

201024255A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

オカルト黄斑ジストロフィーの
効果的診断法の確立および病態の解明

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 角田 和繁

平成 23 年(2011)5 月

目 次

I. 総括研究報告書

オカルト黄斑ジストロフィーの効果的診断法の確立および病態の解明
角田 和繁

II. 分担研究報告書

1. Occult macular dystrophy (三宅病) における黄斑部局所網膜電図の波形解析
近藤 峰生
2. オカルト黄斑症 (三宅病) 臨床的特徴の検索
篠田 啓
3. オカルト黄斑ジストロフィー(OMD) の原因遺伝子解明
岩田 岳
4. 遺伝性網膜疾患の症例収拾, 遺伝子解析および原因遺伝子の探索
國吉 一樹
5. オカルト黄斑ジストロフィーの遺伝子解析
町田 繁樹

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

オカルト黄斑ジストロフィーの効果的診断法の確立および病態の解明

研究代表者 角田和繁

東京医療センター臨床研究センター視覚生理学研究室長

研究要旨

オカルト黄斑ジストロフィーは原因不明の黄斑部変性症であり、いまだに全ての臨床病態および病理学的・分子遺伝学的原因は明らかにされていない。このため多くの眼科施設では正確な診断に至らず、誤った治療を受ける例が非常に多く、大きな問題となっている。さらに、当疾患には家族性タイプから弧発例タイプまで幾つかの亜型があり、本疾患の正確な病態の解明の必要性が強く求められている。国際的にも疾患概念に対する統一の見解が得られていないのが現状である。

平成22年度に「フィジビリティスタディ」として開始された1年目の研究において、我々は大家系における疾患調査を行い、優性遺伝型オカルト黄斑ジストロフィーの原因が視細胞の構造タンパク「RP1L1」の異常によるものであることを世界で初めて解明した。これにより、オカルト黄斑ジストロフィーが視細胞の構造異常を原因とする疾患であることが明らかになった。さらに、これまでに議論のあった本疾患の詳細な病態、長期経過等も明らかになった。しかし、小家系や弧発例患者の中にはRP1L1遺伝子の変異を持たない患者も多く、本疾患の病態は複数の原因によって生じている可能性も新たに確認された。

本年8月に開始された国内専門家による多施設共同研究では、主に小家系、弧発例の臨床病態から多数症例を集め、臨床像、遺伝子情報を比較検討するための準備がなされた。

今後、他の原因遺伝子の発見、RP1L1の詳細な機能解析を行うとともに、多数症例において臨床病態を明らかにし、最終的には、診断基準の作製によって本疾患の診断がより一般的かつ正確に行われることを目指す。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

近藤峰生	名古屋大学大学院医学系研究科 感覚器障害制御学 准教授
篠田 啓	帝京大学医学部眼科学講座 准教授
岩田 岳	独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 分子細胞生物学研究部 部長
国吉一樹	近畿大学医学部眼科学教室 講師
町田繁樹	岩手医科大学眼科学講座 准教授

A. 研究目的

オカルト黄斑ジストロフィーは遺伝性の黄斑部変性症であり、いまだにその臨床病態および病理学的・分子遺伝学的原因が明らかにされていない。このため多くの眼科施設では正確な診断に至らず、誤った治療を受ける例が非常に多く、大きな問題となっている。さらに、当疾患には家族性タイプから弧発例タイプまでさまざまな亜型があることが予想され、本疾患の正確な病態の解明の必要性が強く求められている。本研究の目的は、本疾患の大家系、多数の小家系・弧発例の疾患病態を多施設間で詳しく調べることで、本疾患の臨床的および分子遺伝学的病態を解明し、診断基準の作製を行うことである。

オカルト黄斑ジストロフィーは網膜黄斑部の機能が徐々に低下する遺伝性ジストロフィーであり、視力低下、中心視野欠損などにより社会生活に支障をきたす。他の網膜ジストロフィーと異なり眼底が正常であるため診断は難しく、通常の眼科ルーチン検査で診断をつけることはできない。このため一般眼科においては、視神経症、緑内障、弱視、心因性視力障害などと診断され、必要のない治療、手術等を受ける患者が数多く存在している。また、国際的には疾患概念に対する統一の見解が得られていないのが現状である。

東京医療センターでは、罹患者が5世代に渡って多数存在する大家系において病態解明のための先進的な研究が行われている。また名古屋大学眼科は本疾患を最初に同定した施設であり、世界で最も多くの症例数を長期間フォローしている。さらに、東京医療センター分子細胞生物学研究室では、眼科疾患の原因遺伝子解析のためのシステムがすでに構築されている。これらの豊富な臨床症例と遺伝子解析技術を生かし、オカルト黄斑ジストロフィーの総合的な病態解明を目指す。

具体的には多数症例の臨床所見を多施設間で比較検討することにより、これまで国際的に統一の見解が得られていない本疾患の臨床像を明確にすることができ、診断基準の作製によって、その診断がより一般的かつ正確に行われることを目指す。

B. 研究方法

本研究の構成は(A)臨床病態調査、および(B)原因遺伝子検索からなる。

(A)臨床病態調査については、すでに世界最大の家系についての詳しい調査を開始していた。これは東京医療センター眼科と新潟大学眼科との共同研究であり、家族的に確定されたオカルト黄斑ジストロフィーの臨床所見を詳細に検討することにより、これまでの小家系や孤発例の研究では分からなかった疾患特徴を明らかにすることが出来る(担当:研究代表者角田)。

調査にあたっては発症の経過を詳しく調べる他に、健常者を含めた定期的な眼科ルーチン検査(視力、視野検査等)、電気生理学的検査(全視野網膜電図、局所網膜電図)、画像診断(蛍光

眼底造影、光干渉断層計)などを行い、眼科検査の面から疾患の完全な病態把握を行い、また確定診断に必要な効率の良い検査方法の選別、診断基準の作製を目指した。

また、従来より報告のある小家系、孤発例についても、上記と同様に健常者を含めた臨床病態調査を行った(担当:研究分担者 近藤、篠田、国吉、町田)。また、研究協力者として愛知医科大学眼科・三宅養三、新潟大学眼科・畑瀬哲尚と共同研究を行い、より多くの家系、症例を対象とした精度の高い解析を行うこととした。

B)原因遺伝子検索については、研究代表者の調査する大家系のなかで、確定診断された罹患者および健常者より採血を行った。既に東京医療センターおよび新潟大学倫理委員会の承認のもとに、罹患者12名、健常者6名のDNA検体を得ている。

検体は東京医療センター分子細胞生物学研究室に運ばれ、連鎖解析をもとに原因遺伝子の検索が行われた(担当:研究分担者岩田)。患者及び健常者について全ゲノム遺伝子多型アレーを用いて100万種類の遺伝子多型(SNP)を解析した(研究協力者、東京大学神経内科・辻省次)。家系内で患者と強く相関するSNPを抽出し、原因遺伝子の染色体上の位置を確定した。さらに連鎖不平衡ブロック(LDブロック)を決定し、この領域内に存在する網膜で発現し、疾患に関与すると考えられる遺伝子についてPCRとダイレクトシーケンスによって遺伝子変異を探索した。

