

## ミトコンドリア遺伝子の11778番塩基対変異をもつ日本人の検討

堀田 喜裕<sup>1)</sup>, 藤木 慶子<sup>1)</sup>, 早川むつ子<sup>1)</sup>, 中島 章<sup>1)</sup>, 金井 淳<sup>1)</sup>, 真島 行彦<sup>2)</sup>  
 緋田 芳樹<sup>2)</sup>, 篠田 啓<sup>2)</sup>, 山田 恵子<sup>2)</sup>, 小口 芳久<sup>2)</sup>, 石田みさ子<sup>3)</sup>, 築島 謙次<sup>3)</sup>  
 若倉 雅登<sup>4)</sup>, 石川 哲<sup>4)</sup>, 中村 誠<sup>5)</sup>, 坂井 譲<sup>5)</sup>, 山本 節<sup>5)</sup>, 林 公子<sup>6)</sup>  
 三谷 一三<sup>6)</sup>, 宮崎 茂雄<sup>6)</sup>, 下奥 仁<sup>6)</sup>, 井街 譲<sup>6)</sup>, 国吉 直美<sup>7)</sup>, 長瀧 重智<sup>7)</sup>  
 伊佐敷 靖<sup>8)</sup>, 大庭 紀雄<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部眼科学教室

<sup>3)</sup>国立リハビリテーションセンター眼科, <sup>4)</sup>北里大学医学部眼科学教室

<sup>5)</sup>神戸大学医学部眼科学教室, <sup>6)</sup>兵庫医科大学眼科学教室

<sup>7)</sup>琉球大学医学部眼科学教室, <sup>8)</sup>鹿児島大学医学部眼科学教室

## 要 約

日本人のレーベル病にミトコンドリア遺伝子(mtDNA)の11778番塩基対のGからAへの変異(以下, 11778番変異)が高率に合併することが知られている。今回我々は, 多施設の協力を得てmtDNAの11778番変異を持つ日本人について調査した。全国の大学にアンケート調査を依頼し, 64施設から回答を得た。mtDNAの11778番変異が確認された79家系108例(うち患者が90例, 保因者が18例)を対象とした。108例中, 制限酵素を用いて解析されたのが74例, ドットプロットとアレルに特異的なプライマーを使って解析され

た34例よりも多かった。ヘテロプラスミーは患者13例, 保因者8例に認め, 保因者に多く認める傾向があった。家族歴の回答のなかった1家系を除く78家系中, 家族歴があるのは45家系(44家系が母系遺伝, 1家系は母系遺伝の疑い)であったが, 孤発例も28家系(35.9%)認められた。(日眼会誌 99:715-720, 1995)

キーワード: レーベル病, 11778番点突然変異, 多施設調査, 家族歴, ヘテロプラスミー

## Analysis of Japanese Individuals with Nucleotide Position 11778 Mutation of the Mitochondrial DNA

Yoshihiro Hotta<sup>1)</sup>, Keiko Fujiki<sup>1)</sup>, Mutsuko Hayakawa<sup>1)</sup>, Akira Nakajima<sup>1)</sup>,  
 Atsushi Kanai<sup>1)</sup>, Yukihiko Mashima<sup>2)</sup>, Yoshiki Hiida<sup>2)</sup>, Kei Shinoda<sup>2)</sup>,  
 Keiko Yamada<sup>2)</sup>, Yoshihisa Oguchi<sup>2)</sup>, Misako Ishida<sup>3)</sup>, Kenji Yanashima<sup>3)</sup>,  
 Masato Wakakura<sup>4)</sup>, Satoshi Ishikawa<sup>4)</sup>, Makoto Nakamura<sup>5)</sup>, Joe Sakai<sup>5)</sup>,  
 Misao Yamamoto<sup>5)</sup>, Tomoko Hayashi<sup>6)</sup>, Ichizou Mitani<sup>6)</sup>, Shigeo Miyazaki<sup>6)</sup>,  
 Masashi Shimo-oku<sup>6)</sup>, Jo Imachi<sup>6)</sup>, Naomi Kuniyoshi<sup>7)</sup>, Shigetoshi Nagataki<sup>7)</sup>,  
 Yasushi Isashiki<sup>8)</sup> and Norio Ohba<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, National Rehabilitation Center for Disabled

