

シンポジウム 会長招待講演 長年の研究から見えてくる斜視研究の未来

斜視の遺伝子研究

岡山大学 学術研究院ヘルスシステム統合科学学域／岡山大学病院眼科

松尾俊彦

Clinical genetics in comitant strabismus and idiopathic superior oblique muscle palsy

Graduate School of Interdisciplinary Science and Engineering in Health Systems, Okayama

University, Department of Ophthalmology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Toshihiko Matsuo, MD, PhD

別冊請求宛先

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1 岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

松尾俊彦

校正宛先

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1 岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

松尾俊彦

電話 086-235-7297 FAX 086-255-8292 e-mail: matsuoeyedoctor@gmail.com

## 要約

共同性斜視は遺伝要因と環境要因からなる多因子疾患で、内斜視と外斜視に大別される。遺伝要因は家族歴、一卵性双生児の表現型一致率から推定され、環境要因には妊娠・分娩時の低酸素状態がある。一方、遺伝要因がある非共同性（麻痺性）斜視として上斜筋腱低形成を呈する特発性上斜筋麻痺がある。遺伝統計学の連鎖解析を使って、内斜視と外斜視の小家系群で4番染色体 *MGST2* を疾患感受性遺伝子候補と同定し、*MGST2* ノックアウトマウスを作成した。小動物用MRIで解析すると、そのホモ接合体では野生型と比べて眼球形状が有意に横長で体積が大きいことを見出した。次いで遺伝統計学別法の全ゲノム関連解析を内斜視、外斜視、特発性上斜筋麻痺を対象として行った。Infinium Asian Screening Array-24 v1.0 でSNPを決めた内斜視 253 検体、外斜視 356 検体、上斜筋麻痺 102 検体を疾患群とした。対照集団としては、バイオバンクジャパン (BBJ) の疾患群とは違うアレイ (OmniExpress) でSNPを決めた 182,476 検体「BBJ (180K)」、疾患群と同じアレイでSNPを決めた BBJ の 53409 検体「BBJ (ASA)」および長浜コホート 3570 検体を使った。3対照集団との比較で共通して検出された遺伝子は、上斜筋麻痺群で神経細胞移動に関与する *DABI* であった。最も大きい対照集団「BBJ (180K)」との比較では内斜視、外斜視、上斜筋麻痺を含む疾患群全体で眼発生に関与する *RARB* (retinoic acid receptor  $\beta$ ) が検出された。斜視関連遺伝子は眼球形態に関与する可能性がある。特発性上斜筋麻痺は共同性斜視とは独立した疾患と理解されるが、共通の遺伝基盤もあるかもしれない。

## キーワード

双生児調査、斜視頻度、家族歴、全ゲノム関連解析、連鎖解析

## 1. はじめに

共同性斜視（非麻痺性斜視）の原因はわかっていない。共同性斜視には、乳児内斜視、調節性内斜視、部分調節性内斜視、後天内斜視、先天外斜視、間欠性外斜視、恒常性外斜視などのさまざまな病型がある。また、これら斜視の検査所見（表現型）を構成している因子にもいろいろなものがある<sup>1)3)</sup>。具体的には、(1) 眼位ずれの方向（内斜、外斜、上下方向）、眼位ずれの程度（斜視角）、(2) 融像の（抑制の）有無、立体視の程度、網膜対応異常などの両眼視機能、(3) 交代性上斜位、潜伏眼振、下斜筋過動、視運動性眼振の非対称性などのその他の付随所見、更には、(4) 屈折異常（遠視、近視）、(5) AC/A 比（単位調節あたりの調節性輻湊量）、(6) 弱視の有無などである<sup>4)5)</sup>。

斜視をみていく上で難しいことは、これらの表現型を構成している因子は、経過中変動するという点である。長期間の内に変動するのが一般的であるが、1日の内に斜視角が変動する周期性斜視もある。稀ではあるが、内斜視から外斜視へと変化するように、斜視型自体が自然に変動することもある。一方、眼位矯正手術によって斜視角は変わり、両眼視機能も変わり得る。視能訓練によっても、両眼視機能は変わり得る。また、検査方法には限界があり、特に両眼視機能の評価は難しい。

