

ミオシリン遺伝子変異(Ala 363 Thr)を検出した 原発開放隅角緑内障の 1 家系

大山 晃弘¹⁾²⁾, 藤巻 拓郎¹⁾, 木村 泰朗¹⁾, 川端 紀穂¹⁾
藤木 慶子¹⁾, 石川 果林³⁾, 真島 行彦³⁾, 村上 晶¹⁾

¹⁾順天堂大学医学部眼科学教室, ²⁾佐久市立国保浅間総合病院眼科, ³⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：ミオシリンは原発開放隅角緑内障の疾患遺伝子である。今回ミオシリン遺伝子の Ala 363 Thr 変異を持つ緑内障の 1 家系を経験したので、その臨床表現型を報告する。

症 例：発端者は 57 歳男性で、原発開放隅角緑内障(POAG)と診断された。その妹(50 歳)も POAG であった。両者とも点眼治療で眼圧は下降し、視野欠損は進行していない。それぞれの子 2 名はまだ 30 代で、高眼圧症を認めるが明らかな緑内障性視神経症はない。4 症例ともミオシリン遺伝子 Ala 363 Thr の変異が検出された。

結 論：Ala 363 Thr 変異は開放隅角緑内障の病因と

考えられるが、今回の家系は発症年齢が比較的高く、30 代の 2 症例は高眼圧だけで明らかな視野欠損は認めなかった。POAG を発症している症例と発症していない症例では、年齢以外に大きな差異はなく、30 代以降に高眼圧となり、50 代以降には著しい緑内障性視神経症を呈すると想定された。若年で遺伝子変異を検出した場合は、注意深い経過観察と早期の治療が可能である。
(日眼会誌 110 : 37-43, 2006)

キーワード：原発開放隅角緑内障, ミオシリン, 遺伝子変異

Clinical Phenotype of a Japanese Family with Primary Open-angle Glaucoma Caused by a Ala 363 Thr Mutation in the MYOC Gene

Akihiro Ohyama¹⁾²⁾, Takuro Fujimaki¹⁾, Tairoh Kimura¹⁾, Kiho Kawabata¹⁾
Keiko Fujiki¹⁾, Karin Ishikawa³⁾, Yukihiro Mashima³⁾ and Akira Murakami¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Asama General Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

Abstract

Background : Myocilin is a gene that causes primary open-angle glaucoma (POAG). We report a family whose members had an Ala 363 Thr mutation in the myocilin gene. We present the clinical phenotype of this family.

Case : The proband was a 57-year-old man diagnosed with POAG. His younger sister (50 years old) was also diagnosed with POAG. Visual field impairment did not worsen and ocular pressure decreased with eyedrop treatment. Although two of their children in their 30s had ocular hypertension, they did not have any sign of glaucomatous optic neuropathy. Genetic analysis revealed that all four family members had an Ala 363 Thr mutation in myocilin gene.

Conclusion : Ala 363 Thr mutation was considered to be the cause of open-angle glaucoma. In this

family, age at onset was comparatively high. The two patients in their 30s had high intraocular pressure but no loss in visual acuity. The family members who had POAG and those who did not have POAG were not different from each other in the results of standard ocular examinations, only in age. Patients with this mutation will develop high intraocular pressure after 30 years of age and glaucomatous neuropathy after 50 years of age. When this gene mutation is detected in juvenile patients, careful follow-up and early therapy are necessary.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 37-43, 2006)

Key words : Primary open-angle glaucoma, Myocilin, Gene mutation

別刷請求先 : 113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 大山 晃弘

(平成 16 年 9 月 16 日受付, 平成 17 年 3 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to : Akihiro Ohyama, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

(Received September 16, 2004 and accepted in revised form March 24, 2005)

I 緒 言

ミオシリンは、原発開放隅角緑内障の発症に直接関与することが示された初めての蛋白質である¹⁾。ミオシリン遺伝子の変異はすでに多数報告^{2)~7)}されており、臨床表現型は原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、高眼圧症、若年発症、壮年発症など様々である。当初は若年発症の開放隅角緑内障の原因遺伝子とされたが、発症年齢は必ずしも若年とは限らず、また変異によっては発病率が下がる場合もあり⁶⁾、その原因として環境因子の関与も考えられている。著者らのグループは、原発開放隅角緑内障家系でミオシリン遺伝子変異(Ala 363 Thr)を発見したことを報告⁷⁾している。今回は同家系の臨床表現型を検討したので報告する。

II 対象と方法

順天堂大学附属順天堂医院に通院していた緑内障の家系(図1)において、大学の倫理委員会での承認、本人の同意を書面で確認して、末梢血採血を行い白血球からDNAを分離精製した。ミオシリン遺伝子の3つのエクソン領域を9か所に分けて polymerase chain reaction (PCR)法で増幅した。発端者は polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism analysis (PCR-SSCP)法で⁷⁾、他の家族は直接シーケンス法で塩基配列を決定した。

