

真島行彦、小口芳久：研究医における眼底写真判定緑内障スクリーニングの教育効果 第107回日本眼科学会総会 平成15年4月

岩田 岳、讃岐奈緒子、真島行彦、田中靖彦：水晶発振マイクロバランスを用いたOPTNとRAB8の分子間相互作用の解析 第107回日本眼科学会総会 平成15年4月

尾羽澤 実、真島行彦、讃岐奈緒子、野田節子、工藤 純、清水信義、田中靖彦、岩田 岳：ブタOPTNのクローニングおよびOPTNとMYOCの発現機構の解析 第107回日本眼科学会総会 平成15年4月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者

谷野 富彦	慶應義塾大学医学部
船山 智代	慶應義塾大学医学部
橋爪 公平	慶應義塾大学医学部
張 強	慶應義塾大学医学部
石川 果林	慶應義塾大学医学部
相馬 久美子	慶應義塾大学医学部
稲垣 陽子	慶應義塾大学医学部
兼田英子	慶應義塾大学医学部
鈴木浩太郎	慶應義塾大学医学部

高齢化に伴う失明疾患関連遺伝子多型とオーダーメイド医療への活用

主任研究者 真島 行彦 慶應義塾大学医学部 助教授

研究要旨：緑内障は失明原因の第2位であり、有病率は加齢と共に上がり40歳以上では4%で推定約300万人以上存在するが、実際に眼科で治療されているのは20%にすぎないとされている。高齢化社会を迎える日本において、患者の視野・視機能の維持のために、より早期の診断、予防、および緑内障の根本的治療が期待されている。緑内障患者の約20%は優性遺伝の可能性があるが、緑内障は多遺伝子疾患である。緑内障遺伝子変異解析システムを構築し、918検体を解析し、今年度は緑内障発症・進行危険因子として、8遺伝子10遺伝子多型を同定した。これを元に日本人特有な変異を検出する診断パネルを開発し、平成16年6月からビー・エム・エル社が委託検査を開始する。高血圧治療薬であるアンギオテンシン II 受容体拮抗薬は眼圧下降作用があり、緑内障治療薬としても期待できる。AT2 遺伝子 3123C>A 多型において、男性でAを持つ人はCを持つ人よりも眼圧下降効果が少なかった。

A. 研究目的

本邦における後天性疾患の失明原因の上位として、糖尿病網膜症、緑内障、加齢性黄斑変性がある。緑内障と加齢性黄斑変性は加齢と共に有病率が上がり、推定約500万人存在する。高齢化社会を迎える日本において、失明への予防と新たな治療法が望まれる。特に緑内障では40歳以上では約5%が罹病し、その90%が正常眼圧緑内障とされ、患者の視野・視機能の維持のために、より早期の診断、予防、および緑内障の根本的治療が期待されている。

これらの疾患は多因子（又は多遺伝子）疾患であり、いわゆる生活習慣病と関連してとらえることもできる。我々は、多数の緑内障患者において、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病等の血管病に関連する種々の遺伝子多型（SNP）とのCase-control association studyを行い、統計学的にそれぞれの遺伝子多型の危険度を明らかにする。これら種々の遺伝子多型を安価で簡単に検出できる診断用パネルを開発し、その後の臨床応用に発展させる。緑内障関連遺伝子や感受性遺伝子多型の情報は、個々の患者における疾患発症の相対危険度と関連するため、これらの遺伝情報は疾患を予防する上でエビデンスとなり、発症の予測、生活指導により発症の遅延または進行を遅くすることが可能と考える。従って、危険因子を除去することにより、その分緑内障治

療薬の投与を軽減することが可能となれば医療費を押さえることができる。また、緑内障点眼および内服治療において、遺伝子多型情報と治療効果や副作用発現頻度との関連を明らかにできれば、緑内障治療上、薬物治療を選択する上で、臨床的に有益な情報となる。緑内障診療において、将来のオーダーメイド医療に向けた日本人の遺伝子多型とその表現型とを関連付けるデータベースの構築は急務であり、東京医療センター（感覚器センター）と共同で構築する。

B. 研究方法

1) 緑内障患者における緑内障遺伝子OPTN変異およびMYOC変異の検索

緑内障患者における変異の有無をスクリーニングするdenaturing high performance liquid chromatographyを利用したWAVE®核酸フラグメント解析システム（TRANSGENOMIC社）を昨年構築したので、多数例の検体を処理する。日本人特有の遺伝子変異を明らかに、データベース化する。

2) 緑内障遺伝子変異診断パネルの作成

日本人特有の遺伝子変異情報が蓄積されれば、それらを一気に検出できるDNAチップまたは変異アッセイ法の開発が将来必要となる。我々は、その手段として、Third Wave Technologies社（日本ではビーエムエル社）のInvader法に注目した。

3) 緑内障発症・進行に関する緑内障感受性遺伝子の探索

生活習慣病に関連した種々の遺伝子多型に関して、平成15年度に引き続き緑内障患者においてCase-control studyを多数症例で行う。80SNPsを解析する。対象は、正常対照300例、NTG340例、POAG278例の合計918例である。検索した緑内障感受性遺伝子多型は、①レニン・アンジオテンシン系、②酸化ストレス関連、③アポトーシス関連、④動脈硬化関連、⑤サイトカイン関連、⑥加齢関連、⑦細胞外マトリックス関連、⑧線溶系、⑨血管作動性関連、⑩ミトコンドリア、⑪接着分子関連、⑫受容体関連等である。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNAを抽出した。

4) アンジオテンシンII受容体拮抗薬による新たな眼圧下降効果作用の応用

ある種の血圧降下剤は眼圧も低下させる機能を持つ。これらの薬物を眼科領域に応用するためのデータを集め、下降効果と関連する遺伝子多型を明らかにする。

5) 新規緑内障感受性遺伝子の同定

ある染色体において、SNPsを用いたCase-control association studyにより感受性領域を、企業に委託し、解析した。

C. 研究結果

1) 緑内障患者における緑内障遺伝子OPTN変異およびMYOC変異の検索

平成14年度に構築した、WAVE®核酸フラグメント解析システムを用いることにより、迅速にかつ大量に検体をスクリーニングした。MYOC変異は開放隅角緑内障患者298名中6名(2%)に検出された。また、5家系全例家族性の緑内障であった。OPTN変異は開放隅角緑内障および正常眼圧緑内障患者合計433名中1名(0.25%)に変異が検出された。OPTNは日本人においては非常に希な緑内障遺伝子であった。また、アメリカ人緑内障患者で報告された2つの変異は日本人では多型であった。

2) 緑内障遺伝子変異診断パネルの作成

安価で簡単に行える既知の緑内障遺伝子変異を検出するためにインベーター法による診断パネルのプロトタイプアッセイ法をビー・エム・エル社と共同開発した。64度で2時間から4時間反応させ、蛍光強度を計測することで変異の存在が確認される。MYOCおよびOPTN変異を検出するシステムを構築した。

3) 緑内障発症・進行に関する緑内障感受性遺伝子の探索

①レニン・アンジオテンシン系ではAT1、AT2、レニンに有意差があった。②酸化ストレス関連ではGSTT1多型に有意差があった。③アポトーシス関連ではCD95に有意差があった。④動脈硬化関連ではPON1に有意差があった。⑤サイトカイン関連では有意差のある多型は無かった。⑥加齢関連では有意差のある多型は無かった。⑦細胞外マトリックス関連では有意差のある多型は無かった。⑧線溶系では有意差のある多型は無かった。⑨血管作動性関連では、eNOS、エンドセリンに有意差があった。⑩接着分子関連では有意差のある多型は無かった。⑪OPTN遺伝子において開放隅角緑内障患者および正常眼圧緑内障患者の両者と有意に関連する新たな多型を検出した。