平成22年度の計画として、主任・分担研究者5施設、および研究協力者3施設間で研究協力体制の構築を早急に行い、同一基準に基づく臨床診断および遺伝子採血のシステムを構築した。システムが構築され次第、本疾患の臨床所見の特徴・偏位について、データをまとめる。

その上で、同時に遺伝子解析を進行させ、まずは連鎖解析から疾患関連の遺伝子領域の特定を目指した。

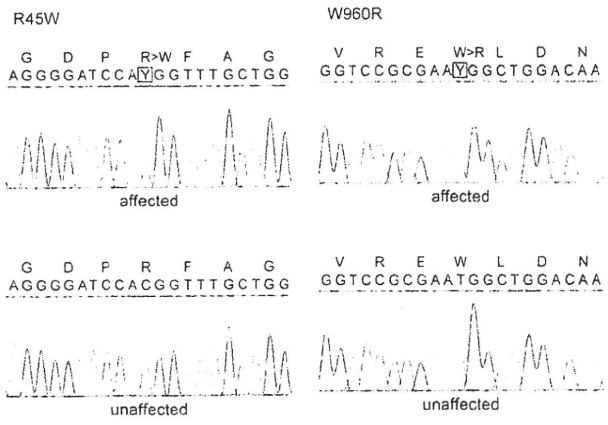
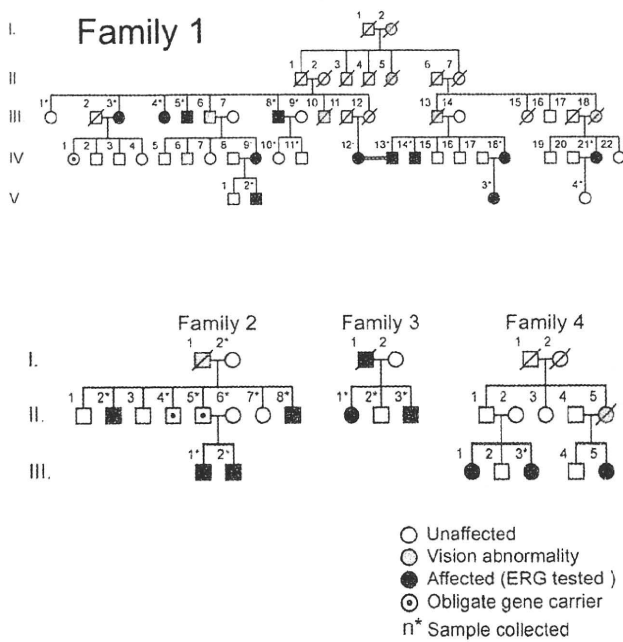
C. 研究結果

① 優性遺伝型オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子解明

平成22年度に「フィジビリティスタディ」として開始された1年目の研究において、我々は優性遺伝型オカルト黄斑ジストロフィーの原因が視細胞の構造タンパク「RP1L1」の異常によるものであることを世界で初めて解明した。

(Akahori et al, Am J Hum Genet. 2010)

我々は常染色体優性遺伝と考えられる国内の OMD 家系について、原因遺伝子を特定すべく詳細な家系調査を行った。(図1 オカルト黄斑ジストロフィー家系における RP1L1 の変異)



対象はオカルト黄斑ジストロフィー患者 12 名を含む大家系の他、患者 3 名以上を含む小家系である。大家系における一塩基多型(SNPs)を用いた連鎖解析により、オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子は染色体 8 番短腕にあることが明らかになった。さらにその領域に存在する 128 遺伝子の中から、OMD の発症に特異的な遺伝子異常として RP1L1 タンパクにおける Arg45Trp と Trp960Arg のアミノ酸置換を発見した。この結果は、本年 9 月に American Journal of Human Genetics 誌に発表された。独立した眼科疾患の原因遺伝子が国内のみの研究チームによって解明されたのは、今回が初めてのことである。

RP1L1 遺伝子は網膜の視細胞（錐体細胞と桿体細胞）に発現するタンパク質で、網膜色素変性の原因遺伝子である RP1 とアミノ酸配列の相同性がある。これまでの研究から、2つのタンパク質は相互作用しながら視細胞の構造や細胞内輸送に関与していると考えられていたが、RP1L1 と疾患との関連は不明であった。霊長類網膜において、RP1L1 は視細胞外節および内節に発現しており、視細胞の構造維持および細胞内輸送に大きな役割を果たしていると考えられる。

なお、他の小家系および孤発例の中には RP1L1 の変異を持たない症例も含まれており、オカルト黄斑ジストロフィーは複数の異なる遺伝子異常によって発症している可能性が明らかにされた。

② オカルト黄斑ジストロフィー家系における臨床的特徴

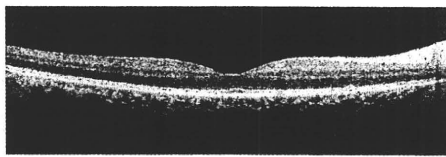
我々は、RP1L1 変異を有する患者において、電気生理学的検査によって視細胞機能を確認するとともに、視細胞の詳細な構造描出が可能な光干渉断層計 (OCT) による計測を行った。

自覚症状のない初期のオカルト黄斑ジストロフィーにおいては、局所 ERG における中心窩の振幅低下とともに、OCT における Cone Outer Segment Tip (COST) ラインの消失および視細胞内節外節接合部 (IS/OS) ラインの不明瞭化が出現する。この時点では、視力、ゴールドマン視野計、ハンフリー自動視野計(30-2)等では異常が検出できないことがある。その後、症状の進行とともに局所 ERG の振幅は低下する傾向にあるが、

中心10°における局所ERGの振幅は比較的早期からほぼ消失してしまう。進行とともに、OCTにおけるIS/OSラインは分断あるいは消失し、末期においては外顆粒層が菲薄化し黄斑部の網膜厚が減少する。(図2 OCT所見をもとにしたオカルト黄斑ジストロフィーの病期進行)

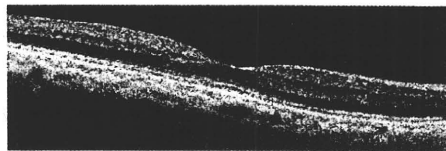
RP1L1変異 (+) のOCT所見

未発症



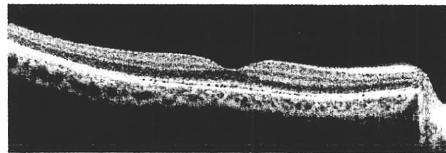
視細胞層正常

発症するも
自覚症状なし



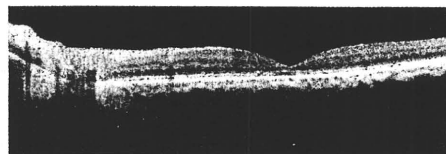
COST消失、IS/OS正常

発症後6年



COST消失、IS/OS膨潤化

発症後63年



COST消失、IS/OS分断、網膜外層菲薄化

RP1L1 遺伝子は網膜の視細胞（錐体および桿体）に発現するタンパク質であり、視細胞の構造や細胞内輸送に関与していると考えられている。オカルト黄斑ジストロフィーにおいて視細胞の構造異常が比較的早期から出現することは、本疾患の視細胞構造維持への関与を強く支持するものである。

