

[総説]

青の電気生理

山本 修一

(2002年4月16日受理)

要 旨

網膜の光受容体の一つである青錐体 (S-cone) は、赤・緑錐体 (L, M-cone) と分子遺伝学的、生化学的、生理学的に大きく異なる特性を有している。また臨床的にも多くの網膜疾患において青錐体系の機能が他の錐体に比べて脆弱であることが、網膜電図 (ERG) を用いた研究により明らかになっている。完全型先天停止性夜盲症では、L, M-cone ERG は正常に記録されるのに対し、S-cone ERG と杆体系 ERG は消失しており、ON 型双極細胞を介する経路の選択的障害を示している。しかし小口病では S-cone ERG は正常であり、同じ先天停止性夜盲でも S-cone 系の障害動態が大きく異なっている。Enhanced S-cone syndrome においては、驚くほど大きく異常な ERG が短波長刺激に対して記録される。錐体系 ERG と視覚誘発電位 (VEP) の波長感度曲線からも、短波長刺激に対する感度亢進が明らかである。高度近視では、S-cone ERG と L, M-cone ERG はいずれも近視の程度の増強とともに減弱しており、心理物理で報告されている高度近視における S-cone 系の選択的障害の原因は、網膜外層より中枢側にあると考えられる。糖尿病網膜症では、単純型だけでなく、網膜症のない糖尿病患者でも S-cone ERG は選択的に減弱しており、網膜内層のみならず網膜外層にも異常を来していると考えられる。裂孔原性網膜剥離では、術前には S-cone ERG, L, M-cone ERG とともに同程度に減弱しているが、強膜内陷術後、L, M-cone ERG は順調に回復するのに対し、S-cone ERG には全く改善がみられない。S-cone 系は網膜剥離によって不可逆的障害を受けると考えられる。先天性、後天性を問わず多くの網膜疾患において、S-cone ERG の選択的障害が観察され、初期の微細な網膜障害の検出に有用であると考えられる。

I. 不思議な青錐体

ヒト網膜には光受容体である杆体細胞と錐体細胞が存在し、さらに錐体細胞は含有する視物質の吸収波長特性により青錐体 (short-wavelength-sensitive cone, S-cone)、緑錐体 (middle-wavelength-sensitive cone, M-cone)、赤錐体 (long-wavelength-sensitive cone, L-cone) に分けられる。この3種類の錐体細胞における入力之差が、網膜および大脳皮質の高次ニューロンにおいて処理され、最終的に色覚が成立するのだが、緑錐体と赤錐体は色覚以外に色情報のない形態覚も担っているため、錐体全体の90%以上はこ

の2者が占めている。

青錐体は多くの点で赤・緑錐体と異なる特性を有している。赤・緑錐体視物質の遺伝子はX染色体上に直列に存在 (そのために色覚異常は容易に生じる) し、かつきわめて類似したアミノ酸配列を有している。ヒトでは各々364のアミノ酸で構成されているが、緑と赤の違いは15のアミノ酸にすぎない。また緑と赤の分化は New World primates とヒトにおいてのみみられ、たかだか3~4,000万年前に生じたものと考えられている。一方、杆体視物質遺伝子 (第3染色体上) と青錐体視物質遺伝子 (第7染色体上) の構造は、赤・

緑錐体視物質遺伝子と大きく異なっており、各々10億年前と5億年前に分化したと考えられている。

電気生理学的には、青錐体の反応速度は他の錐体細胞に比してきわめて遅く、むしろ杆体に近い。また光受容体の上位ニューロンである双極細胞レベルでは、光刺激のONとOFFに各々反応するON型とOFF型の経路が存在し、赤・緑錐体は両方の経路に結合するのに対し、青錐体と杆体ではON経路が優位であることが知られている。生化学的にも青錐体はむしろ杆体との間に類似点が見られる。アレスチンは視物質の再生に重要な役割を果たすタンパク質であるが、杆体と青錐体のアレスチンは赤・緑錐体のそれとは抗原性が異なっている。また赤・緑錐体に存在する炭酸脱水酵素が、杆体と青錐体には存在しない。

