

Figure 3 A) Goldman perimetry and multifocal electroretinogram (ERG) of case 1. B) Multifocal ERG of cases 2, 3, and 4. Goldman perimetry revealed relative central scotoma of 5° in both eyes. The amplitudes of the multifocal ERGs are reduced in the central area in all cases.

Discussion

A delayed N2 latency of the pVEPs is not a specific sign of optic neuropathy because it is also found in eyes with retinal diseases.⁶⁻¹⁰ Thus for delayed N2 latencies, the differential diagnosis is between optic nerve disease and macular disease. There are a number of studies that have examined how macular diseases affect the pVEPs.⁶⁻¹⁷ However, the results are not all in agreement. In general, the pVEPs are attenuated and the latencies are delayed in several macular diseases such as age-related macular degeneration,^{6,10,14,16,17} macular hole,^{6,12,13}

central serous chorioretinopathy,^{6,10,11,15,18} branch retinal vein occlusions,¹⁰ and macular dystrophies.^{6,8,19}

Our findings showed that the pVEPs were decreased in three of the four cases, and the latencies were delayed in all four cases. We would have predicted that the responses would be more altered at more advanced stages of the disease.^{14,16} However, Bass et al⁶ showed a significant delay in the latency even in eyes with relative good visual acuity of 0.4 or better. Our case 4 had a visual acuity of 20/30 in the right eye, but the pVEPs were delayed even with the larger check size

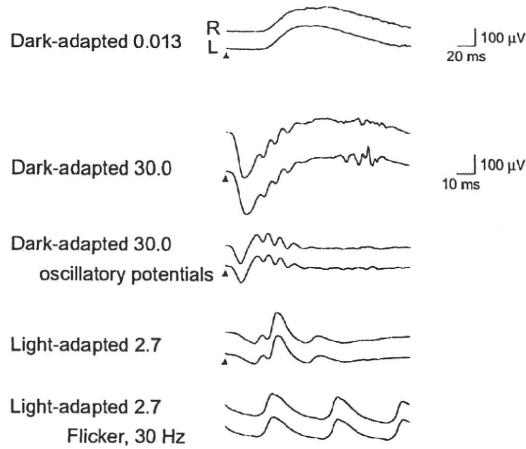


Figure 4 Full-field electroretinogram (ERG) recorded following ISCEV standard protocol. The stimuli are indicated by the arrowheads. Scotopic, bright-flash, photopic, and 30-Hz flicker full-field ERGs are normal

stimulation. The delayed latency and reduced amplitude suggest a major contribution of the central cone pathway to the pVEPs.

A relative delay in the N1 latency was observed in all eyes, while the P2 amplitude was within normal range in both eyes in one case (case 2). Okuno et al⁵ reported that one of three affected family members with OMD had a delayed P-100 implicit time, whereas two other patients, who were daughters of the first patient, had normal implicit times. Thus, younger OMD patient may have a relatively intact visual pathway function. Okuno et al used a 1° checkerboard pattern, and

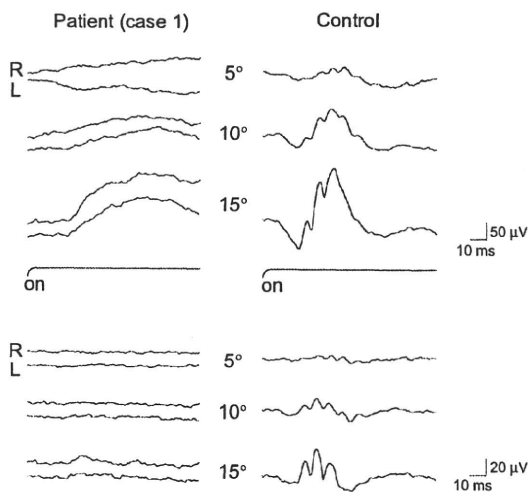


Figure 5 Focal macular electroretinogram (ERG) (above) and oscillatory potentials (below) recorded from case 1 (left) and normal subject (right). The focal macular ERGs from the patient are clearly smaller than the responses from the normal eye. These ERGs were elicited by 5°, 10°, and 15° stimuli centered on the fovea. The black bars show the stimulus duration (100 ms). Abbreviations: R, right eye; L, left eye.

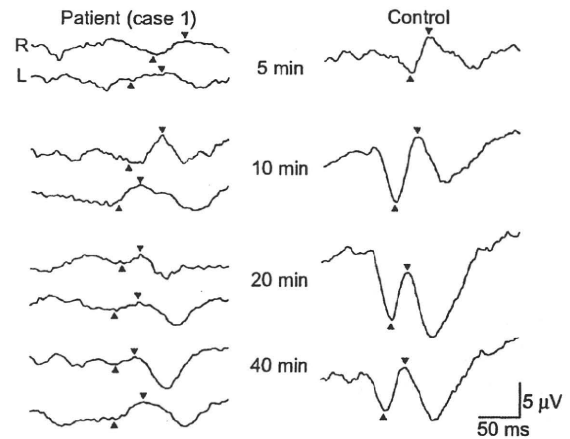


Figure 6 pVEPs of case 1 (left) and normal subject (right) elicited by checkerboard stimulus. The N1 latency is delayed and the P2 amplitude is reduced in all the responses elicited by each checkerboard stimuli. The visual angles of the stimuli are shown in the middle. Up arrowheads show N-75 and down arrowheads show P-100. Abbreviations: R, right eye; L, left eye.

we routinely use four stimulus check sizes in the recording of the pVEPs. Thus, the stimulus protocol and laboratory settings might be the cause of the discrepancy between their results and our results. Unfortunately, they did not report the amplitude of any component of the pVEP.

Several investigators^{7,9,10} have reported that retinal diseases may cause an increase in the pVEP latency, and the increase was significantly less for eyes with macular diseases than that in eyes with optic neuropathy. Shimada et al¹⁰ concluded that the pVEPs appear to be more sensitive for optic nerve diseases than for macular diseases in patients with similar visual acuities.

From another point of view, one may ask what is the possibility of the concurrent impairment of optic nerve only from reduced responses in pVEP and focal macular ERG. We believe that such possibility is low in OMD because recently identified responsible gene *RP11* suggests that the pathologic site is retina. However, further investigation to compare ERG/pVEP signal ratio in such patients and in patients affected solely by macular degeneration matched for age and visual acuity is waited.

Optical coherence tomography (OCT) examination of the fovea of eyes with OMD showed that the fovea was significantly thinner.^{4,20} Recent study in OCT of OMD patients²¹⁻²³ demonstrated a defect of the inner segment–outer segment junction of the photoreceptors and of the Verhoeff membrane (cone outer segment tips). However, degrees of abnormality in the photoreceptor layer varied among patients and some OMD patients show normal OCT, which means OCT findings are not enough to make definitive diagnosis.

There are some limitations in this study. The number of cases was limited and this was a retrospective study without proper controls. In addition, from retrospective nature, pVEP recordings did not accord with ISCEV standards: different electrode position, relative small size, and low-contrast stimuli. Further investigations, using proper stimulus according to updated ISCEV standards, are needed to determine whether we can differentiate OMD from optic neuritis using pVEP.

In conclusion, we showed reduced amplitudes and longer latencies of the pVEPs in eyes with OMD. It would be helpful to find additional parameters in the differential diagnosis of OMD from optic neuritis in addition to focal macular ERG, which so far is the only diagnostic test to differentiate OMD from amblyopia, optic nerve disease, and nonorganic disorders.

Acknowledgments

This study was partly supported by 1) Research Grants on Sensory and Communicative Disorders from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan and from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan and 2) SENTAN, JST, Japan.

Disclosure

The authors declare no conflict of interest in this work.

References

- Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N, et al. Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(5):644–653.
- Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kawase Y. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol*. 1989; 108(3):292–299.
- Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, et al. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2010; 87(3):424–429.
- Miyake Y. *Electrodiagnosis of Retinal Disease*. Tokyo, Japan: Springer-Verlag; 2006.
- Okuno T, Oku H, Kondo M, et al. Abnormalities of visual-evoked potentials and pupillary light reflexes in a family with autosomal dominant occult macular dystrophy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007; 35(8):781–783.
- Bass SJ, Sherman J, Bodis-Wollner I, Nath S. Visual evoked potentials in macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(8):1071–1074.
- Fujimoto N, Adachi-Usami E, Murayama K. Delayed pattern VECPL latency in optic nerve diseases and central serous retinopathy. *Folia Ophthalmologica Japonica*. 1991;42:1445–1448.
- Lennerstrand G. Delayed visual evoked cortical potentials in retinal disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982;60(4):497–504.
- Negishi C, Takasoh M, Fujimoto N, Tsuyama Y, Adachi-Usami E. Visual evoked potentials in relation to visual acuity in macular disease. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(3):271–276.
- Shimada Y, Adachi-Usami E, Murayama K. How are macular changes reflected in pattern visually evoked cortical potentials? *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(3):277–280.
- Folk JC, Thompson HS, Han DP, Brown CK. Visual function abnormalities in central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102(9):1299–1302.
- Johnson LN, Yee RD, Hepler RS, Martin DA. Alteration of the visual evoked potential by macular holes: comparison with optic neuritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(2):123–128.
- Kato M, Nakagami T, Watanabe I. Visual evoked potentials in macular hole. *Doc Ophthalmol*. 1991;76(4):341–349.
- Marcus M, Merin S, Wolf M, Feinsod M. Electrophysiologic tests in assessment of senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol*. 1983; 15(3):235–238.
- Sherman J, Bass SJ, Noble KG, Nath S, Sutija V. Visual evoked potential (VEP) delays in central serous choroidopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(2):214–221.
- Sokol S. An electrodiagnostic index of macular degeneration. Use of a checkerboard pattern stimulus. *Arch Ophthalmol*. 1972;88(6): 619–624.
- Walter P, Konigsfeld P, Soudavar F, Brunner R. Unusual visual evoked potentials in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2000;214(5):312–319.
- Han DP, Thompson HS, Folk JC. Differentiation between recently resolved optic neuritis and central serous retinopathy. Use of tests of visual function. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(3):394–396.
- Wajima R, Katsumi O, Mehta MC, Itabashi R, Hirose T. Pattern-reversal visual-evoked response in bull's eye maculopathy associated with Stargardt's disease. *Ophthalmic Res*. 1995;27(4):234–242.
- Kondo M, Ito Y, Ueno S, Piao CH, Terasaki H, Miyake Y. Foveal thickness in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5): 725–728.
- Brockhurst RJ, Sandberg MA. Optical coherence tomography findings in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3): 516–518.
- Koizumi H, Maguire JJ, Spaide RF. Spectral domain optical coherence tomographic findings of occult macular dystrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(2):174–176.
- Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3673–3679.

