

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科学領域 眼科学教育研究分野 氏名 安達 功武
<p>(論文題目)</p> <p>Optical coherence tomography of retinal degeneration in Royal College of Surgeons rats and its correlation with morphology and electroretinography (RCS ラット網膜変性における光干渉断層計所見と組織所見及び網膜電図との関係)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】網膜色素変性 (retinitis pigmentosa ; 以下 RP) は最も頻度の多い遺伝性網膜変性疾患であり、社会的失明の原因として重要である。発症率は 4000～5000 人に 1 人と報告されており、これまで 60 以上の原因遺伝子が発見されている。その中でも <i>Mertk</i> 遺伝子変異は変異が判明した日本人 RP の 2.5% を占める。<i>Mertk</i> 遺伝子は網膜色素上皮による視細胞外節の貪食の制御にかかわる遺伝子で、<i>Mertk</i> 遺伝子変異 RP 患者を対象とした遺伝子治療が臨床試験として開始されたことでも近年注目を集めている。そして、もともとこの遺伝子変異は常染色体劣性網膜色素変性モデルとして知られている Royal College Surgeons (以下 RCS) ラットにおいて発見されたものである。それ故に RCS ラットはヒト RP の動物モデルと見做しうると考えられる。また近年、眼科臨床では光干渉断層計 (optical coherence tomography ; 以下 OCT) が導入され、網膜の組織形態評価が非侵襲的に行われている。</p> <p>【目的】RCS ラット網膜変性の進行過程を OCT により観察し、組織像 hematoxylin and eosin (; 以下 HE) 染色、電子顕微鏡像および網膜電図 (electroretinography ; 以下 ERG) 所見と比較して、変性進行過程の OCT 所見がどのような病理所見や機能障害を反映するのかを明らかにすることを目的とした。</p> <p>【対象と方法】RCS ラット変異型を対象に、生後 17 日から 111 日まで経時的に OCT を記録し、OCT 所見と全視野 ERG (ともに Phoenix 社製) および組織像、早期の電子顕微鏡所見とを比較検討した。OCT 所見は定性的な観察とともに網膜各層の厚さを計測した (InSight® 使用)。対照として野生型の自然経過も生後 18 日から 67 日まで同様の方法で観察した。OCT は視神経乳頭より 1 乳頭径上方で撮影し、組織も同部位での切片を作成した。ERG は国際臨床視覚電気生理学会のガイドラインに従って施行した。</p> <p>【結果】各日齢で、野生型 5 眼、変異型 5 眼について解析を行った。RCS ラット変異型 OCT では、生後 17 日に inner segment (以下 IS) ellipsoid zone に加えて、電顕で見られる細胞外層状物質 (extracellular lamellar material) の蓄積は視細胞外節層先端部の band (apical hyperreflective band と命名した) として観察された。生後 21 日以降には、層状物質の視細胞外節基底方向への沈着増加に伴い、視細胞層全体がびまん性に高輝度となり、生後 26 日以降、外顆粒層は菲薄化が進行した。apical hyperreflective band は、IS ellipsoid zone とともに生後 20 日から 30 日にかけて消失した。OCT における視細胞外節層のこのような変化は、ERG a 波の振幅低下と関連性を認めた。また網膜各層厚の定量的解析では変異型において外顆粒層の有意な菲薄化、視細胞層、網膜内層の有意な肥厚がみられた。網膜色素上皮・脈絡膜層では変化はみられなかった。OCT、ERG とも野生型では全経過中ほとんど変化はみられなかった。</p> <p>【考察】変異型 RCS ラットにおいて、生後 17 日に視細胞内節と外節に 2 つの高輝度な</p>	

線状帯を認めた。内節のものは野生型と同様の IS ellipsoid zone であることは明らかであった。しかし、外節先端部の線状領域は野生型で見られる interdigitation zone に類似していたが、組織像、電子顕微鏡像から、interdigitation zone とは異なるものであり、extracellular lamellar material の蓄積に由来する所見 (apical hyperreflective band) である、という結論に至った。この 2 つの線状領域が変性初期に不鮮明となりその後視細胞層全体が高輝度となる所見は、外顆粒層の菲薄化に先行して起こる。ERG a 波も同時期に低下が始まることより、視細胞機能不全の最初の兆候である可能性もあり、これは OCT が形態だけでなく一部機能的な面も評価できる可能性を示唆している。

【結論】 RCS ラット網膜変性の初期および進行期での OCT 所見を明らかにした。OCT 所見は RCS ラットでの組織所見での視細胞変性過程と一致し、また ERG 所見とも部分的に相関していた。OCT は RP 動物モデルでの視細胞変性の非侵襲的な評価法として有用であった。RCS ラット網膜変性の OCT 所見での経過は今後薬物などによる視細胞保護治療の開発に当たって標準的な指標となりうるとともに、将来ヒト *Mertk* 変異 RP の臨床所見の解析と評価に有用となると考えられた。