

平成22年3月31日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19592023

研究課題名（和文） 上斜筋麻痺の生物・生理機能学的研究

研究課題名（英文） Bio-physiological analysis of superior oblique palsy

研究代表者

大月 洋（OTSUKI HIROSHI）

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70093672

研究成果の概要（和文）： ARIX, PHOX2B, KIF21A の3種類の遺伝子の塩基配列変化を分析し、ARIX153Gの多型変化が上斜筋麻痺発症の遺伝的危険因子である可能性を明らかにした。CCDビデオカメラを頭部に搭載した眼球運動計測システムを用いて計測した頭部傾斜で誘発される静的眼球反対回旋の振幅と Bielschowsky 頭部傾斜試験の関係を解析し、上斜筋機能が Bielschowsky 頭部傾斜現象ではなく、患側頭部傾斜と正面位の上下偏位の差に反映されることを明らかにした。Bielschowsky 頭部傾斜現象が上斜筋の最大断面積サイズで説明できないことを磁気共鳴法撮像を用いた解析で明らかにした。

研究成果の概要（英文）： The ARIX 153G>A polymorphism might be a genetic factor for the development of congenital superior oblique palsy by analyzing nucleotide changes in 3 genes, ARIX, PHOX2B, and KIF21A in congenital superior oblique palsy (SOP). By measuring static ocular counterrolling with aid of measuring system of head mounted video CCD camera, absolute value of the hypertropia on ipsilateral head tilt in clinically diagnosed SOP does not directly assess the function in the SO muscle, the difference in hypertropia between ipsilateral head tilt and the upright position is a better indicator of SOP. SO muscle size does not account for the variation in Bielschowsky head tilt phenomenon in SOP with MRI study, supporting the proposition that the Bielschowsky head tilt phenomenon is nonspecific for SO function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：上斜筋麻痺、遺伝子解析、Bielschowsky 頭部傾斜試験、静的眼球反対回旋、MRI 画像解析

1. 研究開始当初の背景

上斜筋麻痺は、眼性斜頸をきたす小児の麻痺性斜視の代表疾患であるが、原因については明らかにされておらず、加えて壮年期や老齢期で上下・回旋複視や眼性疲労を招来する同疾患の代償不全型の病態についてもその病態の解明はなされていない。

2. 研究の目的

(1) 上斜筋麻痺の候補遺伝子の検索

眼球運動神経ニューロンの形成や眼球運動神経の軸索伸長、同神経の標的外眼筋への誘導に関わるARIX, PHOX2B, KIF21Aの上斜筋麻痺に発現する遺伝子変異の出現頻度を解析した。

(2) 超高磁場MRI による上斜筋、眼窩プリーの形態解析

3テスラMRI を用いて上斜筋と拮抗筋の下斜筋の最大断面積サイズと、眼窩4直筋プリーの位置解析を画像解析した。

(3) 静的眼球反対回旋の計測

頭部を傾斜させて誘発される耳石一眼反射の静的眼球反対回旋の利得と、Bielschowsky 頭部傾斜現象の関係を検討した。

3. 研究の方法

(1) 上斜筋麻痺の候補遺伝子の検索

末梢血を採取し、白血球からDNA を抽出し、上斜筋麻痺のゲノムDNA を鋳型としARIX, PHOX2B, KIF21A 遺伝子のエクソンをPCRで増幅し、シーケンサーで塩基配列を決定した。

(2) 超高磁場MRI による上斜筋、眼窩プリーの形態解析

3テスラMRI を用いて眼窩部を撮影し、上斜筋、下斜筋の最大断面積サイズを画像計測した。加

えて冠状断眼窩撮像写真から4直筋のプリーの2次元位置を作成した。

(3) 静的眼球反対回旋の計測

CCD ビデオカメラを内蔵した頭部搭載型の計測システムを用いて頭部の側方傾斜時に誘発される静的眼球反対回旋量を解析した。

4. 研究成果

(1) 上斜筋麻痺の候補遺伝子の検索

ARIX, PHOX2B, KIF21A遺伝子変異の解析を親子3組6人の上斜筋麻痺を対象に、これらの候補遺伝子検索を行い、ARIX遺伝子に153G>Aの1塩基変化を親子2組4人に共通して検出し、さらにPHOX2B遺伝子では親子でない2人に1121A>C の1塩基変化を認めた。またこの遺伝子のエクソン3に15塩基欠損のヘテロ接合が1例と非上斜筋麻痺の父親に検出した。上斜筋を含む他の候補遺伝子についても検索する必要がある。