また、今回、黄斑部ERGで異常を来した発症例すべてにおいて、COSTラインの消失を含むOCTでの異常所見が見られたことにより、OCTによる非接触的な画像解析によってオカルト黄斑ジストロフィーのスクリーニングを行うことができる可能性が示された。

D. 考察

本年度の研究において、以下の成果をあげることができた。

①優性遺伝型オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子として、RP1L1を同定した。

ひとつの独立した眼科疾患の原因遺伝子を国内のみの研究チームで解明したのは今回が初めてのことであった。ただし、本疾患にはRP1L1の変異を有しないタイプも多くあることが分かり、他の原因遺伝子の解明および、遺伝子異常から疾患発症に至るメカニズムの解明が今後の課題となった。

②オカルト黄斑ジストロフィーの、長期経過を含む詳細な臨床病態が明らかになった。同一の遺伝子異常を有する大家系には、10才台から80才台までの幅広い年齢層を持つ患者が含まれており、調査により以下の事実が判明した。

1) 同一の遺伝子異常を有していても、発症時期は6才から50才台まで、非常に幅がある。

2) 左右の進行には、ときに数年以上の差があることがある。

3) 黄斑部ERGにて発症が確認されていても、視力低下などの自覚症状のない患者が存在する。

4) 発症後50年以上経過しても、全視野ERG、およびフルオレセイン蛍光眼底造影では異常が見られない。

5) OCTでは自覚症状のない患者でも視細胞層の異常が生じており、比較的発症初期から視細胞の構造が変化している。

今後はさらに症例を追加し、RP1L1の変異を持たない症例についても詳細な病態を検討する。それによってERGによる電気生理学的な異常とOCTによる構造異常の関連を明らかにし、オカルト黄斑ジストロフィー診断における新たな重要項目として検討する。

E. 結論

平成22年度に「フィジビリティスタディ」として開始された1年目の研究において、我々は優性遺伝型オカルト黄斑ジストロフィーの原因が視細胞の構造タンパク「RP1L1」の異常によるものであることを世界で初めて解明した。これにより、オカルト黄斑ジストロフィーが視細胞の構造異常を原因とする疾患であることが明らかになった。さらに、同一遺伝子異常を有する多数の臨床調査により、これまでに議論のあった本疾患の詳細な病態、長期経過等も明らかにすることが出来た。また、各分担施設においても倫理委員会承認後に同疾患患者の検査、採血が開始されており、今後重要となる多施設臨床共同研究のための体制を整えることができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, Usui T, Hatase T, Nakamura M, Ohde H, Itabashi T, Okamoto H, Takada Y, Iwata T. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2010 Sep 10; 87(3): 424-9.
- 2) Yoko Kazato, Naohisa Shibata, Gen Hanazono, Wataru Suzuki, Manabu Tanifuji, and Kazushige Tsunoda. Snapshot Imaging of Photoreceptor Bleaching in Macaque and Human Retinas. *Jpn. J. Ophthalmol.*, Jul;54(4):349-56. Epub 2010 Aug 11.
- 3) Fujinami, Kaoru, Akahori, Masakazu, Fukui, Masaki, Tsunoda, Kazushige, Iwata, Takeshi, Miyake, Yozo. Stargardt Disease with Preserved Vision: identification of a novel mutation in ATP-binding cassette transporter gene. *Acta Ophthalmologica*, 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 4) Kaoru Fujinami, Kazushige Tsunoda, Gen Hanazono, Kei Shinoda, Hisao Ohde, Yozo Miyake. Fundus Autofluorescence in Autosomal Dominant Occult Macular Dystrophy. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129: 597-602.

- 5) Kaoru Fujinami, Kazushige Tsunoda, Makoto Nakamura, Yoshihisa Oguchi, Yozo Miyake. Oguchi's Disease with Unusual Findings Associated with a Heterozygous Mutation in SAG Gene. *Arch. Ophthalmol.* (in press)
- 6) Kazushige Tsunoda, Kaoru Fujinami, Yozo Miyake, MD. Selective abnormality of the cone outer segment tip line in acute zonal occult outer retinopathy as observed by Fourier domain optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* (in press)
- 7) Gen Hanazono, Hisao Ohde, Kei Shinoda, Kazushige Tsunoda, Kazuo Tsubota, Yozo Miyake. Pattern-reversal visual-evoked potential in patients with occult macular dystrophy. *Clinical Ophthalmology*, 2010, Dec 10:4, 1515 - 1520

学会発表

- 1) 平成22年5月2日
W. Suzuki, G. Hanazono, T. Nanjo, K. Ito, J. Nishiyama, M. Tanifuji, K. Tsunoda. Properties of flash-evoked retinal activity revealed by functional optical coherence tomography (fOCT) in the macaque retina. ARVO annual meeting 2010, Fort Lauderdale, Florida, USA
- 2) 平成22年5月3日
K. Tsunoda, T. Hatase, T. Usui, K. Fujinami, G. Hanazono, K. Shinoda, H. Abe, and Y. Miyake. Clinical features of occult macular dystrophy in a large Japanese family. ARVO annual meeting 2010, Fort Lauderdale, Florida, USA
- 3) 平成22年11月7日
Ozeki N, Shinoda K, Ohde H, Tsunoda K, Hanazono G, Kimura I. Transcorneal electrical stimulation on a patient with Best vitelliform macular dystrophy. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 48th Symposium, Perth, Australia
- 4) 平成22年11月8日
Hirohisa Kubono, Kazushige Tsunoda, Kaoru Fujinami, Masaki Fukui, Kei Shinoda, Gen Hanazono, Yozo Miyake. Occult macular dystrophy and retinitis pigmentosa in the same pedigrees. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 48th Symposium, Perth, Australia

5) 平成 22 年 11 月 8 日

Kei Shinoda, Hisao Ohde, Kazushige Tsunoda, Gen Hanazono, Koichi Inomata, Soiti Matsumoto, Atsushi Mizota, Naoki Ozeki, Itaru Kimura, Yozo Miyake
Clinical application of the electrical retinal stimulation. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 48th Symposium, Perth, Australia

6) 平成 22 年 11 月 14 日

W. Suzuki, G. Hanazono, T. Nanjo, K. Ito, J. Nishiyama, M. Tanifuji, K. Tsunoda. Intrinsic signals in different layers of macaque retina revealed by optical coherence tomography (OCT). Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA

7) 平成 22 年 4 月 15 日

角田和繁. 「機能的 OCT ー構造から機能へー」シンポジウム「眼底光干渉断層計 (OCT) 検査の最前線」第 114 回 日本眼科学会総会 名古屋

8) 平成 22 年 4 月 15 日

角田和繁. 「ブリーチングによる杆体および錐体視細胞のイメージング」シンポジウム「Imaging と Function の最前線」第 114 回 日本眼科学会総会 名古屋

