

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592601

研究課題名(和文) フーリエドメインOCTを用いた黄斑ジストロフィー早期診断法の確立

研究課題名(英文) Early detection of macular dystrophies by Fourier-domain OCT

研究代表者

角田 和繁 (Tsunoda, Kazushige)

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)・視覚研究部・部長

研究者番号：30255525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：OCTを用いた解析により、RP1L1遺伝子変異の見られたオカルト黄斑ジストロフィーでは特徴的な黄斑部の網膜外層構造異常が観察された。すなわち、黄斑部に限局した錐体視細胞外節先端部ライン(COSTライン)の消失、視細胞内節ellipsoidラインの不明瞭化、分断、消失などであり、この所見は自覚症状のない患者でも観察された。

一方、遺伝子変異を持たないオカルト黄斑ジストロフィーには、上記と全く異なるOCT所見を示す症例も多い。電気生理学的に診断されるオカルト黄斑ジストロフィーには、病因を異にする複数の疾患が関与しており、疾患定義について新たな検討が必要であることが示された。

研究成果の概要(英文)：The OCT could demonstrate characteristic photoreceptor abnormalities in patients with the Occult macular dystrophy (OMD) with RP1L1 mutation; disappearance of cone outer segment tip (COST) line, and blurring or disruption of photoreceptor inner segment ellipsoid (ISE). These findings could be also observed in patients without subjective visual disturbance.

In most of the patients without the RP1L1 mutation, the OCT features were different from the above findings. Patients with OMD, who were electrophysiologically diagnosed, may harbor various etiologies other than the RP1L1 gene mutation and new diagnostic criteria should be established.

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：黄斑ジストロフィー OCT

### 1. 研究開始当初の背景

オカルト黄斑ジストロフィーや一部の錐体ジストロフィーなどでは検眼鏡的所見が正常なため、ISCEV プロトコルによる網膜電図(ERG)や局所 ERG が実施可能な施設でなければ診断に至ることができない。このため、これらの患者のなかには正しい診断をされないまま不要な MRI 検査、ステロイド治療、白内障手術等を受ける者が数多く存在している。

一方、フーリエドメイン OCT の実用化により、これまで網膜に異常が見られないと考えられていた疾患においても視細胞の構造異常が検出できるようになっており、電気生理学的検査の補助的診断法として脚光を浴びている。我々も、検眼鏡的所見が正常なオカルト黄斑ジストロフィーや、AZOOR において、視細胞構造のうち、COST (錐体視細胞外節先端部) ラインと呼ばれる部位にごく初期に異常が検出できることを見出している。これは従来から指摘されていた ISe (視細胞内節 ellipsoid) ラインの異常よりも、より視機能に強く関連した鋭敏な指標である。

我々は RP1L1 遺伝子に変異のあるオカルト黄斑ジストロフィーは、OCT において非常に特異的な視細胞構造異常を呈しており、他の黄斑ジストロフィーや黄斑変性症と明確に区別されることを示している。このことは、OCT 所見が初期のスクリーニングとして十分に役立つ可能性を示している。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、フーリエドメイン OCT を用いて、これまで電気生理学的検査が診断に不可欠であった黄斑ジストロフィーを、簡便にスクリーニングする方法を確立することである。本研究においては、電気生理学的検査を専門としない一般眼科医にもこれらの黄斑部疾患の初期診断が可能となるべく、フーリエドメイン OCT の測定プロトコル、判定法の明瞭化を目指す。

### 3. 研究の方法

検眼鏡的所見の正常な錐体機能不全(錐体杆体ジストロフィー、杆体一色覚等)、オカルト黄斑ジストロフィー、あるいは検眼鏡的所見の乏しい初期の黄斑ジストロフィーなどの疾患において、視力・視野等の自覚症状、蛍光眼底造影を含む眼底所見、電気生理学的所見あるいは遺伝子診断を組み合わせることで黄斑ジストロフィーの診断を確定する。その上で、フーリエドメイン OCT(HD-OCT, Carl Zeiss)によって黄斑部を含む後極部の網膜構造を詳細に記録する。その所見を疾患の進行過程において経過観察し、OCT 所見がどのような変化を来していくのかを明らかにする。また、検眼鏡的所見が類似した疾患における OCT 画像の違いを詳細に検討し、鑑別診断に有用な所見を選別する。

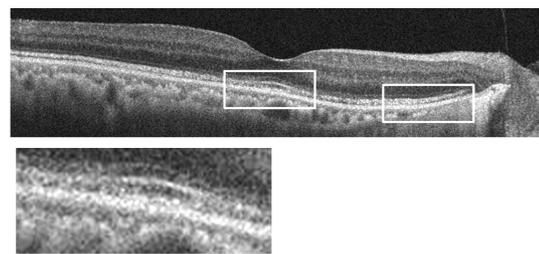
### 4. 研究成果

#### 1) オカルト黄斑ジストロフィー

新潟における大家系を除く 20 症例において DNA 解析が終了し、14 例に RP1L1 遺伝子変異が見られた。残りの 6 症例については、RP1L1 遺伝子変異がみられなかった。

