

動はなかった。

疾患ごとの等級の割合については、緑内障は1級が25%、2級が36%と両者で約6割に至った。続いて5級が約20%で、高い等級と低い等級で二峰性を示した。

糖尿病網膜症は2級が25%で全体の4分の1を占め、最も高かったが、どの等級にもほぼ同じ割合で認められた。

網膜色素変性は2級が半数を超えた。黄斑変性は5級が25%と最も高い数値を示した。網膜・脈絡膜萎縮は2級が30%、5級20%で、両者で半数となった(図2)。

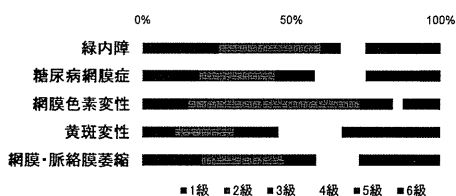


図2. 各疾患の等級割合

年代別にみて、最も割合の高い疾患は、40代以下では網膜色素変性、50代・60代では糖尿病網膜症、70代・80代以上では緑内障であった。

主な原因疾患別の割合では、緑内障は80代以上で、糖尿病網膜症は60代で、網膜色素変性は40代以下で、黄斑変性と網膜脈絡膜萎縮は80代以上の割合が最も高かった。

主な原因疾患の平均年齢は、緑内障は75.7歳、糖尿病網膜症は64.2歳、網膜色素変性は60.1歳、黄斑変性は75.9歳、網膜脈絡膜萎縮は73.6歳であった。女性の割合が高かった原因疾患は、高度近視(66.2%)、網膜脈絡膜萎縮(67.8%)であった。

D. 考察

本検討は全数調査ではないため、抽出群による違いがあると思われるが、受診率の向上や

治療の進歩により、疾患によって認定患者数に変化があるのではないかと考えられる。また、視覚障害者認定の際には身体障害者福祉法に基づく指定医師の診断書を添えて、福祉事務所を経由し、都道府県知事、指定都市市長に身体障害者手帳の交付申請をすることになっている。

認定に際し、判定項目となる視力や視野検査などの詳細な結果は、各地方自治体へ報告されるのみで全国規模で集計されることはない。また、診断名はコード選択ではなく、判定医の裁量に委ねられており、現在の日本では、統計調査が困難な状況にある。

E. 結論

今回の原因疾患の順位は、1位の緑内障をはじめ、前回と同様の結果であった。今後、我が国の視覚障害者の現状を把握し、おのおのの疾患に対する予防や早期治療対策を検討する必要があると思われる。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. 佐藤里奈、他:わが国における視覚障害の原因. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.
2. 佐藤里奈、他:わが国における視覚障害の原因と現状～全国7ブロック無作為抽出の結果. 第66回日本臨床眼科学会、京都、2012.

H. 参考文献

1. 中江公裕 他:視覚障害の原因の変遷—現調査と1988年調査との比較、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班平成19年度報告書. 99-103、2008.

8. 先天停在性夜盲(CSNB)犬の家系の調査

近藤峰生¹⁾、杉本昌彦¹⁾、松原 央¹⁾、上野真治²⁾、西沢祐治³⁾、中下富雄⁴⁾、今若実穂⁴⁾、
植田浩介⁴⁾、大塚博比古⁴⁾、今井良悦⁴⁾、宮寺恵子⁵⁾、Gustavo Aguirre⁵⁾

(¹⁾三重大、²⁾名古屋大、³⁾中部大、⁴⁾武田薬品、⁵⁾ペンシルバニア大)

研究要旨 今回我々は、完全型先天停在性夜盲(cCSNB)の表現型を示す犬の1家系を調査したので報告する。実験目的で飼育されていたビーグル犬の中に夜盲を呈する犬が存在することがわかったので、この犬の眼科的所見を研究した。この犬のERGは、ヒトのcCSNBの波形とよく類似していた。行動実験では、明所での行動は正常であったが暗所になると歩行が鈍くなり衝突を繰り返した。遺伝子検査では、*GRM6*、*TRPM1*、*GPR179*の3つの遺伝子に異常はみられなかった。今回調査したビーグル犬は、世界で初めてのcCSNBの犬動物モデルになりうると考えられ、cCSNBの病態解明や治療法の開発に有用である可能性があると考えられた。

A. 研究目的

先天停在性夜盲の完全型(complete-type CSNB: cCSNB)は、視細胞からON型双極細胞への伝達が障害されている疾患であり、ヒトでは現在5つの原因遺伝子(*GRM6*、*NYX*、*TRPM1*、*GPR179*、*LRIT3*)が報告されている。この疾患の動物モデルとしてはこれまでウマとマウスの報告があるが、犬や猫などの中型動物における報告はない。今回我々は、cCSNBの表現型を示すと考えられた犬の1家系を詳細に調査したので報告する。

B. 研究方法

夜盲を呈する犬を含むビーグル犬の1家系40匹を対象とした。ビーグル犬で明らかな夜盲がある個体を網膜電図(ERG)で調べた。交配を重ねて遺伝形式を決定した。網膜組織を光学顕微鏡と電子顕微鏡で調べた。暗所と明所で行動実験を行った。この家系のDNAを抽出してヒトで*GRM6*、*TRPM1*、*GPR179*、*LRIT3*に相

当する遺伝子に異常がないかを調べた。

(倫理面への配慮)

全ての実験は名古屋大学動物実験委員会の承認を得て行なった。全ての実験はARVOの動物実験規定に従った。

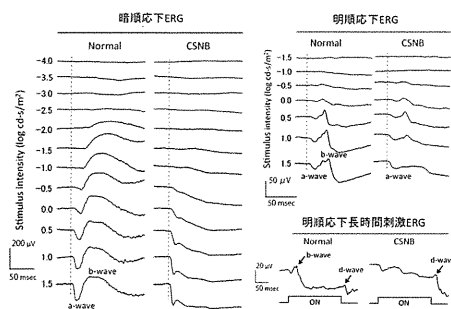
C. 研究結果

ERGはヒトのcCSNBと同じく、杆体応答は消失し、最大応答は陰性型、錐体応答はON反応のみ減弱していたがOFF反応は残存していた。交配による遺伝形式の検討では、cCSNB犬の遺伝形式は常染色体劣性と推定された。網膜の組織は光学顕微鏡、電子顕微鏡ともに正常であった。明所行動は正常で、暗所になると歩行が鈍くなり衝突を繰り返した。遺伝子検査では、*GRM6*、*TRPM1*、*GPR179*の遺伝子に異常はみられなかった。

D. 考察

今回我々が調査した夜盲犬は、ERGがヒトの

cCSNB と極めて類似しており、行動実験で明らかな夜盲がみられた。眼底も蛍光眼底造影も正常であり、光頭所見も電頭所見も正常であった。交配の結果、遺伝形式は常染色体劣性



図：正常と夜盲犬の ERG 所見

と考えられた。以上の結果により、この犬の1家系はヒトの常染色体劣性の cCSNB と同じ疾患を有していると考えられた。

ヒトでは常染色体劣性の cCSNB の原因遺伝子はこれまで4つの遺伝子がわかっているが、今回はその3つ(*GRM6*, *TRPM1*, *GPR179*)に異常はみられなかった。現在ペンシルバニア大学と共同研究を行って全ゲノム解析を行っている。

E. 結論

今回我々が研究した夜盲を呈する犬の家系は、ヒトの cCSNB の中型動物モデルになりうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Jones BW, Kondo M, et al: Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol* 56, 289–306, 2012.
2. Hirota R, Kondo M, et al: Photoreceptor and post-photoreceptor contributions to

photopic ERG a-wave in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53, 1467–1472, 2012.