III 症 例

症例1(II-3)：発端者

初診時：57歳(現在68歳)、男性。

主 訴：左眼外側の霧視。

既往歴：特記事項なし。30~40代で健康診断で眼圧を測定し、正常であった。

家族歴：母親と長兄が緑内障と診断されている(詳細不明)。

現病歴：半年ほど前から左眼視野の外側のかすみを自覚していた。1993年1月22日、近医を受診したところ両眼眼圧36 mmHgで、視野欠損があり、0.5%チモロール、0.1%ジピペフリンが処方された。精査を希望して来院した。

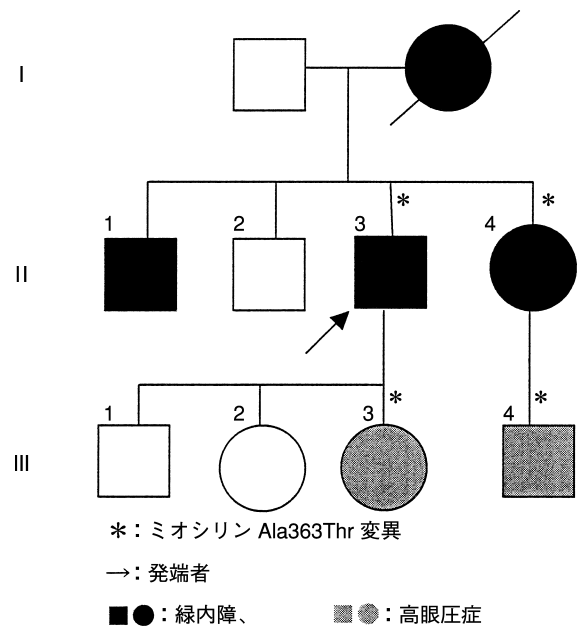


図1A 家系図。

発端者(II-3, 矢印)のミオシリン遺伝子を検索した結果、コドン363のGCT(Ala)がACT(Thr)に変異していた。症例II-4, III-3, III-4に対して遺伝子検査を行ったところ、同じ変異が確認された。症例II-3, II-4は開放隅角緑内障、症例III-3, III-4は高眼圧症があった。家系図の他の兄弟、子たちは遠方居住などのため遺伝子検索を行っていない。