4) アンジオテンシンII受容体拮抗薬による新たな眼圧下降効果作用の応用

カンデサルタン(12mg)を用いて、プラセボと比較した結果、明らかに眼圧下降作用が確認された。特に眼圧が高い場合に有効であった。AT2遺伝子3123C>A多型において、男性でAを持つ人はCを持つ人よりも眼圧下降効果が少なかった。

5) 新規緑内障感受性遺伝子の同定

2番染色体において、SNP検索により統計学的にP値が0.01以下の領域が同定された。

D. 考察

1) 緑内障患者における緑内障遺伝子OPTN変異およびMYOC変異の検索

OPTN変異は日本人における頻度は0.25%で非常に希な緑内障遺伝子である。この結果は欧米の報告と一致する。また、変異の多くはエキソン4, 5に集中しているため、この2

つの領域のスクリーニングを行えば、検出としては効率的と思われる。MYOC変異の頻度は2%で、欧米より低かった。この結果は、日本人においては正常眼圧緑内障が多いことに関連する。

2) 緑内障遺伝子変異診断パネルの作成

将来の緑内障感受性遺伝子多型診断パネルのプロトタイプとして、緑内障遺伝子ミオシリン変異を検出する診断パネルを平成16年6月からビー・エム・エル社が委託検査を開始する。

3) 緑内障発症・進行に関する緑内障感受性遺伝子の探索

緑内障の発症、進行に関連する感受性遺伝子多型は未だに明らかでないので、今後も種々の候補遺伝子を解析する必要がある。しかし、効率が悪いので、この点を踏まえ、来年度は網羅的なゲノムスキャンによる緑内障関連遺伝子検索を全染色体を対象に検索する方法を行う。

4) アンジオテンシンII受容体拮抗薬による新たな眼圧下降効果作用の応用

AT2遺伝子3123C>A多型において、男性でAを持つ人はCを持つ人よりも眼圧下降効果が少なかった。今後、新たな緑内障治療薬として期待できると同時に、今回明らかにしたSNPに関しては多数症例で検討を要する。

5) 新規緑内障感受性遺伝子の同定

今後は2次スクリーニングを行う。

E. 結論

今年度は、開放隅角緑内障患者、正常眼圧緑内障患者および正常人を合わせ合計918名を対象に緑内障遺伝子変異および緑内障感受性遺伝子多型のスクリーニングを開始し、それぞれ結果が得られ、幾つかの疾患感受性遺伝子多型を明らかにできた。今後も更に感受性遺伝子多型の検索を行い、日本人独自のデータベースや遺伝子多型診断パネルを作成する次年度の研究発展のための下地がほぼ

完成した。また、新たな緑内障遺伝子の可能性のあるノエリン2や、2番染色体に存在する遺伝子の存在を明らかにしたことは意義がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

真島行彦:緑内障遺伝子 緑内障セミナー あたらしい眼科 21(11):1493-1494, 2004.

真島行彦:代替医療品による緑内障治療 アンジオテンシンII受容体拮抗薬. *Frontiers in Glaucoma* 5(4):52-53, 2004.

真島行彦:個別化医療の時代にむけての遺伝子診断. 宿題報告 眼科検査診断法 日本眼科学会雑誌 108(12):863-886, 2004.

相馬久実子、大竹雄一郎、石川果林、木村至、谷野富彦、真島行彦、小口芳久. 広義の開放隅角緑内障の受診機転および家族歴. あたらしい眼科 2005 印刷中

Obazawa M, Mashima Y, Sanuki N, Noda S, Kudoh J, Shimizu N, Oguchi Y, Tanaka Y, Iwata T. Analysis of porcine optineurin and myocilin expression in trabecular meshwork cells and astrocytes from optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(8):2652-2659, 2004.

Ishikawa K, Funayama T, Ohtake Y, Tanino T, Kurosaka D, Suzuki K, Ideta H, Fujimaki T, Tanihara H, Asaoka R, Naoi N, Yasuda N, Iwata T, Mashima Y. Novel MYOC gene mutation, Phe369Leu, in Japanese patients with primary open-angle glaucoma detected by denaturing high-performance liquid chromatography. *J Glaucoma* 2004 Dec;13(6):466-471.

Funayama T, Ishikawa K, Ohtake Y, Tanino T, Kurosaka D, Kimura I, Suzuki K, Ideta H, Nakemoto K, Yasuda N, Fujimaki T, Murakami A, Asaoka R, Hotta Y, Tanihara H, Kanemoto T, Mishima H, Fukuchi T, Abe H, Iwata T,

Shimada N, Jun Kudoh, Shimizu N, Mashima Y. Variants in Optineurin Gene and their Association with Tumor Necrosis Factor- α Polymorphisms in Japanese Patients with Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004 Dec;45(12):4359-4367.

Ishikawa K, Funayama T, Ohde H, Ocushi Y, Mashima Y. Polymorphic Variants of genes associated with apoptosis and oxidative stress in Leber's hereditary optic neuropathy. Jpn J Ophthalmol 2005 in press

Kouhei Hashizume, Tomoyo Fumayama, Yuichiro Ohtake, Itaru Kimura, Kazuhide Yoshida, Karin Ishikawa, Koichi Miyaki, Yukihiko Mashima; for The Glaucoma Gene Research Group. Genetic Polymorphisms in Angiotensin II Receptor Gene and Their Association with Open-angle Glaucoma in Japanese Population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 in press

2. 学会発表

真島行彦：宿題報告「眼科検査診断法—個別化医療の時代にむけての遺伝子診断—」第108回日本眼科学会総会 平成16年4月17日（東京）

石川果林、船山智代、大出尚郎、小口芳久、真島行彦：レーベル遺伝性視神経症（レーベル病）における臨床型と遺伝子多型の検討 第108回日本眼科学会総会 2004年4月

船山智代、真島行彦、石川果林、大竹雄一郎、谷野富彦、木村至、黒坂大次郎、小口芳久、緑内障遺伝子解析研究会：日本人緑内障患者における Optinurine (OPTN)、Myociline (MYOC) 遺伝子解析 第108回日本眼科学会総会 2004年4月

稲垣陽子、船山智代、石川果林、大竹雄一郎、木村至、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会：Paraoxonase の遺伝子多型と緑内障との関連について。第15回日本緑内障学会 2004年9月

石川果林、船山智代、稲垣陽子、木村至、大竹雄一郎、黒坂大次郎、真島行彦：緑内障とエンドセリン-1 およびエンドセリン受容体

遺伝子多型。第15回日本緑内障学会 2004年9月

田邊佐智子、木村至、谷野富彦、大竹雄一郎、石川果林、宮島有穂、真島行彦：正常人におけるカンデサルタンシレキセチル内服による眼圧下降効果。第15回日本緑内障学会 2004年9月

石川果林、船山智代、吉田和秀、木村至、大竹雄一郎、谷野富彦、黒坂大次郎、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会：緑内障とアポトーシスおよび酸化ストレスに関する遺伝子多型の検討。第109回日本眼科学会総会 平成17年3月25日（東京）

船山智代、石川果林、吉田和秀、木村至、大竹雄一郎、谷野富彦、黒坂大次郎、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会：緑内障患者における Fas(APO-1/CD95) プロモーター多型と Optineurin (OPTN) との関連。第109回日本眼科学会総会 平成17年3月25日（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 申請中
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者