このように青錐体は色覚を構成する重要な細胞でありながら、特異な性質を備えている。臨床的には多くの網膜疾患で、他の錐体に先んじて青錐体系の選択的な感度低下が生じることが古くから知られている。しかし従来、各錐体系の詳細な機能評価の多くが心理物理的手法によっているため、視路系における障害部位の局在を同定するのは困難であった。また被験者の熟練を要することが多いため、多数の臨床症例で検討することは容易ではなかった。

II. 青錐体の ERG

視機能を電気生理学的に評価する手法は、精度の点において心理物理学的手法に一步譲るものの、客観性に富み、多彩な臨床症例に応用可能な点で優れている。しかしヒトの3種類の錐体は最大吸収波長が近接し、波長特性が重なりあっている。このため電気生理学的に青錐体系の反応を分離する試みは以前よりなされてきたが、いずれも手法が複雑で広く臨床応用されるには至らなかった。

1990年に米国の Gouras ら [1,2] は、Ganzfeld 全視野刺激装置を用いて、白色背景光下で青錐体系網膜電図 (S-cone ERG) を記録する方法を報告した。この方法では、同一刺激条件下で赤・緑錐体系 (L, M-cone) ERG との比較が可能であり、特殊な装置を必要としないため、より簡便に広範な臨床応用が可能となった。筆者らは Gouras ら

[1,2] の原法を一部改変し、S/Nを改善し条件の悪い症例でも記録可能のように改良して、各種の網膜疾患における S-cone ERG を記録しその動態について検討した [3-19]。

III. 正常者の S-cone ERG (図 1)

カラーフラッシュ刺激には青 (450nm)、青緑 (471nm)、緑 (534nm)、黄 (593nm)、赤 (633 nm) の5種類の刺激光を用いている。450nmおよび471nmの短波長刺激に対しては、2つの陽性波が出現し、534nm以上の中・長波長刺激に対しては、最初の陽性波のみが見られる。多数例の正常者を対象にした検討では、最初の陽性波は L, M-cone に、これに重積する陽性波は S-cone の心理物理学的な波長感度曲線にほぼ一致することが明らかとなっている [2]。また先天的に青錐体だけが機能している青錐体一色型色覚異常者では、短波長刺激に対して、2番目の陽性波のみが記録されるのに対し、中・長波長刺激に対しては、まったく反応が記録されない。さらに同じ被験者において、白色フラッシュに対する錐体系 ERG を記録したところ、2番目の陽性波に相当する波形のみが得られた [2]。以上のような正常者および青錐体一色型色覚異常における研究結果より、カラーフラッシュ刺激でみられる潜時の短い陽性波は

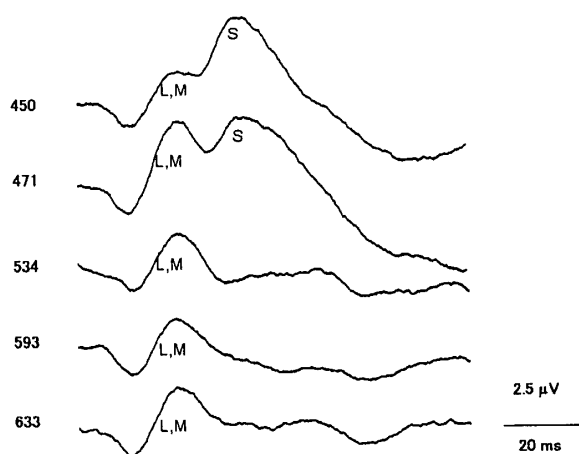


図 1 正常者におけるカラーフラッシュ刺激に対する錐体系 ERG

左側の数字は刺激に用いた Wratten color filters の最大透過波長を示す。

LM: L, M-cone b 波, S: S-cone b 波

L, M-cone 由来の b 波であり、これに重積する陽性波は S-cone 由来の b 波であると結論された。

IV. 先天停止性夜盲の鑑別 (図 2)

先天停止性夜盲のうち、眼底変化を伴わない完全型先天停止性夜盲症 (CSNB) では、最大強度の白色光に対し、律動様小波は消失し、a 波の幅が広い特徴的な錐体系 ERG が記録され、杆体系 ERG は消失している。カラーフラッシュ刺激では、中・長波長刺激に対しては、ほぼ正常な L, M-cone b 波が記録されるのに対し、S-cone b 波は完全に欠落している [6]。一方、典型的な水尾・中村現象を示す小口病では、杆体系 ERG は消失しているが、錐体系 ERG は、白色フラッシュ、カラーフラッシュのいずれに対しても反応は正常であり、S-cone ERG も正常に記録された [10]。