2. 学会発表

1. Kondo M, Ueno S, Terasaki H, Hayashi T, Ishigami C, Takahashi M: Retinal degeneration in Oguchi disease with SAG mutations. 50th International Society of Clinical Electrophysiology of Vision. Valencia, Spain. June 6, 2012.

H. 参考文献

1. Miyake Y, et al: Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: a new classification. *Arch Ophthalmol* 104, 1013–1020, 1986.
2. Witzel DA, et al: Congenital stationary night blindness: an animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17, 788–795, 1978.

9. *rd1* 網膜色素変性症モデルマウスにおける

フリーラジカルと血管萎縮の関連

福田慎一、大鹿哲郎
(筑波大)

研究概要 網膜色素変性症は、日本において中途失明の三大原因の一つであり、杆体細胞が主に障害されると同時に、網膜血管の萎縮も徐々に進行していく。以前、我々は血管内皮前駆細胞を用いた血流保護による神経保護効果について報告した。これまで、網膜血管の萎縮は神経変性により組織の相対的酸素濃度が上昇する事による廃用性萎縮が主な原因と考えられてきた。網膜色素変性症モデルマウス *rd1* では生後 10 日ころより視細胞の障害が始まり生後 13 日で視細胞層のアポトーシスが最大になる。しかしながら、*rd1* では生後 9 日の時点ですでに深層血管の発達障害を認めており、視細胞のアポトーシス以前の網膜血管障害の詳細な原因は明らかになっていない。そこで、今回視細胞より放出されるフリーラジカルに着目し血管障害との関連について検討した。生後 9 日における視細胞層のスーパーオキシドアニオンの産生が WT に比べわずかに高い事が明らかとなった。活性酸素の除去剤としてニトロキシラジカルである TEMPOL を投与したところ生後 9 日目における網膜深層血管発達が促進され、達発遅延の原因の一部としてフリーラジカルが関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

網膜色素変性症は、杆体細胞が主に障害されると同時に、網膜血管の萎縮も徐々に進行していく。これまで、網膜血管の萎縮は神経変性により組織の相対的酸素濃度が上昇する事による血管内皮細胞のアポトーシスが主な原因と考えられてきた。網膜色素変性症モデルマウス *rd1* では視細胞のアポトーシスが始まる以前に深層血管の発達障害を認めており、相対的酸素濃度が上昇以外の血管障害の原因が考えられた。今回視細胞より放出されるフリーラジカルに着目し血管萎縮との関連について検討した。

B. 研究方法

rd1 マウスは、PDE6b 遺伝子に異常があり、網膜色素変性症モデルマウスとして用いられている。病理学的組織解析を用いて生後 9 日、13 日、17 日、21 日におけるマウス網膜視細胞層、網膜深層血管の時系列評価を行った。また、フリーラジカル的一种であるスーパーオキシドアニオンの産生の評価には、ジハイドロエチジウムを用いた。ジハイドロエチジウムは $O_2^{\cdot-}$ と反応しエチジウムカチオン(E^+)を生成し、これがさらに細胞内の核酸とキレートすることで赤色の蛍光を発することで活性酸素の産生を評価が可能である。生後 9 日、13 日、17 日、21 日におけるフリーラジカルの評価を行った。

活性酸素消去作用をもつニトロキシルラジカルである TEMPOL を生後 1 日より 8 日まで 1 日 2 回 275mg/kg 腹腔内投与する事による血管障害への影響について検討した。

C. 結果

rd1 マウスは、生後 10 日より徐々に視細胞がアポトーシスを起こし、生後 13 日でその数は最大となるが、すでに生後 9 日の時点で網膜深層血管の発達遅延を認めた(図 1)。

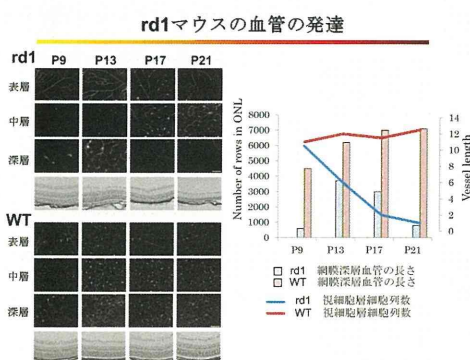


図 1

生後 9 日における視細胞層のスーパーオキシドアニオンの産生が WT に比べわずかに高い事が明らかとなった(図 2)。

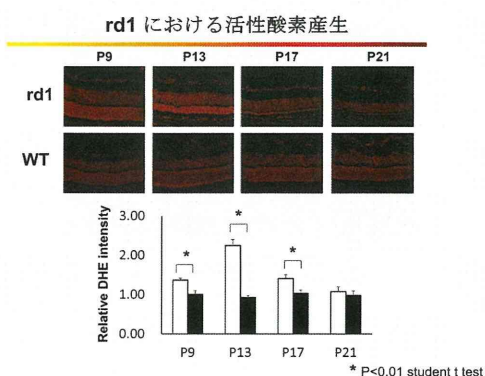


図 2

TEMPOL 投与群では、PBS 投与群に比べ生後 9 日目における網膜深層血管発達が促進されたが、その後の神経変性・血管萎縮に対し

て進行を抑制する効果は認めなかった(図 3)。

TEMPOL P1~P8 投与後 網膜深層血管の長さ

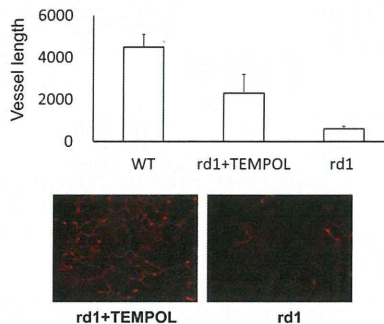


図 3

D. 考察

rd1 マウスにおいて視細胞のアポトーシスが起る以前から網膜血管の発達遅延認め、フリーラジカルが関与示唆された。しかしながら、今回 TEMPOL 1 日 2 回 275mg/kg という濃度で腹腔内投与を行ったが TEMPOL には血圧低下の副作用があり、腹腔内投与のため眼球には一部しか効果が認められないといった問題点も存在する。また、TEMPOL は生体内ではカタラーゼ、グルタチオンなどの抗酸化システムにより急速に還元されるため半減期が短い。今回、TEMPOL 投与後も血管萎縮は完全には抑制出来なかった。この事は TEMPOL の効果が十分ではない事、活性酸素以外の血管萎縮の原因が存在する事も考えられ今後さらなる詳細な検討が必要と考えられる。