9) 平成 22 年 7 月 4 日

角田和繁. 特別講演「網膜電図 (RRG) で分かる各種網膜疾患の病態生理」第 5 回 ERA・OAE 研究会、東京

10) 平成 22 年 7 月 30 日

鈴木航. 「OCT を用いた網膜機能イメージング」シンポジウム「眼底画像診断のこれから」第 27 回日本眼循環学会、大阪

11) 平成 22 年 9 月 4 日

伊藤晃一、西山潤平、鈴木航、谷藤学、角田和繁、角谷俊文、楠城紹生. 「機能的 OCT 計測技術 (1) 霊長類網膜による研究」第 46 回日本眼光学学会総会

12) 平成 22 年 9 月 4 日

西山潤平、伊藤晃一、鈴木航、谷藤学、角田和繁、角谷俊文、楠城紹生. 「機能的 OCT 計測技術 (2) ヒト網膜への応用」第 46 回日本眼光学学会総会眼科画像診断特別セッション

13) 平成 22 年 9 月 4 日

W. Suzuki, G. Hanazono, T. Nanjo, K. Ito, J.

Nishiyama, M. Tanifuji, K. Tsunoda. Imaging of neural activity in different layers of macaque retina evoked by light stimulation using functional optical coherence tomography (fOCT). 日本神経科学学会、神戸

14) 平成 22 年 10 月 9 日

角田和繁、畑瀬哲尚、臼井知聡、大出尚郎、中村誠、赤堀正和、岩田岳、三宅養三. 優性遺伝型オカルト黄斑ジストロフィー：原因遺伝子 (RP1L1) の解明. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学学会、盛岡

15) 平成 22 年 11 月 11 日

角田和繁. 専門別研究会 黄斑研究会 シンポジウム 2 「最先端の画像診断」「機能的 OCT による視細胞活動のイメージング」第 64 回 日本臨床眼科学会、神戸

16) 平成 22 年 11 月 12 日

角田和繁、畑瀬哲尚、臼井知聡、藤波芳、三宅養三. 光干渉断層計で見るオカルト黄斑症の病期進行. 第 64 回 日本臨床眼科学会、神戸

17) 平成 22 年 11 月 26 日

渡辺健、秋山邦彦、角田和繁、野田徹. 特発性黄斑上膜における網膜外層形状と視力との関係. 第 49 回日本網膜硝子体学会、大阪

18) 平成 22 年 12 月 1 日

W. Suzuki, T. Nanjo, K. Ito, J. Nishiyama, M. Tanifuji, K. Tsunoda. Functional imaging of different retinal layers using optical coherence tomography. 第 16 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム、東京

19) 平成 22 年 12 月 2 日

角田和繁. フーリエドメイン OCT による網膜外層疾患の診断. 第 81 回岡山大学眼科研究会、岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

1. 実用新案登録

なし

2. その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

Occult macular dystrophy（三宅病）における黄斑部局所網膜電図の波形解析

研究分担者 近藤峰生

名古屋大学大学院医学系研究科感覚器障害制御学 准教授

研究要旨

Occult macular dystrophy (OMD: 三宅病) の病態生理についてはまだ不明な点が多い。そこで今回我々は、OMD 患者 12 名(男性 8 名、女性 4 名)の黄斑部局所網膜電図(focal macular electroretinogram: fmERG)の波形、特に b 波に対する a 波の比 (b/a 比) を解析した。その結果、OMD の b/a 比は平均で 3.88 であり、正常者 20 名の平均の 2.60 よりも有意に大きいことがわかった ($P < 0.01$)。fmERG の a 波の起源は錐体視細胞と錐体 off 型双極細胞 (錐体視細胞 < 錐体 off 型双極細胞)、b 波の起源は主に錐体 on 型双極細胞と考えられていることから、OMD 黄斑部では、錐体視細胞の減少に伴って錐体双極細胞の不均衡な障害、あるいは二次ニューロンのリモデリングが生じている可能性があるかと推定された。

A. 研究目的

Occult macular dystrophy (OMD: 三宅病) は 1996 年に Miyake により提唱された網膜疾患である。眼底および蛍光眼底所見は正常であるが、黄斑部の機能が徐々に低下する。OMD の診断には、黄斑部局所網膜電図 (fmERG)、多局所網膜電図 (mfERG) に加えて、スペクトラルドメイン OCT が有用であることが知られている。

OMD は遺伝子異常によって黄斑部の錐体視細胞が徐々に細胞死に至る疾患であると考えられている。しかしながら、その状態において錐体視細胞の二次ニューロン以降にどのようなシグナル伝達異常が生じているのかは不明である。そこで今回我々は、OMD 患者 12 名 (男性 8 名、女性 4 名) から記録した黄斑部局所網膜電図 (focal macular electroretinogram: fmERG) の波形、特に b 波に対する a 波の比 (b/a 比) を解析した。

B. 研究方法

OMD 患者 12 名 (男性 8 名、女性 7 名、平均年齢 38.2 歳) から診断時に記録された fmERG の波形の b 波に対する a 波の比 (b/a 比) を計算した。

fmERG は、赤外線眼底カメラで眼底を観察しながら、直径 15 度の光刺激を用いて記録した。刺激光と背景光の強度はそれぞれ、 30 cd/m^2 および 3 cd/m^2 とした。

C. 研究結果

正常者と比較すると OMD の fmERG の波形は潜時が延長しており、a 波が小さく、b 波は比較的保存されていた。OMD の b/a 比は 3.88 ± 1.77 であり、正常者 20 名の平均の 2.60 ± 1.44 よりも有意に大きかった ($P < 0.01$, Mann-Whitney U-test)。

D. 考察

fmERG の a 波の起源は主に錐体視細胞と錐体 off 型双極細胞 (錐体 off 型双極細胞の関与の方が大きい) であり、b 波の起源は主に錐体 on 型双極細胞であると考えられている。OMD の b/a 比が正常者よりも有意に高かった結果により、OMD では黄斑部の錐体視細胞の減少に伴って錐体双極細胞経路の不均衡な障害 (off 型双極細胞が on 型双極細胞よりも障害されやすい)、あるいは二次ニューロンのリモデリング (錐体から on 型双極細胞へのシナプス連結が増加している) が生じている可能性が示唆された。

E. 結論

fmERG の波形の解析は、OMD の黄斑部ニューロンの病態生理を推定する上で有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

(1) Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Muraoka K, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:22671-22676.

(2) Kondo M, Mokuno K, Uemura A, Kachi S, Nakamura M, Kondo A, Terasaki H. Paraneoplastic retinopathy associated with retroperitoneal liposarcoma. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:243-245.

(3) Nakamura M, Sanuki R, Yasuma TR, Onishi A, Nishiguchi KM, Koike C, Kadowaki M, Kondo M, Miyake Y, Furukawa T. TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness. *Mol Vis*. 2010 12;16:425-37.

