

# 先天色覚異常における赤緑視色素遺伝子変異の機能的解析

著者	山出 新一, 小田 早苗, 上山 久雄
発行年	2005-03
その他の言語のタイトル	Functional Analysis of Red-Green Pigment Gene Mutations in Congenital Color Vision Deficiencies
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/6472">http://hdl.handle.net/10422/6472</a>

# 先天色覚異常における赤緑視色素遺伝子変異の機能的解析

(課題番号 14571667)

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書

平成17年 3 月

研究代表者 山出新一

(滋賀医科大学医学部 助教授, 現非常勤講師)

# 目 次

はしがき	1
研究組織	2
研究経費	2
研究発表	3
(1) 学会誌等	3
(2) 口頭・ポスター発表	5
研究成果	8
(1) 研究目的	8
(2) 正常色覚例における赤緑視色素遺伝子の多型	8
(3) 保因者の解析と保因者診断の可能性	8
(4) 日本人赤緑色覚異常多数例の解析結果	9
(5) 遺伝子型・表現型不一致例の解析	10
(5-1) プロモーターに見られた変異	10
(5-2) 視色素のアミノ酸置換, その他の変異	10
(6) 多遺伝子例の解析	11
(7) まとめと今後の課題	11
(8) 参考文献	12
研究発表論文	13

滋賀医科大学附属図書館



2004011471

## はしがき

本報告書は平成14年度～平成16年度の3年間に、文部科学省科学研究費補助金基盤研究C(2)の援助で行った「先天色覚異常における赤緑視色素遺伝子変異の機能的解析」に関する研究成果をまとめたものである。

錐体視色素には3種類があり、光に対する吸収スペクトルが異なる。それらのピーク波長は440 nm, 530 nm, 560 nmであり、それぞれの視色素を持つ錐体は、青錐体、緑錐体、赤錐体といわれる。しかしこの名称は、例えば“赤錐体”というところの錐体が興奮すると“赤”の感覚が生ずるかのように誤解されるので好ましくない。また560 nmは正常色覚には黄緑に見える波長であり、その意味でも“赤”錐体という用語は不適當である。そこで、まだ一般的ではないが本報告ではS錐体、M錐体、L錐体ということばを使うことにする。それぞれ short-, middle-, long-wavelength sensitive の意である。

錐体が3種類あることから網膜に入射した光の波長成分をある程度認識することが可能となり、これが色という感覚を生じさせるのである。この3種類の錐体のうちうまく働かない錐体があると正常の色感覚は発生せず色覚異常となる。機能しない錐体の種類によりいろいろな色覚異常が存在するが、頻度が高くよく調べられているのは先天赤緑(LM)色覚異常であり、単に色覚異常といえばこれを意味して使うことが多い。先天LM色覚異常がX染色体劣性遺伝をすることは古くから知られていたが、その分子生物学的背景が明らかにされたのは1986年のNathansの報告<sup>1)</sup>によってである。彼はLMオプシンの遺伝子がX染色体上にあることを示すと共に、その塩基配列の全体を明らかにした。さらに引き続いての論文<sup>2)</sup>で先天色覚異常はL遺伝子、M遺伝子のいずれかを欠いていることも明らかにした。その後先天LM色覚異常の遺伝子解析が次々となされ、表現型と遺伝子型との対応が確かめられ<sup>3)</sup>、L遺伝子あるいはM遺伝子の欠落ですべての色覚異常例が説明できると考えられてきた。

しかしこれらの報告はすべてコーカソイドにおいてのものであり、日本人の先天LM色覚異常についての解析はまだまだ十分なされたとはいえなかった。本研究の第一の目的は日本人のLM色覚異常の多数例を解析し、遺伝子型と臨床型との対応を明らかにすることである。さらにそのなかに存在する非定型例を詳細に解析し、遺伝子の欠落以外の原因があればそれを明らかにすることも併せて目的とした。

