

全症例で全身ならびに眼局所に副作用は認められなかった。

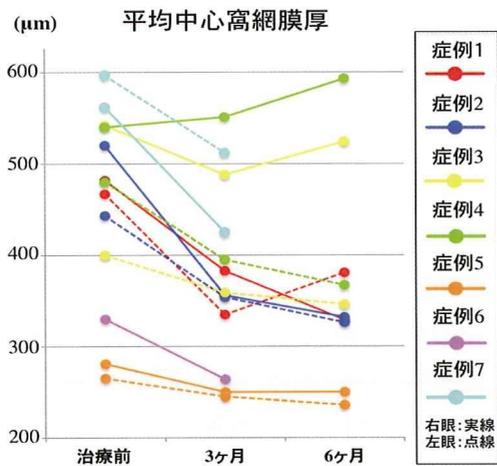


図1 OCTによる平均中心窩網膜厚の経時的変化

D.E. 考察・結論

RPに合併した黄斑浮腫に対し、塩酸ドルゾラミド点眼は有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 池田康博、他：網膜色素変性に合併した黄斑浮腫に対する塩酸ドルゾラミド点眼の効果 第63回日本臨床眼科学会（福岡）2009

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

I. 参考文献

- Fishman GA, et al: Foveal lesions seen in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol. 95: 1993-1996, 1977.
- Hirakawa H, et al: Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol 128: 185-191, 1999.
- García-Arumí J, et al: Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. Ophthalmology 110: 1164-1169, 2003.
- Saraiva VS, Sallum JM, Farah ME: Treatment of cystoid macular edema related to retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone acetonide. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 34: 398-400, 2003.

29. 網膜色素変性における白内障手術によるコントラスト視力の変化

萩原 章、小片一葉、大町和美、菅原岳史、山本修一
(千葉大)

研究要旨 網膜色素変性 (RP) 患者において白内障手術がコントラスト視力に及ぼす影響について検討した。着色眼内レンズを用いて白内障手術を施行した RP 患者 8 名 9 眼を対象とした。通常の視力表により矯正視力、CAT-CP により昼間視・薄暮視の各コントラスト 100% および 10% の視力を術前後に測定し検討した。BCVA、昼間視 100% 視力、薄暮視 100% 視力、昼間視 10% 視力は有意な改善を認めたが、薄暮視 10% 視力には有意な改善がみられなかった。各視力の改善幅は薄暮視 10% が低値を示したが統計的有意差は認めず、正常眼の改善幅より低値であった。網膜色素変性では白内障手術により、BCVA、昼間視 100% 視力、薄暮視 100% 視力、昼間視 10% 視力で有意な改善が得られ、その改善幅は同等であった。しかし薄暮視の低コントラスト状態では視力の改善が得られず、杆体の障害が影響していると考えられた。

A. 研究目的

網膜色素変性 (RP) 患者が自覚症状の悪化を訴えても、視力値には変化が認められないことが多く、通常の視力検査だけでは視機能判定は不十分と考えられている。患者の見え方の質 (Quality of Vision) を評価する方法として、輝度とコントラストの条件を変えることにより中心部網膜感度、視機能を測定するコントラスト視力検査がある。我々はこれまでに RP 眼では、正常眼に比べコントラスト視力の低下がみられ、さらに白内障を合併する RP 眼では、非合併 RP 眼に比べコントラスト視力が低下していることを見出している。これまでに RP 眼での白内障手術による視力の改善は報告されているが、コントラスト視力による評価はされていない。今回、白内障合併 RP 眼での白内障手術によるコントラスト視力によ

る評価を行った。

B. 研究方法

2008 年 3 月から 2009 年 10 月に千葉大学病院にて、着色眼内レンズを用いて白内障手術 (超音波水晶体乳化吸引術、眼内レンズ挿入術) を施行した定型 RP 患者 8 名 9 眼 (平均年齢 59.8 ± 13.7 歳) を対象とした。通常の視力表による矯正視力のほかに、CAT-CP (ナイツ社製) により昼間視・薄暮視の各コントラスト 100% および 10% の視力を術前後に測定 (図 1) し、小数視力を logMAR 視力に換算。最良視力 (BCVA)、最良平均コントラスト視力を比較検討した。

(倫理面への配慮)

被検者に研究参加を依頼し、インフォームドコンセントが得られた場合に実施した。

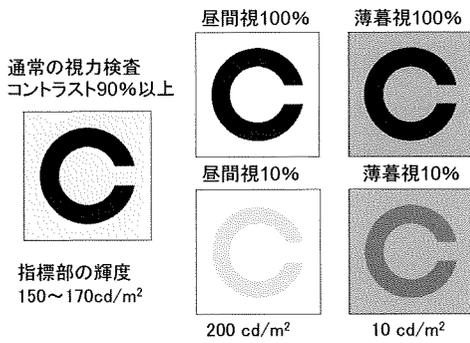


図1 コントラスト視力検査

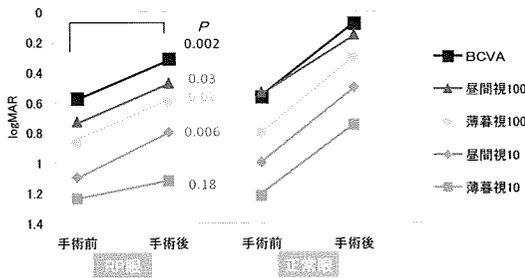


図2 白内障術前後の平均視力

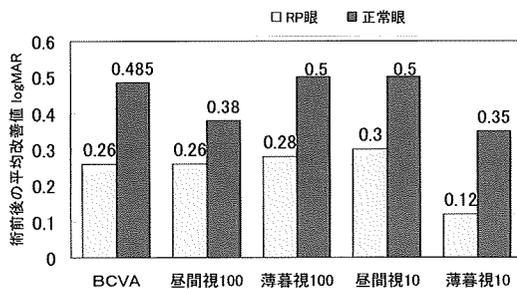


図3 白内障術後平均視力の改善値

C. 研究結果

RP 眼では白内障手術により視力、昼間視100%視力、薄暮視100%視力、昼間視10%視力で有意な改善が得られたが、薄暮視10%視力では有意な改善がみられなかった(図2)。視力改善幅は視力、コントラスト視力ともに RP 眼では正常眼に比べ低値であった(図3)。