(4) Koike C, Obara T, Uriu Y, Numata T, Sanuki R, Miyata K, Koyasu T, Ueno S, Funabiki K, Tani A, Ueda H, Kondo M, Mori Y, Tachibana M, Furukawa T. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:332-337.

(5) 近藤峰生. 網膜・視神経疾患動物モデルの網膜電図解析. *日眼会誌*. 2010;114: 248-278.

学会発表

(1) Kondo M, Kurimoto Y, Terasaki H. Recording focal macular PhNR from monkeys.(Symposium) 18th International Congress for Eye Research. Beijing, China, September 28, 2008.

(2) Kondo M, Ikenoya K, Terasaki H. Preservation of macular oscillatory potentials in eyes with retinitis pigmentosa with normal visual acuity. (Symposium)

18th International Congress for Eye Research. Beijing, China, September 28, 2008.

(3) Kondo M, Sugita T, Ito Y, Terasaki H. Assessment of macular function of retinitis pigmentosa using focal macular ERG. (Symposium) The 24th Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, 2009 May 18, Bali, Indonesia.

(4) Kondo M, Sakai T, Komeima K, Ueno S, Terasaki H. Assessment of retinal function in genetically-engineered animal model of retinal degeneration. Korea-Japan Joint Symposium of Clinical electrophysiology of Vision. Urayasu, Japan, Oct 31, 2009.

(5) Kondo M. How to use electrophysiology and imaging for diagnosis of retinal diseases? (Symposium) 42th Congress of Asia-Pacific Academy of Ophthalmology. Beijing, China, Sep 20, 2010.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

オカルト黄斑症（三宅病）臨床的特徴の検索

研究分担者 篠田 啓
帝京大学医学部眼科学講座 准教授

研究要旨

オカルト黄斑症（三宅病）の視覚誘発電位(VEP)所見を調査した。同疾患確定例 4 例 8 眼にパターン VEP(p-VEP)を行ったところ、3 例 6 眼で P2 振幅の低下と 4 例 8 眼で N1 潜時延長を認めた。また、0.7 と比較的良好な視力を有する 1 眼でも P2 振幅の低下と N1 潜時延長を認めた。視力低下が軽度な時期でも p-VEP は疾患の発症や軽度な進行を検出できる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

オカルト黄斑症（三宅病）は遺伝性黄斑ジストロフィーに分類される両眼性網膜疾患で、進行性の視力低下と、中心網膜感度低下を認めるものの、検眼鏡所見、蛍光眼底所見、および全視野網膜電図(electroretinogram:ERG)で異常を示さないという特徴を有するためにオカルトという病名がつけられた疾患である。診断には、黄斑局所 ERG(focal macular ERGないしはmultifocal ERG)で視力視野障害が網膜レベルの異常に基づくものであることを確認することが重要であるが、近年はこれに加えて光干渉断層計(OCT)による、黄斑部網膜の特徴的な所見や家族歴を有する場合には遺伝子変異が鍵となることがわかってきた。しかしながら、名の通り、通常の検査では異常を検出しにくく、しばしば視神経疾患や心因性視力障害と誤診される場合も多いが、その視覚誘発電位(visual evoked potential:VEP)所見についての報告はきわめて少ない。今回、三宅病確定例に対し、pattern VEPを記録した。

B. 研究方法

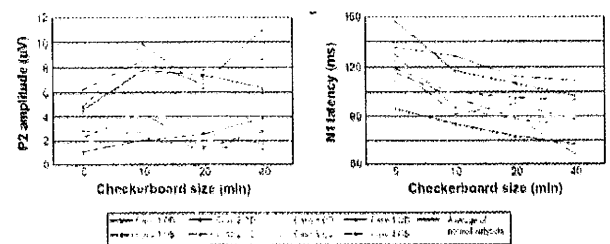
三宅病と確定診断された 4 例 8 眼(42,49,60,69 歳)に対し、pattern VEP を以下の条件で記録した。視覚刺激として、平均輝度 109.5 cd/m²、白黒のチェッカーボード模様（白は 154 cd/m²、黒は 65 cd/m²で、コントラストは 40.6%、チェッカーボードのサイズは視角 5, 10, 20, 40 分)を 20 インチの CRT モニター上に表示した。ISCEV protocol に準じて

記録電極を後頭結節の 2cm 上方、関電極を耳朶に装着し、信号は 50000 倍に増幅、バンドパスフィルターは 0.5 から 30Hz という設定の元で、ルームライト下で記録した。

C. 研究結果

P2 の振幅と N1 の潜時を図 1 に示す。年齢をマッチさせた振幅潜時それぞれの平均と比べて、P2 振幅は 3 症例で低く、N1 潜時は 4 症例とも延長していた。また、症例 3 では 0.7 と比較的良好な視力を有する左眼でも大きなチェックサイズに対する VEP でも P1 振幅低下と N2 潜時延長が認められた。

図 1 4 症例の P2 振幅（左）と N1 潜時（右）



D. 考察

P1 振幅の低下や N2 潜時の延長は視神経疾患および種々の網膜疾患で認められることが報告されており、今回三宅病においても P1 振幅低下や N2 潜時延長が認められたことは矛盾しない。しかし、中には視力 0.7 の症例で大きなチェックサイズでも P1 振幅低下や N2 潜時延長が認められ、三宅病では視力が比較的良好に保たれている時期でも、網膜中心部の錐体機能異常が p-VEP で検出できうる可能性が示唆された。

E. 結論

p-VEPは網膜中心部の錐体経路の機能を反映するため、三宅病において視力低下が軽度な時期でも疾患の発症や軽度な進行を検出できる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Matsumoto CS, Shinoda K, Nakatsuka K. High Correlation of Scotopic and Photopic ERG Components with Severity of Ocular Circulation Disturbances Following Central Retinal Artery Occlusion. Clin Ophthalmol 2011 Jan 20;5:115-21.

2. Hanazono G, Ohde H, Shinoda K, Tsunoda K, Tsubota K, Miyake Y. Pattern-reversal visual evoked potential in patients with occult macular dystrophy. Clin Ophthalmol. 2010 Dec 10;4:1515-20.

3. Gekeler F, Kobuch K, Blatsios G, Zrenner E, Shinoda K. Repeated transchoroidal implantation and explantation of compound subretinal prostheses: an exploratory study in rabbits. Jpn J Ophthalmol. 2010 Sep;54(5):467-75.

学会発表

1. SHINODA K. ELECTROPHYSIOLOGICAL EVALUATION ON THE ELECTRICAL RETINAL STIMULATION FOR RETINAL DISEASE. ISCEV SYMPOSIUM : VISUAL ELECTROPHYSIOLOGY FOR RETINAL DISEASES. ASIA PASIFIC ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY CONGRESS (APAO)2011.3.20-24.