完全型 CSNB では ON 型双極細胞が選択的に障害されているが、青錐体系では ON 経路が優位であると推測されている [20]。完全型 CSNB における S-cone ERG の選択的な消失は、このような生理学的特徴を裏付けていると考えられる。同じ先天停止性夜盲でも、小口病における S-cone ERG はまったく正常であり、S-cone ERG は疾患鑑別の一手法となりうる。小口病ではアレスチン遺伝子の異常が報告されているが、杆体と青錐体では異なる機構を有している可能性がある。

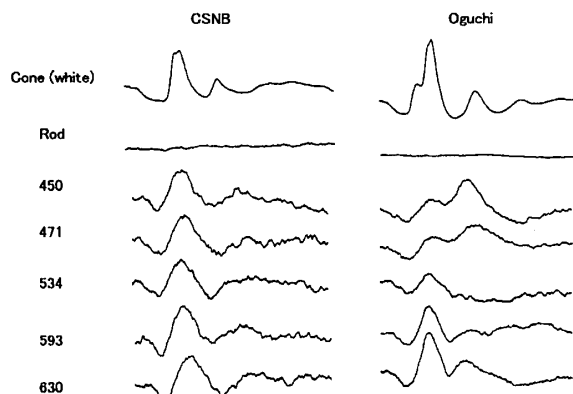


図 2 完全型 CSNB (左) と小口病 (右) における ERG

最上段は最大強度の白色フラッシュによる錐体系 ERG、第 2 段は暗順応下で弱い青色フラッシュによる杆体系 ERG、それ以下はカラーフラッシュ刺激に対する錐体系 ERG を示す。

V. 奇妙な Enhanced S-cone syndrome (図 3)

Enhanced S-cone syndrome (ESCS) は夜盲と嚢胞様黄斑浮腫、ERG の異常を特徴とする疾患であり [21]、筆者らは本邦における第 1 例目を報告している [13]。眼底を一見すると定型的網膜色素変性で見誤りがちであるが、ERG では、杆体系 ERG は消失、錐体系 ERG は中・長波長刺激に対する反応は消失しているが、短波長刺激に対する反応は異常に増大し、きわめて特異な波形を示す。ERG と同じカラーフラッシュ刺激を用いてフラッシュ VEP を記録すると、ERG と同様に短波長側での感度亢進がみられ、受容体レベルでの短波長刺激に対する感度上昇がそのまま視中枢に伝達されていることが明らかである。最近 ESCS において、視細胞の分化に関与する PNR 遺伝子の変異が報告されている [22]。一般に網膜変性疾患では視細胞の変性・消失により反応の低下が生じるのに対し、ESCS ではきわめて例外的に機能の異常亢進がみられており、非常に興味深い病態である。

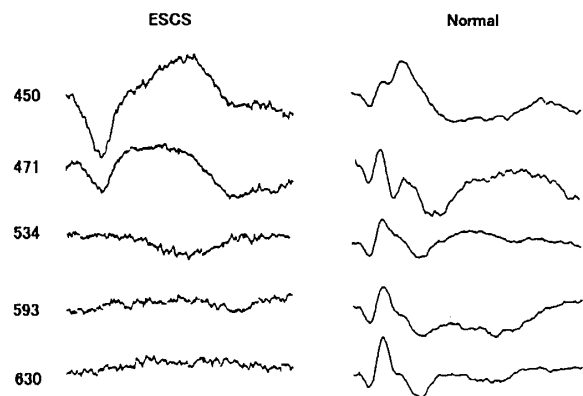


図 3 ESCS (左) と正常者 (右) におけるカラーフラッシュ刺激に対する錐体系 ERG

VI. 高度近視では青が見づらい? (表 1)

高度近視眼では、青錐体系の選択的な感度低下が生じることが古くから知られており、眼軸長の延長によってもたらされる網脈絡膜萎縮がその原因と考えられてきた。しかし S-cone ERG, L, M-cone ERG のいずれも、近視度数の増大に伴っ