## 研究組織

研究代表者： 山出新一（滋賀医科大学医学部 助教授）

研究分担者： 上山久雄（滋賀医科大学医学部 助教授）

小田早苗（滋賀医科大学医学部 助手）

海外共同研究者： Samir S Deeb（米国ワシントン大学医学部 教授）

傅 桂蓮（中国北華大学医学部 教授）

Patcharee Lertrit（タイ国マヒドール大学医学部 教授）

研究協力者： 深見嘉一郎（視覚研究所，福井医科大学名誉教授）

田辺詔子（視覚研究所，元名古屋第一赤十字病院眼科部長）

林 幸子（林眼科，岸和田市）

田中 敬（滋賀医科大学医学部，学生）

洲崎雅史（滋賀医科大学医学部，実験実習支援センター）

## 研究経費

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	1,500	100	1,600
平成15年度	900	0	900
平成16年度	500	0	500
総計	2,900	100	3,000

# 研究発表

本研究は補助金の交付を受ける以前から開始したものであり、補助金によりその継続を援助していただいたことになる。したがってここでは本研究の初期に発表した論文も含めて記載する。また口頭発表、ポスターについても同様、交付以前からのものを含めて列挙することにする。

## (1) 学会誌等

- 1) 山出新一, 上山久雄, 田辺詔子, 深見嘉一郎, 市川一夫, 橋 俊子: 遺伝子解析による先天色覚異常の診断. *VISION* 11(3): 113-118, 1999.
- 2) 山出新一: 色覚検査表の留意点と先天色覚異常の遺伝子解析. *色覚検査表等に関する調査研究班業績集*: 5-10, 1999.
- 3) 小田早苗, 上山久雄, 林 幸子, 山出新一: 遺伝子解析による先天色覚異常保因者の診断. *臨床眼科* 54(6): 1109-1114, 2000.
- 4) 山出新一: 先天色覚異常の遺伝子情報. *日本眼科紀要* 51(9): 825-833, 2000.
- 5) Sanae Oda, Hisao Ueyama, Shoko Tanabe, Yuki Tanaka, Shinichi Yamade, Kazutaka Kani: Detection of female carriers of congenital color-vision deficiencies by visual pigment gene analysis. *Current Eye Research* 21(4): 767-773, 2000.
- 6) Takaaki Hayashi, Tomohiko Yamaguchi, Kenji Kitahara, Lindsay T Sharpe, Herbert Jägle, Shinichi Yamade, Hisao Ueyama, Arno G Motulsky, Samir S Deeb: The Importance of Gene Order in Expression of the Red and Green Visual Pigment Genes and in Color Vision. *Color Research and Application* 26: S79-S83, 2001.
- 7) Hisao Ueyama, Sachiko Hayashi, Shoko Tanabe, Yuki Tanaka, Takaaki Hayashi, Samir S Deeb, Shinichi Yamade, Iwao Ohkubo: Number and Arrangement of the Red and Green Visual Pigment Genes in Color-Normal Japanese Males. *Color Research and Application* 26: S84-S88, 2001.
- 8) Shinichi Yamade, Sachiko Hayashi, Hisao Ueyama, Shoko Tanabe, Kaitiro Hukami, Kazuo Ichikawa, Machiko Tachibana: Red-Green Pigment Gene Analysis as a Clinical Diagnostic Tool. *Color Research and Application* 26:

S89-S92, 2001.