<sup>4)</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

<sup>5)</sup>Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine

<sup>6)</sup>Department of Ophthalmology, Hyogo College of Medicine

<sup>7)</sup>Department of Ophthalmology, University of Ryukyus Faculty of Medicine

<sup>8)</sup>Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 堀田 喜裕  
 (平成6年8月29日受付, 平成7年1月17日改訂受理)

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

(Received August 29, 1994 and accepted in revised form January 17, 1995)

## Abstract

A G to A transition of nucleotide position (nt) 11778 of mitochondrial DNA (mtDNA) is frequently observed in Japanese Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). We performed a multi-institutional study on Japanese LHON with the 11778 mtDNA mutation. Genetic and clinical data of 108 cases from 79 families (90 affected and 18 carriers) were obtained from 64 institutions nation-wide. Detection of the nt 11778 mutation was performed using restriction enzymes (74 cases) or dot blot with allele speci-

fic oligonucleotides (34 cases). Heteroplasmy was observed in 13 out of 90 affected cases and 8 out of 18 carrier cases. Although 45 families had a positive family history (44 maternal inheritance, 1 undetermined), 28 families (35.9%) were isolated cases. ( J Jpn Ophthalmol Soc 99 : 715—720, 1995)

**Key words:** Leber's hereditary optic neuropathy, 11778 mutation, Multi-institutional study, Family history, Heteroplasmy

## I 緒 言

レーベル病 (Leber's hereditary optic neuropathy) は急激な視力低下で発症し、時期の差はあっても両眼の視神経萎縮へ進行するまれな遺伝性視神経疾患である。Leber<sup>1)</sup>が遺伝性の視神経疾患として報告してからすでに100年以上たつが、病気の発症のメカニズムは未だ不明である。そして、その診断は必ずしも容易ではないとされてきた<sup>2)</sup>。遺伝形式は、多くの研究者による家系資料の集積により、母親を介する細胞質遺伝説が有力である<sup>2)</sup>。遺伝子の本体はDNAで、真核生物では主に核に存在するが、細胞質中のミトコンドリアにも少量存在する。このミトコンドリアDNA (mtDNA) は細胞質遺伝をすることから、レーベル病におけるmtDNAが注目された。近年の分子生物学の進歩により、遺伝子そのものの解析が可能となった。mtDNAもその全構造が決定され<sup>3)</sup>、ミトコンドリアミオパチーや Kearns-Sayre 症候群などでmtDNA異常が報告された。1988年、Wallaceら<sup>4)</sup>により、11778番塩基対のGからAへの変異 (ND4, NADH dehydrogenase subunit 4 領域、以下11778番変異) とレーベル病が強く関連することが報告され、レーベル病におけるこの塩基対の変異が注目された。mtDNAは核のDNAに比べて正常多型が多いことが知られていたが、この変異は正常ではみられない。この数年の間に欧米や日本で幾つかのグループが検討し<sup>5)~13)</sup>、民族によってかなり頻度が異なるが (14~80%)、日本ではレーベル病の8~9割に11778番変異が認められることがわかった<sup>10)11)</sup>。アメリカにおける11778番変異の臨床像については、多数例の報告<sup>5)</sup>があるが、本邦における報告<sup>12)</sup>はまだ少ない。しかし、最近症例報告<sup>13)~21)</sup>も増え、一般の関心も高まり、さらに業者に検査を依頼できるようになったこともあるので、本邦における11778番変異をもったレーベル病の全国調査を行い、その実態を探ることを試みた。

## II 方 法

全国の医学部のある大学 (86施設) にアンケート調査

を依頼した。症例の生年月日と、イニシアルの記載を求め、できるだけ症例の重なりのないように留意した。64施設 (74.4%) から回答をいただき、mtDNAの11778番変異が確認された79家系108例 (うち患者90例、保因者18例) を対象とした。これらの対象について、mtDNA変異の解析方法、ヘテロプラスミーの有無、家族歴の各項目を調査集計した。

## III 結 果

## 1. 変異の解析方法

108例中、*Sfa* NIや*Mae* IIIなどの制限酵素を使った解析が74例 (68.5%) で、このうち*Sfa* NIと*Mae* IIIの両方を用いたのが43例、*Sfa* NIのみを用いた31例より多かった。最近、11778番変異の有無は業者に検索を依頼することが可能となっている。業者は、アレルに特異的なオリゴヌクレオチドを用いたドットプロットハイブリダイゼーションを用いている<sup>22)</sup>。したがって、ドットプ