表1 正常屈折, 中等度近視, 強度近視眼における S-cone ERG と L, M-cone ERG の b 波振幅および頂点潜時の比較 (mean $\pm$ SD)

	S-cone ERG		L, M-cone ERG	
	Amp (μ V)	IT (msec)	Amp (μ V)	IT (msec)
正 常 (+2.5 $\sim$ -2.5 D)	1.38 $\pm$ 0.56	42.9 $\pm$ 2.76	2.30 $\pm$ 0.71	25.9 $\pm$ 1.14
中等度近視 (-3 $\sim$ -6 D)	1.43 $\pm$ 0.56	44.3 $\pm$ 3.27	1.81 $\pm$ 0.63	26.4 $\pm$ 1.89
強度近視 (-6.25 D $\sim$)	0.80 $\pm$ 0.32 *	46.4 $\pm$ 4.90	1.09 $\pm$ 0.45 * *	27.6 $\pm$ 2.03

Amp: 振幅, IT: 頂点潜時

*: 正常, 中等度近視と比較して $P<0.01$ * *: 正常と比較して $P<0.001$, 中等度近視と比較して $P<0.05$

て直線的に減少しており, 両者の間に有意差はみられなかった[9]。したがって高度近視眼における青錐体系の感度低下は, より中枢側の障害に起因していると考えられる。

VII. 網膜症のない糖尿病における異常 (図4)

糖尿病網膜症において早期から青黄異常が生じることは, よく知られた事実である。網膜症を有しない糖尿病 (NDR) と, 単純網膜症 (SDR)

において S-cone ERG を記録し, 正常対照群と比較したところ, S-cone ERG は, SDR だけでなく NDR においても正常群に比して有意に減弱したが, L, M-cone ERG の b 波振幅については 3 群間で有意差を認めなかった。波長感度曲線上でも, NDR, SDR の両群において, S-cone ERG の有意な感度低下が見られた[7]。S-cone ERG の障害と全身的因子の関係では, インスリンを用いている症例と, 腎症を合併している症例で著しい障害が観察された[11]。これらの結果から糖尿病では網膜症発症前から, 青錐体系の機能障害が存在することが電気生理学的に証明され, 律動様小波の減弱で知られている網膜内層の障害のみならず, 網膜外層にも早期から異常が生じることが示された。

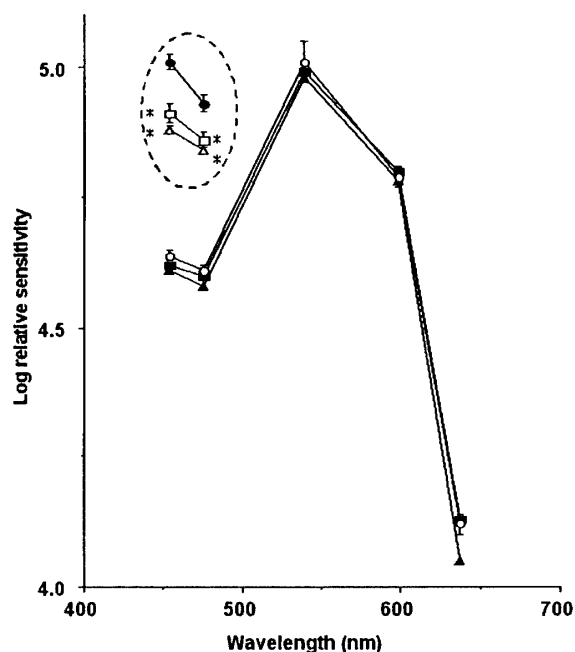


図4 正常者 (○, ●), 網膜症のない糖尿病 (□, ■), 単純網膜症 (△, ▲) におけるカラーフラッシュ刺激による錐体系 ERG の波長感度曲線

円内は S-cone ERG を, それ以外は L, M-cone ERG の波長感度曲線を示す。*: 正常群と比較して $P<0.05$

VIII. 網膜剥離術後の障害 (図5)

裂孔原性網膜剥離の術後に, 網膜の復位を得ても, 長期間, 青黄異常が残存することが報告されている。強膜バックル手術を施行した裂孔原性網膜剥離19眼において, 術前から術後6ヶ月まで, カラーフラッシュ刺激に対する錐体系 ERG の変化を prospective に検討した[12,18]。術前には, S-cone ERG, L, M-cone ERG とともに, 患眼の振幅は僚眼の30から40%に低下しており, S-cone ERG と L, M-cone ERG の間に有意差はみられなかった。しかし術後1ヶ月から L, M-cone ERG は急速に回復するのに対し, S-cone ERG にはほとんど変化がみられず, 術後1ヶ月から6ヶ月まで全経過を通して, S-cone ERG は L, M-cone