E. 結論

rd1 マウスにおいて視細胞のアポトーシスが起る以前から網膜血管の発達遅延が認められた。発達遅延の原因の一部としてフリーラジカルが関与している可能性が示唆された。

10. 網膜変性マウス(rd)に対するES/iPS細胞由来分化網膜シート移植

万代道子¹⁾、Assawachananont Juthaporn¹⁾、岡本理志¹⁾、金子 潤¹⁾、永楽元次²⁾、
笹井芳樹²⁾、高橋政代¹⁾

(¹⁾理化学研究所、²⁾理化学研究所・器官発生研究グループ)

研究要旨【目的】 マウス ES/iPS 細胞から分化した網膜シートを末期網膜変性モデルとして進行の早いrdマウス(C3H/HeJ)をホストとして移植し、移植片の眼内での成熟、生着状態、機能について検討する。

【対象と方法】 Rx - GFP ノックインマウス ES 細胞、Nrl-GFPトランスジェニックマウスiPS細胞から網膜シートを立体分化培養し、分化14-20日令の網膜片をrdマウス網膜下に移植し、移植片の分化状態、シナプスマーカー、グリオシスについて免疫組織学的に検討した。移植後網膜をとりだし、多電極アレイを用いて移植部位上の神経節細胞より杵体駆動性光刺激による応答性活動電位の測定を試みた。

【結果】 ES,iPS由来網膜シートいずれにおいても分化14-17日令のもので、移植後網膜/視細胞層の成熟がみられた。分化早期のものでは網膜3層構造への分化もみられ、部位により外節様構造の形成もみられた。免疫組織学的にホスト双極細胞と移植視細胞のシナプス形成を示唆する所見がみられ、構造を保って生着している部位ではグラフト側にGFAP活性の上昇はみられなかった。これらの移植片は半年以上生着が可能であり、移植後の網膜からは移植片由来と思われる電気生理学的光応答が得られた。

【結論】 ES/iPS由来網膜シート移植により変性網膜の視機能が回復/維持できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ホスト網膜の視細胞層構造が保たれていれば、視細胞前駆細胞を移植すると生着、機能することが報告されている(1)。しかし、実際の臨床現場においては、外層構造が保たれていながら機能のみ障害されている症例は稀であり、特に移植治療の応用については視細胞層がすでに失われているような進行例/部位が初期臨床応用の対象と考えられる。永楽らは ES 細胞から網膜組織を立体的に分化誘導出来ることを報告した(2)。この分化方法により、分化網膜細胞/組織の純化及び移植に必要な細胞

数の確保が現実的なものとなった。そこで我々は異なる ES 及び iPS 細胞株を用い、これらが再現性をもって網膜組織様に分化するか、またこれらを移植すると末期の変性網膜下においても生着し成熟するか、またその生着状態および機能について検討した。

B. 研究方法

RX-GFP ES ノックイン細胞および Nrl-GFP トランスジェニックマウス由来 iPS 細胞から、立体分化培養により網膜組織を誘導できるか検討した。これらの分化組織を分化 14 日から 17

日で細切し、生後4週令から8週令のrd1マウスに移植し、1ヶ月および半年後に免疫組織学的に観察した。また、後期変性網膜(8週令)に分化15日目のシート移植を行った網膜を2ヶ月後にとりだし、多電極アレイ解析を試みた。

(倫理面への配慮)

全ての実験はARVOの動物実験規定に従った。

C. 研究結果

RX-GFP ESノックイン細胞およびNrl-GFPトランスジェニックマウス由来iPS細胞から、再現性をもってほぼ生体内の発生と同じ期間を経て網膜様組織を立体分化培養により誘導することができた。眼胞様構造を切り出すことにより、ほぼ網膜組織のみに純化することができた。また、これらの培養組織において、視細胞層は特に良好に生後相当時期まで培養維持することができ、移植に十分な量を確保できた。これらを分化14-17日目(胎生期相当)で移植すると、分化早期の移植では、変性網膜下の環境においても移植片は網膜の神経節層、内層、視細胞層すべての構造に分化する像が観察された(図1A)。視細胞層では外節様構造の形成もしばしばみられ、移植半年後にも観察された(図1B上 移植1ヶ月後 下 移植半年後)。

移植片視細胞構造の維持されている部位では顕著なグリオシス(GFAP 活性上昇)はみられず、構造の崩れた部分ではしばしばグリオシス様変化が観察された。いずれの分化段階のシート移植においても2次ニューロンである双極細胞と視細胞、または視細胞の前シナプスマーカーであるribeyeとの接する像が観察され、シナプスが形成されている可能性が

示唆された(図1C、D)。

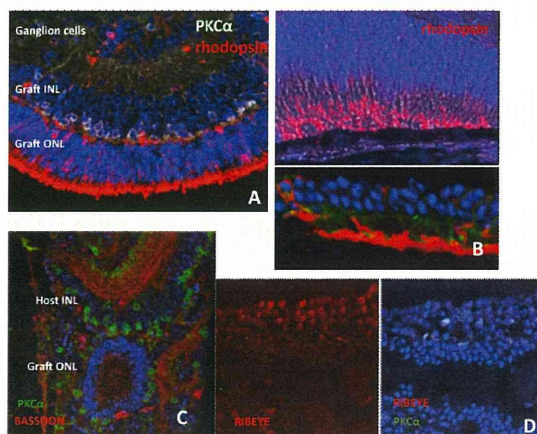


図1 移植後組織の免疫染色

末期宿主網膜(rd8週令)に分化15日のiPS由来網膜シートを移植しさらに2ヶ月後、宿主網膜の多電極解析を行った。移植部位では変性網膜特有の自発発火は抑制傾向にあり、microERG検査において、杵体駆動の弱い光刺激に対するa波様反応が観察できた(図2A)。また移植片部位での神経節細胞側からの光反応に対する活動電位も観察された(図2B)。

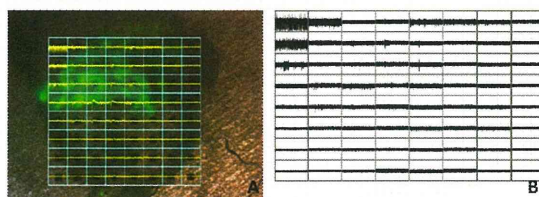


図2 杵体駆動性光応答

A 緑 グラフト移植片 8x8電極で波形を採取、各電極でのmicroERG反応を示した。B 同様8x8電極での神経節細胞からの活動電位を示す。

D. 考察

iPS、ES細胞由来網膜様組織は胎生期相当の移植で、移植後変性網膜下の環境でも成熟し、宿主2次ニューロンとのシナプスを形成しうる可能性が示唆された。また、シート状網膜は、移植半年以内にほぼ消失した視細胞移植に