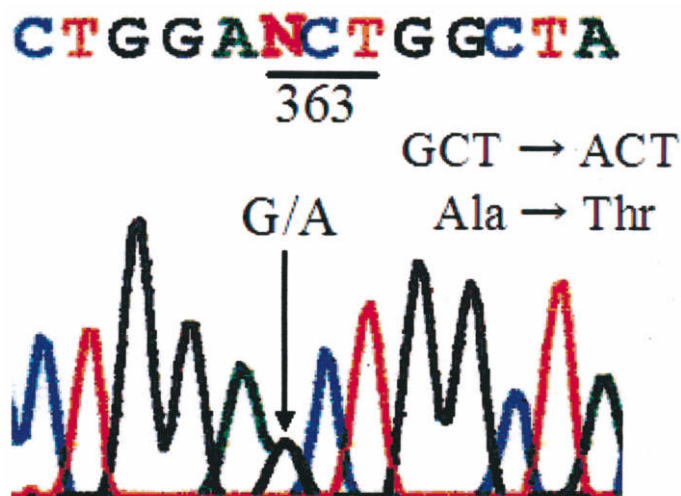


図1B ミオシリン遺伝子解析の結果。

コドン363のACTがGCTになっており、アミノ酸はアラニンがトレオニンになっていた。

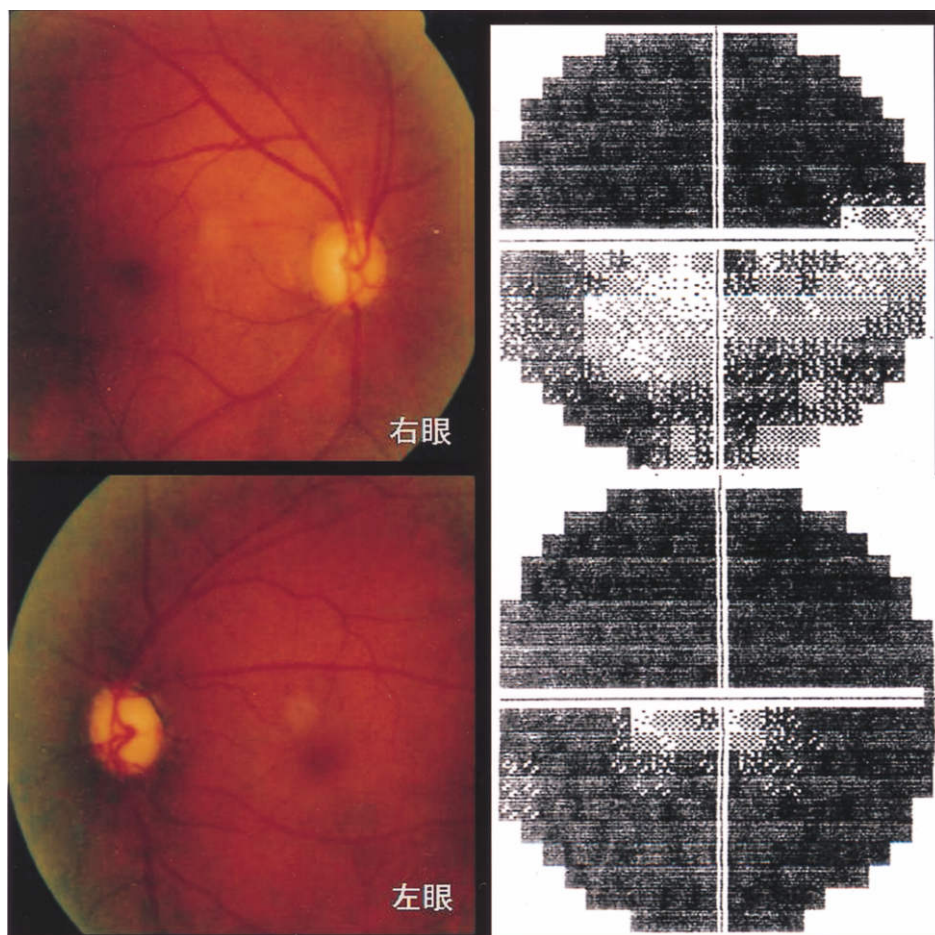


図 2 発端者 (II-3) の眼底写真, Humphery (30-2) 視野検査。

視神経乳頭陥凹が拡大しており, C/D 比 0.8. 乳頭辺縁部は全体的に菲薄化している. Humphery 視野検査では, 右眼の平均偏差 (MD) は -23.06 dB, 修正パターン偏差 (CPSD) は 7.66 dB で, 左眼の MD は -29.15 dB, CPSD は 4.58 dB.

初診時所見: 視力は右眼 $0.6 (1.2 \times +1.25 \text{ D} \odot \text{cyl} -1.5 \text{ D Ax } 90^\circ)$, 左眼 $0.2 (1.2 \times +0.75 \text{ D} \odot \text{cyl} -1.75 \text{ D Ax } 90^\circ)$ で, 眼圧は右眼 18 mmHg , 左眼 18 mmHg であった. 前眼部, 中間透光体に異常所見はなかった. 隅角は Shaffer IV 度で形成異常はなかった. 眼底検査では, 視神経乳頭は両眼とも陥凹が拡大しており, C/D 比 0.8, 乳頭辺縁部は全体的に菲薄化しており, 緑内障性変化と診断した (図 2). Humphery 視野検査では, Aulhoun-Greve's Stage 5 相当の緑内障性変化があった. 右眼の平均偏差 (MD) は -23.06 dB, 修正パターン偏差 (CPSD) は 7.66 dB で, 左眼の MD は -29.15 dB, CPSD は 4.58 dB であった (図 2).

経過と治療: 頭部コンピュータ断層撮影では頭蓋内, 副鼻腔病変はなかった. 点眼を継続していたが, 眼圧が $14 \sim 22 \text{ mmHg}$ と安定せず, 右眼に比べ左眼の眼圧が $1 \sim 2 \text{ mmHg}$ 高い傾向がみられた. 治療開始前も左眼の眼圧が高かったと推測され, 左眼の視野欠損がより進行していると考えられた. 1994 年 6 月 2 日からイソプロピルウノプロストンを追加した. その後, 眼圧は両眼とも $10 \sim 14 \text{ mmHg}$ となった. 充血, かゆみなどのため,

さらに点眼の変更があり, 最終的に 2000 年 4 月 27 日から 1% ドルゾラミド, イソプロピルウノプロストン, 2% カルテオロールで眼圧は両眼とも $10 \sim 14 \text{ mmHg}$ と安定していた. 初診時と比べて視野変化の進行は認められず, 経過観察中である.

症例 2 (III-3): 発端者の子

初診時: 28 歳 (現在 38 歳), 女性.

主 訴: 緑内障精査希望.

現病歴: 父親 (発端者) が緑内障と診断されたため, 1993 年 7 月, 近医を受診した. 眼圧は 20 mmHg 程度であったが, 0.5% チモロールが処方された. 精査を希望して 1994 年 2 月 3 日入院した.

