

三宅病研究の現状と展望

Miyake's disease

角田和繁

Abstract

Miyake's disease (occult macular dystrophy: OMD) was first described by Miyake et al. to be a hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormalities. Patients with OMD are characterized by a progressive decrease of visual acuity with normal appearing fundus and normal fluorescein angiograms. The important signs of OMD are normal full-field electroretinograms (ERGs) but abnormal focal macular ERGs. In 2010, we found that dominant mutations in the *RP1L1* gene were responsible for OMD by a linkage analysis of two OMD families, and recently, the same mutations were known to cause OMD in non-Japanese patients. Here, we describe how this disorder has been discovered and the causative gene was found by Miyake's group, together with the detailed characteristics of OMD.

Key words: Miyake's disease, occult macular dystrophy, *RP1L1*

はじめに

眼科疾患において、日本人がその発見および疾患概念の確立に大きく貢献した例が幾つか知られている。小口病は1907年に眼科医 小口忠太によって発見された先天性の停止性夜盲症であり¹⁾、現在でも 'Oguchi's disease' という呼称が世界的に用いられている。また、網膜血管異常を発端として大動脈炎の病態が明らかになった 'Takayasu's arteritis'、およびメラノサイトに対する自己免疫疾患である 'Vogt-Koyanagi-Harada disease' などについても、それぞれ発見に関与した日本人眼科医である、高安右人、小柳美三、原田永之助の名前が用いられている。

1990年に網膜色素変性の原因遺伝子としてロドプシンが同定されて以来²⁾、多くの遺伝性網膜疾患についてその原因遺伝子が明らかとな

り、現在では若年性の網膜色素変性(レーベル先天黒内障)に対して遺伝子治療が行われるまでとなった。前述の小口病に関しても、1995年に原因遺伝子としてアレスチンが同定されたが³⁾、これは日本人患者から得られたDNAをもとに、ドイツの研究者の手によって成し得た研究成果であった。

三宅病、すなわちオカルト黄斑ジストロフィーとは、1989年に名古屋大学の三宅養三によって '眼底所見に異常のみられない家族性黄斑症' として初めて紹介された疾患である^{4,5)}。その後、その疾患原因については長い間不明のままであったが、発見からほぼ20年を経過した2010年になって、本疾患の原因遺伝子として8番染色体短腕に *RP1L1* (*RP1-LIKE PROTEIN 1*) が特定された⁶⁾。この疾患は黄斑部局所網膜電図(ERG)の開発からそれによる疾患概念の確立、

Kazushige Tsunoda: Laboratory of Visual Physiology, National Institute of Sensory Organs 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 視覚生理研究室

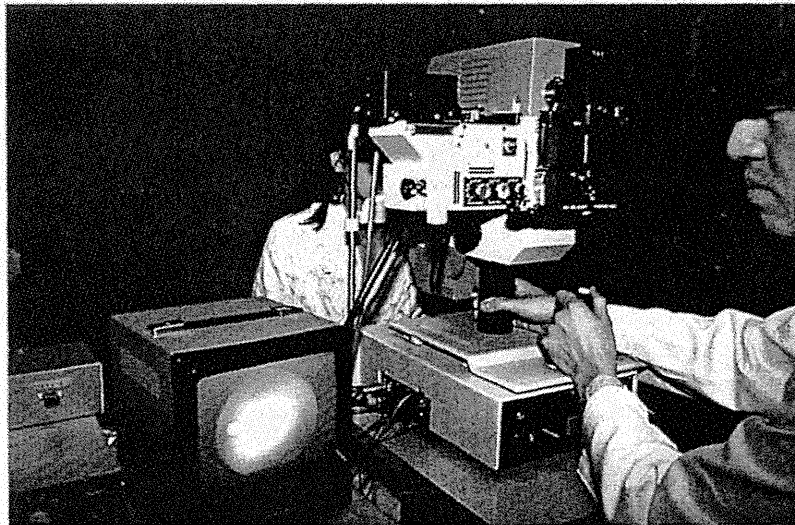


図1 名古屋大学で製作された黄斑部局所 ERG の 1 号機
手前のモニターに赤外光による眼底像と刺激部位が映し出されている
(写真提供は三宅養三教授のご厚意による)。

そして原因遺伝子の解明までをすべて日本国内の研究グループによって完結させた初めての眼科疾患であり、現在では‘三宅病(Miyake's disease)’という呼称が用いられるようになってきている^{7,8)}。

本稿では、三宅病がどのようにして発見されたのか、また、その疾患の特徴および現在までの研究状況についてまとめてみた。

1. 三宅病が発見されるまで —黄斑部局所 ERG の開発—

三宅はボストンに留学中、Hirose らとともに黄斑部局所から ERG を記録する研究に従事していた。それまでも同様の試みは世界で行われていたが、臨床でルーチンに利用されるには至っていなかった^{9,10)}。当時ボストンでは、細隙灯顕微鏡にレーザー光刺激を備え付けた装置を試作していたが、眼底を観察するための背景光が強クノイズも多く、結局実用化されなかった。三宅は名古屋大学に帰室後、キャノン社の協力を得て、赤外線眼底カメラの光路に光刺激(ハロゲン)と背景光(タングステン)を組み込み、網膜の局所刺激で ERG と視覚誘発電位(VEP)を同時記録する装置を試作した。眼底は赤外線

で記録された(図1)。その後、更に改良を加えたうえで正常被験者や様々な黄斑部疾患の患者から膨大な数の黄斑部局所 ERG 記録が行われ、そのデータの信頼性が確かめられた¹¹⁻¹⁶⁾。黄斑部局所 ERG の大きな長は、網膜上の測定したい部位に刺激光を移動でき、刺激サイズも変えられること。また、a 波、b 波、OP 波、off 波など、全視野 ERG と同質の波形成分が得られ、各波形の変化によって疾患の病態を把握することができるということである。

当時三宅は外勤先の病院で原因不明の視力低下をきたしている 29 歳女性を診察していた。その患者は過去に複数の大学病院を含む多くの施設で、心因性視力障害、視神経疾患、中枢性疾患等々の診断を受けていた。全視野 ERG は既に正常であるとわかっていたが、患者と様々な話をするうえで、三宅は直感的に網膜疾患を疑ったという。その根拠は、彼女が黒板よりも特に白板に書かれた文字を読みにくいと訴えており、これは網膜疾患に多くみられる訴えであることと、彼女と接した雰囲気でも心因性の可能性はないと感じられたことなどだという。三宅はその患者をすぐに名古屋大学に連れて行き、自身で黄斑部局所 ERG を記録したところ、黄斑部の反応が選択的に低下していることを発見した。これには三宅自身も大変驚き、その家族

を調べたところ常染色体優性遺伝と思われる疾患家系であることがわかった。これらの症例が 'hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality(眼底所見に異常のみられない家族性黄斑ジストロフィー)' として1989年に American Journal of Ophthalmology に発表された⁴⁾。その後、眼底所見が正常である(=異常が隠れている)ことから、オカルト(=目に見えない)黄斑ジストロフィーと命名された⁵⁾。この疾患を契機に三宅らは、原因不明の視力低下を訴える症例にできるだけ黄斑部局所 ERG 記録を行ったところ、この範疇に入る疾患が少なくないことを知った。他の既知の黄斑ジストロフィー(例えばスターガルト病, Best病等々)と比べても、少なくとも我が国では本疾患の頻度は少なくないとの印象をもたれたとのことである。その後、Sutterらにより開発された多局所 ERG が市販化され、1990年代半ば以降には国内でも多くの大学病院で採用されるようになっていった¹⁷⁾。それに伴い三宅病の報告も国内外で多数みられるようになった¹⁸⁻²⁸⁾。

2. 三宅病の特徴的な症状と経過

黄斑部、特に中心窩の視細胞機能が局所的に低下するため、視力低下および中心比較暗点が主な症状である。問診の際に羞明を訴える患者も多いが、印象としては錐体ジストロフィーや杆体一色覚など錐体機能不全の患者が訴えるような強い羞明ではない。進行は非常にゆっくりであるため、自覚症状の出るかなり以前から黄斑部の機能低下は始まっていると考えられる。自覚症状を訴える時期は10歳頃～60歳前後までと非常に幅があり、両眼の視力が極めてゆっくりと低下していく。発症には男女による違いはなく、また屈折にも特に傾向はない。

両眼がほぼ同時に進行する例が多いが、自覚症状の出現や視力低下の進行が、左右眼で数年から10年近く異なるケースもある。ただし、自覚症状が片眼のみの患者でも、黄斑部における ERG の振幅は既に両眼で低下している。

根本的な治療法はない。視力低下が進行すると当然識字困難となるが、ほとんどの患者は拡

大鏡などを用いることにより十分に日常の読み書きをこなしている。個人的な見解ではあるが、この疾患の場合、同一視力を有する他の網膜疾患の患者に比べて見え方の '質' が良いという印象を受ける。また周辺視力は末期でも正常に保たれるため、歩行時にもそれほどの困難は生じない。

常染色体優性遺伝の疾患であるため、典型的な症例では両親のどちらかに同様の症状をもつ者がいる。ただし、後述するように孤発例の報告も多い。

以下に、典型例(28歳、男性)の症状経過を示す。

〔主訴〕 両眼の霧視

〔経過〕 18歳時、左眼がぼやけていることに気づく。眼鏡店で眼科受診を勧められたが放置していた。

23歳時、大学病院を受診。矯正視力は右1.2、左0.8。左眼視力不良の原因はわからないといわれた。

26歳時、右眼にも同様の見えにくさを自覚した。時に羞明を自覚する。

28歳時、次第に見えにくさが進行するため再び大学病院を受診。ERG、VEPなどの検査を行うも異常を指摘されなかった。その後東京医療センターを受診し、電気生理学的検査にて三宅病と診断された。更に遺伝子検査により *RP11* 変異(p.Arg45Trp)が確認された。

〔家族歴〕 母に若い頃から同様の症状あり。父および2人の姉には症状なし。

〔検査所見〕 矯正視力:(電光表示の視力表) 右(0.7)、左(0.4)。(字ひとつ視力) 右(1.0)、左(0.6)。ハンフリー自動視野計:中心10度の測定にて、比較暗点を認める。