比べ長期にわたる生着が観察され、視細胞移植ではみられないような外節様形態も観察された(3)。また、層構造を維持した移植片は、GFAP 活性上昇は伴わない傾向を示した。これらの点において、シート移植は細胞移植に対する優位性を示した。また、これら移植後ホスト網膜の多電極アレイ解析では、microERGにて変性末期ホスト網膜ではみられないような a 波を観察することができ、層構造を維持した移植片由来の光応答と考えた。神経節細胞の光応答性活動電位がホスト由来のものかどうか今後更に検討する。

E. 結論

iPS/ES 細胞由来立体分化培養により、質の良い移植用網膜シートがほぼ純化した状態で十分量用意できるようになった。末期変性網膜においてもこれらの分化シート移植が有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mandai M, et al: Adequate time window and environmental factors supporting retinal graft cell survival in rd mice. *Cell Medicine* 4, 45-54, 2012.

2. 学会発表

1. 万代道子、他：胎児網膜移植と ES 細胞からの分化網膜シート移植の比較. 第116回日本眼科学会総会、東京都.

2. 万代道子、他：網膜変性マウスに対するES/iPS細胞由来分化網膜の移植治療. 第66回日本臨床眼科学会、京都市.

3. Juthaporn A, et al: Differentiation and transplantation of mouse ES and iPS derived retina-like sheets in retinal

degeneration mouse (rd1) The association for research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 特許 5090645 「神経細胞移植補助剤および移植用神経細胞の製造法」

2. 特願 2008-554025 「視細胞への分化誘導方法」(海外出願有)

3. 特願 2011-132712 「網膜細胞への分化誘導方法」(海外出願有)

4. PCT/JP2010/070163 「A METHOD FOR DIFFERENTIATION INDUCTION IN CULTURED STEM CELLS」

H. 参考文献

1. Pearson RA, et al: Restoration of vision after transplantation of photoreceptors. *Nature* 485, 99-103, 2012.

2. Eiraku M, et al: Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 472, 51-56, 2011.

3. Mandai M, et al: Adequate time window and environmental factors supporting retinal graft cell survival in rd mice. *Cell Medicine* 4, 45-54, 2012.

11. 網膜剥離における細胞外 ATP と

P2X7 受容体の視細胞死への関与

納富昭司、久富智朗、吉田倫子、村上祐介、武田篤信、池田康博、江内田寛、石橋達朗
(九州大)

研究要旨 細胞外 ATP(アデノシン三リン酸)は P2X7 受容体に作用し細胞外情報伝達物質として作用する。我々は網膜剥離における網膜変性において細胞外 ATP と P2X7 受容体の関与について検討を行った。黄斑円孔、黄斑上膜、裂孔原性網膜剥離の硝子体液および網膜下液の細胞外 ATP をルシフェラーゼアッセイにより定量した。裂孔原性網膜剥離において硝子体液で細胞外 ATP は有意に上昇しており、網膜下液ではさらに高値であった。また網膜剥離モデルにおいて P2X7 阻害剤 Brilliant Blue G(BBG)の投与により視細胞アポトーシスは減少しており、P2X7 ノックアウトマウスでも減少を認めた。また BBG 投与および P2X7 遺伝的欠損により IL-1 などの炎症性サイトカインの減少を認めた。これらの結果より細胞外 ATP は損傷関連分子パターンの一つとして網膜剥離の病態に関与する可能性が示唆された。また P2X7 受容体阻害により網膜剥離において神経保護効果が得られる可能性が示唆された。

A. 研究目的

細胞外に存在する ATP は P2X7 受容体に作用し細胞外情報伝達物質として作用することが知られている。また細胞外 ATP は炎症反応を介し神経変性を増悪させる分子群である「損傷関連分子パターン」の一つとしても認識されつつある。網膜剥離における網膜変性において細胞外 ATP と P2X7 受容体の関与について検討し、P2X7 受容体阻害剤 BBG による神経保護作用の作用機序について明らかにする。

B. 研究方法

黄斑円孔および黄斑上膜の硝子体液を対象とし、裂孔原性網膜剥離の硝子体液および網膜下液の細胞外 ATP の濃度をルシフェラーゼアッセイにより定量した。硝子体および網膜下

液のサンプルは硝子体手術時に採取した。次に細胞外 ATP により惹起される炎症反応についてマウス網膜初代培養および網膜剥離モデルにおける炎症性サイトカインの発現にて解析した。また網膜剥離モデルにおける視細胞死に対する P2X7 阻害剤 Brilliant Blue G(BBG) と P2X7 の遺伝的欠損の効果を検討した。

(倫理面への配慮)

十分な麻酔の施行により苦痛を低減し、標本採取に際しては安楽に屠殺した。

C. 研究結果

裂孔原性網膜剥離において細胞外 ATP 濃度は黄斑円孔・黄斑上膜と比較し有意に上昇を認め、病態への関与が示唆された。網膜初代培養細胞ではマクロファージおよび細胞外

ATP 依存的に視細胞生存活性の低下を認めた。また網膜剥離モデルではBBG 投与およびP2X7 遺伝的欠損によりIL-1beta などの炎症性サイトカインが減少し、視細胞アポトーシスが抑制された。

D. 考察

細胞外 ATP は損傷関連分子パターンの一つとして P2X7 受容体を介し炎症性サイトカインの誘導によって網膜剥離における視細胞を悪化させている可能性がある。IL-1beta などの炎症性サイトカインは浸潤したマクロファージによって産生されていると考えられる。BBG は内境界膜染色作用を有しており硝子体手術の手術補助剤として臨床応用されている。BBG の抗炎症作用・神経保護作用を明らかにすることにより、眼科疾患におけるさらなる応用が期待できると考えられる。

E. 結論

BBG は内境界膜染色作用を有するだけでなく網膜剥離において神経保護効果をもたらす可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Notomi S, et al: Critical involvement of extracellular ATP acting on P2RX7 purinergic receptors in photoreceptor cell death. Am J Pathol 179, 2798-2809, 2011.
2. Notomi S, et al: Dynamic increase in extracellular ATP accelerates photoreceptor cell apoptosis via ligation of P2RX7 in subretinal hemorrhage. PLoS One 8, e53338, 2013.

2. 学会発表

1. 納富昭司、他:P2X7 受容体遮断薬 Brilliant Blue G による網膜神経細胞保護効果の検討. 第 115 回日本眼科学会総会、東京、2011.
2. 納富昭司、他:マウス網膜下出血モデルにおけるブリリアントブルーG の効果. 第 116 回日本眼科学会総会、東京、2012.