初診時所見: 視力は右眼 $0.3 (1.2 \times -1.00 \text{ D} \odot \text{cyl} -0.25 \text{ D Ax } 90^\circ)$, 左眼 $0.6 (1.2 \times -0.50 \text{ D} \odot \text{cyl} -0.50 \text{ D Ax } 95^\circ)$ で, 眼圧は右眼 21 mmHg , 左眼 21 mmHg であった. 前眼部, 中間透光体に異常所見はなかった. 隅角は Shaffer IV 度で形成異常はなかった. 眼底検査では, 視神経乳頭 C/D 比は右眼 0.3, 左眼 0.4 で, 乳頭辺縁部は太く保たれていた (図 3). 視野欠損はなかった.

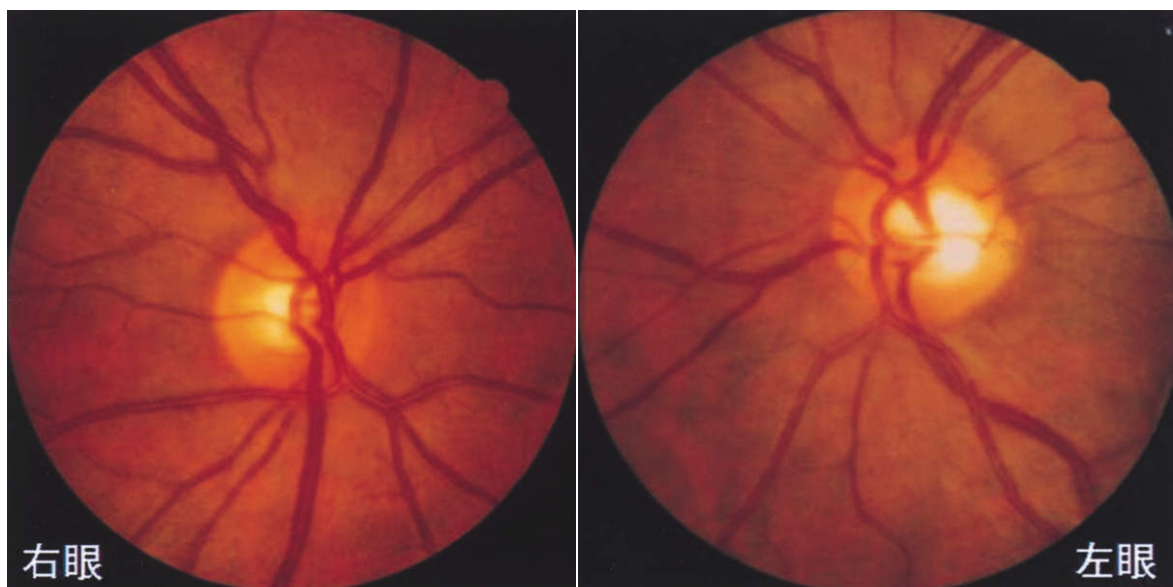


図 3 発端者の子(III-3)眼底写真.

視神経乳頭 C/D 比は右眼 0.3, 左眼 0.4 で, 乳頭辺縁部は太く保たれている. 視野欠損はない.

経過と治療: 眼圧は 12~16 mmHg と安定していたため, 1994 年 9 月 1 日から 0.5% チモロール点眼を 0.25% とした. その後も眼圧と視野の変化はなく, 2000 年 9 月 28 日から点眼を中止した. 中止後の眼圧は 12~18 mmHg で, 視野欠損はなく, 視神経所見に変化がないため現在も薬剤を使用せず経過観察をしている.

症例 3(II-4): 発端者の妹

初診時: 58 歳(現在 61 歳), 女性.

主 訴: 緑内障治療のセカンドオピニオン.

現病歴: 50 歳の時, 近医で高眼圧(25~30 mmHg)と視野欠損を指摘され, 緑内障と診断された. 点眼薬とレーザー治療を受けたが眼圧が安定せず, 手術を勧められたためセカンドオピニオンを求めて 2001 年 1 月 18 日, 来院した.

初診時所見: 視力は右眼 0.8(0.9 x +0.5 D), 左眼 1.0(矯正不能)で, 眼圧は右眼 16 mmHg, 左眼 16 mmHg であった. 前眼部には異常なく, 中間透光体は軽度白内障があった. 隅角は Shaffer IV 度で, レーザー線維柱帯形成術の痕と思われる部分があった. 眼底検査では, 視神経乳頭は両眼とも C/D 比 0.8 で乳頭辺縁部の下耳側が菲薄化していた(図 4). Humphery 視野検査では, Aulhorn-Greave's Stage 4 相当の感度低下があり, 視神経乳頭の変化に一致した視野欠損であった. 右眼は MD -11.51 dB, CPSD 9.32 dB, 左眼は MD -12.83 dB, CPSD 11.39 dB であった(図 4).

