

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 眼科学分野	氏名	田名部 玲子
(論文題目)			
<p>The Findings of Optical Coherence Tomography of Retinal Degeneration in Relation to the Morphological and Electroretinographic Features in RPE65^{-/-} Mice</p> <p>(RPE65 ノックアウトマウスの網膜変性における形態学的および網膜電図検査に関連した OCT 所見の特徴)</p>			
(内容の要旨)			
<p>【目的】</p> <p>RPE65 は光感受性物質である 11-シス-レチナールの再生に関与する酵素で、網膜色素上皮に特異的に存在して、光刺激で不活性化した全トランス-レチニルエステルを 11-シス-レチノールに異性化する働きをしている。これは視サイクルの一部の働きである。RPE65 をコードする遺伝子の突然変異はレーバー先天盲 (LCA) や網膜色素変性 (RP) を引き起こす。光干渉断層撮影 (OCT) は RP を含む様々な網膜疾患を非侵襲的に評価するために多くの患者の診察に利用されている。本研究は、LCA および RP の動物モデルである RPE65 ノックアウトマウスの OCT 所見を、組織所見および電子顕微鏡所見、ならびに網膜電図検査 (ERG) に基づく形態的特徴に関連して特徴付けるために行った。</p> <p>【材料および方法】</p> <p>RPE65 ノックアウトマウスを網膜変性モデルとして用いた。対照の野生型モデルとして C57BL/6J マウスを用いた。生後 22 日目 (P22) から 170 日目 (P170) までの RPE65 ノックアウトマウスで OCT・眼底写真撮影を実施し、その画像から網膜変性の経時的変化を定性的および定量的に分析した。定性的観察として、両群の網膜外層所見を比較するとともに、OCT での異常所見を組織学的所見および電子顕微鏡所見と比較した。定量的観察として、OCT 所見を神経網膜の内層、外層、桿体層および錐体層 (光受容体層)、ならびに網膜色素上皮層と脈絡膜層を組み合わせた厚さに分け、各層厚の経時変化を計測し統計学的に解析した。視細胞の機能としては ERG の a および b 波の振幅を観察することでを行い、OCT に基づく形態変化と ERG に基づく機能的変化についても観察・分析した。C57BL/6J マウスでも日齢を合わせて同様の観察・分析を行い、比較した。</p> <p>【結果】</p> <p>RPE65 ノックアウトマウスでは、光受容体層は、P22 の観察時点で OCT 上の視細胞内節外節接合部領域付近にびまん性の高反射領域としてみられたが、日齢を合わせた C57BL/6J マウスでは同領域の層構造は明らかに識別された。RPE65 ノックアウトマウスの外顆粒層の厚さは、C57BL/6J マウスと比較してゆっくりと漸進的に減少した。RPE65 ノックアウトマウスの桿体層および錐体層の厚さは C57BL/6J マウスと比較して初期から有意に減少していたが、この変化は観察可能だった P170 までは進行しなかった。</p> <p>組織学的検査では、RPE65 ノックアウトマウスでは光受容体の内側および外側セグメントの規則的な配置が徐々に失われていることが明らかになった。電子顕微鏡検査では、</p>			

大部分の桿体外節が P21 から P35 まで形態的に変性がみられ、P49 以降は形態的には保たれているようだったが、様々なサイズを有していた。

ERG が測定可能だった初期における P35 の時点で、ERG 上の a 波および b 波の両方の振幅は、C57BL / 6J マウスの振幅と比較して著しく悪化していた。眼底所見として、変性と思われる未着色の脱色素斑点は、P72 以降の RPE65 ノックアウトマウスの眼底全体に現れ、OCT では網膜色素上皮下の高反射沈着物として検出された。

【考察】

RPE65 ノックアウトマウスの桿体層および錐体層における病理学的変化は、OCT 上ではびまん性高反射変化として同定された。桿体外節は、出生後早期から変性を示していたが、P49 以降は形態学的に保存されているものの、桿体外節の大きさは様々であった。この桿体の初期の変性と後期の構造的保存という変化は、OCT 上では定性的に区別することができなかった。ERG の振幅については初期から著しく乱されていた。これらの構造上および機能上の欠陥は、光受容体への 11-シス-レチノールの不完全な供給に由来し得るものと思われた。