12. ラット及び人糖尿病網膜の神経細胞死における

c-Jun/JNK 活性の関与

忍足俊幸、芳田奈津代、山本修一

(千葉大)

研究要旨 糖尿病網膜の神経細胞死における c-Jun/JNK 活性の関与を糖尿病ラット網膜、高濃度グルコース培養網膜及び人糖尿病網膜組織切片で検討した。網膜 3 次元培養には正常 SD ラット及び STZ 誘導糖尿病ラット (DM) を用いた。網膜を無菌下で単離し、コラーゲンに包埋、無血清培養液で培養・維持した。正常網膜切片は正常濃度 (NG)・高濃度グルコース (HG) 群に分けた。培養 7 日で網膜を固定し、凍結切片作成、TUNEL 染色及び p-c-Jun, p-JNK の免疫染色を施行した。また、年齢をマッチさせた正常人網膜及び糖尿病網膜から凍結切片を作成し、変性神経を Fluoro-Jade B (FJB) で染色、p-c-Jun/p-JNK 免疫染色を同時に施行した。ラット培養網膜の HG 群、DM 群では GCL の TUNEL 陽性率及び p-c-Jun, p-JNK 免疫陽性率は NG 群に比べ有意に増加した。人糖尿病網膜では GCL における FJB と局在の一致した p-c-Jun 陽性細胞 (FJB/c-Jun 陽性)、及び FJB/p-JNK 陽性細胞数が正常網膜よりも有意に増加した。ラット及び人糖尿病網膜の神経細胞死に c-Jun/JNK 活性が関与することが示唆された。

A. 研究目的

糖尿病網膜症の病態には血管病変の他に神経細胞死に代表される神経病変が関与することが知られている。しかしながら、糖尿病網膜症の初期から観察される神経細胞死の正確なメカニズムについては不明である。神経細胞死は視機能の悪化に直結する不可逆的な変化であり水面下で蓄積していくため、そのメカニズム究明は神経保護治療を確立する上で早急の課題である。

前回我々は糖尿病誘導神経細胞死にミトコンドリア依存性経路と小胞体ストレス依存性経路両方が関与し、両者の間に分子レベルの crosstalk があることを報告した。C-Jun

活性化されることが報告されており、JNK に活性化される c-Jun は c-Fos と activator protein-1 (AP-1) を形成しミトコンドリアに細胞死のシグナルを伝えることができる。このことから c-Jun/JNK 経路は小胞体-ミトコンドリアをつなぐ crosstalk の候補である。今回高濃度グルコース (HG) 及び糖尿病ラット (DM) 培養網膜の神経細胞死に c-Jun/JNK 経路が関与するかをラット網膜 3 次元培養を用いて検討した。また、人糖尿病網膜における変性神経に c-Jun/JNK 経路が関与するかを変性神経マーカー Fluoro-Jade B (FJB) 染色と p-c-Jun/p-JNK 免疫染色を用いて解析した。

B. 研究方法

6匹の成熟SDラット網膜に55mg/kgストレプトゾトシンを静脈投与しDMラットを作成、6匹のSDラットをコントロールとした。3週のDMラット及び同週齢のラット網膜を無菌下で単離し、type I コラーゲンのゲルに包埋し無血清培養液で培養維持した。正常ラット網膜切片は正常濃度グルコース(7.5 mM;NG)と高濃度グルコース(45 mM;HG)に分けた。HG群のコントロールとして37.5mM マンニトールを負荷して(NG+M)培養した。培養7日後網膜切片を固定し凍結切片を作成した。次いでTUNEL染色及びp-c-Jun、p-JNKの免疫染色を施行し、DAPIで核染色を行った。網膜神経節細胞層(GCL)におけるTUNEL陽性率及びp-c-Jun、p-JNK免疫陽性率を(GCLにおけるTUNEL陽性数または免疫陽性数)/(GCLにおけるDAPI染色数)で解析した。また、National Disease Research Interchangeより得た年齢をマッチさせた正常者5眼(64 ± 12歳)、糖尿病患者5眼(66 ± 6眼)から網膜を単離し凍結切片を作成した。ドナー眼はBoston大学のSayon Roy教授の協力のもとを使用した。人網膜における変性神経での局在を確認するため変性神経のマーカーであるFluoro-Jade B (FJB)とp-c-Jun/p-JNKの同時染色を施行した。統計解析はMann-Whitney U testを用いた。P<0.05を統計的有意とした。

(倫理面への配慮)

動物の取り扱いはずべてARVO Statementに従って行った。ドナー眼の取り扱いのすべてはヘルシンキ宣言に従って施行した。また、本研究の動物実験計画は千葉大学大学院医学研究院動物実験計画(動-24-40)で受理された。

C. 研究結果

HG群ではTUNEL陽性率はNG群及びNG+M群に比べて有意に増加した(32.7 ± 11.7% vs. 18.8 ± 7.3%; p=0.0002, 32.7 ± 11.7% vs. 19.7 ± 9.0%; p=0.015)。同様にDM群でもTUNEL陽性率は正常群に比べ有意に増加した(31.0 ± 14.5% vs. 18.8 ± 11.7%; p=0.0353)。p-c-Jun及びp-JNK免疫陽性率もHG群ではNG群及びNG+M群に比べ有意に増加した(25.2 ± 12.0% vs. 11.2 ± 5.1%; p=0.023, 25.2 ± 12.0% vs. 12.2 ± 9.1%; p=0.0167, 18.5 ± 5.6% vs. 9.3 ± 4.4%; p<0.0001, 18.5 ± 5.6% vs. 12.7 ± 10.0%;p=0.0170)。同様にDM群ではNG群に比べてp-c-Jun及びp-JNK陽性率は有意に増加した(18.7 ± 8.0% vs. 11.2 ± 5.1%; p=0.0101, 20.2 ± 7.0% vs. 9.3 ± 4.4%; p=0.0003)。人糖尿病網膜ではGCLにおけるFJB陽性細胞は正常網膜に比べ有意に増加した(273.5 ± 205.9% of control vs. 100.0 ± 73.5% of control; p=0.012)。同様に糖尿病眼ではFJB陽性かつp-c-Jun陽性細胞及びFJB陽性かつp-JNK陽性細胞は正常眼に比べ有意に増加した(314.7 ± 144.1% of control vs. 111.8 ± 88.2% of control; p=0.0138, 241.2 ± 223.5% of control vs. 100.0 ± 70.6% of control; p=0.0138)。

D. 考察

我々は、糖尿病ストレスで誘導される神経細胞死にミトコンドリアーカススペース依存性経路と小胞体ストレスが関与し、小胞体とミトコンドリアの神経細胞死経路にcrosstalkがあることを報告した。今回の報告から糖尿病環境における神経細胞死にc-Jun及びJNK活性が関与することが示唆された。