共同性斜視の発症には、遺伝因子と環境因子が関与していると一般的には考えられてきた。また、遺伝因子も単一の遺伝子の異常ではなく、複数の遺伝子が関与した多因子遺伝であろうと考えられてきた。共同性斜視の原因を探っていく上で必要なことは、どの斜視型では遺伝的背景が強いのか、あるいは環境の影響が強いのかを明らかにすることである。また、斜視の表現型を構成している個々の因子の中で、どの因子が遺伝的に規定されているかを明らかにすることである。このような目的で、まず 2. 章で 共同性斜視の原因を考える上での臨床的な手がかりについて概説し、次に 3. 章で 共同性斜視の臨床遺伝に関する調査と遺伝子解析研究について述べる。

## 2. 共同性斜視の原因を考える上での臨床的な手がかり

共同性斜視はいろいろな疾患や状況に合併して見られることがよくある。このような事実は、共同性斜視の原因を考える上での手がかりになる。

### (1) 遺伝性

日本および外国において、斜視の人が集積した大きな家系が報告されている<sup>6)9)</sup>。遺伝形式としては、常染色体顕性や常染色体潜性遺伝が考えられている。また、双生児を対象とした研究で、一方に斜視がある場合、他方も斜視であることが多いことが報告されている<sup>9)12)</sup>。ただし、家系内での浸透率が低く、遺伝形式がはっきりしない場合が多い。また、一卵性双生児でも、一方が斜視で、他方が斜視でない場合もある。

これらの問題は、斜視の表現型をどこまで含めるかという点に帰着する。眼位ずれはなくても立体視が悪い人や、眼位ずれがなく遠視のみの人を弱度の表現型と解釈すると、浸透率が高くなるかもしれない。実際、微小斜視の子の母親には立体視が悪い人が多いとい

う報告や<sup>13)</sup>、乳児内斜視患者の親には立体視が悪い人が多いとの報告もある<sup>14)</sup>。

## (2) 近見反応の異常

近見反応とは、近くを見る時におこる反射で、輻湊、調節、縮瞳を指す。調節性内斜視では、遠視のため調節が過度におこり、それに連動して、輻湊がおこり、内斜視となる。このような屈折性調節性内斜視の他、AC/A 比（単位調節あたりの調節性輻湊量）がもともと大きい場合輻湊がおこる非屈折性調節性内斜視もある<sup>2)</sup>。これらは明らかに近見反応の異常、すなわち調節と輻湊の連動に異常があることが原因である。

不思議なことに、遠視があるからといって必ずしも斜視にはならない。おそらくこれは、輻湊をおこす他の因子、例えば融像性輻湊が代償して眼位ずれをおこさないようにしているのかもしれない。両眼視機能がもともと良く、調節と輻湊の連動を代償しているのかもしれない。

## (3) 白皮症、シャム猫での斜視

白皮症 (albinism) では、よく斜視を合併する。その原因の1つとして、黄斑の低形成が考えられる。しかし、白皮症の最大の特徴は、視交叉の異常にある<sup>15)-17)</sup>。通常では、視神経は約55%が交叉し、残りは同側性である。これに対して白皮症では、95%の線維が交叉している。白皮症ではない先天眼振の症例で、視交叉における非交叉線維が逆に多い可能性も報告されている<sup>18)</sup>。

また、シャム猫では斜視がよくみられることがわかっており、動物実験にもしばしば使われている。この場合も白皮症と同様に、視神経における交叉線維の割合が高い<sup>19)</sup>。こうした事実から、視神経における交叉線維および同側性線維の割合が、斜視の発症に関与していることが推測される<sup>20)</sup>。

