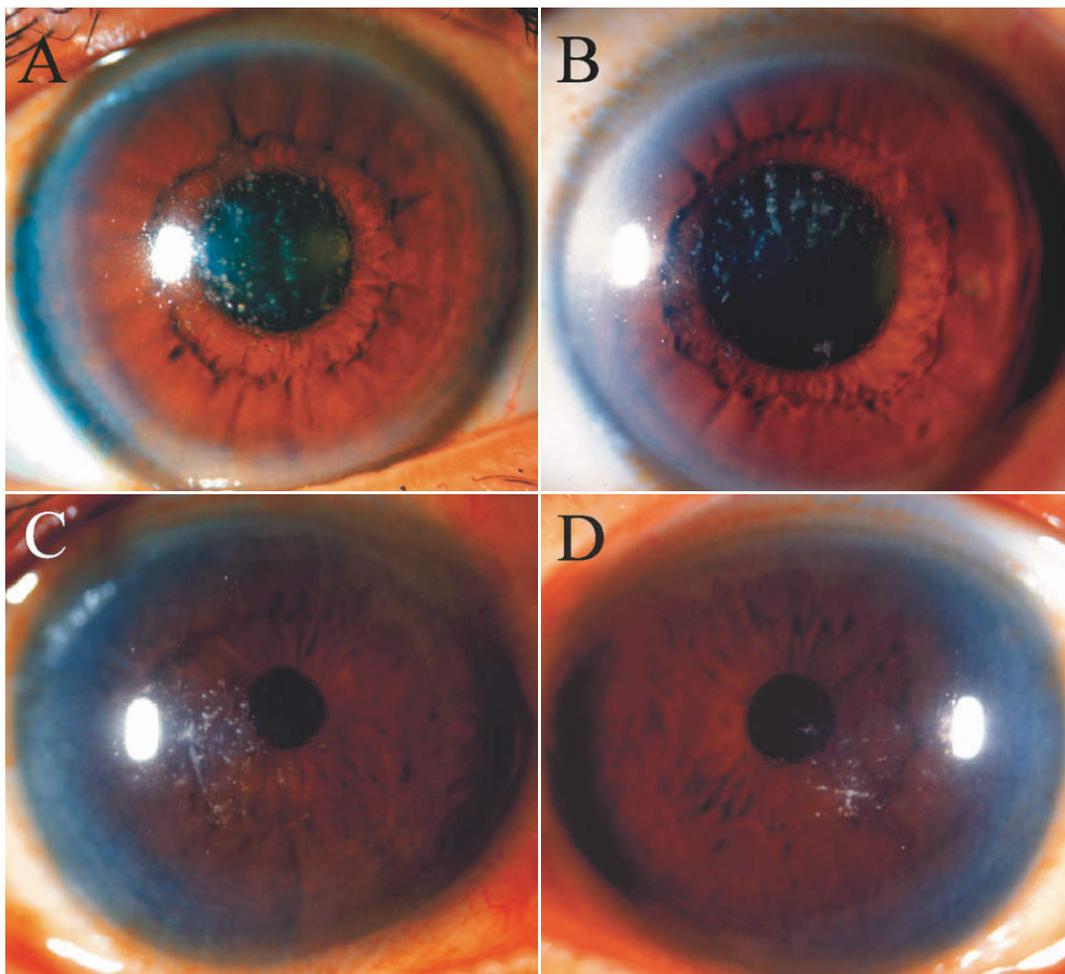


図 3 晩期発症格子状角膜ジストロフィの角膜写真 (Leu527Arg 変異).

A: 症例 4 の右眼. B: 症例 4 の左眼. C: 症例 5 の右眼. D: 症例 5 の左眼. 症例 3, 4 の両眼角膜中央部に小塊状の白色混濁がみられ, 一部は線状に並んでいる.

月当科を受診した。初診時の視力は、右眼 50 cm 指数弁、左眼 0.04 (矯正不能) であった。右眼の角膜中層に太い格子状の線状混濁が観察され、臨床的に III 型と診断した (図 1 C)。問診上、本症を疑う家族歴は不明であった。

(2) 著しい左右差を認めた症例 (症例 3)

症例 3: 72 歳, 男性. 臨床診断 III 型

他院で角膜変性と診断、経過観察されていたが、視力低下が進行したため、角膜移植目的に当科を紹介され、1984 年 5 月に受診した。角膜所見で著しい左右差を認めた。右眼は角膜深層に太い格子状の線状混濁がみられ (図 2 A)、症例 1, 2 と同様であった。一方、左眼は角膜中央部深層に線状に並んだ灰白色の塊状沈着物がみられ、格子状混濁はなかった (図 2 B, C)。これは後述する症例 3, 4 と同様の角膜所見であった。家族歴は、父親が 40 歳、母親が 60 歳で死亡したため詳細は不明であったが、死亡時まで視力は良好であった。7 人兄弟であるが眼疾患の有無は不明であり、また、3 人の子供の角膜所見は正常であった。以上から、角膜所見と家族歴か

