

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：33111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21468

研究課題名(和文)色光刺激を用いた新しい瞳孔視野計による他覚的視野測定

研究課題名(英文)Development of a Chromatic Pupil Perimetry for Objective Visual Field Measurement

研究代表者

前田 史篤(MAEDA, FUMIATSU)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：00341157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は局所刺激に対する対光反射の瞳孔反応量を視感度として捉え、視野を他覚的に評価するものである。従来にはない特徴は網膜神経節細胞の機能特性に応じた色光刺激を用い、視野をこれまでとは違った角度から多角的かつ他覚的に測定する点である。

新しい瞳孔視野計の開発については、色光刺激に適したディスプレイを選定、赤外線CCDとマクロレンズの組み合わせを試用し、撮影画角や画質、サンプリングレートなどを確認した。瞳孔視野測定用の専用プログラムを開発し、今後の臨床評価に向けて必要な分析ならびに基礎的な検討が完了した。

研究成果の概要(英文)：We devised a new type of chromatic pupil perimeter for objective visual field measurement. This system consists of an LED type of liquid crystal display for generating chromatic stimulus and an infrared CCD camera with a macro lens for recording pupil responses. With changing of the kind of stimulus, such as color, it may be possible for pupil perimetry to detect visual field disturbances more sharply than conventional method. We supposed that a chromatic pupil perimeter can be used in clinical applications for evaluating an objective visual field easily.

研究分野：神経眼科学

キーワード：瞳孔視野 対光反射 メラノプシン含有網膜神経節細胞 色光刺激

1. 研究開始当初の背景

瞳孔の対光反射は光の明暗変化によって起こり、その光受容体は錐体、杆体の視細胞のみであると考えられていた。しかし近年になって、メラノプシンという視物質を含有した特別な網膜神経節細胞 (以下、m-RGC) が見出され、それ自体にも光感受性が存在することが明らかになった。

この m-RGC の特徴は、光刺激に対して持続的な応答を示し、短波長光である青色光に対して選択的に応答する色特性を有している。主な働きは、対光反射の発現とサーカディアンリズムの制御である。その経路は非膝状体経路から視蓋前域に入り、Edinger-Westphal 核に達するルートと、視交叉上核に入り松果体に達する2つのルートがあると考えられている。前者の非膝状体経路は、古典的な対光反射の経路と同様である。具体的には、視神経、視交叉、視索を通り、外側膝状体に達する直前で視路より分離して中脳へと向かう。この経路では、後頭葉が障害されても理論的には対光反射に影響しないはずである。

しかし、Tübingen 大学眼科の Wilhelm H らは、後頭葉障害で同名半盲を来した症例の半盲側に局所的な光刺激を与えると、その対光反射が消失あるいは健側を刺激した時よりも減弱することを明らかにしている。これを半盲性瞳孔強直と言ひ、他の研究グループからもそれを支持する報告が多数あるが、未だに反応経路と障害部位の矛盾については解明されていない (Wilhelm H ら, 1997)。

著者の仮説では、対光反射には前述した古典的な非膝状体経路とは別の反応経路があると推測している。それは m-RGC 系の反応が古典的な非膝状体経路で処理されるのに加え、視細胞から m-RGC 以外の通常の網膜神経節細胞 (other RGC) に伝達されて生じる対光反射は、視覚の反応と同様に外側膝状体を通して後頭葉視中枢に達する膝状体経路で処理されるというのが我々の仮説である。その仮説を実証すべく、m-RGC が選択的に反応する青色光と反応しにくい赤色光を用いて健常被験者を対象とした実験を行い、対光反射に反映された m-RGC と other RGC の特徴を明らかにしている (Skorkovská K, Maeda F ら, 2014)。

2. 研究の目的

網膜神経節細胞の機能特性に応じた色光刺激を用いることで、従来とは違った角度から視機能障害が検出できる可能性がある。本研究では、網膜局所の色光刺激が可能な新しい瞳孔視野計の開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対光反射の記録