JNKは小胞体ストレスによってIRE1の下流で

活性化されることが知られている。また JNK の標的の1つが c-Jun である。過去に我々は AP-1 の構成要素である c-Fos が網膜神経の細胞死に必須の因子で量依存性に網膜神経に細胞死を誘導することと細胞死のシグナルをミトコンドリアに伝えていることを報告した。C-Fos のダイマーの候補が c-Jun であり、今回同じ培養システムで c-Jun の活性化が見られたことから c-Fos/c-Jun (AP-1)が糖尿病網膜神経細胞死に関与している可能性が示唆された。

慢性的な小胞体ストレス環境下では BH-3 only proteins のような Bcl-2 ファミリーの一員がミトコンドリアに細胞死のシグナルを伝える媒介因子となることが知られている。過去の我々の報告を踏まえて、慢性的な糖尿病ストレス環境下においても小胞体とミトコンドリアの神経細胞死経路に crosstalk が存在し、その候補が c-Jun/JNK 経路であることが示唆された。

E. 結論

人及びラット網膜の糖尿病ストレス誘導神経細胞死に c-Jun/JNK 活性が関与することが示唆された。過去の報告を踏まえて、慢性的な糖尿病ストレス環境では小胞体とミトコンドリアの神経細胞死経路に crosstalk が存在し、その候補が c-Jun/JNK 経路であることが示唆された。今後、糖尿病誘導神経細胞死の神経保護治療を考える上で、c-Jun/JNK 経路は1つの標的になりうると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Bikbova G, et al: Diabetes mellitus and retinal vein occlusion as risk factors for open angle glaucoma and neuroprotective therapies

for retinal ganglion cell neuropathy. J Clin Exp Ophthalmol S3, 002, 2012.

2. Bikbova G, et al: Corneal changes in diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev 8, 294-302, 2012.

2. 学会発表

1. Oshitari T, et al: Increased expression of p-c-Jun and p-JNK in neuronal cells of diabetic and high-glucose exposed rat retinas. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting (ARVO). Fort Lauderdale, Florida, 2012.

2. Oshitari T, et al: Upregulation of p-c-Jun and p-JNK associated with neuronal cell death in rat and human diabetic retinas. XX Biennial Meeting of the International Society for Eye Research (ISER). Berlin, German, 2012.

H. 参考文献

1. Oshitari T, et al: Diabetes: a potential enhancer of retinal injury in rat retinas. Neurosci Lett 390, 25-30, 2005.

2. Oshitari T, et al. Mitochondria-and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 92, 552-556, 2008.

3. Oshitari T, et al: Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high-glucose. Brain Res 1346, 43-51, 2010.

4. Oshitari T, et al: Effect of neurotrophin-4 on endoplasmic reticulum stress-related neuronal apoptosis in diabetic and high glucose exposed rat retinas. Neurosci Lett 501, 102-106, 2011.

13. ライブイメージで観察した緑内障における

ミトコンドリア軸索輸送の変化

瀧原祐史¹⁾、稲谷 大¹⁾、江藤 圭²⁾、井上俊洋³⁾、岩尾圭一郎⁴⁾、高村佳弘¹⁾、
鍋倉淳一²⁾、谷原秀信³⁾

(¹⁾福井大、²⁾生理学研究所、³⁾熊本大、⁴⁾佐賀大)

研究要旨 本研究目的は緑内障モデルマウス、加齢マウスにおけるミトコンドリア軸索輸送の変化をライブイメージで観察することである。本研究において、CFP 蛍光標識されたミトコンドリアを有するマウスに 2 光子顕微鏡を用いて、網膜神経節細胞(RGC)のミトコンドリア軸索輸送をタイムラプス法で動画撮影した。4 ヶ月齢マウスの上強膜静脈をレーザー照射し眼圧を上昇させ、緑内障モデルとした。その結果、ミトコンドリア軸索輸送を *in vivo* で観察できた。緑内障モデルで、レーザー後 3 日目に RGC 密度の有意な減少はなかったが、14 日目では有意に減少した ($P<0.0001$)。対照群のミトコンドリア輸送数は、軸索 1mm あたり、 102 ± 6 個であったが、レーザー後 3 日目では 65 ± 7 個へ減少した ($P=0.0001$)。ミトコンドリア長は、 $2.23 \pm 0.08 \mu\text{m}$ から $1.81 \pm 0.06 \mu\text{m}$ へ短縮した ($P<0.0001$)。また、12 ヶ月齢の老マウスのミトコンドリア長も 4 ヶ月齢マウスに比して、 $1.57 \pm 0.04 \mu\text{m}$ へ短縮した ($P<0.0001$) が、輸送数は 125 ± 8 個/mm と増加した ($P=0.048$)。本研究により、緑内障モデルマウスにおいて、RGC 細胞死前にミトコンドリア軸索輸送が低下することをライブイメージで観察できた。加齢によってもミトコンドリア長は短縮するが、輸送数は減少しない点が緑内障性視神経症と異なる。

A. 研究目的

現在の緑内障診療の問題点は緑内障性視神経症の進行の個人差が大きく、進行予測が困難であることである。緑内障性視神経症の本質は眼圧ストレスによる篩状板での RGC 軸索の絞扼が軸索輸送障害を生じ細胞死を引き起こすことである。そこで我々は軸索輸送ライブイメージングにより各患者の RGC 軸索障害を細胞死前に検出できる可能性に着目した。我々は、*in vivo* における RGC 軸索輸送イメージングを実現するため、軸索輸送される最大の細胞小器官であり、緑内障性視神経症へ

の関与が報告されている、ミトコンドリアに注目した。これまで、多くの研究でミトコンドリア軸索輸送は神経細胞の生存に不可欠であることが示されてきた。しかし、それらの研究の多くは *in vitro* 神経細胞か、*in vivo* ショウジョウバエ神経細胞を用いた研究であった。ほ乳類では唯一、神経細胞ミトコンドリア特異的に CFP を発現するミマウスの末梢神経 *in vivo* イメージングが報告された(Nat Methods 2007)。つまり、これまでは乳類中枢神経系におけるミトコンドリア軸索輸送 *in vivo* イメージングに成功した例はなかった。本研究目的は、緑内障モデルマ

ウスと加齢マウスにおける、RGC のミトコンドリア軸索輸送変化を *in vivo* イメージングで評価し、ミトコンドリア軸索輸送と緑内障、加齢の関係を明らかにすることである。

B. 研究方法

本研究において、神経細胞特異的に CFP 蛍光標識されたミトコンドリアを有するマウス、ミトマウスに 2 光子顕微鏡を用いた。RGC のミトコンドリア軸索輸送をタイムラプス法で動画撮影した。緑内障モデルとして、4ヶ月齢マウスの上強膜静脈をレーザー照射し眼圧を上昇させた。

(倫理面への配慮)

本研究において、動物実験を行うため、熊本大学動物実験委員会に申請し、承認された動物実験計画書に基づいて実験をおこなった。トランスジェニックマウスの飼育維持など、遺伝子組み換え実験を含む研究をおこなうため、カルタヘナ法に従い、熊本大学遺伝子組換え実験安全委員会に申請し、承認された遺伝子組換え実験計画書に基づき実験をおこなった。

