

機関番号：14301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791679

研究課題名 (和文) 補償光学適用走査レーザー検眼鏡による網膜色素変性の病態解析

研究課題名 (英文) Pathology of retinitis pigmentosa detected by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy

研究代表者

大音 壮太郎 (OOTO SOTARO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10511850

研究成果の概要 (和文)：AO-SLO を用いて網膜色素変性に対して細胞レベルでの詳細な病態解析を行った。正常眼で認められる視細胞モザイク構造が網膜色素変性においては著明な異常を来しており、視細胞密度も優位に低下していた。また視細胞密度と視機能 (視力・網膜感度) には優位な相関が認められた。これらのデータより、網膜色素変性の長期予後を診断するプログラムを確立するとともに、AO-SLO は網膜変性治療の評価基準となり得ることを示した。

研究成果の概要 (英文)：We investigated the pathology of retinitis pigmentosa by high-resolution photoreceptor images using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Abnormal patterns of cone mosaic were observed in retinitis pigmentosa though regular cone mosaic was seen in all normal eyes. Cone density was significantly decreased in retinitis pigmentosa, compared with normal eyes. Cone density correlated with visual function (visual acuity and retinal sensitivity). From these data we developed a program for evaluating visual prognosis, and showed that AO-SLO is useful for evaluating the treatment effect in patients with retinitis pigmentosa.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：臨床研究

1. 研究開始当初の背景

(1) 網膜色素変性は進行性に夜盲・視力障害・視野狭窄をきたす遺伝性神経変性疾患である。現在本邦では失明原因の第3位の疾患であり、治療研究は多方面から進行中であるが、治療に対する評価基準は確立されていない。

(2) 研究代表者は現在、補償光学適用走査型レーザー検眼鏡(AO-SLO)の研究開発に取り

組んでいる。この開発されたAO-SLOのプロトタイプでは、個人ごとに異なる眼球光学系全体の収差を補正する補償光学システムが加わり、面分解能が $3\mu\text{m}$ となって、生体眼で非侵襲的に視細胞を観察することが可能となった。

2. 研究の目的

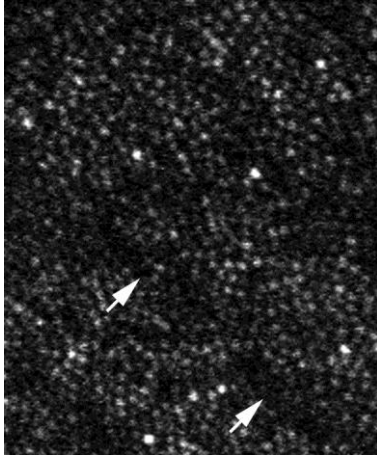
AO-SLO を用いて網膜色素変性に対して細

胞レベルでの詳細な病態解析を行い、長期予後を診断するプログラムや治療の評価基準を確立することにある。

3. 研究の方法

(1) AO-SLO を用いて正常眼および網膜色素変性患者眼の視細胞の形態解析を行い、光干渉断層計・眼底視野計・網膜電図により得られる所見との相関を検討する。

(2) 形態的・機能的所見を総合して長期視力予後および治療効果を定量的に評価するプログラムの開発を行う。



4. 研究成果

(1) 健常眼における AO-SLO の撮影

健常眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態に関するデータベースを構築した。健常眼においては全例視細胞モザイクを認め、中心窩から 0.2, 0.5, 1.0mm の位置における平均視細胞密度は、それぞれ 67900, 33320, 14450cones/mm²であった (図 1, Ooto et al. Ophthalmology 2010)。また再度同一被験者で AO-SLO の撮影を行い、健常眼における同一部位での変化量に関するデータを蓄積した。正常眼において、視細胞密度の変化は見られないが、視細胞反射強度に経時変化が認められることが判明し、視細胞代謝サイクルと関連していると考えられた。

図 1 正常眼における視細胞モザイク構造 (矢印は毛細血管を示す)