術前視力と術後視力には強い相関がみられ、また術後視力、術後コントラスト視力にも強い相関がみられ、術後視力に相応したコントラスト視力が得られた(図4、表1)。

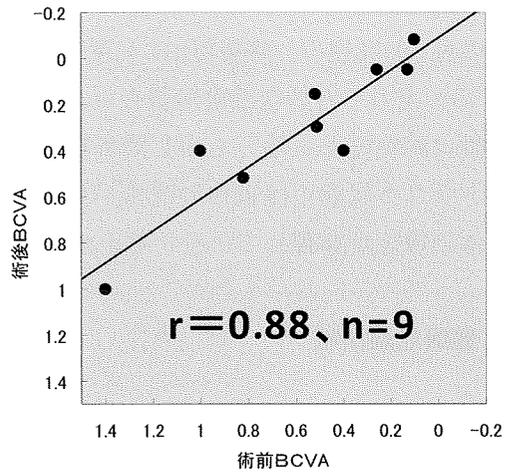


図4 術前後の BCVA の相関

	BCVA	昼間視100	薄暮視100	昼間視10	薄暮視10
BCVA	1				
昼間視100	0.85	1			
薄暮視100	0.77	0.87	1		
昼間視10	0.87	0.92	0.83	1	
薄暮視10	0.71	0.67	0.89	0.70	1

表1 白内障術後 BCVA とコントラスト視力の相関

D. 考察

白内障を合併する RP 眼においては、白内障手術前後の視力の高相関がみられることから、網膜変性による機能障害が視力低下に大きく関与しており、白内障の影響は限定的であると考えられる。

薄暮視10%視力では有意な改善が得られず、

RP 患者では杆体視細胞の障害が影響していると考えられる。

E. 結論

網膜色素変性では白内障手術により、BCVA、昼間視 100%視力、薄暮視 100%視力、昼間視 10%視力で有意な改善が得られ、その改善幅は同等であった。しかし薄暮視の低コントラスト状態では視力の改善が得られず、杆体の障害が影響していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 大町和美、小片一葉、菅原岳史、羽田明、山本修一：網膜色素変性におけるコントラスト視力の有用性。第 112 回日本眼科学会総会、横浜、2008。

2. Omachi K, Ogata K, Sugawara T, Hata A, Yamamoto S: Evaluation of contrast visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, 2008.

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

I. 参考文献

1. Jackson H, et al: Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 85: 936-938, 2001.

30. 網膜色素変性における傍黄斑部網膜感度の検討

清水大輔、菅原岳史、萩原 章、平松彩子、山本修一
(千葉大)

研究要旨 網膜色素変性(RP)患者では、従来の視機能検査法では自覚的な「見え方」の評価が困難であり、見え方の質(QOV)の評価が重要と考えられる。我々はこれまでに、RP患者における QOV は中心部網膜感度によって左右され、その把握には微小視野計測(MP-1)が有用であることを報告してきた。今回は、定型 RP で矯正視力 0.4 以上の患者を対象に、MP-1 の中心 2° ~10° のリング状の傍黄斑部網膜感度(PMS)に着目し、他の視機能指標との関係を検討した。PMS は矯正視力、中心 2° 以内の網膜感度(黄斑部網膜感度)、ハンフリー視野計(HFA)10-2 プログラムでの MD 値と高い相関性を示した。しかし、黄斑部網膜感度が 15dB 以上の症例では傍黄斑部網膜感度は 2~20dB とばらつきが大きく、また HFA の MD 値が 15dB 程度まで進行した症例でも傍黄斑部網膜感度は 0~15dB 程度と幅広く分布した。MP-1 による PMS 測定は視力のみでは把握できない RP 患者の視機能を評価できる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

網膜色素変性(RP)患者の見え方の質(QOV)を、NEI VFQ-25 と種々の眼科検査の組み合わせで評価してきた。RP は周辺視野から障害されるが、患者の QOV は残存する錐体機能、すなわち黄斑周囲の網膜感度によって左右され、マイクロペリメトリ MP-1 がその把握に有用であることを報告してきた。

また視力良好で進行が軽度な RP では、周辺視野や黄斑部の網膜感度よりも黄斑近傍で中心部を除いた領域での網膜機能評価が進行度の判定に重要と考えられる。そこで今回は、中心 2 度から 10 度のリング状領域の網膜感度、すなわち傍黄斑部網膜感度(PMS)を、視力良好な定型 RP 患者において検討した。

B. 研究方法

2009 年 1 月から 6 月までに千葉大学病院眼科外来を受診した定型 RP 患者で、矯正視力が 0.4 以上の 17 例 34 眼(男性 6 例、女性 11 例、26~62 歳、平均 51 歳)を対象とした。

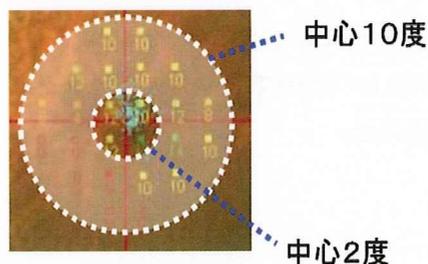


図 1 傍黄斑部網膜感度の測定範囲

MP-1 で中心 2 度から 10 度のリング状の領域の計 20 点における網膜感度を測定し(図 1)、その平均値を PMS とした。全症例における傍黄斑部網膜感度の平均値を①矯正視

力 (logMAR 換算)、②MP-1 で測定した中心 2 度以内 4 点における黄斑部網膜感度の平均値、③ハンフリー自動視野計 (HFA) 10-2 の MD 値、④ゴールドマン視野 (GP) 障害程度と比較検討した。GP での周辺視野の障害程度は Sugawara らの分類に従った。

C. 研究結果

PMS と矯正視力との間には有意な負の相関がみられた (相関係数 0.689)。しかし、PMS が 0dB の場合の矯正視力には幅広い差を認めた (図 2)

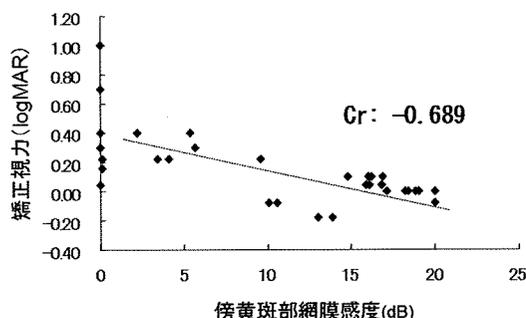


図 2 傍黄斑部網膜感度と矯正視力

PMS と MP-1 で測定した中心 2 度以内の黄斑部網膜感度との間にも、相関係数 0.857 と高い相関性がみられた (図 3)。PMS が 15dB 以上の症例では全例で黄斑部網膜感度が 15dB 以上であったが、一方で黄斑部網膜感度が 15dB 以上の症例では PMS で 2-20dB と幅広い幅を認めた。

