

20010828

P. 25-35 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので下記の資料  
をご参照ください。

### 資料

- 2) Negishi H, Dezawa M, Oshitari T, Adachi-  
Usami E. Optic nerve regeneration within arti-  
ficial Schwann cell graft in the adult rat. *Brain  
Res Bull*, 55(3) : 409-419, 2001.

# 網膜神経細胞死のメカニズムの解明と実験的治療法の開発

Molecular mechanism and experimental treatment of retinal neuronal cell death

片井直達、吉村長久  
(信州大学医学部眼科学教室)

Naomichi Katai, Nagahisa Yoshimura  
(Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine)

## 【抄録】

ラット網膜虚血再灌流傷害モデルを使い、網膜神経細胞死に関与する遺伝子のスクリーニングを行った。その結果、網膜神経節細胞死には、c-jun, caspase-2、アマクリン細胞の細胞死には c-jun, cyclin D1, caspase-1, -2, -3、視細胞死には、c-jun, caspase-1, -3 が関与することを明らかにした。これより、細胞の種類により、細胞死の経路は異なっていることが判明した。以上の結果より、神経栄養因子、増殖因子の投与によりこの細胞死を阻害可能であること明らかになった。さらに、caspase family の特異的阻害剤により、この網膜神経細胞死は他のアポトーシス同様、阻害可能であった。以上より、アポトーシスの関与する難治性眼疾患の治療への可能性を示した研究である。

## Abstract

In retinitis pigmentosa, glaucoma, retinal detachment, ischemic optic neuropathy, and age-related macular degeneration, recent studies were showed that apoptotic retinal neuronal cell death were related to these diseases. Because apoptosis is an active process that requires the expression of a death program, this process can be controlled by inhibiting the expression of the death message.

We used the rat retinal ischemia reperfusion model that is a model for retinal neuronal cell death and screened the expression of apoptosis related proteins, transcription factors, cell cycle related factors and caspase family, in the injured retina. After these experiments, injured retinas were treated with growth factors, neurotrophic factors and caspase family inhibitors.

Almost all TUNEL positive cells were double-stained with retinal neuronal cell markers. TUNEL positive retinal ganglion cells were stained with c-jun and caspase-2. TUNEL positive amacrine cells expressed c-jun, cyclin D1, caspase-1, caspase-2, and caspase-3. Apoptotic photoreceptors were double-stained with c-jun and caspase-1. After the treatment with BDNF, HGF and caspase family inhibitors, the number of TUNEL positive cells was significantly decreased.

We concluded that the retinal neuronal cell death was executed by various mechanisms and could be rescued by neurotrophic factor, growth factor and caspase family inhibitors.

キーワード：網膜神経細胞死、アポトーシス、網膜虚血再灌流傷害

**Key words** : retinal neuronal cell death, apoptosis, retinal ischemia reperfusion injury

## 目的

網膜色素変性症、緑内障、網膜剥離、虚血性視神経症、加齢黄斑変性等、難治性眼科疾患のほとんどにアポトーシスと呼ばれる網膜神経細胞死が関与することが最近の研究で明らかになってきた。アポトーシスとは、自らを遺伝的プログラム（細胞死実行のカスケード）に従い積極的に死に導く細胞死であり、最大の特徴はこのカスケードを抑制すること

により、細胞死を阻止可能であることにある。よって、われわれは網膜神経細胞死の遺伝プログラミングを明らかにし、そのメカニズムに立脚した細胞死の治療法の確立を行う。

## 対象、方法

ラット網膜虚血—再灌流傷害モデルが網膜神経細胞のアポトーシスのモデルであることを確認した。

その後、アポトーシス関連蛋白である転写因子、細胞周期関連因子、caspase family についてアポトーシス細胞における発現を検討した。この結果に基づき、標的遺伝子を選択し網膜神経細胞死の抑制効果を検討した。

#### 結果

TUNEL 染色と免疫染色との二重染色によりアポトーシス細胞は網膜神経細胞が中心であった。網膜神経節細胞のアポトーシス細胞には、c-Jun、Caspase-2、アマクリン細胞では、c-Jun、CyclinD1、Caspase-1、2、3、視細胞には、c-Jun、Caspase-1 が高発現していた。神経栄養因子、増殖因子、caspase阻害剤の投与により、網膜神経細胞死を抑制でき、細胞死関連因子の発現抑制が見られた。また、電気生理学的にも障害の改善効果が認められた。

#### 結論

ラット網膜虚血-再灌流傷害モデルにおいて、網膜神経細胞層、内顆粒層、外顆粒層の網膜神経細胞の障害はアポトーシスを中心とする障害であった。これらの細胞死には、c-Jun、CyclinD1、Caspase Family が関与していたが、神経細胞の種類毎異なった因子が関与していた。さらに、このモデルの網膜神経細胞死に関与する因子を阻害することにより網膜障害を阻止可能であることが明らかになった。

# 視神経症に対する mtDNA SSCP 解析の成果について

Point mutations detected by mtDNA SSCP for patients with unknown optic neuropathy

若倉雅登<sup>1,2)</sup>、市邊義章<sup>2)</sup>、嶺井利沙子<sup>2)</sup>、  
豊岡裕子<sup>3)</sup>、山辺晴美<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>済安堂井上眼科病院、<sup>2)</sup>北里大学眼科、  
<sup>3)</sup>北里大学病院 DNA 検査室

Masato Wakakura<sup>1,2)</sup>, Yoshiaki Ichibe<sup>2)</sup>, Risako Minei<sup>2)</sup>,  
Yuko Toyo-oka<sup>3)</sup>, Harumi Yamabe<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Inouye Eye Hospital, <sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Kitasato University School of Medicine,  
<sup>3)</sup>DNA Laboratory, Department of Clinical Pathology, Kitasato University Hospital

## 【抄 録】

【目的】原因不明の視神経症に対してミトコンドリアDNAの解析を行い、既知および未知の点変異を見出すこと。

【方法】1998年3月～2001年12月の間に北里大学、井上眼科病院および関連施設において原因不明の視神経症症例で合意の得られたものの白血球からDNAを抽出し、7種のオリゴヌクレオチドプライマーを使用してSingle Strand Conformational Polymorphism (SSCP)を行った。バンドシフトのみられたものに対してはsequencing analysisを行い、変異を同定した。

【結果】この期間に184例(183家系、男女比137:47、6歳～78歳)の解析を行った。このうち30例(29家系、男女比29:1)でmtDNA 11778変異、2例(2家系)で14484変異が検出された。3460変異はなかった。また未知の変異と考えられるG9025Aがみられ、この発端者は9歳男児で両視神経萎縮、先天眼振と左眼のDuane症候群を有し、矯正視力は右0.4左0.2であった。母も同様の変異があったが無症状であった。他にG8998Cが29歳の右視神経症の男性例で検出された。Secondary mutationsとされるT3394Cが5例あった。なお54例で遺伝的多形と考えられる変異を検出した。

【考察と結論】原因不明の視神経症の17%においてmtDNA 11778または14484変異が見られレーベル遺伝性神経症(LHON)は原因不明の視神経症の中にかなり埋もれていることが示唆された。今回のシリーズでは新たな未知の変異としてG9025AとG8998Cを見出したが、ここはATPase 6をコードする領域で系統発生的に保存性が高い。今後の症例の蓄積により臨床的に意義のある変異かどうか判断するであろう。

## Abstract

【Purpose】 To detect known or unknown point mutations by mitochondrial (mt) DNA single-strand conformational analysis for patients with optic neuropathy of unknown origin.

【Methods】 Total cellular DNA was extracted from lymphocytes of consented patients with optic neuropathy of unknown origin. This was processed single-strand conformational polymorphism (SSCP) using oligonucleotides primers of 7 regions and point mutation of mtDNA was used. Direct sequencing analysis was done when band shift was detected.

【Results】 Specimens from 184 patients (183 pedigrees, M:F=137:47, Age range: 6-78 years) were served for the present analysis. MtDNA 11778 mutation was found in 30 patients (M:F=29:1) and in 29 pedigrees. In two patients (2 pedigrees), another known mutation of mtDNA 14484 was detected. No patients had mtDNA 3460 mutation. An unknown mutation, G9025A was found in 9-year-old boy with bilateral optic atrophy, congenital nystagmus and left Duane syndrome. Corrected visual acuity was 0.4 OD and 0.2 OS. His mother also harbours the same mutation but no symp-

toms. Nucleotide G8998C which has also never reported was found in 29-year-old male with right optic neuropathy. A secondary mutation, T3394C was found in 5 patients. In 54 patients, genetic polymorphisms were found.