C. 研究結果

全身麻酔下、ミトマウスに 2 光子顕微鏡を用いることにより、*in vivo* で共通の方向へ伸長する、個々の RGC 軸索を、網膜各層とともにイメージングできた。次に RGC 軸索を *in vivo* イメージングした結果、血流が保たれていた生理的条件下で、RGC 軸索内ミトコンドリアの、高頻度な順行性、逆行性輸送を検出した。4ヶ月齢のミトマウスにおいて、レーザー後 2 日間、眼圧が 30mmHg 台後半まで上昇、術 1 から 2 週間後ではほぼ正常眼圧に戻るレーザー誘発高眼圧症モデルを作成した。高眼圧による軸索障

害を評価した結果、コントロール群と比べて、レーザー後 3 日目では軸索本数の有意な減少はなかったが、レーザー14 日後では 29.7% へ有意に減少していた。高眼圧による細胞死を評価した結果、コントロール群と比べて、レーザー後 3 日目では Brn3b 陽性細胞の有意な減少はなかったが、レーザー 14 日後では 33.4% へ有意に減少していた。この緑内障モデルにおいて、*in vivo* イメージングしたところ、生理的条件下、活動的にミトコンドリアが輸送されている軸索がある一方、測定時間内に軸索輸送が検出されない軸索を認めた。軸索内を輸送されるミトコンドリアの長さを解析した結果、コントロール群のミトコンドリア長 $2.23 \pm 0.08 \mu\text{m}$ に比べて、レーザー後 3 日目では $1.81 \pm 0.06 \mu\text{m}$ へ有意に短縮していた。軸索輸送されるミトコンドリア数を解析した結果、軸索 1mm あたり、コントロール群では 102 ± 6 個であったが、レーザー後 3 日目では 65 ± 7 個と有意に減少していた。12 ヶ月齢の加齢マウスにおいても、生理的条件下でのミトコンドリア軸索輸送 *in vivo* イメージングに成功した。緑内障モデル同様、軸索内を輸送されるミトコンドリアの長さは、4ヶ月齢マウスに比べて 12ヶ月齢マウスでは $1.57 \pm 0.04 \mu\text{m}$ へ短縮していた。ミトコンドリア輸送数を解析した結果、12 ヶ月齢マウスでは 1mm あたり、 125 ± 8 個と有意に増加していた。

D. 考察

緑内障モデルマウス、加齢マウスにおける、軸索内を輸送されるミトコンドリアの長さの減少から、緑内障モデルマウス、加齢マウスにおいては、ミトコンドリア 1 個が運べる ATP 量が低下していると考えられる。加齢マウスと異なり、緑内障モデルマウスではミトコンドリア輸送数が低

下していたことから、緑内障モデルにおいては、全体で供給できる ATP 量も低下していると考えられる。

E. 結論

RGC *in vivo* イメージングにより、マウスにおける、活発なミトコンドリア軸索輸送を観察できた。本 *in vivo* イメージングにより、緑内障モデルマウスにおける RGC 細胞死前の軸索輸送障害と加齢マウスにおける軸索輸送障害を検出した。緑内障性視神経症と加齢に共通して、軸索内を輸送されるミトコンドリア長は短縮する。一方、ミトコンドリア輸送数は緑内障性視神経症においては減少するが、加齢によっては減少しない。本研究により、RGC ミトコンドリア軸索輸送の *in vivo* イメージングが緑内障早期発見につながる可能性が示唆された。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. 瀧原祐史、他:ライブイメージで観察した緑内障眼におけるミトコンドリア軸索輸送の変化. 第 117 回日本眼科学会総会、東京都、2013.

14. Swept-source 光干渉断層計を用いた強度近視眼の形態解析

飯田知弘¹⁾、丸子一朗²⁾、菅野幸紀²⁾、小山田紘²⁾、石龍鉄樹²⁾、秋葉正博³⁾

(¹⁾女子医大、²⁾福島県医大、³⁾株式会社トプコン)

研究要旨 通常よりも長波長光源を用いた高侵達光干渉断層計(SS-OCT)は、網膜よりも後方の眼底深部組織である脈絡膜や強膜を非侵襲的に観察可能である。強度近視は眼球後極部の伸展に伴い引き起こされるが、眼球形態を司る強膜変化のメカニズムについての詳細は明らかになっていない。今回、SS-OCT を用いて強度近視眼の脈絡膜及び強膜の形態的特徴について評価した。強度近視眼 35 例 58 眼を対象とし、脈絡膜及び強膜を観察した。全例で全層にわたり観察可能であり、それぞれの厚みを測定したところ平均中心窩下脈絡膜厚は $52 \pm 38 \mu\text{m}$ 、平均中心窩下強膜厚は $335 \pm 130 \mu\text{m}$ と正常眼よりも菲薄化していた。一方、菲薄化した中心窩下強膜は中心窩外強膜よりも有意に厚かった。これらの結果は、強度近視眼では眼球の後極の伸展に伴い脈絡膜及び強膜の菲薄化が進行するが、強膜に関しては中心窩下で厚みを保持する機構が存在している事を示唆している。SS-OCT は強度近視眼の脈絡膜および強膜の形態を非侵襲的に観察可能であり、そのメカニズム解明に有用であると考えられた。

A. 研究目的

強度近視は本邦における中途失明原因の第5位であるが、その発症原因およびそのメカニズムの詳細は不明である。最新の swept-source 光干渉断層計(SS-OCT)は通常の OCT よりも眼底深部を観察可能である。今回我々は SS-OCT を用いて強度近視眼における眼底後極部の脈絡膜および強膜を観察し厚みを測定する事で、その形態的特徴を明らかにする事を目的とする。

B. 研究方法

対象は眼軸長 26.5mm 以上の強度近視眼 35 例 58 眼(男性 7 例、女性 28 例、平均 65.5 歳)。

トプコン社のプロトタイプ SS-OCT を用い脈絡膜および強膜を観察し、その厚みを測定した。

中心窩下の脈絡膜厚・強膜厚と、中心窩を通る水平・垂直断において、中心窩から 3mm 上方、下方、鼻側、耳側の 4 点の強膜厚を測定した。眼軸長も同時に測定した。脈絡膜厚は網膜色素上皮の下縁から強膜高反射帯の表面まで、強膜厚は強膜高反射帯の表面から最深部までと定義した。また脈絡膜および強膜の厚みと眼軸長の関係についても統計学的に評価した。

(倫理面への配慮)

全ての患者に対して、十分なインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。また本研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認を受けて実施したレトロスペクティブな研究である。