Clinical Ophthalmology

Publish your work in this journal

Clinical Ophthalmology is an international, peer-reviewed journal covering all subspecialties within ophthalmology. Key topics include: Optometry; Visual science; Pharmacology and drug therapy in eye diseases; Basic Sciences; Primary and Secondary eye care; Patient Safety and Quality of Care Improvements. This journal is indexed on

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-ophthalmology-journal>

Dove

PubMed Central and CAS, and is the official journal of The Society of Clinical Ophthalmology (SCO). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.


 綜説

黄斑ジストロフィの遺伝子異常

— Genotype-phenotype correlation in macular dystrophy —

藤波 芳^{*,**} 角田和 繁^{*}

はじめに

黄斑ジストロフィは両眼性、進行性の機能障害を網膜黄斑部にきたす疾患の総称であり、多くのものが遺伝性と考えられている。さまざまな臨床所見を呈するため、臨床診断にあたっては検眼鏡的所見、蛍光眼底造影所見 (fluorescein angiography : FA), 眼底自発蛍光所見 (fundus autofluorescence : FAF), 電気生理学的検査を含む機能検査を包括的に行う必要がある^{1)~3)}。遺伝形式も多彩であり、常染色体優性 (autosomal dominant : AD), 常染色体劣性 (autosomal recessive : AR), X 染色体劣性 (X-linked recessive : XR), ミトコンドリア遺伝のものがあ^{4)~6)}。

近年、臨床症例の集積と分子遺伝生物学の発展により、いくつかの疾患については原因遺伝子が特定されるとともに病態生理が明らかになってきており、臨床像の理解に有用である (表 1)。本邦においても網膜機能解析による臨

床診断技術²⁾⁷⁾と遺伝性網膜疾患に関する分子生物学的解析⁵⁾⁸⁾⁹⁾の発展は目覚ましい。たとえば三宅により見出されたオカルト黄斑ジストロフィ (三宅病, occult macular dystrophy, OMD)¹⁰⁾については、2010年に東京医療センター感覚器センターを中心とした研究チームによって原因遺伝子が特定された¹¹⁾。この疾患は三宅による黄斑部局所網膜電図の開発からそれによる疾患概念の確立、そして原因遺伝子の同定までをすべて国内で完結させた疾患であり、特筆に値する。

最近の複雑多様化した遺伝子診断の結果、従来の表現型のみでの診断カテゴリーと遺伝子診断によるカテゴリーが食い違うことが問題となっている。たとえば ABCA4 のように、常染色体劣性黄斑ジストロフィ (autosomal recessive macular dystrophy : ARMD), 常染色体劣性錐体杆体ジストロフィ (autosomal recessive cone rod dystrophy : ARCORD), 加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration : AMD) などさまざまな表現型を呈する遺伝子異常がある場合には臨床診断と遺伝子診断が 1 対 1 にはなり得ない。この問題を解決するためには、臨床症状と遺伝子異常 (異常の部位, タイプ) との関係の再確立, すなわち genotype-phenotype correlation の再構築をして, それぞれの病態に合わせた疾患概念を整理する必要

* Kaoru FUJINAMI, Kazushige TSUNODA 東京医療センター・臨床研究センター (感覚器センター) 視覚生理研究室 (東京都目黒区)

** Kaoru FUJINAMI モアフィールド眼科病院・ロンドン大学 網膜遺伝性疾患部門

Key words : 黄斑ジストロフィ, 遺伝性網膜疾患, 網膜電図, macular dystrophy, hereditary retinal disease, electroretinogram (ERG)

表1 黄斑ジストロフィの臨床的特徴(*を付けた疾患は本文にて解説)

臨床診断	遺伝形式	主な原因遺伝子	臨床像の特徴
*オカルト黄斑ジストロフィ (三宅病)	AD	RP1L1	緩徐進行性, 眼底・蛍光眼底造影検査正常。全視野刺激ERG正常, 黄斑部局所ERGで異常。OCTで網膜外層の障害。
常染色体優性黄斑 ジストロフィ (パターンジストロフィ)	AD	PRPH2	20代から30代の発症, 眼底所見, 電気生理学的所見を含めて多様な臨床像を呈する。
*常染色体優性錐体杆体 ジストロフィ	AD	GUGY2D	10代から20代の発症, 強度近視, 30 HzフリッカーERGで潜時遅延。
		CRX	重症度, 進行はさまざま。錐体・杆体細胞ともに障害され, 病変は網膜全体に広がる。
		RIM1	20代から50代の発症, 黄斑部に軽度RPEを呈するものからRPE萎縮・色素沈着を呈するものまでさまざま。黄斑部RPE萎縮, 標的黃斑症やfleck, 周辺部色素沈着を呈するものなどさまざま。視力良好, 全視野刺激ERG, パターンERGが正常な症例もある。
		PROM1	30代から50代の発症, 錐体優位の機能障害(杆体細胞機能が正常であることが多い)。
*常染色体優性錐体ジストロフィ	AD	GUCA1A	30代から50代の発症, 錐体優位の機能障害(杆体細胞機能が正常であることが多い)。
*卵黄様黄斑ジストロフィ (Best病)	AD	BEST1	EOGでlight peak responseの顕著減弱, 卵黄様物質(リポフスチン)の沈着, 萎縮所見。
常染色体優性網脈絡膜硝子体症	AD	BEST1	EOGでlight peak responseの顕著減弱, 小角膜, 小眼球, 網膜周辺部の円周性色素沈着帯。
Sorsby 眼底ジストロフィ	AD	TIMP3	20代から60代の発症, 両眼性の黄斑部に脈絡膜新生血管による出血, RPE萎縮。
Stargardt 様黄斑ジストロフィ	AD	ELOVL4	20代から30代の発症, 黄斑部RPE萎縮, fleck, Stargardt病に類似した所見。
North Carolina 黄斑 ジストロフィ	AD	NCDRI locus (遺伝子未確定)	黄斑ドルーゼン, RPE断裂, 円盤状癥痕, 黄斑部ぶどう腫。
*Stargardt病 / 黄色斑眼底	AR	ABCA4	10代から30代の発症, 黄斑部RPE萎縮, 標的黃斑症, fleck, dark choroid, 周辺部にRPE萎縮, 色素沈着を呈するものもある。
*常染色体劣性ベストロフィン症	AR	BEST1	EOGでlight peak responseの顕著減弱, 黄斑部を中心とした単発もしくは多発性の網膜下液, 網膜下沈着物。びまん性に広がるRPEの異常自発蛍光所見。
*常染色体劣性錐体杆体 ジストロフィ	AR	RPGRIP	10代発症, 錐体・杆体細胞ともに重度に障害される。
杆体ERG増強を伴う錐体 ジストロフィ	AR	KCNV2	眼底所見は正常のものから標的黃斑症を呈するものまでさまざま。最大応答ERGでb波振幅の増強。
錐体機能不全を伴う白点状眼底	AR	RDH5	白点状眼底, 杆体系ERGの消失, 陰性型ERGの所見に加えて錐体系ERGの減弱所見を呈するものもある。
*X染色体性若年網膜分離症	XR	RS1	学童期に発症, 眼底所見は多彩であるが, ほとんどの症例が中心窩網膜分離所見を有する。最大応答ERGで陰性型, 30HzフリッカーERGで潜時遅延。
*X染色体劣性錐体杆体 ジストロフィ	XR	RPGR	10代から40代で発症し, 高度近視を伴う。錐体・杆体細胞ともに障害され, 病変は網膜全体に広がる。
ミトコンドリアパターン ジストロフィ		ミトコンドリア	MIDDのほとんどの患者に合併する。黄斑周辺の軽度色素沈着を伴うRPE萎縮病変が特徴で, 進行期には中心窩が障害されることもある。

AD: 常染色体優性, AR: 常染色体劣性, XR: X染色体劣性, ERG: 網膜電図, OCT: 光干渉断層計, RPE: 網膜色素上皮, EOG: 眼電図, MIDD: mitochondrial inherited diabetes and deafness

がある。

本稿の目的は、近未来に迫った遺伝子治療導入の準備段階として、黄斑ジストロフィの中でも疾患概念が定まっているオカルト黄斑ジストロフィ(三宅病), Stargardt病(Stargardt disease: STGD), 錐体杆体ジストロフィ(cone rod dystrophy: CORD), 卵黄状黄斑ジストロフィ(vitelliform macular dystrophy: VMD), X染色体性若年網膜分離症(X-linked retinoschisis: XLRS)を中心に genotype-phenotype correlation に焦点を当てながら、臨床的・分子遺伝生物学的特徴を述べていくことである。

1. 原因遺伝子

遺伝性網膜疾患の情報サイト RetNet™ (<http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>)によると、2010年10月現在、遺伝性網膜疾患の原因遺伝子として同定されている遺伝子数は167、遺伝子座のみ特定されているものを合わせると208にのぼる。その中で黄斑ジストロフィの原因となる主な遺伝子、遺伝子座を表2に示した。表1と合わせてみると、先述のとおり臨床診断と原因遺伝子が1対1対応ではないことがわかる。遺伝子異常により引き起こされる異常蛋白質の局在や機能はさまざまである⁶⁾。PRPH2, PROM1などの視細胞外節構造に関与するもの、GUCY2D, GUCA1Aなどの光シグナル伝達カスケード(phototransduction)に関与するもの、RPGR, RPGRIPのように視細胞結合線毛(cilium)における細胞内蛋白輸送にかかわるもの、RIM1, KCNV2などの視細胞内節シナプスにおける神経伝達異常をきたすもの、ABCA4, RDH5などのvisual cycleに関与するもの、CRXのように視細胞の分化・発生に関与するもの、その他の機構を有するものに大別される(図1)。

II. 代表的黄斑ジストロフィの臨床的・分子遺伝生物学的特徴

ここでは、オカルト黄斑ジストロフィ(三宅病), Stargardt病, 錐体杆体ジストロフィ, 卵黄状黄斑変性症, X染色体性若年網膜分離症の5疾患について解説する。

① オカルト黄斑ジストロフィ(三宅病, occult macular dystrophy: OMD)

名古屋大学の三宅により、「眼底所見に異常の見られない家族性黄斑症」として1989年に初めて紹介された¹²⁾。その後、正常な眼底所見によって網膜の異常が隠されていることから、オカルト(occult = 目に見えない)黄斑ジストロフィと命名された¹⁰⁾。三宅によるこの疾患の発見は、自らの手で眼底カメラ型の黄斑部局所ERGを考案し、網膜機能が黄斑部においてのみ低下していることを証明できたことがきっかけとなった。常染色体優性遺伝の形式をとるが、最近では国内外において弧発例の報告も多くみられるようになってきている。