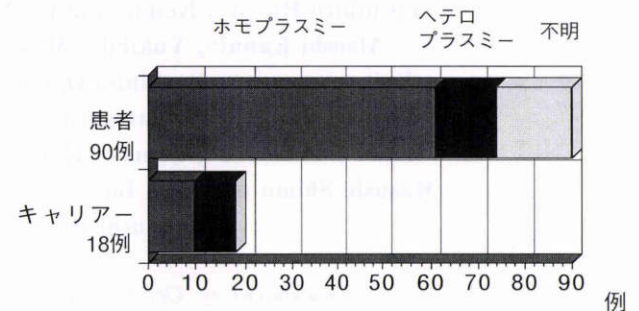


図1 ホモプラスミーとヘテロプラスミー。ヘテロプラスミーは保因者の方で多く認められる傾向があった。

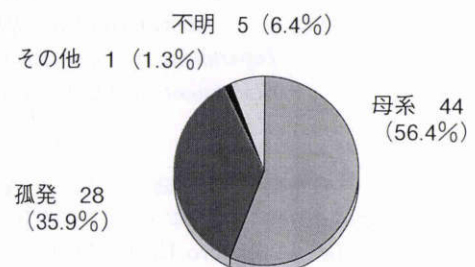


図2 家族歴。

ロットハイブリダイゼーションによる解析は34例(31.5%)で、独自に行っているのが17例、業者に依頼しているのが17例であった。

## 2. ヘテロプラスミー (図1)

患者90例中、ホモプラスミーが61例、ヘテロプラスミーが13例、不明が16例であった。保因者18例中、ホモプラスミーが10例、ヘテロプラスミーが8例であった。

## 3. 家族歴 (図2)

回答のなかった1家系を除く78家系中、母系遺伝が44家系(56.4%)、孤発例が28家系(35.9%)、不明が5家系であった。また、1家系は、兄弟で発症しているが、母系遺伝かどうか判定不能なので、“その他”とした。

# IV 考 按

## 1. 変異の解析方法

mtDNAの11778番変異の検出には制限酵素を用いる方法と、アレルに特異的なオリゴヌクレオチドを用いたドットプロットハイブリダイゼーションの二つの方法がある。多数の検体を一度に行う場合にはドットプロットによる方法が便利である。実際、業者ではドットプロットを用いている。しかし、各施設で個々に行う場合は、検体の数も多くないこと、また、一般にアイソトープを用いなくてよいことなどから、制限酵素を用いた方法が便利である。そして、制限酵素を用いる場合、*Sfa* NIだけでなく、*Mae* IIIを用いることによってその精度が上がる<sup>23)</sup>。今回の調査でもドットプロットより制限酵素の方が多く、*Sfa* NIと*Mae* IIIの両方を用いた方が*Sfa* NIの単独より多かった。ただし、ヘテロプラスミーの正確な診断には、制限酵素だけでなく、ドットプロットも併用すべきと思われる。

## 2. ヘテロプラスミー

mtDNAの異常によると考えられる病気(ミトコンドリア遺伝子病<sup>24)</sup>)には幾つかの特徴がある。ヘテロプラスミーは正常DNAと異常DNA(欠失や点突然変異)が同一組織内に混在することで、慢性進行性外眼筋麻痺やKearns-Sayre症候群に多く認められる。レーベル病では他のミトコンドリア遺伝病に比べて少ないとされる。今回の検討はアンケート調査であることから、ヘテロプラスミーの診断に対する基準を決めていない。したがって、その精度にばらつきがある可能性があるが、患者では74例中13例(17.6%)、保因者では18例中8例(44.4%)にヘテロプラスミーが認められた。ヘテロプラスミーが保因者において多く認められる傾向は、異常ミトコンドリアの比率が発症に関係があるのではないかとこの仮説を支持するかも知れない。

Smithら<sup>25)</sup>は11778番変異をもつ75例の患者と101の無症状の家系のメンバーを検討し、ヘテロプラスミーをそれぞれ5例と19例に認めたと報告している。また、