- 9) Sachiko Hayashi, Hisao Ueyama, Shoko Tanabe, Shinichi Yamade, Kazutaka Kani : Number and Variations of the Red and Green Visual Pigment Genes in Japanese Men with Normal Color Vision. *Japanese Journal of Ophthalmology* 45(1) : 60-67, 2001.
- 10) 山出新一, 小田早苗, 田中 敬, 上山久雄, 田辺詔子, 林 孝彰, Deeb Samir S : 正常遺伝子型を持つ色覚異常例の解析. *臨床眼科* 55(3) : 265-269, 2001.
- 11) Hisao Ueyama, Shigeki Kuwayama, Hiroo Imai, Shoko Tanabe, Sanae Oda, Yasuhiro Nishida, Akimori Wada, Yoshinori Shichida, Shinichi Yamade : Novel missense mutations in red / green opsin genes in congenital color-vision deficiencies. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 294(2) : 205-209, 2002.
- 12) Sanae Oda, Hisao Ueyama, Yasuhiro Nishida, Shoko Tanabe, Shinichi Yamade : Analysis of L-cone / M-cone visual pigment gene arrays in females by long-range PCR. *Vision Research* 43(5) : 489-495, 2003.
- 13) Hisao Ueyama, Yao-Hua Li, Gui-Lian Fu, Patcharee Lertrit, La-ongsri Atchaneeyasakul, Sanae Oda, Shoko Tanabe, Yasuhiro Nishida, Shinichi Yamade, Iwao Ohkubo : An A-71C substitution in a green gene at the second position in the red / green visual-pigment gene array is associated with deutan color-vision deficiency. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.* 100(6) : 3357-3362, 2003.
- 14) Hisao Ueyama, Shigeki Kuwayama, Hiroo Imai, Sanae Oda, Yasuhiro Nishida, Shoko Tanabe, Yoshinori Shichida, Shinichi Yamade : Analysis of L-cone / M-cone visual pigment gene arrays in Japanese males with protan color-vision deficiency. *Vision Research* 44(19) : 2241-2252, 2004.
- 15) Hisao Ueyama, Ryuzo Torii, Shoko Tanabe, Sanae Oda, Shinichi Yamade : An insertion / deletion *TEX 28* polymorphism and its application to analysis of red / green visual pigment gene arrays. *Journal of Human Genetics* 49(10) : 548-557, 2004.

## (2) 口頭, ポスター発表

- 1) 山出新一, 上山久雄: 赤緑視色素遺伝子の解析(現状報告). 第40回日本産業・労働・交通眼科学会 一般講演, 東京都, 12.5.1998.
- 2) 山出新一, 上山久雄: 先天色覚異常の遺伝子診断. 平成10年度滋賀県眼科医会総会学術講演会 一般講演, 12.20.1998.
- 3) 山出新一, 上山久雄, 田辺詔子, 深見嘉一郎, 市川一夫, 橋 俣子: 遺伝子解析による先天色覚異常の診断. 日本視覚学会1999年冬季大会 一般講演, 東京都, 1.26.1999.
- 4) 山出新一, 林 幸子, 上山久雄, 田辺詔子, 深見嘉一郎, 市川一夫: 臨床診断不明のまま行った先天色覚異常の遺伝子解析. 第103回日本眼科学会総会 ポスター講演, 千葉市, 4.21-22.1999.
- 5) Yamade S, Ueyama H: CLINICAL USE OF RED-GREEN PIGMENT GENE ANALYSIS FOR CONGENITAL COLOR VISION DEFICIENCIES. Annual Meeting of ARVO ポスター講演, Fort Lauderdale, Florida, USA, 5.11.1999. / *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 40(4): S469.
- 6) Ueyama H, Hayashi S, Tanabe S, Yamade S: Number and sequence variations of the red green visual pigment genes in Japanese males with normal color vision. International Colour Vision Society XVth Symposium 一般講演, Göttingen, ドイツ, 7.24.1999.
- 7) Yamade S, Hayashi S, Ueyama H, Tanabe S, Hukami K, Ichikawa K, Tachibana M: Red-green pigment gene analysis as a clinical diagnostic tool. International Colour Vision Society XVth Symposium 一般講演, Göttingen, ドイツ, 7.26.1999.
- 8) 小田早苗, 上山久雄, 林 幸子, 山出新一: 遺伝子解析による先天色覚異常保因者の診断. 第53回日本臨床眼科学会 一般講演, 東京都, 10.7.1999.
- 9) 山出新一, 林 幸子, 小田早苗, 上山久雄, 田辺詔子, 深見嘉一郎, 市川一夫, 橋 俣子: 先天色覚異常遺伝子の解析. 第53回日本臨床眼科学会専門別研究会『色覚異常』一般講演, 東京都, 10.10.1999.
- 10) 小田早苗, 上山久雄, 林 幸子, 山出新一: 遺伝子解析による色覚異常保因者の診断. 滋賀医科大学眼科症例検討会 一般講演, 大津市, 10.14.1999.