【Conclusions】 In patients with unknown optic neuropathy, primary mutation of Leber hereditary optic neuropathy (LHON) was found suggesting still presence of undetected LHON patients. Further analysis of new cases is necessary to determine clinical significance of the two novel mutations, G9025A and G8998 at which ATP synthetase 6 is coded and the amino acids are phylogenetically preserved.

**Key words** : optic neuropathy, Leber hereditary optic neuropathy, mtDNA, 11778 mutation, 14484 mutation, 9025 mutation, 8998

はじめに

1988 Wallace らの報告<sup>1)</sup>以来、mitochondria(mt) DNA 11778番目の変異などを見出すことが Leber hereditary optic neuropathy (LHON) の診断に用いられている。MtDNA 11778、14484、3460の primary mutation として確立しているものの検出は臨床に極めて有用である。また4160、9804<sup>2)</sup>など primary mutation と目されているもの、臨床的意義は不明ながら secondary mutation と称されているもの、さらに臨床的に LHON と考えられてもこれらの既知の mutation がみられないものがある。我々は単に診断のための検査としてのみならず、1) 既知の mutation の原因不明の視神経症における出現頻度の調査、2) secondary mutations の意義の発見、3) 未知のまたは未確立の primary mutation の発見を目的として、視神経症患者の血液を、その説明と合意の下に既報<sup>2)</sup>の single strand conformational polymorphism (SSCP) 法を用いて行った。これまでに興味深い結果が得られたので報告する。

方法

1998年3月～2001年12月に済安堂井上眼科病院、北里大学眼科その他施設からの原因不明の視神経症患者に、採血の目的と利用方法について説明し合意の得られた例の血液を EDTA (ethylenediamine-N, N, N', N'-tetraacetic acid) にて 10ml 採血し、これを直ちに北里大学病院 DNA 検査室に送付した。得られた全白血球が細胞内 DNA を抽出し、7カ所の変異候補部位を含むプライマーを用いて、SSCP 法を既報の方法で行った<sup>2)</sup>。これでバンドシフトがみられた場合には direct sequencing 法にて、塩基配列を決定した。ただし、1998年9月からは Nikoskelainen のグループ<sup>3)</sup>が LHON の新規の変異かもしれないとして報告した9101番を含む部位を、9438を含む部位の検査に替えて行うようになった。この場合に合成されたオリゴヌクレオチドプライマーは forward 側が5' > TCCCCATACTAGT-

TATTATCGA < 3' (8939～8960) inverse 側が5' > TGTGAAAACGTAGGCTTGGAT < 3' (9151～9171) である。なお症例を選択する基準は厳密に決めていないが、病変が視神経症にあると考えられる症例で、原因が明らかでなく LHON も鑑別診断の一つとして入れるべきと診察医が考えられた症例が集められた。

結果

集められた症例は184例で男性137、女性47例であった。男性の兄弟例があったので、家系数としては183家系であった。年齢は6～78歳に広く分布、平均44歳であった。変異検出頻度は図1に示すように11778変異が最も多く30例(29家系)で男女比は29対1であった。これは検査症例の16%にあたる。14484変異が2例(いずれも男性)で、3460変異はなかった。既知変異のうち11778変異が94%を占めた。Secondary mutation として報告されている T3394C が5例(男4女1)にみられたが、2例は各々11778、14484変異との合併、他は単独にみられた。

これまで報告がなく系統発生的に保存されている G9025A、G8998C が各1例みられた。G9025A の症例は、9歳男児で出生体重3572gの第1子。3歳児に斜視が気になり眼科受診、そこで眼振と視神経萎縮の存在が指摘された。当時の矯正視力は右(0.4)、左(0.2)であったという。原因検査のためCTを撮影したが異常はなかった。その後も改善傾向なく、原因も不明のままなので、今回井上眼科病院を受診した。母親の兄、母方のおば、おじに色弱があるというが詳細不明である。当院初診時の視力は  $V_d = (0.4x - 0.5D)$ 、 $V_s = (0.2x - 0.5D)$ 、RAPDは認めず、対光反応はほぼ良好であった。眼位はHirschberg法で20°の内斜視、左眼は外転制限が著明で、左眼内転時眼裂狭小、眼球陥凹のみられる Duane 症候群 (I型) を示した。固視交代は一瞬可能であるがほとんど右眼固視であった。または正面視で左向きの眼振がみられることがあり、右方視で右向き、左方視で左向きの眼振が存在

し、さらに潜在眼振が確認できた。顔回転、頭位傾斜は明らかでなかったが、患者は落ち着きがなく、絶えず動き回っており、学業成績も不良という。Goldmann 視野もV-4のみようやく測定でき、その限りでは周辺視野に異常なかった。中間透光体に異常なく、視神経乳頭はやや小さく、中等度の退色があったが弓状線維は保持されていた。患者と母親のSSCPの結果を図2に示す。患者と母親は同様のバンドシフトが検出され direct sequencing の結果 G9025A と判明した。G8998C 変異の患者は29歳男性、一週間前から右眼眼球過動症あり、受診2日前より白っぽくみえるようになり当院受診。右 RAPD (+) で矯正視力は右0.4、左0.2。右視神経乳頭にわずかな眼振がみられ、右視神経乳頭炎と診断したが、念のためこの検査を行った。本例は現在右視力1.2と自然回復している。この他54例(男女比19:15)にアミノ酸置換を伴わないか、伴っても保存性の低い部位の変異が検出され、遺伝的多形と判断された。その他の例は検査部位に変異は検出されず、遺伝的多形と併せると3/4以上で正常と判定された。

#### 考按

既に確立した primary mutation である11778変異は今回の対象の16%でみられ、14484の2例を併せると17%が LHON であった。既知変異の94%が11778変異であったことは過去の報告に一致する。今回の対象は LHON を強く疑われた症例のみならず、原因不明の視神経症が含まれ特に男性例では比較的典型的な視神経炎であっても念のため検査の対象になったものが多い。それでも17%に primary mutation がみついているということは、原因不明として経過を見ている視神経症患者の中に、なおかなりの LHON が埋もれている可能性が示唆される。

今回のシリーズの中でいわゆる secondary mutation とされるものはT3394Cのみであったが、5例中3例は primary mutation を有さない症例であった。Secondary mutation は primary mutation が存在している時に限り、何らかの附加的な意義があるかもしれないと考えられているものであり<sup>4)</sup>、今のところ確かな臨床的意義は証明されていない。

今回のシリーズの中で我々は G9025A を有した9歳例に特に注目している。本例はこれまで知られている LHON の臨床的特徴とは異なる面がある。すなわち発症時期が早く先天眼振と Duane 症候群を伴っている点である。先天眼振に視神経萎縮を伴う優性遺伝的視神経症 (Kjer type) の存在は知られている。本例はさらに Duane 症候群が合併していて、優性遺伝を示していない点が特異的である。こうした特徴を有する症例の mtDNA mutation の検索結果はこれまで報告がないが、今後の症例蓄積が

待たれる。G9025A変異によりATPase 6のサブユニットの第167番目のグリシン (GGC) がセリン (AGC) に置換したことになるが、ここはマウス、トリ、ヒトいずれもグリシンであり系統発生的に保存されているので、この点からも意味のある変異である可能性が高い。一方 G8998C 変異例は現在のところ LHON とは思われない臨床経過を辿っている。しかし視神経炎の再発が LHON の発見に結びついた症例を我々は経験しており<sup>5)</sup>、その意味で今後の推移に注意したい。なお G8998C 変異は ATPase 6 サブユニットの第158番のバリンがロイシンに置換しており、ここも系統発生的に保存されている。このように、G9025A、G8998C の変異はいずれも ATPase 6 をコードする部位で、この部位は全体に系統発生的に保存性が高い。従って今後もこの部位に臨床的に意義を有する新変異がみつかる可能性があると考え、とくに注目している。

#### 文献

- 1) Wallace DC, Singh G, Lott MT et al: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242: 1427-1430, 1988
- 2) Wakakura M, Hayashi E, Toyo-oka Y et al: Bilateral optic neuropathy with mitochondrial DNA 9804 mutation detected by non-isotopic single-strand conformational polymorphism. *Neuro-ophthalmol* 19: 7-12, 1998
- 3) Lamminen T, Majandez A, Juvonen V et al: A mitochondrial mutation at nt9101 in the ATP synthetase 6 gene associated with deficient oxidative phosphorylation in a family with Leber hereditary optic neuroretinopathy. *Am J Human genetics* 5-6: 1238-1240, 1995
- 4) Brown MD, Voljavec AS, Lott MT et al: Leber's hereditary optic neuropathy: a model for mitochondrial neuro-degenerative diseases. *FASEB J* 6: 2791-2799, 1992
- 5) Wakakura M, Mogi A, Ichibe Y et al: Leber's hereditary optic neuropathy triggered by optic neuritis. *Neuro-ophthalmol* 16: 337-341, 1996