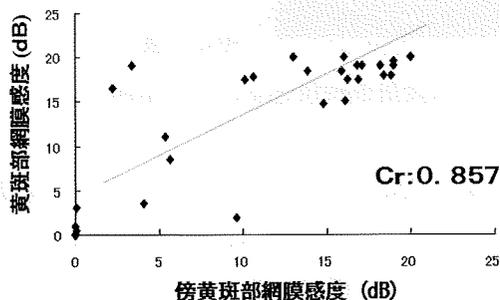


図 3 傍黄斑部網膜感度と黄斑部網膜感度

PMS と HFA10-2 MD 値との間にも高い相関がみられた (相関係数 0.857)。しかし PMS が 0dB の場合、HFA10-2 MD 値は 17-35dB の範囲で幅を認めた (図 4)。PMS と周辺視野障害の程度の間には相関はみられなかった。

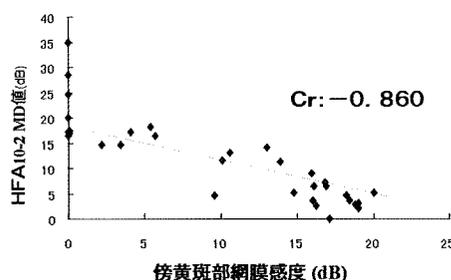


図 4 傍黄斑部網膜感度と HFA10-2 MD 値

D. 考察

今回対象とした RP では、周辺部の杆体機能が障害されているが、中心部の錐体および杆体機能は未だ保たれている状態と考えられる。そのため、GP 以外の視機能検査結果と相関を持ったものと考えられる。今後 ERG を検討項目に加えることで、錐体機能と傍黄斑部網膜感度との関連性が把握できる可能性があるものと考えられる。

また、PMS が 0dB の場合に矯正視力、黄斑部網膜感度、HFA10-2 MD 値で幅広い幅を認められた。これは MP-1 の 0dB での輝度が 400asb と輝度が不十分であり、HFA での 14dB に相当する輝度であることに起因するものと考えられる。つまり、MP-1 での 0dB は絶対暗点とはいえ、さらに強い刺激には反応する可能性があることを示していると考えられる。特に PMS と HFA10-2 MD 値との比較の場合、PMS では測定面積が直径 2 度から 10 度の範囲であるが、HFA10-2 では直径 20 度の範囲であることから、測定面積が 4 倍近く異なることも結果に影響を与え

た可能性があるものと考えられる。

HFA での MD 値の変化率を用いることで、RP 患者の予後の推測への有用性が指摘されているが、同様に傍黄斑部平均網膜感度の変化も中心部視機能予後の推測に有用である可能性があり、今後検討が必要なものと考ええる。

E. 結論

視力良好な RP 患者においては、RP の周辺部視野障害の進行度のみで黄斑周囲の機能低下を推測することは難しい。MP-1 を用いて測定した PMS は矯正視力、黄斑部網膜感度、HFA10-2MD 値とよい相関を認めた。また、PMS は他の視機能検査では評価できない視機能を反映する可能性があり、中心部視機能予後の推測に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitamura Y, Aizawa S, Baba T, Hagiwara A, Yamamoto S: Correlation between retinal sensitivity and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 93: 125-126, 2009.
2. Sugawara T, Hagiwara A, Hiramatsu A, Ogata K, Mitamura Y, Yamamoto S: Relationship between peripheral visual field loss and vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* 2009 Jul 10. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

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

I. 参考文献

1. Springer C, et al: Fundus perimetry with the micro perimeter in normal individuals. *Ophthalmology* 112: 848-854, 2005.
2. Sawa M, Gomi F, Toyoda A et al: A microperimeter that provides fixation pattern and retinal sensitivity measurement. *Jpn J Ophthalmol* 50: 111-115, 2006.
3. 三田村佳典ら：診断機器の進歩、眼底視野系 (MP-1). *あたらしい眼科* 24: 21-27, 2007.
4. 菅原岳史ら：MP-1 の有用性. *臨床眼科* 62(11) (増刊号) 別刷、2008.

31. 遺伝性網膜脈絡膜変性疾患の遺伝子診断の現状と問題点

村上 晶、藤巻拓郎、濱畑徹也、宮崎 愛、藤木慶子、和田裕子
(順天大)

研究要旨 網膜色素変性および類縁網膜変性疾患の遺伝子解析は遺伝的異質性に阻まれて容易ではない。これまでに分離されている網膜変性疾患の関連遺伝子について塩基配列と遺伝子構造の確認を行なうとともに、2008年より現在までに行なった本疾患群41例に対する遺伝子解析結果について検討した。①遺伝性網膜変性疾患関連遺伝子のほぼ全ての配列をテキストデータ化しPCRを用いた遺伝子増幅および核酸塩基配列決定のデータベースを構築した。②コロイデレミア(CHM)とX連鎖性網膜色素変性(XLRP)が疑われた症例ではそれぞれ8症例中7症例、2症例中2症例と高率に原因と推定される遺伝子変異を特定できた。しかし、その他の網膜色素変性31例については、疾患と関連づけられるものは2家系4例にロドプシンの同一の変異とBest病1症例における*VMD2*の遺伝子変異を検出したのみにとどまった。今後、マイクロアレイや新しいシーケンス法の応用を検討する必要がある。

A. 研究目的

網膜色素変性および類縁網膜変性疾患の遺伝子解析は遺伝的異質性に阻まれて容易ではない。候補となる遺伝子配列のデータベースを構築し、網羅的な遺伝子解析の方法を検討するとともに、2008年より現在までに行なった本疾患群に対する遺伝子解析結果について検討した。

B. 研究方法

①Retinal Information Network: RetNetと、National Center for Biotechnology Information: NCBIに登録されている遺伝性網膜変性疾患の原因遺伝子配列について、各遺伝子のエクソンの5'側と3'側のイントロン配列を含む配列を順次ファイル化した。配列はプライマー設計に利用すると同