瞳孔赤外像を取り込み、対光反射を解析するための専用プログラムを開発した。また、瞳孔赤外像を撮影するための高解像度のカメラとマクロレンズを用意し、サンプリング

レートを確認した。

(2) 対光反射を誘発する刺激系システム

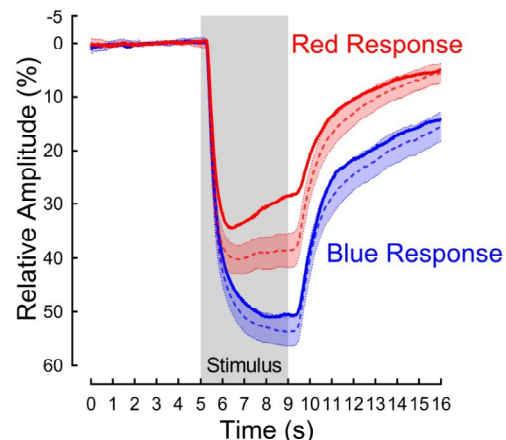
高輝度の液晶ディスプレイを用意し、刺激輝度のテーブルを作成した。専用プログラムで輝度や露出時間をコントロールし、機能上の範囲内で任意の色光刺激が可能となった。

4. 研究成果

新しい瞳孔視野計の液晶ディスプレイは LED を採用しているため、精密な色光刺激による対光反射が記録できるようになった。また従来の瞳孔視野計のサンプリングレートは 60 Hz 程度であったが、本研究では 120 Hz のデータ取得が実現できた。潜時の解析等において有用であると考えられる。

また関連研究として、青色と赤色の色光刺激を用いた結果、同名半盲群の赤色刺激の対光反射は正常対照群の反応と比較して有意に減弱していることを明らかにした。その一方で、青色刺激については両者に差がないことを確認した (図 1)。これは先に述べた著者の仮説を支持するものであり、m-RGC 系の古典的な非膝状体経路 (青色刺激による対光反射の経路) と視細胞+ other RGC 系の膝状体経路 (赤色刺激による対光反射の経路) が存在することを示唆するものと思われる。

図 1. 青色と赤色の色光刺激による対光反射



縦軸は縮瞳率、横軸は時間経過であり、バー (5~9 sec) が刺激の露出時間を示す。実線は同名半盲群、点線は健常群の反応を示す。

Maeda F, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017. in press から引用

また別の関連研究では、青色の色光刺激を用いた結果、緑内障群の対光反射は正常対照群や高眼圧症群の反応と比較して有意に減弱していることを明らかにした (図 2)。

緑内障群と高眼圧症群が区別できるということは、視神経の障害を色光刺激による対光反射が鋭敏に検出できていることを示唆するものであり、今後の発展が期待できる。

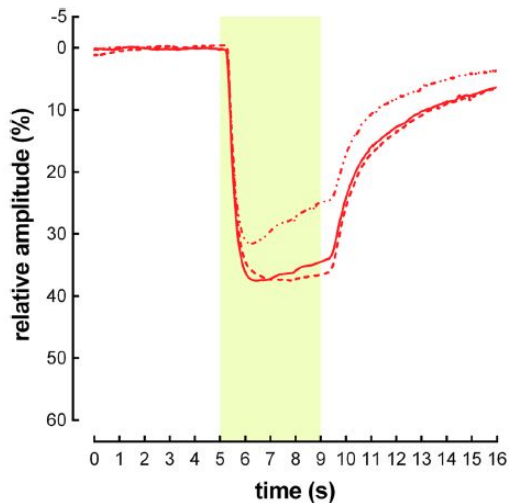


Fig. 4 Relative amplitude (%) versus time (s); 4 s red stimulus; *single dotted line*: normals ($n=16$), *solid line*: ocular hypertension ($n=16$), *double dotted line*: glaucoma ($n=25$)

図2. 青色の色光刺激による対光反射
縦軸と横軸については図1と同様である。

Kelbsch C, Maeda F, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 254: 1361-1370, 2016. から引用

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

1. Takizawa G, Miki A, Maeda F, Goto K, Araki S, Ieki Y, Kiryu J, Yaoeda K. Association between a relative afferent pupillary defect using pupillography and inner retinal atrophy in optic nerve disease. Clin Ophthalmol. 2015 Oct 9;9:1895-903. doi: 10.2147/OPTH.S91278. 査読有