Wallaceが調べた患者の場合<sup>26)</sup>、白血球のmtDNAのうち75%は変異したもので、25%は正常であった。また、その患者の母親は変異が59%、正常が41%、祖母は変異が42%、正常が58%であったという。三人とも同じ変異をもっているが、家族の中で患者が最も発症しやすい素因を持っていたのではないかと指摘している。そして、代を重ねるにつれて、異常のホモプラスミーの方向へ向かうという<sup>25)26)</sup>。我々も、患者の白血球のmtDNAはすべて変異したもので、正常の母親は変異と正常がほぼ半ずつであった家系<sup>20)</sup>や、兄妹で異常DNAの比率が異なり、その臨床像も異なった家系<sup>21)</sup>を経験している。したがって、mtDNAの異常を考える上で質的だけでなく、量的なことを考える必要があると思われる。しかし、家系の中で、異常のメンバーのすべてがホモプラスミーにもかかわらず、発症したりしなかったりする家系の方が一般的であることから<sup>27)</sup>、ヘテロプラスミーだけでは発症のメカニズムを説明することはできない。

一方、正常と異常ミトコンドリアが細胞分裂によって不均等に分配されるため、組織によって異常ミトコンドリアの占める割合が異なる。このため異常ミトコンドリアの多い組織に異常が生じ、多様な臨床所見となる。例えば、異常ミトコンドリアはミトコンドリアミオパチーでは骨格筋にみられ、ミトコンドリア心筋症では心筋にみられるが、他の組織では異常がみられない<sup>28)</sup>。レーベル病では異常ミトコンドリアは白血球にもみられ、他の組織でも同様に異常が存在すると考えられるが、組織によって異なっている症例の報告<sup>29)</sup>もある。したがって、厳密には視神経やクモ膜のmtDNAを考えなくてはならない。また、5キログラム塩基対の欠失(ミトコンドリアミオパチーやKearns-Sayre症候群などで高い頻度で認められる欠失)が正常の高齢者に認められ、加齢によってその頻度が増加するという<sup>29)</sup>。したがって、ミトコンドリア遺伝子病を考えるとき、加齢による変化も考慮する必要があるかも知れない。

## 3. 家族歴

11778番変異の検討によって最も画期的なことは、家族歴のないレーベル病の診断が可能となったことである。従来のレーベル病の診断においては家族歴の有無が重要であったので、孤発例のレーベル病の診断は確定できなかった。今回の検討から、家族歴のある場合は、母系遺伝が疑われる1家系を含めると全例が母系遺伝であり、ミトコンドリア遺伝子の関与を強く示唆する。また、孤発例も3割強に認められた。しかし、家系図の作成は患者からの聞き書きに頼っていること、異常なしと推測している家系のメンバーのミトコンドリアが異常であることもあり、孤発例の中には、家系の構成メンバーを全例診察したり、ミトコンドリア遺伝子を検討すれば母系遺伝の確認できる場合も含まれると考えられる。また、一般に沢山の発症者のいる大家系はホモプラスミーであ

るのに対して、孤発例にヘテロプラスミーが認められるという<sup>30)</sup>。我々の検討でも、ヘテロプラスミーの認められた21例は14家系から構成されるが、14家系中8家系は孤発例であった。

#### 4. レーベル病の原因

11778番塩基対の異常の報告以来、レーベル病の原因遺伝子としてmtDNAが注目されている。これまでにレーベル病と関連すると考えられるmtDNAの異常が多数報告<sup>31)~35)</sup>されている。本邦では11778番塩基対の異常が多く、他の異常の報告<sup>34)35)</sup>は少ない。11778番塩基対の異常の発見によってレーベル病発症のメカニズムの解明が期待されたが、研究が進むにつれて複雑であることがわかってきた。ミトコンドリアの呼吸鎖を構成する酵素の機能異常がレーベル病の病態に関わっていると考えられるが<sup>36)37)</sup>、11778番塩基対の単独の異常の場合でも、11778番変異だけでは発症のメカニズムの説明は不可能である。すでに述べたように、異常ミトコンドリアの量は関与しているかも知れないが、異常がすべてホモプラスミーの家系の方がむしろ多い。X染色体上のDXS7とレーベル病が連鎖する(lodスコア、 $Z_{max}=2.48$ )という報告<sup>38)</sup>があるが、関係ないという報告<sup>39)</sup>もある。DXS7は眼科の疾患と関連が深いマーカーであり<sup>40)</sup>、この領域を徹底的に検討しているグループもあるので、解明のきっかけとなる可能性がある。そしてX染色体の関与は、発症が男性に多いということの説明できるかも知れない。また、詳細な分離比解析<sup>41)42)</sup>の結果、X染色体の関与が示唆されているが、X染色体の異常遺伝子の集団内頻度は約0.1というのはかなり高く、浸透率が約0.2というのはかなり低いので<sup>43)~45)</sup>、むしろミトコンドリアの異常以外の原因をすべてX染色体だけで説明することは難しいのではないかと考えられる。