眼底写真、網膜自発蛍光、光干渉断層計(OCT):(図2)。

全視野 ERG、多局所 ERG、黄斑部局所 ERG:(図3)。

3. 三宅病の診断に必要な検査

1) 自覚的検査

矯正視力は、通常は運転免許の取得に問題の

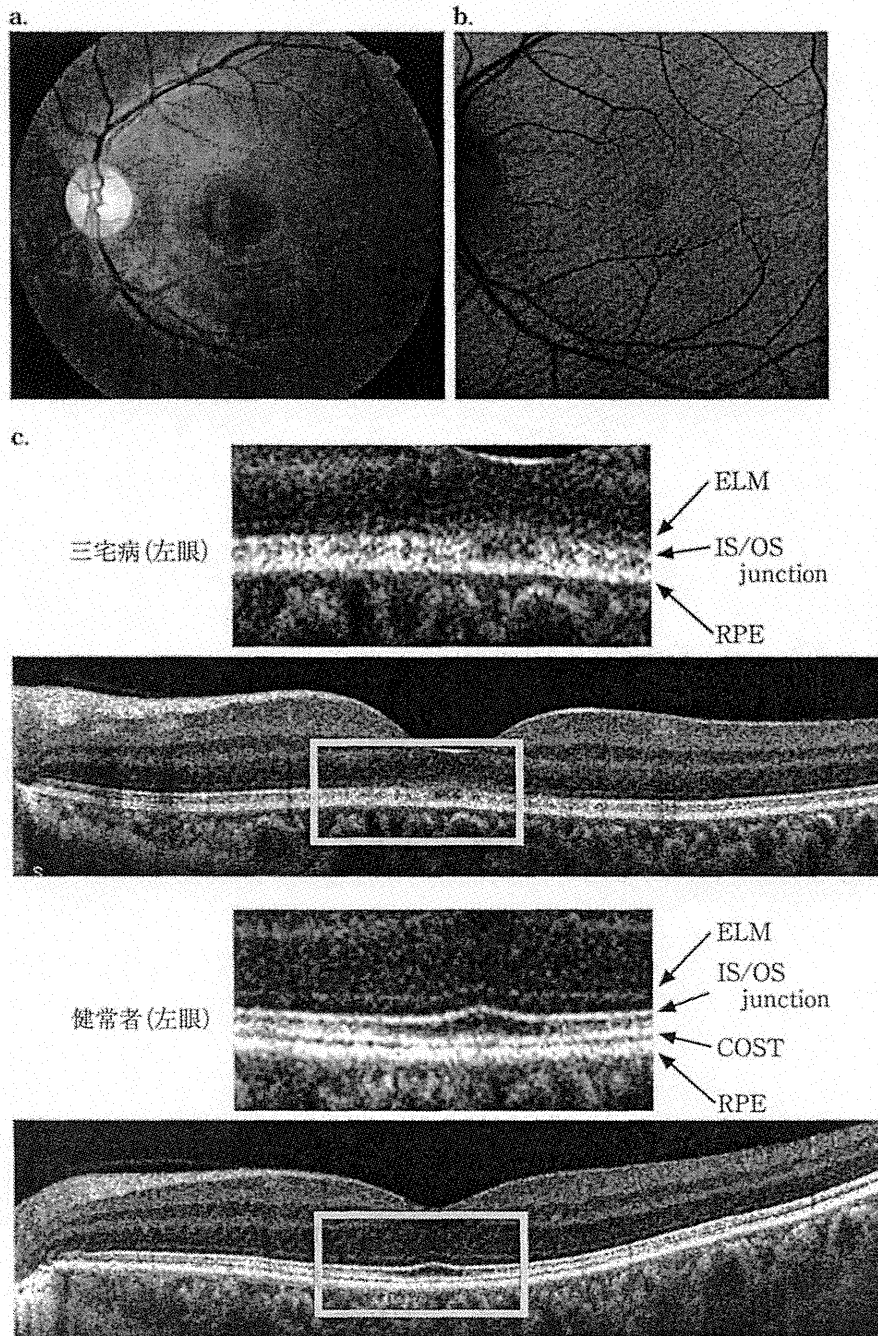


図2 典型例(28歳, 男性)の画像所見

眼底写真(a), 網膜自発蛍光(b)はいずれも正常. 光干渉断層計(OCT)(c)では, 黄斑部における錐体視細胞外節先端部(cone outer segment tip: COST)ラインの消失, 視細胞内節外節接合部(photoreceptor inner segment/outer segment junction: IS/OS)ラインの不明瞭化がみられる.

生じる0.7未満に低下してから受診するケースが多いが, 初期には1.2と良好なケースもある. 視力障害は徐々に進行し, 最終的に0.1-0.2程度まで低下することがある. ただし他の黄斑ジストロフィーと異なり網膜色素上皮の萎縮をき

たすことがないため, 最終視力が0.1を下回るケースはない(図4). 80歳の時点でも1.0の視力を維持している患者もおり, 進行には大きな個体差がある.

羞明を伴うケースでは, 電光掲示板を使った

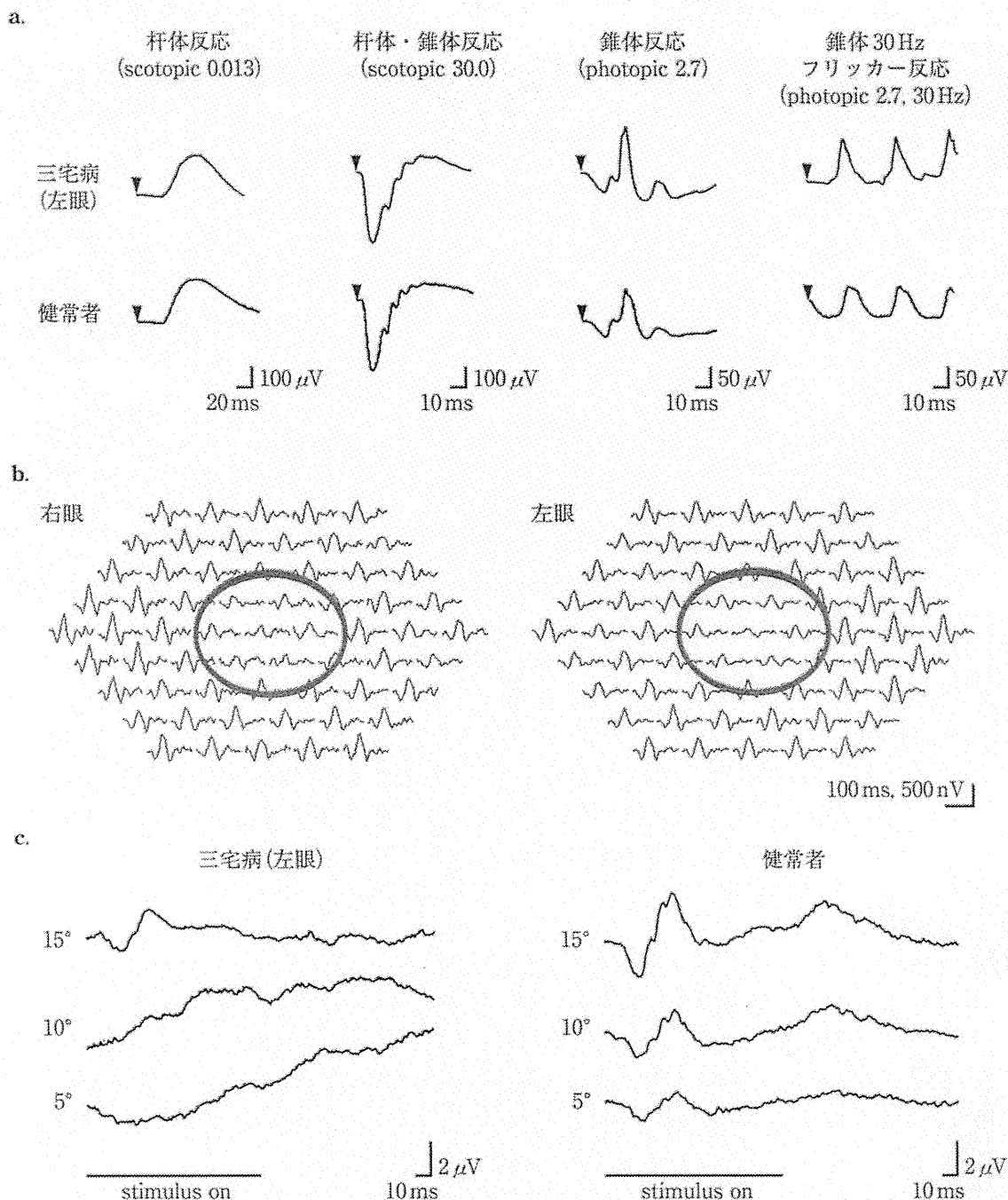


図3 図2と同一患者の電気生理学的検査所見

全視野 ERG(a)では、杆体系、錐体系ともに正常反応を示している。多局所 ERG(b)では黄斑部における振幅低下がみられる(丸で囲まれた部分)。黄斑部局所 ERG(c)では5度、10度、15度の刺激に対する応答がいずれも減弱している。

通常の視力検査と、手持ちの‘字ひとつ視力’による検査で大きく差が出る場合がある。前項に症例提示した患者も同様のケースである。このような患者では、単に視力表の背景光を消したり検査室の照明を暗くしたりするだけで、視力が数段階上がる場合がある。

視野検査では中心比較暗点が検出される。ただしゴールドマン動的視野計では、進行例を除いて異常を検出できないことも多い。更にハンフリー自動視野計を用いた場合でも、‘中心30-2’のプログラムでは中心比較暗点が明瞭に検出できず、‘中心10-2’でようやく暗点が検