ERG に比して有意に減弱していた。術前の推定剥離期間が4週未満とそれ以上で比較すると、L, M-cone ERG では差がみられないものの、S-cone ERG では両群間に有意差がみられ、剥離の持続期間が S-cone ERG の障害因子の一つと考えられる(表2)。このように他の錐体系の障害は回復可能であるのに対し、青錐体系の障害は不可逆性であり、きわめて脆弱であることが示された。

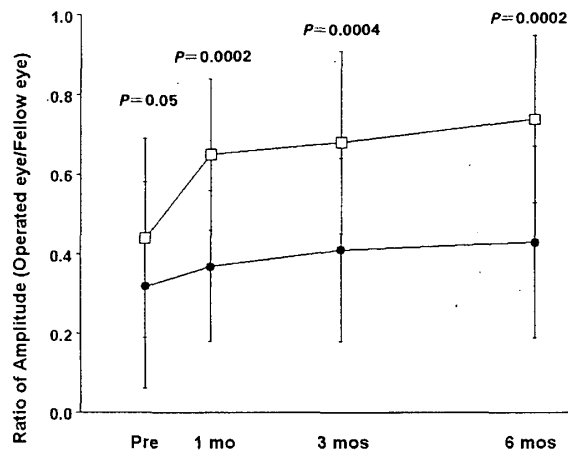


図5 裂孔原性網膜剥離における L, M-cone ERG (□) と S-cone ERG (●) の b 波振幅比(術眼/僚眼)の術後変化

エラーバーは mean $\pm$ SD を示す

表2 裂孔原性網膜剥離の術前推定剥離期間と b 波振幅比 (mean $\pm$ SD)

推定剥離期間	b 波振幅比 (術眼/僚眼)	
	S-cone ERG	L, M-cone ERG
4 週未満	0.53 $\pm$ 0.26	0.80 $\pm$ 0.12
4 週以上	0.28 $\pm$ 0.08	0.62 $\pm$ 0.26
P	0.018	0.058

IX. なぜ青錐体は弱い？

先天性、後天性を問わず多くの網膜疾患において、S-cone ERG は選択的に障害されている。先天性疾患では本稿で述べた完全型 CSNB 以外にも、クリスタリン網膜症における S-cone ERG の選択的消失[4]や、定型的網膜色素変性における S-cone ERG の減弱[14]を報告している。

S-cone 系が脆弱である理由については、これまでに多くの見解が示されている。実験的な低酸素状態では、心理物理学的に青黄異常が出現するため[23]、低酸素がひとつの要因と考えられている。糖尿病網膜症では、網膜あるいは脈絡膜の比較的軽度の循環障害が、S-cone ERG の選択的障害の一因となっていると考えられる。また網膜剥離では、剥離そのものに起因する視細胞の変性ととも、強膜バックルによって生じる循環障害も原因として考えられており[24]、現在バックルを使用しない硝子体手術症例との比較検討を行っている。

S-cone 系の応答レンジが狭いことも脆弱性の理由の一つとして考えられる[25]。特にこれまで用いてきた ERG の記録方法では、S-cone ERG の応答レンジがきわめて狭いため、わずかな障害でも容易に S-cone ERG は消失する。このような問題を解決するためには、新たな記録方法の開発を現在進めている。