## (4) 脳性麻痺での斜視

最近はまれになったが周産期の低酸素状態によっておこる脳性麻痺では、斜視を合併する頻度が高い。その病理所見として、脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia: PVL) が着目されている<sup>21), 22)</sup>。脳室の周りの血管系は、特に未熟児で弱く、周産期の低酸素状態によって虚血となり、脳室の周りを通る神経線維（白質）が変性する（つまり軟化する）。脳室の周りには、外側膝状体から後頭葉にいく神経線維および下肢の運動神経が通っている。PVLの程度が重い時には、下肢の両側痙攣性麻痺、すなわち小児麻痺となる。また近年、PVLの程度が軽い場合には、視神経萎縮、視野欠損、眼振、斜視を合併することがわかってきた<sup>22), 23)</sup>。乳児内斜視の中にも、PVLが見られる症例がある<sup>24), 25)</sup>。

斜視の発症原因として、軽度のPVLがその背景にある可能性がある。PVLがおこると、脳室周囲を通っている交叉線維あるいは同側線維の比率が変わり、視交叉の異常と同じような結果になっているのかもしれない。

## (5) 微小斜視 (microtropia, monofixation syndrome)

大脳の視覚領には、両眼から入力のある両眼視細胞がある。いろいろな原因でおこる弱視では、両眼視細胞 (binocular cells) が減少していることがわかっている<sup>26)</sup>。これは、片

眼の遮閉などによって、片眼からの入力線維が減り、その結果として反対眼からの入力線維のみとなる。したがって、弱視でみられる両眼視細胞の減少は、原因ではなく結果である。

微小斜視 (microtropia, monofixation syndrome) では、もともと眼位ずれがほとんどないにもかかわらず、網膜対応異常、抑制暗点があり、立体視が悪い<sup>1)</sup>。両眼視細胞の機能がもともと悪いことが、ひょっとして微小斜視の原因かもしれない。斜視の患者では、もともと両眼視細胞が何らかの理由で減少しており、その結果、両眼視機能が悪くなり、眼位ずれがおこるのではないかと推測される。ただし斜視の場合は、二次的に弱視となること (斜視弱視) が多いので、両眼視細胞の減少が原因なのか結果なのかを特定することは難しい。

#### (6) 斜視の発症に関与する危険因子

斜視の発症に関与する因子を明らかにするために、ある地域で生まれた子供全員を対象として、追跡調査を行った報告がある<sup>27)-29)</sup>。こうした研究で一番有名なのは、米国のオルムステッド郡の調査である<sup>27)</sup>。その論文によると、斜視の危険因子として、家族歴があること (家族内に斜視の人がいる)、母親の喫煙歴、低出生体重、出生時の低酸素状態 (アプガースコアが低い) が挙げられている。その他の危険因子として、別の論文によると、父親の鉛汚染もあがっている<sup>30)</sup>。整理すると、遺伝的因子と妊娠・分娩時の環境的因子が斜視の発症に関与していることになる。

#### (7) 外眼筋

外眼筋は骨格筋であり、筋紡錘がある<sup>31)</sup>。筋紡錘の異常によって固有受容 (proprioception : プロプリオセプション) がうまく機能せず、筋力の調節が狂い、眼位ずれをおこすことも考えられる<sup>32)</sup>。外眼筋の固有受容の異常が、間欠性外斜視の原因になっているのではないかと提唱されたこともある<sup>33)</sup>。外眼筋の付着部の軽度異常が斜視の原因の可能性もある<sup>34)</sup>。外眼筋の形態異常としての極端な例として、外眼筋欠損がまれに見られる<sup>35)</sup>。

### 3. 斜視の臨床遺伝調査と遺伝子解析研究

#### (1) 岡山県内の小学校児童における斜視および弱視の頻度<sup>36), 37)</sup>

日本の小学校児童における斜視および弱視の頻度を大きな母集団で明らかにする目的で岡山県内の全小学校にアンケートを送付し、2003年、学校眼科検診に基づき受診した眼科専門医の診断を記入してもらったものを集計した<sup>36)</sup>。この集計では斜位は除いた。岡山県内の小学校1年から6年の全児童数113,254人のうち、回収アンケートで把握できた数は86,531人 (76.4%) であった。斜視の総数は1,112人 (1.28%)、弱視の総数は125人 (0.14%) であった。斜視の内訳は、区分不明が245人 (0.28%)、外斜視が602人 (0.69%)、内斜視が245人 (0.28%) で、そのうち間欠性外斜視は109人 (0.12%)、調節性内斜視は19人 (0.02%) であった。弱視の内訳は、区分不明が81人 (0.09%)、不同視

