

第 110 回 日本眼科学会総会 特別講演 II

視覚情報処理の生理と病態

北原 健二

東京慈恵会医科大学眼科学教室

共同研究者

河合 一重, 谷内 修, 常岡 寛, 神立 敦, 敷島 敬悟, 郡司 久人, 小山 信介
 戸田 和重, 西尾 佳晃, 大山かおり, 高橋現一郎, 高橋 寧子, 久保 朗子, 中野 匡
 吉田 正樹, 仲泊 聡, 大原こずえ, 渡辺 朗, 神前 賢一, 酒井 勉, 林 孝彰
 青木 容子, 大野 建治, 林 敏信, 三戸岡克哉, 柴 琢也, 高田雄一郎, 久米川浩一
 飯田 和之, 神前 あい, 菊池 信介, 徳田 晶子, 葉山 章子, 原 崇章, 加畑 好章
 滝沢 寛重, 増田洋一郎, 浅川 晋宏, 鳥巢 貴子, 中村 曜祐, 保坂 大輔, 伊藤 正臣
 高濱 倫子, 田島 寛, 丹治 麻子, 並木 美夏, 水野かおり, 久保 寛之, 後藤 聡
 高階 博嗣, 野呂 隆彦, 小笠原幹英, 小川智一郎, 加藤 秀紀, 北川 貴明, 竹内 智一
 田中 聡, 藤田 剛史, 大熊 康弘, 岡野喜一郎, 月花 環, 神野 英生, 堀口 浩史
 秋山 悟一, 小川 俊平, 北川 裕, 関口恵理香, 山口かほる

(東京慈恵会医科大学眼科学教室)

古田 歩(前田眼科)

宮内 哲, 三崎 将也, 寒 重之, 阿部 高志(情報通信研究機構未来 ICT センター)

栗木 一郎(東北大学工学部), 井田 正博(都立荏原病院診療放射線科)

野田 徹(独立行政法人国立病院機構東京医療センター)

Motulsky AG, Deeb SS (University of Washington)

Wandell BA (Stanford University), Sieving P (National Eye Institute)

Nguyen TH, Stievenart JL, Istoc A, Bellinger L, Iba-Zizen MT, Cabanis EA

(CHNO des Quinze-Vingts, Pierre & Marie Curie University)

要 約

1. 水晶体と視覚

眼内レンズ(IOL)挿入術後の色覚の変化について、紫外線吸収 IOL および着色 IOL 挿入後における The Farnsworth Dichotomous Test-Panel D-15 (panel D-15) の 16 色の色度の変化をシミュレーションにより CIE 1931 色度図上に示した。その結果、紫外線吸収 IOL 眼の色度は、色相環の形状を保ちながら原点方向に移動することが示され、術後の青視症などの色覚変化を説明することが可能であった。一方、着色 IOL 眼では色度の変化が少なく、色覚の点ではその有用性が示唆された。

IOL 挿入術後の眼帯除去後の色覚変化について、術前後の白色点を測定することにより検討した。その結果、眼帯除去後の早期には白色点は著しく黄領域に移動し、その後、術前の白色点近傍に向かって回復する傾向

が示された。この回復過程は日常生活でみられる色の恒常性より長いタイムコースであり、日常視での色恒常性とは異なったメカニズムによるものと推察した。

2. 遺伝子と視覚

2 色型色覚と診断された先天赤緑色覚異常 88 例中、第 1 異常と第 2 異常との分類が不能であった 1 症例の色覚特性、単色背景下の分光感度、L・M 遺伝子配列について検討した。遺伝子解析の結果、2 色型色覚を裏付けるように L・M 遺伝子配列で単一遺伝子が検出され、L 遺伝子プロモータを含みエクソン 1 から 5 の前半部までは L 遺伝子に由来し、エクソン 5 の後半部とエクソン 6 は M 遺伝子に由来する配列を示した。この単一遺伝子からコードされるアミノ酸配列は、これまでに報告のない特異な配列であり、視物質の特性を決定しているコドン 277 は Tyr (L 遺伝子)、コドン 285 は Ala (M 遺伝子)

別刷請求先：105-8471 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学眼科学教室 北原 健二

(平成 18 年 11 月 8 日受付, 平成 18 年 12 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Kenji Kitahara, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

(Received November 8, 2006 and accepted in revised form December 7, 2006)

であった。

杆体 1 型色覚と診断された 13 家系 14 症例について、*CNGA3* 遺伝子解析を行った。その結果、症例 8(#0185)で複合ヘテロ接合変異(p.R 436 W, p.L 633 P)が検出され、日本人症例でも *CNGB3* 遺伝子だけでなく *CNGA3* 遺伝子も原因になっていることを明らかにした。p.L 633 P は、これまでに報告のない新規変異であった。

Enhanced S-cone syndrome (ESCS) と診断された 2 家系 2 症例に対し、*NR2E3* 遺伝子解析を行った。進行性の黄斑分離症がみられた重症例で新規ホモ接合変異(p.Q 350 X)が、黄斑症を認めなかった軽症例で新規複合ヘテロ接合変異(p.R 104 Q, p.R 334 G)が検出された。*NR2E3* 遺伝子は、人種を超えて ESCS の原因であることが示された。

小口病と診断された 5 家系 6 症例について、*SAG* 遺伝子と *GRK1* 遺伝子解析を行った。4 家系 4 症例で、*SAG* 遺伝子に 1 塩基欠失変異(1147delA, c.924delA, p.N 309 fxX 320)をホモ接合で認めた。他の 2 症例(同一家系の兄妹)では、*SAG* 遺伝子に変異を認めなかったが、*GRK1* 遺伝子に新規ミスセンス変異(c.1172 C>A, p.P 391 H)をホモ接合で認めた。小口病における *GRK1* 遺伝子変異については、米国人症例とパキスタン人症例では報告されているが、日本人の症例にも存在することを明らかにした。

3. 脳画像と視覚

視覚中枢における情報処理に関して、網膜部位と視覚皮質との対応関係(網膜部位再現)検索用の検査刺激について検討した。偏心度情報をエンコードするリング刺激と角度(極角)情報をエンコードする扇形刺激を同時に提示し、これまで複数の実験で決定していた対応関係を 1

実験で可能にした。

色刺激に対する視覚中枢に関して、まず、大脳性色覚異常の症候とその病巣部について検討した。次に仮性同色表課題と色相配列課題とを与えて、機能的磁気共鳴画像(fMRI)を施行し、仮性同色表をフェイルする症例と比較して、色相配列課題をフェイルする症例の病巣がより前方に存在することを示した。さらに、種々の条件下の絵画刺激を提示し、後頭葉底部が色以外の刺激に対しても反応することを示した。

fMRI による視野の他覚的評価を試みた。まず、MRI の信号から視野を描画するソフトウェアを開発し、半盲用視覚刺激および文字状の暗点を想定した刺激を作成し、これらの視野異常が視野表上に再現されることを示し、この技術を患者に適用した。

MR 拡散テンソル画像による神経線維の走行描写および臨床応用について検討した。健常被験者では、皮質脊髄路、視放線などの主要軸索線維の描出が可能であった。一方、白質に病変を有する症例では軸索線維の異常な描出が観察された。視放線に一致した白質病変に起因する視野障害例において、視野障害の回復過程に伴った視放線描出の変化を観察することが可能であった。(日眼会誌 111:160-192, 2007)

キーワード：白内障手術, 眼内レンズ挿入術, 青視症, 白色点, 色の恒常性, 白内障術後, 分子遺伝学, 赤緑色覚異常, 全色盲, enhanced S-cone syndrome, 小口病, 視物質遺伝子, *CNGA3*, *NR2E3*, *GRK1*, 仮性同色表, 色相配列検査, 後頭葉, 色知覚, 視放線, 磁気共鳴画像, 機能的磁気共鳴画像, 拡散テンソル画像, 拡散強調画像

A Review

Physiology and Its Pathology of Visual Information Processing

Kenji Kitahara

Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine

Abstract

1. Human crystalline lens and vision

In order to investigate the hue changes in eyes with UV-absorbing intraocular lenses (IOLs) and tinted IOLs, we simulated the changes in the chromaticity coordinates of the 16 colors of the Farnsworth dichotomous test-panel D-15 (panel D-15), considering the ratio of the spectral transmittance of the IOL and the human crystalline lens, and the results were plotted on a CIE chromaticity diagram. The chromaticity coordinates of each color for UV-absorbing IOLs shifted to close to the origin of coordinates while retaining their hue

circle. However, the chromaticity coordinates for the eyes with tinted IOLs did not change much compared to the coordinates for phakic eyes. As a result, it was suggested that cyanopsia after UV-absorbing IOL implantation could be explained by this simulation. As far as the color perception is concerned, it was also felt that tinted IOLs were superior to UV-absorbing intraocular lenses.

Next, in order to evaluate the hue changes after IOL implantation, the achromatic point settings were measured once before surgery and several times at intervals after surgery after taking off the

eyepatch. Four subjects participated in the experiments.

There was a large shift into the “yellowish” region of color space immediately after taking off the eyepatch after cataract surgery. Then, the achromatic point returned to the chromaticity near the achromatic point measured prior to the surgery, with the time course of a long time, compared to color constancy in our daily life, which takes as long as several hundreds of seconds to reach an asymptote. Therefore, the mechanism of achromatic point shifts after cataract surgery may be different from the color-constancy mechanism in everyday life.

2. Molecular genetics and vision

We demonstrated new clinical and genetic aspects of congenital red-green color vision defects, congenital achromatopsia, enhanced s-cone syndrome (ESCS), and Oguchi disease in Japanese patients. We clinically diagnosed 88 male dichromats (31 protanopes, 56 deuteranopes, and one unclassified subject). This subject had a new form of X-linked pigment gene with a unique arrangement of exon 5 (Y 277 from the long-wavelength-sensitive gene and A 285 from the middle-wavelength-sensitive gene). Mutational analysis of patients with achromatopsia disclosed *CNGA3* mutations (p.R 436 W, p.L 633 P) in one of 14 patients, suggesting low frequency (7%, 1/14) of *CNGA3* mutations in the Japanese population. Three novel *NR2E3* mutations (p.R 104 Q, p.R 334 G, p.Q 350 X) were identified in both mild and severe forms of ESCS. A novel homozygous *GRK1* mutation (p.P 391 H) was found in the Oguchi disease patient with reduced cone responses. This is the first reported Japanese patient with *GRK1*-associated Oguchi disease.

3. Information processing of the visual cortex and vision

Regarding information processing in the visual cortex, we developed the stimulus to improve identifying retinotopy of the human visual cortex. We performed two types of fMRI experiments. One provided a quick method of mapping retinotopy using a composite stimulus with both ring- and wedge-shaped stimuli. The other provided a method

which can show the horizontal meridian clearer.

We explored the activation of the visual cortex associated with color perception. In our studies of the color center, we first researched the symptoms and lesions of cerebral achromatopsia, and we next performed the fMRI experiments with a pseudoisochromatic plate test and with a color arrangement test. After this we also performed the fMRI experiments with a complex color painting.

We realized objective perimetry with functional brain images. We first developed the software to depict a visual field from the signals of MR imaging. Next we performed the experiment with hemifield stimulation and showed the possibility of its clinical application. Then we showed its reproducibility, performing the experiment with more complicated letter-shaped masked visual stimulation. Finally, we applied the technique to patients with cerebral dysfunction.

We performed diffusion tensor imaging (DTI) with a clinical 1.5 T MR machine to visualize optic radiation. With patients who were clinically expected to show disorder of optic radiation, these visualizations were consistent with their pathologies. It was suggested that this new DTI technique is useful for estimating functional disorder of optic radiation.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 160–192, 2007)

Key words : Cataract surgery, Intraocular lens implantation, Cyanopsia, Achromatic point, Color constancy, Post cataract surgery, Molecular genetics, Red-green color vision defects, Achromatopsia, Enhanced S-cone syndrome, Oguchi disease, Visual pigment genes, *CNGA3*, *NR2E3*, *GRK1*, Pseudoisochromatic plate test, Color arrangement test, Occipital lobe, Color perception, Optic radiation, Magnetic resonance imaging, Functional magnetic resonance imaging, Diffusion tensor imaging, Diffusion weighted imaging

I はじめに

視覚情報処理に関する研究は、近年の分子生物学の進歩・発展、また画像診断技術の開発・普及に伴い、著しく進歩したといえる。特に、1986年のNathansら¹⁾によるヒト錐体視物質蛋白質をコードする遺伝子の解明

は、人間の視覚に対する反応などを扱う心理物理学と分子生物学という2つの独立した研究分野の成果が比較検討可能になった点で高く評価される。また、磁気共鳴画像(MRI)などの開発・普及、さらに機能的磁気共鳴画像(fMRI)をはじめとする手法^{2)~3)}により、人間における脳内の視覚情報処理のしくみが解明されつつある。

本特別講演の稿では、「視覚情報処理の生理と病態」に関して、「水晶体と視覚」、「遺伝子と視覚」、「脳画像と視覚」の3課題を取り上げ、眼光学系の視覚情報処理に及ぼす影響、最近の分子遺伝学的知見、脳内の視覚情報処理に関して、我々の教室で行われた知見を主体に報告する。

II 水晶体と視覚

近年、白内障手術と眼内レンズ(IOL)の飛躍的な進歩により、術後の視機能の質も格段と向上したといえる。しかし、IOL 挿入術後にまぶしき感(グレア)や青視症などの色感覚の変化を来すことが知られている^{4)~6)}。グレアや青視症は、IOLの方がヒト水晶体より分光透過率が高いため、網膜に入射する光量が増加すること、特に短波長領域の光が多く網膜に到達することが要因の一つとして挙げられる。

まず、IOL 挿入術後の色覚の変化について検討する目的で、ヒト水晶体とIOLとの分光透過率の違いから色覚変化のシミュレーションを試みた。紫外線吸収IOL眼および着色IOL挿入眼の術前と術後の色の変化をThe Farnsworth Dichotomous Test-Panel D-15 (panel D-15)⁷⁾に使用されている16色の色度で示した。panel D-15の各色の分光反射率とIOLの分光透過率は分光光度計によって測定された。ヒト水晶体の分光透過率はWyszeckiら⁸⁾の値を採用した。

図1に、本シミュレーションに使用したIOLの分光透過率曲線を示した。縦軸が透過率、横軸は波長である。点線は紫外線吸収IOL、2本の実線は2種類の+20Dの着色IOL(1)および(2)の分光透過率である。図2に、紫外線吸収IOLにおけるシミュレーションの結果をCIE 1931色度図上に表示した。○印が標準観測者(有水晶体眼)からみたpanel D-15の16色の色度の位置、●印が紫外線吸収IOL眼の色度の位置である。この色度図では、縦軸の数値が大きいくほど緑みが増加し、横軸の数値が大きいくほど赤みが増し、原点に近づくほど青みが増加する。紫外線吸収IOL眼の色度は、有水晶体眼の位置より色相環の形状は保たれているものの、原点に向かって移動している。つまり、青の要素が増加することが示された。図3には、着色IOL(1)のシミュレーション結果を示した。紫外線吸収IOLと比較して、着色IOL眼(●印)では有水晶体眼(○印)との色度の差が小さい。図4は、もう1種類の着色IOL(2)の結果であるが、図3と同様に有水晶体眼との色度の差が小さいことが示された。

以上の結果、紫外線吸収IOL挿入術後に生じる青視症などの色感覚の変化がシミュレーションによって確認されたといえる。一方、着色IOLは、非着色IOLと比較して有水晶体眼との色度の差が小さく、色覚の点では有用性が示唆された。しかし、着色IOLにおいても、

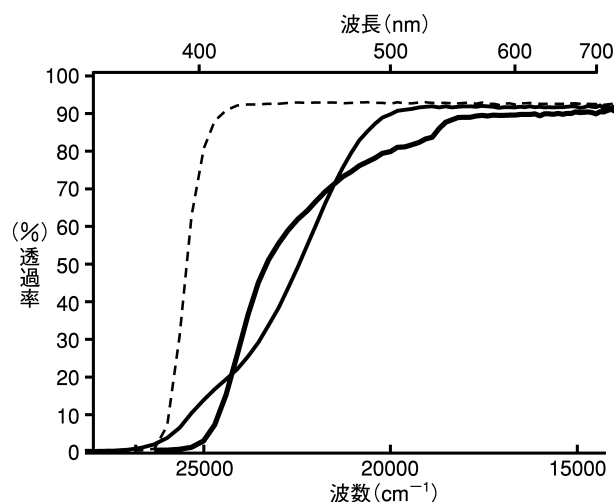


図1 眼内レンズ(IOL)の分光透過率。
シミュレーションに用いた紫外線吸収IOLと2種類の着色IOL(1)と(2)の分光透過率曲線。----: 紫外線吸収IOL, ——: 着色IOL(1), —: 着色IOL(2)

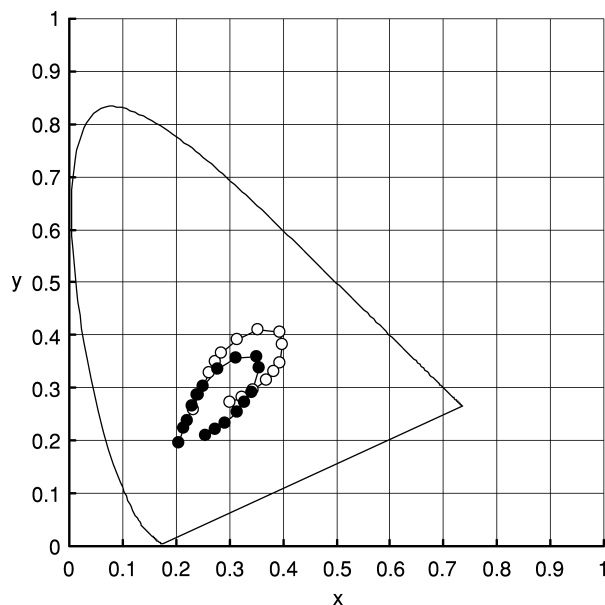


図2 CIE 1931色度図上の標準観測者(有水晶体眼)の色度とシミュレーションによって得られた紫外線吸収IOL眼における16色の色度。
紫外線吸収IOL眼の色度は、有水晶体眼と比較して色相環の形状を保ちながら原点方向に移動している。
—○—: 有水晶体眼, —●—: 紫外線吸収IOL眼

ヒト水晶体より全波長にわたり透過率が良好なことから、中波長から長波長領域の透過率をさらに低下させたIOLの開発が望まれる。快適な視環境や保護眼鏡を考える際には、各IOLの分光透過特性を考慮することが大切と考える。

また、紫外線IOL眼における色度は色相環の形状を保ちながら、原点方向に移動することが示された。このように色相環の形状の歪みが小さく、色相環の形状が保

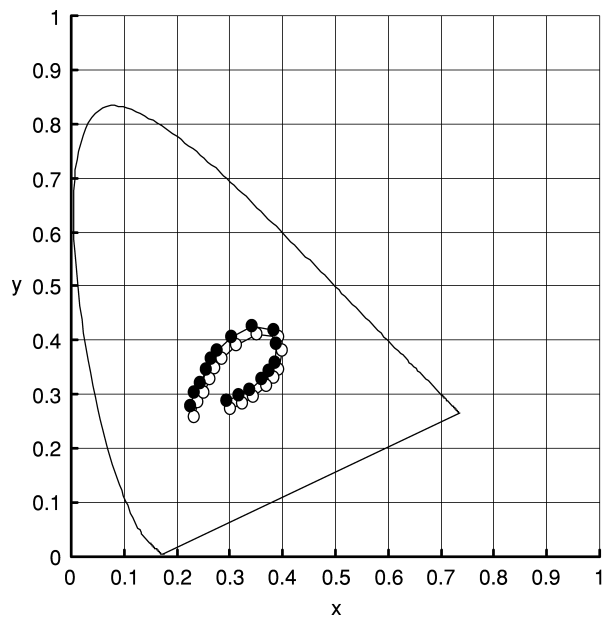


図 3 有水晶体眼とシミュレーションで得られた着色 IOL 眼(1)における 16 色の色度。

着色 IOL の色度は、紫外線吸収 IOL と比べて有水晶体眼との差が小さい。

—○—：有水晶体眼，—●—：着色 IOL 眼(1)

たれて色度が移動した場合は隣同士の色の差に変化が少ないことから、The Farnsworth-Munsell 100 hue test (100 hue test)⁹⁾などの色相配列検査では結果に差がないことが推察される。最近の 100 hue test を用いた報告でも紫外線吸収 IOL と着色 IOL とで差がみられていない。つまり、100 hue test は、色相環の隣同士または近隣の色と色との差を識別する能力を検査することが目的であり、この原点方向への色度の移動はとらえられない。しかし、白内障術後に色感覚が変化することは、患者の訴えや表現からも明らかである。

そこで、この色度の移動について検索する目的で、IOL 挿入術後における眼帯除去後の早期の色覚変化について検討した。今回は、Delahunt ら¹⁰⁾の白内障術後の色覚の回復過程について、achromatic point (白色点) を測定することにより検討した方法に準じて実験を試みた。対象は、核白内障をもつ 4 名の被験者で、全員ともに IOL 挿入術が施行された。検査視標は正方形で、60 cm の距離で縦横の視角 1.34 度とし、Macintosh G3 computer (Apple computer, USA) により、15 インチの liquid-crystal display monitor CS 525 V (TOTOKU, Japan) 上に提示された。検査は暗室で施行し、検査視標は 3 秒間隔で提示され、被験者は最も白色に感ずる点を決定した。まず、術前に白色点を測定し、術後は、眼帯除去後から任意の間隔で測定した。

図 5 に、4 例の白色点の測定結果を CIE 1976 UCS 色度図 ($u'v'$ 色度図) 上に示した。4 例ともに、眼帯除去後の早期の測定点は明らかに黄領域に移行し、その後、比

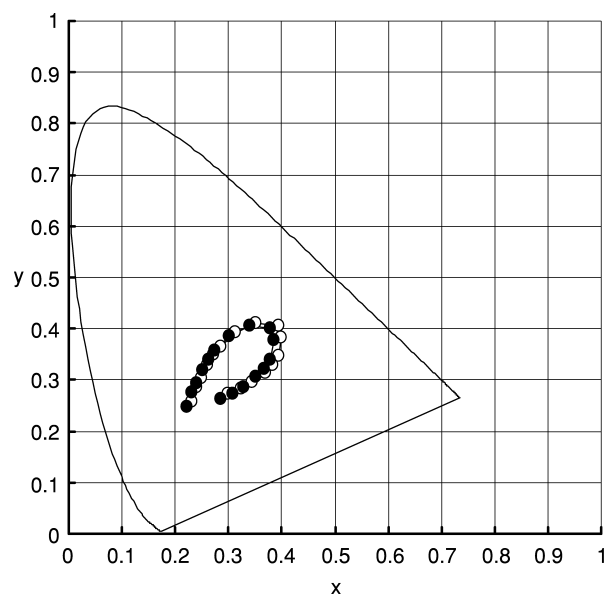


図 4 有水晶体眼とシミュレーションで得られた着色 IOL 眼(2)における 16 色の色度。

図 3 と同様に、着色 IOL の色度は、有水晶体眼との差が小さい。

—○—：有水晶体眼，—●—：着色 IOL 眼(2)