時に、塩基配列決定時に相同性を比較するソフトウェアを用いて、変異を自動検出させるための参照配列用として保存した。②遺伝子解析についてインフォームドコンセントを得られた網膜色素変性、コロイデレミア(CHM)等の遺伝性網膜脈絡膜変性疾患症例41症例を解析した。遺伝子解析はPCRを用いて各遺伝子のエクソンを順次にシーケンスを行った。臨床所見から候補となる遺伝子がある場合は、特定の遺伝子解析をおこなったが、他の症例ではこれまでに、*RHO FSCN2 RDS IMPDH1 NRL RPE65 SAG, VMD2 RP2 RPGR CHM*の11種の遺伝子を解析した。^{1), 2)}

(倫理面への配慮)

本研究の遺伝子解析は順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得て施行した。検体の採

取、解析にあたっては、研究協力者より文書による同意を得て行なった。

C. 研究結果

①遺伝性網膜変性疾患関連遺伝子のほぼ全ての配列をテキストデータ化し PCR を用いた遺伝子増幅および核酸塩基配列決定のデータベースを構築した。網膜変性疾患との鑑別を要する硝子体変性疾患や遺伝性視神経疾患を含めると 136 遺伝子が同定されており、総エクソン数は 936 エクソンになった。②網膜色素変性患者および、その類縁疾患の解析について候補遺伝子となるものを順次行なった。CHM と X 連鎖性網膜色素変性 (XLRP) が疑われた症例ではそれぞれ 8 症例中 7 症例、2 症例中 2 症例と高率に原因と推定される遺伝子変異を特定できた³⁾。臨床所見から Best 病が疑われた 1 例では、*VMD2* の変異が検出された。*RPE65* 遺伝子については、英米で遺伝子治療の応用が開始されたため Leber 先天盲あるいは若年発症の網膜色素変性 12 例を解析したが、変異は検出されなかった^{4),5)}。その他の網膜色素変性 18 例については、疾患と関連づけられるものは 2 家系 4 例にロドプシンの同一の変異を検出したのみにとどまった。このロドプシン変異はストップコドン変異で、常染色体劣性遺伝を示す家系であった。

D. 考察

遺伝医学の進歩により、ゲノム情報に基づいた個別化された医療への期待が高まっている。そのなかで、網膜変性疾患においても遺伝子診断、さらにそれをもとにカウンセリングや治療を行なわれる期待は強い。X 連鎖性の疾患は遺伝形式からあるいは臨床

所見から候補遺伝子が絞りこみやすく、臨床で「遺伝子診断」を進めるレベルの効率は得られていると考えられた。しかし、その他の疾患においてが、特異な臨床経過をとる Best 病などを除くと候補遺伝子の絞りこみは難しく責任遺伝子の同定の効率は低かった。

E. 結論

遺伝性網膜変性の遺伝子診断は、X 連鎖性の疾患をのぞくとその診断効率は低い。マイクロアレイ⁶⁾あるいは次世代シーケンサーの応用が必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ebihara N, Nakayama M, Tokura T, Iwatsu M, Ushio H, Murakami A: Proinflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction in human retinal pigment epithelial cells. *Curr Eye Res* 34: 836-844, 2009.
2. Himi M, Fujimaki T, Yokoyama T, Fujiki K, Takizawa T, Murakami A: A case of oculodentodigital dysplasia syndrome with novel *GJA1* gene mutation. *Jpn J Ophthalmol* 53: 541-545, 2009.
3. 高林雅子, 岩田文乃, 村上晶: ロービジョンケアの初期対応が困難であった 1 例. *臨眼* 63: 1451-1455, 2009.
4. 村上晶: ゲノム医学と眼科診療. *日眼会誌* 114: 67-76, 2010.

2. 学会発表

1. Murakami A: Molecular genetics of retinitis pigmentosa and allied disease.

2009 Korea-Japan joint symposium of clinical electrophysiology of Vision

2009年10月31日 浦安市(千葉)

2. Murakami A: Proinflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction in human retinal pigment epithelial cells.

Okinawa Institute of Science and Technology International Workshop Retina: Neural Stem Cells and Photoreceptor Degeneration

2009年11月9日-12日 恩納村(沖縄)

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

I. 参考文献

1. Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW et al: A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature*: 364-366, 1990.

2. Yoshii M, Murakami A, Akeo K, Fujiki K, Saga M, Mizukawa A, Itoh J, Okisaka S, Yanashima K, Hotta Y, Kanai A, Oguchi Y: Visual function in retinitis pigmentosa related to a codon 15 rhodopsin gene mutation. *Ophthalmic Res* 30: 1-10, 1998.

3. Iino Y, Fujimaki T, Fujiki K, Murakami A: A novel mutation (967-970+2) delAAAGGT in the choroideremia gene found in a Japanese family and related clinical findings. *Jpn J Ophthalmol*

52: 289-297, 2008.

4. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balaggan K et al: Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358: 2231-2239, 2008.

5. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN Jr, Mingozzi F, Bennicelli J et al: Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 22: 2240-2248, 2008.

6. Zernant J, Klm M, Dharmaraj S, den Hollander AI, Perrault I, Preising MN et al: Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3052-3059, 2005.

32. 遺伝性視神経萎縮の遺伝子解析

藤巻拓郎、濱畑徹也、藤木慶子、宮崎 愛、
Arief S. Kartasasmit、岩田文乃、河野博之、村上 晶
(順天大)

研究要旨 2007年から現在までの間に当院を受診し、ADOAが疑われた10家系14症例に対し、常染色体優性視神経萎縮を診断するために、ミトコンドリアDNAおよび*OPA1*遺伝子解析を行った。まずmtDNAの11778, 3460, 14484番塩基の変異の有無を確認し、変異を認めない場合は*OPA1*遺伝子を解析した。マルファン症候群を合併した17歳の男性1例にmtDNAの11778変異を認めLeber遺伝性視神経症と診断した。*OPA1*遺伝子の解析で5家系(8症例)に変異を認め、常染色体優性視神経萎縮と診断した。4家系はストップコドンを生ずる変異のヘテロ接合体であった。また*OPA1*変異の5家系のうち4家系は発端者以外に視力障害者が存在し、家族歴を有する症例に*OPA1*変異が高率に認められた。視神経萎縮の診断にmtDNAと*OPA1*遺伝子解析は有用である。

A. 研究目的

常染色体優性視神経萎縮 (autosomal dominant optic atrophy, ADOA; MIM# 165500) を診断するために、ミトコンドリアDNA(mtDNA)および*OPA1*遺伝子解析を行う事を目的とした。