経過と治療: 前医で処方されていた点眼(4% ピロカルピン, 0.1% ジピペフリン, ラタノプロスト, 1% ドルゾラミド, 0.5% チモロール)のうち, ピロカルピン, ジピペフリンを中止した. 眼圧は 12~18 mmHg となった. さらに 2003 年 1 月 30 日には点眼薬を, ラタノプロ

スト, 1% ドルゾラミド, レボブノロールとした. 変更後の眼圧は 11~16 mmHg となった. 初診時から現在まで視野欠損の進行は認められず, 経過観察中である.

症例 4(III-4): 発端者の妹の子

初診時: 24 歳(現在 32 歳), 男性.

主 訴: 緑内障精査希望.

現病歴: 伯父(発端者)と母親が緑内障と診断されたため, 1995 年 10 月, 近医を受診した. 眼圧は両眼とも 26 mmHg で 0.25% チモロールが処方された. 点眼は使用せず, 精査を希望して同年 11 月 16 日に来院した.

初診時所見: 視力は右眼 0.9(1.2 x cyl-1.0 D Ax 90°), 左眼 0.7(1.2 x -0.25 D cyl-1.00 D Ax 85°)で, 眼圧は右眼 19 mmHg, 左眼 19 mmHg であった. 前眼部, 中間透光体に異常所見はなかった. 隅角は Shaffer IV 度で, 形成異常はなかった. 眼底検査では, 視神経乳頭は C/D 比 0.5, 視神経乳頭辺縁部は保たれていた(図 5). 視野欠損はなかった.

経過と治療: 初診時とその 2 週間後に測定した眼圧はともに 20 mmHg 以下であり, 視野欠損もないため無加療のまま経過を見ることにした. しかし, 自己判断で通院しなくなってしまった. 6 年後の 2001 年 2 月に再受診した時の眼圧は, 両眼とも 26 mmHg と高眼圧であった. 視神経乳頭と視野は初診時と同様の所見であったが, 高眼圧が続くため, 2% カルテオロール点眼を開始した. 眼圧は 15~18 mmHg にコントロールされ, 視野欠損はなく, 視神経所見の変化もなく現在経過観察を続けている.

遺伝子検索の結果

発端者のミオシリン遺伝子変異を検索したところ, コドン 363 の GCT が ACT に変異しており, アミノ酸は

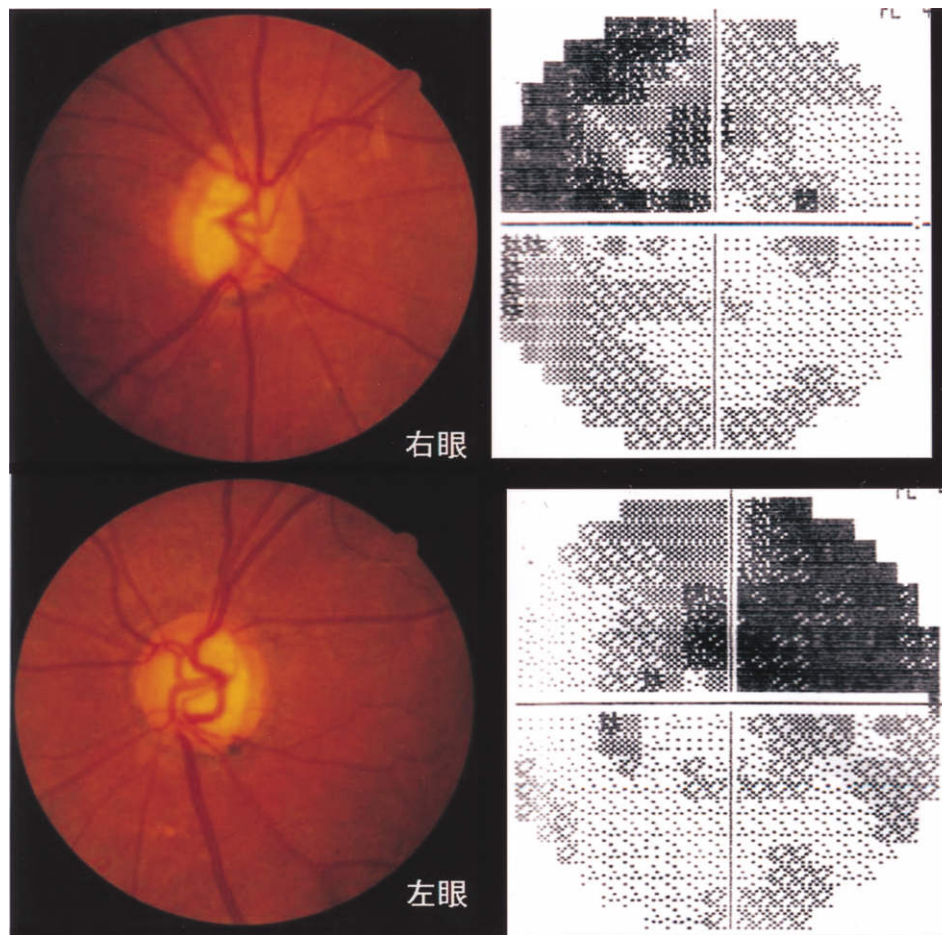


図 4 発端者の妹(II-4)眼底写真, Humphrey (30-2)視野検査.