較的早期に術前の白色点の近傍位置に向かって回復する傾向が示された。図 6 に、4 例の回復過程を示した。横軸が時間、縦軸上図が v' 、下図が u' である。4 例ともに眼帯除去直後は、白色点が黄領域に移動している。その後の回復過程を回帰直線で示した。この回復過程のタイムコースは、日常生活でみられる色の恒常性^{11)~13)}より明らかに長時間を要している。以上の結果、眼帯除去後には白色点は著しく黄領域に移行し、徐々に回復するが、その回復過程は日常視での色の恒常性とは異なったメカニズムによるものと推察した (投稿中)。

III 遺伝性網膜疾患における分子遺伝学的検討

分子生物学、分子遺伝学という学問分野は、ワトソンとクリックが、1953 年に Nature 誌に発表した DNA 二重らせん構造の解明に端を発して黎明期を迎えたといっても過言ではない。1970 年代後半から、塩基配列決定法技術が確立し、遺伝性疾患の原因遺伝子が次々に発見されてきた。眼科領域では、1986 年の網膜芽細胞腫における *RBI* 遺伝子異常¹⁴⁾、先天赤緑色覚異常における長波長感受性遺伝子 (*L* 遺伝子) と中波長感受性遺伝子 (*M* 遺伝子) の構造異常¹⁵⁾、1988 年に Leber 遺伝性視神経症のミトコンドリア DNA 点突然変異¹⁶⁾、1990 年の常染色体優性網膜色素変性におけるロドプシン遺伝子内点突然変異の発見¹⁷⁾などに端を発し、現在までに 110 を超える遺伝性網膜・視神経疾患の原因遺伝子が同定されている (RetNet-Retinal Information Network : <http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet/>)。本項では、東京慈

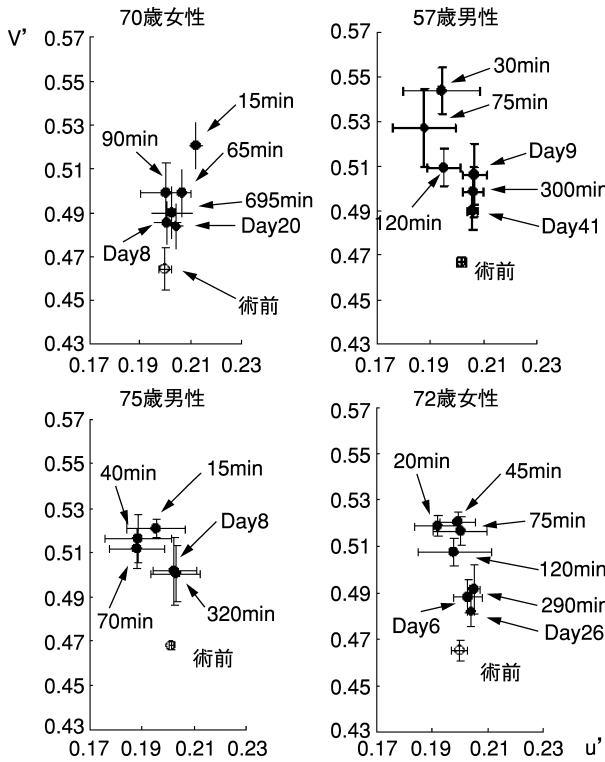


図 5 4 例の白内障術前後の CIE 1976 UCS 色度図 ($u'v'$ 色度図) 上の achromatic point (白色点). 4 例ともに眼帯除去後の早期の測定点は黄領域に移行し、徐々に術前の白色点に向かって回復する傾向が示された。

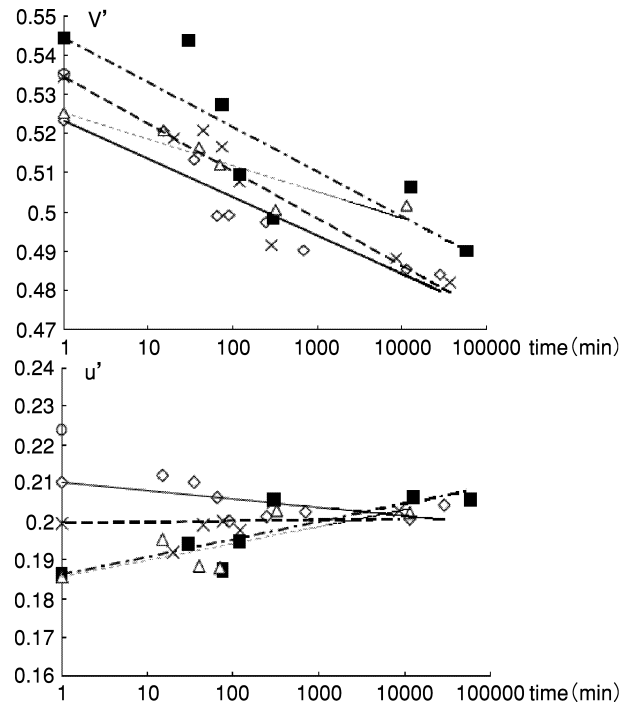


図 6 白内障術後の白色点の回復過程.

横軸が経過(時間), 上図の縦軸は v' , 下図は u' . タイムコースは、日常生活でみられる色の恒常性より明らかに長時間を要している。

◇——: 70 歳女性, ■——: 57 歳男性
 △——: 75 歳男性, ×——: 72 歳女性
 ○: Delahunt, et al¹²⁾

恵会医科大学眼科で経験した遺伝性網膜疾患を中心に、臨床像とともに分子遺伝学的研究で明らかになった知見について報告する。

1. 先天赤緑色覚異常

1986 年 Nathans らは、色覚に関する 3 つの遺伝子、L 遺伝子、M 遺伝子、短波長感受性遺伝子(S 遺伝子)をクローニングし、塩基配列を決定した。L および M 遺伝子は、X 染色体上(Xq 28)に存在し、L 遺伝子の下流に 1 つ、または複数の M 遺伝子が配列している¹⁾¹⁸⁾。L および M 遺伝子は、それぞれ 6 つのエクソンと 5 つのイントロンから構成され、364 アミノ酸残基から成る膜蛋白質をコードしており、両者の塩基配列の相同性は 98% ときわめて高く、アミノ酸レベルで 15 アミノ酸残基の違いのみである。このうち、エクソン 5 でコードされているコドン 277 とコドン 285 の 2 つのアミノ酸残基が L、M 視物質の吸収スペクトル特性の違いに影響を与えていると考えられ、L 遺伝子(Tyr277, Thr285)、または M 遺伝子(Phe 277, Ala 285)の特性を決定している¹⁾¹⁹⁾²⁰⁾。

先天色覚異常のなかで最も頻度の高い先天赤緑色覚異常は、第 1 色覚異常と第 2 色覚異常に分類され、それぞれ異常 3 色型色覚と 2 色型色覚に診断される。分子生物学的研究から、先天赤緑異常は L 遺伝子または M 遺伝

子の欠失と L-M 融合遺伝子(M 類似遺伝子)または M-L 融合遺伝子(L 類似遺伝子)の発現が原因とされ、融合遺伝子は L 遺伝子と M 遺伝子の高い相同性のため、不均等相同組換えにより生じたものと推察されている¹⁾²¹⁾²²⁾。現在、2 色型色覚のうち、第 1 色盲では、L-M 融合遺伝子形成が原因であり、第 2 色盲では、M 遺伝子の欠失や M-L 融合遺伝子形成が原因であると考えられている¹⁾²¹⁾。

我々は、2003 年 4 月から 2004 年 12 月まで当科を受診した先天赤緑異常の男性 150 症例中 88 症例を 2 色型色覚と診断した。内訳は、第 1 色盲が 31 症例、第 2 色盲が 56 症例で 1 症例が分類不能であった。分類不能例(症例# 295)の色覚特性、単色背景下の分光感度、L 遺伝子・M 遺伝子配列について検討した²³⁾。

Panel D-15 はフェイルで、混同軸ははっきりしなかった。100 hue test では、赤緑異常のパターンを示した(図 7)。Nagel I 型アノマロスコープ(アノマロスコープ)検査では、すべての混色目盛りで等色が成立し、各等色点で単色目盛りに等色幅を認めた。回帰直線の傾きは $-0.34 \sim -0.23$ であり、第 1 色盲(-0.38)と第 2 色盲(-0.01)の間であった(図 8)。波長 430 nm と 700 nm の単色背景下における分光感度曲線の長波長側のピーク波長は、M 遺伝子のみをもつ第 1 色盲と L 遺伝

子のみをもつ第2色盲の中間に存在した(図9)。波長430 nm 背景下と700 nm 背景下の長波長側のピーク波長は一致していた。以上、症例#295は、第1色盲や第2色盲と診断されない2色型色覚であること、視物質の最大吸収スペクトルはL視物質とM視物質の間であることが示された。

遺伝子解析の結果、2色型色覚を裏付けするようにL-M遺伝子配列で単一遺伝子が検出された。この単一遺伝子がコードするアミノ酸配列は、これまでに報告のない特異なアミノ酸配列であった。すなわち、L遺伝子プロモータを含めエクソン1からエクソン5の前半部(厳密にはエクソン4はM遺伝子由来)まではL遺伝子に由来し、エクソン5の後半部とエクソン6はM遺伝子に由来する配列を示した(表1)。驚くべきことに、この遺伝子からコードされる視物質の特性を決定しているコドン277はTyr(L遺伝子)、コドン285はAla(M遺伝子)であった。この配列パターンは、これまでヒト視物質では報告されていない新規のものであった。*In vitro*の発現実験²⁰⁾から得られた最大吸収スペクトルの推定値は、波長541 nmから546 nmとなり、L視物質(563 nm)やM視物質(532 nm)とは異なっていた(表1)。本症例でみられた特異な遺伝子配列発生のメカニズムについて検討した。症例#295の母方祖先の減数分裂の最中に、エクソン5のコドン277とコドン285の間で不等交叉が起こったと仮定すれば、本症例でみられた単一遺伝子が出現する可能性がある(図10)。実際に塩基配列の結果、コドン279はL遺伝子にコドン283はM遺伝子であったことから、コドン279と283の間で不等交叉が発生した可能性が示唆された(図11)。以上、第1色盲や第2色盲に分類されない新しい2色型色覚のタイプが検出された。

2. 杆体1色型色覚

杆体1色型色覚は、全色盲とも呼ばれ、すべての錐体(S錐体、M錐体、L錐体)の機能不全がみられる常染色体劣性遺伝形式をとる先天性網膜疾患^{24)~29)}で、完全型と不完全型に分類される^{29)~32)}。一般に、乳幼児期から低視力(0.1前後)、眼振、明順応障害(昼盲)、強い羞明がみられる。視機能は、薄暗い場所ではよくなることが多い。視力低下の自覚は乏しい。屈折異常は、遠視が一般的であるが近視もみられる。錐体ジストロフィや錐体杆体ジストロフィと異なり、眼底は黄斑部に萎縮巣がみられることもあるが、著変がないことが多い。蛍光眼底造影検査でもはっきりとした異常所見はみられない。幼少時で目立っていた眼振は、年とともに軽減し、また、羞明も改善していく傾向がある。視野検査で、小さな中心暗点が生じ、周辺視野は正常である。色覚検査では、低視力にもかかわらず、石原色覚検査表の第1表を判読できる一方、それ以外は判読不能であることが特徴の一つである。Panel D-15は、典

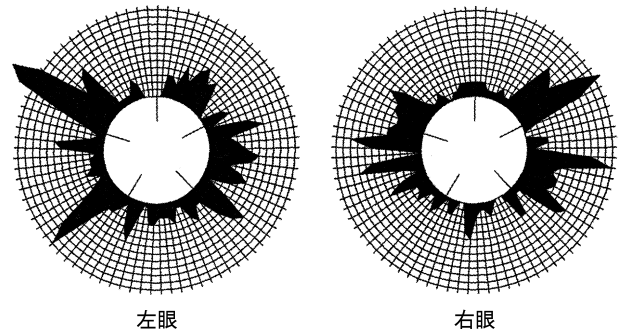


図7 症例#295のFarnsworth-Munsell 100 hue test. 赤緑軸の混同がみられる(文献23から引用)。

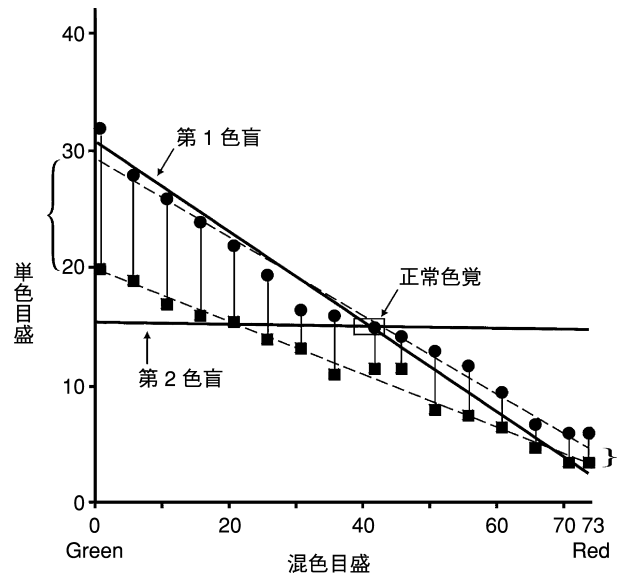


図8 Nagel I型アノマロスコープ検査の結果。

すべての混色目盛りで等色が成立し、各等色点で単色目盛りに等色幅を認める。回帰直線の傾きは $-0.34 \sim -0.23$ であり、第1色盲(-0.38)と第2色盲(-0.01)の間に存在している(文献23から引用)。

型例では、混同軸が第2色覚異常軸と第3色覚異常軸の中間に存在する。アノマロスコープでは、赤色光の感度が低く、緑色を赤色より著しく明るく感じるため特徴的なパターンを示す。すなわち、混色目盛り73では単色目盛りが0付近で等色し、混色目盛り40付近で単色目盛の最大値に近づくため、第1色盲に比べ極端に急峻な傾きとなる。確定診断に重要な網膜電図(ERG)検査では、杆体ERGやフラッシュERG(杆体と錐体を含めた最大応答)が正常範囲である一方、錐体ERGや30 HzフリッカERGでは、ほとんど反応がみられない²⁶⁾²⁹⁾³³⁾。白色背景下で測定した分光感度は、色覚正常者の暗所視比視感度(505 nm付近をピークとする1峰性)に一致するため、Purkinje移動はみられない。不完全型においても幼少時にみられる症状や臨床所見は、完全型に類似するが、錐体機能は残存している²⁹⁾。視力は、しばしば(0.2~0.3)の範囲で残余色覚を認める³⁵⁾³⁶⁾。石原色

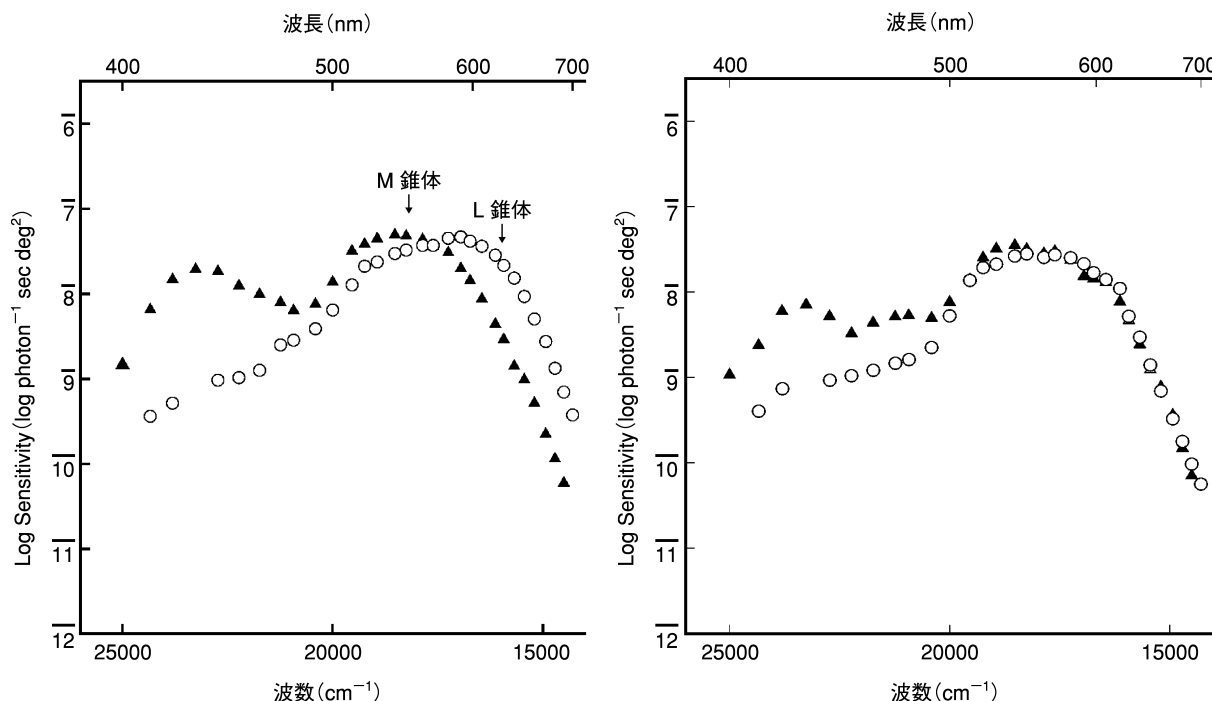


図 9 単色背景下の分光感度.

左図：正常色覚，右図：症例 #295.

波長 430 nm と 700 nm 背景下における分光感度曲線の長波長側のピーク波長は一致し，M 錐体と L 錐体の中間の値を示した．▲：背景：700 nm，○：背景：430 nm

表 1 症例と正常 L, M 遺伝子の主用コドンのアミノ酸.

	エクソン 2			エクソン 3					エクソン 4			エクソン 5							λ max (nm)	
	65	111	116	153	171	174	178	180	230	233	236	249	274	275	277	279	285	298		309
症例# 295	T	I	S	L	V	A	I	S	T	S	V	V	I	F	Y	V	A	P	F	541~546
L 視物質	T	I	S	L	V	A	I	S	I	A	M	V	I	F	Y	V	T	A	Y	563
M 視物質	I	V	Y	M	V	A	I	A	T	S	V	V	V	L	F	F	A	P	F	532

エクソン 1 からエクソン 5 の前半部 (厳密にはエクソン 4 は M 遺伝子由来) までは L 遺伝子に由来し，エクソン 5 の後半部とエクソン 6 は M 遺伝子に由来する配列を示した.

覚検査表やアノマロスコプの結果は，完全型に類似するが，panel D-15 は，完全型でみられた混同軸が杆体軸に一致するパターンをとることは少ない．錐体 ERG で減弱した反応を検出することが多い．白色背景下で測定した分光感度は，完全型と異なり 1 峰性にはならない．

1998 年，Wissinger のグループは，連鎖解析から杆体 1 色型色覚の原因として，3 錐体 (S 錐体，M 錐体，L 錐体) で共通に発現している錐体特異的サイクリック GMP 依存性チャンネルの α サブユニットをコードしている *CNGA3* 遺伝子異常を発見した³⁷⁾．論文では，ヨーロッパ人 5 家系で 8 個のミスセンス変異 (p.P 163 L, p.R 283 W, p.R 283 Q, p.T 291 R, p.R 411 W, p.V 529 M, p.F 547 L, p.G 557 R) が報告されている．さらに Wissinger らは，錐体機能異常を認める 258 家系について調査した結果，杆体 1 色型色覚の完全型 (33 家

系) や不完全型 (20 家系) だけでなく錐体ジストロフィの家系 (3 家系) においても *CNGA3* 変異がみられることを見出した³⁸⁾．その後も欧米人の症例で，*CNGA3* 変異が報告^{39)~41)}されているが，日本人症例の報告はない．

1999 年，Winick らは，Micronesia 連邦の Pingelap 島に住む全色盲の 3 家系 61 症例の連鎖解析によって，責任座位が 8q21-q22 (*ACHM3*, OMIM #262300) に局在することを突き止めた⁴²⁾．Winick らとは独立に連鎖解析を進めていた Sundin らは，翌年，8q21-q22 に存在するサイクリック GMP 依存性チャンネルの β サブユニットをコードする新しい *CNGB3* 遺伝子 (少なくとも 15 個のエクソンから構成) の発見に加え，Pingelap 島の全色盲症例で 3 つの *CNGB3* 遺伝子変異 (p.P 160 fs, p.T 270 fs, p.S 322 F) を報告した⁴³⁾．同時期に Wissinger のグループもヨーロッパ人家系の連鎖解析から，*CNGB3* 遺伝子 (18 個のエクソンから構成) の発見

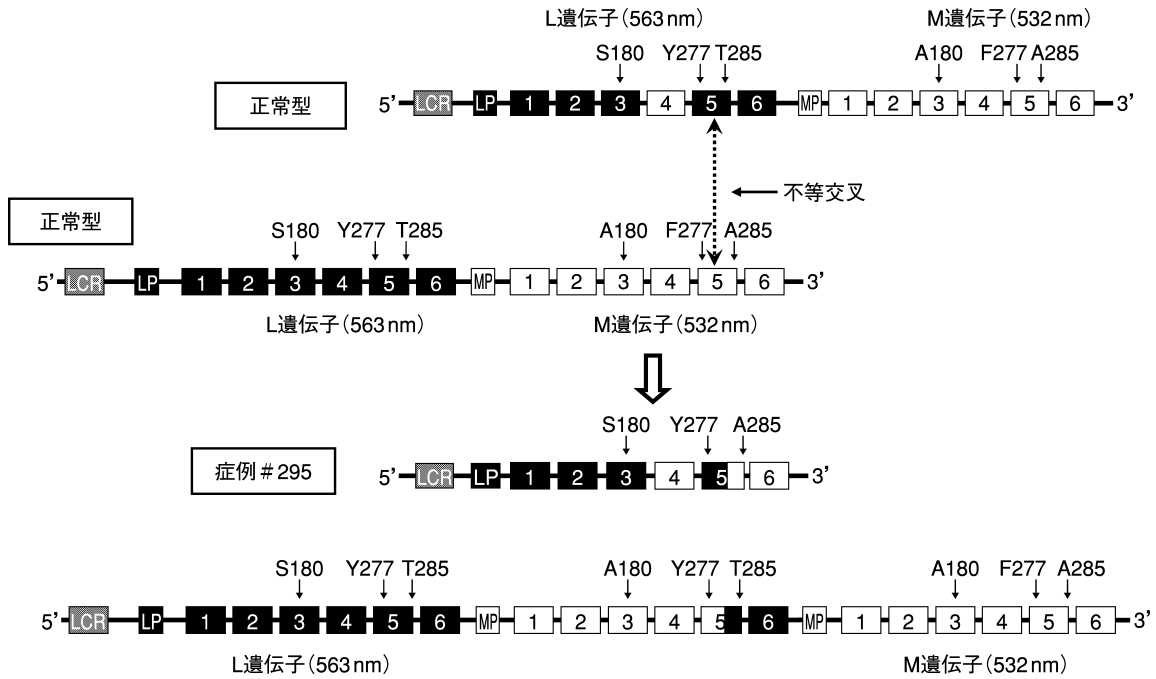


図 10 症例 #295 でみられた遺伝子配列発生の分子機序の仮説。
 エクソン 5 のコドン 277 とコドン 285 の間で不等交叉が惹起されたものと推定した。(文献 23 から改変)