B. 研究方法

インフォームドコンセントを得て、末梢血よりDNAを抽出。mtDNAの11778, 3460, 14484番塩基の変異の有無を確認。変異を認めない場合、*OPA1*遺伝子を解析。*OPA1*遺伝子はsplice signalを含むエクソン領域をPCRで増幅。制限酵素あるいは直接塩基配列を調べ変異検索した。

(倫理面への配慮)

厚生労働省ガイドラインに準拠し順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

①mtDNAの11778G>A変異を17歳の男性1例に認めた。マルファン症候群を合併していた。②それ以外の症例に関して*OPA1*遺伝子を解析し、5家系(8症例)に変異をみとめた。家系1はc.2708_2711delTTAG、

図1

家系	症例	家族歴	性別	発症年齢	初診年齢	初診時視力		最終視力		発端者以外の発症数
						右	左	右	左	
1	1	あり	男	11	52	0.7	0.4	0.5	0.2	2
	2	あり	女	6	14	0.6	1.0	0.6	0.6	
	3	あり	女	11	13	0.3	0.4	0.1	0.5	
2	4	あり	女	12	32	0.15	0.15	0.15	0.1	2
	5	なし	男	20	32	0.3	0.3	0.3	0.3	
4	6	あり	男	10	64	0.1	0.1	0.1	0.1	2
	7	あり	男	24	30	0.3	0.3			
5	8	あり	女	20	43	0.3	0.5			7
	9	あり	女	11	14	0.2	0.15	0.15	0.2	

p.V903GfsX905で既知変異、家系2はc.1678_1680delACT, p.delT540fsの新規変異、家系3はc.1084G>T, p.E362Xの新規

変異を認めた。家系4はc.1724A>T, p. E575Vの新規塩基置換、家系5はc.1212+1G>Cの新規塩基置換を認めた。③家族歴に関しては*OPA1*変異の5家系のうち4家系は発端者以外に視力障害者が存在した(図1)。

D. 考察

*OPA1*はミトコンドリアの融合に不可欠な蛋白であり、ミトコンドリア内膜のクリスタ内にあるcytochrome Cの漏出を抑えている。*OPA1*の機能不全によってcytochrome Cの漏出が起こり、アポトーシスが起これると考えられている。*OPA1*遺伝子はすべての組織で発現されているが、*OPA1*の異常は網膜神経節細胞が特異的に障害する。視神経では多量のエネルギーを必要とすること、網膜神経節細胞は活性酸素の影響を受けやすいこと、*OPA1*が網膜視神経節細胞に強く発現していること、などが発症に関与すると考えられる。今回見出された家系4と家系5の新規塩基置換がADOAに関与するか、正常者群で更に確認する必要がある。

E. 結論

家族歴を有する視神経萎縮に*OPA1*変異が高率に認められた。視神経萎縮の診断にmtDNAと*OPA1*遺伝子解析は有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 第113回日本眼科学会総会「2家系4症

例に見出された*OPA1*遺伝子変異」

2. The 24th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress, “*OPA1* mutations in four patients from two families”

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. Leber T : Graefes Arch Ophthal 17: 249-291, 1871.
2. Wallace DC, et al : Science 242: 1427-1430, 1988.
3. Kjer P, et al: Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: A clinical and genetic study of 19 Danish families. Acta Ophthalmol Scand 37: 1-146, 1959.
4. Alexander C, et al: *OPA1*, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. Nat Genet 26: 211-215, 2000.
5. Delettre C, et al: Nuclear gene *OPA1*, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. Nat Genet 26: 207-210, 2000.
6. Ferré M, et al: Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel *OPA1* mutations. Hum Mutat 30: 692-705, 2009.
7. Nakamura M, Miyake Y: Optic atrophy and negative electroretinogram in a patient associated with a novel *OPA1* mutation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244: 274-275, 2006.

33. 日本人の加齢黄斑変性における APOE 遺伝子多型の関与の検討

中西秀雄¹⁾、山城健児¹⁾、林 寿子¹⁾、仲田勇夫¹⁾、大谷篤史¹⁾、
辻川明孝¹⁾、田村 寛¹⁾、大音壮太郎¹⁾、齋藤昌晃²⁾、飯田知弘²⁾、
大石明生³⁾、栗本康夫³⁾、吉村長久¹⁾

(¹⁾ 京都大、²⁾ 福島県医大、³⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院)

研究要旨 加齢黄斑変性 (以下 AMD) 発症とアポリポ蛋白質 E 遺伝子 (以下 APOE 遺伝子) の対立遺伝子 ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$) との関連は欧米から以前より報告されているが、日本人を含むアジア人における報告は少なく、症例数も十分でない。今回我々は、滲出型 AMD 患者 925 例と一般健常人対照群 1397 例を用いて、日本人の AMD 発症と APOE 遺伝子多型との関連を検討した。APOE 遺伝子の 3 つの対立遺伝子 ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$) 頻度は、AMD 群においてそれぞれ 5.0%・87.3%・7.6%、対照群において 4.5%・85.4%・10.1%で、対立遺伝子 $\epsilon 4$ の頻度は AMD 群で有意に低かった ($P=0.0042$ 、オッズ比 0.74 [95%信頼区間 0.60-0.91])。多数例での検討の結果、APOE の対立遺伝子 $\epsilon 4$ は欧米人における AMD と同様に、日本人の滲出型 AMD 発症においても保護的に働くことが示された。

A. 研究目的

加齢黄斑変性 (以下 AMD) の発症には喫煙や食生活といった環境因子の他に、遺伝因子が強く関与することが知られている。その中でも CFH 遺伝子多型と ARMS2/HTRA1 遺伝子領域多型の強い関与は、欧米人と同様に日本人においても繰り返し確認されている。一方、欧米人において報告されているアポリポ蛋白質 E 遺伝子 (以下 APOE 遺伝子) 多型 (対立遺伝子 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$) と AMD との関連^{1,2}が日本人でも認められるかどうかは、未だ明らかにされていない。今回我々は、比較的多数例を用いて日本人の滲出型 AMD 発症と APOE 遺伝子多型との関連を検討したので報告する。