(2) 網膜色素変性患者眼における AO-SLO の撮影

網膜色素変性患者眼における黄斑部視細胞の細胞密度、細胞形態に関するデータを蓄積した。計 52 名の撮影を行ったところ、正常眼では認められなかった斑状の dark region (直径 10 μ m~数百 μ m) を多数認め、視細胞消失所見と考えられた。また中心窩から 0.2, 0.5, 1.0mm の位置における平均視細胞密度は、それぞれ 31290, 18760, 9980cones/mm²であり、健常眼に比べ優位に低下していた。

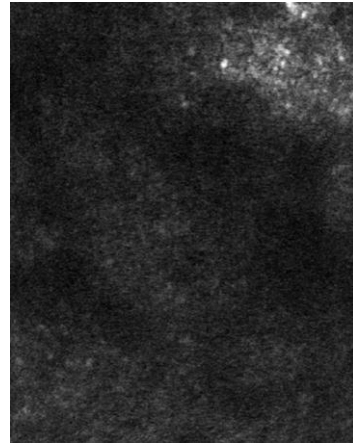
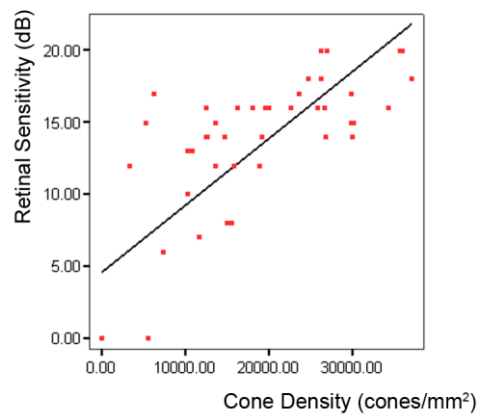


図 2 網膜色素変性における視細胞像 dark region を認め、視細胞密度は低下して



いる

(3) 視細胞の形態と機能の相関に関する検討 一般的眼科検査 (視力、眼圧、視野、細隙灯、眼底) のほか眼底写真・SD-OCT・眼底視野計 (MP-1)・網膜電図検査を施行した。AO-SLO で得られた網膜色素変性患者眼における黄斑部視細胞の細胞密度は SD-OCT により得られた黄斑部網膜の 3 次元立体構造 (全網膜厚・外顆粒層厚・視細胞外節厚) と全て優位な相関を認めた。また視力および眼底視野計 (MP-1) により得られる眼底像に重ね合わせた網膜感度マップと視細胞密度にも優位な相関が得られた。

図 3 視細胞密度と網膜感度の関係

(4) AO-SLO による網膜色素変性診断プログラムの開発

AO-SLO から得られた正常眼および網膜色素変性の病理眼データから、網膜色素変性の長期予後を判断する診断プログラムや、治療の効果判定プログラムを作成した。視細胞障害の程度は、健常眼における視細胞密度の平均値からの異常な偏位の程度として、または異常細胞の占める割合の程度として解析した。この視細胞解析ソフトを確立し、視細胞障害

の経時変化を求めることにより網膜色素変性の長期予後を評価し、治療前後に撮影・解析することにより治療の効果判定を評価することができる。

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)

Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ojima Y, Yamada Y, Mukai H, Oshima S, Inoue T, Yoshimura N. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2010;117:1800-1809.

Ooto S, Hangai M, Takayama K, Sakamoto A, Tsujikawa A, Oshima S, Inoue T, Yoshimura N. High-resolution imaging of the photoreceptor layer in epiretinal membrane using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2011;118:873-881.

Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Photoreceptor Restoration in Unilateral Acute Idiopathic Maculopathy on Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol* IN PRESS.

Ooto S, Hangai M, Takayama K, Arakawa N, Tsujikawa A, Koizumi H, Oshima S, Yoshimura N. High-Resolution Photoreceptor Imaging in Idiopathic Macular Telangiectasia Type 2 Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* IN PRESS.

大音壮太郎, 板谷正紀, 高山弘平, 坂本篤, 大島進, 井上卓, 吉村長久: AO-SLOによる黄斑上膜症例の視細胞構造. 日本眼科学会雑誌 第48回日本網膜硝子体学会総会 学会トピックス 114: 381-382, 2010.