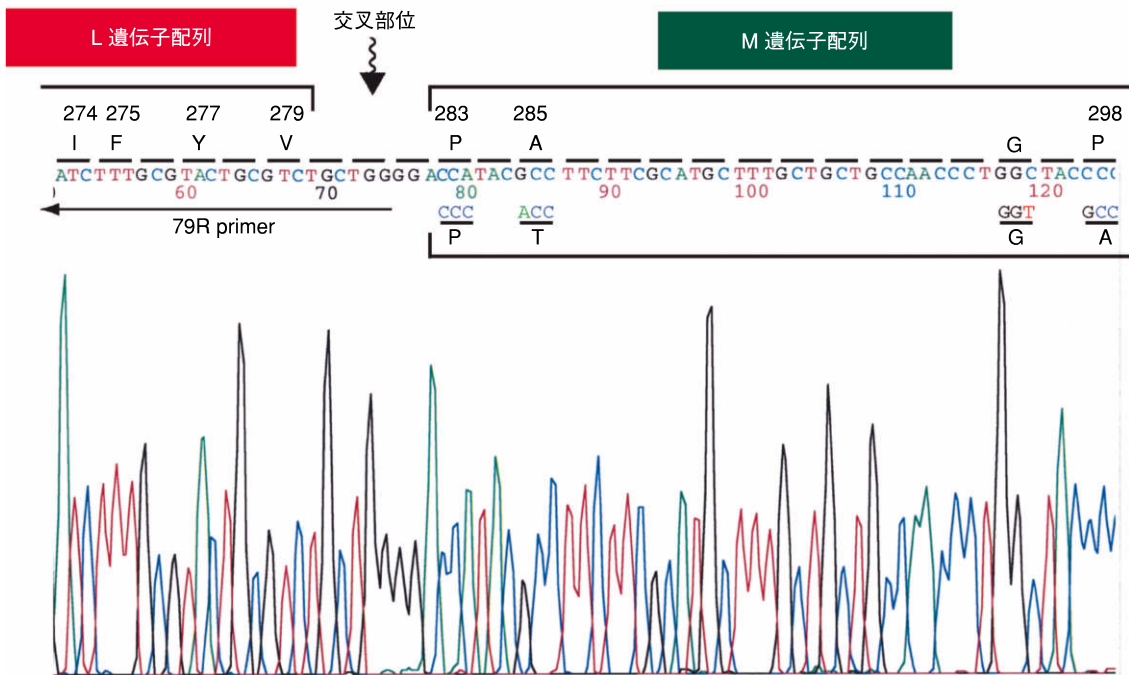


図 11 単一遺伝子(症例 #295)のエクソン 5 の塩基配列。
 エクソン 5 の中に L 遺伝子と M 遺伝子の融合部位が存在し、不等交叉の発生予測部位(コドン 279 と 283 の間)を示す(文献 23 から引用)。

に加え、6 つの遺伝子変異(p.R 203 X, p.P 273 fs, p.E 366 X, p.T 383 fs, p.S 435 F, IVS 13+1 G>A)を報告している⁴⁴⁾。Sundin らが発見した 3 つの変異 p.P 160 fs, p.T 270 fs, p.S 322 F は、p.P 273 fs, p.T 383 fs, p.S 435 F と同一であった。その後も欧米人症例で、*CNGB3* 変異が報告されている^{39)~41)45)}。また、*CNGB3*

変異は、黄斑ジストロフィ症例でもみられることが報告された⁴⁰⁾。*CNGB3* 遺伝子に関しては、日本人の 1 症例で、p.S 435 F と p.D 633 G の複合ヘテロ接合変異が報告されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。*CNGB3* 遺伝子発見によって、錐体サイクリック GMP 依存性チャンネルの研究も進展し、*CNGB3* と *CNGB3* は四量体を形成し機能しているこ



右眼

左眼

図 12 症例 #0185 の眼底写真。
異常所見はみられない。(文献 53 から引用)

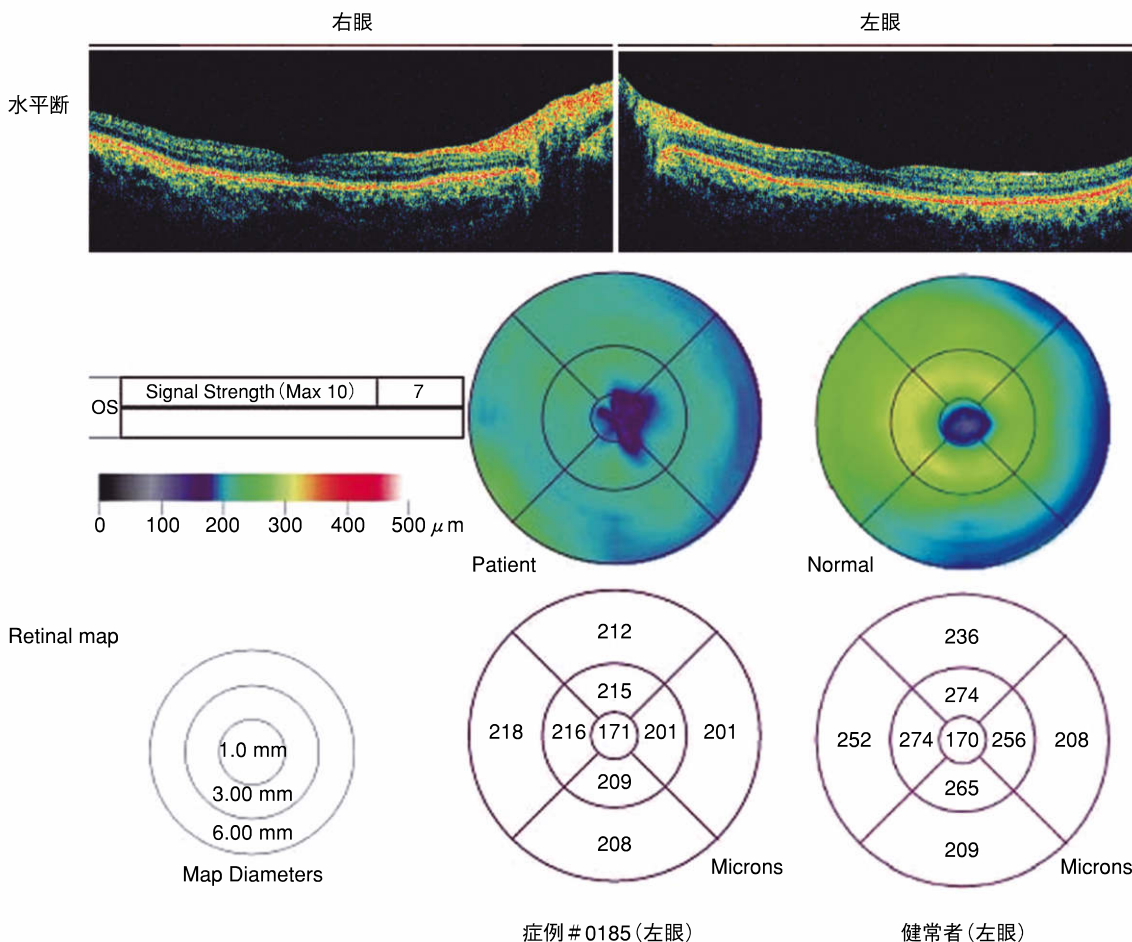


図 13 症例 #0185 の光干渉断層像。
傍中心窩では正常に比べ約 20% の菲薄化が認められる。(文献 53 から引用)

とが電気生理学的研究によって明らかにされた⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

2002 年に、3 番目の原因 (*ACHM4*, OMIM+139340) として錐体特異的 α トランスデュシンをコードする遺伝子 (*GNAT2*) 変異が、2 つのグループから報告された⁵⁰⁾⁵¹⁾。Aligianis らは、杆体 1 色型色覚の 6 症例を含

むパキスタン人の 1 家系について、*CNGA3* と *CNGB3* を除外して連鎖解析を行い、*GNAT2* 変異 (p.M 280 fs) を同定した⁵⁰⁾。後に、その 6 症例中 2 症例で進行性に視力低下がみられ、錐体ジストロフィと診断されている⁵²⁾。Wissinger のグループも、*CNGA3* と *CNGB3*

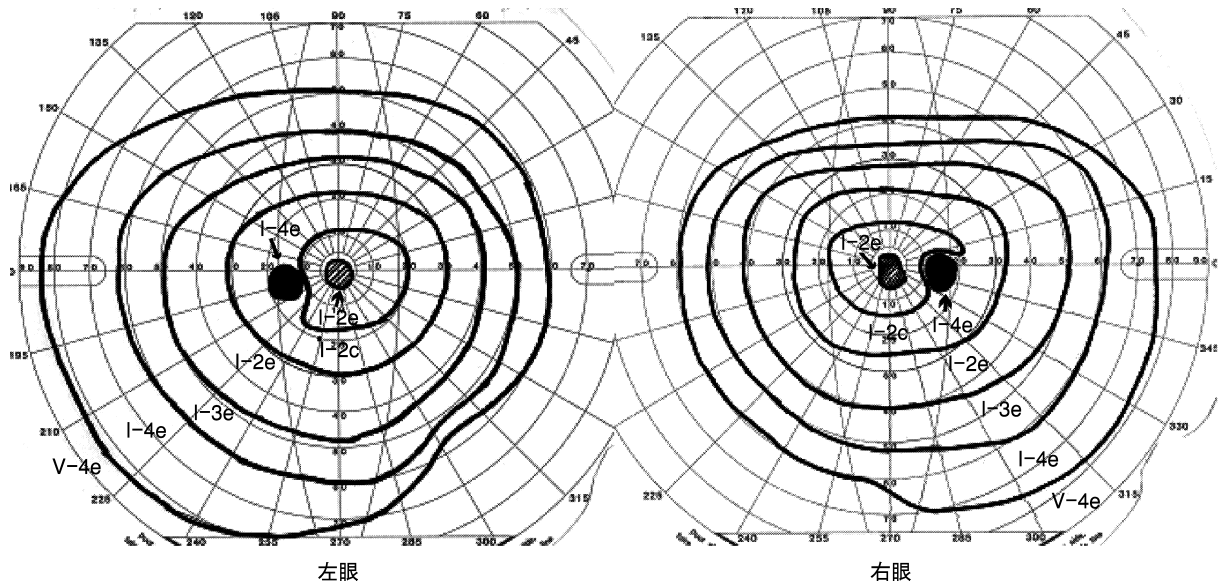


図 14 症例 #0185 の Goldmann 視野.
両眼に中心 5 度の中心暗点 (I-2 e 視標) を認める。(文献 53 から引用)

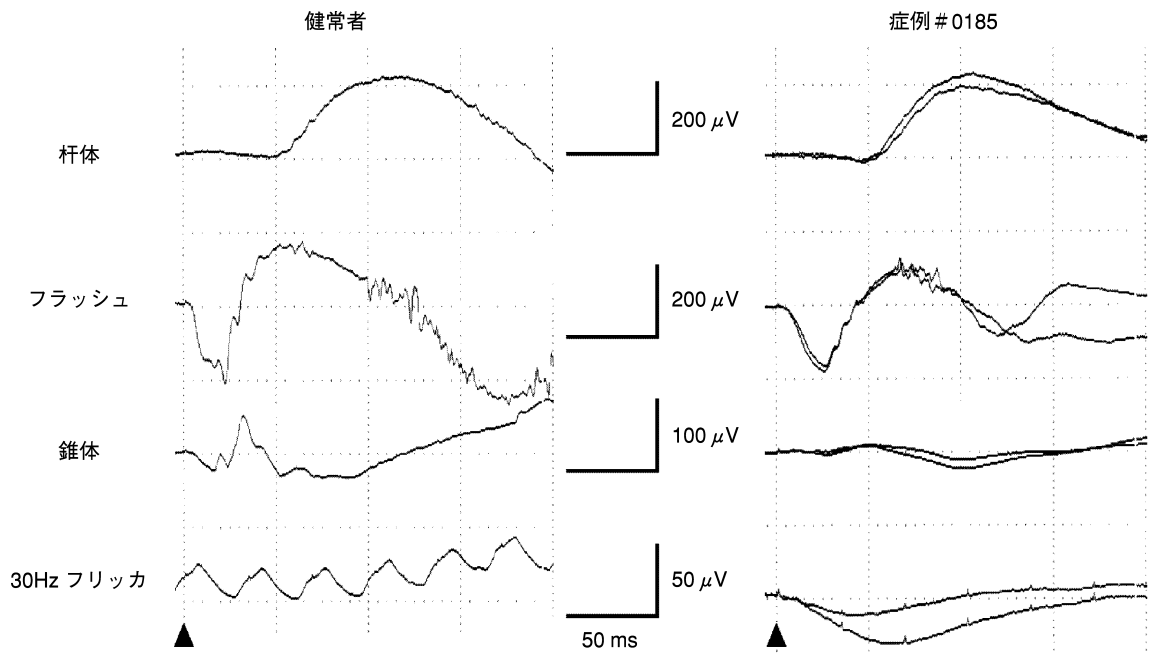


図 15 症例 #0185 の網膜電図 (ERG).
錐体 ERG と 30 Hz フリッカ ERG の反応がみられない。(文献 53 から引用)

の遺伝子変異をもたない 77 症例の解析で、6 つの *GNAT2* 遺伝子変異 (p.Q 79 X, p.Y 95 fs, p.A 101 fs, p.L 168 fs, p.L 268 fs, p.I 319 fs) を報告している⁵¹⁾。

我々は、2001 年 7 月から 2004 年 12 月までに東京慈恵会医科大学眼科を受診し、杆体 1 色型色覚と診断された日本人 13 家系 14 症例について、*CNGA3* 遺伝子解析を行った。この中で *CNGA3* 遺伝子変異を認めた 1 症例 (症例 #0185) の臨床像について概説する。

症例 #0185 は、22 歳女性である⁵³⁾。家族歴の聴取で、

両親の近親婚はみられなかった。眼底には異常所見はみられない (図 12)。光干渉断層像による retinal map による網膜厚解析で、中心窩付近の菲薄化はみられなかったが、傍中心窩では正常に比べ約 20% の菲薄化が認められた (図 13)。Goldmann 視野は、両眼ともに中心 5 度の中心暗点 (I-2 e 視標) を認めたが、周辺視野は正常内であった (図 14)。この暗点は杆体の感度分布によるものが推定される。ERG は、杆体 ERG とフラッシュ ERG の振幅は正常範囲であったが、錐体 ERG と 30

Hz フリッカ ERG は反応がみられなかった(図 15)。白色背景下の分光感度は、標準観測者の暗所視比視感度に一致し(図 16)、完全型と診断した。CNGA3 遺伝子解析の結果、症例# 0185 で複合ヘテロ接合変異(p.R 436 W, p.L 633 P)が検出され(図 17)、日本人症例でも

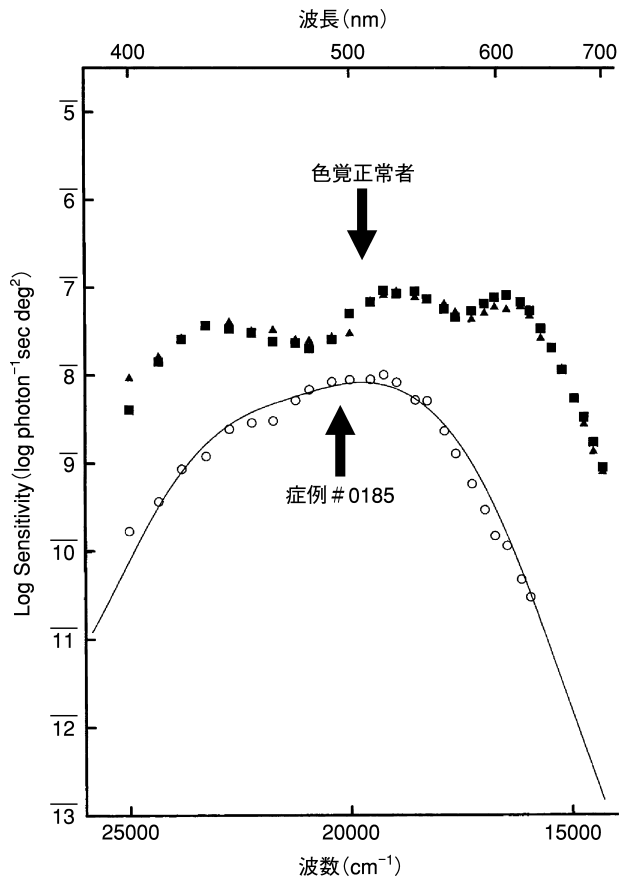


図 16 症例 #0185 の白色背景下分光感度。感度曲線は標準観測者の暗所視比視感度に一致している。(文献 53 から引用)

CNGB3 遺伝子だけでなく CNGA3 遺伝子も原因になっていることを見出した⁵³⁾。p.L 633 P は、これまでに報告のない新規変異であった。Leu 633 は、錐体サイクリック GMP 依存性チャンネルの四量体形成に重要なカルボキシ末端ロイシンジッパー(carboxy-terminal leucine zipper, CLZ)ドメイン内に存在するロイシン残基で、種を超えて保存されている重要なアミノ酸残基(図 18)であることが電気生理学的実験で明らかにされている⁴⁸⁾。

3. Enhanced S-Cone Syndrome (ESCS)

1989 年, Marmor は、ユニークな ERG 所見を呈した 10 歳女兒の 1 症例について報告した⁵⁴⁾。症例は、先天停在性夜盲を呈し、眼底検査で後極部の血管アーケー

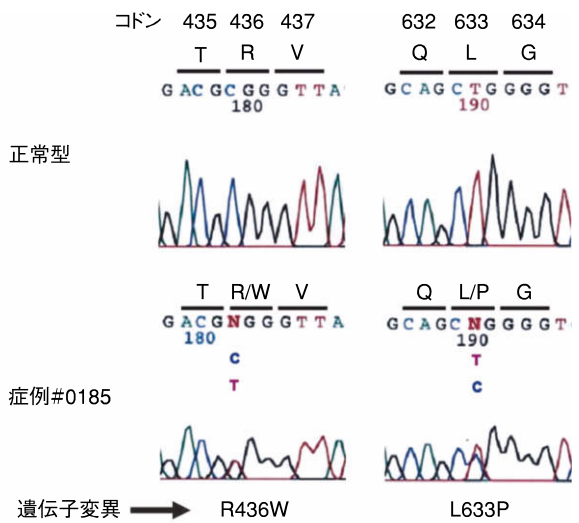


図 17 CNGA3 遺伝子エクソン 7 の塩基配列(症例 #0185)。複合ヘテロ接合変異(p.R 436 W, p.L 633 P)を認める。(文献 53 から引用)

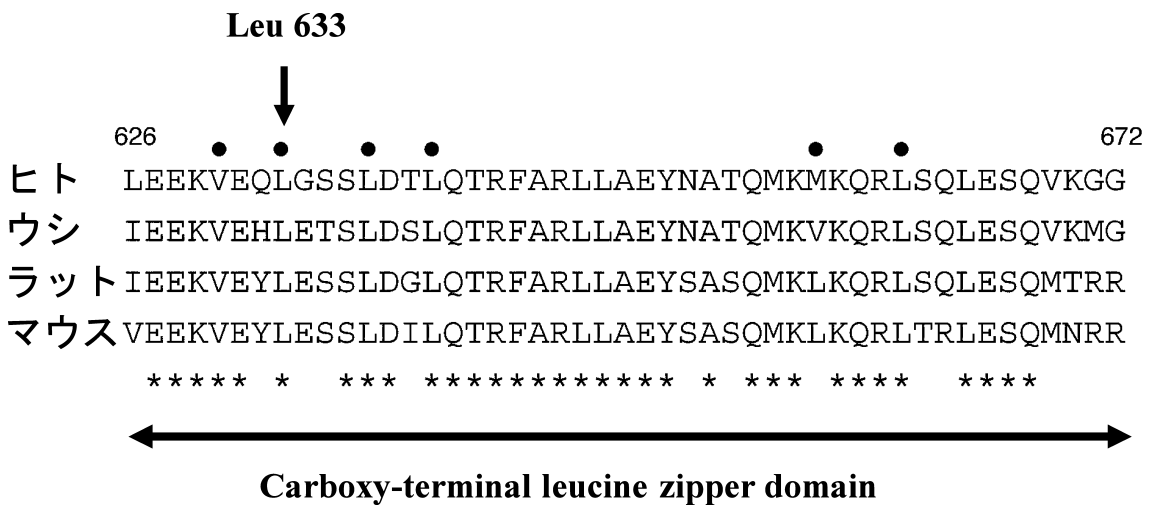


図 18 哺乳類 CNGA3 アミノ酸配列の比較。

コドン 633 のロイシン(Leu 633)は、carboxy-terminal leucine zipper domain 内に存在するロイシン残基で、種を超えて保存されている。