B. 研究方法

AMD 群として、3 施設で滲出型 AMD と診断された患者 925 例 (男性 667 例・女性 258 例、平均年齢 74.3±8.4 歳) を用いた。対照群としては、一般健常日本人 1397 例 (男性 882 例・女性 515 例、平均年齢 48.3±14.9 歳) を用いた。いずれも血縁関係はない。末梢血から DNA を抽出し、APOE 遺伝子における 2 つの一塩基多型 (rs429358、rs7412) をタックマン法により決定した。この結果を元に、AMD 群と対照群との間で APOE の 3 つの対立遺伝子頻度に差があるかを統計学的に検討した。また、これまでに AMD との強い関連が確認されている CFH 遺伝子 Y402H 多型、同遺伝子 I62V 多型、ARMS2 遺伝子 A69S 多型の決定も合わせて行い、検討を加えた。解析は京都大学ゲノム医学センターと共同で行った。

(倫理面への配慮)

研究全体はそれぞれの施設の倫理委員会の承認の下に実施された。各症例において個別に十分な説明を行った上で、書面による同意を得た。

C. 研究結果

APOE 遺伝子の 3 つの対立遺伝子 ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$) 頻度は AMD 群においてそれぞれ 5.0%・87.3%・7.6%、対照群において 4.5%・85.4%・10.1%であった。対立遺伝子 $\epsilon 4$ の頻度は AMD 群で有意に低かった ($P=0.0042$ 、オッズ比 0.74 [95%信頼区間 0.60-0.91])。CFH 遺伝子 Y402H 多型・同遺伝子 I62V 多型・ARMS2 遺伝子 A69S 多型はいずれも、既報と同様に AMD と強く関連した (それぞれ $P=3.33 \times 10^{-5}$ 、 $P=9.04 \times 10^{-29}$ 、 $P=6.24 \times 10^{-45}$)。ロジスティック回帰分析を用いて性別・CFH 遺伝子 Y402H 多型・同遺伝子 I62V 多型・ARMS2 遺伝子 A69S 多型で調整しても、APOE 遺伝子 $\epsilon 4$ は AMD に有意に関連した (調整後 $P=0.032$ 、オッズ比 0.78 [95%信頼区間 0.65-0.98])。

D. 考察

APOE 遺伝子多型と AMD との関連は、欧米人を用いた検討ではたびたび報告されている^{1,2}。一方、日本人を用いた検討は 1 報のみであり、有意な関連は確認されていない³。しかしこの結果は検討に用いた症例数が不十分であることによる検出力不足が原因である可能性を考え、今回 2300 例規模での検討を行った。その結果、日本人においても欧米人と同様に、APOE 遺伝子 $\epsilon 4$ が AMD 発症に保護的に働くことが示された。AMD 発症への寄与度は CFH 遺伝子多型と

ARMS2/HTRA1 遺伝子領域多型には及ばないと思われるが、APOE 遺伝子多型と AMD 発症の関連が人種を超えて示されたことで、AMD 病態解明の助けとなることが期待される。

E. 結論

多数例での検討の結果、APOE の対立遺伝子 $\epsilon 4$ は欧米人における AMD と同様に、日本人の滲出型 AMD 発症においても保護的に働くことが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

本内容は本会議で初めて発表した。

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

I. 参考文献

1. Swaroop A, et al: Hum Mol Genet. 16: R174-182, 2007.
2. Thakkinstian A, et al: Am J Epidemiol 164: 813-822, 2006.
3. Gotoh N, et al: Am J Ophthalmol 138: 567-573, 2004.

34. 加齢黄斑変性の病型と CFH 遺伝子および

ARMS2 遺伝子の多型との相関

林 寿子¹⁾、山城健児¹⁾、中西秀雄¹⁾、仲田勇夫¹⁾、辻川明孝¹⁾、大谷篤史¹⁾、
大音壮太郎¹⁾、田村 寛¹⁾、齋藤昌晃²⁾、飯田知弘²⁾、吉村長久¹⁾

(¹⁾京都大、²⁾福島県医大)

研究要旨 広義加齢黄斑変性 (AMD) の感受性遺伝子として知られている CFH 遺伝子の Y402H・I62V 多型および ARMS2 遺伝子の A69S 多型と日本人における AMD との相関を、狭義加齢黄斑変性 (tAMD)・ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)・網膜血管腫状増殖 (RAP) の 3 つの病型に分類して検討した。Y402H・I62V は tAMD (Y402H:P=3.00x10⁻⁵、I62V:P=3.74x10⁻¹⁸) と PCV (Y402H:P=9.73x10⁻⁵、I62V:P=3.18x10⁻¹⁹) に相関を認めたが RAP においては I62V のみ相関する傾向がみられた (Y402H:P=0.847、I62V:P=0.034)。A69S 多型は 3 つの病型すべてに有意な相関を認めた (tAMD:P=1.37x10⁻³⁵、PCV:P=3.96x10⁻¹⁸、RAP:P=2.49x10⁻¹⁸)。また A69S 多型については各病型にも遺伝子型頻度に有意差を認め、相関の強さの順は RAP、tAMD、PCV の順であった。これまで日本人の AMD・PCV には相関しないと報告されてきた Y402H 多型が、日本人の tAMD および PCV に相関することが示された。また、遺伝子多型の相関の強さの違いを検証することによって、各病型の発症機序の違いが解明できるかもしれないと考えられた。

A. 研究目的

近年、加齢黄斑変性 (AMD) の発症・進展に最も寄与が大きいとされる CFH 遺伝子と ARMS2 遺伝子の多型に関する報告が相次いでいる¹⁾。欧米人では AMD との強い相関が認められる CFH 遺伝子 Y402H 多型は、日本を含む東アジア地域においては明らかな相関を示す報告はほとんど見られない²⁾。一方、同じく CFH 遺伝子上にある I62V 多型においては、欧米人同様に日本人においても AMD と有意な相関を示す³⁾。また ARMS2 遺伝子 A69S 多型についても、欧米人とアジア人双方において強い相関が報告されている。

AMD の各病型別にみると、ARMS2 A69S 多型と CFH I62V 多型は PCV との相関が報告されているが CFH Y402H 多型とは相関はみられず、RAP では欧米人において Y402H 多型との相関が示されている。今回我々は比較的多数例を用いて、これら 3 つの多型と日本人における AMD との相関を、狭義加齢黄斑変性 (tAMD)・ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)・網膜血管腫状増殖 (RAP) の 3 つの病型に分類して検討したので報告する。