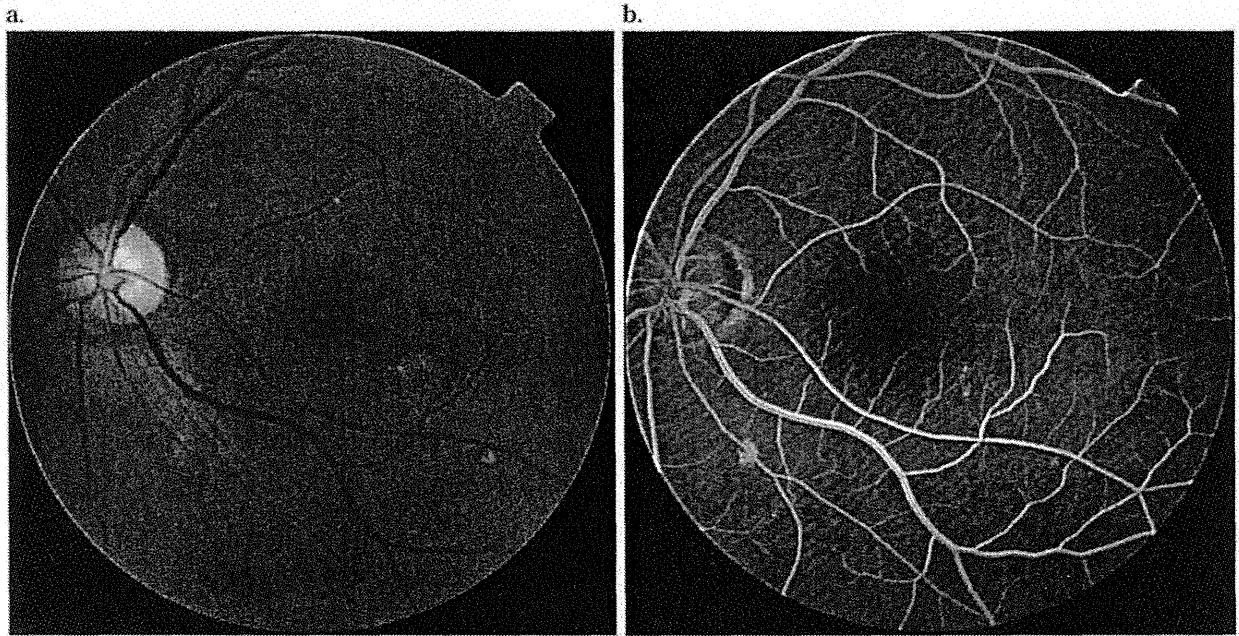


図4 三宅病患者(80歳, 男性, *RP1L1* p.Arg45Trp heterozygous)の
眼底(a)およびフルオレセイン眼底造影(b)

矯正視力は両眼とも0.2. 発症後60年以上経過しているが, 眼底黄斑部に異常所見はみられない.

出される例も多い. 三宅病の進行をフォローするには, 中心10度の視野と‘中心窩閾値’を参考にするのが望ましい. なお, 黄斑部以外の周辺視野は進行例でも正常に保たれている.

2) 他覚的検査

検眼鏡的所見, フルオレセイン蛍光眼底造影, インドシアニングリーン蛍光眼底造影ともにすべて正常である. 若年者では, 中心窩反射も明瞭に認められる(図2-a). 高齢に至っても網膜色素上皮の変性が現れることはない. 経過中に黄斑部の変性が出現した場合には, 三宅病の診断から除外される.

全視野ERGでは, 杆体系, 錐体系反応ともに正常に記録されるが, 黄斑部局所ERGあるいは多局所ERGで黄斑部の反応が減弱しており, これが三宅病の確定診断となる(図3). 中心窩のごく狭い領域の機能が残存している場合は視力が正常なこともあるが, その場合でも黄斑部局所ERGや多局所ERGでは明らかな異常が検出される.

検眼鏡的所見は正常であるが, スペクトラルドメイン光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)で後極部を観察すると, 比較的早

い時期から網膜外層構造に異常をきたしていることがわかる²⁶⁾. 初期の変化は, 黄斑部における錐体視細胞外節先端部(cone outer segment tip: COST)ラインの消失, 視細胞内節外節接合部(photoreceptor inner segment/outer segment junction: IS/OS)ラインの不明瞭化などである(図2-c). OCTの所見は発症から長期間経過するにつれて次第に変化していく. すなわち, 初期には中心窩のCOSTラインの消失およびIS/OSラインの境界不明瞭化(厚く, 膨潤したように見える)がみられるが, 中心窩網膜厚はほぼ正常である. 更に長期間経過すると, 中心窩でIS/OSラインの分断がみられるようになり, 外顆粒層は非薄化していく. 正常視野領域に相当する黄斑部以外の視細胞構造は長期間経過しても正常であることが多いが, 一部の症例ではIS/OSラインの不明瞭化がみられることもある. これらの形態変化は, *RP1L1*変異をもつ三宅病に共通にみられる所見である.

網膜自発蛍光は正常の場合が多いが(図2-b), 時に非特異的なごく弱い過蛍光が中心窩付近にみられることもある²⁵⁾. ただし, パターンジストロフィー, 錐体・杆体ジストロフィー,

スターガルト病に特徴的な強い過蛍光や低蛍光の所見、リング状の異常所見などはみられないため、鑑別は容易である。

4. 三宅病と鑑別すべき疾患

眼底所見および全視野 ERG が正常であるため、多くの患者が原因不明の視神経疾患、あるいは心因性視力障害などと診断されている。また比較的多いのが、白内障として眼内レンズ挿入術を施行されたあとに視力が改善せず、精査を依頼されて見つかるケースである。いずれの場合も、黄斑部の ERG が局所的に低下していることさえ証明できれば診断は容易である。頭部 CT や MRI を用いる必要もない。

なかなか正確な診断にたどり着かない一つの原因は、ひとたび視神経疾患や心因性視力障害を疑われてしまうと、その後に網膜専門医を受診する機会を失ってしまうことにあるようだ。網膜専門医以外にとって、多局所 ERG や黄斑部局所 ERG を施行するのはやや敷居が高いのかもしれない。ただし前述のように、スペクトラルドメイン OCT を用いると黄斑部の異常を簡単にスクリーニングできるので、今後はより早く三宅病の診断に近づけるケースが増えていくことが期待される。

後述するが、孤発例の中には経過観察中に網膜色素上皮変性をきたす症例がまれにみられ、これは三宅病とは異なる黄斑症と考えられる。このような症例の場合、網膜自発蛍光を用いると網膜色素上皮の異常を早期にとらえることができる。

5. 三宅病の原因遺伝子

2010年に東京医療センターの研究チームを中心とした研究グループにより、優性遺伝タイプのオカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子として8番短腕に位置する *RP11* が同定された(図5)⁹⁾。これは国内の大家系における連鎖解析によって明らかにされたものである。これまでに45番目のアルギニンをトリプトファン(p.Arg45Trp)、および960番目のトリプトファンをアルギニン(p.Trp960Arg)に置き換える2

つのミスセンス変異が見ついている。なお、家系内には自覚症状がなく両眼の矯正視力が1.2という発症者も含まれており、連鎖解析にあたっては罹患者、非罹患者の鑑別が大変重要となった。このため調査にあたっては、症状のない家族も含めて全例で局所 ERG およびスペクトラルドメイン OCT を施行し、かつ30歳以下の家族は正常サンプルに含めないなどの工夫を行った。

ヒトにおける *RP11* の機能はまだよく明らかにされていない。これまでの研究では、霊長類では錐体および杆体視細胞の特に内節に発現しており、視細胞内節・外節の構造維持、細胞内輸送に大きな役割を果たしていると考えられている^{29,30)}。

6. 孤発例の三宅病について

三宅らが1989年に最初に報告した症例は常染色体優性遺伝の家系であったが、その後は孤発例の報告も時折みられるようになってきている。もともとオカルト黄斑ジストロフィーという病名は、‘眼底所見が正常で、全視野 ERG が正常かつ黄斑部局所 ERG が異常であるジストロフィー’という病態を指していた。このため、一見同じ臨床検査所見を呈していても異なる原因の疾患が幾つか含まれている可能性がある。これまでの研究により、優性遺伝型の三宅病が *RP11* 変異(p.Arg45Trp, p.Trp960Argあるいはp.Ser119Cys)による視細胞異常を原因とすることが明らかになった。*RP11* 遺伝子の異常を原因とする患者のOCT所見は、前述のように非常に特徴的な中心窩の視細胞異常を示している。一方 *RP11* 遺伝子に異常をもたない症例の多くについてOCT所見を観察すると、視細胞外節の萎縮が短期間で進行していたり、視細胞内節が比較的正常に保たれているなど、*RP11* 変異の症例とは明らかに病態が異なると思われるケースが含まれている²⁸⁾。これらの疾患は、自覚的症状や電気生理学的な病態は同一でも、その疾患原因は全く別のところにあると考えられる。