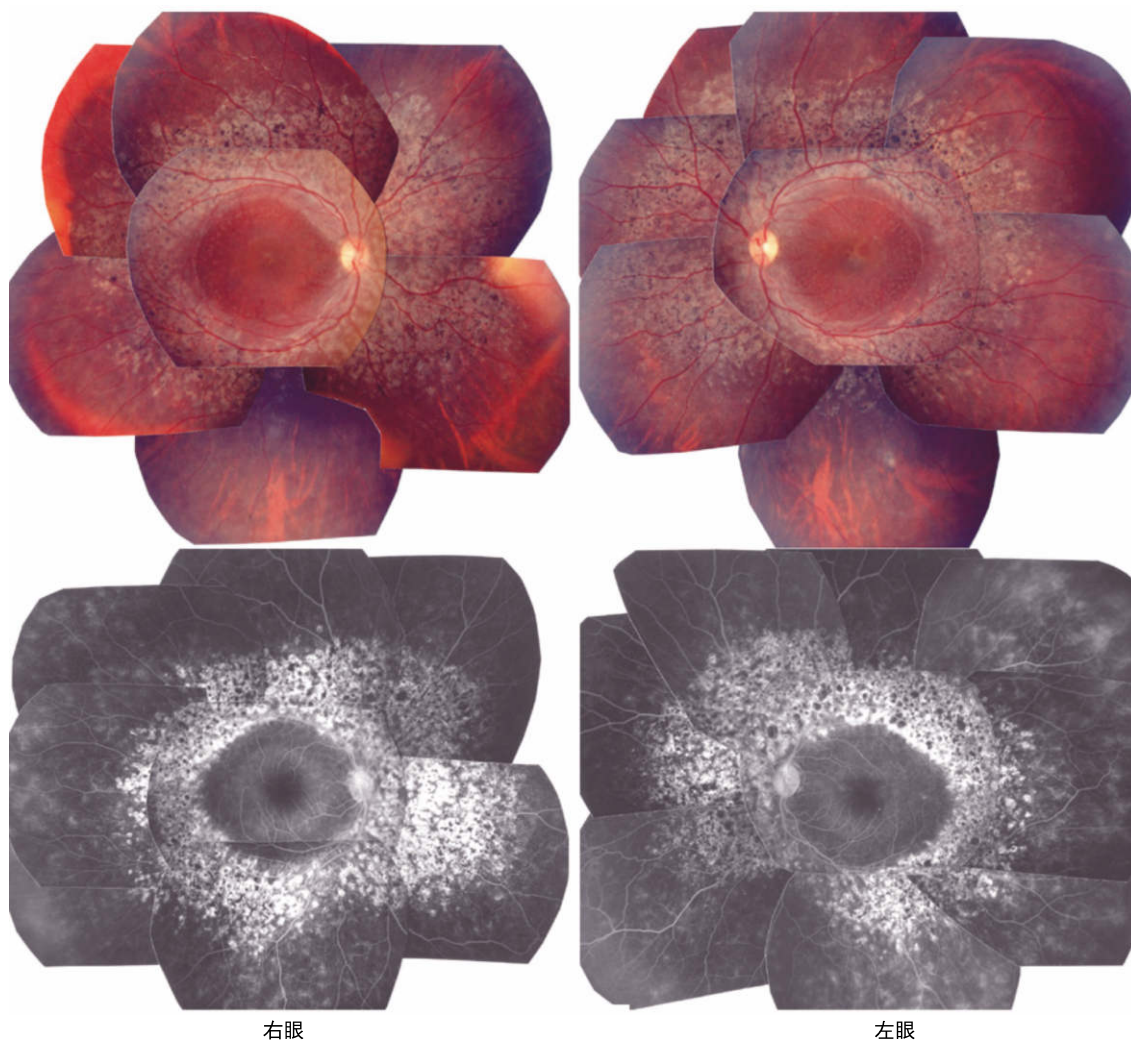


図 19 症例 #0009 の眼底写真と蛍光眼底造影写真。

黄斑部の嚢胞様変化，血管アーケードから中間周辺部にかけて変性巣を認めるが，網膜色素変性と異なり周辺部網膜血管の狭細化はみられない。蛍光眼底造影検査では，変性巣は網膜および網膜色素上皮萎縮に伴う過蛍光と色素沈着に伴う低蛍光のモザイクを呈する。（文献 62 から引用）

ドに沿ってドルーゼン様の所見を認めた。ERG は，非常に特異的なものであった。杆体 ERG は消失し，暗順応下のフラッシュ ERG と明順応下で記録した錐体 ERG の波形がきわめて類似していた。翌 1990 年，Marmor ら⁵⁵⁾は，その 10 歳女兒の症例が ESCS の診断であったこと，その他 7 症例の ESCS について報告し，同時期に Jacobson ら⁵⁶⁾も，ESCS の 3 症例について報告した。ESCS は，ERG 検査で，杆体 ERG と 30 Hz フリッカ ERG の著しい振幅低下，フラッシュ ERG (杆体と錐体を含めた最大応答) と錐体 ERG の波形が類似し，青色刺激に対し健常者に比べ振幅が増大するユニークな網膜疾患として疾患概念が確立した。

Marmor ら⁵⁵⁾と Jacobson ら⁵⁶⁾が報告した ESCS の 11 症例(平均年齢 18 歳，女性 5 例，男性 6 例)をまとめると，特徴的 ERG 所見に加え，視力低下は必発であり，大多数の症例で黄斑部異常の合併がみられた。色覚検査が施行された症例では，正常範囲を維持しているも

のが大部分であった。視野は，輪状暗点に加え，視力低下が著しい症例では中心暗点がみられた。眼底には，大部分の症例で黄斑部の嚢胞状変化や血管アーケードに沿った黄色斑点や色素性変性巣の所見を認めた。暗順応検査を施行した 3 症例で，第二次曲線の閾値上昇がみられ杆体系機能障害が示唆された。ESCS の最終診断には，色刺激 ERG が必須である。赤色光(または長波長光)刺激 ERG で著しく低下した振幅と，青色(または短波長色)刺激に対して振幅が増大する所見が特徴である。Hood らは，ERG データの分析から，ESCS 症例では，正常の L/M 錐体だけでなく，大部分の杆体が S 錐体に置き換わっていることを予測した⁵⁷⁾。これが正しいければ，S 錐体で占められた網膜が錐体 ERG では反応を示すが，30 Hz フリッカに対しては反応が不十分なことも理解できる。ESCS の臨床像の特徴をまとめると，夜盲の自覚，遠視の存在，嚢胞様黄斑症，血管アーケードから中間周辺部への網膜変性巣，ERG 所見として杆体反

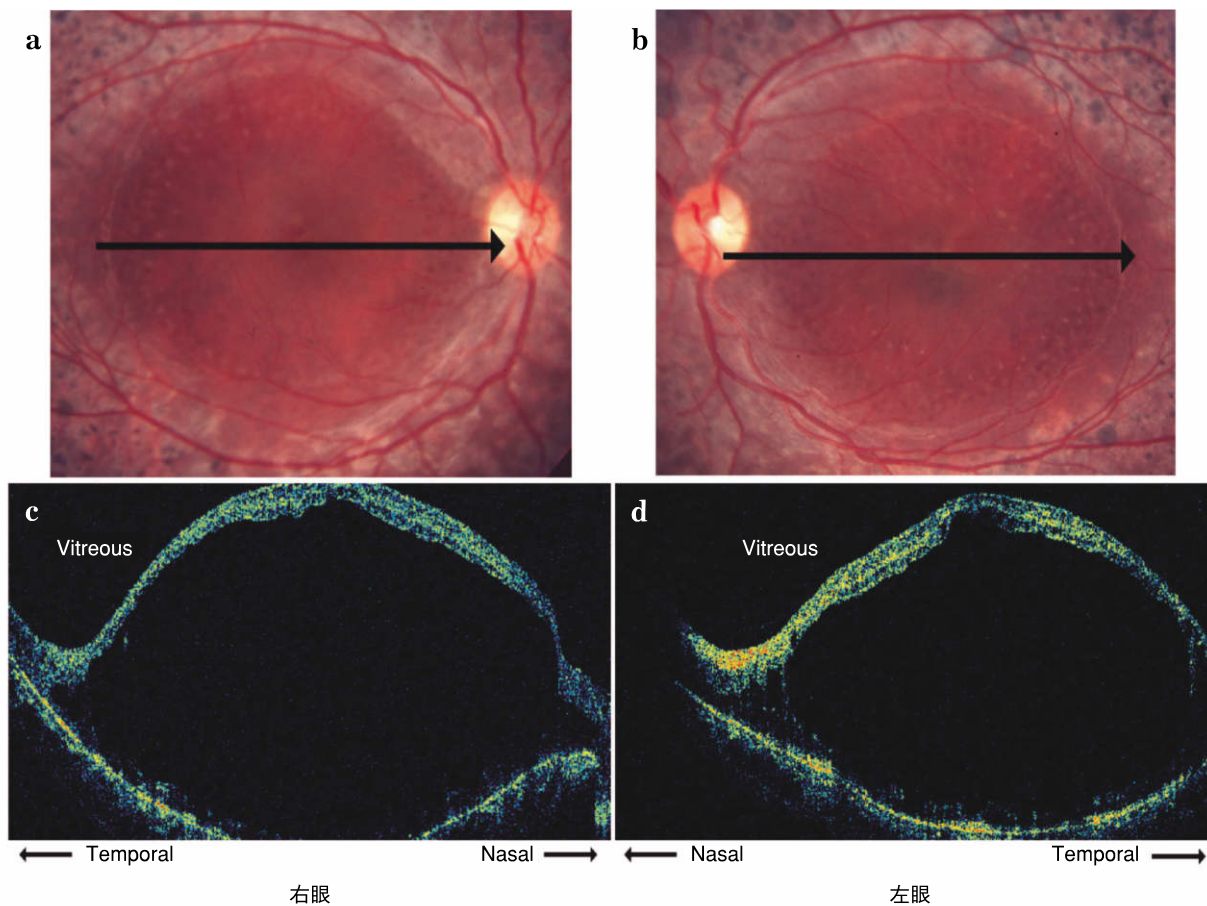


図 20 症例 #0009 の光干渉断層像。
黄斑部を含む広範囲に著明な網膜分離の所見を認める。(文献 64 から引用)

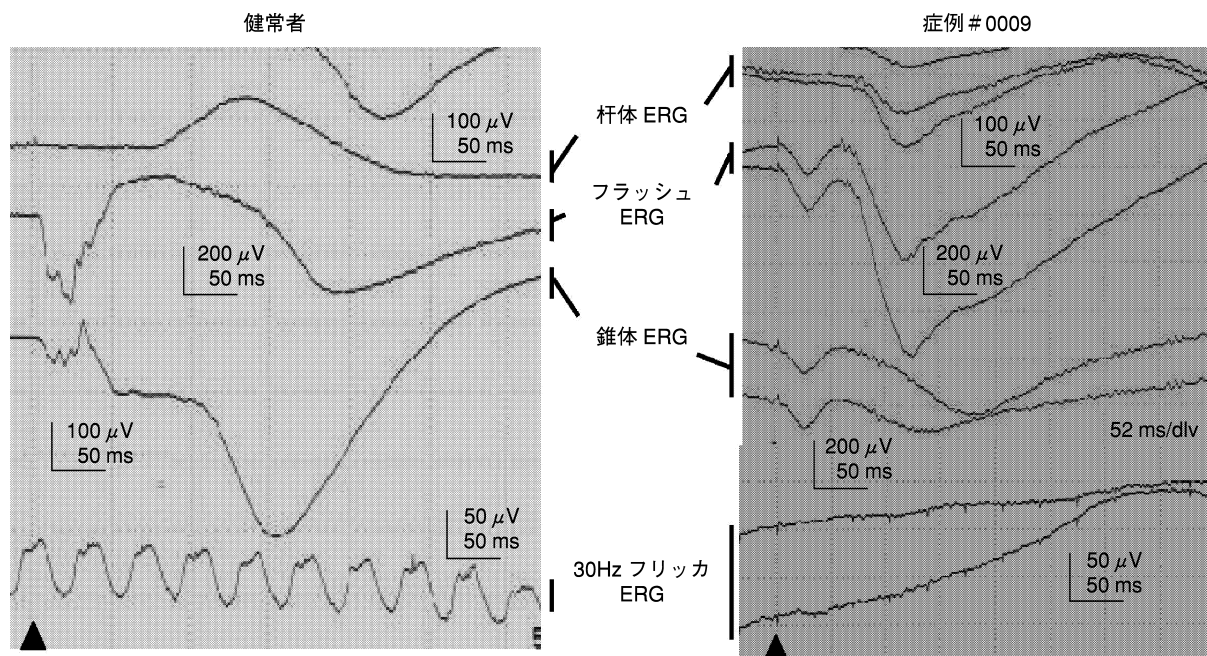
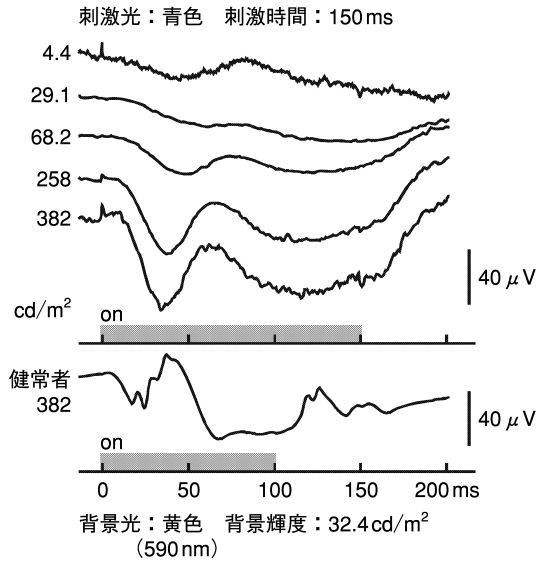


図 21 症例 #0009 の ERG。
杆体反応と 30 Hz フリッカ反応は消失，フラッシュ ERG と錐体 ERG 波形はきわめて類似している。(文献 62 から引用)

症例 #0009 (475 nm)



症例 #0009 (590 nm)

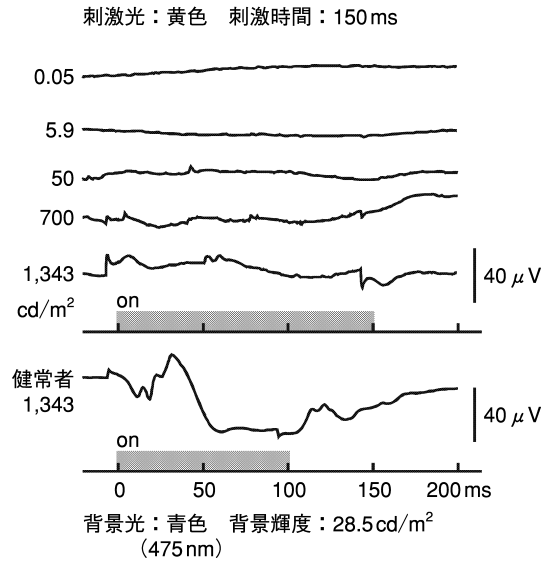


図 22 症例 #0009 の色刺激 ERG.

青色光刺激では、刺激強度が大きくなるに従い a 波および b 波の振幅の増大がみられるが、黄色刺激に対しては、刺激強度を増しても反応は得られなかった (文献 62 から引用)。

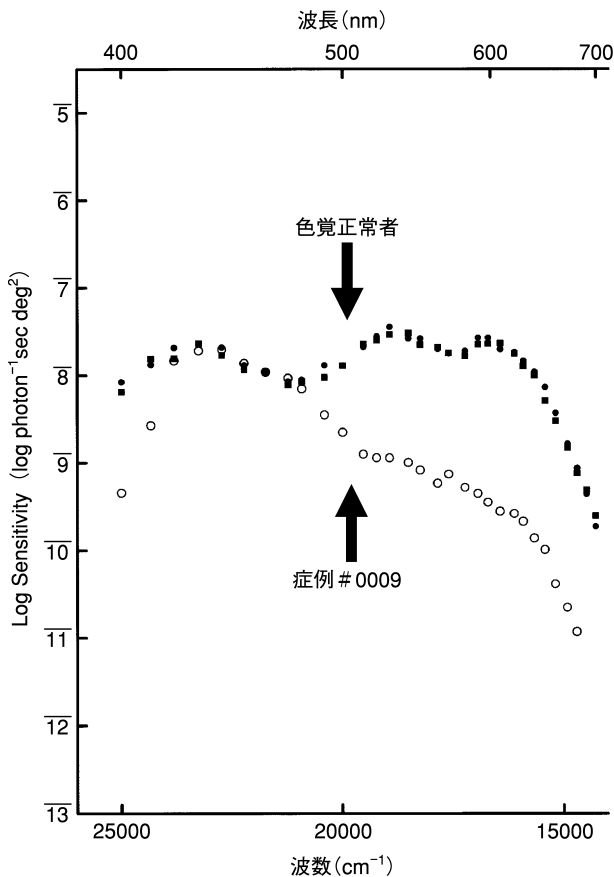


図 23 症例 #0009 の白色背景下分光感度.

短波長側の感度は良好であるが、長波長側の感度は低下している。(文献 62 から引用)

応および 30 Hz フリッカ反応の著しい減弱、フラッシュ ERG と錐体 ERG 波形の類似などがあげられる。

ESCS の最初の報告から、ちょうど 10 年後の節目の

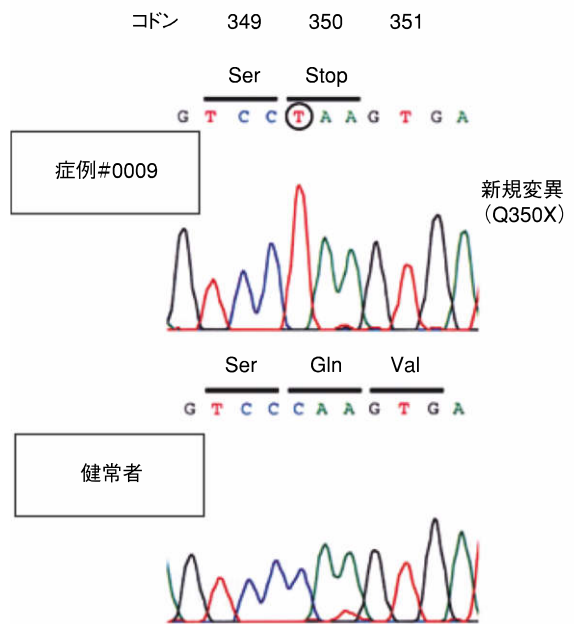


図 24 NR2E3 遺伝子エクソン 7 の塩基配列 (症例 #0009).

コドン 350 のグルタミン残基がストップコドンに変化した新規ナンセンス変異 (p.Q 350 X) をホモ接合で認める。(文献 62 から引用)

2000 年に、Haider らは、染色体 15 番長腕関連 Bardet-Bield 症候群 (BBS4) ロカスの BAC (bacterial artificial chromosome) クローン (100 kb くらいのヒトゲノム断片をクローン化したもの) から NR2E3 遺伝子のクローニングに成功し、50 を超える BBS 家系に加え網膜変性疾患と診断されている 400 症例をスクリーニングしたところ、NR2E3 遺伝子変異が ESCS 症例だけに存在

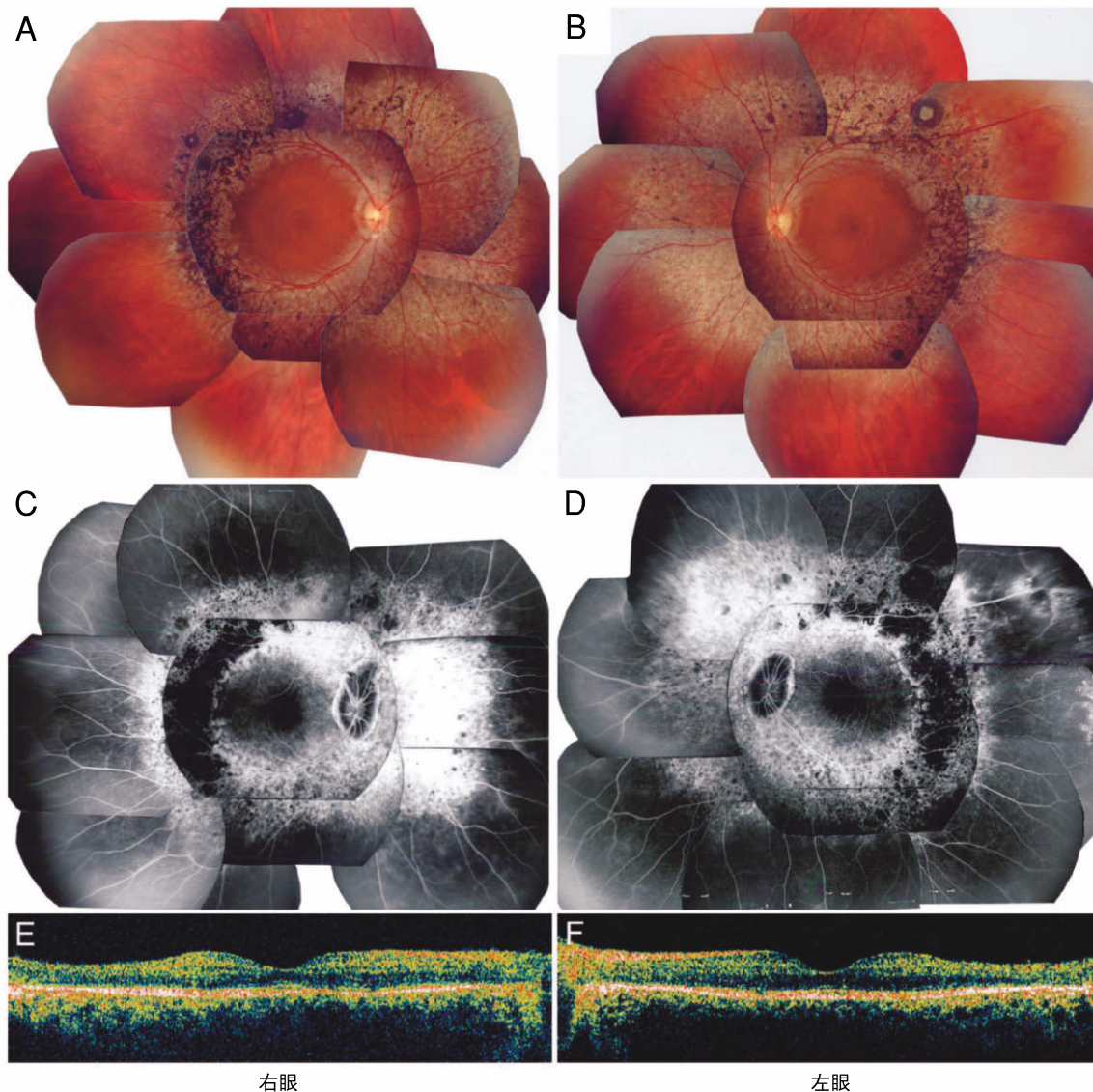


図 25 症例 #0010 の眼底写真，蛍光眼底造影写真，光干渉断層像。

血管アーケードから中間周辺部にかけて変性巣を認めるが，周辺部網膜血管の狭細化はみられない。光干渉断層像では明らかな黄斑部異常はみられない。（文献 63 から引用）

することを突き止めた⁵⁸⁾。ESCS と診断された 35 症例中 33 症例 (94%) で *NR2E3* 遺伝子変異が検出されていることから，Haider らの論文⁵⁸⁾によって，*NR2E3* の責任遺伝子の地位は揺るぎないものになった。この論文発表以降，欧米人症例⁵⁹⁾⁶⁰⁾だけでなく日本人症例^{61)~63)}でも *NR2E3* 変異が同定されているが，6 年経過した現在でも，*NR2E3* 遺伝子以外の遺伝子変異は報告されていない。

我々は，東京慈恵会医科大学眼科で，ESCS と診断された 2 症例の臨床像について，*NR2E3* 遺伝子解析結果とともに概説する。

症例 #0009 は，17 歳男性である⁶²⁾。幼少時より夜盲を自覚していた。視力は，右眼 (0.1)，左眼 (0.7) で軽度の遠視がみられた。眼底所見として，黄斑部の嚢胞様変化に加え，血管アーケードから中間周辺部にかけて変性

巣を認めたが，網膜色素変性と異なり周辺部網膜血管の狭細化はみられなかった (図 19)。蛍光眼底造影検査で，変性巣は網膜および網膜色素上皮萎縮に伴う過蛍光と色素沈着に伴う低蛍光のモザイクを呈したが，黄斑部に蛍光漏出はみられなかった (図 19)。初診から 6 年後の 23 歳時には，視力は両眼ともに (0.1) と低下していた。光干渉断層像で，黄斑部を含む広範囲に著しい網膜分離の所見⁶⁴⁾を認め (図 20)，視力低下の原因と考えられた。ERG 所見は，杆体反応と 30 Hz フリッカ反応は消失し，フラッシュ ERG と錐体 ERG 波形はきわめて類似していた (図 21)。青色刺激 ERG は，刺激強度が大きくなるに従い a 波および b 波の振幅の増大がみられる一方，黄色刺激に対しては，刺激強度を増しても反応は得られなかった (図 22)。ERG は，杆体および L, M 錐体の絶対数は非常に少なく，代わりに S 錐体が過剰に存