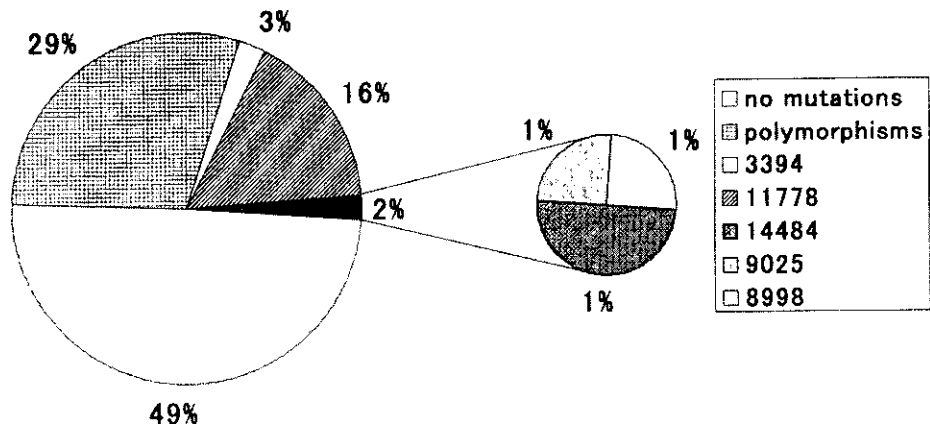


図1：変異検出頻度 (N=184)

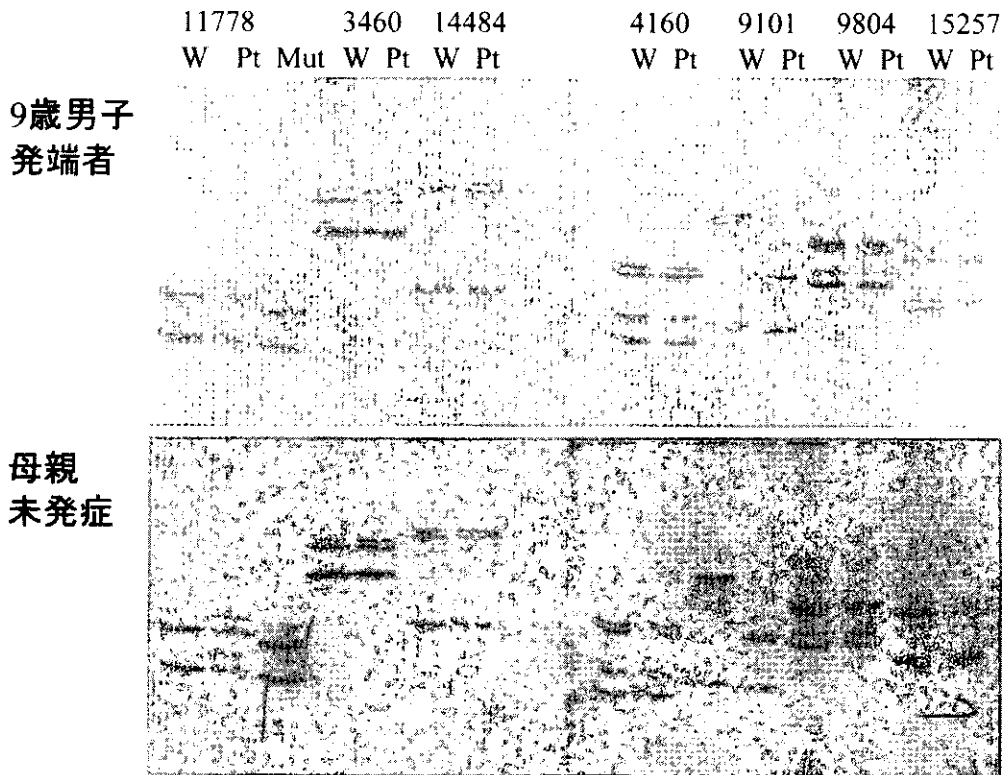


図2：発端者とその母親のSSCPの結果。上段の番号は目標とするmtDNA変異の部位、Wは正常野生型を示し、Ptは今回の症例、11778のMutは11778変異を有した陽性対照の結果。症例とその母親は9101を含む部位のSSCPで変異が検出され、direct sequencingの結果9025変異と判明した(9101変異はなし)。

20010828

P. 42-73 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので下記の資料  
をご参照ください。

### 資料

Optic neuropathy associated with thyroidrelated auto-  
bodies

Shigeru Toyama, Masato Wakakura, Wanicha L. Cuenko  
ngkaew

Neuro-Ophthalmology 2001 Vol. 25 No. 3 P127-134

第105回 日本眼科学会総会 宿題報告 I 眼と神経保護  
網膜視神経障害に対する予防的神経保護治療へ向けての実験的研究  
岩倉 雅登  
日本眼科学会雑誌 105(12) P.843-865 2001年



# 視神経萎縮患者の OPA1 遺伝子異常と臨床像

Novel OPA1 Mutations and Clinical Phenotype in Japanese Patients with Optic Atrophy

上野真治、 中村 誠、 伊藤 正、 寺崎浩子、 三宅養三  
(名古屋大学医学部眼科)

Shinji Ueno, Makoto Nakamura, Sei Ito, Hiroko Terasaki, Yozo Miyake  
(Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine)

## 【要 約】

遺伝性視神経萎縮には、常染色体優性遺伝形式、常染色体劣性遺伝形式、レーベル病等がある。常染色体優性視神経萎縮の罹患者は一般に、神経乳頭の蒼白及び、視力低下、中心暗点や傍中心暗点、色覚異常等を呈する。近年、欧米人にて常染色体優性視神経萎縮の原因遺伝子として OPA1 遺伝子が同定された。我々は、遺伝性視神経萎縮が疑われた症例で、常染色体優性遺伝形式と考えられた 3 家系の OPA1 遺伝子を検討した。また常染色体劣性遺伝と考えられた 2 家系及び孤発例と考えられた 2 症例についてもこの遺伝子の検討を行った。その結果、常染色体優性遺伝形式を示す 1 家系と、孤発例と考えられた 1 症例に、それぞれ今までに報告のない変異が検出された。変異が検出された症例では、矯正視力の低下や色覚異常、視野異常等が認められた。これらの結果から、日本人においても OPA1 遺伝子の異常が遺伝性視神経萎縮の原因となることが示された。

## Abstract

Hereditary optic atrophy includes autosomal dominant optic atrophy, autosomal recessive optic atrophy, and Leber's hereditary optic neuropathy. Patients with autosomal dominant optic atrophy present with reduced visual acuity, central or centrocaecal visual field loss, and color vision defect. Recently, OPA1, a causing gene of dominant optic atrophy, was identified in Caucasian people. We examined the OPA1 gene in three families with autosomal dominant inheritance pattern, as well as in two families with autosomal recessive inheritance pattern and in two sporadic patients with optic atrophy. As a result, we identified two novel mutations in the gene in a dominantly inherited family and a sporadic patient. Clinically, they showed reduced corrected visual acuity, visual field defect, and color vision defect. Our results indicate that some of the Japanese patients optic atrophy are caused by an OPA1 gene mutation.

キーワード：常染色体優性視神経萎縮、OPA1 遺伝子、遺伝子診断

**Key words** : dominant optic atrophy, OPA1 gene, DNA diagnosis

## 目的

遺伝性の視神経萎縮は主に常染色体優性視神経萎縮、常染色体劣性視神経萎縮、レーベル病に分類される。常染色体優性視神経萎縮の罹患者は、一般に幼少時に発症し就学時検診などで診断されることも多い。神経乳頭は耳側蒼白や、全体の蒼白の所見を示す。矯正視力は 0.1 から 0.4 位のことが多く、色覚は後天性の青黄異常を示し、視野は傍中心暗点や、盲点中心暗点を示すことが多い。視機能障害の進行は遅く、ほとんど進行しないものもあるといわれている。また同じ家系内でも罹患者の表現型は変化に

富み、重症度の程度に差があることが特徴とされている。近年欧米にて、常染色体優性視神経萎縮の原因遺伝子の一つとして OPA1 遺伝子が同定された。<sup>1-4)</sup> この遺伝子は 3 番染色体の長腕にあり、ミトコンドリアの機能や構造の維持に関わっていると考えられている。<sup>1, 2)</sup> 現在のところ本邦では視神経萎縮と OPA1 遺伝子の関連が示された症例はない。そこで今回我々は、家系調査等から常染色体優性遺伝を示すと考えられた 3 家系の視神経萎縮症例の OPA1 遺伝子の解析を行った。またこの疾患では浸透率が必ずしも高くないので、常染色体劣性遺伝