船山 智代	慶應義塾大学医学部
橋爪 公平	慶應義塾大学医学部
石川 果林	慶應義塾大学医学部
稲垣 陽子	慶應義塾大学医学部

研究成果の刊行に関する一覧表

平成14年度
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
真島行彦	緑内障の原因遺伝子解明戦略	眼科紀要	53	753-756	2002
高橋弘毅、大竹雄一郎、窪田良、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
真島行彦	先天緑内障と遺伝子変異	日本眼科臨床医報	97	113-116	2003
木村章	家族性アミロイドーシス	眼科	44	1670-1673	2002
Mashima Y, et al.	Optic disc excavation in an atrophic stage of Leber's hereditary optic neuropathy: differentiation from normal-tension glaucoma	Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	241	75-80	2003
Ohtake Y, Tanino T, Suzuki Y, Miyata H, Taomoto M, Azuma N, Tanihara H, Araie M, Mashima Y.	Phenotype of cytochrome P4501B1 gene (CYP1B1) mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma	Br J Ophthalmol	87	302-304	2003
Kimura A, Ando E, Fukushima M, Koga T, Hirata A, Arimura K, Ando Y, Negi A, Tanihara H.	Secondary Glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy.	Arch Ophthalmol	121	351-356	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

平成15年度

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
真島行彦	緑内障様視神経障害の病態 遺伝因子. 先端医療シリーズ23・眼科 眼科の最新医療	先端医療技術研究所		153-159	2003
真島行彦	緑内障(特集:眼関連遺伝子-最近の知見と今後の展望)	眼科	45	1927-1935	2003
石川果林、谷野富彦、大竹雄一郎、木村 至、宮田 博、真島行彦	正常眼圧緑内障における最高眼圧の違いによる視野・乳頭形態の比較	日本眼科臨床医報	107	433-439	2003
岩田 岳、真島行彦	インベーター法を用いた緑内障の遺伝子解析	実験医学 Bio Medical Quick Review Ne		No.4001	2004
真島行彦	正常眼圧緑内障と遺伝子診断(眼科医の手引き569)	日本の眼科	75	36	2004
兼田英子、大竹雄一郎、奥田恵美、木村 至、谷野富彦、真島行彦、小口芳久	無散瞳眼底写真による緑内障スクリーニング精度と教育効果	あたらしい眼科	21	261-264	2004

佐藤裕理、谷野富彦、大竹雄一郎、木村 至、宮田 博、真島行彦、小口芳久	慶應義塾大学病院における正常眼圧緑内障患者の受診機転.	あたらしい眼科	21	405-408	2004
鈴木浩太郎、大竹雄一郎、谷野富彦、山田昌和、真島行彦、小口芳久	眼底写真による緑内障スクリーニング	日本眼科紀要	55	202-205	2004
Izumi K, Mashima Y, Obazawa M, Ohtake Y, Tanino T, Miyata H, Tanaka Y, Iwata T	Variants of myocilin gene in Japanese patients with normal tension glaucoma.	Ophthalmic Res	35	345-350	2003
Mashima Y, Nagano M, Funayama T, Zhang Q, Egashira T, Kudoh J, Shimizu N, Oguchi Y	Rapid quantification of the heteroplasmy of mutant mitochondrial DNAs in Leber's hereditary optic neuropathy using the Invader technology.	Clin Biochem	37	268-276	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

平成16年度

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
真島行彦	緑内障遺伝子 緑内障セミナー	あたらしい眼科	21	1493-1494	2004
真島行彦	代替え医療品による緑内障治療 アンギオテンシンII受容体拮抗薬	Frontiers in Glaucoma	5	52-53	2004
真島行彦	個別化医療の時代にむけての遺伝子診断	日本眼科学会雑誌	108	863-886	2004
相馬久実子、大竹雄一郎、石川果林、木村至、谷野富彦、真島行彦、小口芳久	広義の開放隅角緑内障の受診機転および家族歴	あたらしい眼科		印刷中	2005
Obazawa M, Mashima Y, Sanuki N, Noda S, Kudoh J, Shimizu N, Oguchi Y, Tanaka Y, Iwata T.	Analysis of porcine optineurin and myocilin expression in trabecular meshwork cells and astrocytes from optic nerve head	Invest Ophthalmol Vis Sci	45	2652-2659	2004

Ishikawa K, Funayama T, Ohtake Y, Tanino T, Kurosaka D, Suzuki K, Ideta H, Fujimaki T, Tanihara H, Asaoka R, Naoi N, Yasuda N, Iwata T, Mashima Y.	Novel MYOC gene mutation, Phe369Leu, in Japanese patients with primary open-angle glaucoma detected by denaturing high-performance liquid chromatography.	J Glaucoma	13	466-471	2 0 0 4
Funayama T, Ishikawa K, Ohtake Y, Tanino T, Kurosaka D, Kimura I, Suzuki K, Ideta H, Nakemoto K, Yasuda N, Fujimaki T, Murakami A, Asaoka R, Hotta Y, Tanihara H, Kanemoto T, Mishima H, Fukuchi T, Abe H, Iwata T, Shimada N, Jun Kudoh, Shimizu N, Mashima Y	Variants in Optineurin Gene and their Association with Tumor Necrosis Factor- α Polymorphisms in Japanese Patients with Glaucoma	Invest Ophthalmol Vis Sci	45	4359-4367	2 0 0 4
Ishikawa K, Funayama T, Ohde H, Ocushi Y, Mashima Y	Polymorphic Variants of genes associated with apoptosis and oxidative stress in Leber's hereditary optic neuropathy	Jpn Ophthalmol	J 49	121-126	2005

Kouhei Hashizume, Tomoyo Fumayama, Yuichiro Ohtake, Itaru Kimura, Kazuhide Yoshida, Karin Ishikawa, Koichi Miyaki, Yukihiko Mashima, for The Glaucoma Gene Research Group.	Genetic Polymorphisms in Angiotensin II Receptor Gene and Their Association with Open-angle Glaucoma in Japanese Population	Invest Ophthalmol Vis Sci	46	In press	2005



緑内障の原因遺伝子解明戦略

慶應義塾大学医学部眼科学講座

真島行彦

緑内障は高齢者の失明原因の第2位であり、推定200万人存在するとされている。緑内障は多因子または多遺伝子疾患であり、発症、進行にはいくつかの因子が関与している。これらの危険因子は緑内障感受性遺伝子多型と捉えることができる。緑内障の発症に直接関与する緑内障遺伝子変異や危険因子である緑内障感受性遺伝子多型が明らかになれば、将来的には新たな治療法の開発や予防への道が開ける。

1 緑内障は高齢者の失明原因の第2位

本邦における後天性疾患の失明原因の上位として、糖尿病網膜症、緑内障、加齢黄斑変性がある。65歳以上では第2位と報告されている。緑内障は加齢とともに有病率が上がり、推定約200万人存在する。その約半数は正常眼圧緑内障である。しかしながら、実際に眼科で治療しているのはそのうち20%に過ぎないとされている。

高齢化社会を迎える日本において、失明への予防と新たな治療法が望まれる。とくに緑内障では40歳以上では約4%が潜在的に罹病しているとされ、患者の視野・視機能の維持のために、より早期の診断と緑内障の根本的治療が期待されている。

2 緑内障は多因子疾患で家族歴は危険因子

緑内障は多因子または多遺伝子疾患とされ、発症には多

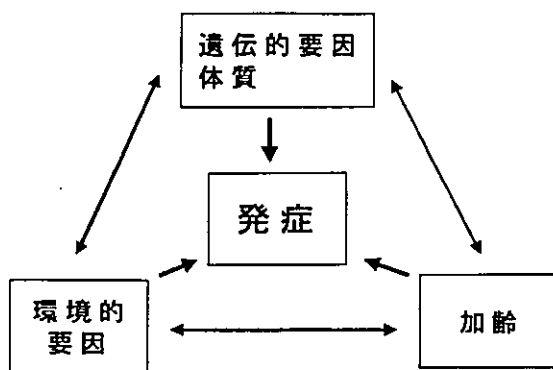


図1 多因子疾患、多遺伝子疾患としての緑内障

くの因子が関与している(図1)。表1に、緑内障発症に関連する主な危険因子を挙げた。緑内障発症の危険因子の一つに家族歴がある。以前から開放隅角緑内障患者のなかには家族性のものがあることが広く知られていた。緑内障全体のなかで家族性緑内障が占める割合には様々な報告があり、低いもので緑内障全体の十数%、高いもので約50%となっている。家族性の緑内障の研究は、緑内障遺伝子の研究の始まりである。