2010年に東京医療センターを中心とした研究チームにより、優性遺伝タイプのオカルト黄斑ジストロフィの原因遺伝子としてRP1L1 (retinitis pigmentosa 1 like-1)が同定された¹¹⁾。これは国内の大家系におけるDNA連鎖解析によって明らかにされたものであり、現在ではこの疾患は「三宅病(Miyake's disease)」とも呼ばれるようになった。ヒトにおけるRP1L1の機能は完全には明らかにされていないが、視細胞内節・外節の構造維持、細胞内輸送に大きな役割を果たしていると考えられている。しかし、特に弧発例については、臨床的に三宅病の病態を示していてもいまだRP1L1変異が見つかっておらず、この疾患の病態にはRP1L1以外にも複数の原因が関与していると考えられる。

発症時期は10歳頃から60歳以上までと非常に幅があり、両眼の視力がきわめてゆっくりと

表2 黄斑ジストロフィの原因遺伝子とその特徴

遺伝子記号	主な臨床診断	通称名・別名	染色体
RP1L1	オカルト黄斑ジストロフィ(三宅病)	RP1L1	8p 23.2
PRPH2	常染色体優性黄斑ジストロフィ (パターンジストロフィ)	RP7, RDS, TSPAN22, rd2	6p 21.1
GUGY2D	常染色体優性錐体杆体ジストロフィ	CORD6, GUC1A4, GUC2D, LCA1, LCA, retGC, CYGD, RETGC-1, ROS-GC1, CORD5	17p 13.1
GUCA1A	常染色体優性錐体ジストロフィ	GCAP1, GUCA, GCAP, GUCA1, COD3	6p 21.1
CRX	常染色体優性錐体杆体ジストロフィ	CORD2, CRD, OTX3, LCA7	19q13.32
RIM1	常染色体優性錐体杆体ジストロフィ	CORD7, RIMS1, RAB3IP2, RIM	6q 13
BEST1	卵黄状黄斑ジストロフィ 常染色体優性網脈絡膜硝子体症 常染色体劣性ベストロフィン症	VMD2, ARB, BMD, TU15B	11q 12.3
TIMP3	Sorsby 眼底ジストロフィ	SFD	22q 12.3
ELOVL4	Stargardt 様黄斑ジストロフィ	STGD3, STGD2	6q 14.1
ABCA4	Stargardt 病 / 黄色斑眼底	RP19, ABCR, ARMD2, CORD3, STGD1	1p 22.1
PROM1	常染色体優性錐体杆体ジストロフィ	CORD12, CD133, RP41, STGD4, AC133, MCDR2, PROML1	4p 15.32
KCNV2	杆体 ERG 増強を伴う錐体ジストロフィ	Kv8.2, RCD3B	9p 24.2
RPGRIP	常染色体劣性錐体杆体ジストロフィ	CORD13, RPGRIP, LCA6, RGI1, RGRIP, RPGRIP1d	14q 11.2
RDH5	錐体機能不全を伴う白点状眼底	RDH1	12q 13.2
RS1	X 染色体性若年網膜分離症	RS, XLRS1	Xp 22.13
RPGR	X 染色体劣性錐体杆体ジストロフィ	CORDX1, COD1, RP3, CRD, RP15	Xp 11.4

蛋白質の局在については図1 図表内の★印に対応している。

低下していくのが特徴である。中心比較暗点を自覚し、羞明を訴える患者も多い。矯正視力は最終的に0.1程度まで低下することがあるが、80歳の時点でも1.2の視力を維持している患

者もあり、進行には個体差がある。

眼底所見は、FA、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影(indocyanine green angiography: IA)を含めて正常であり、若年者では、中心窩

蛋白質の局在と機能

同じ遺伝子による他の疾患

視細胞外節および内節	
視細胞外節, 構造蛋白(図 1C ★ 1)	成人発症卵黄状黄斑ジストロフィ, 常染色体優性錐体杆体ジストロフィ, 常染色体優性 Leber 先天黒内障, 眼底白点症
視細胞外節, 光電気変換, グアニルシクラーゼ活性(図 1C ★ 2)	常染色体優性 Leber 先天黒内障
視細胞外節, 光電気変換, グアニルシクラーゼ活性(図 1C ★ 2)	常染色体優性黄斑ジストロフィ, 常染色体優性錐体杆体ジストロフィ
視細胞, 転写因子	常染色体優性網膜色素変性症, 常染色体優性 Leber 先天黒内障, 常染色体劣性 Leber 先天黒内障
視細胞シナプス, 神経伝達, 可塑に關与(図 1B ★ 3)	
RPE 基底膜, Ca イオン依存性 CL イオンチャンネル	常染色体優性黄斑ジストロフィ, 常染色体優性網脈絡膜硝子体症, 常染色体劣性ベストロフィン症, 加齢黄斑変性症, 成人発症卵黄様黄斑変性症
不明	卵黄状黄斑ジストロフィ, 常染色体劣性ベストロフィン症, 加齢黄斑変性症, 成人発症卵黄様黄斑変性症
RPE 基底膜, Ca イオン依存性 CL イオンチャンネル	卵黄状黄斑ジストロフィ, 成人発症卵黄様黄斑変性症, 加齢黄斑変性症, 常染色体劣性網膜色素変性症
Bruch 膜における細胞外マトリックス異常	加齢黄斑変性症
脂肪酸代謝異常	加齢黄斑変性症
視細胞外節, レチナールの膜輸送(図 1D ★ 4)	常染色体劣性錐体杆体ジストロフィ, 加齢黄斑変性症, 常染色体劣性黄斑ジストロフィ
視細胞外節, 構造蛋白(図 1C ★ 1)	黄斑変性を伴う常染色体劣性網膜色素変性症, 常染色体優性黄斑ジストロフィ, 常染色体劣性錐体杆体ジストロフィ
視細胞シナプス, 電位型カリウムイオンチャンネルサブユニット(図 1B ★ 3)	常染色体劣性 Leber 先天黒内障
視細胞結合線毛, 細胞内蛋白輸送(図 1C ★ 5)	常染色体劣性 Leber 先天黒内障
RPE 細胞, 11-cis レチノールデヒドロゲナーゼ(図 1C ★ 6)	錐体機能不全を伴わない白点状眼底
接着分子	
視細胞結合線毛, 細胞内蛋白輸送(図 1C ★ 5)	X 染色体劣性網膜色素変性症, X 染色体劣性黄斑ジストロフィ, X 染色体優性錐体杆体ジストロフィ

反射も明瞭に認められる(図 2A)。高齢に至っても網膜色素上皮の変性が現れることはない。経過中に黄斑部の変性が出現した場合には、三宅病の診断から除外される。網膜自発蛍光は正

常であるが、ときに非特異的なごく弱い過蛍光が中心窩付近にみられることがある¹³⁾。

全視野網膜電図(full-field electroretinogram: ffERG)では、杆体系、錐体系反応ともに正常

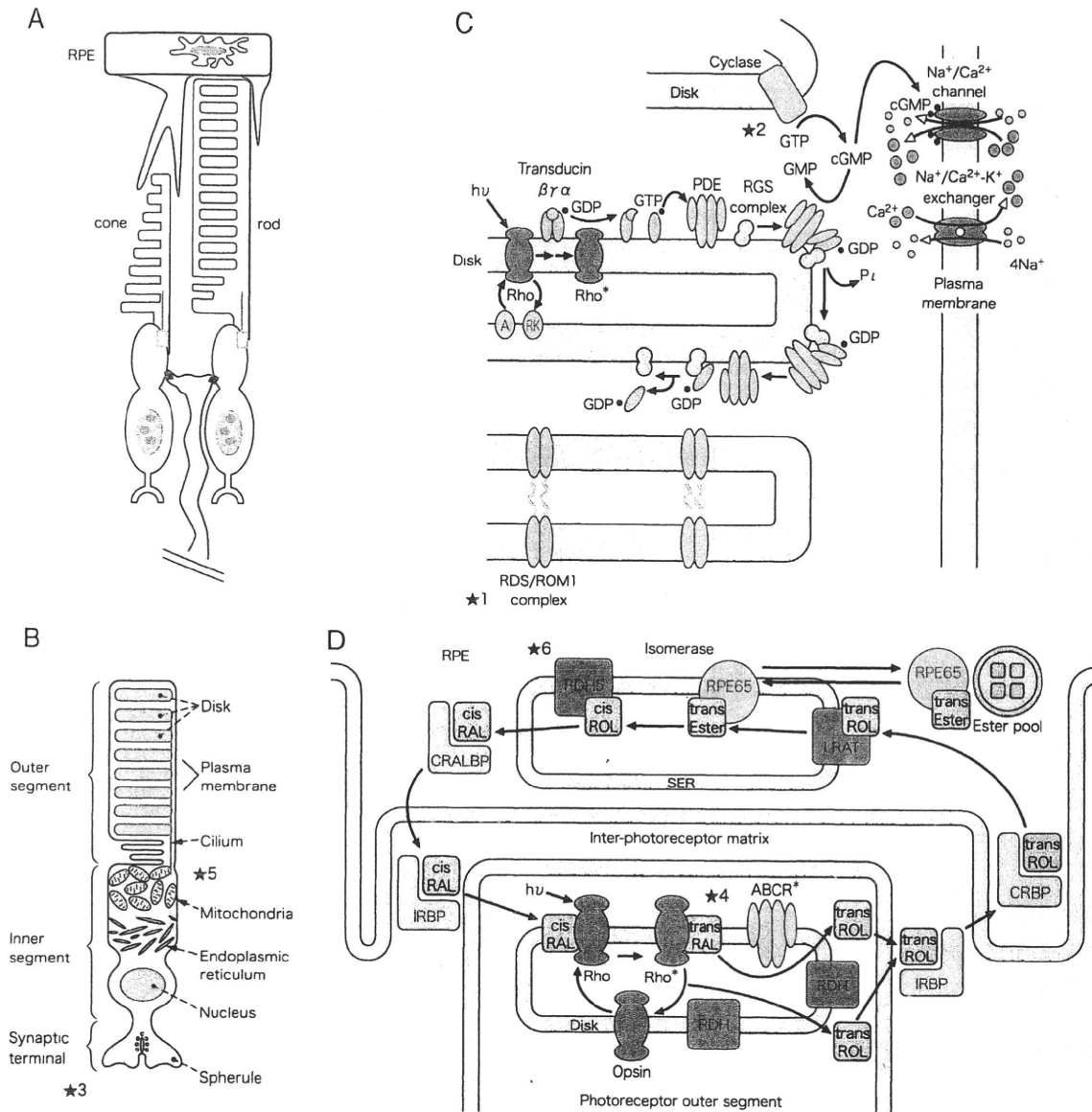


図1 視細胞とその構造(A, B), 光シグナル伝達(C), visual cycle(D)の略図

★1～★6は黄斑ジストロフィの原因遺伝子が関与する部位をそれぞれ示している。表2とともに参照されたい。

A: 錐体細胞, 杆体細胞, 網膜色素上皮(retinal pigment epithelium: RPE)細胞の解剖的位置関係。

B: 杆体細胞(錐体細胞も非常に似通った構造を呈する)を例にとった視細胞の詳細構造。視細胞はRPE側から外節(outer segment), 内節(inner segment), シナプス端(synaptic terminal)に大別される。どの部位に異常を有する場合でも黄斑ジストロフィのphenotypeを取り得る。RPGRやRPGRIPは視細胞結合線毛(cilium)内の蛋白質輸送機能(★5), KCNV2は電位型カリウムイオンチャンネルサブユニット(★3)に関与する。