と考えられた2家系と、孤発例と考えられた2症例についてもこの遺伝子の検討を行った。

インフォームドコンセントを得たうえで、常染色体優性遺伝を示すと考えられた3家系6名、常染色体劣性遺伝と考えられた2家系2名と、孤発例と考えられた2名の視神経萎縮患者の末梢血の白血球からDNAを抽出し、OPA1遺伝子のエクソン1~28をPCR法によって増幅し、ABI 3100オートシーケンサーによって直接塩基配列を決定した。また、異常が認められたエクソンについてはコントロールとして正常100アレルについても同様に塩基配列を決定した。遺伝子異常の認められた症例について視力、色覚、視野等の臨床所見の検討を行った。

## 結果

常染色体優性遺伝形式の1家系と孤発例の1症例のOPA1遺伝子に変異が検出された。常染色体優性遺伝形式を示した1家系では、発端者(症例1)及び、その2人の同胞と母親が罹患しており、それらの症例ではOPA1遺伝子のエクソン25の2568番にチミンの挿入変異がヘテロ接合で起きており、これによりコドン856からframe shiftが生じ、コドン864にstop codonが生じていると推測された。非罹患患者である父親にはこの変異は認められなかった(図1)。孤発例の1症例では、1974番のアデニンの欠失変異が認められ、コドン658以降でframe shiftが生じ、コドン670でストップコドンが生じていると考えられた(図2)。これらは新規の変異で、正常100アレルには認められなかった。

常染色体優性遺伝形式の家系の発端者(症例1)は49歳の男性で、視神経乳頭全体が蒼白を呈していた。視力は両眼とも矯正0.3と低下しており、中心フリッカー値は25-30Hzと低下、色覚検査では青黄優位の異常が認められた。眼圧は10-15mmHgと正常で、ゴールドマン視野では、右眼には明らかな異常は認められなかったが、左眼には盲点の鼻下側に視野欠損が認められ、左右差が存在した。10年間の外来通院中、症状や所見に著明な変化は認められなかった。

症例2は症例1の弟で、矯正視力は右が0.3、左が0.2、中心フリッカー値は30-35Hzとやや低下しており、色覚検査では青黄異常を示した。眼圧は両眼とも15-18mmHgと正常、ゴールドマン視野では明らかな異常は認められなかった。左眼は網膜剥離のため、平成6年に硝子体手術が施行され、平成12年には白内障の手術が施行されていた。この患者は30歳の時には自動車免許の更新が可能だったが、その後徐々に視力が低下し、34歳の初診時には両眼とも矯正視力は0.3だった。

孤発例と考えられた症例は53歳の女性で、小学生

の頃より視力低下が生じ、中学生時に視神経萎縮と診断された。最近にさらに視力低下が進み、現在視力は両眼とも手動弁となっている。両眼に著明な視神経萎縮が認められ、中心フリッカー値は15-20Hzと著しく低下している。

## 考察

現在までの常染色体優性視神経萎縮とOPA1遺伝子の異常に関する報告によると、OPA1遺伝子のエクソン8から15では、frame shiftやstop codonによる変異以外に、ミスセンス変異による原因が検出されており、これに対してそれ以外の部位では、frame shiftやstop codonなどナンセンス変異のみが見つかっている。<sup>1-4)</sup>これはエクソン8から15はこの遺伝子の機能に重要な部位をコードしているためであると考えられている。<sup>4)</sup>今回の症例でも、これまでに報告された傾向通り、エクソン20と25にframe shiftを起こす変異が検出された。残念ながら孤発例では罹患者の家族について検討することができなかったため断定はできなかったが、検出された変異はframe shift変異であり、また正常者には認められなかったことから、この変異が疾患の原因であると推測された。今回の結果から、本邦でもOPA1遺伝子の異常が遺伝性の視神経萎縮の原因になることが示された。この疾患は家族内でも臨床所見が多彩で浸透率も高くないため、その診断や遺伝形式の決定にはOPA1遺伝子の解析が有用であると考えられた。

## 文献

- 1) Delettre C, Lenaers G, Griffioen JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, Pelloquin L, Grosgeorge J, Turc-Carel C, Perret E, Astarie-Dequeker C, Lasquelléc L, Arnaud B, Ducommun B, Kaplan J, Hamel CP. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet.* 2000; 26: 207-210.
- 2) Alexander C, Votruba M, Pesch UE, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, Rodriguez M, Kellner U, Leo-Kottler B, Auburger G, Bhattacharya SS, Wissinger B. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet.* 2000; 26: 211-215.
- 3) Pesch UE, Leo-Kottler B, Mayer S, Jurklics B, Kellner U, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Alexander C, Wissinger B. OPA1 mutations in patients with autosomal dominant optic atrophy and evidence for semi-dominant inheritance.

Hum Mol Genet. 2001 ; 10 : 1359-1368.

4) Toomes C, Marchbank NJ, Mackey DA, Craig JE, Newbury-Ecob RA, Bennett CP, Vize CJ, Desai SP, Black GC, Patel N, Teimory M, Markham AF, Inglehearn CF, Churchill AJ.

Spectrum, frequency and penetrance of OPA 1 mutations in dominant optic atrophy. Hum Mol Genet. 2001 ; 10 : 1369-1378.

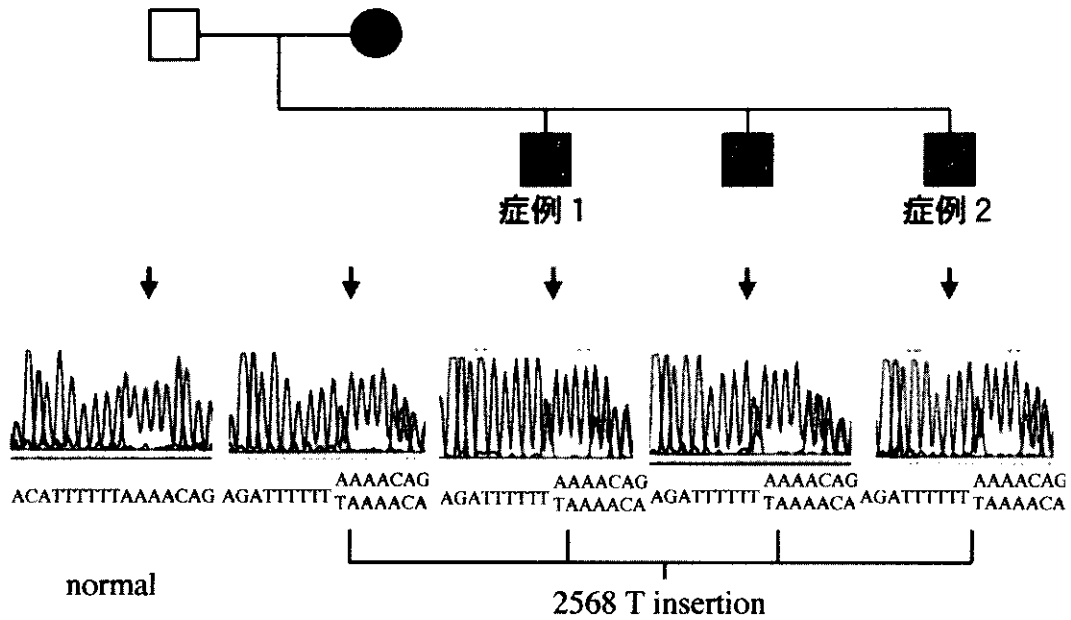


図1 常染色体優性遺伝を示した家系

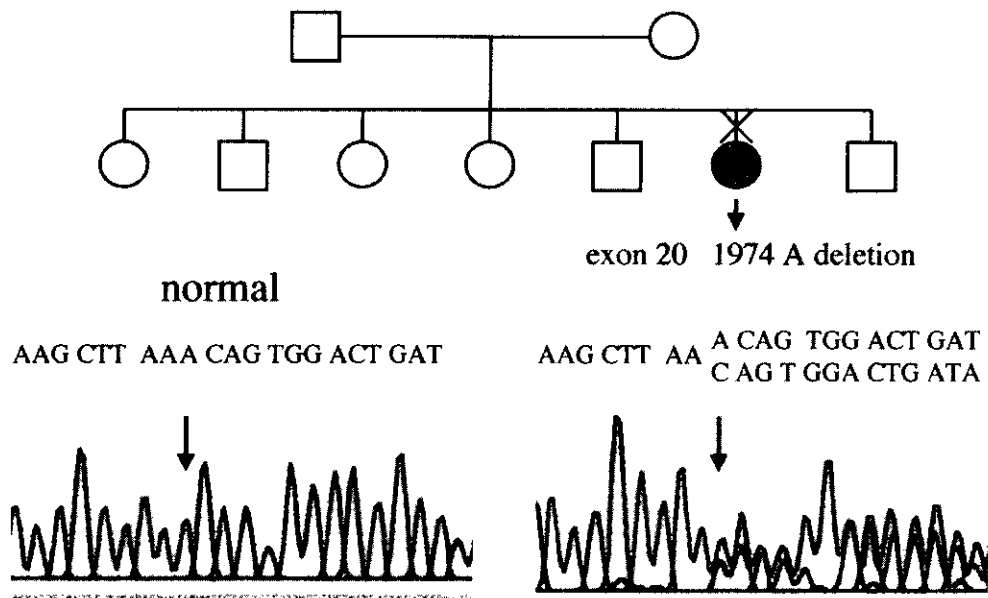


図2 孤発例と考えられた症例

# 遺伝子治療を目的としたマウス網膜特異的アミノキシダーゼ遺伝子のクローニング

Cloning of mouse retina specific amine oxidase expressed in mouse for gene therapy