視神経乳頭は C/D 比 0.8 で乳頭辺縁部の下耳側が菲薄化している。Humphrey 視野検査では、視神経乳頭の変化に一致した視野欠損がある。右眼は MD-11.51 dB, CPSD 9.32 dB, 左眼は MD-12.83 dB, CPSD 11.39 dB.

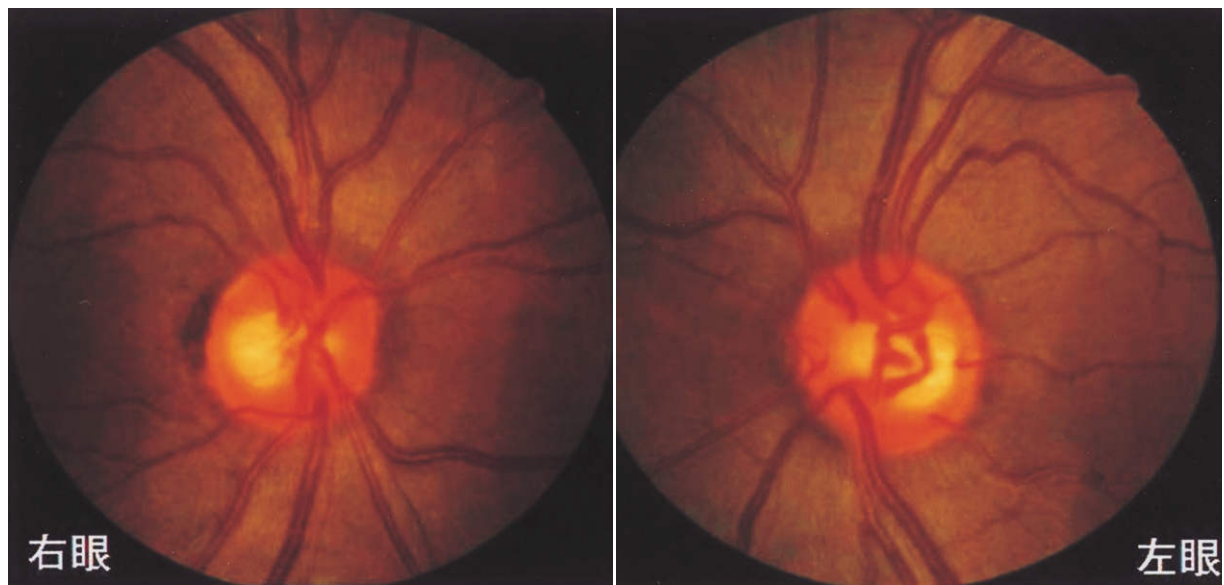


図 5 発端者の妹の子(III-4)眼底写真.

視神経乳頭は C/D 比 0.5, 視神経乳頭辺縁部は保たれている。視野欠損はない。

アラニンからトレオニンに変異していた。症例 2~4 に対して遺伝子検査を行ったところ、同じ変異が確認された。家系図の他の兄弟、子たちは遠方居住などのため遺伝子変異検索を行っていない。

IV 考 按

ミオシリン遺伝子 Ala 363 Thr 変異について、臨床表現型を報告したのは、本論文が初めてである。今回の家系では緑内障または高眼圧症の 4 例に遺伝子変異があったが、他の家族は来院できず、臨床所見と遺伝子変異の有無は不明である。しかし、Ala 363 Thr 変異により蛋白質の疎水性が減少して構造が変化する可能性があること⁷⁾や、近傍の Pro 361 Ser, Gly 364 Val, Gln 368 Stop などの変異がすでに緑内障の原因遺伝子として報告⁸⁾されていることから、Ala 363 Thr 変異が高眼圧症および緑内障の原因となっている可能性がきわめて高いと考えた。

今回の家系のうち、すでに緑内障性視野欠損がある症例 1, 3 はいずれも 50 代で発症している。眼圧が高く、 β 受容体遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、プロスタグランジン関連薬を併用してようやく眼圧が落ち着いた。まだ視野欠損がない症例 2, 4 はいずれも初診時は 20 代と若く、現在もまだ 30 代である。眼圧は高かったが、 β 受容体遮断薬のみで下降した。今回の家系では、壮年で開放隅角緑内障を発症していることが特徴的である。