C: 視細胞外節内(outer segment)外節板(disk)で起こる光シグナル伝達(phototransduction)の模式図。ロドプシン(rhodopsin: Rho)が光反応による変化を受けた後, シグナル伝達を経て細胞膜上のナトリウムチャンネルが閉鎖することで, 視細胞には過分極性の電位が発生する。PRPH2(シエーマ内ではRDSと表記), PROM1(シエーマ内ではROM1と表記)は外節板(disk)の構造蛋白質をコードする(★1)。GUCY2D, GUCA1Aはグアニルシクラーゼ活性に関与し, 光シグナル伝達において重要な役割を果たす(★2)。

D: 視細胞外節とRPEにおけるvisual cycleの模式図。cis RALは視細胞外節板でロドプシンが光反応による変化を受けた際にtrans RALへと変化し, ABCRによりdisk内から細胞質への輸送され(★4), trans ROLの形でRPE細胞内へ運ばれる。trans ROLはtrans esterを経て, cis ROLとなり, RDH5によりコードされる11-cisレチノールデヒドロゲナーゼの働きでcis RALへと変化し(★6)最終的に視細胞外節へと輸送される。

cis RAL: 11 シスレチナル(11-cis Retinal), trans RAL: オールトランスレチナル(all-trans retinal), trans ROL: オールトランスレチノール(all-trans retinol), trans ester: オールトランスレチニルエステル(all-trans retinyl ester), IRBP: 細胞内レチノール結合蛋白質(inter-photoreceptor retinol binding protein), CRALBP: 細胞レチナル結合蛋白質(cellar retinal binding protein), SER: 滑面小胞体(smooth endoplasmic reticulum)

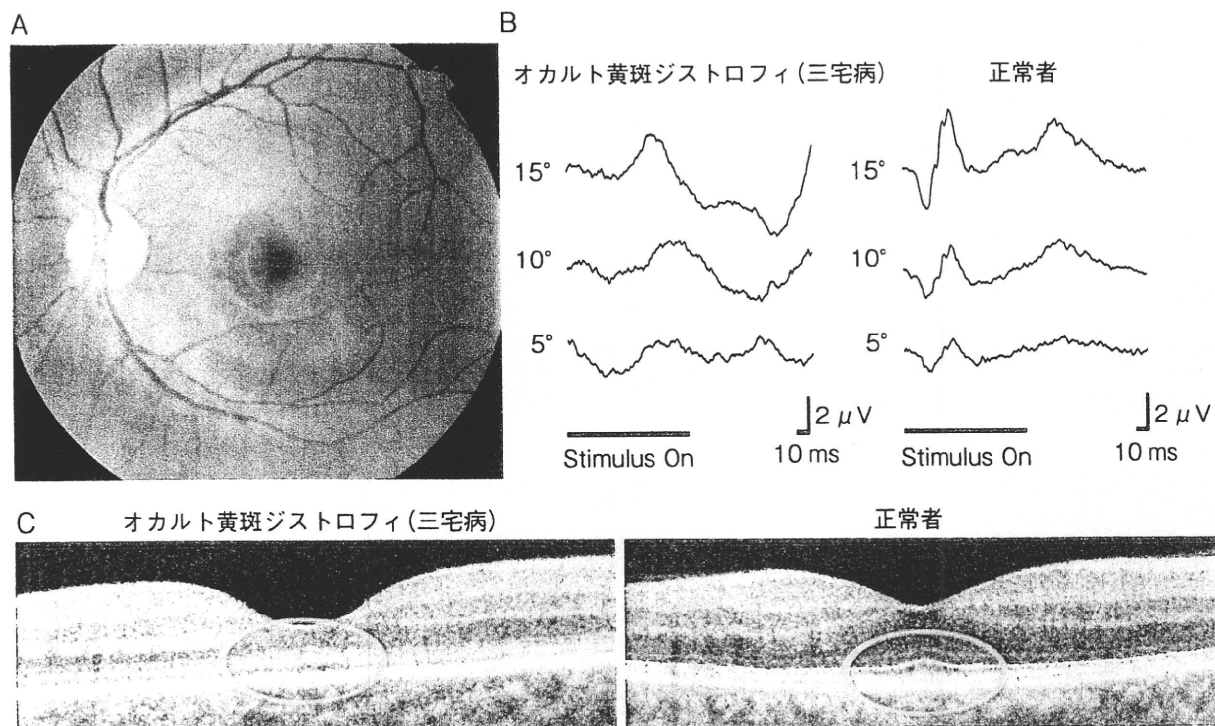


図2 オカルト黄斑ジストロフィ(三宅病, occult macular dystrophy : OMD)

A : 眼底(20歳男性, RP1L1 p.Arg45Trp heterozygous)

B : 黄斑部局所網膜電図(focal macular electroretinogram : fmERG)。OMDの患者(70歳女性, RP1L1 p.Arg45Trp heterozygous)では, すべての刺激サイズ(中心15°, 10°, 5°)において反応が減弱している。

C : フーリエドメイン光干渉断層計(Fourier-domain optical coherence tomography : FD-OCT)で観察した網膜外層構造。OMDの患者では, 錐体細胞外節先端部(cone outer segment tip : COST)ラインの消失, 視細胞内節外節接合部(photoreceptor inner / outer segment junction : IS/OS)ラインの不明瞭化が観察される。この症例(70歳女性, RP1L1 p.Arg45Trp heterozygous)では中心窩網膜厚も減少している。

に記録されるが, 黄斑部局所 ERG あるいは多局所 ERG で黄斑部の反応が減弱しており, これが三宅病の確定診断となる(図2B)。中心窩のごく狭い領域の機能が残存している場合は視力が正常なこともあるが, その場合でも局所 ERG では通常著明な異常をきたしている。

眼底所見および全視野 ERG が正常であるため, ほとんどの患者は弱視, 視神経疾患など, 他の疾患として診断されている。白内障手術の施行後に視力が改善しないために紹介され, 三宅病と診断されるケースも多い。

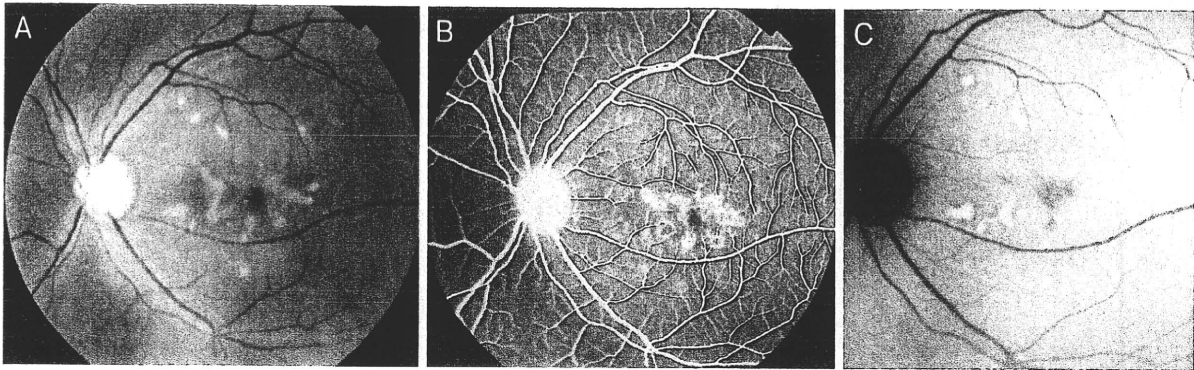
検眼鏡の所見は正常であるが, フーリエドメイン光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)で後極部を観察すると, 比較的早い時期から網膜外層構造に異常をきたしていることがわかる¹³⁾。初期の変化は, 黄斑部にお

ける錐体細胞外節先端部(cone outer segment tip : COST)ラインの消失, 視細胞内節外節接合部(photoreceptor inner segment / outer segment junction : IS/OS)ラインの不明瞭化などである(図2C)。発症から長期間経過すると, IS/OS ラインは分断され, 外顆粒層は菲薄化していく。

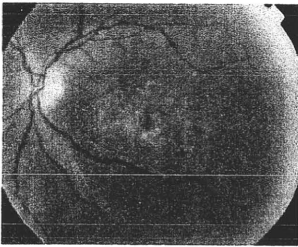
② Stargardt 病 / 黄色斑眼底(STGD/ fundus flavimaculatus : FFM)

欧米では最も頻度の高い遺伝性網膜疾患のひとつに数えられており, 若年者に発症する黄斑部の感覚網膜, 色素上皮(retinal pigment epithelium : RPE)の萎縮病変, その周囲に散在する多発性黄色斑(fleck)を特徴とする疾患である¹⁴⁾(図3症例1)。かつては黄斑萎縮が軽度で fleck が顕著に認められる黄色斑眼底(FFM)と

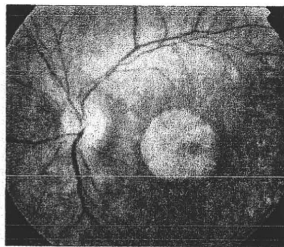
症例 1



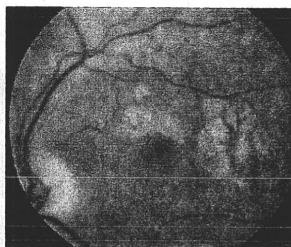
症例 2



症例 3



症例 4



症例 5

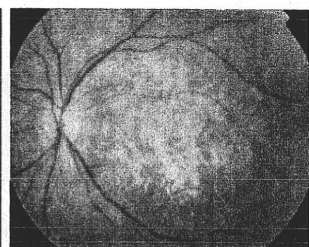


図3 Stargardt 病

症例 1：33 歳男性、典型的な Stargardt 病の眼底 (A)、蛍光眼底造影 (FA) 所見 (B)、眼底自発蛍光 (FAF) 所見 (C)

黄斑萎縮および黄色斑 (fleck) を認め (A)、FA では dark choroid と黄斑萎縮に一致した window defect による過蛍光を呈する (B)。FAF では背景過蛍光、黄斑萎縮の低蛍光、fleck 部に一致した異常蛍光を認める (C)。