現在のところ、三宅病とは‘両眼にゆっくり

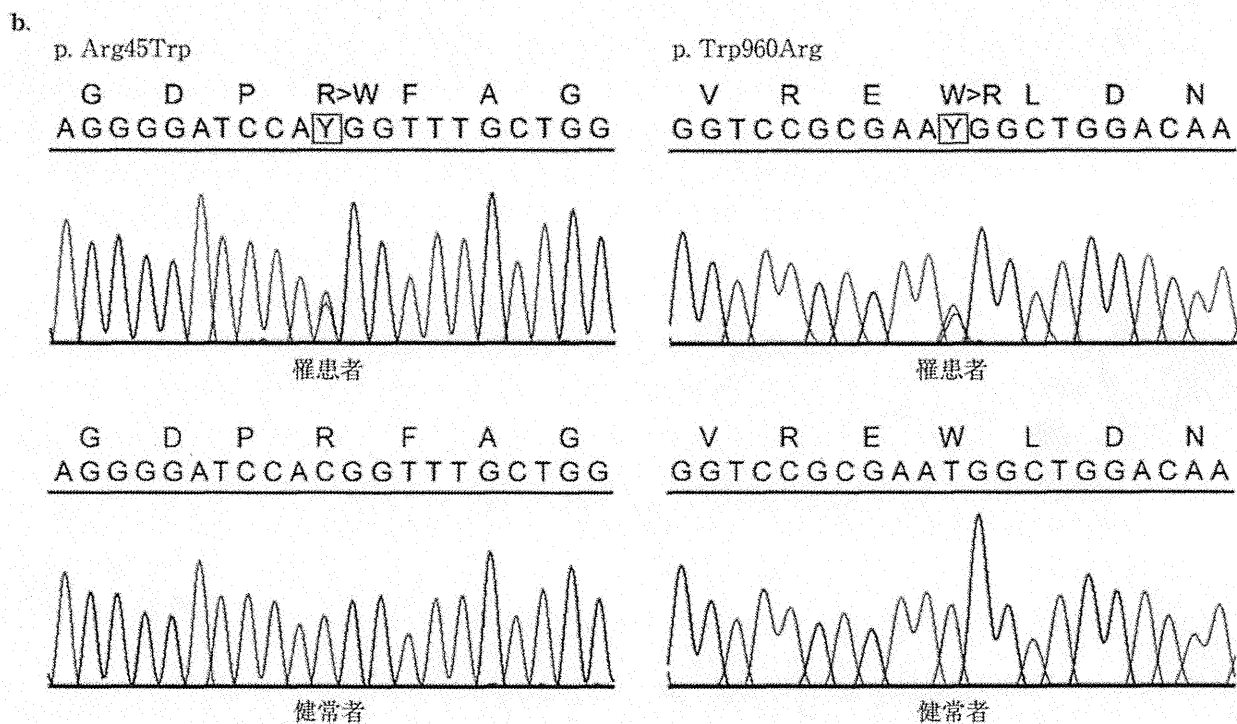
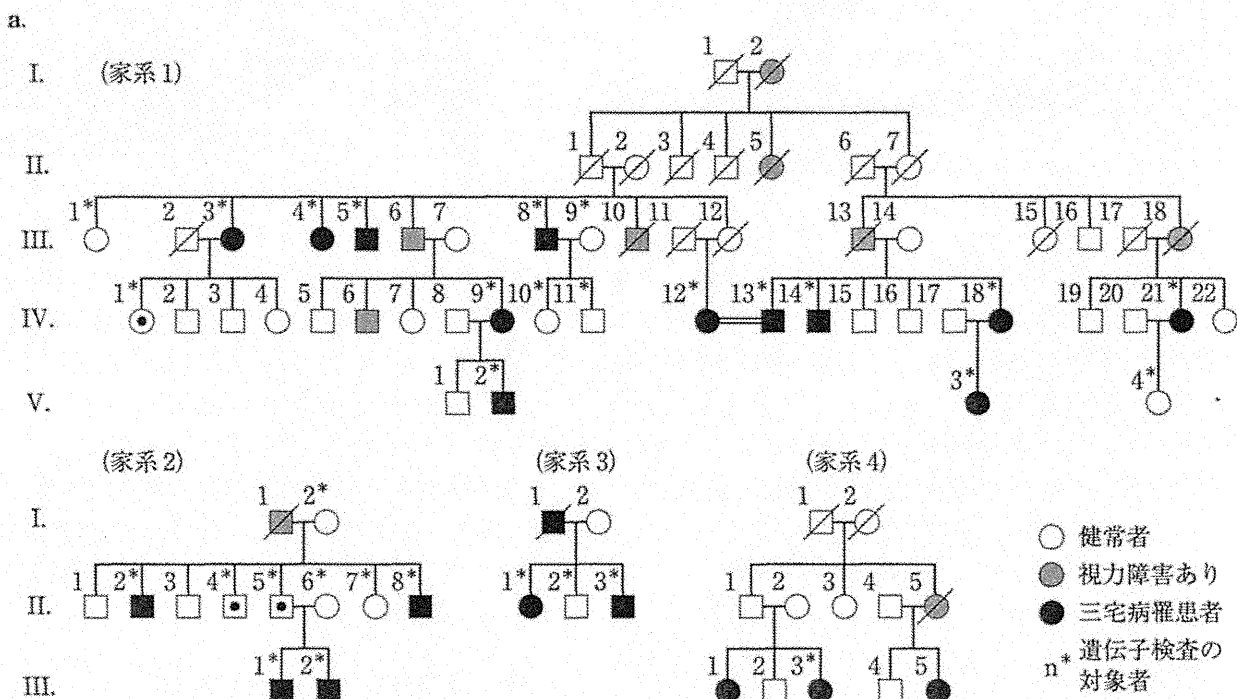


図5 三宅病の家系と *RP1L1* 変異 (文献⁶⁾より改変)

a. 遺伝子異常のみられた三宅病家系. 罹患者のすべてに *RP1L1* の変異が認められた. b. 上記家系でみられた2種類の変異.

と進行する黄斑部に限局した視細胞障害で、血管や網膜色素上皮に異常のみられないものと定義される。この疾患の病態には *RP1L1* 以外にも複数の原因(例えば劣性遺伝によるもの)が

関与していると考えられ、今後の研究成果が待たれるところである。

7. 三宅病研究に残された謎

優性遺伝型の三宅病に *RP11* の変異が関与していることが明らかになったが、同時に新たな疑問点も生じている。*RP11* は霊長類の錐体視細胞だけでなく杆体視細胞にも発現しているが、三宅病で視細胞機能が低下するのは黄斑部に限られている。スペクトラルドメイン OCT で三宅病の視細胞層を観察すると、発症から30年以上経過しても黄斑部以外の視細胞構造が正常に保たれている例が多い。なぜ、長期間経過しても杆体の機能が低下しないのか、黄斑部以外の錐体が障害を受けないのか、また、視細胞が変性、萎縮に陥っているにもかかわらず、なぜ網膜色素上皮は最後まで正常に保たれるのか。これらは錐体・杆体ジストロフィーなど、

他の網膜疾患では一般にみられない所見である。

これらの疑問を解決するためには、ヒトにおける *RP11* 発現の正確な局在を明らかにするだけでなく、遺伝子変異から視細胞の構造異常および機能異常に至るまでの詳細なメカニズムを今後の研究によって解明する必要がある。

おわりに

三宅病の発見に至る経緯から疾患の特徴、診断法、あるいは今後の研究課題についてまとめた。

謝辞 今回の総説執筆にあたり、平素より御指導頂いている愛知医科大学理事長、三宅養三先生に深謝致します。

■ 文 献

- 1) 小口忠太：一種の夜盲症について。日眼会誌 11: 123-130, 1907.
- 2) Dryja TP, et al: A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. Nature 343(6256): 364-366, 1990.
- 3) Fuchs S, et al: A homozygous 1-base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease in Japanese. Nat Genet 10(3): 360-362, 1995.
- 4) Miyake Y, et al: Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. Am J Ophthalmol 108: 292-299, 1989.
- 5) Miyake Y, et al: Occult macular dystrophy. Am J Ophthalmol 122: 644-653, 1996.
- 6) Akahori M, et al: Dominant mutations in *RP11* are responsible for occult macular dystrophy. Am J Hum Genet 87: 424-429, 2010.
- 7) Miyake Y: Electrodiagnosis of Retinal Diseases, Springer-Verlag, Tokyo, 2006.
- 8) 藤波 芳, 角田和繁: 黄斑ジストロフィーの遺伝子異常. 眼科 53: 239-255, 2011.
- 9) Hirose T, et al: Simultaneous recording of electroretinogram and visual evoked response. Focal stimulation under direct observation. Arch Ophthalmol 95(7): 1205-1208, 1977.
- 10) Arden GB, Bankes JL: Foveal electroretinogram as a clinical test. Br J Ophthalmol 50(12): 740, 1966.
- 11) 三宅養三: 黄斑部局所 ERG でなにが分かる? 臨眼 56: 680-688, 2002.
- 12) Miyake Y, Awaya S: Stimulus deprivation amblyopia. Simultaneous recording of local macular electroretinogram and visual evoked response. Arch Ophthalmol 102(7): 998-1003, 1984.
- 13) Miyake Y, et al: Local macular electroretinographic responses in idiopathic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 106(5): 546-550, 1988.
- 14) Miyake Y, et al: Oscillatory potentials in electroretinograms of the human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci 29(11): 1631-1635, 1988.
- 15) Miyake Y, et al: Asymmetry of focal ERG in human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci 30(8): 1743-1749, 1989.
- 16) Miyake Y, et al: Focal macular electroretinogram in X-linked congenital retinoschisis. Invest Ophthalmol Vis Sci 34(3): 512-515, 1993.
- 17) Sutter EE, Tran D: The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance

- response. *Vision Res* 32: 433-446, 1992.
- 18) Piao CH, et al: Multifocal electroretinogram in occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 513-517, 2000.
 - 19) Nakamura M, et al: A case of occult macular dystrophy accompanying normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 135: 715-717, 2003.
 - 20) Kondo M, et al: Foveal thickness in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 135: 725-728, 2003.
 - 21) Wildberger H, et al: Multifocal electroretinogram (mfERG) in a family with occult macular dystrophy (OMD). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220: 111-115, 2003.
 - 22) Lyons JS: Non-familial occult macular dystrophy. *Doc Ophthalmol* 111: 49-56, 2005.
 - 23) Brockhurst RJ, Sandberg MA: Optical coherence tomography findings in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 143: 516-518, 2007.
 - 24) Lubinski W, et al: A 43-year-old man with reduced visual acuity and normal fundus: occult macular dystrophy—case report. *Doc Ophthalmol* 116: 111-118, 2008.
 - 25) Fujinami K, et al: Fundus autofluorescence in autosomal dominant occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 129: 597-602, 2011.
 - 26) Park SJ, et al: Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 3673-3679, 2010.
 - 27) Hanazono G, et al: Pattern-reversal visual-evoked potential in patients with occult macular dystrophy. *Clin Ophthalmol* 4: 1515-1520, 2010.
 - 28) Tsunoda K, et al: Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of *RP111* gene. *Retina* 32(6): 1135-1147, 2012.
 - 29) Conte I, et al: Identification and characterisation of the retinitis pigmentosa 1-like 1 gene (*RP1L1*): a novel candidate for retinal degenerations. *Eur J Hum Genet* 11: 155-162, 2003.
 - 30) Yamashita T, et al: Essential and synergistic roles of *RP1* and *RP1L1* in rod photoreceptor axoneme and retinitis pigmentosa. *J Neurosci* 29: 9748-9760, 2009.