ミオシリン遺伝子変異は数多く報告されているが、日本人についてはこれまでに、Arg 46 Stop, Arg 158 Gln, Asp 208 Glu, Thr 353 Ile, Ile 360 Asn, Ala 363 Thr, Gly 367 Arg, Pro 370 Leu, Thr 448 Pro, Ile 465 Met のミオシリン変異が報告^{7)~13)}されている。ミオシリンは発見当初、40 歳未満発症の若年性開放隅角緑内障の原因遺伝子として報告された。例えば、Gln 337 Arg 変異の家系では発症者は全員 20 歳以下となっている¹⁴⁾。日本人の例では Pro 370 Leu¹⁰⁾, Thr 448 Pro¹³⁾変異は 9~36 歳で開放隅角緑内障を発症している。しかし、他の変異では必ずしも若年発症でないことがあり、欧米で頻度の高い Gln 368 Stop 変異では 40 歳以降の晩期発症型が多くみられる¹⁵⁾。日本人の例では、Ile 360 Asn 変異¹³⁾は壮年で発症している。また、眼圧が高い症例ばかりではなく、Arg 46 Stop⁷⁾, Arg 158 Gln⁷⁾¹²⁾, Ile 499 Ser¹⁶⁾変異は、正常眼圧緑内障を示すことが報告されている。以上のように、ミオシリン遺伝子の変異部位の違いによって、発症年齢や眼圧の程度は異なり、今回の家系では壮年発症で眼圧が高いという表現型の特徴が認められた。

ミオシリン蛋白質の機能については未解明な点が多い。ミオシリンと緑内障との関係については、ミオシリンの異常によって線維柱帯細胞が障害され、前房水の流出抵抗が増大して高眼圧となるという仮説が提唱されて

いる¹⁷⁾。ミオシリンは 504 個のアミノ酸で構成されており、ミオシリンに相同性のあるドメインとオルファクトメジンに相同性のあるドメインが含まれている。オルファクトメジン様ドメインは細胞内で別の蛋白質と結合して、細胞内輸送、細胞外分泌に関与していると考えられており¹⁸⁾、今回報告した家系の変異(Ala 363 Thr)もこのドメインに含まれている。この変異(Ala 363 Thr)を細胞に導入した実験で、ミオシリンの細胞外分泌が減少したことが示されている¹⁹⁾。細胞外ミオシリンは線維柱帯細胞の接着能、遊走能に対して阻害的に作用しており、異常ミオシリンによって線維柱帯細胞の柔軟性が失われることが示唆されている²⁰⁾。オルファクトメジン様ドメインに結合する蛋白質のうち、optimedin は虹彩や毛様体上皮、線維柱帯にも多く発現しており、ミオシリンの変異があると分泌が阻害されることから、緑内障の発症に関与すると考えられている²¹⁾。

また、正常眼圧緑内障でもミオシリン変異が検出されており¹⁶⁾²²⁾、ミオシリンは房水流出抵抗の上昇だけでなく、視神経の脆弱性などにも関与している可能性も考えられている。ミオシリンはアストロサイトの細胞内外に存在することが示されており、視神経乳頭の篩板の構造を維持し、網膜神経節細胞の恒常性維持に関与しているようである²³⁾²⁴⁾。

発端者は 50 歳頃から 57 歳までの間に急速に視野障害が進行しており、初期のうちに発見、治療することができなかった。しかし、遺伝子診断でミオシリン変異が確認できたことによって、未発症者の継続的な診察と、より早期の診断、より早期の治療開始が可能になったことは意義のあることと考えられる。今後は、ミオシリン蛋白質の機能解析と臨床情報の蓄積により、発病の危険因子を解明してゆくことをめざしたい。

文 献

- 1) Kubota R, Kudoh J, Mashima Y, Asakawa S, Minoshima S, Hejtmanick JF, et al: Genomic organization of the human myocilin gene (MYOC) responsible for primary open angle glaucoma (GLC1A). *Biochem Biophys Res Commun* 242: 396-400, 1998.
- 2) Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al: Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 275: 668-670, 1997.
- 3) Suzuki Y, Shirato S, Taniguchi F, Ohara K, Nishimaki K, Ohta S: Mutations in the TIGR gene in familial primary open-angle glaucoma in Japan. *Am J Hum Genet* 61: 1202-1204, 1997.
- 4) Alward WL, Fingert JH, Coote MA, Johnson AT, Lerner SF, Junqua D, et al: Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). *N*