症例 2：黄斑萎縮が軽度で fleck が顕著に認められる黄色斑眼底 (fundus flavimaculatus) 様眼底所見を呈した症例 (61 歳男性, ABCA4 p.Arg1108Cys/ 他方アレルの異常は不明)

症例 3：黄斑萎縮と fleck を認める (21 歳男性, ABCA4 p.408 stop/p.Val675Ile)

症例 4：疎らに広がる黄斑萎縮を認める (40 歳女性, ABCA4 p.Asp1532Tyr/c.4594G > T イントロン部の異常)

症例 5：網膜周辺部まで萎縮が広がる (73 歳女性, ABCA4 p.1652stop/ 他方のアレルの異常は不明)

は別疾患と考えられていたが、後に両者とも原因遺伝子が ABCA4 で同一遺伝子に起因することが確認され¹⁵⁾、現在では同一疾患と考えられている。

10 代からの両眼の視力低下、中心暗点などを主訴に来院することが多く、発症年齢が 20 歳以上であれば視力予後が比較的良いとされる¹⁶⁾。古くから検眼鏡的特徴といわれていた黄斑萎縮や fleck はすべての症例でみられるわけではなく、眼底所見は多彩といえる。FA ではリポフスチンの蓄積により背景蛍光がブロックされる低蛍光所見 (dark choroid) が約半数の症例にみられ¹⁷⁾、黄斑萎縮に一致した window defect による過蛍光、fleck 部分での異常蛍光が

特徴となる。FAF では背景過蛍光、黄斑萎縮の低蛍光、fleck 部に一致した異常蛍光を認める¹⁸⁾¹⁹⁾。また FAF 所見で顕著となる peripapillary sparing の所見も診断に有用である²⁰⁾。Peripapillary sparing とは視神経乳頭周囲部分の感覚網膜、RPE の構造、機能が局所的に温存される所見を示し、後極部網膜全域に病変が広がった症例においても peripapillary sparing はほぼ全例に認められる。OCT 像で黄斑萎縮部分における RPE、感覚網膜の菲薄化が顕著である。Fleck は高反射な隆起物として RPE から大きいものでは外顆粒層まで貫くドーム状沈着物として観察される²¹⁾。

遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり 1997 年

に ABCA4 遺伝子が原因遺伝子であると特定された²²⁾。ABCA4 遺伝子は視細胞の外節円板に局在する蛋白質, ABCR をコードする。ABCR は visual cycle において外節円板における膜輸送蛋白質として機能しており, オールトランスレチナール (all-trans retinal : trans RAL) を *N*-レチニリジン-フォスファチジルサノラミン (*N*-retinylidene-phosphatidylethanolamine : *N*-retinylidene-PE) と結合した形で, 視細胞外板内から細胞質への輸送する役割を担っている²³⁾²⁴⁾ (図 1D)。ABCR が異常をきたした場合, すなわち疾患個体では, 視細胞外節内に trans RAL と *N*-retinylidene-PE が蓄積し, RPE による貪食, リソソームによる分解を経て, 自発蛍光物質であるリポフスチンの主要要素であるジ-レチノイド-ピリニディウムエサノラミン (di-retinoid-pyridinium ethanolamine : A2E) が RPE に蓄積する。この A2E が最終的に RPE の細胞障害を引き起こしていると考えられている²⁵⁾。

多彩な遺伝子異常のタイプを有する ABCA4 遺伝子の特性に起因するのか²⁶⁾²⁷⁾, ABCA4 遺伝子異常による疾患 (ABCA4 retinopathy) はきわめて多彩な臨床像を呈することが知られている。具体的には, 黄斑部に病変が限局する常染色体劣性黄斑ジストロフィ (ARMD), 常染色体劣性錐体ジストロフィ (ARCOD), 常染色体劣性錐体杆体ジストロフィ (ARCORD), 加齢黄斑変性症 (AMD) などの表現型を示す^{27)~31)} (表 2, 図 3 症例 2~5)。従来の黄斑ジストロフィとしての Stargardt 病の印象からは想像のつかない疾患群もあるが, 欧米では ABCA4 遺伝子異常に関連する網膜症をすべて Stargardt 病とする傾向にある。それに伴い, かつて汎用された Gass らによる眼底所見による分類³²⁾ より, Lois, Holder らによる電気生理学的分類が用いられることが多くなってきている³⁰⁾ (図 4)。具体的には Group1 : 網膜機能異常が黄斑部に

限局されている群 (黄斑部 ERG のみで異常を呈し全視野刺激 ERG は正常), Group2 : 網膜機能異常が黄斑部だけでなく網膜全体の錐体細胞に広がっている群 (黄斑部 ERG および全視野刺激錐体系 ERG で異常, 全視野刺激杆体 ERG は正常), Group3 : 網膜機能異常が黄斑部だけでなく網膜全体の錐体細胞・杆体細胞に広がっている群 (黄斑部 ERG, 全視野刺激錐体系 ERG および全視野刺激杆体 ERG すべて異常) の 3 群に分けられている。英国モアフィールド眼科病院にて 39 名の Stargardt 病患者を対象に 10 年の臨床経過を追った前向き study では, Group1 患者のうち 80% が経過観察中に網膜機能の明らかな低下を認めなかったのに対して, Group3 患者の 100% が有意な網膜機能低下を示したと報告されている³³⁾。電気生理学的分類が予後予測に有効であることが予想される。

Genotype-phenotype correlation については一部の遺伝子変異についての報告があるのみ^{34)~36)} で決定的な知見は得られておらず, 今後の研究課題となっている。

③ 錐体杆体ジストロフィ (CORD)

進行性の視力低下, 中心暗点, 差明, 色覚障害を特徴とする疾患である。錐体機能のみが障害を受ける錐体ジストロフィはまれで, 多くのものが錐体細胞の機能障害が初期にあらわれた後, 杆体細胞の障害も併発する。発症年齢もさまざまであり, 10 歳前後に初発する症例が多いが晩年に発症するものもある。眼底所見は正常のものから, 黄斑部の萎縮所見, 標的黃斑 (bull's eye maculopathy) を呈するものまで多様であり²⁾, 近年 FAF 所見が診断に有用であることも報告されている³⁷⁾³⁸⁾。確定診断に欠かせないのが電気生理学的所見であり, 明順応下全視野刺激錐体系 ERG (30 Hz フリッカー ERG, 錐体 ERG) の著明な異常ばかりでなく, 暗順応下全視野刺激杆体 ERG (杆体 ERG), 暗順応下全視野刺激錐体杆体混合 ERG (最大応答

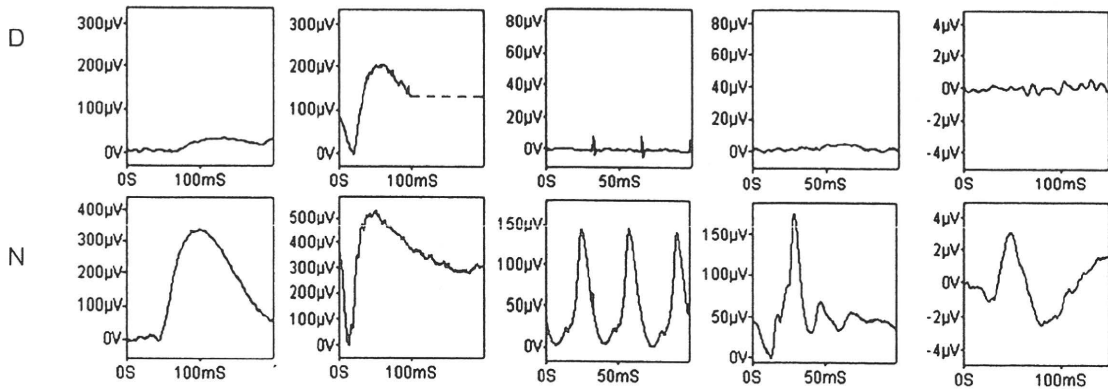
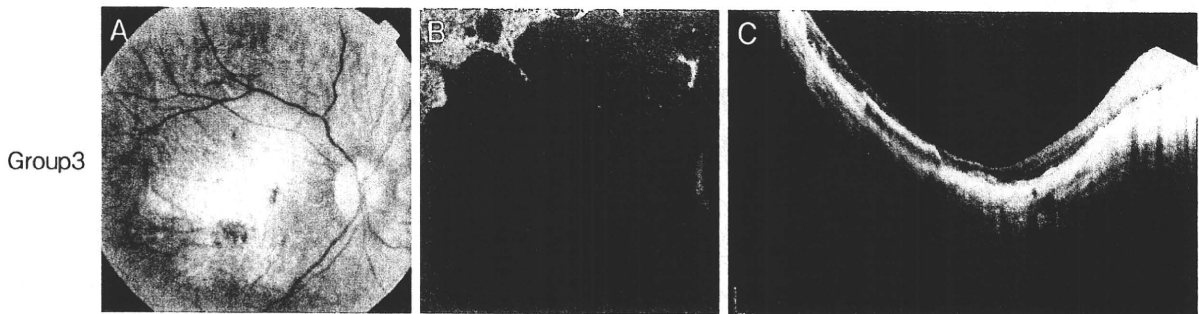
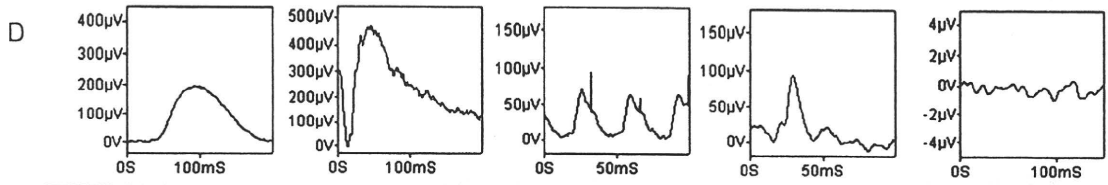
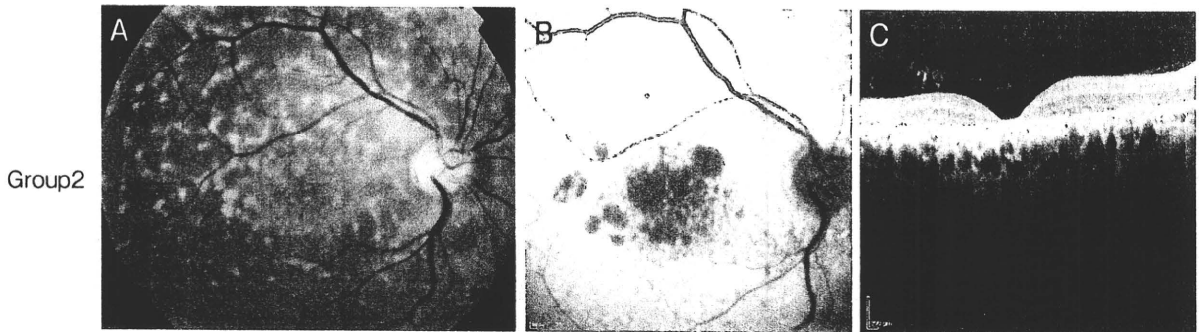
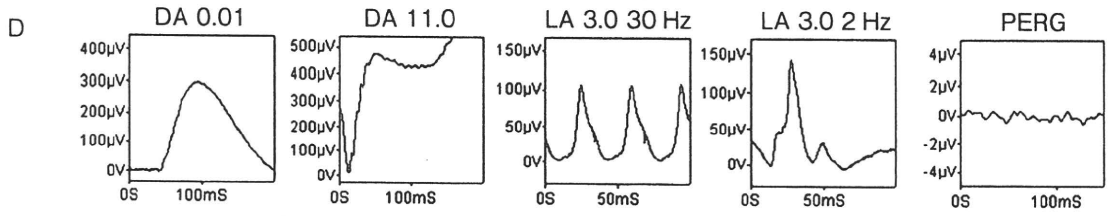
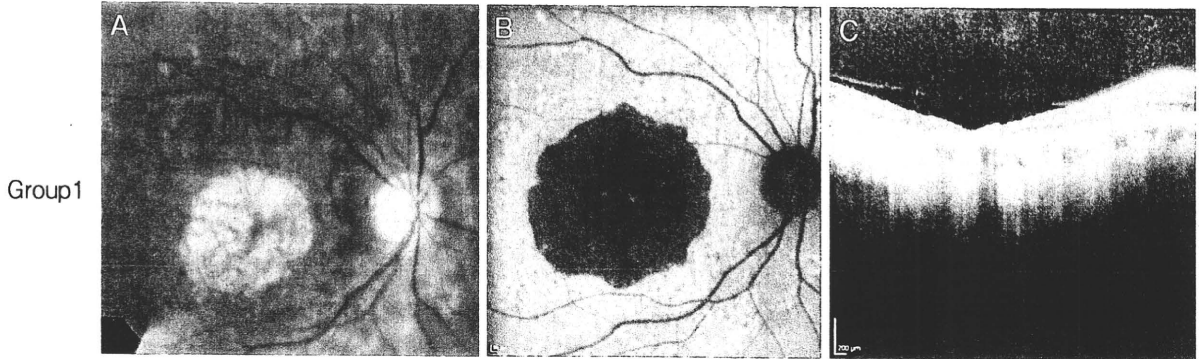