- 11) 山出新一：先天色覚異常の遺伝子情報。第65回日本中部眼科・第35回日本眼光学・第14回眼科ME合同学会 教育講演，京都市，11.21.1999.
- 12) Yamade S, Oda S, Ueyama H, Hayashi S, Tanabe S, Tanaka Y : Detection of Female Carriers of Congenital Color-Vision Deficiencies by Pigment Gene Analysis. Annual Meeting of ARVO ポスター講演, Fort Lauderdale, Florida, USA, 5.1.2000. / *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 41(4) : S195.
- 13) Takaaki Hayashi, Hisao Ueyama, Sanae Oda, Yuki Tanaka, Shinichi Yamade, Samir S Deeb : An A(-71)C substitution in the promoter of the green visual pigment gene is associated with deutan color vision defects. American Society of Human Genetics the 5th Annual Meeting ポスター講演, Philadelphia, USA, 10.3-7.2000.
- 14) 上山久雄，小田早苗，田中 敬，山出新一，田邊詔子，林 孝明，Deeb Samir S, 大久保岩男：正常の赤緑視色素遺伝子アレーを持つ先天色覚異常。第73回日本生化学会大会 ポスター講演，横浜市，10.11-14.2000.
- 15) 小田早苗，上山久雄，林 幸子，田中 敬，田邊詔子，大久保岩男，山出新一，可児一孝：PCR / RFLP を用いた赤緑視色素遺伝子の数と比の決定。第73回日本生化学会大会 ポスター講演，横浜市，10.11-14.2000.
- 16) 山出新一，小田早苗，林 幸子，田中 敬，上山久雄，田辺詔子，林 孝彰，Deeb Samir S：先天色覚異常の遺伝子解析——その後の発展——第54回日本臨床眼科学会専門別研究会『色覚異常』一般講演，東京都，11.3.2000.
- 17) 小田早苗，上山久雄，田中 敬，林 幸子，山出新一，田辺詔子：PCR-制限酵素-蛍光色素染色定量法による赤緑視色素遺伝子の数と比の決定。第54回日本臨床眼科学会 一般講演，東京都，11.3.2000.
- 18) 山出新一，小田早苗，田中 敬，上山久雄，田辺詔子，林 孝彰，Deeb Samir S：正常遺伝子型を持つ先天色覚異常例の解析。第54回日本臨床眼科学会 一般講演，東京都，11.3.2000.
- 19) 小田早苗，上山久雄，山出新一，田中 敬，田辺詔子：先天色覚異常における赤緑視色素遺伝子の解析。第66回日本中部眼科学会一般講演，高松市，11.24.2000.
- 20) 小田早苗，上山久雄，岡田 明，田邊詔子，山出新一：先天赤緑色覚異常における遺伝子型-表現型不一致例の解析。第105回日本眼科学会総会 ポスター講演，横浜市，4.19-21.2001.

- 21) 山出新一, 上山久雄, 小田早苗, 岡田 明, 田辺詔子: 先天色覚異常の遺伝子解析—現状報告2001—. 第55回日本臨床眼科学会専門別研究会『色覚異常』一般講演, 京都市, 10. 11. 2001.
- 22) 山出新一, 上山久雄, 桑山成樹, 今井哲雄, 小田早苗, 田辺詔子, 和田昭盛, 七田芳則: 赤緑オペシン遺伝子における点変異の機能解析. 第106回日本眼科学会総会 ポスター講演, 仙台市, 5. 25. 2002.
- 23) 山出新一, 小田早苗, 薬師川浩, 上山久雄: 微弱度色覚異常の一例. 第56回日本臨床眼科学会専門別研究会『色覚異常』一般講演, 盛岡市, 9. 26. 2002.
- 24) 山出新一, 小田早苗, 薬師川浩, 田辺詔子, 上山久雄: 先天色覚異常の遺伝子解析—4年間のまとめ—. 第56回日本臨床眼科学会専門別研究会『色覚異常』一般講演, 盛岡市, 9. 26. 2002.
- 25) 上山久雄, 桑山成樹, 今井啓雄, 小田早苗, 田辺詔子, 七田芳則, 山出新一, 大久保岩男: 正常遺伝子型を持つ先天色覚異常における赤緑視物質遺伝子の変異. 第75回日本生化学会大会 一般講演, 京都市, 10. 15. 2002.