(2) 超高磁場MRI による上斜筋、眼窩プリーの形態解析

患眼上斜筋の最大断面積サイズ(平均値±標準偏差値)は、健眼よりも有意に小さく、正常被験者のそれよりも有意に小さかった。斜筋の断面積サイズと患側頭部傾斜時の患眼上斜視との間には有意な関連はなかった。上斜筋麻痺におけるBielschowsky 頭部傾斜現象は、上斜筋の最大断面積サイズで説明できない。当該疾患による眼位異常を上斜筋の異常だけではなく、眼窩プリーを含む眼窩結合組織の加齢変化や形態

異常による可能性も念頭し、解析する必要がある。

(3) 静的眼球反対回旋(s-OCR)計測

患眼の患側頭部傾斜時のs-OCRの振幅の平均値は、健側頭部傾斜のそれに比して有意に低値を示し、正常被験者のそれと比較しても低値を示した。患側頭部傾斜時の患眼上斜視とs-OCRの間には有意な関連はなかったが、患側頭部傾斜と正面位における上下偏位の差と患側傾斜時のs-OCRの振幅の間には有意な相関を認めたことから、患眼上斜筋の機能は、患側頭部傾斜と正面位の上下偏位の差に反映されると結論した。今後は3次元眼球運動解計測を用いた解析が必要になるであろう。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13件)

1. Hamasaki I, Hasebe S, Furuse T, Ohtsuki H. Relationship between static ocular counterroll and Bielschowsky head tilt phenomenon. Invest Ophthalmol Vis Sci 51 (1), 2010, 201-206. (査読有)
2. Shaaban S, Matsuo T, Strauch K, Ohtsuki H. Investigation of parent-of-origin effect in comitant strabismus using MOD score analysis. Mol Vis 9 (6), 2009, 15:1351-1355. (査読有)
3. Matsuo T, Watanabe T, Furuse T, Hasebe S, Ohtsuki H. Case report and literature review of inferior rectus muscle aplasia in 16 Japanese patients. Strabismus 17(2), 2009, 66-74. (査読有)
4. Okanobu H, Kono R, Miyake K, Ohtsuki H. Splitting of the extraocular horizontal rectus muscle in congenital cranial dysinnervation disorders. Am J Ophthalmol 147 (3), 2009, 550-556. (査読有)
5. Shaaban S, Matsuo T, Fujiwara H, Itoshima E, Furuse T, Hasebe S, Zhang Q, Ott J, Ohtsuki H. Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus. Invest Ophthalmol Vis Sci 50(2), 2009, 654-661. (査読有)
6. Kono R, Okanobu H, Ohtsuki H, Demer JL. Absence of relationship between oblique muscle size and Bielschowsky head tilt phenomenon in clinically diagnosed superior oblique palsy Invest Ophthalmol Vis Sci 50 (2), 2009, 175-179. (査読有)
7. 河野玲華、岡信宏隆、大月洋、古瀬尚. 正常者における直筋プリーのMR I画像解析. 臨床眼科 63(9), 2009, 1537-1541. (査読有)
8. 大月洋. Bielschowsky頭部傾斜試験 覚書 1. Bielschowsky頭部傾斜試験誕生の歴史. 日本視能訓練士協会 38, 2009, 29-34. (査読有)
9. 大月洋. Bielschowsky頭部傾斜試験 覚書 2. 静的反対回旋との関係 日本視能訓練士協会誌 38, 2009, 35-40. (査読有)
10. 大月洋. Bielschowsky頭部傾斜試験 覚書 3. 上斜筋の最大断面積サイズとの関係. 日本視能訓練士協会誌 38, 2009, 41-46. (査読有)
11. Kono R, Okanobu H, Ohtsuki H, Demer JL. Displacement of the rectus muscle pulleys simulating superior oblique palsy. Jpn J Ophthalmol 52 (1), 2008, 36-43. (査読有)
12. Imai S, Matsuo T, Itoshima E, Ohtsuki H. Clinical features, Arix and PHOX2B nucleotide changes in three families with congenital superior oblique palsy. Acta Medica Okayama 62(1), 2008, 45-53. (査読有)

13. Kono R, Okanobu H, Ohtsuki H, Demer JL. Displacement of the rectus muscle pulleys simulating superior oblique palsy. Jpn J Ophthalmol 52 (1), 2008, 36-43. (査読有)

[学会発表] (計 22 件)