連載第1回

今さら聞けない



本連載は、眼科臨床または研究における素朴な疑問・初歩的な質問に、眼科専門医がわかりやすい解説を交えてお答えするコーナーです。また、本連載では質問案を随時受け付けております。巻末の読者アンケート用紙に聞いてみたい質問をご記入いただき、編集部までふるってご応募ください。

Q1 OCTの「コストライン」について教えてください

Answer

角田 和繁

TSUNODA Kazushige

東京医療センター臨床研究センター（感覚器センター）視覚生理学研究室

1. COSTラインとは？

スペクトラドメイン光干渉断層計 (spectral domain-optical coherence tomography : SD-OCT) において後極部で観察される、視細胞層のIS/OSラインと網膜色素上皮層 (retinal pigment epithelium : RPE) のあいだの高輝度の反射帯を cone outer segment tip (COST) ラインとよびます (図 1A)。錐体視細胞外節の先端部は、RPEのmicrovilliによって包み込まれるような形態をしています。COSTラインに相当する解剖学的構造は外節の先端部 (tip) であることが、Srinivasanら¹⁾の高解像度OCTによる観察によって示されています。一方、SpaideとCurcio²⁾は過去の文献的データをもとにした解析により、錐体外節がmicrovilliによって包まれている領域全体 (contact cylinder) がCOSTラインに相当すると強調しており、詳細な解剖学的位置関係についてはまだ議論の余地があるように思えます。

通常、COSTラインは中心窩ではRPEに接する位置にみられ、周辺部にいくほどその位置はIS/OSライン側 (硝子体側) に移行していきます。これは錐体外節の長さが、中心窩から離れるほど短くなるためです。

COSTラインは健常人において年齢にかかわらず確認することができますが³⁾、後述するように測定上のさまざまな問題によって“false negative”となるので注意が必要です。

なお、杆体視細胞にも同様の構造は存在しており、固視の良好な被験者の黄斑部周囲にはrod outer segment tip (ROST) ラインとよばれる高輝度のラインが、COSTラインとRPEのあいだに観察されます¹⁾。

2. COSTラインが診断に役立つのはどのようなときか？

網膜外層疾患において、視細胞の機能的異常は細胞微細構造の変化と密接に結びついています。このため、COSTラインを観察することで、錐体視細胞の機能的異常を早期から検出することができます。この変化は通常IS/OSラインの変化に先行して生じるため、とくに視細胞の異常を検出するための鋭敏な視標として注目されているわけです^{4)~6)}。

実際には、検眼鏡的所見や蛍光眼底造影所見が正常にもかかわらず視力が低下している患者さんにおいて、とくに威力を発揮します。その病態が網膜性であるか、あ

A 正常網膜 (22 歳, 女性)



B オカルト黄斑ジストロフィー (69 歳, 男性, *RP1L1*, p.Arg45Trp Heterozygous)

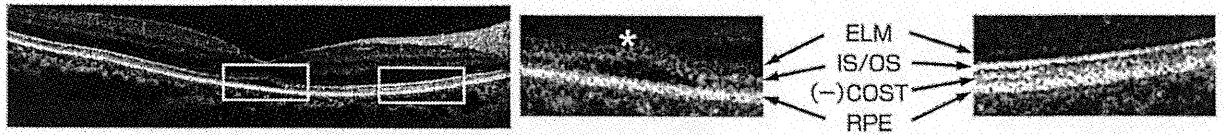


図 1 正常網膜 (A), およびオカルト黄斑ジストロフィー (三宅病, *RP1L1* ヘテロ変異: p.Arg45Trp) (B) の OCT 所見

右に中心窩および周辺部の拡大図を示す。

オカルト黄斑ジストロフィーでは, COST ラインが中心窩において消失しているが, 視機能の正常な鼻側網膜では正常に観察されている。また, 中心窩の IS/OS ラインは著しく不明瞭化している。

(Tsunoda K *et al*, 2012⁵⁾より改変引用)

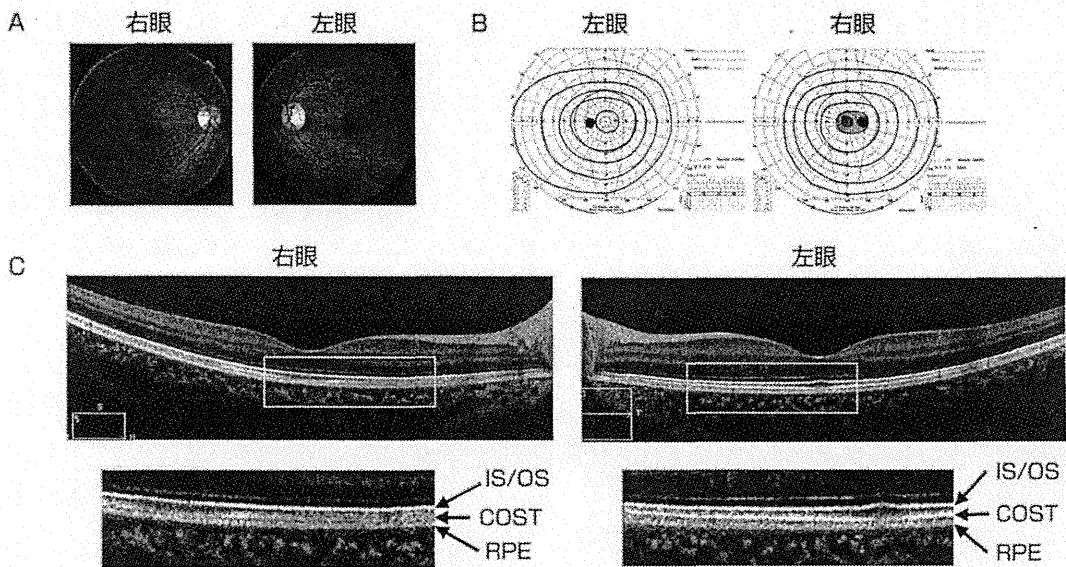


図 2 右眼 AZOOR の 28 歳女性。矯正視力, 右 (0.15), 左 (1.5)

A: 検眼鏡的所見は, 左右ともに異常がみられない。

B: ゴールドマン視野にて, 右眼にマリ奥特盲点の拡大および中心暗点を認める。

C: OCT では, 右眼の視野異常部位において COST ラインが不明瞭化している。一方, 同部位の IS/OS ラインは罹患眼でもほぼ正常に観察されている。

るいは視神経疾患, 中枢性疾患によるものかを即座に鑑別できるばかりでなく, 視細胞機能の低下している領域を二次元的に把握することもできます⁴⁾⁵⁾。網膜機能を評価するという意味では網膜電図 (electroretinography: ERG) ほどの信頼性はありませんが, ERG に不慣れな眼科医が多い現在では, 網膜外層疾患のスクリーニングとして大変重要です。

図 1B はオカルト黄斑ジストロフィー (三宅病, *RP1L1*

ヘテロ変異: p.Arg45Trp) において, 矯正視力が (0.1) まで低下した症例で, 検眼鏡的所見, 蛍光眼底造影所見はいずれも正常です, 全視野 ERG は正常ですが, 黄斑部において局所的に ERG 反応が消失しています, OCT で観察すると, COST ラインが中心窩において消失しているものの, 視機能の正常な鼻側網膜では正常に観察されることがわかります。また, 中心窩の IS/OS ラインは著しく不明瞭化しています。

表 1 視細胞機能が正常にもかかわらず COST ラインが消失、あるいは不明瞭化するケース

A) レーザー観察光が十分に網膜に届いていない場合
・小瞳孔、角膜混濁、白内障、後発白内障、硝子体出血など。
B) レーザー観察光と視細胞層が垂直でない場合
・視線と光軸とのズレ (α 角) が大きいことによる眼球の光学的特性、網膜色素上皮剥離、網膜下出血、ドレーゼンなどによる網膜外層の局所的隆起、強膜・脈絡膜の肥厚、高度近視などによる後極部全体の形態変化。
C) 網膜表層、あるいは網膜内に高反射部位が存在する場合
・厚い黄斑前膜、網膜出血、硬性白斑など。
D) 網膜内に著しい形態変化が生じている場合
・黄斑円孔、網膜浮腫および嚢胞、黄斑前膜による網膜厚の増加、網膜分離など。
E) 固視不良、眼球運動などのため、加算において画像のズレが生じている場合

図2は acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR) によって矯正視力が (0.15) まで低下した症例で、検眼鏡的所見、蛍光眼底造影所見はいずれも正常です。中心窩において、局所的に ERG 反応が消失しています。OCT で観察すると、視野の異常部位において COST ラインが不明瞭化しています。なお、AZOOR では視野障害部位で IS/OS ラインの異常がみられるのが一般的ですが、この症例では同部位の IS/OS ラインはほぼ正常に観察されています。このことは、COST ラインが IS/OS ラインにくらべてより鋭敏な視標であることを示しています。

また、網膜外層疾患のほか黄斑円孔や黄斑前膜などにおいても、COST ラインと視力との関係が指摘されており、術後視機能の評価などに応用されています⁷⁾。

3. COST ライン読影についての注意点

COST ラインは、たとえ視細胞機能が正常であってもさまざまな理由で描出されないことがあります。いわば「光学的に脆弱」な部位であり、診断にあたっては“false negative”の可能性をつねに念頭におく必要があります。

最も頻繁に問題となるのは、光量不足によって COST ラインが消失するケースです。たとえば Zeiss 社製の HD-OCT においては取得画像のレーザー光量が「1 から 10」までのスケールで表示されますが、スケールが「8」を下回る場合には信頼性が低いため、筆者は COST ラインの判定をおこなわないようにしています。

また、“false negative”の原因として見過ごされやすいのが、網膜面と光軸が垂直でないことによる信号の減衰です。COST ラインは外顆粒層のヘンレ層と同様、

レーザー光の入射角に対する指向性が非常に高く、光が垂直に当たるときに最も輝度が高くなります⁸⁾。実際には、描出画像において網膜面が水平から 30 度以上かたむいていると、COST ラインはほぼ消失してしまいます。これはレーザー光を瞳孔中心から左右にずらすことによって修正可能ですが、その分、網膜に届く光量自体が減少してしまうという問題が生じます。