# 研究成果

## (1) 研究目的

先天 LM 色覚異常は、L 遺伝子あるいは M 遺伝子の欠落により発生する。その遺伝子型と表現型との対応は、コーカソイドでは比較的よく調べられており<sup>3)</sup>、ほぼ一対一の対応があるかの印象で報告されていた。本研究の目的は日本人の LM 色覚異常の多数例を遺伝子解析し遺伝子型と表現型との対応を明らかにし、そこで得られた非典型例の解析から LM 遺伝子の欠落以外の原因を探ることにあつた。

## (2) 正常色覚例における赤緑 (LM) 視色素遺伝子の多型

まず正常色覚例の LM 遺伝子を解析しその配列や多型について調べた。女性は色覚が正常であっても遺伝的保因者である可能性を否定できないため、男性例のみを解析した。正常色覚男子 230 例の解析結果をコーカソイド<sup>4)</sup>との対比で見ると、L 遺伝子のコドン 180 では、T がコーカソイドよりも多いこと (62% に対して 79%)、L 遺伝子のコドン 296 の多型 (C) がほとんどないこと (コーカソイドでは 10%)、M 遺伝子のコドン 283 では、多型 (C) がコーカソイドよりも少ない (49% に対して 32%) こと、また 3 番目以降に L 遺伝子を持つ例がコーカソイドよりも少ない (調べた中では 1 例のみ、コーカソイドでは 4%) ことなどがあげられる。正常色覚例は例外なく先頭に L 遺伝子、次に M 遺伝子を持っていた。遺伝子数が 2 で 3 番目以降の遺伝子が存在しないケースが 98 例 (42%) であつたが、残る 132 例 (58%) は遺伝子数が 3 以上であつた。内訳は伝子数 3 が 91 例 (40%)、4 が 27 例 (12%)、5 以上が 14 例 (6%) である。後述のプロモーターの変異 (-71C) が正常色覚例でも遺伝子数 3 以上のケースでは認められた。遺伝子数 3 の 91 例中で 37 例 (41%)、4 では 10 例 (37%)、5 以上で 9 例 (64%) であつたが、遺伝子数 2 のケースにはこの変異 (-71C) は存在しなかつた。

## (3) 保因者の解析と保因者診断の可能性

親子関係により保因者であると確定している正常色覚の女性例、および正常色覚の一般女性 117 例を解析した。LM 遺伝子の先頭の遺伝子、後続の遺伝子、最後尾の遺伝子を別々に PCR し、その産物を解析する方法である。先頭に M 遺伝子があれば L 遺伝子を欠くアレーを持ち、第 1 色覚異常の保因者であることが分かる。こうい

ったケースは117例中5例(4.3%)に見られた。後続にL遺伝子があればM遺伝子を欠くアレーを持ち、第2色覚異常の保因者である可能性が高い。これは6例(5.1%)に見られたが、ごくまれではあるが3番目にL遺伝子を持つ正常色覚男子があり(230例中1例)、偽陽性である可能性を否定できない。