B. 研究方法

京都大学および福島県立医科大学で滲出型

AMDと診断された患者962例(tAMD:408例、PCV:518例、RAP:36例)を用いた。対照群としては、一般健常日本人1351例を用いた。末梢血からDNAを抽出し、Taqman SNP assay法(ABI社、米国)を用いてCFH遺伝子における2つの一塩基多型(Y402H多型、I62V多型)とARMS2 A69S多型の遺伝子型を決定した。解析は京都大学ゲノム医学センターと共同で行った。

(倫理面への配慮)

研究全体はそれぞれの施設の倫理委員会の承認の下に実施された。各症例において個別に十分な説明を行った上で、書面による同意を得た。

C. 研究結果

Y402H多型はtAMD($P=3.00 \times 10^{-5}$)とPCV($P=9.73 \times 10^{-5}$)に相関を認め、I62V多型はtAMD($P=3.74 \times 10^{-18}$)、PCV($P=3.18 \times 10^{-19}$)、RAP($P=0.034$)のいずれの病型においても相関を認めた。RAPとY402H多型には有意な相関は見られなかった($P=0.847$)。A69S多型は3つの病型すべてに有意な相関を認めた(tAMD: $P=1.37 \times 10^{-35}$ 、PCV: $P=3.96 \times 10^{-18}$ 、RAP: $P=2.49 \times 10^{-18}$)。またA69S多型については各病型にも遺伝子型頻度に有意差を認め(tAMD vs PCV: $P=1.38 \times 10^{-4}$ 、PCV vs RAP: $P=6.26 \times 10^{-8}$ 、RAP vs tAMD: $P=4.38 \times 10^{-5}$)、相関の強さの順はRAP、tAMD、PCVの順であった。

D. 考察

Y402H多型は、アジア人においては欧米人に比べAMDのリスクアレルとされるC Alleleの頻度が低く、症例数が少ない検討では検出力不足となり相関が出にくい傾向

があるが、今回比較的多数例を用いたことにより今まで相関が認められなかった日本人のtAMDおよびPCVにおいてY402H多型との相関が示された可能性が考えられる。同様の理由により、今回の検討で相関がみられなかったRAPとY402H多型についても今後症例数を増やして検討する必要がある。また、AMDの病型別にみたA69S多型の遺伝子型頻度の違いにより、各病型における遺伝的背景の違いが臨床像に影響を与えていることが示唆される。

E. 結論

これまで日本人のAMD・PCVには相関しないと報告されてきたY402H多型が、日本人のtAMDおよびPCVに相関することが示された。遺伝子多型の相関の強さの違いを検証することによって、各病型の発症機序の違いが解明できるかもしれないと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

本内容は本会議で初めて発表した。

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

I. 参考文献

1. Rivela A, et al: Hum Mol Genet 14: 3227-3236, 2005.
2. Gotoh N, et al: Hum Genet 120: 139-143, 2006.
3. Mori K, et al: Invest Ophthalmol Vis Sci 48: 5315-5319, 2007.

35. 光干渉断層計による脈絡膜厚マップの作成

田邊裕貴、伊藤逸毅、寺崎浩子
(名古屋大)

研究要旨 脈絡膜は網膜下に位置するためこれまで厚みの評価は困難であったが、近年光干渉断層計を用いてその測定が試みられている^{1)~4)}。それらは脈絡膜厚をピンポイントで測定しているものの、後極全体の脈絡膜厚マップとしての報告は未だ見られない。今回、スペクトラルドメイン光干渉断層計を用いて、正常眼における後極の脈絡膜厚マップを作成し、その分布解析を行った。その結果、黄斑部の鼻側は上側、下側、耳側よりも、視神経乳頭部の下側は上側、鼻側、耳側よりも有意に脈絡膜厚が薄かった。また本研究における全ての症例で、視神経乳頭下方の脈絡膜菲薄領域、TCIOD (Thinner Choroid in region Inferior to Optic Disc) が観察された。

A. 研究目的

脈絡膜は網膜下に位置するためこれまで厚みの評価は困難であったが、近年光干渉断層計を用いてその測定が試みられている^{1)~4)}。それらは脈絡膜厚をピンポイントで測定しているものの、後極全体の脈絡膜厚マップとしての報告は未だ見られない。今回、スペクトラルドメイン光干渉断層計を用いて後極の脈絡膜厚マップを作成し、その分布解析を行った。

B. 研究方法

対象は網膜硝子体疾患を有する患者の正常僚眼及び諸検査で異常の見られなかった28名28眼。黄斑の検討に用いた患者の内訳は、男13名女13名、年齢 52.8 ± 20.1 歳 (15-86歳)、屈折 -4.06 ± 4.10 D、視神経乳頭周囲は、男10名女6名、年齢 55.9 ± 18.1 歳 (22-76歳)、屈折 -3.49 ± 4.93 Dであった。Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering,

Heidelberg, Germany) を使用し、黄斑領域、視神経乳頭周辺領域のOCTを31スライス Volume Scan、反転画像 (Enhanced Depth Imaging) ¹⁾で撮影した。内蔵された網膜厚解析ソフトを流用して、脈絡膜上下の境界を手動で描出後、マップ作成機能にて黄斑部および視神経乳頭付近の脈絡膜厚マップを作成した。さらに内蔵ソフトのグリッドにより、中心窩を中心とした直径1、3、6mmの円の間の上下鼻耳側の扇形の領域における黄斑部平均脈絡膜厚を測定し比較検討した。また、視神経乳頭にグリッドを移動することにより同様に分析した。

なお、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認の元、ヘルシンキ宣言に基づいて後ろ向きに行われた。

C. 研究結果

黄斑部平均脈絡膜厚は中心1mmで $258 \pm 88 \mu\text{m}$ 、1~3mmの円の間の扇形において上側262

±81 μm、下側254±77 μm、鼻側235±80 μm、耳側267±75 μm、3~6mmでは上側268±74 μm、下側245±73 μm、鼻側190±68 μm、耳側268±63 μmで、直径1~3mm、3~6mmのそれぞれで鼻側は他領域に比べ有意に薄かった(直径1~3mm p<0.05, 直径3~6mm p<0.001)。視神経乳頭周囲の解析(3~6mm)では、上側196±62 μm、下側146±47 μm、鼻側183±80 μm、耳側193±64 μmで、下側は他領域に比べて有意に脈絡膜厚が薄かった(p<0.001)。