2. Kelbsch C, Maeda F, Strasser T, Blumenstock G, Wilhelm B, Wilhelm H, Peters T. Pupillary responses driven by ipRGCs and classical photoreceptors are impaired in glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 Jul;254(7):1361-70. doi: 10.1007/s00417-016-3351-9. 査読有

3. Kelbsch C, Maeda F, Lisowska J, Lisowski L, Strasser T, Stingl K, Wilhelm B, Wilhelm H, Peters T. Analysis of retinal function using chromatic pupillography in retinitis pigmentosa and the relationship to electrically evoked phosphine thresholds. Acta Ophthalmol. 2017 Jun;95(4):e261-e269. doi: 10.1111/aos.13259. 査読有

4. Lisowska J, Lisowski L, Kelbsch C, Maeda F, Richter P, Kohl S, Zobor D, Strasser T, Stingl K, Zrenner E, Peters T, Wilhelm H, Fischer MD, Wilhelm B; RD-CURE Consortium. Development of a chromatic pupillography Protocol for the first gene therapy trial in patients with CNGA3-linked

achromatopsia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Feb 1;58(2):1274-1282. doi:

10.1167/iovs.16-20505. 査読有

5. 前田史篤. 古くて新しい瞳孔のトピック ス. 視覚の科学 37: 68-70, 2016. 査読無

6. 前田史篤. 対光反射! それとも対光反応?. 視覚の科学 38: 1-4, 2017. 査読無 [学会発表](計9件)

1. 前田史篤, 進藤真紀, 高橋憲一, 魚里博, 阿部春樹. 遠近調節と近遠調節に対する瞳孔径の変化. 第119回日本眼科学会総会(札幌, ロイトン札幌), 2015.4.16.

2. 進藤真紀, 前田史篤, 高橋憲一, 魚里博, 阿部春樹. 遠近調節と近遠調節に対する調節微動高周波成分出現頻度と調節反応量の変化. 第119回日本眼科学会総会(札幌, さっぽろ芸文館), 2015.4.16.

3. Kelbsch C, Maeda F, Strasser T, Peters T, Wilhelm B, Wilhelm H. Color pupillography in glaucoma and ocular hypertension - the role of the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. 2015 ARVO annual meeting (Denver, USA), 2015.5.3.

4. Kelbsch C, Maeda F, Lisowska J, Lisowski L, Strasser T, Stingl K, Wilhelm B, Wilhelm H, Peters T. Objective analysis of retinal function using chromatic pupillography in advanced retinitis pigmentosa and the relationship to the electrically evoked phosphine thresholds. 31st International Pupil Colloquium (Oxford, the United Kingdom), 2015.9.14.

5. Wilhelm B, Peters T, Maeda F, Lisowska J, Lisowski L, Kelbsch C, Strasser T, Zobor D, Wilhelm H, Fischer D. Development of a chromatic pupillography protocol for the first gene therapy trial in patients with CNGA3-linked achromatopsia. 31st International Pupil Colloquium (Oxford, the United Kingdom), 2015.9.15.

6. 進藤真紀, 前田史篤, 阿部春樹. 調節微動解析装置による自覚的疲労症状の検討. 第51回日本眼科学会総会(岡山, 岡山コンベンションセンター), 2015.9.26.

7. 前田史篤. もの言わぬ瞳孔のもの語り - 瞳孔の動きから網膜の機能を測る -. 第5回 Lecture And Discussion for Expert Retina in Sapporo 特別講演(札幌, ノバルティスファーマ 札幌営業所), 2016.3.26.

8. 前田史篤. 瞳孔解析からわかる視機能. 第5回日本視野学会シンポジウム(神戸, 神戸国際会議場), 2016.5.14.

9. Ubukata H, Maeda F, Masuda O, Shindo M, Kawachi R, Kobayashi A, Kani K, Abe H. Development of a training system for the measurement of manual kinetic perimetry using the Goldmann perimeter. 22nd International Visual Field Imaging Symposium (Udine, Italy), 2016.8.29.

〔図書〕(計1件)

前田史篤. 瞳孔視野計. 根木昭 (監), 飯田知弘, 近藤峰生, 中村誠, 山田昌和 (編): 眼科検査ガイド 第2版. 文光堂, 東京, 291-294, 2016.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 史篤 (MAEDA FUMIATSU)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号: 00341157