その他、さまざまな光学的な問題点によって COST ラインが消失、あるいは不明瞭化するケースを表 1 にあげました。このようなケースでは、たとえ COST ラインが明瞭に観察されなくても視細胞外節に異常があるとは断定できません。

4. IS/OS 接合部の生理的機能について

最後に IS/OS 接合部についてお答えします。当初は、視細胞内節と外節の境界部が強い干渉信号を出すことが OCT における IS/OS ラインの成因と考えられていました。近年、補償光学を組み合わせた高解像度 OCT による観察により、従来 IS/OS ラインとよばれていた部位は、視細胞内節の ellipsoid (内節先端部の紡錘形の領域で、ミトコンドリアを多く含む) に相当することが確認されました⁹⁾。

IS/OS ラインが内節の ellipsoid に相当すると考えると、臨床病態をよりうまく説明できる例を紹介します。オカルト黄斑ジストロフィーでは、早期から IS/OS ラインの不明瞭化 (膨潤化) が観察されます⁵⁾。本疾患の原因となる *RP11* 遺伝子は視細胞の構造維持に重要とされており、おもに視細胞内節に発現しています。このため中心窩付近の IS/OS ラインに特徴的な膨潤化がみ

られると考えられます。

今後は、すでに一般化している「IS/OS ライン」という呼称にかわって、たとえば「IS ellipsoid ライン」などというよび方が一般化する可能性もあります。その点を網膜解剖学の権威である Curcio 教授に個人的にお聞

きしたところ、彼女の意見は「もう少しみんなでデータを集めてから検討しましょう」というものでした。フーリエドメイン OCT における各所見の解剖学的、病理学的対応関係は、技術の進歩によって今後さらに塗りかえられていく可能性があるかもしれません。

文 献

- 1) Srinivasan VJ *et al*: Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 1571-1579, 2008
- 2) Spaide RF *et al*: Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 31: 1609-1619, 2011
- 3) Rii T *et al*: Foveal cone outer segment tips line and disruption artifacts in spectral-domain optical coherence tomographic images of normal eyes. *Am J Ophthalmol* 153: 524-529, 2012
- 4) Tsunoda K *et al*: Selective abnormality of cone outer segment tip line in acute zonal occult outer retinopathy as observed by spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 129: 1099-1101, 2011
- 5) Tsunoda K *et al*: Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RPL11 gene. *Retina* 32: 1135-1147, 2012
- 6) Watanabe K *et al*: Outer retinal morphology and visual function in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Arch Ophthalmol*, 2012 (in press)
- 7) Itoh Y *et al*: Correlation between length of foveal cone outer segment tips line defect and visual acuity after macular hole closure. *Ophthalmology* 119: 1438-1446, 2012
- 8) Lujan BJ *et al*: Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 1486-1492, 2011
- 9) Fernandez EJ *et al*: Ultrahigh resolution optical coherence tomography and pancorrection for cellular imaging of the living human retina. *Opt Express* 16: 11083-11094, 2008

Q2

SNP 解析の SNP とは何ですか？

Answer

SNP とは一塩基多型 (single nucleotide polymorphism) のことで、遺伝的变化 (遺伝子変異) の一種であり、一般的に DNA 配列上の 1 つの塩基が異なる塩基に置きかわる塩基置換を指します。遺伝子変異には単一の DNA 配列で起こる単純な突然変異や配列交換などさまざまなものが含まれますが、1 人の個人に新たな変異が生じる確率は非常に低い (一塩基あたり約 2.5×10^{-8})¹⁾ といわれています。しかし、これらの変異が生殖細胞系列に起こり、そのまま子孫に伝達された場合、その変異が集団中の個体に広がり、結果的に同様の変異をもった集団が出現する場合があります。そして、ヒト集団のある遺伝

仲田 勇夫, 山城 健児

NAKATA Isao, YAMASHIRO Kenji

京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学 (眼科学)

子座に 1% 以上の頻度で生じている変異を“多型”とよび、一般的な遺伝子変異と区別してよべれます。近年における遺伝子型決定技術とその解析方法の発展はめざましいものがあり、多数のヒトに対して、遺伝子全体の網羅的な SNP 解析 (数十万~数百万 SNP の同時解析) が全世界的に数多くおこなわれています。それに伴って新たな SNP も発見されつづけており、その総数は増えつづける一方です。たとえば、NCBI (The National Center for Biotechnology Information) の提供する dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) というデータベースでは、新たな実験・研究により発見された SNP が

Peripheral capillary nonperfusion and full-field electroretinographic changes in eyes with frosted branch-like appearance retinal vasculitis

Yoshitsugu Matsui
Hideyuki Tsukitome
Eriko Uchiyama
Yuko Wada
Tatsuya Yagi
Hisashi Matsubara
Mineo Kondo

Department of Ophthalmology,
Mie University Graduate School
of Medicine, Tsu, Japan

Abstract: We report a patient with frosted branch-like appearance retinal vasculitis associated with peripheral capillary nonperfusion and full-field electroretinographic changes. A 62-year-old man presented with sudden bilateral decreased vision accompanied by headaches. His best-corrected visual acuity was 0.01 in both eyes. Fundus examination and fluorescein angiography showed bilateral frosted branch-like appearance retinal vasculitis, and spectral-domain optical coherence tomography showed severe macular edema in both eyes. The cerebrospinal fluid analyses showed an increased lymphocyte count and protein levels. He was treated with systemic corticosteroid therapy, and his best-corrected visual acuity improved to 0.8 OD and 1.0 OS at 6 months after onset. However, fluorescein angiography showed a lack of capillary perfusion in the periphery, and the oscillatory potentials on full-field electroretinography were severely reduced in both eyes. These findings indicated extensive retinal ischemia and inner retinal dysfunction, and that fluorescein angiography and full-field electroretinograms can be useful during follow-up of eyes with frosted branch-like appearance retinal vasculitis.

Keywords: frosted branch angiitis, aseptic meningitis, optical coherence tomography, electroretinogram, oscillatory potentials

Introduction

Frosted branch angiitis¹ is a rare type of periphlebitis characterized by white sheathing of the retinal vessels in association with different types of inflammatory eye disease.²⁻⁴ The onset of frosted branch angiitis is usually sudden, and patients may complain of painless blurred vision, a central blind area, floaters, and photopsias.

Most patients with frosted branch angiitis respond to systemic corticosteroid therapy with good recovery of visual acuity, but various adverse complications have also been reported. These complications include macular scarring, retinal vein or artery occlusion, macular epiretinal membrane formation, diffuse retinal fibrosis, optic disc atrophy, peripheral capillary nonperfusion, and vitreous hemorrhage, all of which have been reviewed elsewhere.³

We report our findings in a 62-year-old man with bilateral frosted branch-like appearance retinal vasculitis accompanied by aseptic meningitis. He was treated with systemic corticosteroid therapy with good recovery of visual acuity. However, examinations at 6 months after onset revealed peripheral capillary nonperfusion and severe reduction of the amplitudes of oscillatory potentials on the electroretinogram. These changes suggested extensive retinal ischemia and inner retinal dysfunction, which required photocoagulation.

Correspondence: Mineo Kondo
Department of Ophthalmology,
Mie University Graduate School
of Medicine, 2-175 Edobashi,
Tsu, 514-8507, Japan
Tel +815 9231 5027
Fax +815 9231 3036
Email mineo@clin.medic.mie-u.ac.jp

Case report

A 62-year-old man presented with sudden bilateral decrease of vision accompanied by headaches. He did not have any systemic diseases, and his family history revealed no other members with eye disease. He had never experienced oral ulcers or skin lesions previously.

At our initial examination, his best-corrected visual acuity was 0.01 in both eyes, and Goldmann perimetry showed a severe central scotoma in both eyes. The intraocular pressure was 18 mmHg OD and 16 mmHg OS. Slit-lamp examination showed many fine keratic precipitates and cells in the aqueous and vitreous of both eyes. Severe sheathing of the retinal vessels and retinal hemorrhages was detected in both eyes by ophthalmoscopy (Figure 1, upper panel). Fluorescein angiography showed perivenous staining and leakage from the vessels (Figure 1, lower panel). Spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) demonstrated severe macular edema with central macular thickness of 1045 μm OD and 991 μm OS (Figure 2, uppermost panel). We also recorded full-field electroretinograms and found that the amplitudes of the mixed rod and cone responses after dark adaptation were severely attenuated in both eyes (Figure 3, middle panel).

On systemic examination, blood count, biochemical analysis including kidney function tests, urine testing, and chest x-rays were within normal limits. Angiotensin-converting enzyme levels were also within normal limits. Tests for syphilis and human immunodeficiency virus were negative.

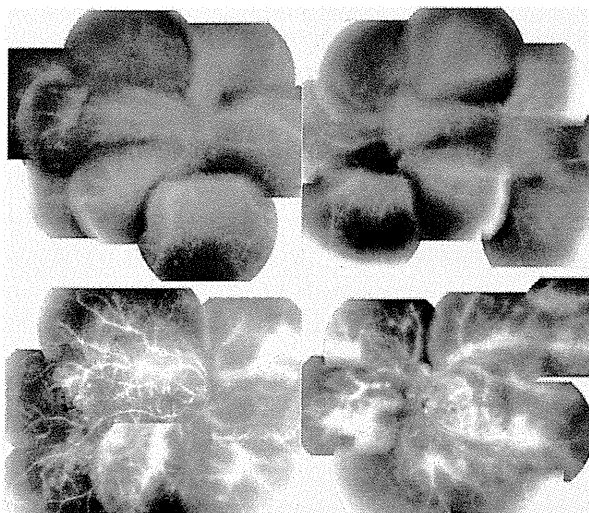


Figure 1 Fundus photographs and fluorescein angiograms at initial examination showing bilateral diffuse perivascular sheathing and retinal edema with intraretinal hemorrhages (upper panel).

Note: Fluorescein angiography shows extensive vascular leakage and retinal edema (lower panel).