RP1L1 遺伝子に変異が見られた 14 症例は、いずれも OCT 画像に過去に報告したものと同様の特徴が見られた。すなわち、黄斑部に限局した錐体視細胞外節先端部ライン(COST ライン)の消失、視細胞内節 ellipsoid ライン(ISe ライン)の不明瞭化などである。一方、変異のない 6 例中 4 例は孤発例で、2 例は劣性遺伝を示唆する家系であった。それらの OCT 画像では、全例において上記と全く異なる所見を示していた。すなわち、ISe ラインが正常であったり、経過が短いにも関わらず視細胞層が完全に消失しているなどである。オカルト黄斑ジストロフィーの発症には、これまでに報告された RP1L1 遺伝子の関与以外に、AR 遺伝子の関与や非遺伝性の病態が含まれていると考えられた。

また、家系内の調査をするなかで、自覚症状のない視力良好な家族に遺伝子変異が見つかることがある。今回見つかった 2 症例では、中心窩付近の COST ラインが不鮮明であったり、中心窩周囲の ISe ラインが不鮮明であるなど、ごく初期の視細胞構造異常を検出することができた(下図)。これらの症例はやはり局所 ERG にて振幅低下が証明されるが、OCT のみで疾患の発症をスクリーニングをすることの可能性が示された。



#### 2) 眼底変化に乏しい錐体・杆体ジストロフィー

眼底所見が比較的軽微な錐体杆体ジストロフィー 22 検体について、エクソーム解析を行ったところ、これまでも報告されている原因遺伝子である、RPGR、GUCY2D、KCNV2 などが原因として同定され、その中に複数の新規変異が含まれていた。

これらのうち、GUCY2D の 1 例、KCNV2 の 2 例、変異の見つからない 8 例では検眼鏡的所見がほぼ正常であった。OCT では、全例にお

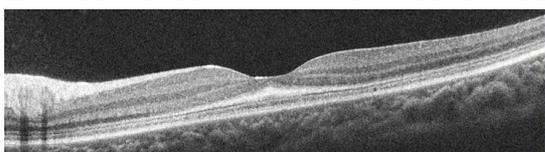
いて黄斑部における COST ラインの不明瞭化、消失が認められた。また、ISe ラインに分断、消失等は見られないものの、正常に比べて境界がやや不鮮明であった。

いずれも ERG において特徴的な所見を示す疾患であるが、OCT のみで網膜視細胞異常をスクリーニングすることは可能と思われた。

### 3) スターガルト病

スターガルト病は若年者に発症する黄斑部の感覚網膜、色素上皮の萎縮病変、その周囲に散在する多発性黄色斑(fleck)を特徴とする疾患である。OCT では、黄斑萎縮部分における RPE、感覚網膜の菲薄化、RPE からの高反射隆起物としてとらえられる Flecks が顕著であるが、ごく初期の所見について多くの報告はない。

今回、スターガルト病と診断された患者の妹(4歳)であり、自覚症状がなく、検眼鏡的な異常が明らかでない患者について OCT を記録した。黄斑部の視細胞構造は、COST、ISe とともに消失、分断等は見られないが、黄斑部の外境界膜が肥厚し、境界不鮮明となる所見が得られた(下図 A)。眼底自発蛍光ではごくわずかな顆粒状過蛍光が観察され、妹も同疾患を発症している可能性が高い(下図 B)。今回の OCT 所見は、視細胞変性が生じて自覚症状が発症する前のスターガルト病の初期診断に有効な所見と考えられた。



(図 A)



(図 B)

### 4) 網膜色素変性

これまでに、優性遺伝、劣性遺伝形式を含め、20 例の症例が登録され、このうち 6 例でエクソーム解析が終了している。現在原因遺伝子については解析を継続中である。

これらのうち 3 例においては明らかな色素性変化が見られず、検眼鏡的所見のみでの診断が困難な状態であった。ただし、OCT では全例において黄斑部をのぞく周辺部の視細胞層が不明瞭化、あるいは萎縮しており、OCT によるスクリーニングは比較的容易と思われた。

### 5) まとめ

検眼鏡的所見のみでの診断が困難なオカルト黄斑ジストロフィー、錐体ジストロフィー、スターガルト病、網膜色素変性について OCT による初期スクリーニングの可能性を検討した。

電気生理学および遺伝学的に異常と判定した症例の全例で、OCT における初期異常を検出することができ、OCT のみで網膜ジストロフィーのスクリーニングが可能であることが示された。