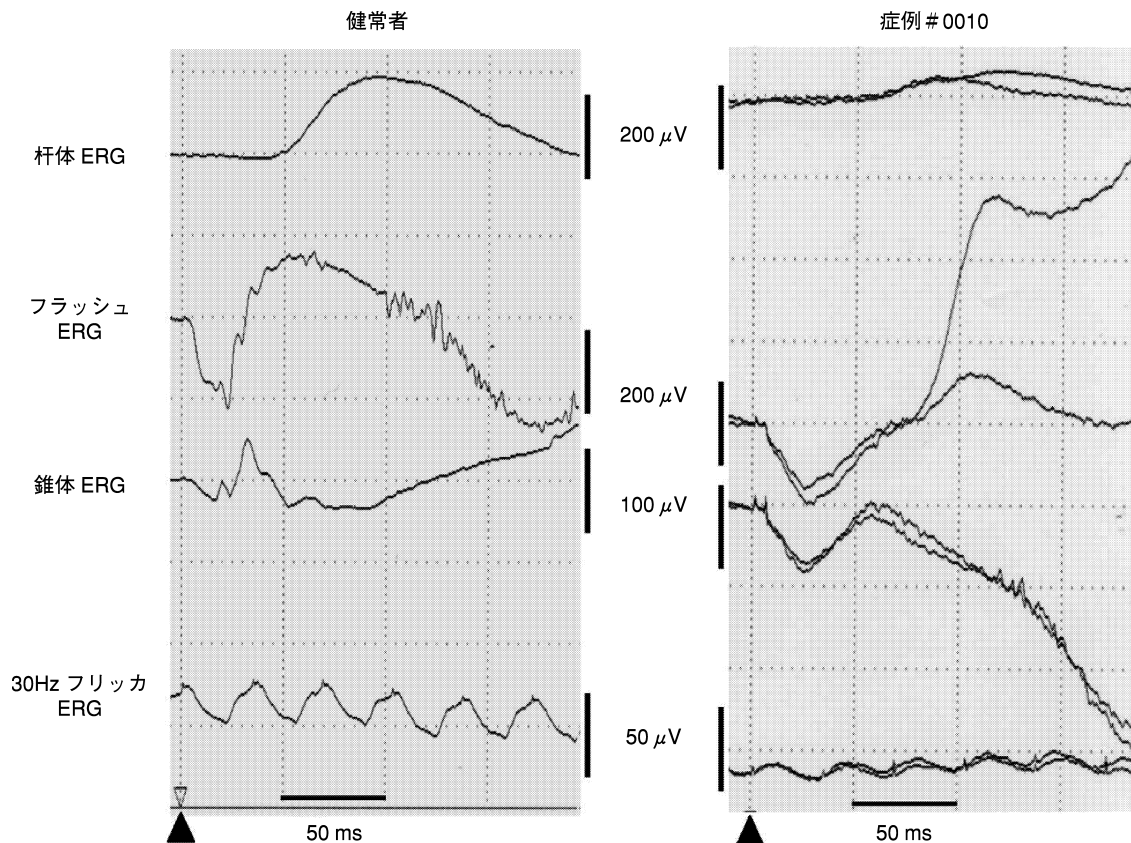


図 26 症例 #0010 の ERG.
 杆体反応と 30 Hz フリッカ反応は残存しているが、フリッカ ERG と錐体 ERG の波形は類似している。
 (文献 63 から引用)

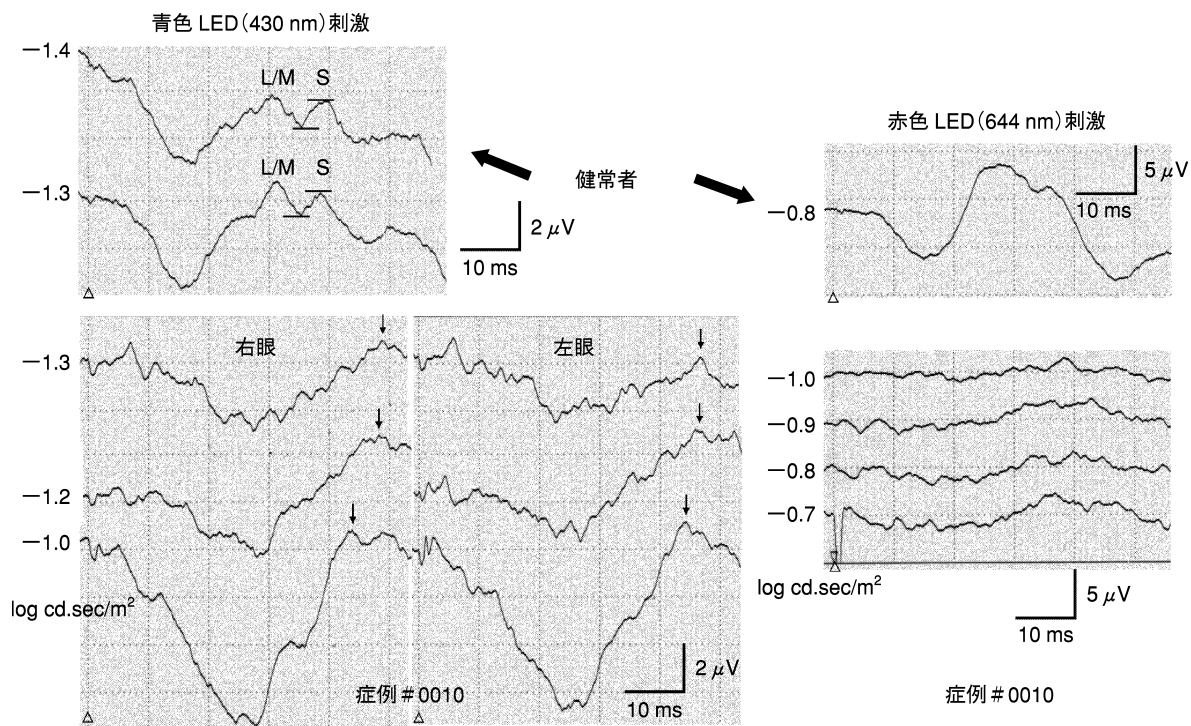


図 27 症例 #0010 の色刺激 ERG.
 青色 (430 nm) LED 刺激による振幅は、健常者に比べ著しい振幅増大を認めるが、赤色 (644 nm) LED 刺激
 に対しては減弱している。(文献 63 から引用)

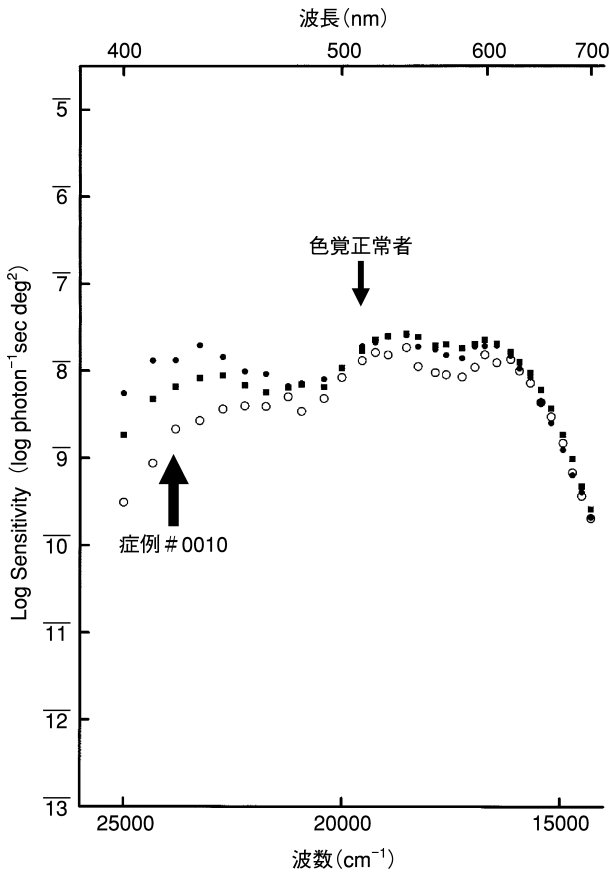


図 28 症例 #0010 の白色背景下分光感度。

健常被験者と類似のパターンを呈した。

- : Normal 1, ■ : Normal 2, ○ : 症例 #0010 (文献 63 から引用)

在している状態を示唆する結果であった。フラッシュ ERG と錐体 ERG の振幅成分の大部分は、S 錐体由来であったため、両者の波形が類似したものと考えられた。白色背景下の分光感度測定で、短波長側の感度は良好であったが、長波長側の感度は低下していた(図 23)。これらの所見から ESCS の診断は確定的であった。病因検索のため、NR2E3 遺伝子のプロモーター領域および翻訳領域であるエクソン 1 から 8 までの塩基配列を決定した。その結果、エクソン 7 のコドン 350 のグルタミン残基がストップコドンに変化した新規ナンセンス変異 (p.Q 350 X) をホモ接合で認めた(図 24)。視細胞特異的核内受容体である NR2E3 蛋白質は、二量体を形成しリガンドや特異的 DNA 配列と結合し転写因子として機能している。Q 350 は、リガンド結合ドメイン (LBD) に存在していることから、LBD の機能消失によることが病因と考えられた。

症例 #0010 は、33 歳女性である⁶³⁾。視力は両眼ともに (1.2) と良好で、軽度の遠視であった。先天性色覚異常はみられなかった。眼底所見は、血管アーケードから中間周辺部にかけて変性巣を認めたが、周辺部網膜血管の狭細化はみられず、症例 #0009 の所見と類似していた

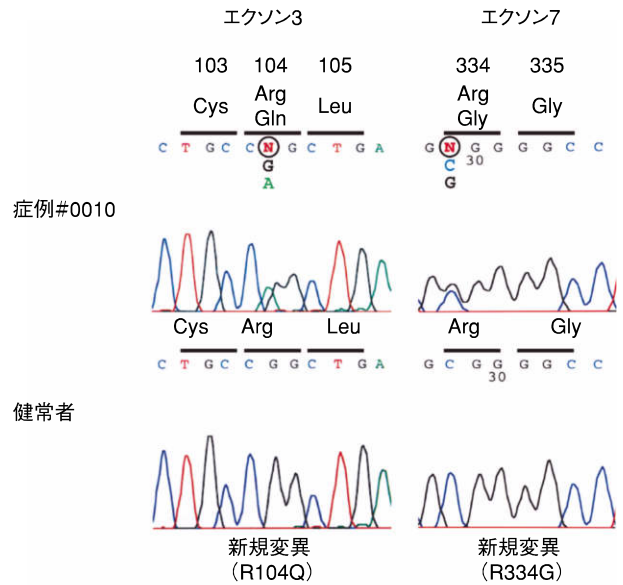


図 29 NR2E3 遺伝子エクソン 3 とエクソン 7 の塩基配列 (症例 #0010)。

エクソン 3 のコドン 104 のアルギニン残基がグルタミン残基に変化した新規ミスセンス変異 (p.R 104 Q) と、エクソン 7 のコドン 334 のアルギニン残基がグリシン残基に変化した新規ミスセンス変異 (p.R 334 G) を複合ヘテロ接合で認める。(文献 63 から引用)

(図 25)。光干渉断層像で、明らかな黄斑部異常はみられなかった(図 25)。ERG は、杆体反応と 30 Hz フリッカ反応は減弱し、フリッカ ERG と錐体 ERG の波形は類似していた(図 26)。Light-emitted-diode(LED)を用いた色刺激 ERG を記録したところ、青色 (430 nm) LED 刺激による振幅は、健常者に比べ著しい振幅増大を認める一方、赤色 (644 nm) LED 刺激に対しては、健常者と比べて振幅は減弱していた(図 27)。白色背景下における分光感度は、色覚正常者と同様に 3 峰性を示した(図 28)。色刺激 ERG 所見は、典型的な ESCS のパターンを示したが、杆体反応の検出や正常な中心窩機能 (良好な視力、正常色覚、正常分光感度特性) は、杆体と L・M 錐体の存在を示唆している。本症例は、明らかに過去の ESCS 症例に比べ、視機能維持の側面からみると軽症例であった。そこで、この問題を解決する糸口となる NR2E3 遺伝子解析を行った。その結果、エクソン 3 のコドン 104 のアルギニン残基がグルタミン残基に変化した新規ミスセンス変異 (p.R 104 Q) と、エクソン 7 のコドン 334 のアルギニン残基がグリシン残基に変化した新規ミスセンス変異 (p.R 334 G) を複合ヘテロ接合で認めた(図 29)。母親は p.R 104 Q 変異を、父親は p.R 334 G 変異をそれぞれヘテロ接合で有しており、常染色体劣性遺伝に矛盾はなかった(図 30)。コドン 104 と 334 は、それぞれ DNA 結合ドメイン (DBD) と LBD に存在していることから、我々は、本症例の各アレルからコードされた二量体は、それぞれの変異のないドメイン

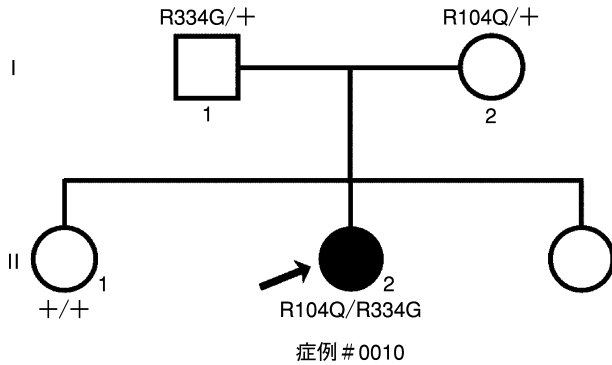


図 30 *NR2E3* 遺伝子変異と症例 #0010 の家系図。

母親は p.R 104 Q 変異を，父親は p.R 334 G 変異をそれぞれヘテロ接合で有しており，常染色体劣性遺伝に一致している。

を介し *NR2E3* 蛋白質機能の一部を保持するという仮説を立てた⁶³⁾。*NR2E3* が，霊長類(ヒト，サル)における杆体の発生・分化・維持に必須の蛋白質である⁶⁵⁾⁶⁶⁾ことから，本症例の成熟網膜における杆体機能の存在は，著者らの仮説を支持するものである。また，30 Hz フリッカ反応の残存から，および電気生理学的検査からも L・M 錐体の存在が示唆され，軽症例の診断を支持するものであった。

4. 小口病

小口病は，1907 年に我が国で発見された停在性夜盲の一つで⁶⁷⁾，常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性網膜疾患である。眼底に，剥げかかった金箔様反射がみられ，長時間暗順応後に金箔様反射が消失する水尾・中村現象⁶⁸⁾は，特徴的な所見である。一般に，視力・視野障害，色覚異常はみられない。暗順応 30 分後の ERG 検査で，杆体反応は消失し，最大応答の波形では a 波，b 波ともに減弱し陰性型を示す。錐体反応および 30 Hz フリッカ反応は，正常である。患者は，正常な明順応を示す一方，暗順応は著しく遅延し，正常な杆体閾値を得るのに 2~12 時間を要する。

1995 年，日本人の小口病症例で，*SAG*(アレスチン)遺伝子の 1 塩基欠失変異(1147 delA, c.924 delA, p.N 309 fxX 320)が発見された⁶⁹⁾。その後，この 1 塩基欠失変異は，数多くの日本人小口病症例で検出されていることから^{70)~74)}，創始者変異と考えられている。この変異以外に報告されているものは，日本人家系とインド人家系で見つかった 3 種類のナンセンス変異(p.R 175 X, p.R 193 X, p.R 292 X)のみである⁷⁴⁾⁷⁵⁾。1997 年，米国人の小口病症例^{76)~78)}で，3 種類の *GRK1*(ロドプシンキナーゼ)遺伝子変異(deletion of exon 5, p.V 380 D および p.S 536 fsX 543)が報告された⁷⁹⁾⁸⁰⁾。その後，パキスタン人の 1 家系で，欠失変異(c.827+623_883 del)が報告されている⁸¹⁾。これまでに *GRK1* 遺伝子変異をもつ小口病症例の報告は，8 例にすぎず日本人症例では検出

されていない。

我々は，2001 年 4 月から 2004 年 12 月までに東京慈恵会医科大学眼科を受診し，小口病と診断された 5 家系 6 症例について，*SAG* 遺伝子と *GRK1* 遺伝子解析を行った。4 家系 4 症例で，*SAG* 遺伝子に 1 塩基欠失変異(1147 delA, c.924 delA, p.N 309 fxX 320)をホモ接合で認めた。他の 2 症例(同一家系の兄妹)では，*SAG* 遺伝子に変異を認めなかった代わりに，*GRK1* 遺伝子に新規ミスセンス変異(c.1172 C>A, p.P 391 H)をホモ接合で認めた⁸²⁾。小口病における *GRK1* 遺伝子変異については，米国人症例とパキスタン人症例では報告されているが，日本人症例でも *GRK1* 遺伝子が原因となっていることを明らかにした⁸²⁾。

IV 脳画像と視覚

光情報は，網膜で処理されたのち，外側膝状体を経由して大脳の 1 次視覚野に入り，より高次中枢へと伝達され，知覚・認知・記憶される。これらの視覚情報処理系に関して，1950~60 年代の Hubel と Wiesel の研究，また 1970 年代に Zeki により，サルの視覚野および視覚前野が V 1~V 5 野の領域に区分されて以来，さらに細分化され，ヒトにおいても各領野の神経細胞の反応選択性とその連携が明らかにされつつある。

これらの視覚関連領域で，我々は見ている対象を認知し，その位置を視空間内に同定している。前者の視対象認知にかかわる情報処理は V 1 から V 2 野，V 3 野，V 4 野，VO 野，そして側頭葉へ達する腹側視覚伝達系がその主な情報処理の場となる。後者の空間認知にかかわる情報処理は V 2 野，V 3 野，V 3A 野，V 5 野，そして頭頂葉へ達する背側視覚伝達系がその主な情報処理の場となっていることが知られている。しかし，最近では，これらの 2 つの視覚路は完全に独立しているものではなく，互いに干渉しあいながら，視覚の内的表現を確立していると考えられてきている。各情報処理領域は，網膜部位と視覚皮質との対応関係 retinotopy(網膜部位再現)に関する情報に基づいて同定され，各領野がそれぞれどのような役割を担っているかについての検討が進められている⁸³⁾。

本項では，第 1 に，網膜部位再現に関して，検査刺激に加えた改良点について紹介する。第 2 に，色の情報処理に関して，機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いて行った色覚関連実験，特に仮性同色表課題施行時および色相配列課題施行時の脳活動，有彩色絵画刺激を観察した場合の色覚関連領野の応答特性，および大脳性色覚異常の症候とその病巣部位に関する研究成果について報告する。第 3 に，脳活動から視野を再現するという，視覚野活動の解釈(デコーディング)に相当する技術について，第 4 に，MR 拡散テンソル画像による神経線維の走行描写・評価に関する最近の知見および臨床応用の可能性に

ついて報告する。

1. ヒト視覚野の網膜部位再現の同定

fMRI が、Ogawa によって発表されてわずか 3 年後の 1993 年、Engel らによって革新的なアイデアが提唱された²⁾⁸⁴⁾。それは、1970 年代に Zeki らがサルの後頭葉に発見した網膜部位再現をヒトの視覚野で可視化する技術であった。後に phase encoding または traveling wave 法と呼ばれたこの方法は、固視点を中心として拡大するリング状の刺激を提示しながら fMRI を撮像することによって、脳内の視覚野に時間的、空間的に連続した反応をとらえるものであった。Engel らは、traveling wave 法によって鳥距溝に沿った関心領域から得られた脳活動を示す信号値を、横軸に時間、縦軸に信号変化量、そして奥行に位置をプロットしてグラフ化した。

これによってリング刺激の連続的な拡大に呼応したサイン波状の反応が、関心領域の位置に応じた位相差をもって再現された。本研究によって、ヒトの後頭葉の視覚野にも、Zeki らがサルの後頭葉で明らかにした網膜部位再現と類似の対応が存在していることが明確に示された。Sereno らは、この手法を用いて Zeki がサルで行ったようにヒトの視覚野を V1 野、V2 野および V3 野に分離同定した⁸⁵⁾。その結果、ヒトにおいても V1 野と V2 野の網膜部位再現は、後頭葉後極部が中心視野を、後頭葉の前方に向かうほど、より周辺視野に対応していること、極角情報は V1 野と V2 野ではその順序が逆転しており、鏡面関係にあることが確認された。また、V2 野と V3 野との間にも同様の関係が存在していた。彼らは、この点に注目し traveling wave の位相変化が折り返されている部分を指標として、これらの境界を定義した。この方法は、その後、研究者間でのコンセンサスが得られ、視覚野の分離同定法として定着した。

我々も 1996 年より fMRI を用いて研究してきた⁸⁶⁾⁸⁷⁾。そして、最近 traveling wave 法について以下の 2 点を改良した。第 1 の改良点は、偏心度情報をエンコードする「リング刺激」と極角情報をエンコードする「扇形刺激」を同時に提示し(図 31)、これまで複数の実験を施行して決定していた網膜部位対応の実験を 1 実験で可能にする目的であった⁸⁸⁾。fMRI を臨床応用するための最大の問題点は、検査時間にあるといっても過言ではない。検査時間が長くなると被験者は疲労によって眠くなり、動きによるノイズが急増する。異なる周期をもつリング刺激と扇形刺激を用いることによって、脳機能画像内にエンコードされたそれぞれのデータは、後処理によって分離可能であり、検査時間を半分に短縮できる可能性がある。第 2 の改良点は、V1 野内の水平子午線表象部位を正確に同定する目的のものであった⁸⁹⁾。これは、片側水平子午線から湧き出し、対側水平子午線に沈み込む、上下対称の 2 つの扇形刺激を用いて極角情報をエンコードする方法であった。V1 野と V2 野の境界、V2 野と

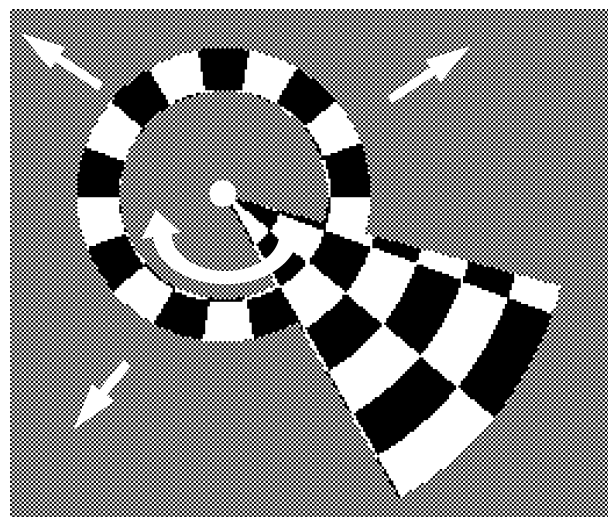


図 31 「リング刺激」と「扇形刺激」の同時提示。

偏心度情報をエンコードするリング刺激と、角度(極角)情報をエンコードする扇形刺激を同時に提示する視標を開発。

V3 野の境界は明瞭であり、V2 野は V1 野を挟んで上視野表象部と下視野表象部が離れているため、1/4 視野の対応を明確に決定することができる。しかし、V1 野では上下の視野表象部分が連続しているため、この分離が曖昧となる。上下視野表象の正確な面積や機能分化を比較するうえでは、これが問題となり本法が有用になると考えている。