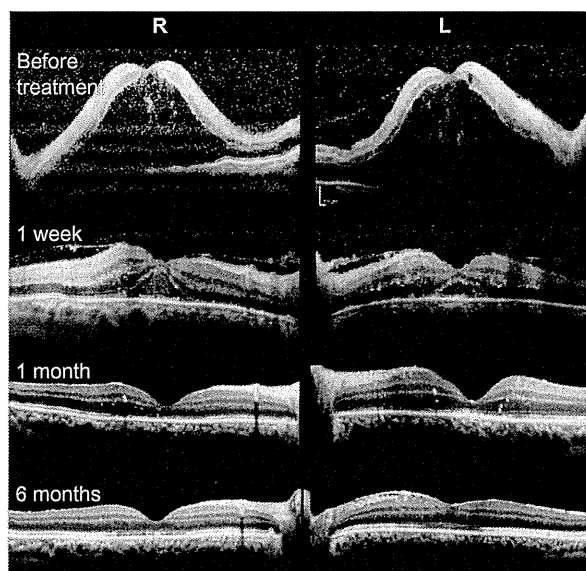


Figure 2 Changes in spectral-domain optical coherence tomograms at onset, and at one week, one month, and 6 months after treatment.

Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody were not detected. The HLA type was A11, A24, B39, B54, DR4, and DR8. Herpes simplex and varicella zoster IgG antibody titers suggested prior exposure only. Polymerase chain reaction analysis of the aqueous humor was negative for herpes simplex, herpes zoster, and cytomegalovirus DNA. Cerebrospinal fluid analysis disclosed an increased leukocyte count (72/mL, mononuclear cells) and protein level (49 mg/dL; normal 10–40 mg/dL). Cerebrospinal fluid cultures were negative.

Based on the results of these systemic examinations, we diagnosed our patient as having frosted branch-like appearance retinal vasculitis associated with aseptic meningitis. He was treated with pulsed steroid therapy (methylprednisolone 1000 mg/day \times 3 days) followed by oral prednisolone (1 mg/kg/day), topical steroids, and mydriasis.

One month later, the patient's best-corrected visual acuity improved to 0.6 (OD) and 0.5 (OS), and spectral-domain optical coherence tomography showed a reduction in macular edema (Figure 2, third panel).

Six months after the start of steroid therapy, best-corrected visual acuity was improved to 0.8 OD and 1.0 OS and the fundus had returned to nearly normal (Figure 4, upper panel). Spectral-domain optical coherence tomography showed that the thickness of the retina was normal but the inner segment/outer segment junction of the photoreceptors was still disrupted at the fovea in both eyes (Figure 2, lowest panel). We performed fluorescein angiography again, and found that there were extensive areas without capillary perfusion in the

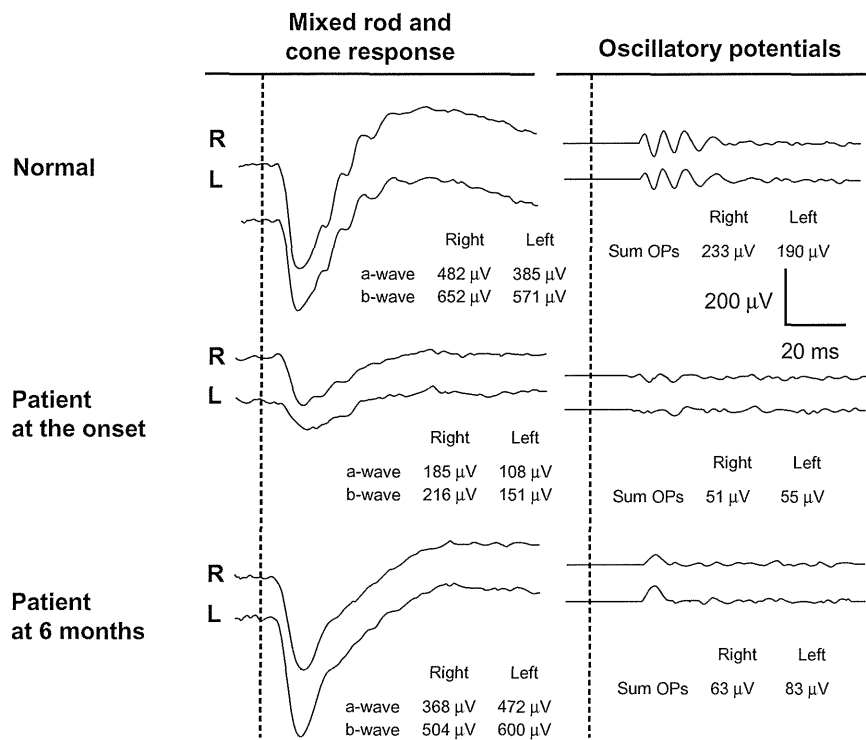


Figure 3 Changes in full-field electroretinograms.

Notes: Full-field mixed rod and cone electroretinograms were recorded after 20 minutes of dark adaptation at onset and 6 months after treatment. Full-field electroretinograms were elicited by a contact lens electrode with a built-in white light emitting diode (LE-2000, Tomey Co, Nagoya, Japan).¹¹ The stimulus intensity was 10.0 cd-s/m² (photopic units). Although the a-waves and b-waves recovered to normal, the oscillatory potentials were still severely reduced at 6 months after onset.

periphery of both eyes (Figure 4, lower panel). Full-field electroretinograms demonstrated nearly normal a waves and b waves, but severely reduced oscillatory potentials in both eyes (Figure 3, lowest panel). These results suggested extensive retinal ischemia and inner retinal dysfunction.

We then performed photocoagulation of the peripheral retina to prevent neovascularization and vitreous hemorrhage. There were no retinal complications in our patient during one year of follow-up after photocoagulation.

Discussion

Frosted branch angiitis is considered to be a clinical subtype of diffuse retinal periphlebitis and is associated with various types of systemic and ocular disease.²⁻⁴ Frosted branch angiitis is reported to be associated with virus and bacterial infections, lymphoma, leukemia, Crohn's disease, systemic lupus, toxoplasmosis, Behçet's disease, central retinal vein occlusion, nephritis, and other systemic diseases.²⁻⁴ The frosted branch-like appearance retinal vasculitis in our patient was believed to be associated with aseptic meningitis because he had headaches and an increased lymphocyte count and protein level in his cerebrospinal fluid. Further, no viral infection could be detected.

Johkura et al⁵ reported a 20-year-old woman with frosted branch angiitis and aseptic meningitis who had headaches, nausea, and vomiting, and cerebrospinal fluid study showed lymphocyte counts increased to 83/mL and a protein level of 42 mg/dL. More recently, Chaume et al⁶ reported an 11-year-old boy with frosted branch angiitis and aseptic meningitis. Their clinical findings and laboratory data were very similar to those in our patient.

In our patient, fluorescein angiography showed extensive areas without capillary perfusion in the peripheral retina and a selective reduction in amplitudes of the oscillatory potentials in both eyes. It is widely accepted that oscillatory potentials originate mainly from inhibitory neural pathways in the inner retina, including those of the amacrine and ganglion cells.⁷ It has also been reported that a selective reduction in the amplitude of oscillatory potentials is also found when inner retinal function is extensively impaired, eg, in diabetic retinopathy or central retinal vein occlusion.⁷ Thus, the findings of a lack of peripheral capillary perfusion and selective loss of oscillatory potentials on the electroretinogram in our patient strongly suggest that the retina was extensively ischemic and required photocoagulation. Luo et al⁸ also used full-field electroretinograms during follow-up of a

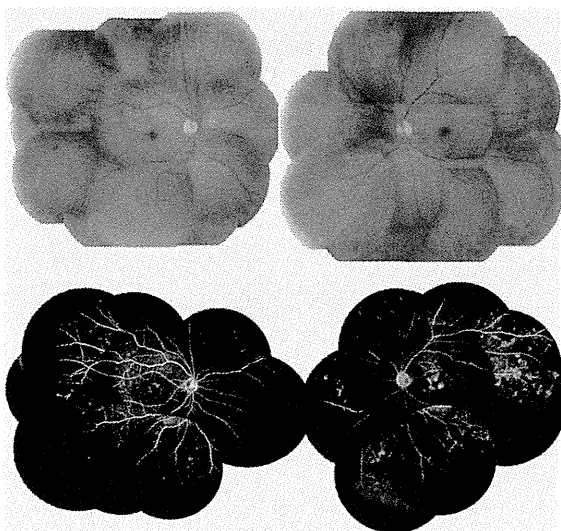


Figure 4 Fundus photographs and fluorescein angiograms 6 months after treatment.

Note: The fundus had recovered to nearly normal, but the fluorescein angiograms show extensive lack of capillary perfusion in the peripheral retina (lower panel).

5-year-boy with frosted branch angiitis, but reported that all electroretinographic components recovered to normal 6 months after treatment.

Our search using PubMed and the Japan Medical Abstracts Society yielded only three papers on frosted branch angiitis associated with peripheral capillary nonperfusion. In 1988, Kleiner et al² reported a 25-year-old man with frosted branch angiitis who developed multiple branch vein occlusion, capillary nonperfusion, and retinal neovascularization. In 1989, Terasaki et al⁹ reported on a 21-year-old woman with frosted branch angiitis, who developed peripheral capillary nonperfusion and retinal neovascularization which required panretinal photocoagulation 18 months after onset. In 1993, Harigai et al¹⁰ reported on a 39-year-old man with frosted branch angiitis who developed peripheral capillary nonperfusion at 7 months after onset. Despite panretinal photocoagulation, vitreous hemorrhages developed in his right eye. Although fluorescein angiography was repeatedly performed during follow-up, full-field electroretinograms were not recorded in these three patients.

The findings in our case suggest that extensive retinal ischemia and inner retinal dysfunction can occur in eyes with frosted branch-like appearance retinal vasculitis, and careful follow-up examinations are needed, even after good recovery of visual acuity. In addition to fluorescein angiography, full-field electroretinography may be useful during follow-up of these patients.

Acknowledgments

Funding for this work was received from the Ministry of Education, Culture, Science and Technology (23592603), Japan. The authors thank Duco I Hamasaki for editing the manuscript.

Disclosure

The authors report that they have no competing interests in this work.