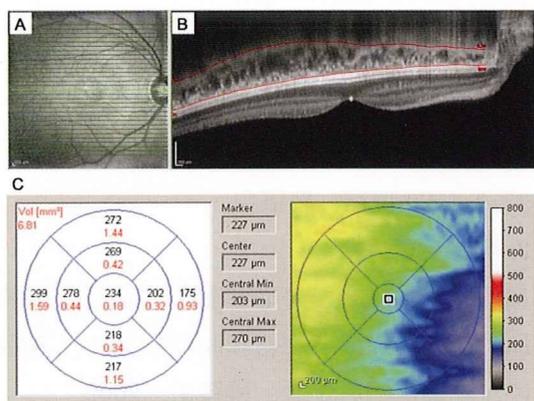


図1 正常眼における脈絡膜厚の解析

- A. 31 スライス水平断 (Volume Scan) (画角 30 度)
- B. 平均加算処理、及び EDI 法¹⁾を用いて得た OCT 画像。脈絡膜の境界線を手動で作成。
- C. 右脈絡膜厚マップと ETDRS grid
左. ETDRS grid 領域毎の平均脈絡膜厚 (黒字) 及び体積 (赤字)

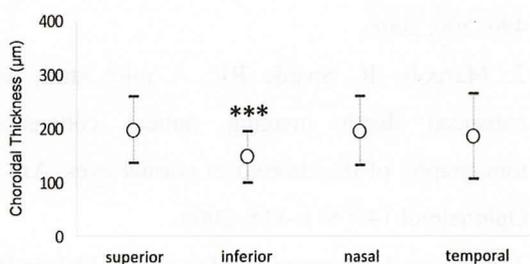


図2 ETDRS グリッドを用いた視神経乳頭周囲平均脈絡膜厚の比較。視神経乳頭下方は他領域に比べて有意に薄い(P<0.001)。

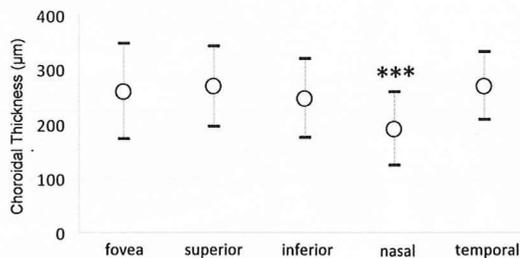


図3 ETDRS グリッド(外周領域)を用いた黄斑部平均脈絡膜厚の比較。黄斑鼻側は他領域に比べて有意に薄い(P<0.001)。

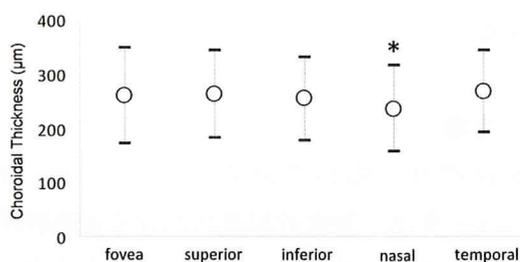


図4 ETDRS グリッド(内周領域)を用いた黄斑部平均脈絡膜厚の比較。黄斑鼻側は他領域に比べて有意に薄い(P<0.05)。

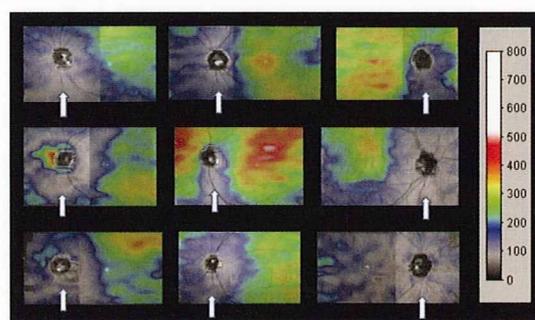


図5 後極脈絡膜厚マップ(代表例)
視神経乳頭下方の脈絡膜菲薄領域、TCIOD (Thinner Choroid in region Inferior to Optic Disc) が観察される。

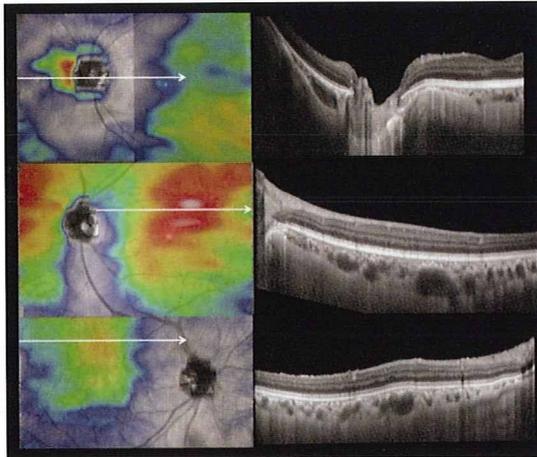


図6 脈絡膜厚マップとOCT画像

脈絡膜の厚い領域では脈絡膜大血管の分布が目立つ。

B. 考察

脈絡膜厚に関わる因子として、2009年 Ikuno 等は、強度近視眼における脈絡膜厚の格差について、Watershed Zone (分水嶺)、及び Embryologic event (発生学的な成り行き) の二つを指摘している⁴⁾。Watershed Zone、すなわち分水嶺とは、脈絡膜に分布する毛様動脈の走行上、複数の流域の間に存在する、血流の少ない領域であり⁵⁾、その走行が脈絡膜厚に関与していると考えられている。また、Embryologic event として、胎生第7週において、眼杯裂、及び眼茎裂が下方において閉鎖することが知られている⁶⁾。これらは脈絡膜裂と呼ばれ、その閉鎖が脈絡膜厚に関与しているのではないかと推測されている。本研究において、我々が発見した TCIOD は、まさに視神経乳頭の下方に位置し、発生学的に、脈絡膜裂の閉鎖の結果、生まれたものである事を示唆している。

C. 結論

黄斑部の鼻側は上側、下側、耳側よりも、視神経乳頭部の下側は上側、鼻側、耳側よりも有意に脈絡膜厚が薄かった。脈絡膜厚マップ作成により、全ての症例で、視神経乳頭下方の脈絡膜菲薄領域、TCIOD (Thinner Choroid in region Inferior to Optic Disc) が観察された。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

2010. 1. 20 現在、投稿中。

2. 学会発表

田邊 裕貴 他：光干渉断層計による脈絡膜厚マップの作成（脈絡膜厚マップ）。第63回日本臨床眼科学会，博多市，2009。

2. 知的財産権出願・登録状況

なし

3. 参考文献

- Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC: Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 146: 496-500, 2008.
- Margolis R, Spaide RF: A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 147: 811-815, 2009.
- Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF: Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 148: 445-450,