2. 色刺激に対する視覚中枢の反応

我々は、これまで視覚情報処理における色情報処理に焦点を当て、色刺激に対する視覚中枢の反応について検討してきた。まず、大脳性色覚異常の症候とその病巣部位について調査し、次に、fMRI を用いて日常診療に用いられている仮性同色表課題と色相配列課題を施行しているときにどのような脳活動が生じているのかについて調べた。さらに複雑な検査刺激として有彩色絵画刺激を観察した場合の色覚関連領域の応答特性について調査した。

1) 大脳性色覚異常の病巣と症候

大脳性色覚異常は、両側の後頭葉底部梗塞によって生じることが多い。最初に報告されたのは 1899 年のことであった⁹⁰⁾。ある日突然、周りの色世界が灰色一色になる。患者は、それまで見ていた外界の変化に驚き、医師もこの奇怪な現象に驚愕した。網膜疾患や視神経疾患で生じる後天色覚異常であっても、このような急激なそして劇的な変化は通常みられない。文献によれば、この症候をもつ患者には水平上半盲の合併が多く、後頭葉底部に色覚異常と密接にかかわる領域があることが示唆された^{91)~94)}。大脳性色覚異常は、片側病巣でも生じることがあり、この場合は右側の病巣に比較的多くみられた。また、半視野だけの色覚異常例も報告されている。しか

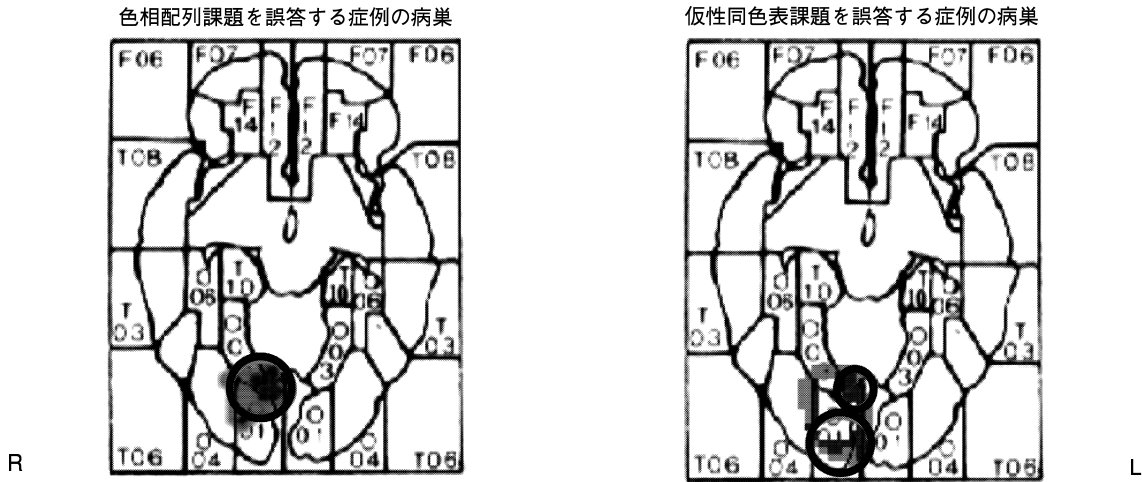


図 32 仮性同色表または色相配列検査にフェイルする脳梗塞患者の病巣。
 仮性同色表を間違えやすいタイプの病巣は、色相配列検査にフェイルするタイプの病巣に比べ、後方にも分布している。(文献 98 から引用改変)

し、いずれの症例もある期間が過ぎるとその症候が軽減し、緩解することもまれではない。

1990 年に Zeki は、大脳損傷に伴う色覚異常について報告し、腹側後頭葉を含む大脳損傷患者の中に、石原表検査には正答できるにもかかわらず色相配列検査が全くできないという、色覚検査の結果が乖離する大脳損傷患者がいることを報告している⁹²⁾。

我々は、まず、同名半盲患者に色覚検査を施行し、大脳性色覚異常症例のスクリーニングを行った⁹⁵⁾。同名半盲患者に対する色覚検査には、通常の検査に加えて、認知過程を評価する検査も必要とした⁹⁶⁾。その結果、従来大脳性色覚異常に必発といわれていた上視野欠損のない症例を見出した⁹⁷⁾。本症例の病巣は左後頭葉前方に縦長に存在し、右下 1/4 盲を来し、色相配列課題を一過性にフェイルした。しかし、この患者は仮性同色表課題を間違えることはなかった。病巣の下端は、脳底部の海馬傍回に達していた。本症例を含む 4 例の大脳性色覚異常の病巣が、色覚異常のない脳梗塞の 16 症例のものとはどう異なっているかについて検討し、大脳性色覚異常に関連の深い脳内部位を推定した。さらに、仮性同色表を間違えやすいタイプと色相配列検査をフェイルするタイプの病巣の広がりについて比較検討した。その結果、仮性同色表にフェイルするタイプの病巣は、色相配列検査をフェイルするタイプの病巣に比べ、後方にも分布していることが判明した⁹⁸⁾(図 32)。

2) 仮性同色表課題および色相配列検査課題における脳活動

田中らも示したように大脳性色覚異常でもその病巣によって仮性同色表を間違えやすいタイプと色相配列検査をフェイルするタイプがある。Nakadomari ら⁹⁷⁾が報告した左後頭葉前方に縦長に病巣を有する患者は、色相配列課題を一過性にフェイルしたが、仮性同色表課題を

間違えることはなかった。一方で共同研究者の中川らは、3 名の両側後頭葉底部病巣を有する患者の視覚認知機能を検討し、これらの患者がいずれも仮性同色表課題を間違えていたが、色相配列課題は施行可能であることを示した(投稿中)。このような二重乖離は、仮性同色表課題と色相配列課題を処理している領野が別の領域に存在していることを神経心理学的に示している。そこで、これを確認するために、我々は、仮性同色表課題と色相配列課題を行っているときの脳活動を fMRI で測定することによって、両検査時の脳内情報処理について検討した。

仮性同色表のうち、石原色覚検査表(石原表)は、特にスクリーニング効果が高く、国際的にその検出力が認められている。この表は、多数の色斑から構成されており、背景と異なる色で表現された視標(数字)を音読または筆や指でなぞることによって両者の色の判別が可能かどうかについて評価される。したがって、視力が悪くて文字が読めない、また音読や指なぞりができない被験者には施行不能である。しかし、視力がそれほど悪くはなく、音読や指なぞりができる被験者がこの検査を間違えた場合、短絡的に色覚異常と判定して差し支えないのであろうか。特に大脳損傷を来した場合、失読、注意障害、視覚失認、同時失認などが検査結果を修飾する可能性がある⁹⁹⁾。共同研究者の久田らは、半側空間無視が色覚検査に及ぼす影響について調べ、色相配列検査に比べ、仮性同色表がその影響を受けやすいということを報告した¹⁰⁰⁾。したがって、石原表を見ているときの脳活動を評価するとき、単に色覚関連の応答のみが得られていると考えることはできない。

元来、石原表は赤緑色覚異常の検出を目標としているため、第 1 異常と第 2 異常との混同色が背景と視標とに用いられている。さらに、個々の色斑の明度や大きさを

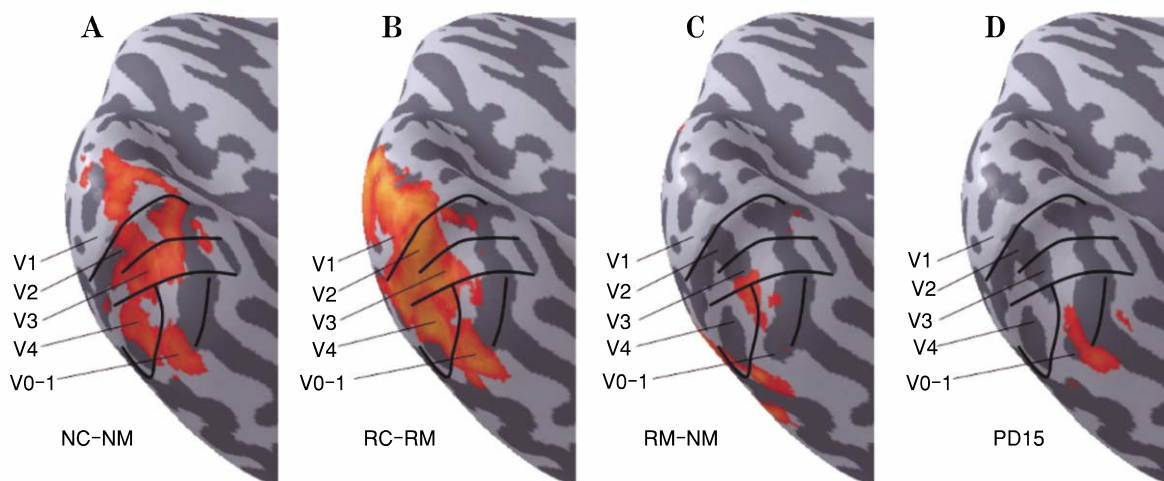


図 33 仮性同色表検査と色相配列検査施行時の脳活動の分布。

- 石原表の特徴を維持した視覚刺激を調整して機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を正常被験者に対して行った結果、
- A : 数字が読めないような視覚刺激とこれらの各色点を等輝度灰色にした刺激に対する脳活動の対比 (NC-NM : nonreadable color vs. nonreadable monochrome 条件)。
- B : 数字の読めるタイプの視標によく似た視覚刺激と数字の読める灰色刺激に対する脳活動の対比 (RC-RM : readable color vs. readable monochrome 条件)。
- C : 数字の読める灰色刺激と数字の読めない灰色刺激の脳活動の対比 (RM-NM : readable monochrome vs. nonreadable monochrome 条件)。
- D : 色相配列課題を行ったときの脳活動 (PD 15 : 類似性を比較したときと見ているだけのときの脳活動の対比)。

微妙に変えることによって、赤緑異常の患者の判断をさらに攪乱するように調整されている。

我々は、石原表の原表を参考にして、石原表の特徴を維持した視覚刺激を作成・調整して提示し、fMRI を正常被験者に対して行い、色相や明度の違いを根拠に形態を認知し、その数字を読むという行為に伴った脳活動について検討した¹⁰¹⁾¹⁰²⁾。石原表を見ているときに生じる脳活動領域を細分して検討するために、3種類の異なった比較実験が施行された。第1の実験では、石原表に類似の配置構成であるが、数字が読めないように色斑をばらまいた視覚刺激と、これらの各色点を等輝度灰色にした視覚刺激が用いられた (nonreadable color vs. nonreadable monochrome 条件)。第2の実験では、第1の実験に用いた刺激の色斑の場所のみを変化させて読めるように作成した視覚刺激と、同様に作成された数字の読める灰色刺激が用いられた (readable color vs. readable monochrome 条件)。第3の実験では、数字の読める灰色刺激と数字の読めない灰色刺激が用いられた (readable monochrome vs. nonreadable monochrome 条件)。第1の実験では、数字を読むという行為に関係なく、彩度の異なった視標を見たときの脳活動の差、すなわち彩度に対する大脳の反応を捉えることが目的である。これは、Zeki らが行った PET や fMRI の実験と同様の観点である。一方、第2の実験では、文字を読む際にその文字を色によって切り出す場合と明度によって切り出す場合の差について評価している。両者とも数字

を読んでいるということには変りはないため、それらの差分で読字に関連した要素は相殺されているものと考えられる。第3の実験では、単に、明度で定義された数字を読んでいるときの脳活動が記録できるはずである。

その結果、nonreadable color vs. nonreadable monochrome 条件では、後頭葉後極部から底部を中心とした複数の応答が得られた (図 33 A)。その中には別実験で行った網膜部位再現から判定した視覚野の下位区分により、V1野、V4野そしてVO-1野と判定された領域に存在する反応もみられた。これは、これまでの彩度比較課題による研究報告に一致した反応である。そして、後頭葉には形態の違いがなくとも色に変化した場合にそれに反応する領域が存在していることを示しているといえる。readable color vs. readable monochrome 条件では、それらの反応がより明確に示された (図 33 B)。これは、読むという行為が色関連領域の活動を促進していることを示唆しているのではなかろうか。一方、readable monochrome vs. nonreadable monochrome 条件では、他の実験とは異なり、後頭葉下部外側に反応が認められた (図 33 C)。この領域は visual word form area とも呼ばれる領域である。このように、石原表を用いた仮性同色表検査は、単に色覚の能力を評価しているということだけでなく、色を用いて数字という対象を切り出す処理や数字を読むといったより高次の処理を評価しているといえる。

fMRI を用いた研究においては、1995 年にはじめて

色に対する反応が報告された¹⁰³⁾。当時は、まだヒトの V4 野が同定されておらず、サルの V4 野の類同皮質がヒトでは後頭葉底部に存在していて、ここがヒトの V4 野に相当するものと推定されていた。我々は、この年に fMRI で色相配列課題を用いた色覚中枢の検索を始めている。そして、大脳性色覚異常のうち panel D-15 にフェイルした症例の病巣から見当をつけて、正常者の後頭葉底部でそのころ V4 野と考えられていた部位のさらに前方で、色相配列課題施行時の活動を検出し報告した¹⁰⁴⁾。しかし、当時我々が使用していた MRI 装置のハード的制限から、得られた結果の画像はノイズが多く、その結果は当時受け入れられなかった。その後、Zeki らは V4 野のさらに前方にも色に反応する場所があり、ここを V4 α 野と命名した¹⁰⁵⁾。後に、その領野が色相配列検査で活動を高めるということが Beauchamp らにより確かめられた¹⁰⁶⁾。Zeki らの指摘した V4 α は、その後、網膜部位再現の実験で VO-1 野の中心視野表象の部分であることが判明している¹⁰⁷⁾。

我々の行った色相配列課題を用いた fMRI の実験における視覚刺激は、互いに色相の近い 3 種の円形色視標を正三角形の頂点の位置に配したものであった。これら 3 種の色視標の中央を固視し、上方の色視標を参照刺激として下方の 2 つの色視標のうちどちらが参照刺激に近いかを比較する課題を行った。そして、2 秒ごとに 3 種の色視標の色を変えて提示し、この刺激の類似性を比較したとき(テスト条件)と見ているだけのとき(対照条件)とを繰り返して、その差を検討した。その結果、被験者全員の後頭葉下部に活動が認められた。いずれも後頭葉下部の V4 α 野(VO-1 野)を含んでいた(図 33 D)。すなわち、色相配列課題で V4 α 野(VO-1 野)が活性化することが改めて確認された。我々は、これら 2 つの実験から得られた結果を同じ脳地図上で解析し直し、網膜部位再現を根拠とした視野野の下位区分における反応としてこれらを検討した。検討にあたり、V1 野、V4 野、V4 α 野(VO-1 野)における反応部位を関心領域とし、各領野における各条件での信号値に着目した。図 34 は、各領野における各条件における反応量として、その信号値の標準化された振幅を示している。色相配列課題施行時(図中 panel D-15)には、V4 α 野(VO-1 野)での反応が強くなっているのに対し、仮性同色表課題の場合には V4 α 野(VO-1 野)の反応が比較的小さいことが分かる。このことは、病巣解析から得られた仮性同色表を読めない症例の病巣に比べ、色相配列課題をフェイルする症例の病巣がより前方に存在していることを支持する結果といえる。また、後頭葉下部以外にも、鳥距溝付近と頭頂間溝付近にも活動が認められた。これらは、ただ見るのに対して、色を比較することによって、V1 野の活動や視覚的注意に関連する領野にも脳活動が生じていたということを示唆している¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。

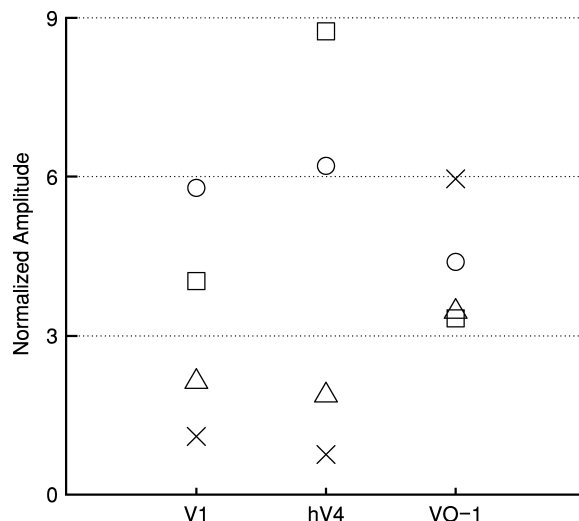


図 34 仮性同色表検査と色相配列検査施行時の脳活動の活動量の比較。

V1 野、V4 野、V4 α 野(VO-1 野)での各条件における信号値の標準化された振幅。

NC-NM: nonreadable color vs. nonreadable monochrome 条件(○)

RC-RM: readable color vs. readable monochrome 条件(□)

RM-NM: readable monochrome vs. nonreadable monochrome 条件(△)

PD 15: 色相配列課題(×)

3) 有彩色絵画刺激に関連した脳活動

我々が行った fMRI 実験で、ノイズが多いながらも色覚関連反応を最初にとらえることに成功したのは 1996 年であった¹⁰⁴⁾。その実験で用いられた視覚刺激は、色相配列課題を実際に MRI 装置の中で行うというものであった。もっともこれが最初の色覚関連実験ではなく、それまでに Zeki らが PET を使った実験で用いたようなモンドリアン図形を使用して有彩色と無彩色の画像を見たときの差分をとるというデザインの実験を何度も行っていた。しかし、これらの実験では後頭葉の反応は全く得ることはできず、これを装置の限界かと考えていた。現在では、前述の石原表を模した視覚刺激を用いた実験で述べたように、装置の改善に伴い有彩色と無彩色の比較でも結果が出るようになった。しかし、それでもなお、その活動は微弱であり検出が困難である。

そこで、我々は視覚刺激として画家マチスの描いた「赤の食卓」という高彩度の絵画画像を用いて一連の実験を行った。対照刺激は同じ画像をグレースケールにしたものであるが、輝度を一致させることは厳密にはできなかった。それまで用いられていた単純図形やモンドリアン図形よりもより複雑な形態と色を含む視覚刺激は、何に対する反応を観測しているのかが明瞭でないため、多くの批判を受けたが、反応がはっきりと出る点では、本視覚刺激は優れていた。

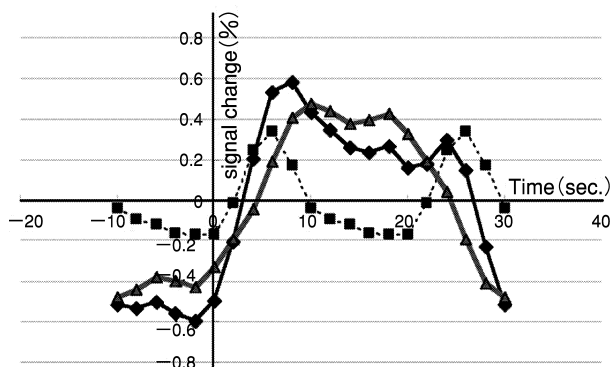


図 35 有彩色絵画と無彩色絵画を観察したときの後頭葉底部活動の経時変化。

横軸は時間(秒)で0は無彩色絵画が有彩色になった時点を示す。縦軸はMRIの信号変化率(%)。

- a: 有彩色絵画と無彩色絵画を観察したときの後頭葉底部活動の経時変化(—◆—)。
 b: aを刺激周期の半分で折りたたみ、加算平均して求めた曲線(---■---)。
 c: bをaから差し引いて得られた曲線(—▲—)。

実験はきわめてシンプルで、20秒ごとに有彩色と無彩色の同じ絵画を繰り返し提示し、観察させながらfMRIを撮像するというものであった。その結果、両側の後頭葉底部に矩形波との相関分析でわずかに有意となる領域を検出した。その時間反応曲線を検討したところ、それが単なる矩形波ではないということが判明した。無彩色を見ていた状態で急に有彩色になるとまず一過性に信号値が上昇する。そしてやや下がったところで維持される。そして、有彩色から無彩色に変わったとき、信号が下がるものと思込んでいたが、実はここでも一過性に信号は上昇していたのであった。その後、次の有彩色刺激が出るまで信号値はベースラインに向かって下降した(図35中のa)。

浅川らは、このようなプロフィールの信号変化をモデルとして全voxelの時間反応曲線に対し相関分析を行った。その結果、その信号を拾ってきたところはもちろんその周囲の広い範囲に高い相関を示す部分が存在していたことが明らかになった¹¹⁰⁾。つまり、後頭葉底部は急激な彩度変化に対して広い範囲で同様の反応を示した。それは彩度変化が高くなる時のみならず低くなる時にも一過性に生じ、彩度が高い状態では、ある水準で維持されるというものであった。この反応を刺激周期の半分で折りたたみ加算すると、刺激の有彩色であるか無彩色であるかにかかわらず、刺激の変換に伴う応答が明らかになる(図35のb)。さらに、この反応を原波形から差し引くことで、単に刺激の変換によるものではない反応の成分を明らかにできる(図35のc)。これらのことは、脳底部の反応には、少なくとも2つの成分が存在し、一つは刺激の急激な彩度変化に対する反応で、もう一つは刺激が有彩色であるということに対する反応

であるということを示している。この彩度変化に対する後頭葉底部の反応は、彩度変化が瞬間的でなくとも徐々に変化するような場合においても生じること、さらには無彩色の絵画が灰色均一の画面から浮き上がって出てくるのを観察しているときにも生じており、単にこの領域が色に反応するだけではないことを明確に示した¹¹¹⁾。

3. 機能画像による視野の他覚的評価

視野の反応から網膜部位再現を可視化するということは、すなわち視野を可視化できるということである。しかし、現時点でfMRIを臨床検査として使用するためには、検査時間を短くする必要がある。Wandellは、traveling wave法を用いた網膜部位再現の実験に、3テスラーの実験用MRI装置を用いているので、一回3分の実験を6回程度行うことで必要最小限のデータを得ている。しかし、これを得るための準備の撮像と何よりも鏡面構造を明確化するために大脳皮質を平面化するのに必要な精密な構造画像を得るための別の撮像を要し、結局1時間ほどの実験を最低でも2回は行う必要があった。

我々が、日本で使用している1.5テスラーの臨床機では信号/ノイズ比が悪く、同質の画像を得るためには倍以上の時間を要してしまう。したがって、この機械を使用して視野を評価するには、Wandellの方法をそのまま移行してもだめである。まず、検査時間を極力短くする必要があると我々は考えた。そして、前述のごとくtraveling wave法のリング刺激と扇形刺激を同時に提示することを考えた(図31)。これにより、それぞれに対応する反応を引き出すことができれば、検査時間が半減できると考えたのである⁸⁸⁾。リング刺激の周期と扇形刺激の周期を異にする方法を選択することで、waveがtravelするタイミングをずらした。脳活動の波は2つの周期の異なる波の合成波となる。これをフーリエ解析を用いることで互いの成分を除去して、あたかも別の実験を2回行ったかのようなデータを1回の実験から得ることができた。そして、そのデータに基づいて解析を行ったところ、信号の振幅にこそやや劣化がみられたが、位相情報については遜色なく得ることができ、十分実用可能という判断をした。検査時間についても撮像範囲やMRIの設定の工夫で1.5テスラーの機械でも5分程度で収めることができるようになった。

しかし、精細な構造画像を得るための撮像時間を節約することはどうしてもできなかった。そこで、発想を変えて構造画像なしで視野を視覚化することを試みた。構造画像がないと平面化した脳地図上でV1野、V2野などの同定ができない。本来ならV1野の反応だけから視野を描くことが好ましいのかもしれないが、V1野が脳梗塞などで障害されている場合は、その平面化は原理的に不可能になる。ということは、そのような原理で視

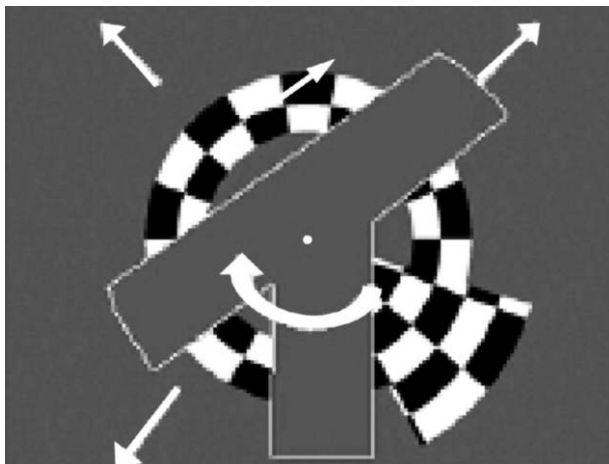


図 36 イの字の図形.