C. 研究結果

全症例の平均視力は 0.62。脈絡膜新生血管は

10 眼、後部ぶどう腫は 22 眼で確認された。全例で全層にわたり脈絡膜および強膜を観察可能であり、全症例の平均眼軸長は $29.0 \pm 1.4\text{mm}$ であった。平均中心窩下脈絡膜厚および強膜厚はそれぞれ $52 \pm 38 \mu\text{m}$ 、 $335 \pm 130 \mu\text{m}$ であった。中心窩外の強膜厚は、上方 $266 \pm 78 \mu\text{m}$ 、下方 $259 \pm 72 \mu\text{m}$ 、鼻側 $324 \pm 109 \mu\text{m}$ 、耳側 $253 \pm 79 \mu\text{m}$ であった。中心窩下の強膜厚は周辺 4 点に比べいずれも有意に厚かった(各 $P < 0.05$)。また眼軸長が長い症例では脈絡膜、強膜ともにより薄い傾向がみられた。脈絡膜新生血管の有無は脈絡膜・強膜厚と関連はみられなかったが、後部ぶどう腫がある症例では脈絡膜・強膜がともに有意に薄かった。

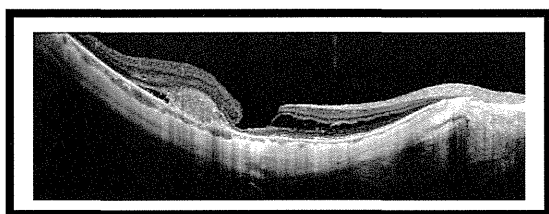


図1 強度近視眼の OCT 所見

D. 考察

強度近視は本邦における中途失明原因の第5位と高頻度であるにもかかわらず、その発症原因およびそのメカニズムの詳細は不明である。剖検眼による病理組織学的検討によると正常眼における強膜の厚みは黄斑部付近では約 1mm と報告されている。一方、強度近視眼では眼球伸展が起きている事から強膜は薄い事が予想されていたが、これまで生体眼で非侵襲的に評価する事は不可能であった。しかし、最新の SS-OCT では通常の OCT よりも眼底深部を観察可能であり、今回強度近視眼全例での脈絡膜および強膜を観察する事ができた。その結果、強度近視眼の脈絡膜および強膜

は正常眼と比較して菲薄化している事が示された。同時に測定した眼軸長と比較すると眼軸が長いほどその両者はより薄くなる事が示唆され、強度近視眼では眼球を形成する組織が脆弱化している事がわかった。一方で、強膜全体は菲薄化しているものの、中心窩下の方が中心窩外と比較して相対的に厚くなっていた。これにより強度近視眼で眼底後極部が伸展しても、その伸展度は均一ではなく部位毎に異なっている事がわかる。中心窩下の強膜厚が相対的に保たれている事は、強度近視眼において視機能維持のために中心窩における眼球形態を可能な限り保持する機構が存在している可能性を示唆していると思われる。SS-OCT は他の方法では不可能であった強度近視眼の脈絡膜および強膜の形態を非侵襲的に観察でき、そのメカニズム解明に有用であると考えられた。

E. 結論

最新の SS-OCT は脈絡膜と強膜の厚みの評価が非侵襲的に可能となり、強度近視眼において眼軸長延長に伴い脈絡膜および強膜が菲薄化している事が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Maruko I, et al: Morphologic analysis in pathologic myopia using high-penetration optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 53, 3834-3838, 2012.

2. 学会発表

1. 菅野幸紀、他: 高侵達光干渉断層計を用いた強度近視眼の形態解析. 第 65 回日本臨床眼科学会、東京、2011.

H. 参考文献

1. Fujiwara T, et al:Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 148, 445-450, 2009.
2. Maruko I, et al:Morphologic choroidal and sclera changes at the macula in tilted disc syndrome with staphyloma using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 8763-8768, 2011.
3. Imamura Y, et al:Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 151, 297-302, 2011.

15. Swept-source OCT を用いた強度近視眼における強膜形状の解析

大野京子¹⁾、森山無価¹⁾、石橋達朗²⁾、森田育男³⁾

(¹⁾東京医歯大、²⁾九州大、³⁾東京医歯大・分子細胞機能)

研究要旨 swept-source OCT を用いて 488 眼の強度近視眼の強膜全層を観察し、強膜形状を解析した。強膜全層は 278 眼(57.0%)で観察でき、中心窩下の強膜厚は平均 $227.9 \pm 82.0 \mu\text{m}$ であった。強膜カーブは乳頭傾斜型、対称型、非対称型、不規則型の 4 型に分類され、不規則型の症例は他のタイプに比べ、年齢が有意に高く、眼軸長が有意に長く、また中心窩下強膜厚が有意に薄かった。さらに不規則型では近視性眼底病変の頻度が他のタイプに比較して有意に高かった。

A. 研究目的

Swept-source OCT を用いて強度近視眼の強膜形状と厚さを解析し、強膜形状と近視性眼底病変との相関を明らかにする。

B. 研究方法

2011 年 6 月から 12 月の間に東京医科歯科大学強度近視外来を受診した強度近視患者に swept-source OCT を施行して強膜を観察した。OCT は中心窩を中心とした 12 mm の長さの radial scan を施行した。近視性眼底病変は、近視性牽引黄斑症、近視性脈絡膜新生血管、近視性網膜脈絡膜萎縮、近視性視神経症を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会の承認を受け、患者からのインフォームドコンセントを取得して施行された。また施行に際してはヘルシンキ宣言に準拠した。

C. 研究結果

272 名 544 眼の強度近視患者に対し、中心窩を中心とした radial scan を swept-source OCT

を用いて施行した結果、278 眼で強膜の全層を観察できた。一方、対照眼の正視眼では強膜の内面のみ観察可能であった。正視眼では網膜色素上皮カーブはほぼ直線状に乳頭に向かい傾斜するタイプ、中心窩を中心としたお椀型の 2 種類があったが、いずれのタイプでも中心窩下の脈絡膜が厚いために、強膜内面のカーブは中心窩を底としたお椀型の形状であった(図 1)。

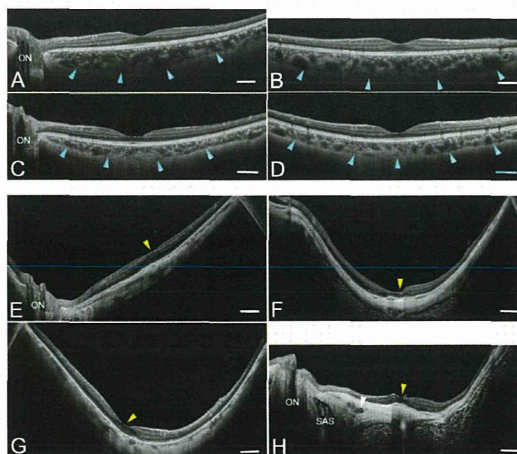


図1 正視眼と強度近視眼の強膜形状
A~D: 正視眼、E~H は強度近視眼の強膜形状を示す。E: 乳頭傾斜型、F: 対称型、G: 非対称型、H: 不規則型