弱視が 23 人 (0.03%)、屈折異常弱視が 12 人 (0.01%)、斜視弱視が 9 人 (0.01%) であった。アンケート調査という方法論的限界のため区分不明が多く、診断の正確さに欠けるきらいはあるが、従来の小さな母集団 (数百人) を対象とした調査と比べて、斜視の頻度は低く、諸外国並みであった。従来の報告どおり、日本人では外斜視の方が内斜視よりも頻度が高かった。2005 年の再調査では、小学校児童 84,619 人中、斜視総数は 844 人 (0.99%)、弱視総数は 173 人 (0.20%) となり、2003 年調査と同様な結果であった<sup>37)</sup>。この斜視の頻度は、後述する連鎖解析で集団の疾病アレル頻度 (disease allele frequency) を 0.01 に設定する根拠ともなる。

### (2) いろいろな斜視型での背景因子の違い<sup>38)</sup>

1998 年 5 月～1999 年 1 月の間に岡山大学医学部附属病院を受診した共同性斜視の連続症例 500 人を対象として、家人に対する問診調査を行った。なお対象は、脳性麻痺、精神発達遅滞などの中樞神経異常、全身疾患や、未熟児網膜症などの器質的眼疾患を伴わないものとし、内訳は、内斜視 292 人 (乳児内斜視 168 人、調節性内斜視 56 人、部分調節性内斜視 41 人、微小斜視 15 人、後天内斜視 12 人)、外斜視 208 人 (間欠性外斜視 195 人、恒常性外斜視 10 人、先天外斜視 3 人) である。

対象人数が多かった斜視の 3 型、つまり乳児内斜視 (168 人)、調節または部分調節性内斜視 (97 人)、間欠性または恒常性外斜視 (205 人) の間で比較した。家族の中に本人の他、1 人でも斜視の人がいる家族歴陽性の頻度は、間欠性または恒常性外斜視で 205 人中 83 人 (40%)、調節性または部分調節性内斜視で 97 人中 32 人 (33%)、乳児内斜視で 168 人中 34 人 (20%) となり、乳児内斜視と比べて間欠性または恒常性外斜視、調節性または部分調節性内斜視で家族歴陽性率が有意に高かった ( $p < 0.0001$  及び  $p = 0.0267$ 、カイ二乗検定)。対照的に、切迫流産、妊娠中毒症、帝王切開、早産、低酸素状態、新生児黄疸など妊娠・分娩中の異常が 1 つでもある頻度は、乳児内斜視では 168 人中 84 人 (50%)、調節性または部分調節性内斜視では 97 人中 30 人 (31%)、間欠性または恒常性外斜視では 205 人中 77 人 (38%) となり、乳児内斜視で有意に高かった ( $p = 0.003$  及び  $p = 0.0215$ 、カイ二乗検定)。妊娠中の飲酒歴、喫煙歴、被爆歴、出産時の母親の平均年齢、出生時体重では、斜視の 3 型の間で差はみられなかった。

この調査の結果をまとめると、共同性斜視の原因として、遺伝的因子と妊娠分娩時異常の 2 つが考えられる。乳児内斜視では、妊娠分娩時異常が背景にあることが多く、おそらく軽度の脳虚血病変が原因になっている可能性がある。一方、間欠性または恒常性外斜視や、調節性または部分調節性内斜視では、遺伝的要因が大きいと考えられる。

### (3) 内斜視の所見と背景因子との関係<sup>39)</sup>

1998 年 5 月から 11 月までの 7 か月間に岡山大学医学部附属病院を受診した共同性内斜視 227 人を対象として、家人に対する問診調査結果と斜視検査所見との関係を解析した。