真島行彦、張 強、小口芳久  
(慶應義塾大学医学部眼科)

Yukihiko Mashima, Qiang Zhang, Yoshihisa Oguchi  
(Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine)

## 【抄 録】

我々は以前に、ヒト網膜特異的アミノキシダーゼ (RAO, AOC 2) 遺伝子をクローニングしたが、腎アミノキシダーゼ (KAO, AOC 1) とは38%、vascular adhesion protein 1 (VAP-1, AOC 3) とは65%のホモロジーをもつ。今回、マウスの AOC 2 遺伝子のクローニングと解析を行った。マウス AOC 2 は、757アミノ酸からなり、4つのエキソンを持つ。Real-time quantitative PCR 法により、体のいくつかの組織の中で網膜に特異的にその発現が確認され、また、in situ hybridization 法により網膜においては神経節細胞で特異的にその発現がみられた。マウス AOC 2 遺伝子の 1,526bp 上流に Psmc 3 遺伝子の PA-28 gamma ユニットが存在し、一方、775bp に AOC 3 遺伝子が存在する。今後は、AOC 2 遺伝子のプロモーターを利用して、神経節細胞に特異的に遺伝子を導入するベクターを開発する。

## Abstract

We have previously cloned a human retina-specific amine oxidase (RAO, AOC 2), which belongs to super family of copper-binding amine oxidase and shares homology of 38% and 65% with human kidney amine oxidase (KAO, AOC 1) and vascular adhesion protein 1 (VAP-1, AOC 3) respectively. To further investigate this gene, mouse homologue of AOC 2 was cloned for characterization. Real-time quantitative PCR and in situ hybridization were performed to determine specific expression of AOC 2 in mouse retina, especially in retinal ganglion cells (RGC). The copper-binding motif and the enzyme active site of AOC 1 and AOC 3 were both preserved in mouse AOC 2 protein. Mouse AOC 2 gene was located 1,526 bp downstream of Psmc 3 gene for PA-28 gamma-subunit and 775 bp upstream of AOC 3 gene. We have plan to construct the vector that can particularly transport some gene into ganglion cells.

キーワード：網膜特異的アミノキシダーゼ、マウス、VAP-1、プロモーター

**Key words** : retina-specific amine oxidase, mouse, VAP-1, promotor

## 緒言

我々は、以前にヒト網膜特異的アミノキシダーゼ (AOC 2) 遺伝子をクローニングし、神経節細胞に特異的に発現していることを報告した。眼内に投与された遺伝子発現ベクターを、網膜神経節細胞に特異的に目的の遺伝子を導入するためには、AOC 2 のプロモーターを持ったベクターが有用である。我々は、動物用のこのベクターを開発するために、まず、マウス AOC 2 ホモログをクローニングした。

## 方法

- 1) ヒトアミノキシダーゼ cDNA をプローブとして用い、マウスの genomic ライブラリーから、4つのエキソン-イントロン構造を決めた。次に、マウスの網膜から RNA を抽出し、CDNA ライブラリーを作成し、マウス AOC 2 genomic のシーケンズからプライマーを設定し、マウス AOC 2 の cDNA をクローニングした。5'側と3'側の塩基配列は、5'/3'RACE 法により決定した。
- 2) Real-time quantitative PCR を用いて、マウスの網膜、脳、心臓、肝臓、肺臓、腎臓、精巣の各

組織における mRNA の発現を検討した。

3) RNA プローブを用いて、in site hybridization 法にてマウス網膜における AOC 2 遺伝子の発現部位を検討した。

結果

1) マウス AOC 2 cDNA は2,535塩基対、757アミノ酸から成っている。ヒト AOC 2 とのホモロジーは80%、マウス AOC 3 とは61%、ヒト AOC 3 とは60%、そしてヒト AOC 1 とは、37%で

あった。マウス AOC 2 の遺伝子構造はヒトと同じ4つのエキソンから成り、遺伝子の1,526bp 上流に Psme 3 遺伝子の PA-28 gamma ユニットが存在し、一方、775bp 下流に AOC 3 遺伝子が存在する (図1)。

2) マウスの各種臓器における AOC 2 遺伝子の発現は、網膜においてのみ発現がみられた (図2)。

3) in site hybridization 法にて AOC 2 遺伝子の発現は、網膜神経節細胞に強い発現がみられ、一部内顆粒層にも発現がみられた (図3)。

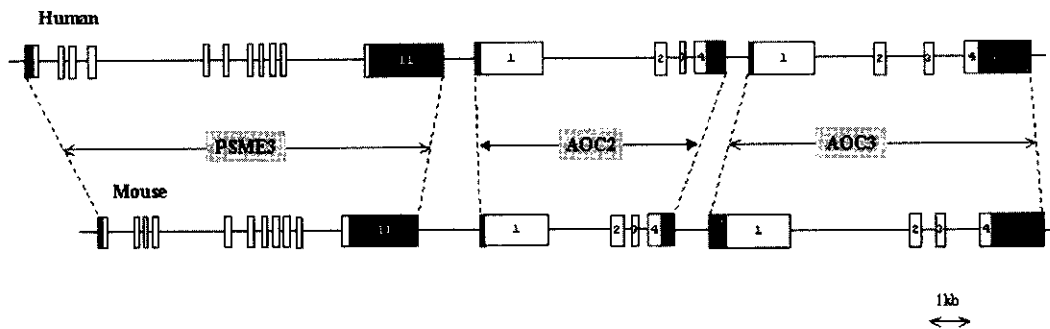


図1 : AOC 2 および AOC 3 遺伝子構造

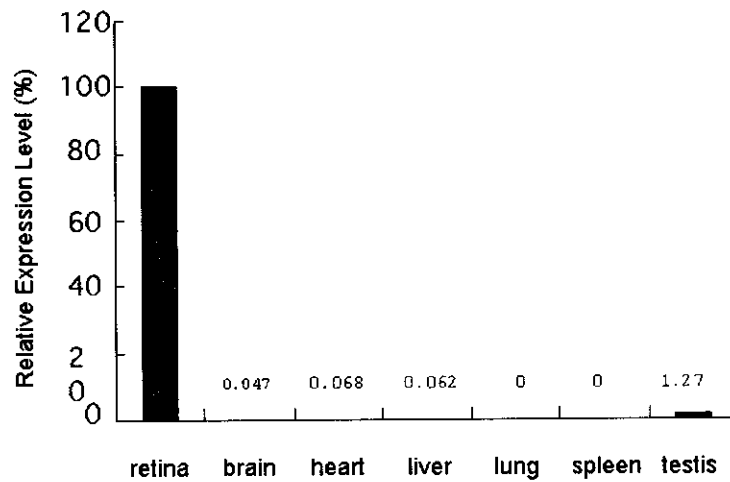


図2 : マウス組織における AOC 2 の発現

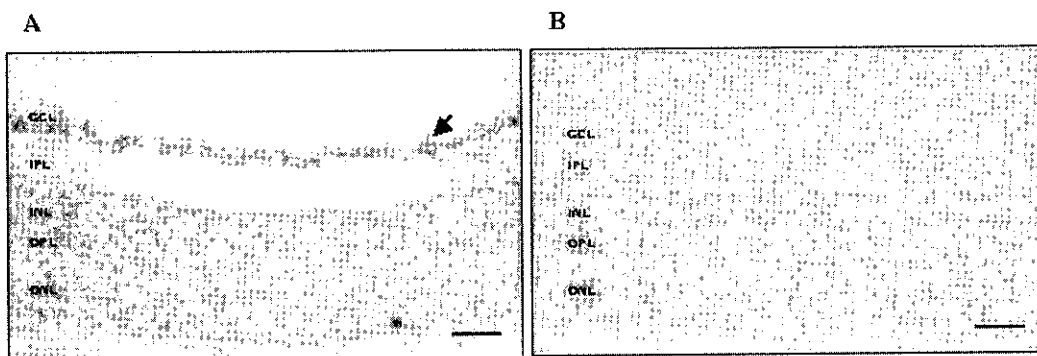


図3 : in site hybridization 法による AOC 2 の網膜内での発現。矢印は網膜神経節細胞を示す。  
A : アンタイスセンスプローブ使用 B : センスプローブ使用