軽症例、初期発症例のスクリーニングのためには、視細胞構造のなかでも、特に COST、ISe ラインを詳細に観察することが必要である。そのためには、測定機種 of 最大解像度を有するラインスキャンを用いて黄斑部および後極部の画像を加算平均し、グレースケール画像で描出することが必要である。一般にスクリーニングに用いられる 3D 画像や、疑似カラー表示は上記疾患のような初期のスクリーニングには適さないことが明らかになった。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 20 件)

- 1) Yamazaki R, Tsunoda K, Fujinami K, Noda T et al. Fundus autofluorescence imaging in patient with juvenile form of galactosialidosis. *Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina*; in press. doi: 10.3928/23258160-20140425-01. 査読あり
- 2) Fujinami K, Tsunoda K, Michaelides M et al. A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Clinical and Electrophysiologic Assessment, Progression, and Genotype Correlations. *Am J Ophthalmol* 2013;

- 155(6):1075-88. doi:  
10.1016/j.ajo.2013.01.018. Epub 2013  
Mar 15. 査読あり
- 3) Fujinami K, Tsunoda K, Nakamura N, Kato Y, Noda T, Akahori M, Itabashi T, Iwata T et al. Molecular characteristics of four Japanese cases with KCNV2 retinopathy: report of novel disease-causing variants. *Mol Vis* 2013; 20(19):1580-90. 査読あり
- 4) Suzuki W, Tsunoda K, Hanazono G et al. Stimulus-induced changes of reflectivity detected by optical coherence tomography in macaque retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(9):6345-54. doi: 10.1167/iovs.13-12381. 査読あり
- 5) Fujinami K, Sergouniotis PI, Tsunoda K et al. Clinical and molecular analysis of Stargardt disease with preserved foveal structure and function. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(3):487-501. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.003. 査読あり
- 6) Fujinami K, Sergouniotis PI, Tsunoda K et al. The Clinical Effect of Homozygous ABCA4 Alleles in 18 Patients. *Ophthalmology* 2013; 120(11):2324-31. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.04.016. 査読あり
- 7) Fujinami K, Lois N, Tsunoda K et al. A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Quantitative Assessment of Fundus Autofluorescence, Progression and Genotype Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(13): 8181-90. doi: 10.1167/iovs.13-12104. 査読あり
- 8) 中村奈津子, 角田和繁, 藤波芳, 赤堀正和, 岩田岳 ほか. 10年以上の長期観察を行った杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィの4例. *日眼会誌* 2013; 117(8):629-640
- 9) 角田和繁. オカルト黄斑ジストロフィ(三宅病)のOCT所見. *臨床眼科* 2013; 68(5):624-8
- 10) Tsunoda K, Fujinami K, Akahori M, Iwata T et al.. Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RP1L1 gene. *Retina* 2012;32(6):1135-47
- 11) Watanabe K, Tsunoda K, Mizuno Y, Akiyama K, Noda T. Outer retinal morphology and visual function in patients with idiopathic epiretinal membrane. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(2):172-7
- 12) Fujinami K, Lois N, Tsunoda K et al. A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Clinical and Electrophysiologic Assessment, Progression, and Genotype Correlations. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(6):1075-88. Mar 14. pii: S0002-9394(13)00074-3. doi: 10.1016/j.ajo.2013.01.018.
- 13) Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, Usui T, Noda T. Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. *Ophthalmology* 2012 Mar;119(3):581-7
- 14) 角田和繁. functional OCTの進歩. In: 近藤峰生編. 専門医のための眼科診療クオリファイ14. 網膜機能検査 A to Z: 東京, 中山書店, 2012: p215-8
- 15) 角田和繁. OCTの「コストライン」について. *Retina Medicine*. 1, 1, 2012: p90-4
- 16) Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Miyake Y. Fundus Autofluorescence in Autosomal Dominant Occult Macular Dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(5): 579-602
- 17) Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y. 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 2011; 129(8): 1099-1101

〔学会発表〕(計 26 件)