References

1. Ito Y, Nakano M, Kyu N, Takeuchi M. Frosted branch angiitis in a child. *Rinsho Ganka*. 1976;30(7):797–803. Japanese.
2. Kleiner RC, Kaplan HJ, Shakin JL, Yannuzzi LA, Crosswell HH Jr, McLean WC Jr. Acute frosted retinal periphlebitis. *Am J Ophthalmol*. 1998;106(1):27–34.
3. Walker S, Iguchi A, Jones NP. Frosted branch angiitis: a review. *Eye (Lond)*. 2004;18(5):527–533.
4. Kleiner RC. Frosted branch angiitis: clinical syndrome or clinical sign? *Retina*. 1997;17(5):370–371.
5. Johkura K, Hara A, Hattori T, Hasegawa O, Kuroiwa Y. Frosted branch angiitis associated with aseptic meningitis. *Eur J Neurol*. 2000;7(2):241.
6. Chaume A, Lemelle I, Chastagner P, Angioi K. A case report of frosted branch angiitis associated with aseptic meningitis in a young boy. *J Fr Ophthalmol*. 2011;34(2):129. e1–e5. French.
7. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(4):485–521.
8. Luo G, Yang P, Huang S, Jiang F, Wen F. A case report of frosted branch angiitis and its visual electrophysiology. *Doc Ophthalmol*. 1998–1999;97(2):135–142.
9. Terasaki H, Yanagida K, Tanaka T. An adult case of frosted branch angiitis with various systemic manifestation. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1989;40(11):2438–2442. Japanese.
10. Harigai R, Seki R, Emi K, Oguro Y, Sato Y. A case of frosted branch angiitis associated with vitreous hemorrhage. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1993;44(6):772–778. Japanese.
11. Kondo M, Piao CH, Tanikawa A, Horiguchi M, Miyake Y. A contact lens electrode with built-in high intensity white light-emitting diodes. *Doc Ophthalmol*. 2001;102(1):1–9.

Clinical Ophthalmology

Publish your work in this journal

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

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

Dovepress

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

Retinal remodeling

B. W. Jones · M. Kondo · H. Terasaki ·
Y. Lin · M. McCall · R. E. Marc

Received: 26 January 2012 / Accepted: 18 March 2012 / Published online: 30 May 2012
© Japanese Ophthalmological Society 2012

Abstract Retinal photoreceptor degeneration takes many forms. Mutations in rhodopsin genes or disorders of the retinal pigment epithelium, defects in the adenosine triphosphate binding cassette transporter, ABCR gene defects, receptor tyrosine kinase defects, ciliopathies and transport defects, defects in both transducin and arrestin, defects in rod cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase, peripherin defects, defects in metabotropic glutamate receptors, synthetic enzymatic defects, defects in genes associated with signaling, and many more can all result in retinal degenerative disease like retinitis pigmentosa (RP) or RP-like disorders. Age-related macular degeneration (AMD) and AMD-like disorders are possibly due to a constellation of potential gene targets and gene/gene interactions, while other defects result in diabetic retinopathy or glaucoma. However, all of these insults as well as traumatic insults to the retina result in retinal remodeling. Retinal remodeling is a universal finding subsequent to retinal degenerative disease that results in

deafferentation of the neural retina from photoreceptor input as downstream neuronal elements respond to loss of input with negative plasticity. This negative plasticity is not passive in the face of photoreceptor degeneration, with a phased revision of retinal structure and function found at the molecular, synaptic, cell, and tissue levels involving all cell classes in the retina, including neurons and glia. Retinal remodeling has direct implications for the rescue of vision loss through bionic or biological approaches, as circuit revision in the retina corrupts any potential surrogate photoreceptor input to a remnant neural retina. However, there are a number of potential opportunities for intervention that are revealed through the study of retinal remodeling, including therapies that are designed to slow down photoreceptor loss, interventions that are designed to limit or arrest remodeling events, and optogenetic approaches that target appropriate classes of neurons in the remnant neural retina.

Keywords Retinal remodeling · Retina · Retinal degeneration · Retinitis pigmentosa · Macular degeneration

The content of this invited review article was presented at the ARVO-JOS joint symposium on April 15, 2010, held during the 114th Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society.

B. W. Jones (✉) · Y. Lin · R. E. Marc
Department of Ophthalmology, Moran Eye Center,
University of Utah, 65 Mario Capecchi Dr.,
Salt Lake City, UT 84132, USA
e-mail: bryan.jones@m.cc.utah.edu

M. Kondo · H. Terasaki
Department of Ophthalmology, Nagoya University,
Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

M. McCall
Department of Ophthalmology and Visual Sciences,
University of Louisville, Louisville, KY, USA

Introduction

Retinal remodeling as a consequence of retinal degenerative disease is an unavoidable phenomenon. A large number of investigators are engaged in exploring neural retinal remodeling as well as the therapeutic implications of retinal degenerations. The consensus is that the neural retina becomes reactive and is not passive in the face of photoreceptor degenerations. Furthermore, the substantial alterations now recognized as retinal remodeling occur from the molecular up through the synaptic, cellular, and

tissue levels [1–24], involving not only photoreceptors but all of the cell populations in the neural retina [1, 7, 9, 13, 18, 20–23, 25, 26].

Photoreceptor degeneration takes many forms that occur naturally in disease [27] and in conditions as far apart as trauma [28], the myriad forms of retinitis pigmentosa (RP) and RP-like disorders that are manifested through mutations in rhodopsin genes [16, 27, 29, 30], disorders of the retinal pigment epithelium (RPE) in Leber's congenital amaurosis [31–33], defects in the ATP-binding cassette transporter seen in Stargardt's disease [34–36], ABCR gene defects [37, 38], receptor tyrosine kinase defects [32, 39, 40], ciliopathies and transport defects [41, 42], defects in both transducin and arrestin [43–46], defects in rod cGMP phosphodiesterase [47–49], peripherin defects [50], defects in metabotropic glutamate receptors (mGluRs) [51, 52], synthetic enzymatic defects [53, 54], defects in genes associated with signaling [55–58], age-related macular degeneration (AMD) disorders [34, 36, 59–70], defects in photoreceptor function incriminating photoreceptor degeneration in diabetic retinopathy [71], glaucoma [72], and others. The fundamental biological reality is that, regardless of the initiator of the retinal insult or degeneration, if afferent activity from the photoreceptors is lost, the neural retina responds in a dynamic fashion by altering the function and connectivity of the remaining cells at the tissue, cellular, and molecular levels.

Retinal remodeling

Defects that result in the loss of photoreceptor input to the neural retina initiate an event cascade that forever alters neural retinal structure as well as the pharmacologic response profiles of neurons in the retina and their connectivities. Retinal remodeling occurs in all forms of retinal degeneration, which is considered a true neural retinal deafferentation, passing through three phases of structural and functional revision. The first change is often subtle, but has severe implications for the physiology of the neural retina. During phase 1 remodeling in cone-sparing forms of retinal disease, the earliest forms of pathology are revealed by an initiation of photoreceptor stress that induces a cascade of events that culminates in molecular changes and eventual cell death. Cell stress is clinically occult and occurs prior to photoreceptor cell death, with one of the earliest histological indications revealed initially through both rod and cone opsin delocalization (Fig. 1). Rhodopsin delocalization in many cases extends from the inner segments of photoreceptors down to the cell membrane in processes that extend into the inner nuclear layer and ganglion cell layers [73]. Further, molecular alterations of bipolar cell dendritic glutamate receptor expression in

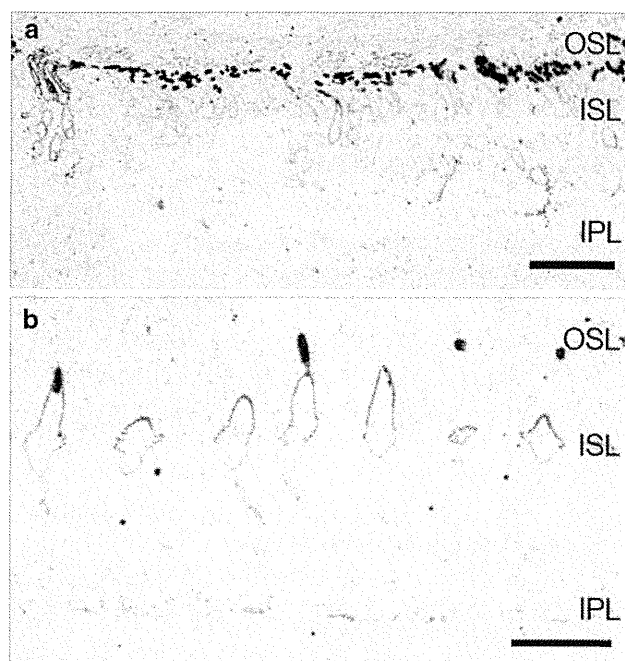


Fig. 1 Human retina from a male patient with retinitis pigmentosa. Rod opsins reveal dramatic shortening of outer segments in **a**. Rod and LWS cone opsins are shown in phase one of retinal degeneration **a** and **b**, demonstrating photoreceptor stress through opsin delocalization from where it should normally be found in the outer segments; it now extends to the inner segments and the inner plexiform layer. Scale bar 10 μ m

phase 1 begins to alter the pharmacology of bipolar cells, shifting their functional phenotypes from ON responses to OFF responses [26, 74]. These earliest phases of retinal remodeling are likely clinically occult and occur prior to photoreceptor cell death [11].

Remodeling continues in phase 2 with photoreceptor death and phagocytic ablation of photoreceptor cell bodies. Additionally, Müller cell hypertrophy and the collapse of the distal scaffolding of the Müller cells in the absence of photoreceptor and bipolar cells form the Müller cell seal that isolates the neural retina from the RPE and choroid [7, 11, 24].

Bipolar cells are completely deafferented in phase 2: not only physiologically, through the elimination of glutamate receptors in the outer plexiform layer, but also anatomically, through the physical retraction of all bipolar cell dendrites, resulting in altered morphologies of bipolar cells (Figs. 2, 3). This results in the complete loss of glutamatergic input after the degeneration of rod photoreceptors, as shown in the *rd* mouse [75]. These changes in the *rd/rd* mouse also include the expression of aberrant ionotropic glutamate receptors (iGluR) on ON cone bipolar cells from postnatal day 15 (PND 15), poor functional activation of metabotropic glutamate receptors (mGluR) on both rod and ON cone bipolar cells throughout development, and the degenerative process and poor functional activation of