- Engl J Med 338 : 1022—1027, 1998.
- 5) **Angius A, De Gioia E, Loi A, Fossarello M, Sole G, Orzalesi N**, et al : A novel mutation in the *GLC1A* gene causes juvenile open-angle glaucoma in 4 families from the Italian region of Puglia. Arch Ophthalmol 116 : 793—797, 1998.
 - 6) **Allingham RR, Wiggs JL, De La Paz MA, Vollrath D, Tallett DA, Broomer B**, et al : Gln 368 STOP myocilin mutation in families with late-onset primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 39 : 2288—2295, 1998.
 - 7) **Kubota R, Mashima Y, Ohtake Y, Tanino T, Kimura T, Hotta Y**, et al : Novel mutations in the myocilin gene in Japanese glaucoma patients. Hum Mutat 16 : 270, 2000.
 - 8) **Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J**, et al : Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. Hum Mol Genet 8 : 899—905, 1999.
 - 9) **Suzuki Y, Shirato S, Taniguchi F, Ohhara K, Nisimaki K, Ohta S** : Mutations in the *TIGR* gene in familial primary open-angle glaucoma in Japan. Am J Hum Genet 61 : 1202—1204, 1997.
 - 10) **Taniguchi F, Suzuki Y, Shirato S, Ohta S** : Clinical phenotype of a Japanese family with primary open angle glaucoma caused by a Pro 370 Leu mutation in the *MYOC/TIGR* gene. Jpn J Ophthalmol 43 : 80—84, 1999.
 - 11) **Yokoyama A, Nao-I N, Date Y, Nakazato M, Chumann H, Chihara E**, et al : Detection of a new *TIGR* gene mutation in a Japanese family with primary open angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol 43 : 85—88, 1999.
 - 12) **Mabuchi F, Yamagata Z, Kashiwagi K, Ishijima K, Tang S, Iijima H**, et al : A sequence change (Arg 158 Gln) in the leucin zipper-like motif region of *MYOC/TIGR* protein. J Hum Genet 46 : 85—89, 2001.
 - 13) 高橋弘毅, 大竹雄一郎, 窪田 良, 木村 至, 宮田 博, 宮田和典, 他 : ミオシリン遺伝子変異を持つ家族性原発開放隅角緑内障の 2 家系. 日眼会誌 106 : 201—207, 2002.
 - 14) **Stoilova D, Child A, Brice G, Cric RP, Fleck BW, Sarfarazi M** : Identification of a new ‘*TIGR*’ mutation in a family with juvenile-onset primary open angle glaucoma. Ophthalmic Genet 18 : 109—118, 1997.
 - 15) **Angius A, Spinelli P, Ghilotti G, Casu G, Sole G, Loi A**, et al : Myocilin Gln 368 Stop mutation and advanced age as risk factors for late-onset primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 118 : 674—679, 2000.
 - 16) **Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, Zhou Z, Higashi M, Gottfredsdottir M**, et al : Age-dependent prevalence of mutations at the *GLC1A* locus in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 130 : 165—177, 2000.
 - 17) **Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, Chen H, Lutjen-Drecoll E, Johnson D**, et al : Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. Ophthalmologica 211 : 126—139, 1997.
 - 18) **Caballero M, Rowlette LL, Borrás T** : Altered secretion of a *TIGR/MYOC* mutant lacking the olfactomedin domain. Biochem Biophys Acta 1502 : 447—460, 2000.
 - 19) **Izumi K, Mashima Y, Obazawa M, Ohtake Y, Tanino T, Miyata H**, et al : Variants of the myocilin gene in Japanese patients with normal-tension glaucoma. Ophthalmic Res 35 : 345—350, 2003.
 - 20) **Wentz-Hunter K, Kubota R, Shen X, Yue BY** : Extracellular myocilin affects activity of human trabecular meshwork cells. J Cell Physiol 200 : 45—52, 2004.
 - 21) **Torrado M, Trivedi R, Zinovieva R, Karavanova I, Tomarev SI** : Optimedin : A novel olfactomedin-related protein that interacts with myocilin. Hum Mol Genet 15 : 1291—1301, 2002.
 - 22) **Mardin CY, Velten I, Ozbey S, Rautenstrauss B, Michels-Rautenstrauss K** : A *GLC 1A* gene Gln 368 Stop mutation in a patient with normal-tension open-angle glaucoma. J Glaucoma 8 : 154—156, 1999.
 - 23) **Noda S, Mashima Y, Obazawa M, Kubota R, Oguchi, Y, Kudoh J**, et al : Myocilin expression in the astrocytes of the optic nerve head. Biochem Biophys Res Commun 276 : 1129—1135, 2000.
 - 24) **Clark AF, Kawase K, English-Wright S, Lane D, Steely HT, Yamamoto T**, et al : Expression of the glaucoma gene myocilin (*MYOC*) in the human optic nerve head. FASEB J 15 : 1251—1253, 2001.