3 疾患遺伝子の同定は連鎖解析による染色体マッピングから

1993年にアイオワ大学のSheffieldらにより、若年発症原発開放隅角緑内障(JPOAG)の病因遺伝子が1番染色体長腕の特定の領域(1q21-q31)に存在することが明らかになった(GCL1A:POAGの疾患遺伝子で、染色体上にマッピングされた順にA, B, C, D, E, Fと命名された)¹⁾(表2)。その後、更に詳しい家系解析(連鎖解析)により、1997年までに病因遺伝子が1q23-q25に存在することが明らかになった。1番染色体の1q23-q25領域に存在する領域のいくつかの遺伝子を調べた結果(位置的候補遺伝子解析法)、アイオワ大学のStoneやSheffieldらのグループは1997年に

表1 緑内障発症危険因子

- ・強い相関が考えられる因子
高眼圧・年齢・人種
家族歴・緑内障遺伝子
- ・比較的相関すると考えられる因子
近視・糖尿病
- ・相関する可能性のある因子
血圧異常・偏頭痛・血管攣縮
(心血管疾患、血液疾患)

JPOAG の原因遺伝子を見つけ、trabecular meshwork induced glucocorticoid response (以下 TIGR) 遺伝子と命名した²⁾ (図2)。TIGR はアメリカのカリフォルニア大学の Polansky らが培養線維柱帯細胞に副腎皮質ステロイド薬を加え培養したときに発現が誘導されるタンパク質として発見したタンパク質である³⁾。

一方ミオシリンは、我々慶應義塾大学 (以下 当大学) グループが遺伝性眼疾患の病因遺伝子を明らかにするプロジェクトのなかで、1997年に候補遺伝子として報告した遺伝子である (遺伝子のシンボルは MYOC)。この遺伝子産物であるタンパク質は、新しい細胞骨格タンパク質で視細

胞の線毛根 (ciliary rootlet) に存在しており、運動タンパク質ミオシンに相同性を有していたので、我々は myocilin (ミオシリン) と命名した⁴⁾。これら二つの遺伝子は全く同一であったため、当初は GLC1A の遺伝子名として、TIGR、MYOC、または MYOC/TIGR と二つの遺伝子名を併記したが、これらは全く同一の遺伝子をあらわしている。名前の混乱があったが、ヒトの全遺伝子を明らかにする世界的な共同研究である Human Genome Organization (HUGO) のなかにある Genome Database (GDB) の遺伝子名命名組織である Nomenclature Committee において、GLC1A の正式名称として MYOC が採用された。

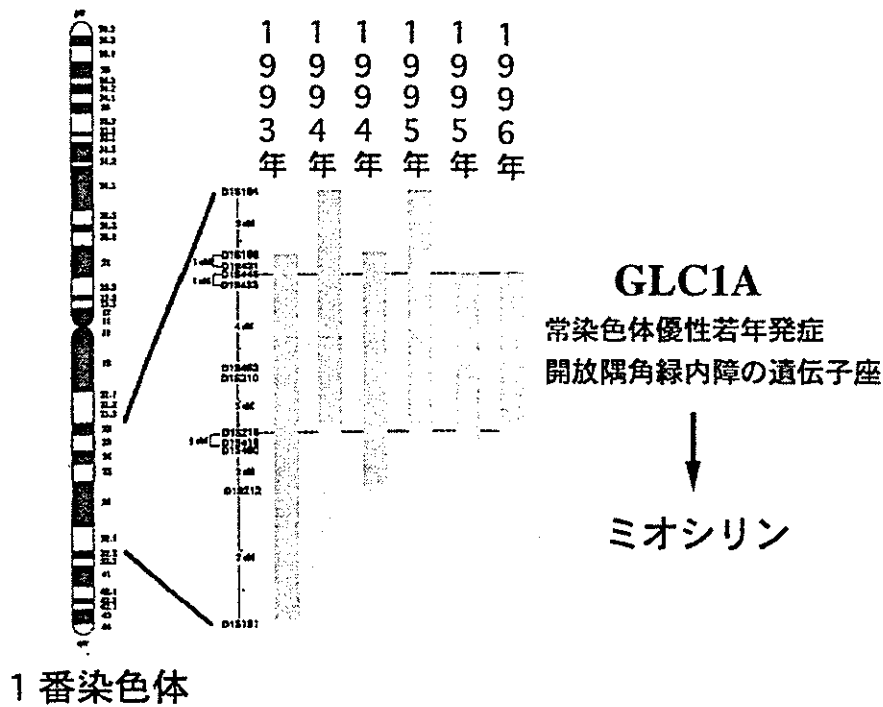


図2 1番染色体長腕にマッピングされた緑内障 (GLC1A, ミオシリン)

表2 緑内障遺伝子と染色体マッピング

遺伝子座	染色体部位	遺伝子	緑内障の型	遺伝形式	診断年齢(歳)
GLC1A	1q23-25	MYOC	JPOAG	常優	5~77
GLC1B	2cen-q13	不明	POAG	常優	>40
GLC1C	3q21-24	不明	POAG	常優	>40
GLC1D	8q23	不明	POAG	常優	
GLC1E	10p15-14	OPTN	NTG	常優	23~65
GLC1F	7q35-36	不明	POAG	常優	25~70
GLC3A	2p21	CYP1B1	PCG	常劣	<3
GLC3B	1p36	不明	PCG	常劣	<3

GLC1: 開放隅角緑内障, GLC2: 閉塞隅角緑内障, GLC3: 先天緑内障,
 JPOAG: 若年発症原発開放隅角緑内障, POAG: 原発開放隅角緑内障, NTG: 正常眼圧緑内障,
 PCG: 原発先天緑内障
 (Human Genome Organization/Genome Database Nomenclature Committee による GLC 分類)

4 原発性緑内障の疾患遺伝子は現在少なくとも八つ存在する

家族性の緑内障家系を元に連鎖解析を行った結果、現在、原発緑内障の原因となる疾患遺伝子が少なくとも八箇所の染色体上に存在することがわかっている（表2）。開放隅角緑内障はすべて常染色体優性遺伝で、そのうち、原因遺伝子が解明されたのは、ミオシリン遺伝子（MYOC）と optineurin 遺伝子（OPTN）⁵⁾、先天緑内障は常染色体劣性遺伝で、チトクローム P4501 B1 遺伝子（CYP1B1）⁶⁾ が同定された。

緑内障遺伝子座が明らかになれば、その位置のどこかに遺伝子が存在するため、ポジショナルクローニング法、または位置的候補遺伝子アプローチ法により遺伝子が同定される。しかし、これまでに明らかになった緑内障遺伝子は後者の方法である。

5 位置的候補遺伝子アプローチ法とは

位置的候補遺伝子アプローチ法のまず第一ステップは、大きな家系における連鎖解析により、その疾患（または遺伝子）がどの染色体のどの位置に存在するかを明らかにすることは前述した。次に、その領域に存在するいくつかの遺伝子のうち、緑内障に関連のありそうな遺伝子に注目する。緑内障患者においてその遺伝子内に変異があるか否かを検索し、疾患に特異的な変異があれば、その遺伝子が緑内障遺伝子となる。しかしながら、染色体上の狭い範囲にマッピングされないと、その領域には100個近い遺伝子が存在することになり、同定は困難である。

