

別紙1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

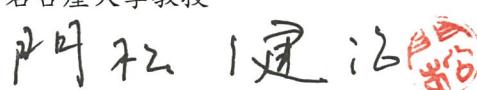
氏名 中西絢美

論文題目

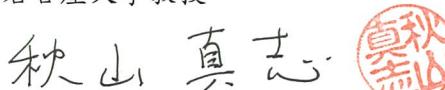
### Pathologic Changes of Cone Photoreceptors in Eyes With Occult Macular Dystrophy

(オカルト黄斑ジストロフィにおける網膜錐体細胞の病的変化)

論文審査担当者

主査 委員 名古屋大学教授  


委員  
名古屋大学教授  


委員  
名古屋大学教授  


指導教授  
名古屋大学教授  


## 論文1-2

## 論文審査の結果の要旨

オカルト黄斑ジストロフィ（OMD）は、進行性に視力低下するが、眼底検査、蛍光眼底造影、全視野網膜電図では異常がみられない特異な疾患である。そのため黄斑局所網膜電図、もしくは多局所網膜電図による黄斑部の機能異常により診断されてきた。近年、原因遺伝子の一つとして *RP1L1* 遺伝子が報告されたが、未だ病態は不明であった。そこで本研究では OMD における黄斑部の病態を検討するため、光干渉断層計(OCT)の定量的画像解析と、より高解像度の補償光学(AO)眼底カメラを用いた視細胞の解析を行った。OCT の画像解析では、視細胞内節の ellipsoid zone(EZ)の輝度の低下がみられた。AO 眼底カメラでは、正常なモザイク配列ではなく疎に存在する細胞が観察され、黄斑部の錐体細胞密度は正常眼の 10%程度に低下していた。また個々の細胞は 1.3 倍程度拡大していた。本研究により、OMD では黄斑部の錐体細胞密度が著しく低下しており、残存する細胞も正常な状態と異なる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *RP1L1* 遺伝子の変異による影響は現在のところ不明である。しかし Primate (Cynomolgus monkey)で錐体・杆体の両視細胞に抗ヒト RP1L1 抗体の免疫染色が確認されており、変異により視細胞への何らかの影響があると考えられる。
2. 疾患の進行が緩徐であり、変異をもつ同胞の中にはまだ視力良好だが潜在下に疾患が進行している可能性が考えられる。これまでに、*RP1L1* 遺伝子変異をもつ患者の親において矯正視力良好であるが、多局所網膜電図では黄斑部の異常が見られたという報告がある。
3. p.R45W は最初に見つかった変異で日本人以外からも検出されており Hot spot と考えられる。また、次に報告のあった p.S1199C 周辺の変異も多く報告されている。
4. 視力と OCT での ellipsoid zone(EZ)の輝度低下、また、視力と残存する錐体細胞数の関連について統計解析を行ったが、有意差はなかった(Spearman's rank correlation test)。
5. OMD において視細胞の機能異常が網膜電図の結果より予測されており、視細胞の変性が起きるその他の疾患では EZ の変化が観察されていたため、本研究においても解析対象とした。
6. 錐体細胞は外節付近からの反射光により AO 眼底カメラで高輝度に観察されている。よって細胞変性により外節の構造変化や消失、もしくは細胞の方向変化により反射光に変化が生じた場合、輝度は低下することが予測される。OMD ではこのような錐体細胞の変化により不鮮明な輪郭になっていることが考えられる。

本研究はオカルト黄斑ジストロフィの病態解明に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	中西 純美
試験担当者	主査	門松健治	勝野雅央	秋山真志
	指導教授	李嶋詠子		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. *RPL11*遺伝子変異とオカルト黄斑ジストロフィ (OMD) の関連について
2. 優性遺伝性疾患であるOMDの*RPL11*遺伝子変異が孤発例にあった要因について
3. 今回検出した*RPL11*遺伝子変異が特定のlocusに偏っている理由について
4. 他の臨床所見と今回の画像解析との関連について
5. 視細胞内節のellipsoid zoneを解析対象にした理由について
6. OMDにおいて細胞の輪郭が不鮮明化する理由について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、眼科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。