## 考察

AOC 2 遺伝子は、AOC 3 遺伝子の 775bp すぐ上流に存在し、アミノキシダーゼ活性を持つ遺伝子が 2 つ並んでいた。AOC 3 遺伝子は、1998年に vascular adhesion protein (VAP-1) 遺伝子としてクローニングされ、AOC 2 遺伝子とは 65% のホモロジーを持っている。VAP-1 はアミノキシダーゼ活性と血管内皮におけるリンパ球の接着因子の機能を持っている。AOC 2 は、我々がクローニングした当時は、もっともホモロジーがあったのは腎アミノキシダーゼ (AOC 1) 遺伝子で 38% であった。その由来で、我々は AOC 2 遺伝子を網膜特異的アミノキシダーゼと命名した経緯があった。しかし、その後にクローニングされた AOC 3 遺伝子とは 65% のホモロジーを持つため、AOC 2 の機能として、アミノキシダーゼ活性以外にも炎症反応に起因した接着分子としての機能もある程度持っているのかもしれないので、今後検討予定である。

マウスの AOC 2 遺伝子の構造が決定されたので、今後は、このプロモーター領域を pEGFP-1 発現ベクターのプロモーター部位に導入して、神経節細胞で特異的に発現させるベクターを作成する予定である。このベクターが開発されれば、難治性の視神経疾患の新たな治療法として期待される。たとえば、レーベル病において、発症後にアポトーシスにより神経節細胞が死滅するとされている。従って、アポトーシスを阻害する因子や神経栄養因子を外部から神経節細胞に導入することにより、新たな治療法の開発が考えられる。

## 文献

- 1) Imamura Y, Kubota R, Wang Y, Asakawa S, Kudoh J, Mashima Y, Oguchi Y, Shimizu N. Human retina-specific amine oxidase (RAO) : cDNA cloning, tissue expression and chromosome mapping. *Genomics* 40 : 277-283, 1997.
- 2) Imamura Y, Noda S, Mashima Y, Kudoh J, Oguchi Y, Shimizu N. Human retina-specific amine oxidase : Genomic structure of the gene (AOC 2), alternatively spliced variant, and mRNA expression in retina. *Genomics* 51 : 293-298, 1998.
- 3) Smith DJ, Salmi M, Bono P, Hellman J, Leu T, Jalkanen S. Cloning of vascular adhesion protein 1 reveals a novel multifunctional adhesion molecule. *J Exp Med* 188 : 17-27, 1998.
- 4) Bono P, Salmi M, Smith DJ, Jalkanen S. Cloning and characterization of mouse vascular adhesion protein-1 reveals a novel molecule with enzymatic activity. *J Immunol* 160:5563-5571, 1998

## 千葉大学最近3年間の網膜色素変性症患者初診例

"New patients with retinitis pigmentosa (RP) at Chiba University Eye Clinic for last 3 years"

朴 栄華、池尻充哉、渡辺悠里、溝田 淳、安達恵美子

(千葉大学大学院医学研究院視覚病態学)

(Department of Ophthalmology and Visual Science, Graduate School of Medicine, Chiba University)

### 【抄 録】

目的：当科初診の網膜色素変性症患者の統計的考察と受診理由について検討を加える。

対象：1999年1月から2001年11月までの約3年間、当科初診の網膜色素変性症患者、男性43例、女性56例、計99例のうち、他の視力障害を除く195眼。これらの初診時年齢、性、視力、病型、視野、住所、受診理由について検討した。

結果：初診時年齢は20歳未満6例、20歳代6例、30歳代17例、40歳代17例、50歳代27例、60歳代15例、70歳以上5例であり、50歳代に最も多かった。病型は定型例が179眼(91.9%)であり、非定型例は16眼(8.1%)であった。初診時視力は全体として0.1未満は22眼(11.7%)で、0.5以上が138眼(73.4%)であった。60歳以上でも0.1未満は6眼(15.0%)に過ぎなかった視野は定型例に関しては輪状暗点あるいは求心性視野狭窄を示し、10°以下の狭窄は各年齢層でみられた。住所は千葉県内が61例、県外は関東圏のみならず、東北や四国・九州地方を含み38例であった。受診理由については、精査目的とともに疾患の予後や遺伝を含む詳しい説明希望が多かった。

結論：以前の当教室の報告同様、今回の検討でも受診患者の視力は比較的良好であった。また患者は、本疾患についてより正確で詳しい情報を望んでおり、眼科医はそれに答えるべく一層の努力をすべきであると考えた。

### Abstract

**Purpose** : On the initial visit of our RP patients, their visual fields visual acuities and visiting aims were reviewed.

**Subject** : Age, sex, vision, type of RP, visual field, address, and reason to consult for new RP patients from Jan. 1999 to Nov. 2001 (about 3 years) were examined. Of 99 patients, 43 males and 56 females, 195 eyes exclude loss of vision for other diseases were researched.

**Result** : Number of new patients were 6 under twenty years, 12 in their twenties, 17-thirties, 17-forties, 27-fifties, 15-sixties, and 6-seventies. It was fifties in the most. The typical RP was found in 182 eyes (91.9%) and the atypical RP in 16 eyes (8.1%). Visual acuities were less than 0.1 in 22 eyes (11.7%) and above 0.5 in 138 eyes (73.4). Over 60 years old there were only 6 eyes (15.0%) which have vision less than 0.1. In typical RP, visual field shows ring scotoma and concentric contraction. Contraction of the visual field to less than 10 degrees was observed in each age. 61 patients live in Chiba and the other 38 patients come not only from Kanto area but also from Tohoku, Sikoku, and Kyusyu. About the reason to consult, the most patients wish for close examination and explanation of prognosis and inheritance for RP.

**Conclusion** : Shown in earlier report of Chiba University, visions in advanced age were good comparatively, and patients hope for accurate and detailed information. Ophthalmologist must make more efforts for their needs.

キーワード：網膜色素変性症、視力、視野、白内障

key words : retinitis pigmentosa, visual acuity, visual field, cataracta

## 【緒言】

中途視覚障害の原因の1、2位を占める網膜色素変性症は未だ決定的な治療法がなく、厚生科学省難病対策研究の1疾患である。日常診療では主に患者の精神的サポートや日常生活向上のためのロベリジョンクリニックに重点をおいているのが現状である。すでに本邦では網膜色素変性症の視力や視野に関する報告は多数みうけられるが、われわれは最近3年間における当院初診の網膜色素変性症患者について視力、視野に加え受診理由についても検討を加えたので報告する。

## 【対象】

対象は1999年1月から2001年11月までの約3年間に当院眼科を初診した網膜色素変性症患者99例（男性43例、女性56例、8歳～83歳）のうち定型例91例182眼、非定型例8例16眼である。視力及び視野の検討には定型例のみ対象とし、その中で白内障以外の視力に影響する黄斑円孔1眼、緑内障2眼を除外した90例179眼について検討した。

## 【結果】

年度別受診患者数は1999年度が29例、2000年度が31例、2001年度が39例と年々増加しており、初診時年齢は50歳代が最も多かった。住所は千葉県内が61例（62%）、県外では東京都12例（12%）の他、東北や四国、九州地方合わせて38例と多方面からの受診も目立った。病型は定型例91例（91.9%）、非定型例は8例（8.1%）で、そのうち中心型2例、傍中心型5例、区画型1例であった。定型例179眼の視力を段階別に年齢層別に分けると、0.1未満は全体の179眼に対し17眼で全体の9.5%であり、60歳以上でも13.2%と低い割合であった（図1）。

Goldmann 視野計のV4 イソプターで10°以下の求心性視野狭窄は各年齢層別で認め20歳未満で16.7%、60歳以上では44.7%、全体では33.5%であった（図2）。

受診理由は精査目的が44例（44.4%）、ついで疾患の予後や遺伝を含む詳しい説明希望が43例（43.4%）で、その他白内障手術についてなどが12例（12.1%）であった。