現在、ゲノムプロジェクトで当大学医学部の分子生物学教室は8番染色体の塩基配列を決定している。当大学が担当している領域内に、8番染色体に存在するGLC1Dが存在するため、現在、8番染色体にPOAG家系をマップした Sarfarazi のグループ⁷⁾と当大学医学部の分子生物学教室、眼科学教室とは共同研究を行っている。緑内障遺伝子がクローニングされるのは時間の問題であろうが、1cM以内に絞り込まれていないので、この領域のシーケンスにはあと2~3年、すなわち、GLC1Dの緑内障遺伝子が同定されるのは2004年ごろになろう。我々臨床医にとって重要なことは、8番染色体にマップされたPOAG家系を集めることである。

2003年以降は30億塩基のヒトゲノムの塩基配列が判明するので、新しい遺伝子をクローニングした場合、直ちに染色体上での正確な位置が判明し、その位置にマップされた疾患の候補遺伝子となるので、疾患遺伝子の同定はスピー

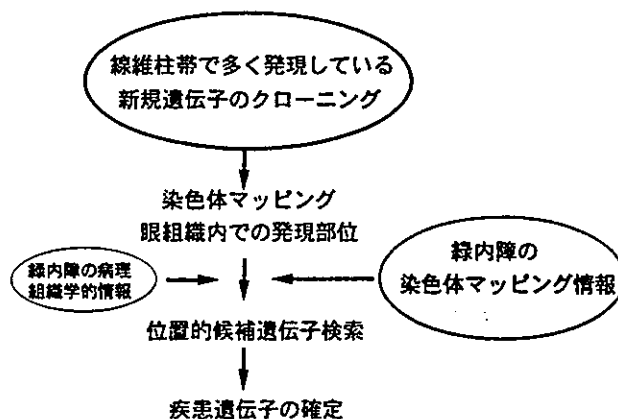


図3 緑内障遺伝子同定の戦略

ドアップされる。現在の技術では、よいアイデアがあれば、新しい疾患遺伝子をクローニングすることはそれほど困難ではないが、運もある。ミオシリンは、網脈絡膜変性疾患の疾患遺伝子を同定するために、網膜で特異的に発現している遺伝子をクローニングし、染色体上にマッピングし、更に候補遺伝子アプローチ法で遺伝子変異を発見するストラテジー⁸⁾でクローニングされた遺伝子であったが、結果的には緑内障遺伝子であった。

6 線維柱帯に優先的に発現している遺伝子の解明

位置的候補遺伝子アプローチ法を有効に活用するためには線維柱帯に優先的に発現している遺伝子をクローニングする方法がよい。すなわち、図3に示すように、1. 線維柱帯で特異的または優先的に発現している新規遺伝子をクローニング、2. 染色体マッピングにより遺伝子座の決定、そして、その座位がこれまでに表2に報告された遺伝子座と一致すれば、緑内障の候補遺伝子となるので、3. 遺伝子内に変異が存在するか否かスクリーニングする。このような方法論で、緑内障遺伝子が同定されていく。

7 薬物治療の時代がくるか？

緑内障遺伝子が解明されれば、次は緑内障発症の分子機構（眼圧上昇または視神経の脆弱性など）が明らかになるので、新たな緑内障治療薬の開発につながるようになる。いずれ、緑内障は薬物で治療（遺伝子治療も含め）ができる時代になることを期待したい。

文献

- 1) Sheffield VC, Stone EM et al : Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet* 4 : 47-50, 1993.
- 2) Stone EM, Fingert JH et al : Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 275 : 668-670, 1997.
- 3) Polansky JR, Fauss DJ et al : Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 211 : 126-139, 1997.
- 4) Kubota R, Noda S et al : A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor : Molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics* 41 : 360-369, 1997.
- 5) Rezaie T, Child A et al : Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 295 : 1077-1079, 2002.
- 6) Stoilov I, Akarsu AN et al : Identification of three different truncating mutations in cytochrome P450B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet* 6 : 641-647, 1997.
- 7) Trifan OC, Traboulsi EI et al : A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region. *Am J Ophthalmol* 126 : 17-28, 1998.
- 8) 真島行彦 : 遺伝性網膜脈絡膜疾患の分子遺伝学 - 疾患遺伝子同定の戦略 -. *日眼会誌* 103 : 165-177, 1999.

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

高橋 弘毅¹⁾²⁾, 大竹雄一郎¹⁾, 窪田 良¹⁾, 木村 至¹⁾
 宮田 博¹⁾, 宮田 和典³⁾, 谷野 富彦¹⁾, 真島 行彦¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室, ²⁾日本鋼管病院眼科, ³⁾宮田眼科病院

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 Asp 208 Glu 変異および Ile 360 Asn 変異を持つ緑内障の2家系を経験したので, その臨床表現型を報告する。

症例: Asp 208 Glu 変異の家系は, 発端者は31歳の男性で, 正常眼圧緑内障と診断された。同変異を持つ64歳の母親も正常眼圧緑内障と診断された。一方, この変異を持つ35歳の姉は緑内障性変化はなかった。正常人対照にも同変異が検出された。Ile 360 Asn 変異の家系は, 発端者は67歳の女性である。この家系では4例が変異を持ち, それぞれ開放隅角緑内障1例, 高眼圧症1例, 非緑内障2例と臨床表現型が異なっていた。同変異は正常人対照には検出されなかった。

結論: 正常眼圧緑内障にミオシリン変異がみられた

ことから, ミオシリン異常は隅角での房水流出抵抗の上昇の他に, 視神経の脆弱性など緑内障の発症に複雑に関与している可能性が推定されたが, 一方多型の可能性もあり, 今後症例を増やして緑内障との関連を検討する必要がある。Ile 360 Asn 変異は開放隅角緑内障の病因と考えられるが, 発症年齢が遅く, また, 同一家系内で変異を持っていても緑内障を発症していない例があり, 今後, ミオシリン遺伝子変異の他に発症に影響する危険因子を検討する必要があると思われる。(日眼会誌 106: 201-207, 2002)

キーワード: ミオシリン, 変異, GLC 1 A, 原発開放隅角緑内障, 正常眼圧緑内障

Two Families with Primary Open-angle Glaucoma Associated with Myocilin gene Mutations

Hiroki Takahashi¹⁾²⁾, Yuichirou Ohtake¹⁾, Ryo Kubota¹⁾, Itaru Kimura¹⁾, Hiroshi Miyata¹⁾, Kazunori Miyata³⁾, Tomihiko Tanino¹⁾ and Yukihiko Mashima¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Nippon Kokan Hospital

³⁾Miyata Eye Hospital

Abstract

Background: Myocilin is a gene that causes primary open-angle glaucoma (POAG). We found a family with normal tension glaucoma (NTG) whose members had an Asp 208 Glu mutation, and a family with POAG whose members had an Ile 360 Asn mutation in myocilin.

Case: In the family with the Asp 208 Glu mutation, the proband, a 31-year-old male, was diagnosed as having NTG. His mother had the same mutation and was also diagnosed as having NTG, but a sister with the same mutation showed no glaucomatous changes. We also found this mutation in normal controls. In the family with the Ile 360 Asn mutation, the proband, a 67-year-old female, was diagnosed as having POAG. Four members of this family showed different phenotypes including POAG, ocular hypertension, and normal. We found

no cases with the same mutation in the controls.

Conclusion: Since the Asp 208 Glu mutation was found in NTG, the pathogenesis of glaucoma with myocilin mutation might be more complex and it may be related to weakness of the optic nerve head. On the other hand, the mutation may be a polymorphism. The Ile 360 Asn mutation was considered to be disease-causing. However, both late-onset glaucoma cases and non-glaucomatous cases were observed in this family. The implications of the mutation and other risk factors remain to be discussed.