2. MATSUMOTO CS, SHINODA K, SATOFUKA S, SEKI K, MATSUMOTO H, MIZOTA A. CONTINUOUS WAVELET TRANSFORM AS A TOOL FOR ANALYSING AND DENOISING THE PATTERN-REVERSAL VISUAL EVOKED POTENTIAL. INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY OF VISION, (48TH; 2010; PERTH, AUSTRALIA). 2010.11

3. SHINODA K, OHDE H, TSUNODA K, HANAZONO G, INOMATA K, MATSUMOTO CS, MIZOTA A, OZEKI N, KIMURA I, MIYAKE Y. CLINICAL APPLICATION OF THE ELECTRICAL RETINAL STIMULATION. INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY OF VISION, (48 TH; 2010; PERTH, AUSTRALIA). 2010.11

4. MATSUMOTO K, MATSUMOTO CS, SATOFUKA S, SEKI K, MATSUMOTO H, FUNADA H, SHINODA K, MIZOTA A. PATTERN-REVERSAL VISUAL EVOKED POTENTIALS: USEFULNESS OF LIQUID CRYSTAL DISPLAY MONITORS AS A VISUAL STIMULATOR. INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY OF VISION, (48 TH; 2010; PERTH, AUSTRALIA). 2010.11

5. Naoki Ozeki¹, Kei Shinoda^{1,3}, Hisao Ohde^{1,3,4}, Kazushige Tsunoda^{1,3}, Gen Hanazono^{1,3}, Itaru Kimura^{1,3} Transcorneal electrical stimulation on a patient with Best vitelliform macular dystrophy. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, (48 th; 2010; Perth, Australia). 2010.11.

6. Satofuka S, Mizota A, Shinoda K, Matsumoto CS, Takahashi H, Kameya S, Takahashi H. Electrophysiologic and Histopathologic Findings in POMGnT1-Deficient Mice : A Model of Muscle-Eye-Brain Disease. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, (48 th; 2010; Perth, Australia). 2010.11.

7. Shinoda K, Inoue M, Sugisaka E, Matsumoto CS, Mizota A, Furushima M, Miyake Y. HOW IS THE OBJECT IN THE VITREOUS CAVITY PERCEIVED? International Symposium in honour of Prof. G.B. Arden's 80th birthday. Munich, Germany, 9th to 11th June 2010

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

オカルト黄斑ジストロフィー(OMD) の原因遺伝子解明

研究分担者 岩田 岳
感覚器センター 分子細胞生物学研究部 部長

研究要旨

オカルト黄斑変性症(OMD) は両眼の黄斑中心部の機能が徐々に障害される黄斑ジストロフィーであるが、これまでその発症原因は解明されておらず治療法も開発されていない。そこで、我々は、家族性 OMD の連鎖解析による疾患連鎖遺伝子座および原因遺伝子の同定をおこなった。常染色体優性遺伝と考えられる国内の罹患者 12 名、健常者 6 名を含む 5 世代、罹患者 4 名、健常者 5 名を含む 3 世代 2 家系から末梢血を採取しゲノム DNA を精製した。Affymetrix 社 Genome-Wide Human SNP array 6.0 を用いて SNP タイピングし、Allegro プログラムを使用し、パラメトリック解析をおこなった。その結果、8p22-23 の領域が LOD スコア 3.77 を示した。8 番染色体のこの候補領域にある 128 遺伝子から後眼部に発現が認められる 22 遺伝子からまず 4 遺伝子について Exon 領域の塩基配列解析をおこなったところ、全ての疾患患者において、RP1L1 遺伝子の第 2Exon(c.362C>T)に 45 番目アルギニンがトリプトファンに置換される変異を発見した。次に 2 家系の家族性 OMD の罹患者について RP1L1 遺伝子の解析をおこなったところ、一方の家系の罹患者からは同様に c.362C>T を、他方の家系の罹患者からは新たに第 3Exon(c.3107T>C)に 960 番目のトリプトファンをアルギニンに置換する変異を見出した。RP1L1 はマウスでは視細胞桿体にのみ局在することが報告されているが、カンクイザルの網膜凍結切片を用いた免疫染色法をおこなったところ視細胞桿体に加え錐体にも存在することが示された。今回本疾患の原因遺伝子を同定したことにより、今後、発症機序の解析および治療法の開発が進むことが期待される。また、通常の検査では診断が難しい本疾患の診断に RP1L1 遺伝子の解析が役立つものと考えられる。

A. 研究目的

1989 年に名古屋大学の三宅養三教授により発見されたオカルト黄斑ジストロフィー(OMD)は、網膜中心部の機能が徐々に低下し次第に視力が低下する疾患である。

OMD の特徴として、検眼鏡的所見、フルオレセイン蛍光眼底造影は末期まで正常であり、フルフィールド ERG も正常だが、中心部の錐体活性が著しく低下しているため確定診断は黄斑部局所 ERG もしくは多局所 ERG によってのみ行われる。このように、通常の眼底検査では異常が見つからず、確定診断には特殊な電気生理学的検査が必要になるため、弱視、視神経症、などと誤診されることが多い疾患である。

また、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性 OMD も知られているが、原因遺伝子や発症機序は未だよく分かっていない。そこで今回の研究では、OMD 発症機構解明の第一歩として、連鎖解析による原因遺伝子の同定をおこなった。

B. 研究方法

ゲノム DNA サンプル

まず佐渡島で発見された家系と愛知県の家系の調査をおこなった。発症者および非発症者は、黄斑部局所 ERG あるいは多局所 ERG による黄斑部機能の低下の有無で最終判定した。また、徐々に進行する疾患であることから、30 歳以下の非発症者は対象としなかった。その結果、発症・非発症ふくめ 27 名分の血液検体を収集した。各血液検体は新たに ID を付け直し、自動ゲノム DNA 精製装置 (プレジジョン・システム・サイエンス社 Magtration System 8Lx) を用いてゲノム DNA の抽出精製をおこなった。

連鎖解析

2 家系 27 名分の DNA サンプルについて Affymetrix 社 Genome-Wide Human SNP array 6.0 を用いてゲノムワイドに 100 万 SNP のジェノタイプングをおこない、次に、SNP チップと連鎖解析プログラムのパイプラインである SNP HiTLink によ

り連鎖解析に用いる SNP の選別およびフォーマットの調整をおこなった。Hardy-Weinberg p value $> f$ 0.001、call rate = 1.0、maximum confidence score > 0.02 の SNP を抽出しタイピングエラーを起している可能性のある SNP を除去し、次に、日本人集団で minor allele frequency が 0 の SNP を除き、連鎖不平衡にある SNP が多点連鎖解析で不正確なロッドスコアになることを防ぐために約 100kb 間隔になるように SNP を選別した。連鎖解析プログラムは統合パッケージの一つである Allegro を用いた。常染色体優性遺伝を仮定し、パラメーターを age-dependent penetrance (0-20:0.19, 21-40:0.55, 41-:0.91)、disease frequency= 0.000001 とし、ノンパラメトリック連鎖解析をおこなった。