1. 宮田学、長谷部聡、志羅美穂、大月洋. SynoptometerによるListing平面の解析. 第63回日本臨床眼科学会、2009年10月9日～12日、福岡市
2. 大月洋. 上斜筋麻痺. 第106四国眼科学会教育講演、2009年7月26日、高松市
3. 大月洋. 上斜筋麻痺とBielschowsky頭部傾斜試験. 第178回宮城県眼科集談会 特別講演、2009年9月12日、仙台市
4. 宮田学、長谷部聡、志羅美穂、大月洋. SynoptometerによるListing平面の傾きの計測. 第55回岡山大学眼科学教室学術講演会、2009年5月24日、岡山市
5. 岡信宏隆、河野玲華、大月洋. SLO画像による回旋変化と直筋プリー変化との関係. 第55回岡山大学眼科学教室学術講演会、2009年5月24日、岡山市
6. 岡信宏隆、河野玲華、大月洋. 日本人正常者の直筋プリーMRI画像解析と手術による直筋プリーへの影響を探る. 第113回日本眼科学会総会、2009年4月19日～19日、東京
7. 大月洋. 斜筋麻痺この摩訶不思議な疾患. 第49回日本視能矯正学会 特別講演、2008年11月15, 16日、岡山市
8. 宮田学、長谷部聡、大月洋. Synoptophoreを利用してListing平面を測定する. 第62回日本臨床眼科学会、2008年10月23日～26日、東京
9. 河野玲華. プリーの位置異常. 第64回日本弱視斜視学会、2008年7月2日、東京
10. 岡信宏隆、河野玲華、大月洋. 慢性進行性外眼筋麻痺のMRI所見. 第54回岡山大学眼科学教室学術講演会、2008年5月25日、岡

山市

11. 今井小百合、松尾俊彦、長谷部聡、大月洋. 先天上斜筋麻痺における筋腹萎縮とARIX, PHOX2B遺伝子の塩基変化. 第54回岡山大学眼科学教室学術講演会、2008年5月25日、岡山市
12. 今井小百合、松尾俊彦、長谷部聡、大月洋. 先天上斜筋麻痺における筋腹萎縮とARIX, PHOX2B遺伝子の塩基変化. 第112回日本眼科学会総会、2008年4月17日～20日、横浜市
13. 濱崎一郎、長谷部聡、大月洋. 静的眼球反対回旋: 下斜筋減弱術後の評価. 第112回日本眼科学会総会、2008年4月17日～20日、横浜市
14. 濱崎一郎、長谷部聡、大月洋. 静的眼球反対回旋とBielschowsky頭部傾斜試験. 第45回日本神経眼科学会 2007年11月30日～12月2日、大阪市
15. 岡信宏隆、河野玲華、大月洋、三宅講二、衣笠和孜. Duane症候群を対象に行った眼窩MRIの画像解析. 第45回日本神経眼科学会 2007年11月30日～12月2日、大阪市
16. 河野玲華、岡信宏隆、大月洋、三宅講二、衣笠和孜. 上斜筋の形態と頭部傾斜試験. 第61回日本臨床眼科学会、2007年10月11～14日、京都市
17. 今井小百合、松尾俊彦、長谷部聡、大月洋. 先天上斜筋麻痺の親子症例の臨床所見と関連遺伝子. 第53回岡山大学眼科学教室学術講演会、2007年6月24日、岡山市
18. 岡信宏隆、河野玲華、末丸純子、藤原祐丈、古瀬尚、長谷部聡、大月洋. Duane症候群の特徴的MRI所見. 第53回岡山大学眼科学教室学術講演会、2007年6月24日、岡山市

19. 濱崎一郎、長谷部聡、大月洋．代償不全上斜筋麻痺と後天性上斜筋麻痺の静的眼球反対回旋の比較．第 53 回岡山大学眼科学教室学術講演会、2007 年 6 月 24 日、岡山市
20. 濱崎一郎、長谷部聡、大月洋．代償不全上斜筋麻痺と後天性上斜筋麻痺の静的眼球反対回旋の比較．第 111 回日本眼科学会総会、2007 年 4 月 19～22 日、大阪市
21. 河野玲華、岡信宏隆、大月洋、三宅講二、衣笠和哉．外傷性滑車神経麻痺の眼窩プリーに対する影響を探る．第 111 回日本眼科学会総会、2007 年 4 月 19～22 日、大阪市
22. 宮田学、長谷部聡、大月洋、佐藤雅之．先天上斜筋麻痺とスラント感覚．第 111 回日本眼科学会総会、2007 年 4 月 19～22 日、大阪市

〔図書〕（計 1 件）

1. 大月洋，文光堂，東京，上斜筋麻痺，眼科プラクティス 29 これでいいのだ斜視診療，2009，98-107

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大月 洋 (OHTSUKI HIROSHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：70093672

(2) 研究分担者

河野 玲華 (KONO REIKA)
岡山大学・岡山大学病院・医員
研究者番号：40301296

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

今井小百合 (SAYURI IMAI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・大学院生