## 【考按】

今回過去の報告に比べると視機能が良い結果となっている理由として、少なくともつぎの2つの理由が考えられる。

網膜色素変性症には早期発症短期悪化型と慢性経過増悪軽度型の2つの型が存在することが報告されており、各報告の間でそれらの割合の差が現れている可能性が考えられ、また今回のわれわれの報告で

は視力に影響を及ぼす程度の白内障の合併率が他の報告よりも少なかったことも理由の1つとしてあげられる。

次に受診状況では、過去に網膜色素変性症と診断されているにもかかわらず再度精査を求めて受診したり、他院にて失明するといわれ心配になって訪れた例、その他結婚や仕事等患者の人生に密接に関わる問題に対し意見を求めて受診するケースが多い結果となった。

インターネットが日常化しこの疾患に対する患者自身の知識は深くまた、患者同士の情報交換の機会も増え、より最新の正確な情報を医療機関に求めて受診するケースが多くなり、眼科医はそのニーズに応えるべくいっそうの努力をするべきである。

## 文献

- 1) 津田 恭央・他：長崎地方の網膜色素変性症患者について、眼紀 47：465～468, 1996
- 2) 早川 むつ子・他：原発性網膜色素変性症の予後に関する検討、臨眼 45：271～275, 1991.
- 3) 石川 一之・他：網膜色素変性症患者の視力と年齢、眼紀 51：1157～1160, 2000.
- 4) Grover S, Fishman GA et al: Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 years or elder. Ophthalmology 106：1780～1785, 1999.



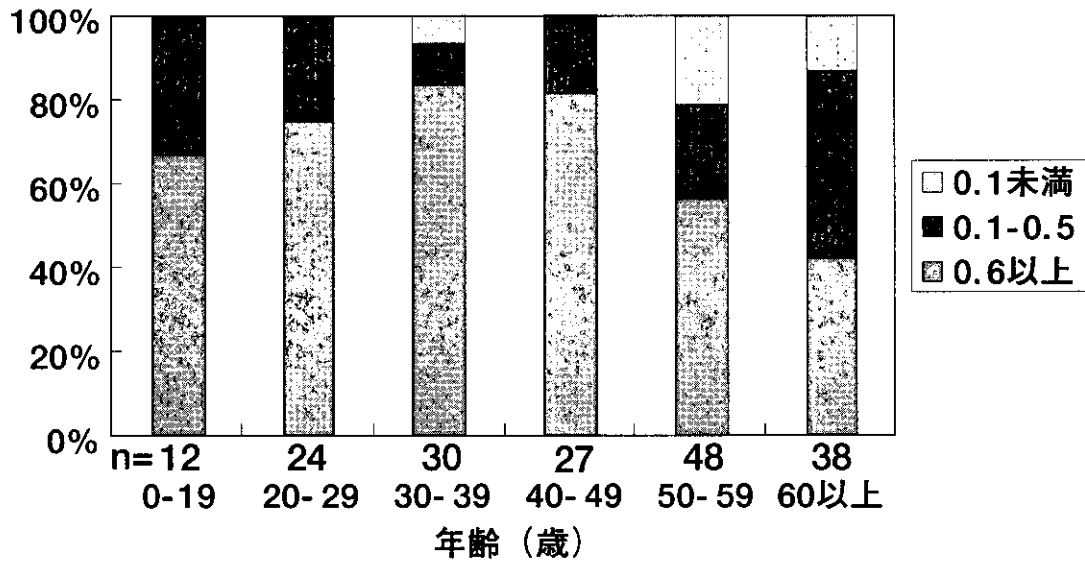


図1 定型例179眼の年齢別視力

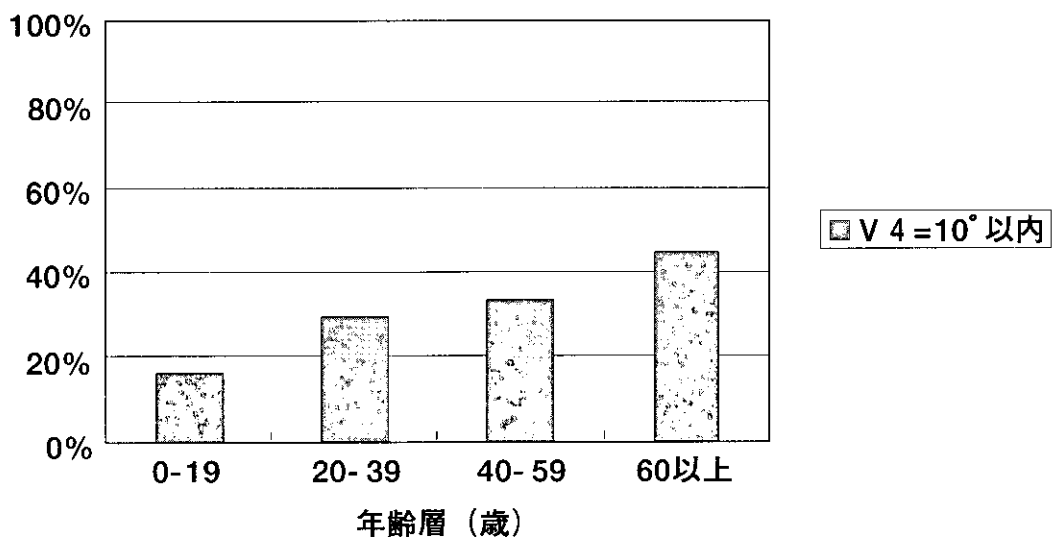


図2 V4 イソプターによる10° 以下の視野の割合

# 網膜色素変性症の中心30度視野障害進行評価

Progression of central 30-degree visual field defects in eyes with retinitis pigmentosa.

平川博秀\*<sup>1</sup>、 飯島裕幸\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>諏訪赤十字病院 \*<sup>2</sup>山梨医科大学眼科学講座

Hirohide Hirakawa\*<sup>1</sup>, Hiroyuki Iijima\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup> Suwa Red Cross Hospital \*<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Yamanashi Medical University

## 【抄 録】

目的：比較的早期から中期の網膜色素変性症患者に対しハンフリー30-2プログラムを施行し、その検査データである mean deviation (MD) を用いて30度以内の視野障害進行について検討した。

対象：1年に少なくとも1回～2回のハンフリー30-2プログラムを施行されている定型または区画型網膜色素変性症症例で、5回以上の信頼性のある検査結果が得られた眼。

方法：各眼でのMDを用いて線形回帰分析を行い、統計学的に有意な進行を認めた眼に対しては、進行速度を算出した。

結果：対象症例14人23眼中、統計学的に有意な進行認めた眼は9眼（約39%）、視野障害進行速度の平均は、-0.49 dB/yearであった。

結論：対象とした症例の約4割で統計学的に有意な進行を認めた。これらから、この方法は、網膜色素変性症患者の視機能障害進行をモニターする上で有用であり、研究及び患者のマネジメントにおいて、利用価値が高いものと考えられた。

## Abstract

**PORPOSE:** To assess the progression of field defects in eyes with retinitis pigmentosa of mild to moderate severity by means of univariate linear regression with respect to the mean deviation of Humphrey central 30-2 perimetry.

**SUBJECTS:** We examined 5 or more reliable field test results in eyes with retinitis pigmentosa receiving central 30-2 degree visual field testing once or more in a year.

**METHODS:** A series of values of MD for each eye was analyzed with univariate linear regression. A statistically significant progression was determined when the slope was different from zero.

**RESULTS:** Among 23 eyes of 14 patients, a statistically significant progression was demonstrated in 9 eyes (39% of 23 eyes). The average of the slope in 9 eyes was -0.49 dB/year.

**CONCLUSIONS:** Automated static perimetry of the 30-degree visual field measured approximately once or twice a year demonstrated the progressive nature of the disease with the use of univariate linear regression of mean deviation in approximately 40% of eyes with retinitis pigmentosa. These results may be useful in understanding the pathophysiology of the diseases and in managing patients.