野を描くのでは V1 野が障害された症例の視野は評価できないということになり、これは臨床的には大きな制限となる。鳥距溝に沿った大きめの関心領域を設定し、ここから traveling wave 法の刺激に反応する voxel (MRI の画素) を選定し、その各 voxel から得られた信号の時系列データから、その voxel の網膜部位を座標として取り出すことができる。そして、そのために我々の開発したリングと扇を同時に提示する視覚刺激が功を奏することになった。それは、つまり一実験でリング状刺激からの偏心度情報と扇形刺激からの極角情報の両方が同一 voxel より得ることができるという点である。これらを別実験で行った場合、これらの実験間での頭部の動きを厳密に補正し、全く同じ位置に合わせなくてはならない。そうしないと別の voxel 由来の偏心度情報と極角情報があたかも同じ voxel から出てきたもののように扱われてしまう危険が生じるのである。

我々は、まず、MRI の信号から視野を描画するためのソフトウェア「mrFA」を開発した¹¹²⁾。そして、半盲の被験者が見た場合の見えに相当する視覚刺激を作成し、正常被験者で半盲様視野を描画できるかどうかを試みた。この実験の結果は、この方法が臨床検査として十分使用可能であるということを示していた(投稿中)。さらに、より複雑な形状の暗点の検出も可能であるかどうかを調べるために、文字状の暗点を想定した刺激を作成し、同様の実験を行い、この暗点が再現されるということを確認した¹¹³⁾(図 36, 37)。そして、この技術を実際に患者に適用し報告した(投稿中)。現在さらに方法を改良しつつデータを蓄積中である。

4. 拡散強調画像と臨床応用

拡散強調画像(diffusion weighted imaging : DWI)とは、プロトンの移動速度を MPG(motion proving gradient)と呼ばれる 1 対の傾斜磁場によって位相変化量として計測する手技で、水分子の拡散を画像化するもの¹¹⁴⁾である。

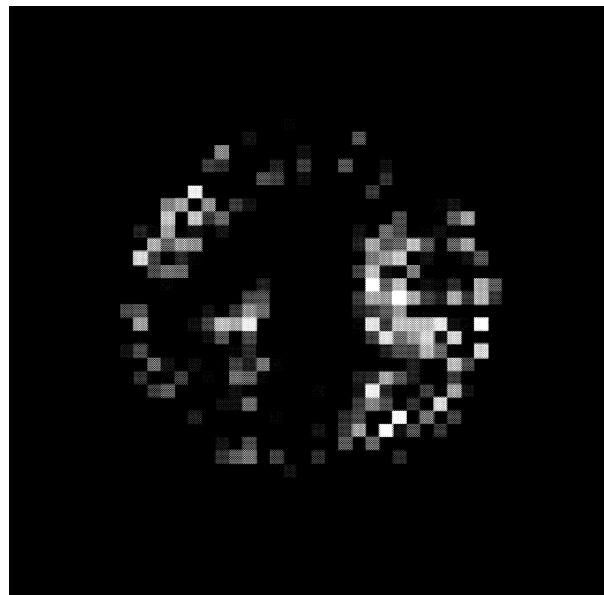


図 37 イの字に対する視野表.

梗塞急性期で観察される脳細胞浮腫では、水の拡散制限が大きい細胞が、水の拡散制限の少ない細胞外腔に比べて相対的に増加する。その結果、細胞浮腫を来した領域では拡散制限が生じ、従来の T2 強調画像、FLAIR 画像などでは不可能だった病巣の描出が、拡散強調画像では可能となり臨床に応用されている。

一方、健全な脳組織においても生理的な拡散制限が存在する。軸索組織では、軸索の走行に垂直な方向への水の拡散が制限される。軸索の走行に対して垂直方向には拡散制限が観察される一方、走行に並行な方向の拡散は比較的制限を受けにくい(拡散異方性)。この拡散異方性を利用して、仮想的な神経線維の描出が理論的に可能である。

通常、DWI は、スライス選択平面に対し xyz 軸方向の MPG を印加した 3 種類の DWI の 3 乗根を表示する。一方、xyz 軸方向への拡散制限の異方性を 3 色に色分けすることで表示したのが 3 DAC 法¹¹⁵⁾である(図 38)。しかし、これは軸索の走行を、スライス平面へ色分けして投影した情報にとどまる。白質における軸索走行を定量的にとらえるためには、3 DAC のような 3 軸方向の MPG のみならず複数方向(最低 6 軸)の MPG による撮像が必要となり、この条件化での撮像を拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging : DTI)という¹¹⁶⁾。実際には画像の voxel ごとに Ellipsoid(類楕円体)と呼ばれる拡散の異方性とその三次元的な方向を含む情報を計算するものである。拡散の異方性は、通常、FA (fractional anisotropy)と呼ばれる数値で評価され、一定の値を上回る voxel には神経線維の走行があると推定し、その方向をたどることで神経線維の仮想的な描出が可能となる(fiber tracking)。しかし、この手技は MR 撮像と同時に簡便に解析できるものではなく、広く

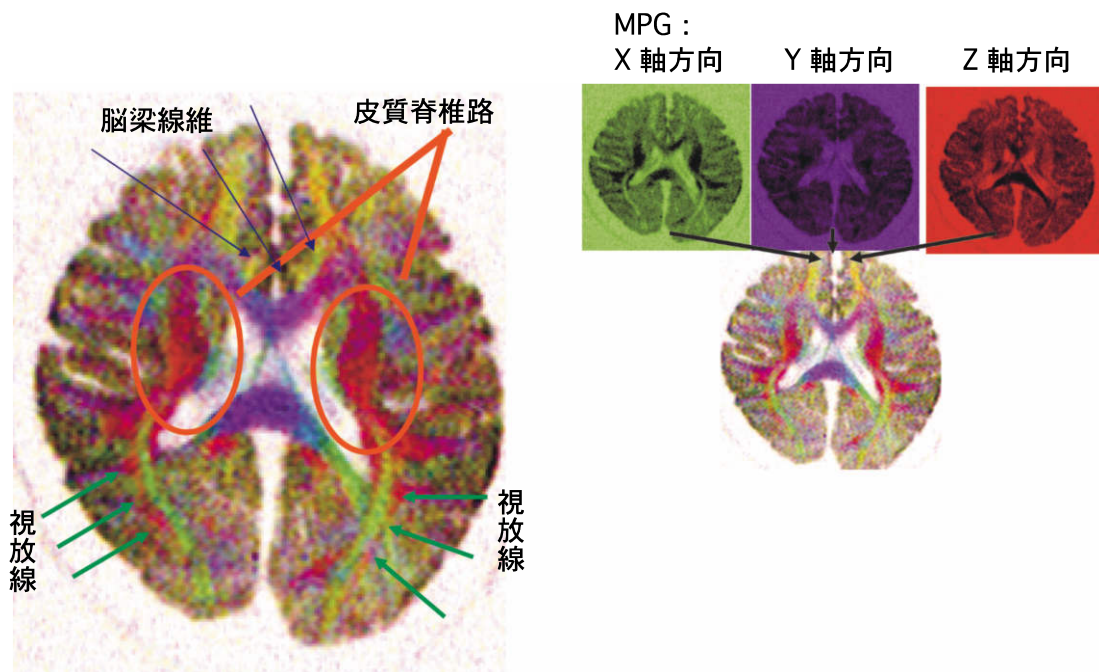


図 38 3 DAC 法.

スライス面に対する xyz 軸方向への拡散情報を 3 色に色分けした図.
MPG : motion proving gradient

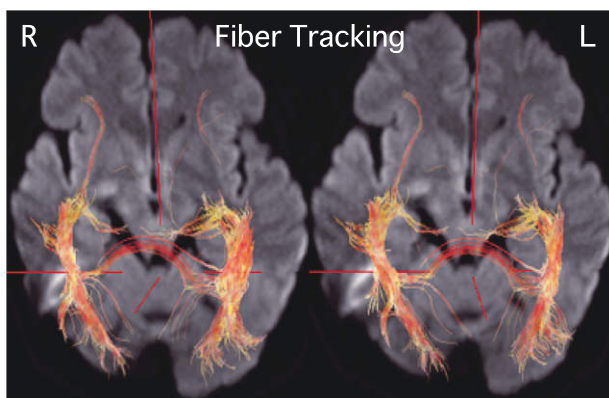


図 39 拡散テンソル画像による視放線の描出.

xyz 3 方向の拡散情報のみならず複数方向(最低 6 軸)の拡散情報を採取することで、軸索の走行が、計算上描出可能となる。

臨床の場で行われているものではない。我々は、パリ第六大学との共同研究で臨床応用としての本手技を視放線の描出手技として使用可能か検討を加えた¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾。

拡散テンソル撮像は、臨床用 1.5 T SIEMENS 社製 MAGNETOM Vision, MAGNETOM Avanto を使用した。撮像には、Spin Echo EPI を使用し、MAGNETOM Vision では TE : 100 ms, TR : 4,000 ms, FOV : 24 cm, matrix : 128, スライス厚 : 5 mm, 20 連続スライス条件を、MAGNETOM Avanto では TE : 73 ms, TR : 5,300 ms, FOV : 24 cm, matrix : 128, スライス厚 : 2.6~3 mm, 45 連続スライス条件で

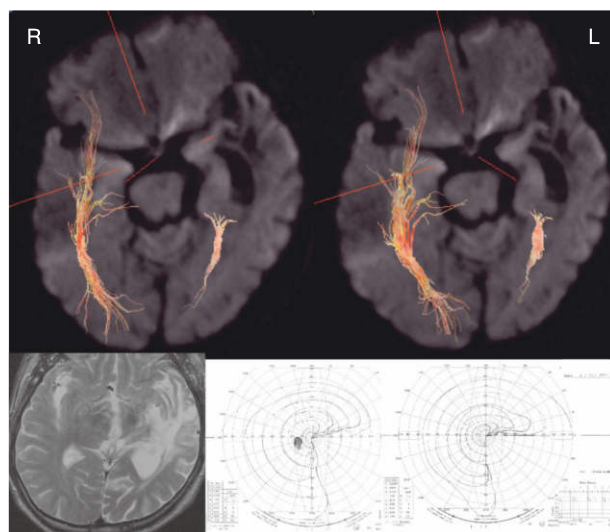


図 40 左側頭葉脳動脈静脈奇形出血後の視放線変性に起因する同名半盲症例。

患側の視放線の描出が病態に一致して不良であることが分かる。

行った。

いずれの装置でもほぼ全脳をカバーする撮像が行われた。MPG は異なる 6 軸方向の 6 Volume の撮像に加え、MPG なしの計 7 Volume のデータが採取された。

また、MAGNETOM Avanto では、MPG 強度を $b=500 \text{ s/mm}^2$, $b=1,000 \text{ s/mm}^2$, $b=2,000 \text{ s/mm}^2$, $b=3,000 \text{ s/mm}^2$ と変化させ、神経線維描出を比較した。撮像データは自家製ソフトウェア image calk もしくはフ

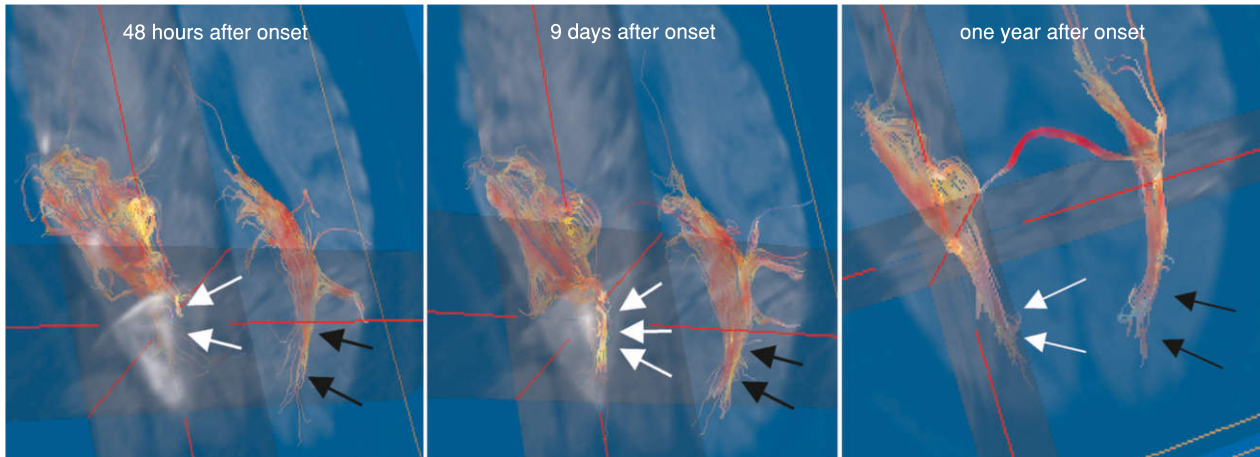


図 41 視放線領域に急性期脳梗塞病変がみられた一過性同名半盲病例。

病初期には梗塞巣が視放線領域に一致している(左図)。経過とともに視放線が描出され(中図)、1年後には、視放線の描出は左右対称となり、病変が、視放線の変性をもたらさなかったことが分かる。(文献119から改変)

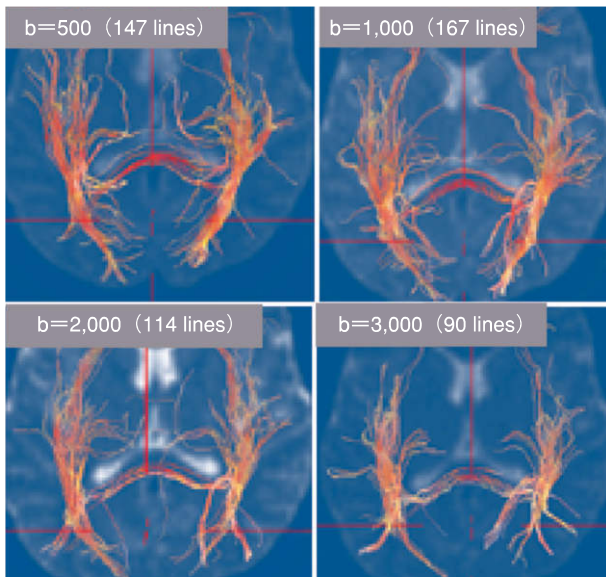


図 42 拡散検出傾斜磁場強度による視放線描出能の比較。

強度 $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ の条件が描出本数 167 と最多であり神経線維描出に至適条件であった。

リーソフト MRIcro により 3D データへ変換を行った。変換データを東京大学画像情報処理解析研究室開発の拡散テンソル解析ソフトウェア Volume One, dTV, へ転送し解析した。

その結果、健常例では皮質脊髄路、視放線などの主要軸索線維の描出が可能であった(図 39)。一方、白質病変を有する症例においては健側と比較し軸索線維の異常な描出が観察された(図 40)。

視放線に一致した白質病変に起因する視野障害例において、我々は経時的な拡散テンソル撮像を行い視野障害の回復過程に伴った視放線描出の変化が観察できること

を示した¹¹⁹⁾(図 41)。そして、拡散強調ファクターを変化させた拡散テンソル画像の結果、 $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ の条件が神経線維描出に至適条件であることを確認した¹²⁰⁾(図 42)。

本手技は、眼科領域では主に視放線の評価に有用と考えられる。しかし、描出された神経線維はあくまで仮想的な描出である。これが、解剖学的な構造を正確に反映するものかどうかの評価には、視覚心理物理学的な機能評価を反映させたり、fMRI による皮質活動の評価を併用したり、撮像時の至適パラメータの検討を含め、さらなる研究を要する。

MRI における拡散画像は、拡散テンソル画像の実現により新たな局面を迎えている。この撮像手技は、臨床上、新たな機能画像検査法の一手技として期待される。

V おわりに

本特別講演では、3つの課題を取り上げた。「水晶体と視覚」では、中波長から長波長領域の透過率を減少させたヒト水晶体の特性に類似の IOL の開発、さらにテーラーメイドの IOL へと期待される。「遺伝子と視覚」では、病態の解明はもちろんのこと、これまでの症候学主体の診断との有機的な結合、さらに治療へと夢は膨らむ。「脳画像と視覚」では、視野検査などの視機能の他覚的評価、また心理的要因による視覚障害の解明へと発展を期待したい。

稿を終えるにあたり、特別講演の機会を与えて下さいました日本眼科学会評議員各位、座長を務められた大橋裕一教授に心から感謝いたします。また、多大なご支援、ご援助をいただきました慈眼会の諸先生に厚く御礼申し上げます。最後に、共同研究者として献身的に協力いただいた教室員、ならびに視能訓練士一同に深甚の謝辞を送ります。

本研究の一部は、厚生科学研究費補助金(厚生科学特別研究事業)、および文部省科学研究費の援助を受けて行った。

文 献

- 1) **Nathans J, Thomas D, Hogness DS** : Molecular genetics of human color vision : the genes encoding blue, green, and red pigments. *Science* 232 : 193—202, 1986.
- 2) **Ogawa S, Lee TM** : Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields : *in vivo* and *in vitro* measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 16 : 9—18, 1990.
- 3) **Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW** : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 9868—9872, 1990.
- 4) **Jordan DR, Valberg JD** : Dyschromatopsia following cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 21 : 140—143, 1986.
- 5) **Yuan Z, Reinach P, Yuan J** : Contrast sensitivity and color vision with a yellow intraocular lens. *Am J Ophthalmol* 138 : 138—140, 2004.
- 6) **Cionni RJ, Tsai JH** : Color perception with AcrySof natural and AcrySof single-piece intraocular lenses under photopic and mesopic conditions. *J Cataract Refract Surg* 32 : 236—242, 2006.
- 7) **Farnsworth D** : The Farnsworth Dichotomous Test for Color Blindness-Panel D-15. Psychological Corporation, New York, 1947.
- 8) **Wyszecki G, Stiles WS** : Color science : Concepts and methods, Quantitative data and formulae. 2nd ed. John Wiley, New York, 1982.
- 9) **Farnsworth D** : The Farnsworth-Munsell 100 Hue Test Manual(revised ed). Munsell Color Company, Baltimore, 1957.
- 10) **Delahunt PB, Webster MA, Werner JS, Lei Ma** : Long-term renormalization of chromatic mechanisms following cataract surgery. *Visual Neurosci* 21 : 301—307, 2004.
- 11) **Kuriki I, MacLeod DIA** : Chromatic Adaptation Aftereffects on Luminance and Chromatic Channels. In : Christopher M, et al(Eds) : John Dalton's Colour Vision Legacy. Taylor and Francis, London, 73—83, 1998.
- 12) **Kuriki I, Oguma Y, Uchikawa K** : Dynamics of asymmetric color matching. *Optical Review* 7 : 249—259, 2000.
- 13) **Kuriki I** : The loci of achromatic points in a real environment under various illuminant chromaticities. *Vision Res* 46 : 3055—3066, 2006.
- 14) **Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, et al** : A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323 : 643—646, 1986.
- 15) **Nathans J, Piantanida TP, Eddy RL, Shows TB, Hogness DS** : Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science* 232 : 203—210, 1986.
- 16) **Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al** : Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242 : 1427—1430, 1988.
- 17) **Dryja TP, McGee TL, Hahn LB, Cowley GS, Olsson JE, Reichel E, et al** : Mutations within the rhodopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *N Engl J Med* 323 : 1302—1307, 1990.
- 18) **Vollrath D, Nathans J, Davis RW** : Tandem array of human visual pigment genes at Xq28. *Science* 240 : 1669—1672, 1988.
- 19) **Merbs SL, Nathans J** : Absorption spectra of human cone pigments. *Nature* 356 : 433—435, 1992.
- 20) **Asenjo AB, Rim J, Oprian DD** : Molecular determinants of human red/green color discrimination. *Neuron* 12 : 1131—1138, 1994.
- 21) **Deeb SS, Lindsey DT, Hibiya Y, Sanocki E, Winderickx J, Teller DY, et al** : Genotype-phenotype relationships in human red/green color-vision defects : molecular and psychophysical studies. *Am J Hum Genet* 51 : 687—700, 1992.
- 22) **Neitz J, Neitz M, Kainz PM** : Visual pigment gene structure and the severity of color vision defects. *Science* 274 : 801—804, 1996.
- 23) **Hayashi T, Kubo A, Takeuchi T, Gekka T, Goto-Omoto S, Kitahara K** : Novel form of a single X-linked visual pigment gene in a unique dichromatic color vision. *Vis Neurosci* 23 : 411—417, 2006.
- 24) **Goodman G, Ripps M, Siegel IM** : Cone dysfunction syndromes. *Arch Ophthalmol* 70 : 214—231, 1963.
- 25) **Waardenburg P** : Achromatopsia congenita. In : Waardenburg P, et al(Eds) : Genetics and Ophthalmology, vol II, Royal van Gorcum, Assen, Netherlands, 1695—1718, 1963.
- 26) **Krill AE, Deutman AF, Fishman M** : The cone degenerations. *Doc Ophthalmol* 35 : 1—80, 1973.
- 27) **Smith VC, Pokorny J** : Cone dysfunction syndromes defined by colour vision. In : Verriest G (Ed) : Colour Vision Deficiencies V, Adam Hilger, Bristol, 69—82, 1980.
- 28) **Sharpe LT, Stockman A, Jägle H, Nathans J** : Opsin genes, cone photopigments, color vision, and color blindness. In : Gegenfurtner K, Sharpe LT(Eds) : Color Vision : from genes to perception, Cambridge University Press, Cambridge, 3—52, 1999.
- 29) **Hayashi T, Kozaki K, Kitahara K, Kubo A,**