ら III 型と診断した。左眼角膜移植施行時の病理組織検査では、アミロイドの沈着は中層が中心であったが、角膜上皮、ボウマン層は正常所見であった (図 2 D)。

(3) 角膜中央部の中～深層にやや線状に並んだ塊状の白色沈着物を認めた症例 (症例 4, 5)

症例 4: 56 歳, 男性.

50 歳頃から両眼の視力低下を自覚し、近医で角膜混濁の診断を受けていた。最近になり視力低下が進行したため、角膜移植手術目的に当科を紹介され、2003 年 5 月に受診した。両眼とも角膜中央部深層に灰白色の塊状沈着物がみられた (図 3 A, B)。格子状混濁はほとんど認められなかったが、この所見は角膜中央部のびまん性混濁と周辺部に微細な格子状所見がなく、I 型の所見とは異なっており、また角膜上皮障害の所見はなく、病歴聴取の上でも角膜びらんの既往を推察させるような眼痛の訴えはなかった。家族歴は兄にも同様の症状があり、他院で角膜移植術を予定していた。発症年齢、同胞の家族歴、および角膜中層に線状に並んだ塊状の白色沈着物がみられたことから III 型を疑った。初診時の矯正視力は

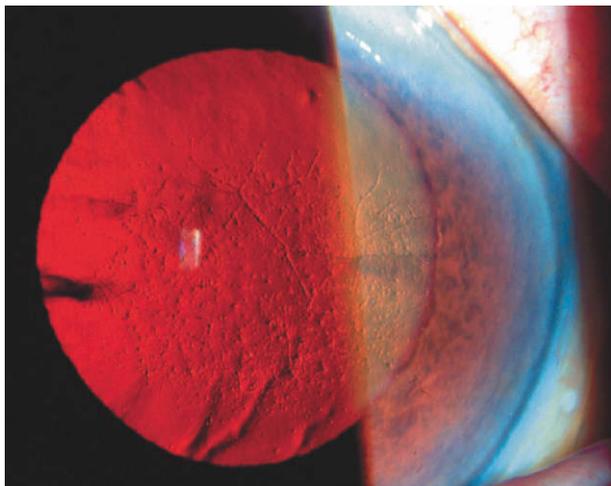


図 4 晩期発症格子状角膜ジストロフィの角膜写真 (Asn544Ser 変異).

症例 6 の右眼。両眼に細い格子状の線状混濁と中央部に実質深層に及ぶ点状の淡い混濁がみられた。

右眼 0.1, 左眼 0.7 と左右差があり, 右眼に対し深層角膜移植術を施行し, 術後視力 0.9 となった。角膜移植施行時の病理組織検査でアミロイドの沈着が確認された。

症例 5: 72 歳, 男性。

数年前から両眼の視力低下を自覚し, 最近症状が強くなったため近医を受診した。白内障と角膜病変を指摘され当科へ紹介され, 2002 年 10 月に受診した。両眼とも症例 3 と同様の角膜中央部深層に灰白色の塊状沈着物がみられ, 左右差はなかった(図 3 C, D)。格子状の混濁はみられなかったが, 問診上家族歴は明らかでなく, I 型の所見とは異なること, 発症年齢と角膜びらんの既往がなかったことから III 型と臨床診断した。初診時の矯正視力は右眼 0.4, 左眼 0.5 であったが, 角膜混濁は瞳孔領を少しはずれていたため白内障による視力低下が主な原因と考え, 両眼に白内障手術を行った。手術後の矯正視力は右眼 0.6, 左眼 0.7 であった。

2) Asn544Ser 変異がみられた症例(症例 6)

症例 6: 68 歳, 男性。

当院泌尿器科に入院中に両眼の充血があり, また, 以前から視力低下があったため, 平成 10 年 2 月に当科を受診した。初診時視力は右眼 0.3(0.5), 左眼 0.1(0.2) であった。両眼に細い格子状の線状混濁と中央部に実質深層に及ぶ点状の淡い混濁がみられ, 左右差はなかった(図 4)。これまでに再発性上皮びらんの既往はなく, また, 問診上本症を疑う家族歴はなかった。以上から臨床的に III 型と診断した。2 人の子供の角膜所見は正常であった。視力低下の主な原因は白内障によるものと診断し, 両眼に白内障手術を行い, 術後視力は両眼とも 0.7 まで改善した。