(J Jpn Ophthalmol Soc 106: 201-207, 2002)

Key words: Myocilin, mutation, GLC 1 A, Primary open-angle glaucoma, Normal tension glaucoma

別刷請求先: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 高橋 弘毅

(平成13年7月18日受付, 平成13年10月24日改訂受理)

Reprint requests: Hiroki Takahashi, M. D., PhD. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

(Received July 18, 2001 and accepted in revised form October 24, 2001)

I 緒 言

若年発症の原発開放隅角緑内障家系の連鎖解析により、その疾患遺伝子が 1q 21~q31 (遺伝子座 GLC1A) に存在することが 1993 年に決定され¹⁾、この領域に存在する候補遺伝子の解析により、1997 年に trabecular meshwork induced glucocorticoid response (TIGR) 遺伝子が原発開放隅角緑内障の疾患遺伝子であることが明らかとなった²⁾。一方、同時期に我々はミオシンとオルファクトメジンにホモロジーのある細胞骨格系の蛋白質として新規蛋白質のミオシリンを報告³⁾したが、その後、ミオシリが TIGR と同一の蛋白質であることが判明した⁴⁾。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明らかになった初めての蛋白質であり、これまでにミオシリン遺伝子変異を有する原発開放隅角緑内障の症例が多数報告^{2)5)~15)}されている。

ミオシリンの遺伝子構造、組織発現、細胞内蛋白質局在などの解析が進められているが、未だにその機能、さらには、眼圧上昇に関与する機序は明らかになっていない。ミオシリン変異を有する緑内障患者の中には、正常眼圧緑内障も報告⁹⁾¹²⁾されており、また、同一家系内に遺伝子変異を有するにもかかわらず緑内障を発症しない症例も報告⁷⁾されている。

今回、我々は原発開放隅角緑内障患者においてミオシリン遺伝子変異を検索し¹²⁾、新たな変異を有する 2 家系を見出したので、その臨床所見を報告する。

II 対象と方法

慶應義塾大学病院眼科の緑内障外来に通院加療中の開放隅角緑内障患者 102 家系について、大学の倫理委員会での承認、本人からの書面による遺伝子解析の同意を得た上で、末梢血を採取し DNA を抽出した。ミオシリン遺伝子解析用の特異的プライマーを使用して¹²⁾、polymerase chain reaction (PCR) 法で 9 か所の遺伝子断片を増幅した。得られた PCR 産物を single strand conformation polymorphism (SSCP) 法で解析し、移動度に差がみられた症例について、そのすべての PCR 産物をダイレクトシーケンス法で塩基配列を決定した。変異を持った家系については、同意と協力が得られた家族に対し遺伝子検査と緑内障諸検査を施行した。検査項目は屈折、視力、細隙灯顕微鏡、眼圧、隅角、眼底、Goldmann 動的視野および Humphrey 静的視野 (C 30-2)、頭部コンピュータ断層撮影 (computed tomography: 以下、CT) または核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: 以下、MRI) である。

III 結 果

1. 家系 1 (Asp 208 Glu 変異)

発端者 (II-2) のミオシリン遺伝子を検索したところ、

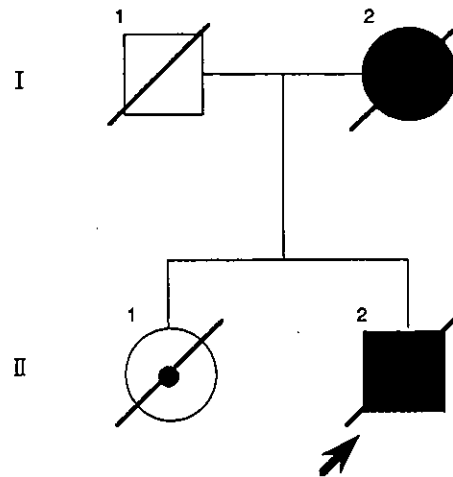


図 1 家系 1. ミオシリン遺伝子の Asp 208 Glu 変異を有する家系。

発端者 (症例 II-2, 矢印) のミオシリン遺伝子変異を検索したところ、一方の allele でコドン 208 のアスパラギン酸からグルタミン酸への変異があったが、他の allele は正常であった。母 (症例 I-2)、姉 (症例 II-1) にも全く同様の変異があった。黒色は正常眼圧緑内障患者を示す。

コドン 208 の GAC が GAG に変化し、アミノ酸はアスパラギン酸からグルタミン酸へ変化していた。承諾が得られた家族に遺伝子検査を行ったところ、母 (I-2) と姉 (II-1) にも同様の変異が確認されたが、父 (I-1) にはなかった (図 1)。

症例 II-2 (発端者): 31 歳, 男性。

主 訴: 両眼霧視。

現病歴: 29 歳頃から霧視を自覚し、症状がくり返し出現したため近医を受診した。視野検査で異常を指摘され、精査目的のため当科を受診した。

初診時所見: 視力は右眼 0.04 (1.2 × -6.00 D ⊙ cyl - 0.50 D Ax 175°), 左眼 0.04 (1.2 × -5.75 D ⊙ cyl - 1.25 D Ax 175°) で、眼圧は右眼 16 mmHg, 左眼 14 mmHg であった。前眼部、中間透光体には異常所見はなく、眼底検査では視神経は緑内障性乳頭陥凹を示し、C/D 比は右眼 0.8, 左眼 0.8 で上方の乳頭辺縁部は非薄化していた (図 2)。隅角は Shaffer IV 度で形成異常はなかった。Goldmann 視野検査において、右眼に鼻側階段と弓状暗点、左眼に輪状の視野欠損が検出され、視神経乳頭所見に一致した緑内障性変化と考えられた。Humphrey 視野検査で右眼は Aulhorn-Greve's Stage 3, 左眼は Aulhorn-Greve's Stage 5 相当の緑内障性変化があった。右眼の平均偏差 (mean deviation: 以下, MD) は -9.69 dB, 修正パターン偏差 (corrected pattern standard deviation: 以下, CPSD) は 10.08 dB で、左眼の MD は -14.29 dB, CPSD は 13.78 dB であった (図 3 A)。

経過・治療: 入院の上、眼圧の日内変動を測定した。6 時から深夜 0 時の間の 3 時間ごとに Goldmann 圧平眼圧

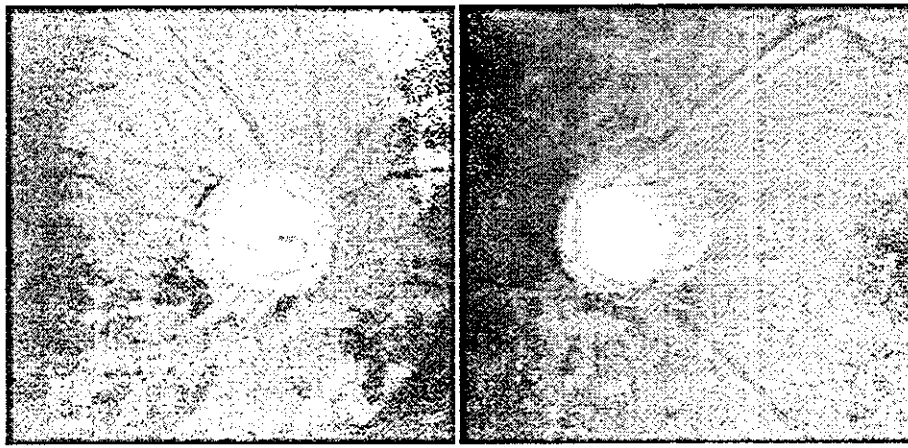


図 2 家系 1 の発端者 (II-2) の視神経乳頭写真。
C/D 比は右眼 0.8, 左眼 0.8 で上方の乳頭辺縁部の非薄化があり, 緑内障性視神経乳頭陥凹を呈していた。