図4 Stargardt病(ABCA4網膜症)の電気生理学的分類と各groupのA:眼底, B:FAF, C: OCT, D:ERG所見

Nは正常者ERG, 比較のために掲載。

症例1: Group1 ABCA4網膜症(59歳女性, ABCA4 p.Cys54Tyr/ 他方アレルの異常は不明)

黄斑機能を反映するパターンERG(PERG)は顕著な異常を示すが, 全視野刺激ERGは正常であり, 網膜機能異常が黄斑部に局限されている(D)。

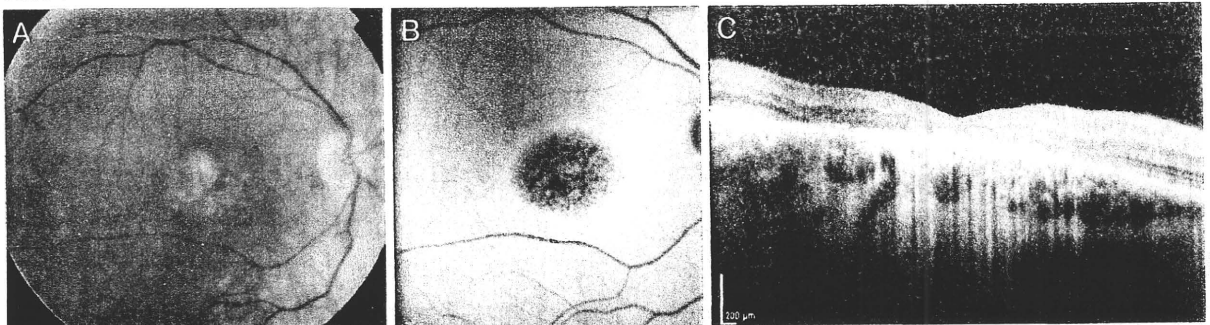
症例2: Group2 ABCA4網膜症(46歳男性, ABCA4 p.Cys54Tyr/ 他方アレルの異常は不明)

PERGの顕著な異常と網膜全体の錐体機能を反映する明順応下全視野刺激錐体系ERG(30HzフリッカーERG; LA3.0 30Hz, 錐体ERG; LA3.0 2Hz)に異常を認める(D)。網膜機能異常が黄斑部だけでなく網膜全体の錐体細胞に広がっている。杆体細胞機能は正常である。

症例3: Group3 ABCA4網膜症(43歳女性, ABCA4 p.Cys2150Tyr/ 他方アレルの異常は不明)

PERGの顕著な異常, 明順応下全視野刺激錐体系ERG(30HzフリッカーERG; LA3.0 30Hz, 錐体ERG; LA3.0 2Hz)の顕著な異常に加えて, 網膜全体の杆体細胞機能を反映する暗順応下全視野刺激杆体ERG, 暗順応下全視野刺激錐体杆体混合ERG(杆体ERG; DA0.01, 最大応答ERG; DA 11.0)においても異常が認められる。網膜機能異常が黄斑部だけでなく網膜全体の錐体細胞・杆体細胞に広がっている(D)。

症例1



症例2

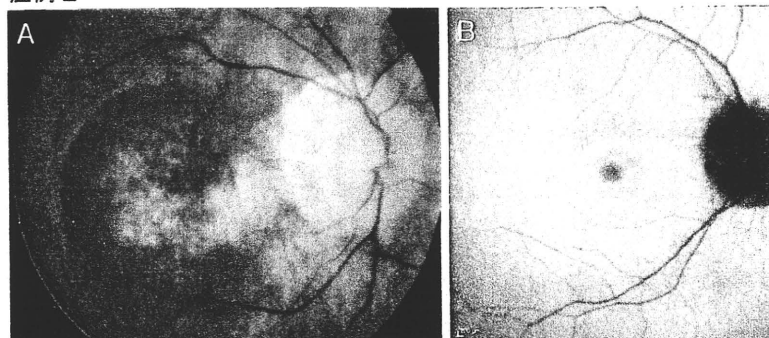


図5 錐体杆体ジストロフィの眼底(A), FAF(B), OCT所見(C)

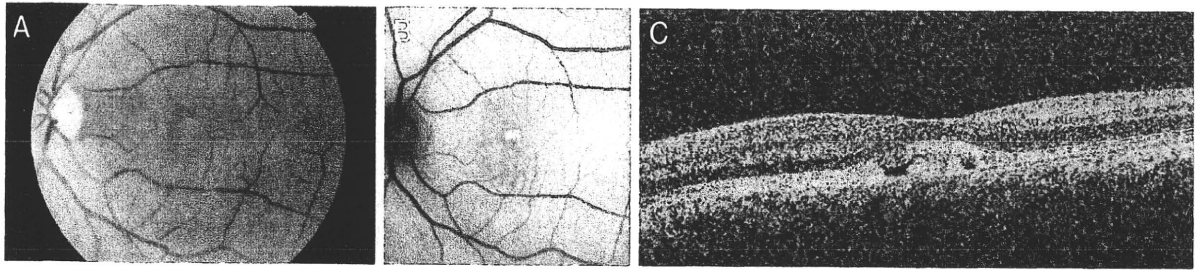
症例1: 常染色体優性錐体杆体ジストロフィ(43歳女性, GUCY2D p.Arg838His heterozygous)

黄斑部に局限した網膜萎縮を認める(A)。FAFでは萎縮部に一致した低蛍光部とその周囲を囲むリング状の過蛍光部を認める(B)。OCT所見は網膜外層, 特に視細胞層の形態異常を呈し, 黄斑部に局限したIS/OS lineの不鮮明化が顕著である(C)。

症例2: X染色体劣性錐体杆体ジストロフィ(49歳男性, RPGR ORF15 + A1094C Gly1095Thr)

強度近視による変化に加えて黄斑部の色素上皮萎縮を認める(A)。FAFでは色素上皮萎縮部に一致した低蛍光とそれを囲むリング状の過蛍光がみられる(B)。

症例 1



症例 2

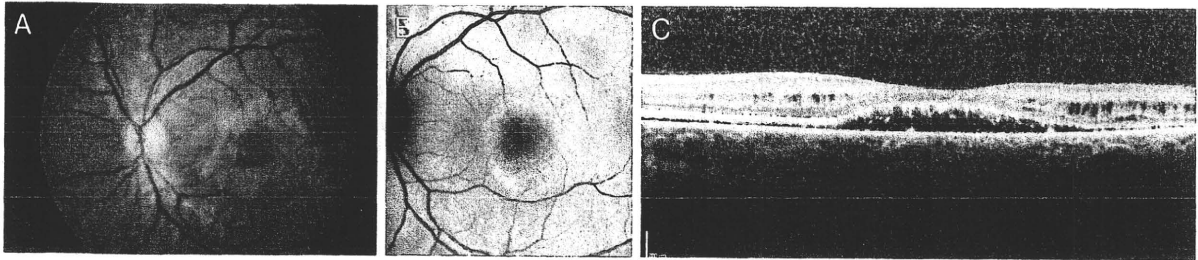


図 6 ベストロフィノパチー(bestrophinopathy)の眼底(A), FAF(B), OCT 所見(C)

症例 1：卵黄状黄斑ジストロフィ (vitelliform macular dystrophy)

黄斑部中心窩に卵黄様物質の沈着を呈する (A)。FAF では卵黄様物質の部位に一致した異常蛍光を呈し (B)、OCT では中心窩視細胞下、色素上皮上に沈着物の隆起を認める (C)。(35 歳女性, Best1 p.Phe283Leu heterozygous)

症例 2：常染色体劣性ベストロフィノパチー (autosomal recessive bestrophinopathy : ARB)

黄斑部に離散した白色の網膜下沈着物を多数認める (A)。FAF では沈着物に一致した過蛍光所見、後極全域に及ぶ異常蛍光を呈し (B)、OCT では顕著な網膜下液、網膜浮腫が確認できる (C)。(17 歳女性, Best1 p.His178Pro/c.1038insC による flame shift)