ダイレクトシーケンス

候補遺伝子について NCBI のゲノムデータベースを参考に全エクソンを増幅可能な PCR プライマーを設計し合成する。この PCR プライマーを用いて候補遺伝子のエクソン部分を PCR 増幅し、ミリポア社の MultiScreen PCR μ 96 Filter Plates を用いて PCR 増幅産物を精製した。得られた各 PCR 増幅産物に PCR 反応に用いたプライマーおよびシーケンスキット (ABI 社ビッグダイターミネーター ver3.1) を加えシーケンス反応を行い、エタノール沈殿法によりシーケンス反応産物の精製をおこなった。各シーケンス反応産物は ABI 社キャピラリーシーケンサー 3130xl を用いて解析し、解析波形は専用ソフトウェアを用いて塩基配列を決定した。

免疫染色

カニクイザル眼球は固定後、凍結切片を作製し、マーモセット眼球については、固定後パラフィン切片を作製した。カニクイザルは市販のヒト RP1L1 の N 末を抗原としたサンタクルーズ社抗 RP1L1 抗体を、マーモセットでは C 末を抗原としてウワギを免疫した抗血清を用いた。

C. 研究結果

ノンパラメトリック連鎖解析

SNP を用いて全ゲノムでパラメトリック連鎖解析をおこなったところ、8 番染色体の短腕部分にマキシマムロッドスコア 3.77 が得られた。さらにこの領域の SNP タイピング結果を解析したところ、rs365309 と rs2632841 の間、約 10Mb の領域には罹患者で共通のハプロタイプをもってい

たので、この領域を OMD 原因遺伝子の候補領域とした。この約 10Mb の候補領域には発現が確認されている遺伝子が Ensemble Genome Browser (<http://www.ensembl.org/index.html>) 上で 128 あることが分かった。この 128 遺伝子から、まず網膜あるいは神経細胞に発現が認められている 22 遺伝子に絞込み、この中から網膜疾患や神経疾患と関連する遺伝子を 4 遺伝子抽出し、次に、ダイレクトシーケンス法により、Exon シークセンス解析をおこなった。

ダイレクトシーケンス

3 遺伝子には特に疾患と関連した変異は認められなかったが、retinitis pigmentosa 1-like 1 (RP1L1) の第 2Exon に、45 番目のアルギニンをトリプトファンに置換するミスセンス変異を罹患者全員が共通してヘテロで持っていることを発見した。

しかしながら、2 家系でまったく同じミスセンス変異が見つかったので、このミスセンス変異が近い祖先に由来している可能性も考えられた。そこで、RP1L1 の R45W 付近のハプロタイプを 2 家系の罹患者でひかくしたところ、ハプロタイプがまったく異なることから二つの OMD 家系が独立して RP1L1 にミスセンス変異を持っている可能性が高いことが示された。

RP1L1 の免疫染色

RP1L1 は、ゲノム構造や、タンパクの N 末部分は色素変性症の原因遺伝子である RP1 と相同性が高いことが知られており、RP1, RP1L1 共に N 末に DCX ドメインと呼ばれるマイクロチューブルとの結合ドメインを持つ。

野生型マウスでは、RP1L1 は視細胞外節の Axoneme に局在していることと、垂体には RP1L1 は検出できず、桿体でのみタンパクがあることが報告されている (Yamashita T *et al.* *J Neurosci.* 2009 August 5; 29 (31): 9748–9760)。しかし、細胞内局在予測プログラムの Wolf PSORT (<http://wolfsort.org/>) 用いると、ヒトやカニクイザルの DCX ドメインは、マウスの RP1L1 の DCX ドメインとは、かなり異なる局在予測になった。

そこで、霊長類での RP1L1 の局在を調べるために、カニクイザルとマーモセットの切片を用いて、免疫染色をおこなった。その結果、カニクイザル、マーモセット共に視細胞の桿体と垂体両方の内節部分にシグナルが見られ、外節に近いミトコンドリアや微小管に富む内節部分に局在している

ことが示された。

D. 考察

今回見つかった *RP1L1* の変異により、ミトコンドリアのエネルギー産生に影響を及ぼす結果、特にエネルギー消費量の高い黄斑中心窩の錐体外節で障害を受ける可能性と、微小管による外節への物質輸送に影響を及ぼし、視細胞外節の機能維持に障害をおよぼす可能性を考えられる。OMD は診断が難しく、他の疾患と間違われやすい疾患であるが、*RP1L1* の遺伝子解析が進むことにより、診断の一助になることを期待している。

また、OMD は物を見るときに重要な部位である黄斑の中心部分の機能が低下する疾患であるので、*RP1L1* の機能解析を進めることにより、視力を維持するメカニズムの解明に繋がると考えている。

E. 結論

オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子を解明し、タンパク質の網膜での局在を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1. Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, Hatase T, Nakamura M, Ohde H, Itabashi T, Okamoto H, Takada Y, and Iwata T. Dominant mutations in *RP1L1* gene are responsible for occult macular dystrophy. *The American Journal of Human Genetics* 87:424-429 (2010)

学会発表

1. Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, Hatase T, Nakamura M, Ohde H, Itabashi T, Okamoto H, Takada Y, and Iwata T. Dominant mutations in *RP1L1* gene are responsible for occult macular dystrophy. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, May 2011

2. 赤堀正和、角田和繁、三宅養三、福田陽子、石浦浩之、辻省次、臼井知聡、畑瀬哲尚、中村誠、

大出尚朗、板橋剛、岡本はる、高田雄一郎、岩田岳 オカルト黄斑ジストロフィー(Occult Macular Dystrophy)の原因遺伝子解明、日本眼科学会、東京、2011

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝性網膜疾患の症例収拾，遺伝子解析および原因遺伝子の探索

研究分担者 國吉一樹
近畿大学医学部眼科学教室 講師

研究要旨

オカルト黄斑変性症などの遺伝性網膜変性疾患を対象に，その網膜機能解析と遺伝子検索を行った。方法は，遺伝性網膜変性疾患が疑われた症例に，視力検査，眼底検査，蛍光眼底造影検査，網膜電図(ERG)検査，多局所 ERG 検査，暗順応検査，光干渉断層計(OCT)検査を行い，診断した。オカルト黄斑変性と診断がついたものについては，同意を得たケースに対して採血を行い，その検体は東京医療センターに送付して遺伝子解析を行った。なお，本研究はすべて近畿大学倫理委員会で承認された方法・書式にのっとって行った。

A. 研究目的

1991年に本邦の Miyake らは，眼底や造影検査所見に異常がみられず，黄斑部局所 ERG のみで異常がある症例をはじめて報告し，1996年に Occult macular dystrophy (オカルト黄斑変性)と命名された。この疾患は，多局所 ERG 検査の普及によって，当初予想されたよりもその罹患率が高いことが近年明らかとなってきた。

オカルト黄斑変性には優性遺伝をしめすもの，劣性遺伝をしめすもの，孤発型などが報告されており，そのうち優性遺伝型オカルト黄斑変性では，2010年に Akahori らにより *RP11* の遺伝子異常が初めて報告され，三宅病と呼ばれるに至っている。