#### (4) 日本人赤緑(LM)色覚異常多数例の解析結果

遺伝子解析を始めた1998年4月以降に経験した色覚異常は514例になる。そのうち試料を得て解析することができた男子の色覚異常例数は463となった。内訳は、第1色盲(P)69例(15%)、第1色弱(PA)62例(13%)、第2色盲(D)152例(33%)、第2色弱(DA)167例(36%)、色素性色覚異常(PCD)13例(3%)である。他に、女性の26例、本人のDNAがない13例、兄弟の1例のみを解析した11例、色覚正常であった1例の計51例がある。

P69例の遺伝子型は、P型(1あるいは複数の同構造のM遺伝子のみ)が53例、PA型(異なる構造の複数のM遺伝子)が11例、正常型(L-Mの並び)が3例、確定不能(遺伝子数が多いため)が2例であった。PA62例は、PA型が50例、P型が4例、正常型が4例、確定不能が2例、逆正常型(M-Lの並び)が2例であった。Dの152例は、D型(L遺伝子のみ)が128例、DA型(異なる構造の複数のL遺伝子)が4例、正常型が7例、確定不能が13例であった。DA167例は、DA型が106例、D型が14例、正常型が26例、確定不能が21例であった。PCDの13例は全て正常遺伝子型であった。遺伝子型・表現型の対応で見ると完全な対応が見られたのが337例(73%)、型のみ対応(P→PA型、PA→P型、D→DA型、DA→D型)が33例(7%)、これらは2色型、異常3色型の判定が逆になるケースである。確定不能が38例(8%)あったが、第1異常例では「第1異常」との判定は可能であり、これらのケースは色覚異常の型に関しては対応しているといえる。確定不能の第2異常例の多くはL、Mどちらの遺伝子も存在し、型の判定もできず正常色覚との区別も難しいケースが大部分であった。遺伝子解析からは正常と判定せざるを得ない正常遺伝子型が、逆正常型(M-L)を含め55例(12%)も見られた。PCDの13例は全例正常型であり、これがPCDの遺伝子型の特徴と思われるが、遺伝子解析から表現型を推定できないという点では他の正常遺伝子型と同じであり、この55例の中に含めて算定した。確定不能例を除くと全部で88例(19%)が遺伝子型・表現型不一致例ということになる。

## (5) 遺伝子型・表現型不一致例の解析

不一致例では遺伝子の欠失が色覚異常の原因とは考えられない。遺伝子は存在するが発現しない、あるいはオプシンが作られても視色素として働かない何らかの原因があるはずである。不一致の88例を詳細に検討した。

### (5-1) プロモーターに見られた変異

遺伝子型・表現型不一致例を詳細に解析すると、遺伝子そのものではなくプロモーターに新たな変異(-71A>C)を持つ例が52例存在した。-71Cは正常色覚例でも存在するが、すべて遺伝子を3以上持つ例であり、遺伝子数2の例はすべて正常(-71A)であった。このことから未確認であるが正常例での-71Cは3番目以降の、表現型とは関係ないとされている遺伝子のプロモーターにあるものと思われる。それに対して不一致例に見られた-71Cは4例を除いて2番目の遺伝子プロモーターに存在することが確認できた。-71Cを持つプロモーターと転写因子の結合活性が低いことを確かめており、その遺伝子の発現が抑制されていると推測され、これらのケースではこれが色覚異常の原因と考えられた。

### (5-2) 視色素のアミノ酸置換, その他の変異

プロモーターの変異のほかLM視色素遺伝子のアミノ酸置換がいくつか見つかった。それらはPro231Leu(CCA→CTA; L遺伝子のエキソン4), Gly338Glu(GGG→GAG; L遺伝子のエキソン6), Asn94Lys(AAC→AAA; M遺伝子のエキソン2), Arg330Gln(CGA→CAA; M遺伝子のエキソン6)であり、各1例であった。M遺伝子のCys203Argがすでに報告<sup>5)</sup>されているが、この変異は今回のわれわれの症例の中には見つからなかった。Cys203Argを含めこれらの変異を導入したcDNAを作成し再構成した視色素を使って吸収スペクトルを測定した。変異オプシンの視色素はほとんど光を吸収せず(全く吸収しないか高々正常の10分の1であった)、色素として働かないものと推測された。