ERG)にも異常を呈する 경우가多くみられる。

遺伝形式は常染色体優性 (AD)、常染色体劣性 (AR)、X 染色体劣性 (XR) とさまざまであり、ADCORD の主な原因遺伝子としては GUCY2D^{39) 40)}, CRX⁴¹⁾, RIM1⁴²⁾, PROM1⁴⁾, ARCORD の原因遺伝子は ABCA4^{28) 30)}, RPGRIP⁴³⁾, KCNV2^{44) 45)}, XRCORD については RPGR⁴⁶⁾ が代表的である (表 1, 2, 図 5)。近年 genotype-phenotype correlation の解析により、これまで漠然と語られてきた「ADCORD には早期発症のものが少なく予後が比較的良いのに対し、XRCORD は早期発症のものが多く杆体細胞の障害が早期より重度である」という特徴を裏付ける原因遺伝子特定と機能解析が進んでいる。具体的には GUCY2D や GUCA1A の遺伝子異常により引き起こされる ADCORD は成人発症のものが多く⁴⁰⁾, RPGR の遺伝子異常による XRCORD は早期発症で杆

体 ERG の障害も顕著であることが多い⁴⁶⁾。

Genotype-phenotype correlation の研究が進み、病態への理解がさらに深まっている。

④ 卵黄状黄斑ジストロフィ (vitelliform macular dystrophy : VMD)

Best 病とも呼ばれる。眼底所見が特徴的で、卵黄様と呼ばれる黄色円形病変を認める (図 6 症例 1)。この黄色物質は網膜色素上皮のリポフスチン様物質と考えられており⁴⁷⁾, 年齢とともに眼底像が変化し、眼底にほとんど異常を認めない前卵黄期、眼底に卵黄様物質が沈着する卵黄期、卵黄が崩れて下方に貯留する偽蓄膿期、黄色斑がまだらになる炒り卵期、黄斑部に萎縮性変化を残す萎縮期の 5 期を経るとされている⁴⁸⁾。AD の遺伝形式をとり学童期に視力低下を主訴に発症することが多く (ADVMD)、一般に全視野刺激 ERG は正常であるが、眼球電図 (EOG) での異常が顕著にみられる⁴⁹⁾。

ADVMDの原因遺伝子であるBest1⁵⁰⁾は主にRPEの基底膜に存在する、カルシウムイオン感受性塩素イオンチャネル蛋白質であるベストロフィン(bestrophin)をコードする⁴⁹⁾⁵¹⁾。RPEの機能障害によりEOGの顕著な異常が認められると考えられている。かつてADVMDは浸透率の低い疾患と認識されてきたが、近年の分子遺伝学的研究の発展により認識に変化が生じている。最近、ADVMDと同様にBest1遺伝子異常に起因する常染色体劣性ベストロフィノパチー(autosomal recessive bestrophinopathy: ARB)という新たな疾患概念が確立され、欧米を中心に罹患者系の報告が続いている⁵²⁾。ARBの臨床的特徴はARの遺伝形式(遺伝子異常をヘテロで有する症例では発症しない)をとり、視力低下、網膜全体にわたるRPEの異常、網膜下の離散した黄白色の自発蛍光を有する沈着物を認める(図6症例2)。FAFではRPE異常と沈着物の存在が顕著であり、OCTにおいても感覚網膜下浸出液、沈着物の存在が詳細に確認できる。全視野刺激杆体系ERG、錐体系ERGともに軽度異常を呈し、黄斑ERGは顕著な異常を示す。EOGは重度の異常を呈し、RPE機能障害が著明である。ARBはADVMDとの共通点も多く、ADVMDと診断されていた症例の中にはARBが含まれており、それが、ADVMDがAD疾患群の中でも特に浸透率が低いとされていた理由であることも予想される。最近ではBest1遺伝子異常の疾患、具体的にはVMD、ARB、常染色体優性網脈絡膜硝子体症(autosomal dominant vitreoretinopathopathy: ADVIRC⁵³⁾)を合わせてベストロフィノパチー(bestrophinopathy)と総称することが多くなっている。

たびたび比較される成人発症卵黄様黄斑変性症(adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: AFVD)もしくはadult vitelliform macular dystrophy: AVMD)については、眼底所

見こそVMDに類似する部分もあるものの、EOGが正常であることが多く、機能的にはVMDやARBとは異なる病態生理をもつ疾患であると認識されている⁴⁹⁾⁵⁴⁾。

⑤ X染色体性若年網膜分離症(X-linked retinoschisis)

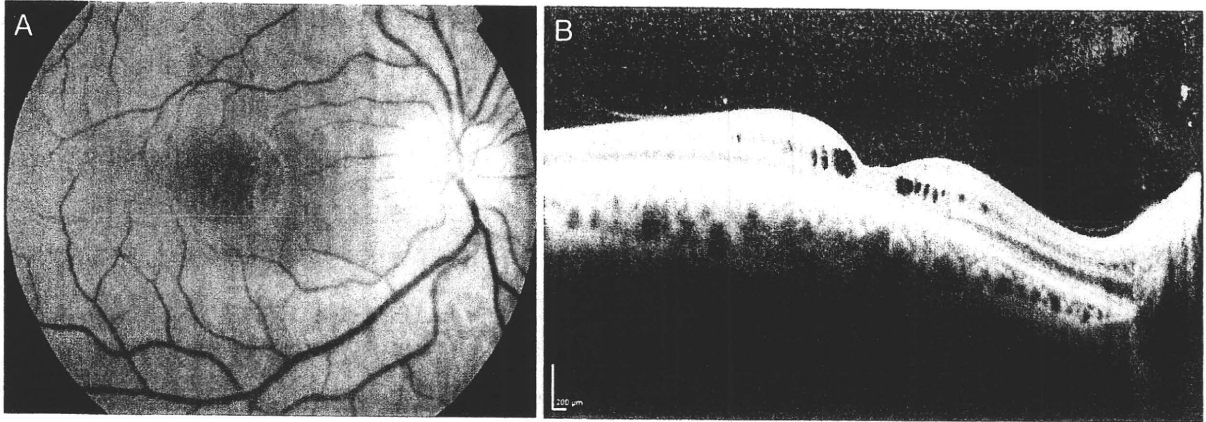
黄斑部に車軸状、嚢胞様の網膜分離を呈する疾患である。視力低下のために学童期前に診断されることが多いが、成人まで視力を維持している症例もある⁵⁵⁾。ほぼすべての症例に黄斑部中心窩分離所見を認め⁵⁶⁾、それに加え、下方周辺部の網膜分離⁵⁷⁾や網膜剝離を呈することもしばしばあり、半数以上の症例で周辺部分離を認めるとの報告もある⁵⁷⁾。電気生理学的所見が特徴的であり、最大応答ERGはほとんどの症例で陰性型を示し、錐体系ERG⁵⁸⁾⁵⁹⁾、黄斑ERG⁶⁰⁾の異常も顕著であり診断に重要である。近年OCTの発達により分離所見の詳細な観察が可能になった(図7症例1)。また壮年期の症例では黄斑萎縮のみを呈する症例や、黄斑部に多数の白点を認める症例もあり、その場合は電気生理学的検査および遺伝子解析が診断確定のために重要となる⁵⁹⁾(図7症例2)。

X染色体劣性遺伝を呈し、原因遺伝子のRS1はレチノスカイシン(retinoschisin)をコードする遺伝子である⁵⁵⁾⁶¹⁾⁶²⁾。レチノスカイシンは細胞接着に関与するとの報告があり⁶³⁾、現時点ではこの蛋白質の異常の結果として最大応答ERGにおける特徴的なb波の減弱所見が引き起こされると考えられている⁶⁴⁾。

おわりに

黄斑ジストロフィの診断は、第一にそれがジストロフィである、という診断が必要である。次いで黄斑ジストロフィの中でどの範疇に入るかを種々の検査法で調べることになる。典型例であれば眼底所見のみで診断が可能な疾患群が

症例 1



症例 2

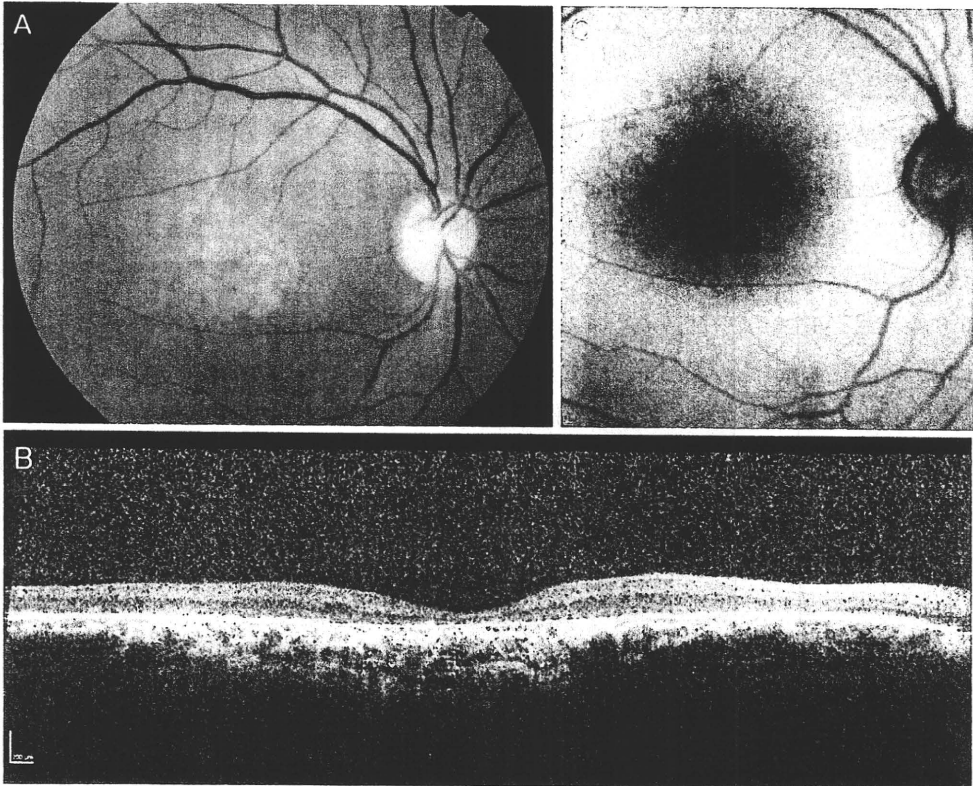


図7 X染色体性若年網膜分離症(X-linked retinoschisis)の眼底(A), OCT(B), FAF所見(C)
 症例1: 黄斑部中心窩に車軸状黄斑変性を呈し(A), OCTで黄斑部内網状層における網膜分離所見, 外網状層・視細胞層の不整を認める(B)。(35歳男性, RS1 p.Arg200Cys)
 症例2: 黄斑部における網膜萎縮を認め(A), その部位に一致してFAFでは低蛍光を呈し, その周囲にはリング状の過蛍光領域が確認できる(C)。OCTでは黄斑部感覚網膜・色素上皮の萎縮を認める(B)。(56歳男性, RS1 p.Leu69Arg)