IV 考 按

今回の症例は全例晩発性で, 家族歴はなしあるいは同胞例であることから, これまでの診断基準からは III 型と診断していた症例であった。しかし, 実際には常染色体優性である IIIA 型の遺伝子変異を持っていることが判明した。IIIA 型の遺伝子変異型は本邦では, 西日本で Pro501Thr 変異⁶⁷⁾, 東日本や名古屋で Leu527Arg 変異⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾が報告されており, これらの変異型の患者は視力障害を来すのは 50~70 歳で, 混濁は角膜深層にまで及ぶことが特徴である。今回, 我々が経験した 6 例中 5 例はこの Leu527Arg 変異であり, 5 例中 4 例は弧発例であった。Fujiki ら⁹⁾の報告では 6 例のうち家族歴が明らかなのは 2 例であり, 平野ら¹¹⁾の報告では 4 例全例臨床上是弧発例であった。Fujiki ら⁹⁾や平野ら¹¹⁾と今回の報告と合わせると, 常染色体優性遺伝形式にも拘わらず, 臨床上是弧発例と思われる例が多い(弧発例が 12 例, 家族例が 3 例)。これは, 発症年齢が高齢であることから, 浸透率が低いと報告されている Pro501Thr 変異⁹⁾と同様に, Leu527Arg 変異の浸透率も低いことに起因するのではないかと考えられる。

したがって, 弧発例と考えられても角膜中層から深層に白色の線状混濁あるいは小塊状の白色混濁をみる場合は, 高齢発症型の常染色体優性遺伝性格子状角膜ジストロフィの可能性が極めて高いことがわかった。すなわち, これまで当科では家族歴が不明であった症例は III 型として考えていたが, *TGFBI* 遺伝子 Leu527Arg 変異が検出されており, 常染色体劣性遺伝とは考え難く, IIIA 型と考えられる。このように考えると, 遺伝形式から III 型, IIIA 型と分類することは混乱を招くため, 高齢発症で, 角膜中層から深層にかけて太い格子状の混濁を呈する格子状角膜ジストロフィはすべて III 型として扱うのが臨床的には良いと思われる。

また, 今回我々が経験した症例は全例男性であった。Fujiki ら⁹⁾の報告では 6 例のうち 3 例が男性で 3 例が女性であり, 平野ら¹¹⁾の報告では 4 例とも男性であった。Fujiki ら⁹⁾や平野ら¹¹⁾と今回の報告と合わせると, Leu527Arg 変異を持つ症例では男性の発症(80%)が圧倒的に多いのが特徴的である(男性 12 例, 女性 3 例)といえる。

遺伝子型について, さらに本邦の報告と欧米の報告を比較してみると, 地域性があることがわかる。欧米では IIIA 型は日本人で報告された変異型^{67)~11)}ではなく, 別の変異型が報告されている。英国からは Arg622His 変異と His 626 Ala 変異が報告¹²⁾され, これらの家系は発症が 20~40 代と発症年齢が少し早く, いずれも視力障害または角膜びらんで発症していた。前眼部所見では角膜実質内の太い格子状の線状混濁が特徴的であったが, 左右差のある例が多い。フランスからはエキソン 12 の

546 番アミノ酸のアラニンがスレオニンへ変異した 1 家系が IIIA 型として報告¹³⁾された。発症は 35~40 歳頃と推定されている。また、1 型と IIIA 型の間型として Schmitt-Bernard ら¹⁴⁾はフランス人の 2 家系にエキソン 14 に新たな変異を報告している。1 家系はコドン 629 と 630 の間に 3 つのアミノ酸 (Asn-Val-Pro) が挿入された家系で、発症が 10 代で臨床的には 1 型に近いと思われる。もう 1 つの家系は、His626Arg 変異で、発症が 27 歳頃で、His626Ala 変異が検出された英国の Stewart ら¹²⁾の報告例と臨床型は似ている。

このように欧米では、IIIA 型という臨床診断は常染色体優性遺伝を示す晩期発症の格子状角膜ジストロフィに対して使われ、I 型に比べ太い格子状混濁の角膜所見を共通にもっている。一方、本邦における晩期発症の格子状角膜ジストロフィは、欧米とは異なる遺伝子変異 (Pro501Thr 変異, Leu527Arg 変異, Asn544Ser 変異) であり、男性患者に多く、発症年齢もより高齢であり、また家族歴が不明な症例が多い点が臨床に異なる。特に Leu527Arg 変異を持つ家系では浸透率が低いことが考えられ、そのためにこれまで本邦では家族歴がない症例は III 型疑いとして考えられていたと思われる。