キーワード：静的自動視野計，網膜色素変性症，平均偏差，視野進行，線形回帰分析

**Key words:** automated static perimetry, retinitis pigmentosa, mean deviation, progression of visual field defect, univariate linear regression

はじめに

網膜色素変性症は、今日様々な研究がなされているが、いまだ効果的な治療法がなく、進行性の視野障害を来し、最終的には失明する疾患である。このような現状では、患者さんにとって、視野障害が今後どれぐらいの経過で進行し、何年後まで生活に支障をきたさない視機能維持が可能であるかなどの情報が、患者さんの今後の生活に重要となる。

以前に、我々は視野障害が中心10度以内まで進行した症例に対して、ハンフリー10-2プログラム静的量的視野検査を施行し、mean deviation (MD) を統計学的に検討し、本症における進行速度の評価を行った。<sup>1</sup>その結果、視野が中心10度程度まで狭窄した網膜色素変性症患者さんでは、3.5年の経過観察で約50%の眼でMDの直線回帰による進行が確認され、進行速度の予測が可能であった。今回、我々は前回対象としたよりも早期の網膜色素変性症患者さんで、中心10-2視野では進行速度の予測が不可能であるような対象に対して、中心30-2視野で同様の検討が行えるか否かを検討した。

## I 対象

対象は、山梨医科大学眼科、網膜専門外来通院中の患者さんの内、1年に少なくとも1回~2回のハンフリー30-2プログラムが施行されている症例で、基準以上の信頼度係数(固視不良率<20%、偽陽性率<33%、偽陰性率<33%)を示す検査を5回以上施行されている眼を対象とした。但し、白内障など視機能に影響を及ぼす他の疾患を有する眼は除外した。

## II 対象

対象症例は、定型または区画型の網膜色素変性症患者14人23眼(男性6人、女性8人)で、右眼が11眼、左眼が12眼であった。初回視野検査時年齢の平均は51歳(38歳から70歳)、平均視野検査回数は7回(5回から13回)、平均視野検査期間は8年6ヶ月(4年3ヶ月から12年4ヶ月)であった。遺伝形式は常染色体優性遺伝が1例、常染色体劣性遺伝が1例、弧発例が12例であった。

## III 方法

各対象眼で、ハンフリー30-2プログラムの検査データであるMDを用いて、検査時年齢とで線形回帰分析を行い、統計学的に有意な進行を認めた症例に対しては、視野障害進行速度 dB/year を算出した。

## IV 結果

図1は症例4の左右眼での線形回帰分析図であ

る。左眼ではMDが検査時年齢と負の相関がある。すなわち、直線回帰の傾きが有意に0とは異なる負の値をとることが統計学的に示された。一方、右眼では傾きが負の値をとるとはいえず(直線回帰の傾きの95%信頼区間が0を含む)、有意な視野進行は示すことができなかった。

このように線形回帰分析で統計学的に有意( $P < 0.05$ )な進行を認めた眼は、23眼中9眼(約39%)みられた。有意な進行のみみられた眼について視野障害進行速度を図2に示すが、 $-0.32 \sim -0.68$  dB/year に分布し、平均は $-0.49$  dB/yearであった。各症例のまとめは表1に示す。

## V 考 按

網膜色素変性症の進行を評価する方法としては、視力検査、眼底検査、電気生理学的検査(網膜電図)、視野検査などがある。このうち視野障害進行の評価には、これまで主にゴールドマン視野計による動的視野計が用いられてきた。<sup>2-5</sup>

ゴールドマン視野計は動的量的視野測定法であるが、網膜色素変性症の進行評価には特定のイソプターの面積が用いられてきたために、視野の島の平面的な広がりのみが評価されてきた。しかし網膜色素変性症の視野進行の特徴は、初期には周辺視野における視野の島の高度が低下する沈下が主で、それに引き続いて周辺視野狭窄が進行する。末期には中心視野の狭い範囲のみが残存するが、病変の進行とともにこの中心視野の高度が徐々に減弱し、ついには失明に至る場合がある。すなわち疾患の進行時期によって、視野の島の平面的な面積の減少である狭窄と、視野の島の高度の変化である沈下が必ずしもパラレルには変化しない。

そこで、視野の進行速度を正確に評価するには、視野の島のボリュームを反映する指標が必要になる。ハンフリー視野計は静的量的視野計であって、各測定部位での感度、すなわち視野の島の高度を測定する。中心30-2視野プログラムでのMDはその感度の平均値であって、30度以内の視野の島の体積に比例すると考えられる。以上の観点から、視野の島を平面的に捉えるゴールドマン視野測定、イソプター面積による従来の視野進行評価方法に比べて、今回の方法は網膜色素変性症の視機能障害の進行速度を評価する上で、より妥当な方法といえる。

前回の著者らの報告では中心10-2視野を対象としたため、著しく視野狭窄が進行した進行期の網膜色素変性症患者の評価には適したが、それよりも早期の症例では10度以内視野がほぼ正常に残っているために、進行の評価ができなかった。そこで、今回は進行が中等度の時期の網膜色素変性症患者さんを対象に30-2視野で検討したところ、およそ4割の

症例で進行を示すことができた。経過観察期間をさらに延長するか、検査回数を増やせば、この割合はさらにふえるものと考えられる。

さらに進行速度について、統計学的に有意な視野進行を認められた9眼について、初回検査時のMDと視野障害進行速度との関係を検討した。(図2) 統計学的な有意差は認めなかったが、初回検査時のMDの絶対値が小さい、つまり視野障害の程度が軽いものほど視野障害進行速度は速く、初回視野検査時MDの絶対値が大きい、つまり視野障害の程度が大きい症例になるにつれて進行速度が遅くなる傾向を認めた。この点は今後症例数を増やし再検討が

必要である。

## VI まとめ

今回ハンフリー30-2プログラムの検査データであるMDを用いて、約4割の眼で統計学的に有意な進行を認め、30度以内の視野障害進行速度を算出できた。

この方法は、比較的早期から中期の症例に対しての30度以内視野障害進行が評価でき、網膜色素変性症患者の視機能障害進行をモニターする上で有用であり、研究及び患者のマネジメントにおいて、利用価値が高いものと考えられた。

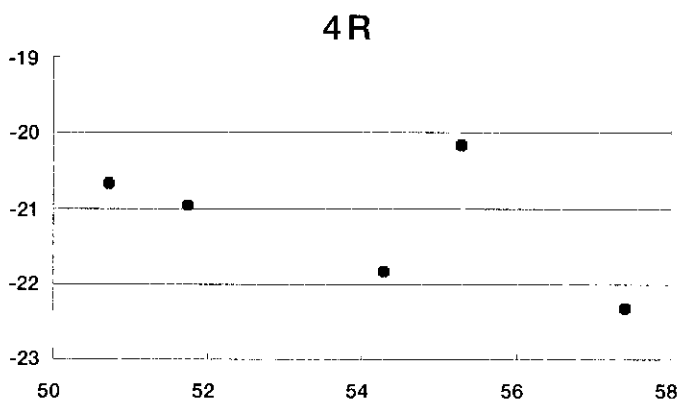


図1:症例4の右眼(上段)と左眼(下段)のMDの経時的变化。横軸は年齢(歳)、縦軸はMD(dB)

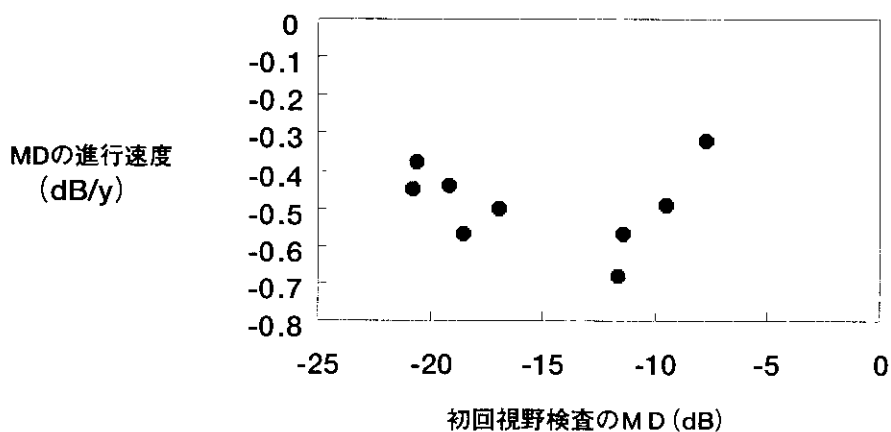
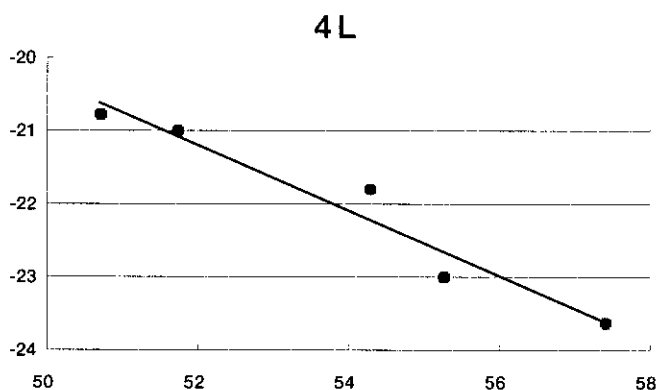


図2:統計学的に有意な進行がみられた対象眼のMD進行速度と初回MDとの関係