本研究の目的は，このオカルト黄斑変性症をはじめとする遺伝性網膜変性疾患の遺伝子の新規発見が主たる目的である。またこれらの網膜変性疾患について既知の遺伝子異常を調べることで，その異常の発生率や臨床表現型について解明することがもう一つの目的である。

B. 研究方法

まず近畿大学医学部遺伝子倫理委員会に研究内容について書類で申請を行った。

オカルト黄斑変性（三宅病）などの遺伝性網膜変性症が疑われる症例に対して，まず臨床検査を行った。臨床検査は，視力検査，眼圧検査，眼底検査および眼底写真撮影，フルオレセイン蛍光眼

底造影検査，ゴールドマン視野検査，光干渉断層計(OCT)検査，網膜電図(ERG)検査，多局所 ERG 検査であった。ERG 検査はトーマー社製 WLS-20 を用い，国際臨床視覚電気生理学学会による検査プロトコールにしたがって施行した。多局所 ERG 検査は，トーマー社製 Veris Science ver.5.0 を用いて行った。その中で，特にオカルト黄斑変性（三宅病）が疑われた症例に対しては，同意を得たケースに対して採血を行い，東京医療センターで遺伝子解析を行った。なお，遺伝子採血についての説明・同意・方法は，すべて近畿大学倫理委員会に申請し，承認された方法を遵守し，倫理委員会で規定された用紙を使用して施行した。

C. 研究結果

本研究の内容は，平成 23 年 1 月に近畿大学医学部遺伝子倫理委員会に申請し，平成 23 年 2 月 2 日に同委員会により承認された。

平成 22 年度に新しくオカルト黄斑変性症（三宅病）と診断された症例は 2 例であった。症例 1 は 63 歳の男性で，55 歳くらいからの視力の低下を自覚しており，兄弟に視力障害者がいた。症例 2 は 36 歳の女性で，20 歳代後半からの視力低下を自覚していた。症例 2 には視力障害の家族歴はなかった。いずれも眼底・フルオレセイン蛍光眼底造影検査所見は正常で，GP では中心感度の低

下をみとめた。全視野 ERG は両症例とも正常であったが、多極所 ERG では両症例とも黄斑部の応答密度が低下していた。応答密度の低下は特に症例 2 に著しかった。

以上の所見よりオカルト黄斑変性（三宅病）と診断し、倫理委員会の規定に則って遺伝子検査について提案したところ同意を得たため、採血を行った。検体は採取同日に東京医療センターへ発送され、現在遺伝子解析を行っている。

D. 考察

平成 22 年度に遺伝子採血を行った 2 症例はいずれも優性遺伝を裏づける家族歴はない。そのため、現在報告されている遺伝子異常 (*RP1L1* 異常) では発症を説明できない可能性がある。しかし今後は劣性遺伝型、あるいは孤発例のオカルト黄斑変性（三宅病）についても原因遺伝子の解明をすすめる必要があり、検体採取をつづけてゆく。

また、眼底所見が正常な錐体ジストロフィなどの他のまだ原因遺伝子が不明な遺伝性網膜変性についても遺伝子解析を行う準備をすすめている。

E. 結論

平成 22 年度は、近畿大学医学部倫理倫理委員会に承認された時期が遅く、実際の検体採取は 2 例のみにとどまった。今後も精力的に症例収拾につとめ、同意をえたケースに対して遺伝子解析をすすめてゆく予定である。

F. 健康危険情報

現在、健康危険情報はない。

G. 研究発表

論文発表

1. Kuniyoshi K, Irifune M, Uno N, Nakao A and Shimomura Y. Oscillatory potentials with repeated-flash electroretinography. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54; 32-35.
2. 南里勇, 國吉一樹, 中尾彰, 他. 比較的短期間に近視が進行した網膜色素線条の 1 例. *眼臨紀* 2010; 3; 580-586.

学会発表

1. 國吉一樹, 松本長太, 下村嘉一, 他. 標的黃斑症を合併した杆体-錐体ジストロフィ. 第 114 回日本眼科学会総会.
2. 櫻本宏之, 國吉一樹, 中尾彰, 他. 左右差の著しい網膜色素変性について. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学会.
3. Sakuramoto F, Kuniyoshi K, Nakao A, et al. A case of bilateral, acquired, and acute dysfunction of short-wavelength-sensitive cone systems. XLVIIIth ISCEV symposium.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

オカルト黄斑ジストロフィーの遺伝子解析

研究分担者 町田繁樹
岩手医科大学眼科学講座 准教授

研究要旨

オカルト黄斑ジストロフィー（OMD）の遺伝子解析を行うため、OMD 症例の臨床データを集積した。明らかな家族歴は無かったが、OMD の臨床所見を呈する 3 症例を検出できた。これらの症例については、遺伝子解析を進める予定である。

A. 研究目的

オカルト黄斑ジストロフィー（OMD）の遺伝子解析を行うため、OMD 症例の臨床データを集積する。

B. 研究方法

1. 既往歴：家族歴の調査
2. 眼底所見：詳細な眼底検査を行うとともに、フルオレセイン（FAG）およびインドシアニン赤外蛍光眼底造影（ICGA）を施行する。
3. 網膜電図所見（ERG）：全視野および黄斑局所 ERG を記録し、黄斑部の機能低下を証明する。
4. 静的量的視野：中心暗点の有無を確認する。
5. 光干渉断層計（OCT）：黄斑部の微細構造を評価する。

C. 研究結果

上記の検査所見から OMD と考えられる症例が 3 例あった。症例 1 は 61 歳の女性で中心暗点を訴え、症状は進行性に徐々に悪化している。視力は両眼（0.8）で、黄斑局所 ERG の振幅が低下していた。静的量的視野検査では中心暗点がみられた。OCT では COST が不鮮明であった。母親に同様の症状あった。症例 2 は 64 歳の男性で、視力は両眼（0.3）であり、白内障術後の視力改善が無かった。黄斑局所 ERG の振幅が低下していた。明らかな家族歴は無い。症例 3 は 61 歳の男性で、視力は両眼（0.5）で、黄斑局所 ERG が depolarizing

pattern を示した。OCT では黄斑部の COST が不鮮明で ONL 厚が減少していた。明らかな家族歴は無かった。

D. 考察

明らかな OMD の家族歴は無いが、以上の 3 症例は OMD の孤発例と考えられる。

E. 結論

今回の 3 症例について、次年度において血液検査によって原因遺伝子検索を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sugawara E, **Machida S**, Fujiwara T, Hayakawa M, Kurosaka D. Punctate inner choroidopathy occurring in mother and daughter. Jpn J Ophthalmol. 2010; 54: 505-507.
2. Yokoyama D, **Machida S**, Kondo M, Nishimura T, Terasaki H, Kurosaka D. Pharmacological dissection of multifocal electroretinograms of rabbits with Pro347L rhodopsin mutation. Jpn J Ophthalmol. 2010; 54: 458-466.
3. Nishimura T, **Machida S**, Tamada K, Kurosaka D. Depolarizing pattern of the focal macular