高山弘平, 大音壮太郎, 板谷正紀, 羽根渕昌明, 大島進, 吉村長久: 補償光学適用走査型レーザー検眼鏡による正常眼の網膜神経線維束構造. 日本眼科学会雑誌 第46回日本眼科学学会総会 学会トピックス 114:1043, 2010.

[学会発表] (計13件)

American Academy of Ophthalmology (AAO),

San Francisco, USA, 2009.10.24-27.

Ooto S, Hangai M, Tsujikawa A, Otani A, Oshima S, Inoue T, Yoshimura N: High-Resolution Imaging of the Photoreceptor Layer in the Epiretinal Membrane Using an Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope.

第45回日本眼科学学会総会, 東京, 2009.6.26-28.

大音壮太郎, 板谷正紀, 坂本篤, 山田善彦, 大島進, 井上卓, 吉村長久: 補償光学を適用した走査型レーザー検眼鏡を用いた中心性漿液性網脈絡膜症の視細胞構造.

山田善彦, 迎秀雄, 羽根渕昌明, 大島進, 大音壮太郎, 板谷正紀, 吉村長久: 補償光学付き走査型イメージング装置による生体眼底撮影.

第113回京都眼科学会, 京都, 2009.9.6.

大音壮太郎, 板谷正紀, 坂本篤, 尾島優美子, 田村寛, 山城健児, 大谷篤史, 辻川明孝, 吉村長久: 補償光学を適用した走査型レーザー検眼鏡による中心性漿液性網脈絡膜症の視細胞像.

第63回日本臨床眼科学会総会, 博多, 2009.10.9-12.

大音壮太郎, 板谷正紀, 尾島優美子, 田村寛, 山城健児, 大谷篤史, 辻川明孝, 吉村長久: 補償光学適用走査型レーザー検眼鏡による中心性漿液性網脈絡膜症の視細胞構造.

第48回日本網膜硝子体学会総会, 名古屋, 2009.12.4-6.

大音壮太郎, 板谷正紀, 高山弘平, 坂本篤, 大島進, 井上卓, 吉村長久: 補償光学適用走査型レーザー検眼鏡による黄斑上膜症例の視細胞構造.

ARVO/ISIE Imaging Conference, Fort Lauderdale, USA, 2010.5.1

Ooto S, Hangai M, Takayama K, Sakamoto A, Tsujikawa A, Oshima S, Inoue T, Yoshimura N: High-resolution imaging of the photoreceptor layer in epiretinal membrane using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.

American Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, 2010.10.16-19

Ooto S, Hangai M, Takayama K, Tsujikawa A, Oshima S, Yoshimura N: High-resolution imaging of type2 idiopathic macular telangiectasia using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.

第 27 回日本眼循環学会，神戸，2010.

7.30-31

大音壯太郎：シンポジウム 「眼底画像診断のこれから」 A0-SLO による視細胞イメージング.

第 64 回日本臨床眼科学会，神戸，

2010. 11. 11-14

大音壯太郎：専門別研究会（黄斑研究会）

シンポジウム 「最先端の画像診断」

Adaptive Optics SLO.

第 49 回日本網膜硝子体学会総会，大阪，

2010. 11. 26-28

大音壯太郎：シンポジウム 「黄斑部毛細血管拡張症の病態と治療」 A0-SLO による視細胞構造異常所見.

第 115 回日本眼科学会総会，2011. 5. 12-15

大音壯太郎：教育セミナー 「眼底画像診断の進歩」 補償光学

大音壯太郎，荒川奈央子，板谷正紀，高山弘平，田村寛，山城健児，大谷篤史，辻川明孝，大島進，吉村長久. 網膜下液消失後の中心性漿液性脈絡網膜症の A0-SLO による検討.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大音 壯太郎 (OTO SOTARO)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：10511850

(2) 連携研究者

板谷 正紀 (HANGAI MASANORI)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：70283687