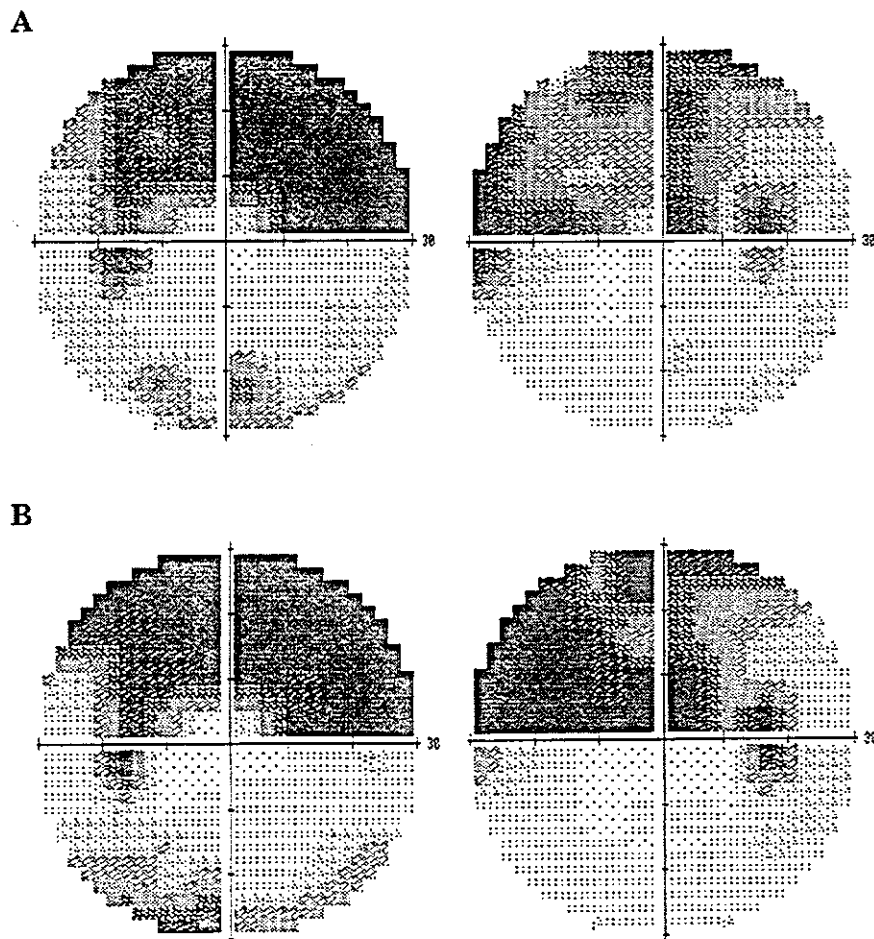


図 3 家系 1 の発端者 (II-2) の Humphrey 視野検査結果。
A : 初診時 右眼 mean deviation (MD) -9.69 dB, corrected pattern standard deviation (CPSD) 10.08 dB, 左眼 MD -14.29 dB, CPSD 13.78 dB. B : 初診から 2 年 6 か月後 右眼 MD -11.94 dB, CPSD 15.10 dB. 左眼 MD -14.10 dB, CPSD 14.54 dB.

計により測定したところ, 両眼の値とも 11~16 mmHg であり, また, 頭部 MRI 検査において頭蓋内, 副鼻腔疾患などの疾患はみられず, 大量出血や外傷などの既往もないことから, 正常眼圧緑内障と診断した。2% 塩酸

カルテオロール点眼 (1 日 2 回) を使用して眼圧は 14~18 mmHg 前後で経過していたが, 緑内障性視野変化が徐々に増悪した。右眼の MD は -11.94 dB, CPSD は 15.10 dB で, 左眼の MD は -14.00 dB, CPSD は 14.54

dBであった(図3B)。イソプロピルウノプロストン点眼(1日2回)を追加し、30か月後の現在、眼圧は両眼とも11~14 mmHg前後で経過観察中である。

症例I-1(父):65歳。長男(発端者)が緑内障と診断されたため、検査のため宮田眼科病院を受診した。眼圧は両眼とも8~12 mmHgであり、緑内障性乳頭陥凹および視野異常はなかった。

症例I-2(母):64歳。長男(発端者)が緑内障と診断されたため、精査目的で宮田眼科病院を受診した。左眼に緑内障性視神経乳頭陥凹がみられ、Humphrey視野およびGoldmann視野検査で上方の弓状暗点が検出され(Aulhorn-Greave's Stage 2)、視神経乳頭所見に一致した緑内障性変化と考えられた。右眼は緑内障性変化はなかった。眼圧の日内変動を測定したところ、9~17時の間の2時間ごとのGoldmann圧平眼圧計による値は、右眼は14~18 mmHg、左眼は13~18 mmHgであり、頭部CT検査において異常所見はなかった。以上から正常眼圧緑内障と診断し、現在、宮田眼科病院で経過観察中である。

症例II-1(姉):35歳。兄(発端者)が緑内障と診断されたため、精査目的で宮田眼科病院を受診した。眼圧は両眼とも10~12 mmHgであり、緑内障性乳頭陥凹および視野異常はなかった。

2. 家系2(Ile 360 Asn 変異)

発端者(II-1)のミオシリン遺伝子を検索したところ、コドン360のATCがAACに変化し、アミノ酸はイソロイシンからアスパラギンへ変化していた。承諾が得られた家族に遺伝子検査を行ったところ、妹(II-2)および娘2人(III-1, III-2)にも同様の変異が確認された(図4)。

症例II-1(発端者):67歳、女性。

主訴:両眼の視野狭窄。

現病歴:59歳から近医で原発開放隅角緑内障と診断され、0.5%マレイン酸チモロール点眼による治療を受けていたが、最近眼圧のコントロールが不良となり、当科を紹介された。

初診時所見:視力は右眼0.6p(1.0×-1.25 D⊙cyl-1.50 D Ax 80°)、左眼0.4p(0.9×-1.75 D⊙cyl-0.75 D Ax 70°)で、眼圧は0.5%マレイン酸チモロール点眼下で右眼19 mmHg、左眼20 mmHgであった。前医での最高眼圧は、両眼とも22 mmHgであった。視神経は緑内障性乳頭陥凹を示し、C/D比は両眼とも0.9で、乳頭辺縁部の菲薄化と乳頭縁での血管の鋭角的屈曲を伴っていた(図5A)。前眼部、中間透光体には異常所見はなく、隅角はShaffer IV度で色素沈着は軽度であり、形成異常はなかった。Goldmann視野において、右眼に弓状暗点が、左眼に輪状の視野欠損が検出され、視神経乳頭所見に一致した緑内障性変化と考えられた。Humphrey視野において、右眼はAulhorn-Greave's Stage 2、左眼はAulhorn-Greave's Stage 4相当の緑内障性変化が