また、レーベル病の原因をシアン中毒とする考え方があり<sup>46)</sup>、rhodaneseの低下の報告<sup>47)</sup>もある。ミトコンドリア呼吸鎖は、シアン化物によって阻害される。また、レーベル病は一般に全身の合併症は少ないが、不整脈、神経や筋肉の異常などが認められる。神経や筋肉(心筋を含む)はミトコンドリアによるエネルギーの依存度が高く、また、高度に分化している細胞なため、異常のmtDNAが加齢によって蓄積されやすい。こうしたことから種々のmtDNAの異常は、筋肉や神経の異常を引き起こす。レーベル病においてもまれであるが、こうした合併症があることは、ミトコンドリアの異常の関与を疑わせる。井街<sup>2)</sup>は発病の誘因について詳しく検討している。また、喫煙<sup>48)</sup>、頭部打撲<sup>49)</sup>、栄養障害<sup>50)51)</sup>、ストレスなどが誘因となるのではないかと報告<sup>2)</sup>もある。以上のことから、ミトコンドリア呼吸鎖の広い意味での代謝障害が発症に関わっていると考えられるが、その解明には今後の検討が必要と考える。

下記の先生方から貴重な症例の御協力いただきました。本当にありがとうございます。

太田道孝(帝京大学市原病院)、白井正彦、野中利衣(東京医科大学)、所敬、川崎勉(東京医科歯科大学)、増田寛次郎、大平明彦(東京大学)、安達恵美子、阿保朗子(千葉大学)、玉城宏一、後藤淑子、上田俊介、佐久間仁(順天堂大学)、阿部春樹、白井知聡(新潟大学)、河崎一夫(金沢大学)、佐々木一之、藤沢来人(金沢医科大学)、西田祥藏、渥美一成(愛知医科大学)、本田孔土、清水久雄(京都大学)、宇山昌延、岡見豊一(関西医科大学)、田野保雄、不二門尚(大阪大学)、長谷川榮一(香川医科大学)、上野脩幸、福島敦樹(高知医科大学)、猪俣孟、宇都裕恵(九州大学)、大野新治、松井淑江(佐賀医科大学)、岡村良一、堀田明弘(熊本大学)、澤田惇、尾崎峯生(宮崎医科大学)。

また、下記の施設からアンケートの御協力をいただきました。本当にありがとうございます。旭川医科大学、北海道大学、札幌医科大学、弘前大学、秋田大学、岩手医科大学、東北大学、群馬大学、筑波大学、埼玉医科大学、防衛医科大学校、日本大学駿河台病院、帝京大学、東邦大学第一眼科、東邦大学第二眼科、杏林大学、日本医科大学、東京女子医科大学、昭和大学、昭和大学藤が丘病院、山梨医科大学、横浜市立大学、富山医科薬科大学、三重大学、滋賀医科大学、和歌山県立医科大学、奈良県立医科大学、大阪市立大学、岡山大学、広島大学、島根医科大学、山口大学、徳島大学、産業医科大学、久留米大学、長崎大学。

また本研究の英語論文はJpn J Ophthalmol, 39: 96-108, 1995に掲載されている。

#### 文 献

- 1) **Leber T**: Üeber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Arch Ophth Berl 17: 249-291, 1871.
- 2) **井街 讓**: レーベル氏病. 日眼会誌 77: 1658-1735, 1973.
- 3) **Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, et al**: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 290: 457-465, 1981.
- 4) **Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS, et al**: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science 242: 1427-1430, 1988.
- 5) **Newman NJ, Lott MT, Wallace DC**: The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. Am J Ophthalmol 111: 750-762, 1991.
- 6) **Vilkkilä J, Savonius ML, Nikoskelainen EK**: Genetic heterogeneity in Leber hereditary optic neuropathy revealed by mitochondrial DNA polymorphism. Am J Hum Genet 45: 206-211, 1989.
- 7) **Holt IJ, Miller DH, Harding AE**: Genetic heterogeneity and mitochondrial DNA heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. J Med Genet 26: 739-743, 1989.