- Nishio Y, Omoto S, et al** : Clinical heterogeneity between two Japanese siblings with congenital achromatopsia. *Vis Neurosci* 21 : 413—420, 2004.
- 30) **Smith VC, Pokorny J, Newell FW** : Autosomal recessive incomplete achromatopsia with protan luminosity function. *Ophthalmologica* 177 : 197—207, 1978.
- 31) **Smith VC, Pokorny J, Newell FW** : Autosomal recessive incomplete achromatopsia with deutan luminosity. *Am J Ophthalmol* 87 : 393—402, 1979.
- 32) **Pokorny J, Smith VC, Pinckers AJ, Cozijnsen M** : Classification of complete and incomplete autosomal recessive achromatopsia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 219 : 121—130, 1982.
- 33) **Sharpe LT, Nordby K** : The photoreceptors in the achromat. In : Hess RF, et al (Eds) : *Night Vision : basic, clinical and applied aspects*, Chapter 10, Cambridge University Press, Cambridge, 335—389, 1990.
- 34) **Andreasson S, Tornqvist K** : Electroretinograms in patients with achromatopsia. *Acta Ophthalmologica* 69 : 711—716, 1991.
- 35) **Pokorny J, Smith VC, Verriest G** : Congenital Color Defects. In : Pokorny J, et al (Eds) : *Congenital and Acquired Color Vision Defects*, Grune & Stratton, New York, 183—241, 1979.
- 36) **Nordström S, Polland W** : Different expression of one gene for congenital achromatopsia with amblyopia in Northern Sweden. *Human Heredity* 30 : 122—128, 1980.
- 37) **Kohl S, Marx T, Giddings I, Jägle H, Jacobson SG, Apfelstedt-Sylla E, et al** : Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nat Genet* 19 : 257—259, 1998.
- 38) **Wissinger B, Gamer D, Jägle H, Giorda R, Marx T, Mayer S, et al** : *CNGA3* mutations in hereditary cone photoreceptor disorders. *Am J Hum Genet* 69 : 722—737, 2001.
- 39) **Johnson S, Michaelides M, Aligianis IA, Ainsworth JR, Mollon JD, Maher ER, et al** : Achromatopsia caused by novel mutations in both *CNGA3* and *CNGB3*. *J Med Genet* 41 : e 20, 2004.
- 40) **Nishiguchi KM, Sandberg MA, Gorji N, Bereson EL, Dryja TP** : Cone cGMP-gated channel mutations and clinical findings in patients with achromatopsia, macular degeneration, and other hereditary cone diseases. *Hum Mutat* 25 : 248—258, 2005.
- 41) **Varsanyi B, Wissinger B, Kohl S, Koeppe K, Farkas A** : Clinical and genetic features of Hungarian achromatopsia patients. *Mol Vis* 11 : 996—1001, 2005.
- 42) **Winick JD, Blundell ML, Galke BL, Salam AA, Leal SM, Karayiorgou M** : Homozygosity mapping of the Achromatopsia locus in the Pingelapese. *Am J Hum Genet* 64 : 1679—1685, 1999.
- 43) **Sundin OH, Yang JM, Li Y, Zhu D, Hurd JN, Mitchell TN, et al** : Genetic basis of total colourblindness among the Pingelapese islanders. *Nat Genet* 25 : 289—293, 2000.
- 44) **Kohl S, Baumann B, Broghammer M, Jagle H, Sieving P, Kellner U, et al** : Mutations in the *CNGB3* gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (*ACHM3*) linked to chromosome 8q21. *Hum Mol Genet* 9 : 2107—2116, 2000.
- 45) **Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, Baumann B, Hoyng CB, Jägle H, et al** : *CNGB3* mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *Eur J Human Genet* 13 : 302—308, 2005.
- 46) **Okada A, Ueyama H, Oda S, Tanaka Y, Tanabe S, Yamada S** : Analysis of *CNGA3* and *CNGB3* genes in Japanese patients with rod monochromacy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : S 639, 2001.
- 47) **Okada A, Ueyama H, Toyoda F, Oda S, Ding WG, Tanabe S, et al** : Functional role of hCngb3 in regulation of human cone cng channel : effect of rod monochromacy-associated mutations in hCNGB3 on channel function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 2324—2332, 2004.
- 48) **Zhong H, Molday LL, Molday RS, Yau KW** : The heteromeric cyclic nucleotide-gated channel adopts a 3 A : 1 B stoichiometry. *Nature* 420 : 193—198, 2002.
- 49) **Peng C, Rich ED, Varnum MD** : Subunit configuration of heteromeric cone cyclic nucleotide-gated channels. *Neuron* 42 : 401—410, 2004.
- 50) **Aligianis IA, Forshe T, Johnson S, Michaelides M, Johnson CA, Trembath RC, et al** : Mapping of a novel locus for achromatopsia (*ACHM4*) to 1p and identification of a germline mutation in the alpha subunit of cone transducin (*GNAT2*). *J Med Genet* 39 : 656—660, 2002.
- 51) **Kohl S, Baumann B, Rosenberg T, Kellner U, Lorenz B, Vadala M, et al** : Mutations in the cone photoreceptor G-protein alpha-subunit gene *GNAT2* in patients with achromatopsia. *Am J Hum Genet* 71 : 422—425, 2002.
- 52) **Michaelides M, Aligianis IA, Holder GE, Simunovic M, Mollon JD, Maher ER, et al** : Cone dystrophy phenotype associated with a frameshift mutation (M280fsX291) in the alpha-subunit of cone specific transducin (*GNAT2*). *Br J Ophthalmol* 87 : 1317—1320, 2003.
- 53) **Goto-Omoto S, Hayashi T, Gekka T, Kubo A, Takeuchi T, Kitahara K** : Compound heterozygous *CNGA3* mutations (R436W, L633P) in a

- Japanese patient with congenital achromatopsia. *Vis Neurosci* 23 : 395–402, 2006.
- 54) **Marmor MF** : Large rod-like photopic signals in a possible new form of congenital night blindness. *Doc Ophthalmol* 71 : 265–269, 1989.
- 55) **Marmor MF, Jacobson SG, Foerster MH, Kellner U, Weleber RG** : Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy, and enhanced S cone sensitivity. *Am J Ophthalmol* 110 : 124–134, 1990.
- 56) **Jacobson SG, Marmor MF, Kemp CM, Knighton RW** : SWS (blue) cone hypersensitivity in a newly identified retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 827–838, 1990.
- 57) **Hood DC, Cideciyan AV, Roman AJ, Jacobson SG** : Enhanced S cone syndrome : evidence for an abnormally large number of S cones. *Vision Res* 35 : 1473–1481, 1995.
- 58) **Haider NB, Jacobson SG, Cideciyan AV, Swiderski R, Streb LM, Searby C, et al** : Mutation of a nuclear receptor gene, *NR2E3*, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. *Nat Genet* 24 : 127–131, 2000.
- 59) **Sharon D, Sandberg MA, Caruso RC, Berson EL, Dryja TP** : Shared mutations in *NR2E3* in enhanced S-cone syndrome, Goldmann-Favre syndrome, and many cases of clumped pigmentary retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 121 : 1316–1323, 2003.
- 60) **Wright AF, Reddick AC, Schwartz SB, Ferguson JS, Aleman TS, Kellner U, et al** : Mutation analysis of *NR2E3* and *NRL* genes in Enhanced S Cone Syndrome. *Hum Mutat* 24 : 439, 2004.
- 61) **Nakamura M, Hotta Y, Piao CH, Kondo M, Terasaki H, Miyake Y** : Enhanced S-cone syndrome with subfoveal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 133 : 575–577, 2002.
- 62) **Nakamura Y, Hayashi T, Kozaki K, Kubo A, Omoto S, Watanabe A, et al** : Enhanced S-cone syndrome in a Japanese family with a nonsense *NR2E3* mutation (Q350X). *Acta Ophthalmol Scand* 82 : 616–622, 2004.
- 63) **Hayashi T, Gekka T, Goto-Omoto S, Takeuchi T, Kubo A, Kitahara K** : Novel *NR2E3* mutations (R104Q, R334G) associated with a mild form of enhanced S-cone syndrome demonstrate compound heterozygosity. *Ophthalmology* 112 : 2115–2122, 2005.
- 64) **Hayashi T, Kitahara K** : Optical coherence tomography in enhanced S-cone syndrome : large macular retinoschisis with disorganized retinal lamination. *Eur J Ophthalmol* 15 : 643–646, 2005.
- 65) **Bumsted O'Brien KM, Cheng H, Jiang Y, Schulte D, Swaroop A, Hendrickson AE** : Expression of photoreceptor-specific nuclear receptor NR2E3 in rod photoreceptors of fetal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 2807–2812, 2004.
- 66) **Chen J, Rattner A, Nathans J** : The rod photoreceptor-specific nuclear receptor Nr2e3 represses transcription of multiple cone-specific genes. *J Neurosci* 25 : 118–129, 2005.
- 67) 小口忠太 : 夜盲症ノ一種ニ就テ. *日眼会誌* 11 : 123–134, 1907.
- 68) 水尾源太郎 : 小口氏病ノ本體併ニ暗處調應機能ニ關スル一新知見ニ就テ. *日眼会誌* 17 : 1148–1150, 1913.
- 69) **Fuchs S, Nakazawa M, Maw M, Tamai M, Oguchi Y, Gal A** : A homozygous 1-base pair deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi disease in Japanese. *Nat Genet* 10 : 360–362, 1995.
- 70) **Nakazawa M, Wada Y, Fuchs S, Gal A, Tamai M** : Oguchi disease : phenotypic characteristics of patients with the frequent 1147 delA mutation in the arrestin gene. *Retina* 17 : 17–22, 1997.
- 71) **Nakamachi Y, Nakamura M, Fujii S, Yamamoto M, Okubo K** : Oguchi disease with sectoral retinitis pigmentosa harboring adenine deletion at position 1147 in the arrestin gene. *Am J Ophthalmol* 125 : 249–251, 1998.
- 72) **Yoshii M, Murakami A, Akeo K, Nakamura A, Shimoyama M, Ikeda Y, et al** : Visual function and gene analysis in a family with Oguchi's disease. *Ophthalmic Res* 30 : 394–401, 1998.
- 73) **Yamada T, Matsumoto M, Kadoi C, Nagaki Y, Hayasaka Y, Hayasaka S** : 1147 del A mutation in the arrestin gene in Japanese patients with Oguchi disease. *Ophthalmic Genet* 20 : 117–120, 1999.
- 74) **Nakamura M, Yamamoto S, Okada M, Ito S, Tano Y, Miyake Y** : Novel mutations in the arrestin gene and associated clinical features in Japanese patients with Oguchi's disease. *Ophthalmology* 111 : 1410–1414, 2004.
- 75) **Maw M, Kumaramanickavel G, Kar B, John S, Bridges R, Denton M** : Two Indian siblings with Oguchi disease are homozygous for an arrestin mutation encoding premature termination. *Hum Mutat (Suppl 1)* : S317–319, 1998.
- 76) **Carr RE, Gouras P** : Oguchi's Disease. *Arch Ophthalmol* 73 : 646–656, 1965.
- 77) **Carr RE, Ripps H** : Rhodopsin kinetics and rod adaptation in Oguchi's disease. *Invest Ophthalmol* 6 : 426–436, 1967.
- 78) **Berson EL** : Retinitis pigmentosa and allied diseases. In : Albert DM, Jakobiec FA (Eds) : Principles and Practice of Ophthalmology, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1214–1237, 1994.
- 79) **Yamamoto S, Sippel KC, Berson EL, Dryja TP** : Defects in the rhodopsin kinase gene in the

- Oguchi form of stationary night blindness. *Nat Genet* 15 : 175—178, 1997.
- 80) **Cideciyan AV, Zhao X, Nielsen L, Khani SC, Jacobson SG, Palczewski K** : Null mutation in the rhodopsin kinase gene slows recovery kinetics of rod and cone phototransduction in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 328—333, 1998.
 - 81) **Zhang Q, Zulfiqar F, Riazuddin SA, Xiao X, Yasmeen A, Rogan PK, et al** : A variant form of Oguchi disease mapped to 13q34 associated with partial deletion of *GRK1* gene. *Mol Vis* 11 : 977—985, 2005.
 - 82) **Hayashi T, Gekka T, Takeuchi T, Goto-Omoto S, Kitahara K** : A novel homozygous *GRK1* mutation (P391H) in two siblings with Oguchi disease with markedly reduced cone responses. *Ophthalmology* 114 : 134—141, 2007.
 - 83) **Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA** : Computational Neuroimaging : Color signals in the visual pathways. *神経眼科* 23 : 324—343, 2006.
 - 84) **Engel SA, Rumelhart DE, Wandell BA, Lee AT, Glover GH, Chichilnisky EJ, et al** : fMRI of human visual cortex. *Nature* 369 : 525, 1994.
 - 85) **Sereno MI, McDonald CT, Allman JM** : Analysis of retinotopic maps in extrastriate cortex. *Cerebral Cortex* 6 : 601—620, 1994.
 - 86) **田中雄一郎, 仲泊 聡, 別府政敏, 中森昭敏** : パーソナルコンピュータによる functional MRI 解析法. *神奈リハ紀要* 23 : 99—101, 1996.
 - 87) **仲泊 聡, 田中雄一郎, 北原健二, 久米川浩一, 神立 敦, 馬原孝彦, 他** : パーソナルコンピュータによる機能的核磁気共鳴画像法の実際. *神奈リハ紀要* 24 : 87—90, 1997.
 - 88) **Furuta A, Liu J, Nakadomari S, Asakawa K, Wandell BA** : Quick brain mapping with chimera stimulus. *The Association for Research in Vision and Ophthalmology* 2005.
 - 89) **Asakawa K, Nakadomari S, Furuta A, Misaki M, Kan S, Miyauchi S, et al** : Stimulus design for visual field mapping : The vertical symmetrical wedge. *The Society for Neuroscience Annual Meeting* 2005.
 - 90) **MacKay G, Dunlop JC** : The cerebral lesions in a case of complete acquired colour-blindness. *Scot Med Surg J* 5 : 503—512, 1899.
 - 91) **Meadows JC** : The anatomical basis of prosopagnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 37 : 489—501, 1974.
 - 92) **Zeki S** : A century of cerebral achromatopsia. *Brain* 113 : 1721—1777, 1990.
 - 93) **仲泊聡, 浅川晋宏** : 大脳性色覚異常とその合併症. *神経眼科* 18 : 384—397, 2001.
 - 94) **Bouvier SE, Engel SA** : Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb Cortex* 16 : 183—191, 2006.
 - 95) **仲泊 聡** : 大脳性色覚異常の臨床症状と病巣. *神経眼科* 14 : 237—245, 1997.
 - 96) **久米川浩一, 北原健二, 仲泊 聡, 堀越陽子** : 色相分類障害. *視覚の科学* 18 : 106—111, 1998.
 - 97) **Nakadomari S, Kitahara K, Kamada Y** : Cerebral dyschromatopsia with right homonymous inferior quadrantanopsia : a case report. *Jikeikai Medical Journal* 46 : 109—112, 1999.
 - 98) **田中雄一郎, 北原健二, 仲泊 聡, 久米川浩一, 馬原孝彦** : Magnetic resonance imaging による大脳性色覚異常の病巣解析. *日眼会誌* 106 : 154—161, 2002.
 - 99) **Brazis PW, Graff-Radford NR, Newman NJ, Lee AG** : Ishihara color plates as a test for simultanagnosia. *Am J Ophthalmol* 126 : 850—851, 1998.
 - 100) **久田育子, 北原健二, 仲泊 聡, 宮沢恵子, 工藤明代** : 大脳性色覚異常に対する色覚検査法の検討—半側空間無視の影響—. *日本視能訓練士協会誌* 25 : 223—228, 1997.
 - 101) **Ichihara YG, Nakadomari S, Takeuchi H, Miyauchi S, Kitahara K** : The difference between seeing a random colour dot picture and reading shapes from the same colour dot picture in the Ishihara pseudoisochromatic plates—Artistic research of coloured picture using functional MRI—. *9th Congress of the International Colour Association, Proceedings of SPIE* 4421 : 327—330, 2002.
 - 102) **Asakawa K, Furuta A, Misaki M, Kan S, Abe T, Miyauchi S, et al** : Brain activations while viewing pseudo-isochromatic plates—fMRI study—. *The Organization of Human Brain Mapping* 2006.
 - 103) **Sakai K, Watanabe E, Onodera Y, Uchida I, Kato H, Yamamoto E, et al** : Functional mapping of the human colour centre with echoplanar magnetic resonance imaging. *Proc R Soc Lond B* 261 : 89—98, 1995.
 - 104) **Nakadomari S, Kitahara K, Kumegawa K, Tanaka Y, Yoshida M, Hata Y, et al** : Brain activity during hue arrangement test. *The International Research Group for Colour Vision Deficiencies* 1997.
 - 105) **Zeki S, Bartels A** : The clinical and functional measurement of cortical(in) activity in the visual brain, with special reference to the two subdivisions (V4 and V4 alpha) of the human colour centre. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354 : 1371—1382, 1999.
 - 106) **Beauchamp MS, Haxby JV, Jennings JE, DeYoe EA** : An fMRI version of the Farnsworth-Munsell 100-Hue test reveals multiple color-selective areas in human ventral occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex* 9 : 257—263, 1999.
 - 107) **Brewer AA, Liu J, Wade AR, Wandell BA** :

- Visual field maps and stimulus selectivity in human ventral occipital cortex. *Nat Neurosci* 8 : 1102—1109, 2005.
- 108) 仲泊 聡, 北原健二, 神立 敦, 田中雄一郎, 武内弘明, 宮内 哲: fMRI による色相配列課題における V 4 α 野の活動. *日眼会誌* 106 : 694—700, 2002.
- 109) Asakawa K, Nakadomari S, Furuta A, Misaki M, Kan S, Abe T, et al : Brain activations while viewing pseudo-isochromatic plates and color arrangement test—fMRI study—. The Society for Neuroscience Annual Meeting 2006.
- 110) 浅川晋宏, 仲泊 聡, 市原恭代, 神立 敦, 武内弘明, 宮内 哲, 他: 持続的絵画刺激に対する視覚野の応答. *神奈川リハ紀要* 27 : 1—8, 2000.
- 111) Asakawa K, Kitahara K, Kandatsu A, Nakadomari S, Ichihara Y, Miyauchi S, et al : fMRI activation in the human V 4 by picture gradually changing in the saturation or contrast. Second Asian Conference on Vision 2002.
- 112) 古田 歩, 仲泊 聡, 三崎将也, 宮内 哲, 北原健二, 前田耕志, 他: 機能的磁気共鳴画像法による視野解析の為のソフトウェア—mrFA(ミスター・エフ・エー). *視覚の科学*, 2007(印刷中).
- 113) 仲泊 聡, 古田 歩: MRI で視野を客観的に評価する. *日本視能訓練士協会誌* 35 : 53—58, 2006.
- 114) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M : MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161 : 401—407, 1986.
- 115) Nakata T, Matsuzawa H : Three dimensional anisotropy contrast magnetic resonance imaging of the rat nervous system : MR axonography. *Neurosci Res* 22 : 389—398, 1995.
- 116) Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D : MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66 : 259—267, 1994.
- 117) Cabanis EA, Iba-Zizen MT, Nguyen TH, Bellinger L, Stievenart JL, Yoshida M, et al : The visual pathways, from anatomical MRI to physiological with (f)MRI and tractography with diffusion tensor MRI (DTMRI). *Bull Acad Natle Méd* 188 : 1153—1172, 2004.
- 118) Nguyen TH, Yoshida M, Stievenart JL, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Abanou A, et al : MR tractography with diffusion tensor imaging in clinical routine. *Neuroradiology* 47 : 334—343, 2005.
- 119) Yoshida M, Ida M, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Stievenart JL, et al : Resolution of homonymous visual field loss documented with functional magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *J Neuro-Ophthalmol* 26 : 11—17, 2006.
- 120) 吉田正樹, 井田正博, Nguyen TH, Stievenart JL, 原 崇彰, 菊池信介, 他: 拡散テンソル画像による視放線描出の検討—撮像パラメータによる比較—第 110 回日本眼科学会総会, 大阪, 2006.

Comment : 可児 一孝

北原健二教授の壮大な研究の要約ともいべき論文である。「水晶体と視覚」, 「遺伝子と視覚」, 「脳画像と視覚」の三部に分かれているが, いずれも臨床症例の問題点から基礎的な実験に入り, これを臨床に還元するという, 臨床医学でなければできない研究である。三部に一貫して流れているのは, 色覚である。

第一部では, 北原教授得意の色覚の心理物理学的手法を用いて眼内レンズ挿入眼の色覚特性を測り, また, 見え方の時間経過による変化を調べて, 日常視での色の恒常性とは異なったメカニズムがあると述べている。手術の進歩により眼内レンズ挿入術が非常に多く行われるようになったが, 青視症などで患者が満足していない例は決してまれではない。このような訴えはほとんど無視されてきた。この研究は, 今後の眼内レンズの改良に大いに寄与するものと思われる。

次の遺伝性網膜疾患の分子遺伝学的検討では, 先天性色覚異常などについて, 多数例, 多数家系について遺伝子検索を行い, 多くの新知見を得ている。症例の詳細な視機能検査が基本にあるのが特徴である。基礎の遺伝子学者の研究と異なり, 遺伝子, 蛋白質の異常と症例の詳細な視機能との関係を検討した結果で, 価値の高い研究である。

脳画像と視覚の部は機能的磁気共鳴画像 (fMRI) の研究である。後頭葉皮質の V1 野内の部位と網膜部位との対応を描出する新しい方法を開発し, 臨床に使用できる程度の短時間で行うことを可能にした。また, MRI の信号から視野を描画するソフトウェアを開発し, さらに, 文字状の暗点が再現されることを確認, 症例に応用している。

さらに, 色覚関連反応をとらえる方法を開発し, 彩度変化に対する後頭葉底部の反応に新しい知見を得ている。また, 拡散強調画像による神経線維の描出を試み, 健常例と白質病変例を比較して軸索線維の異常の描出に成功している。

北原教授は視覚, 特に色覚, 神経眼科について, 広く深く研究してこられた。この論文は, そのうちの色覚に関する最近の成果について述べたものである。内容が膨大であり, 個々の研究については簡潔な記述にとどまっているが, 心理物理, 遺伝子検索, MRI のプログラミング, どのひとつをとっても, ものすごい研究努力の結晶であろう。

北原教授および教室の方々に最大の敬意を表したい。