文 献

- 1) Gouras P, MacKay CJ. Electrophoretographic responses of the short-wavelength sensitive cones. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 1203-9.
- 2) Gouras P, MacKay CJ, Yamamoto S. The human S-cone electroretinogram and its variation among subjects with and without L and M-cone function. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34: 2437-42.
- 3) Yamamoto S, Gouras P, Lopez R. The focal cone electroretinogram. Vision Res 1995; 35: 1641-9.
- 4) Yamamoto S, Kataoka Y, Kamiyama M, Hayasaka S. Non-detectable S-cone ERG in a patient with crystalline retinopathy. Doc Ophthalmol 1995; 90: 221-7.
- 5) Yamamoto S, Onozu H, Yamada N, Hayasaka S, Watanabe A. Mild retinal changes in a 47-year-old patient with phytanic acid storage disease. Ophthalmologica 1995; 209: 251-5.
- 6) Kamiyama M, Yamamoto S, Nitta K, Hayasaka S. Undetectable S cone electroretinogram b-wave in complete congenital stationary night blindness. Br J Ophthalmol 1996; 80: 637-9.
- 7) Yamamoto S, Kamiyama M, Nitta K, Yamada T, Hayasaka S. Selective reduction of the S cone electroretinogram in diabetes. Br J Ophthalmol 1996; 80: 973-5.

- 8) 山本修一, 藤樫美佳, 上山恵巳, 新田耕治, 早坂征次. ガンツフェルト刺激により同時記録した S-cone ERGとS-cone VEP の比較. 神経眼科 1996; 13: 54-8.
 - 9) Yamamoto S, Nitta K, Kamiyama M. Cone electroretinogram to chromatic stimuli in myopic eyes. *Vision Res* 1997; 37: 2157-9.
 - 10) Yamamoto S, Hayashi M, Takeuchi S, Shirao Y, Kita K, Kawasaki K. Normal S cone electroretinogram b-wave in Oguchi's disease. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 1043-5.
 - 11) Yamamoto S, Takeuchi S, Kamiyama M. The short wavelength-sensitive cone electroretinogram in diabetes: relationship to systemic factors. *Doc Ophthalmol* 1998; 94: 193-200.
 - 12) Yamamoto S, Hayashi M, Takeuchi S. Cone electroretinograms in response to color stimuli after successful retinal detachment surgery. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 314-7.
 - 13) Yamamoto S, Hayashi M, Takeuchi S. Electroretinograms and visual evoked potentials elicited by spectral stimuli in a patient with enhanced S-cone syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 433-7.
 - 14) Yamamoto S, Hayashi M, Takeuchi S. S-cone electroretinogram to Ganzfeld stimuli in patients with retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 1999; 99: 183-9.
 - 15) Yamamoto S, Hayashi M, Takeuchi S. Cone electroretinogram amplitude growth with light adaptation in patients with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 403-6.
 - 16) Ekesten B, Gouras P, Yamamoto S. Cone inputs to murine retinal ganglion cells. *Vision Res* 2000; 40: 2573-7.
 - 17) 山本修一, 林 昌宣, 竹内 忍. 視神経炎における S-cone VEPとL,M-cone VEP の比較. 神経眼科 2000; 17: 269-74.
 - 18) Hayashi M, Yamamoto S. Changes of cone electroretinograms to color flash stimuli after successful retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmology* 2001; 85: 410-3.
 - 19) Yamamoto S, Hayashi M, Tsuruoka M, Yamamoto T, Tsukahara I, Takeuchi S. S-cone electroretinograms in multiple evanescent white dot syndrome. *Doc Ophthalmol*, in press.
 - 20) Kolb H, Lipetz LE. The anatomical basis for color vision in the vertebrate retina. Gouras P, The perception of color, London: MacMillan Press, 1991: 128-45.
 - 21) Marmor MF, Jacobson SG, Foerster MH, Kellner U, Welber RG. Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy, and enhanced S cone sensitivity. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 124-34.
 - 22) Haider NB, Jacobson SG, Cideciyan AV, Swiderski R, Streb LM, Searby C, Beck G, Hockey R, Hanna DB, Gorman S, Duhl D, Carmi R, Bennett J, Weleber RG, Fishman GA, Wright AF, Stone EM, Sheffield VC. Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. *Nature Genetics* 2000; 24: 127-31.
 - 23) Smith VC, Ernest JT, Pokorny J. Effect of hypoxia on FM 100-hue test performance. *Mob Probl Ophthalmol* 1976; 17: 248-56.
 - 24) Yoshida A, Hirokawa H, Ishiko S, Ogasawara H. Ocular circulatory changes following scleral buckling procedures. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 529-31.
 - 25) Hood DC, Benimoff NI, Greenstein VC. The response range of the blue-cone pathways: a source of vulnerability to disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 864-7.
-