今回経験した晩期発症の格子状角膜ジストロフィで Leu527Arg 変異を持つ 5 症例の角膜所見は、角膜中層から深層にかけて太い線状混濁がみられる症例 (症例 1, 2) と、角膜中央部にやや線状に並んだ塊状の白色混濁がみられる症例 (症例 4, 5) と多彩であり、一見両者は臨床に異なる疾患のようにも思える。しかし、興味深いことに症例 3 は右眼に前者、左眼に後者の角膜所見を呈し、両者は同じ原因で生じるアミロイド沈着であることがわかった。左右差がある症例は平野ら¹¹⁾も報告している。もう 1 例は Asn544Ser 変異が検出されたが、この変異も本邦に特有の変異と考えられており⁷⁾、その臨床型は角膜中央部の深層に細い線状の混濁を示し、中央部には小粒状混濁がみられ、Leu527Arg 変異とは異なる角膜所見であった。

以上をまとめると、現時点では、格子状角膜ジストロフィは、表 1 に示したように主に発症年齢と角膜所見で分類されているが、今回我々が経験したような高年齢発症で、角膜びらん症状がなく、角膜中層から深層に太い灰白色の線状混濁または線状に並んだ塊状混濁を呈するものはすべて III 型として扱うことができると考えられる。しかしながら、III 型は表現型が多彩であり、欧米で多くみられる III 型と、本邦で多くみられる III 型とは臨床症状 (発症年齢、角膜びらんの有無、家族歴の有無) で少し異なり、それぞれ異なる TGFB1 遺伝子変異に由来することが明らかになった。

文 献

1) Mannis MJ, De Sousa LB, Gross RH : The stro-

- mal dystrophies. In : Krachmer JH, et al (Eds) : Cornea. Cornea and external disease : Clinical diagnosis and management. Mosby, St Louis, 1048—1051, 1997.
- 2) Waring III GO, Mbekeani JN : Corneal dystrophies. In : Leibowitz HW, et al (Eds) : Corneal disorders. Clinical diagnosis and management. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 245—251, 1998.
- 3) Hida T, Tsubota K, Kigasawa K, Murata H, Ogata T, Akiya S : Clinical feature of a newly recognized type of lattice corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 104 : 241—248, 1987.
- 4) Stock EL, Feder RS, O'Grady RB, Suger J, Roth SI : Lattice corneal dystrophy type IIIA. Arch Ophthalmol 109 : 354—358, 1991.
- 5) Munier FL, Korvastka E, Djemai A, Le Paslier D, Zografos L, Perscia G, et al : Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. Nature Genet 15 : 247—251, 1997.
- 6) Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, Shimomura Y, Nishida K, Inoue Y, et al : A kerato-epithelin (β ig-h 3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. Am J Hum Genet 62 : 719—722, 1998.
- 7) Mashima Y, Yamamoto S, Yamada M, Konishi M, Inoue Y, Watanabe H, et al : Association of autosomal dominantly inherited corneal dystrophies with BIGH 3 gene mutations in Japan. Am J Ophthalmol 130 : 516—517, 2000.
- 8) Ha NT, Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Kanai A : Q118X mutation of M1S1 gene caused gelatinous drop-like corneal dystrophy : The P501T of BIGH3 gene found in a family with gelatinous drop-like corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 130 : 119—120, 2000.
- 9) Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yokoyama T, Takano T, Yamaguchi T, et al : A new L527R mutation of the β IGH 3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal pacities. Hum Genet 103 : 286—289, 1998.
- 10) 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 TGFB1 gene. Cornea 20 : 525—529, 2001.
- 11) 平野耕治, 中村 誠, 山本憲明, 堀田喜裕 : 愛知県の格子状角膜ジストロフィ患者の地域特性 : TGFB1 遺伝子の検討. 日眼会誌 106 : 352—359, 2002.
- 12) Stewart H, Black GCM, Donnai D, Bonshek RE, McCarthy J, Morgan S, et al : A mutation within Exon 14 of the TGFB1 (β ig-h 3) gene on chromosome 5q31 causes an asymmetric, late-onset form of lattice corneal dystrophy. Ophthalmology 106 : 964—970, 1999.
- 13) Dighiero P, Drunat S, Ellies P, D'Hermies F, Savoldelli M, Legeais J, et al : A new mutation (A546T) of the betaig-h 3 gene responsible for

- a French lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol* 129 : 248—251, 2000.
- 14) **Schmitt-Bernard CF, Guittard C, Arnaud B, Demaille J, Argiles A, Claustres M, et al** : BIGH3

exon 14 mutations lead to intermediate type I /III A of lattice corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1302—1308, 2000.