- 8) **Poulton J, Deadman ME, Bronte-Stewart J, Foulds WS, Gardiner RM**: Analysis of mitochondrial DNA in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 28: 765-770, 1991.
- 9) **Kormann BA, Schuster H, Berninger TA, Leo-Kottler B**: Detection of the G to A mitochondrial DNA mutation at position 11778 in German families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Genet* 88: 98-100, 1991.
- 10) **Nakamura M, Ara F, Yamada M, Hotta Y, Hayakawa M, Fujiki K, et al**: High frequency of mitochondrial ND4 gene mutation in Japanese pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 36: 56-61, 1992.
- 11) **Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N**: High frequency of mutation at position 11778 in mitochondrial ND4 gene in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Genet* 92: 101-102, 1993.
- 12) 篠田 啓, 緋田芳樹, 真島行彦, 小口芳久: ミトコンドリア DNA の nt11778 遺伝子変異をもつレーベル視神経症16家系の臨床所見. *臨眼* 47: 1727-1730, 1993.
- 13) **Hotta Y, Hayakawa M, Saito K, Kanai A, Nakajima A, Fujiki K**: Diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy by means of polymerase chain reaction amplification. *Am J Ophthalmol* 108: 601-602, 1989.
- 14) 伊佐敷靖, 宇都美幸, 大庭紀雄, 中川正法: レーベル病の遺伝子診断事例: 非定型的臨床像を示した症例および孤発症例における Wallace mutation の検出. *あたらしい眼科* 8: 1827-1834, 1991.
- 15) 宇都裕恵, 畑 快右, 江頭淳一, 猪俣 孟, 緋田芳樹, 大塚 誠, 他: DNA 検査にてレーベル病と診断された1症例. *臨眼* 45: 1823-1827, 1991.
- 16) 湯口琢磨, 筋野哲也, 海谷忠良, 渥美哲至, 米田 誠: ミトコンドリア DNA の解析によって確定診断しえた家族歴の明らかでなかった Leber 病の1例. *臨眼* 45: 1521-1525, 1991.
- 17) 梶浦祐子, 中村 誠, 伊藤美樹, 関谷善文: 経過中に網膜有髄線維の減少をみたレーベル病の1例. *神眼* 10: 157-162, 1993.
- 18) 山田恵子, 真島行彦, 緋田芳樹, 小口芳久: 視力改善を示した nt11778 遺伝子変異をもつレーベル視神経症の2家系. *臨眼* 47: 1739-1743, 1993.
- 19) 植田真未, 宮崎俊明, 南後健一, 岡見豊一: ミトコンドリア DNA 解析により診断の確定したレーベル病の症例. *臨眼* 47: 911-914, 1993.
- 20) **Hotta Y, Hayakawa M, Fujiki K, Shinohara K, Sado K, Kanai A, et al**: An atypical Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Br J Ophthalmol* 77: 748-750, 1993.
- 21) 早川むつ子, 藤木慶子, 堀田喜裕, 金井 淳, 星 昭彦, 中村範行: 遅発症例と軽快例を認めた Wallace の変異を有するレーベル視神経症の1家系. *眼科* 36: 97-103, 1994.
- 22) **Kawaguchi R, Higashimoto H, Hikiji K, Hakoda M, Kamatani N**: Detection of the most common mutation of adenine phosphoribosyltransferase deficiency among Japanese by a non-radioactive method. *Clinica Chimica Acta* 203: 183-190, 1991.
- 23) **Stone EM, Coppinger JM, Kardon RH, Donelson J**: *Mae* III positively detects the mitochondrial mutation associated with type I Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 108: 1417-1420, 1990.
- 24) 小澤高将, 杉山 理, 田中雅嗣: ミトコンドリア遺伝子病における遺伝子変異. *蛋核酵* 35: 3104-3112, 1990.
- 25) **Smith KH, Johns DR, Heher KL, Miller NR**: Heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 111: 1486-1490, 1993.
- 26) **Lott MT, Voljavec AS, Wallace DC**: Variable genotype of Leber's hereditary optic neuropathy patients. *Am J Ophthalmol* 109: 625-631, 1990.
- 27) **Nakamura M, Fujiwara Y, Yamamoto M**: Homoplasmic and exclusive ND4 gene mutation in Japanese pedigrees with Leber's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 488-495, 1993.
- 28) 小澤高将: ミトコンドリア遺伝子の変異と疾患. *科学* 59: 719-727, 1989.
- 29) **Yen T-C, Su J-H, King K-L, Wei Y-H**: Aging-associated 5 kb deletion in human mitochondrial DNA. *Biochem Biophys Res Commun* 178: 124-131, 1991.
- 30) **Wallace DC**: Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 256: 628-632, 1992.
- 31) **Huoponen K, Vilkkilä J, Aula P, Nikoskelainen EK, Savontaus M-L**: A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 48: 1147-1153, 1991.
- 32) **Brown MD, Voljavec AS, Lott MT, Torroni A, Yang CC, Wallace DC**: Mitochondrial DNA complex I and III mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Genetics* 130: 163-173, 1992.
- 33) **Johns DR, Neufeld MJ, Park RD**: An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 187: 1551-1557, 1992.
- 34) **Nakamura M, Tanigawa M, Yamamoto M**: A case of Leber's hereditary optic neuropathy with a mitochondrial DNA mutation at nucleotide position 3460. *Jap J Ophthalmol* 38: 267-271, 1994.
- 35) 真島行彦: 日本における Leber 病. *臨床科学* 30: 369-375, 1994.
- 36) **Parker Jr WD, Oley CA, Parks JK**: A defect in mitochondrial electron-transport activity (NADH-coenzyme Q oxidoreductase) in Leber's hereditary optic neuropathy. *N Engl J Med* 320: 1331-1333, 1989.
- 37) **Isashiki Y, Ohba N, Uto M, Nakagawa M**: Sequence homology of NADH CoQ reductase subunit IV with nucleotide-requiring enzymes. *Jpn J Ophthalmol* 37: 39-42, 1993.