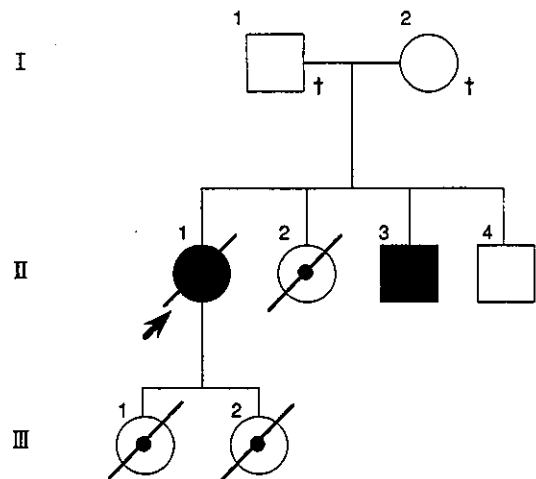


図4 家系2. ミオシリン遺伝子のIle 360 Asn 変異を有する家系。

発端者(症例II-1, 矢印)のミオシリン遺伝子変異を検索したところ、一方のalleleでコドン360のイソロイシンからアスパラギンへの変異があったが、他のalleleは正常であった。同じ変異が妹(症例II-2)、娘2人(症例III-1, III-2)にもみられた。症例4は開放隅角緑内障、症例5は高眼圧症があった。症例II-3は緑内障の診断で他医院で加療中であるが、遠方のため検査の協力を得ることができなかった。+印は死亡。

あった(図6)。右眼のMDは-2.85 dB、CPSDは2.23 dBで、左眼のMDは-10.66 dB、CPSDは8.66 dBであった。

経過・治療:0.5%マレイン酸チモロール(1日2回)とラタノプロスト点眼(1日1回)により治療中であるが、現在まで眼圧は両眼とも14~16 mmHg前後で推移し、36か月間の経過観察で明らかな視野欠損に悪化はない(右眼のMDは-2.54 dB、CPSDは2.72 dB、左眼のMDは-10.57 dB、CPSDは11.26 dB)。

症例II-2(妹):61歳、女性。

主訴:緑内障精査希望。

現病歴:57歳の時、近医で高眼圧症と診断され、0.5%マレイン酸チモロール点眼(1日2回)を処方されていた。眼圧は両眼とも18 mmHg前後で経過していたが、姉が緑内障であることから精査目的で当科を受診した。

初診時所見:視力は右眼0.04(1.0×-7.00 D⊙cyl-2.00 D Ax 170°)、左眼0.06(1.0×-7.00 D⊙cyl-2.00 D Ax 180°)で、眼圧は右眼20 mmHg、左眼19 mmHgであった。視神経乳頭は陥凹していたが(C/D比は右眼0.7、左眼0.5)、辺縁は保たれており、近視性変化もみられた(図5B)。前眼部、中間透光体には異常所見はなく、隅角はShaffer IV度で異常所見はなかった。Goldmann視野およびHumphrey視野に異常は検出されなかった。

経過・治療:0.5%マレイン酸チモロール点眼を中止したが、眼圧は両眼とも16~21 mmHgを変動しており、24か月の経過観察後も視神経乳頭所見や視野検査

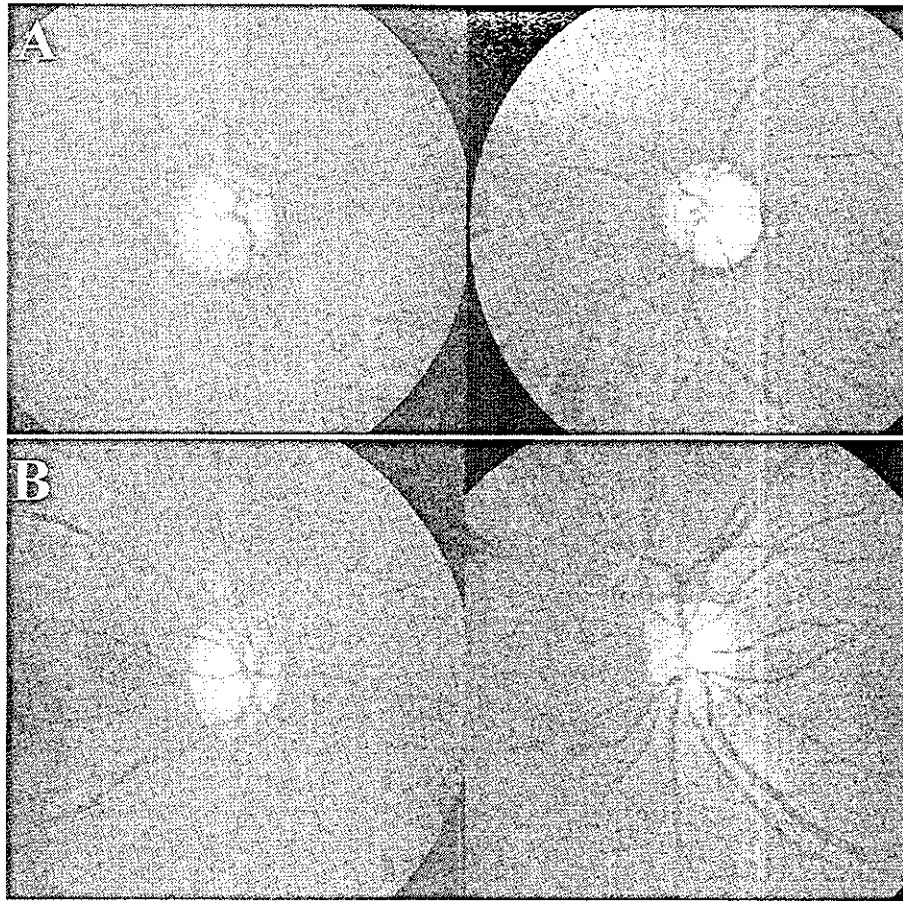


図 5 家系 2 の視神経乳頭写真。
A：発端者 (II-1)，B：発端者の妹 (II-2)

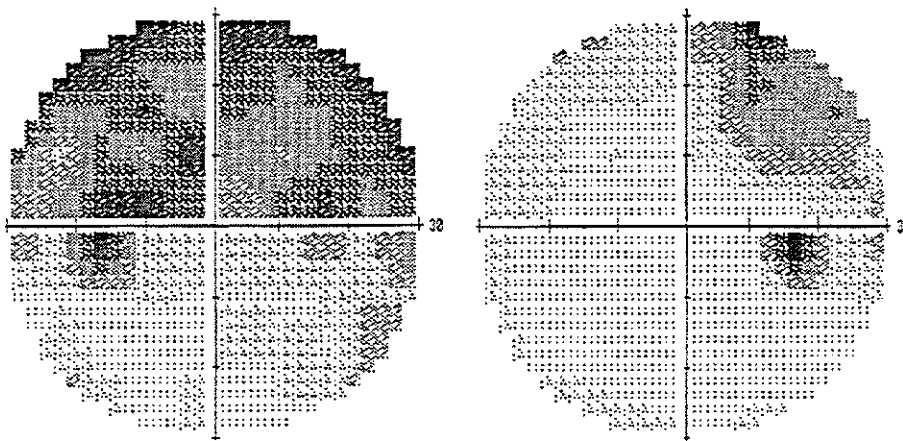


図 6 家系 2 の発端者 (症例 II-1) の Humphrey 視野検査結果。

において緑内障性変化はない。

症例 III-1 (発端者の長女) および III-2 (発端者の次女) :
42 歳および 34 歳。

同様の遺伝子変異を有するが、現在のところ眼圧は 15 mmHg 前後であり、緑内障性変化はない。発端者の弟 (II-3) は他院で緑内障と診断され緑内障手術を施行されたとのことであるが、遠方のため検査の協力を得ることができず、詳細は不明である。

IV 考 按

ミオシリンが若年性の原発開放隅角緑内障の疾患遺伝子であることが明らかになって以来、これまでに世界中で 50 か所以上のアミノ酸の置換を伴うミオシリン遺伝子変異が報告^{2)5)~15)}されている。日本人については、これまでに Arg 46 Stop, Arg 158 Gln, Thr 353 Ile, Ala 363 Thr, Gly 367 Arg, Pro 370 Leu, Ile 465 Met, T-