存在し, 加えて家族歴の詳細な聴取により原因となる遺伝子異常の絞り込みが可能になり, 遺伝カウンセリングに有効なものも存在する。さらに, 専門機関にコンサルトすることで, 原因遺伝子を同定することも可能になる。黄斑ジストロフィに対する病態生理に応じた薬物治療,

遺伝子治療が現実味を帯びてきている現在において, 臨床の現場での眼科医ひとりひとりによる「正しい知識による診断」が治療への土台作りに必要不可欠である。

謝辞

本研究は厚生労働省科学研究費, 鈴木謙三記

念医学応用研究財団, 三越厚生事業団, Fight For Sight, Special Trustees of Moorfields Eye Hospital による研究助成を受けたものである。

今回の総説執筆にあたり, 平素より御指導頂いている愛知医科大学理事長, 三宅養三教授, 惜しむことなく貴重な資料提供を頂いた Moorfields Eye Hospital, University College London の Graham E. Holder 教授, Anthony T. Moore 教授, Andrew R. Webster 先生, Anthony G. Robson 先生, Michel Michaelides 先生, Rajarshi Mukhopadhyay 先生, Arundhati Dev Borman 先生, Panagiotis I. Sergouniotis 先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 三宅養三: 黄斑ジストロフィ. 日眼会誌 107: 229-241, 2003
- 2) 近藤峰生: 黄斑ジストロフィの診断. あたらしい眼科 22: 573-580, 2005
- 3) 近藤寛之: 黄斑ジストロフィ. 臨眼 62: 374-382, 2008
- 4) Michaelides M, Hunt DM, Moore AT: The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet* 40: 641-650, 2003
- 5) 中村 誠: 遺伝子解析. 臨眼 62: 309-316, 2008
- 6) Berger W, Kloekener-Gruissem B, Neidhardt J: The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 29: 335-375, 2010
- 7) Miyake Y: Focal macular electroretinography. *Nagoya J Med Sci* 61: 79-84, 1998
- 8) 和田裕子: 遺伝性網膜変性疾患-スクリーニングの総括. 臨眼 60: 246-248, 2006
- 9) 堀田喜裕: 遺伝性眼疾患. 日眼会誌 110: 545-560, 2006
- 10) Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N et al: Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 122: 644-653, 1996
- 11) Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y et al: Dominant mutations in RP11L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet* 87: 424-429, 2010
- 12) Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y et al: Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol* 108: 292-299, 1989
- 13) Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G et al: Fundus Autofluorescence in Autosomal Dominant Occult Macular Dystrophy. *Arch Ophthalmol*: in press
- 14) Walia S, Fishman GA: Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet* 30: 63-68, 2009
- 15) Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D et al: A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet* 5: 308-311, 1993
- 16) Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ: Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology* 110: 1151-1158, 2003
- 17) Fishman GA, Farber M, Patel BS et al: Visual acuity loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Ophthalmology* 94: 809-814, 1987
- 18) Lois N, Halfyard AS, Bird AC et al: Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am J Ophthalmol* 138: 55-63, 2004
- 19) Gomes NL, Greenstein VC, Carlson JN et al: A comparison of fundus autofluorescence and retinal structure in patients with Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 3953-3959, 2009
- 20) Cideciyan AV, Swider M, Aleman TS et al: ABCA4-associated retinal degenerations spare structure and function of the human parapapillary retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 4739-4746, 2005
- 21) Querques G, Leveziel N, Benhamou N et al: Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 90: 1157-1162, 2006
- 22) Allikmets R: A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 15: 236-246, 1997
- 23) Sun H, Smallwood PM, Nathans J: Biochemical defects in ABCR protein variants associated with human retinopathies. *Nat Genet* 26: 242-246, 2000
- 24) Sun H, Nathans J: Mechanistic studies of ABCR, the ABC transporter in photorecep-

- tor outer segments responsible for autosomal recessive Stargardt disease. *J Bioenerg Biomembr* 33 : 523-530, 2001
- 25) Molday RS, Zhong M, Quazi F : The role of the photoreceptor ABC transporter ABCA4 in lipid transport and Stargardt macular degeneration. *Biochim Biophys Acta* 1791 : 573-583, 2009
 - 26) Lewis RA, Shroyer NF, Singh N et al : Genotype/Phenotype analysis of a photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, in Stargardt disease. *Am J Hum Genet* 64 : 422-434, 1999
 - 27) Webster AR, Héon E, Lotery AJ et al : An analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1170-1189, 2001
 - 28) Fishman GA, Stone EM, Grover S et al : Variation of clinical expression in patients with Stargardt dystrophy and sequence variations in the ABCR gene. *Arch Ophthalmol* 117 : 504-510, 1999
 - 29) Lois N, Holder GE, Fitzke FW et al : Intrafamilial variation of phenotype in Stargardt macular dystrophy-Fundus flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2668-2675, 1999
 - 30) Lois N, Holder GE, Bunce C et al : Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 119 : 359-369, 2001
 - 31) Fujinami K, Akahori M, Fukui M et al : Stargardt Disease with Preserved Central Vision : identification of a putative novel mutation in ATP-binding cassette transporter gene. *Acta Ophthalmol* : 2010 (Epub ahead of print)
 - 32) Gass JD : Stargardt's disease (Fundus Flavimaculatus). In : *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases : Diagnosis and Treatment*. 328-331, Mosby, 1997
 - 33) Fujinami K, Michaelides M, Webster AR et al : A Longitudinal Study of the Electroretinogram Responses in Stargardt-Fundus Flavimaculatus. *ARVO abstract*, 2010
 - 34) Guymer RH, Héon E, Lotery AJ et al : Variation of codons 1961 and 2177 of the Stargardt disease gene is not associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 119 : 745-751, 2001
 - 35) Simonelli F, Testa F, Zernant J et al : Genotype-phenotype correlation in Italian families with Stargardt disease. *Ophthalmic Res* 37 : 159-167, 2005
 - 36) Cella W, Greenstein VC, Zernant-Rajang J et al : G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy. *Exp Eye Res* 89 : 16-24, 2009
 - 37) Robson AG, Michaelides M, Luong VA et al : Functional correlates of fundus autofluorescence abnormalities in patients with RPGR or RIMS1 mutations causing cone or cone rod dystrophy. *Br J Ophthalmol* 92 : 95-102, 2008
 - 38) Robson AG, Michaelides M, Saihan Z et al : Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol* 116 : 79-89, 2008
 - 39) Ito S, Nakamura M, Ohnishi Y et al : Autosomal dominant cone-rod dystrophy with R838H and R838C mutations in the GUCY2D gene in Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol* 48 : 228-235, 2004
 - 40) Smith M, Whittock N, Searle A et al : Phenotype of autosomal dominant cone-rod dystrophy due to the R838C mutation of the GUCY2D gene encoding retinal guanylate cyclase-1. *Eye (Lond)* 21 : 1220-1225, 2007
 - 41) Paunescu K, Preising MN, Janke B et al : Genotype-phenotype correlation in a German family with a novel complex CRX mutation extending the open reading frame. *Ophthalmology* 114 : 1348-1357, 2007
 - 42) Michaelides M, Holder GE, Hunt DM et al : A detailed study of the phenotype of an autosomal dominant cone-rod dystrophy (CORD7) associated with mutation in the gene for RIM1. *Br J Ophthalmol* 89 : 198-206, 2005
 - 43) Hameed A, Abid A, Aziz A et al : Evidence of RPGRIP1 gene mutations associated with recessive cone-rod dystrophy. *J Med Genet* 40 : 616-619, 2003
 - 44) Michaelides M, Holder GE, Webster AR et al : A detailed phenotypic study of "cone dystrophy with supernormal rod ERG". *Br J Ophthalmol* 89 : 332-339, 2005
 - 45) Robson AG, Webster AR, Michaelides M et al : "Cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram" : a comprehensive geno-

- type/phenotype study including fundus autofluorescence and extensive electrophysiology. *Retina* 30 : 51-62, 2010
- 46) Ebenezer ND, Michaelides M, Jenkins SA et al : Identification of novel RPGR ORF15 mutations in X-linked progressive cone-rod dystrophy (XLCORD) families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 1891-1898, 2005
- 47) Bakall B, Radu RA, Stanton JB et al : Enhanced accumulation of A2E in individuals homozygous or heterozygous for mutations in BEST1 (VMD2). *Exp Eye Res* 85 : 32-43, 2007
- 48) Gass JD : Best's Disease. In : *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases : Diagnosis and Treatment*. 304-308, Mosby, 1997
- 49) Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP et al : The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res* 28 : 187-205, 2009
- 50) Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B et al : Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 19 : 241-247, 1998
- 51) Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M et al : Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 23 : 12758-12763, 2000
- 52) Burgess R, Millar ID, Leroy BP et al : Biallelic mutation of BEST1 causes a distinct retinopathy in humans. *Am J Hum Genet* 82 : 19-31, 2008
- 53) Burgess R, MacLaren RE, Davidson AE et al : ADVIRC is caused by distinct mutations in BEST1 that alter pre-mRNA splicing. *J Med Genet* 46 : 620-625, 2009
- 54) Renner AB, Tillack H, Kraus H et al : Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. *Retina* 24 : 929-939, 2004
- 55) Sikkink SK, Biswas S, Parry NR et al : X-linked retinoschisis : an update. *J Med Genet* 44 : 225-232, 2007
- 56) George ND, Yates JR, Moore AT : X linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 79 : 697-702, 1995
- 57) George ND, Yates JR, Moore AT : Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 114 : 274-280, 1996
- 58) Shinoda K, Ohde H, Mashima Y et al : On- and off-responses of the photopic electroretinograms in X-linked juvenile retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 131 : 489-494, 2001
- 59) Tsang SH, Vaclavik V, Bird AC et al : Novel phenotypic and genotypic findings in X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 125 : 259-267, 2007
- 60) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I et al : Focal macular electroretinogram in X-linked congenital retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 : 512-515, 1993
- 61) Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R et al : Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 17 : 164-170, 1997
- 62) Grayson C, Reid SN, Ellis JA et al : Retinoschisin, the X-linked retinoschisis protein, is a secreted photoreceptor protein, and is expressed and released by Weri-Rb1 cells. *Hum Mol Genet* 9 : 1873-1879, 2000
- 63) Molday LL, Wu WW, Molday RS : Retinoschisin (RS1), the protein encoded by the X-linked retinoschisis gene, is anchored to the surface of retinal photoreceptor and bipolar cells through its interactions with a Na/K ATPase-SARM1 complex. *J Biol Chem* 282 : 32792-32801, 2007
- 64) Sergeev YV, Caruso RC, Meltzer MR et al : Molecular modeling of retinoschisin with functional analysis of pathogenic mutations from human X-linked retinoschisis. *Hum Mol Genet* 19 : 1302-1313, 2010

*

*