- 1) Tanaka H, Fujinami K, Noda T, Tsunoda K et al. Natural History of Five Patients with Acute Zonal Occult Outer Retinopathy. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) symposium 2013, Chongqing, China. 2013.10.15
- 2) Fujinami K. Sergouniotis PI, Tsunoda K et al. Clinical and Molecular Analysis of Stargardt Disease with Preserved Foveal Structure and Function. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) symposium 2013, Chongqing, China. 2013.10.14
- 3) Goto S, Fujinami K, Akahori M, Iwata T, Noda T, Tsunoda K et al. Clinical and Molecular Analysis of Macular Dystrophy with Preserved Foveal Structure and Function. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) symposium 2013, Chongqing, China. 2013.10.14
- 4) Kato Y, Fujinami K, Nakamura N, Akahori M, Iwata T, Tsunoda K. Clinical and Molecular Findings in Japanese Cases with KCNV2-retinopathy: Report of Novel Variants. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting 2013, Seattle, USA. 2013.5.6
- 5) Fujinami K, Lois N, Tsunoda K et al. A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Quantitative Assessment of Fundus Autofluorescence, Progression and Genotype Correlations. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting 2013, Seattle, USA. 2013.5.5
- 6) 加藤悠, 藤波芳, 野田徹, 赤堀正和, 岩田岳, 角田和繁 ほか. 硝子体牽引にともない中心窩に局所的網膜剥離を来したオカルト黄斑ジストロフィーの 1 例. 第 61 回日本臨床視覚電気生理学会, 大阪. 2013.10.5
- 7) 中西絢美, 角田和繁, 赤堀正和, 岩田岳 ほか. オカルト黄斑ジストロフィーの補償光学眼底カメラによる解析. 第 61 回日本臨床視覚電気生理学会, 大阪. 2013.10.5
- 8) Nakamura N, Tsunoda K, Fujinami K, Akahori M, Iwata T et al. Long-term follow-up of four Japanese patients with *KCNV2*-related retinopathy. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 50th Symposium, Valencia, Spain. 2012.6.7
- 9) Tanaka H, Tsunoda K, Fujinami K, Akahori M, Iwata T et al. Variation in photoreceptor morphology in patients with occult macular dystrophy without *RP1L1* gene mutation. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 50th Symposium, Valencia, Spain. 2012.6.7
- 10) Suzuki W, Hanazono G, Tsunoda K et al. Imaging of rod and cone photoreceptor activities using functional optical coherence tomography (fOCT) in the macaque retina. ARVO annual meeting 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA. 2012.5.7
- 11) 中村奈津子, 角田和繁, 藤波芳, 赤堀正和, 岩田岳 et al. 杆体反応の増強をともなう錐体ジストロフィー-4 例の長期経過. 第 66 回日本臨床眼科学会. 名古屋. 2012.10.5
- 12) 角田和繁, 田中宏樹, 藤波芳, 赤堀正和, 岩田岳 et al. *RP1L1* 変異 (p.Ser1199Cys)

を持つオカルト黄斑ジストロフィー 4 名の臨床的特徴. 第 66 回日本臨床眼科学会. 名古屋. 2012.10.5

- 13) Tsunoda K. Symposium 「Genetics and retinal dystrophy」 「RP1L1 gene mutations in Occult Macular Dystrophy (Miyake's Disease)」. The 2nd JSCCV-KSCEV Joint Meeting, Seoul, Seoul, South Korea, 2011.11.19
- 14) Tsunoda K, Suzuki W, Hanazono G, Tanifuji M. Invited Lecture 「Photoreceptor Activities Detected by Functional Optical Coherence Tomography (fOCT) in the Macaque Retina」. The First Asia and Pacific Rim Symposium on Optical Coherence Tomography, Taipei, Taiwan, 2011.11.12
- 15) Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Tsuji S, Usui T, Nakamura M, Ohde H, Itabashi T, Iwata T. Dominant Mutations In RP1L1 Are Responsible For Occult Macular Dystrophy. ARVO annual meeting 2011, Fort Lauderdale, Florida, 2011.5.5
- 16) Tsunoda K, Hatase T, Usui T, Fujinami K, Miyake Y. Optical Coherent Tomography (OCT) Findings In Occult Macular Dystrophy (OMD) With RP1L1 Mutation. ARVO annual meeting 2011. Fort Lauderdale, Florida, 2011.5.2
- 17) 渡辺健, 角田和繁, 秋山邦彦, 臼井知聡, 野田徹. 中心窩網膜牽引において光干渉断層計(OCT)で観察される視細胞層の円形高輝度領域. 第 65 回日本臨床眼科学会. 東京. 2011.10.9
- 18) 中村奈津子, 角田和繁, 田中宏樹, 福島梨紗, 窪野裕久, 藤波芳, 篠田啓, 富田香, 三宅養三. 杆体反応の増強をともなう錐体ジストロフィー姉弟例の OCT 所見. 第 65 回日本臨床眼科学会, 東京, 2011.10.7
- 19) 角田和繁. シンポジウム「OCT は既存の検査機器を超えたか?」「OCT vs 網膜電図

(OCT による黄斑ジストロフィーの診断)」. 第 47 回日本眼科学学会総会, 東京, 2011.9.4

- 20) 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, 大出尚郎, 板橋剛, 岡本はる, 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. 第 115 回日本眼科学会総会. 東京, 2011.5.13

〔図書〕(計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

角田 和繁 (Tsunoda, Kazushige)  
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・視覚研究部・部長  
研究者番号 : 30255525