- 38) **Vilkki J, Otto J, Savontaus M-L, Aula P, Nikoskelainen EK**: Optic atrophy in Leber hereditary optic neuroretinopathy is probably determined by an X-chromosomal gene closely linked to DXS7. *Am J Hum Genet* 48: 486-491, 1991.
- 39) **Sweeney MG, Davis MB, Lashwood A, Brockington M, Toscano A, Harding AE**: Evidence against an X-linked locus close to DXS7 determining visual loss susceptibility in British and Italian families with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 51: 741-748, 1992.
- 40) **Coleman M, Bhattacharya S, Lindsay S, Wright A, Jay M, Litt M, et al**: Localization of the microsatellite probe DXS426 between DXS7 and DXS255 on Xp and linkage to X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 47: 935-940, 1990.
- 41) **Bu X, Rotter JI**: X chromosome-linked and mitochondrial gene control of Leber hereditary optic neuropathy: Evidence from segregation analysis for dependence on X chromosome inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8198-8202, 1991.
- 42) **Nakamura M, Fujiwara Y, Yamamoto M**: The two locus control of Leber hereditary optic neuropathy and a high penetrance in Japanese pedigrees. *Hum Genet* 91: 339-341, 1993.
- 43) **田中克己**: 集団と罹病性. 井上英二, 他(編): 臨床遺伝学. 朝倉書店, 東京, 493-522, 1970.
- 44) **田中克己**: 基礎人類遺伝学. 4版, 裳華房, 東京, 164-177, 1978.
- 45) **今泉洋子**: 形式遺伝学の基礎. 今泉洋子(編): 人間の遺伝学入門. 培風館, 東京, 55-71, 1994.
- 46) **Wilson J**: Leber's hereditary optic atrophy: A possible defect of cyanide metabolism. *Clin Sci* 29: 505-515, 1965.
- 47) **Cagnut B, Rhyner K, Furrer W, Schnebli HP**: Thiosulphate sulphur transferase (rhodanese) deficiency in Leber's hereditary optic atrophy. *Lancet* ii: 981-982, 1981.
- 48) **Wilson J**: Leber's hereditary optic atrophy: Some clinical and etiological considerations. *Brain* 86: 34-36, 1963.
- 49) **清水久雄, 三住千明, 千原悦夫, 柏井 聡**: 頭部外傷後後遺症を疑われたレーベル遺伝性視神経症例について. *臨眼* 47: 617-620, 1993.
- 50) **Cullom ME, Heher KL, Miller NR, Savino PJ, Johns DR**: Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as tobacco-alcohol amblyopia. *Arch Ophthalmol* 111: 1482-1485, 1993.
- 51) **大西香代子, 中村 誠, 関谷善文, 辻村まり**: 栄養障害性視神経症が疑われた孤発性晩発性レーベル病の2症例. *眼記* 45: 891-894, 1994.