アミノ酸置換以外にもエキソン3における11塩基の欠失、エキソン5における2塩基の欠失が各1例あった。これも視色素が発現しないか、あるいは発現しても色素として機能せず色覚異常の原因になると思われる。アミノ酸置換と合わせ6例が-71C以外の変異で説明可能であった。

## (6) 多遺伝子例の解析

これまで、視色素遺伝子アレーに1遺伝子あるいは2遺伝子しか持たない例は完全な解析が可能であるが、3遺伝子の例は難しいことが多く、4遺伝子以上の例は解析不可能と考えられてきた。しかし、われわれが解析した色覚異常463例について見てみると次表のようになる。数字は例数で、( )内は解析不可能だった例数である。

	P 69例中	PA 62例中	D 152例中	DA 180例中 (PCDを含む)
3 遺伝子	7 (0)	21 (0)	10 (0)	33 (0)
4 遺伝子以上	7 (2)	11 (2)	13 (13)	23 (21)

3 遺伝子例は全例解析でき、4遺伝子以上例においてもPとPAではほとんど解析できている。これは、視色素遺伝子アレーの下流に存在する多型を用いた最後尾遺伝子全体の解析法を確立できたからである(研究発表(1)学会誌等の15))。

## (7) まとめと今後の課題

先天LM色覚異常の遺伝子を解析すると多くのケースではLあるいはM遺伝子が欠けているという従来の報告で説明されるとおりであった。しかし従来の報告では注目されていなかった正常遺伝子型の色覚異常例が少なからず存在することが分かった。これらの解析からプロモーターにおける変異が色覚異常の原因となる可能性を示すことができた。また従来の報告には見られなかった新しいアミノ酸置換や塩基の欠失をいくつか発見し、それらが視色素の機能を失わせることを示した。

今後の課題はもちろんなお説明できずに残っている遺伝子型・表現型不一致例の更なる解析である。表現型は異常3色型(PA, DA)であるが遺伝子型が2色型(遺伝子が一つあるいは同構造の一種類の遺伝子のみ)であるケースが18例あった。表現型からは2種類のL型あるいはM型視色素が発現していると思われるにもかかわらず遺伝子としては一種類のみというケースである。これらは新しい変異の発見で解決するケースではない。遺伝子では異常3色型の2色型色覚(P, D)と正常遺伝子型の多くはプロモーターの変異やアミノ酸置換を持っていた。しかしなお未解決のケースが17例残っている。これらのケースの視色素遺伝子およびその周辺のDNA配列を詳細に調べ、新たな変異を発見することに努めたい。また、未だ解析が困難なDやDAの4遺伝子以上例には、遺伝子間領域の多型を用いた遺伝子配列順序決定法を工夫して行きたい。

(8) 参考文献

1. Nathans J, Thomas D, Hogness DS : Molecular Genetics of Human Color Vision : The Genes Encoding Blue, Green and Red Pigments. *Science* 232 : 193-202, 1986.
2. Nathans J, Piantanida TP, Eddy RL, Shows TB, Hogness DS : Molecular Genetics of Inherited Variation in Human Color Vision. *Science* 232 : 203-210, 1986.
3. Deeb SS, Lindsey DT, Hibiya Y, Sanocki E, Winderickx J, Teller DY, Motulsky AG : Genotype-Phenotype Relationships in Human Red / Green Color Vision Defects Molecular and Psychophysical Studies. *American Journal of Human Genetics* 51 : 687-700, 1992.
4. Neitz M, Neitz J, Grishok A : Polymorphism in the Number of Genes Encoding Long-wavelength-sensitive Cone Pigments Among Males with Normal Color Vision. *Vision Research* 35 : 2395-2407, 1995.
5. Kazmi MA, Sakmar TP, Ostrer H : Mutation of a Conserved Cysteine in the X-Linked Cone Opsins Causes Color Vision Deficiencies by Disrupting Protein Folding and Stability. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 38 : 1074-1081, 1997.