対象の内訳は、乳児内斜視 101 人、調節性内斜視 83 人（純屈折性調節性内斜視 50 人、非屈折性調節性内斜視 5 人、部分調節性内斜視 28 人）、間欠性外斜視 143 人であり、(2) で述べた対象患者の一部である。斜視検査所見は、手術既往のある患者では手術直前の所見、手術既往のない患者では最終経過観察時の所見とした。1 人でも斜視の人がいる家族歴陽性の乳児内斜視では、家族歴がない乳児内斜視と比べて潜伏眼振を併発する頻度が有意に高かった（オッズ比 3.5、95%信頼区間 1.07-11.7、 $p=0.0373$ ）。妊娠分娩時異常がない乳児内斜視 40 人に限定して解析すると、家族歴陽性の乳児内斜視では、家族歴がない乳児内斜視と比べて下斜筋過動（オッズ比 7.7、95%信頼区間 1.2-47.7、 $p=0.028$ ）、交代性上斜位（オッズ比 6.6、95%信頼区間 1.1-37.7、 $p=0.0321$ ）、潜伏眼振（オッズ比 7.3、95%信頼区間 1.1-46.0、 $p=0.0336$ ）を併発する頻度が有意に高かった。調節性内斜視、間欠性外斜視では、家族歴陽性と関連する有意な検査所見は見当たらなかった。乳児内斜視では、下斜筋過動、交代性上斜位、潜伏眼振の表現型は遺伝因子によって規定されている可能性がある。

#### (4) 双生児で一致する斜視型<sup>40)</sup>

1973 年から 1999 年までの間に 6 施設（岡山大学医学部附属病院、広島市民病院、呉共済病院、姫路赤十字病院、岡山赤十字病院、高知県立中央病院）を受診した双生児および多胎児で、斜視の有無を 2 人（複数人）とも確認できた 49 組を対象として、一卵性双生児（多胎児）と二卵性双生児（複数卵性多胎児）の間で、斜視型（内斜視か外斜視）の一致率を比較した。双生児（多胎児）の内訳は、一卵性双生児 16 組、一卵性品胎児（3 つ子）1 組、二卵性双生児 18 組、三卵性品胎児 2 組、四卵性要胎児（4 つ子）1 組、卵性不明双生児 11 組である。

内斜視と内斜視、外斜視と外斜視のように斜視型が一致した率は、一卵性双生児（多胎児）で 17 組中 14 組（82.4%）、二卵性双生児（複数卵性多胎児）で 21 組中 10 組（47.6%）、卵性不明双生児で 11 組中 9 組（81.8%）であり、一卵性では二卵性（複数卵性）に比べて有意に高かった（ $p=0.043$ 、Fisher 直接確率法）。一卵性双生児（多胎児）で一致した斜視型は、内斜視では調節性内斜視が多く、外斜視では間欠性外斜視が多かった。一致しなかった 16 組の内訳は、内斜視と外斜視の組み合わせが 2 組、内斜視と非斜視が 12 組、外斜視と非斜視が 2 組であった。このうち一卵性双生児で斜視型が一致しなかったのは 3 組あり、調節性内斜視と間欠性外斜視の組み合わせが 1 組、恒常性外斜視と非斜視の組み合わせが 1 組、調節性内斜視と非斜視（ただし遠視性不同視弱視がある）の組み合わせが 1 組であった。以上から、調節性内斜視と間欠性外斜視では、遺伝的背景が強いということになり、(2) で述べたいろいろな斜視型での背景因子調査の結果と合致する。

#### (5) 特発性上斜筋麻痺における上斜筋腱断面積の患側／健側比<sup>41)</sup>

先天上斜筋麻痺と代償不全型上斜筋麻痺を総称して、特発性上斜筋麻痺と呼ぶ。特発性上

斜筋麻痺では、診断と治療方針決定のため眼窩 MRI を撮ると、上斜筋腱欠損や低形成が見つかる<sup>42)45)</sup>。現在使われている上斜筋腱低形成の定義は、MRI 冠状断での上斜筋腱の断面積が健側と比べて 50%以下とあるが、連続値をこの 50%で区分する基準が妥当とは考えがたい。そこで、特発性上斜筋麻痺患者 50 人と対照 45 人において通常の MRI 冠状断での上斜筋および 4 直筋の左右の断面積を画像解析で測定し、上斜筋麻痺群では患側/健側比、対照群では左側/右側比として表した (図 1)。4 直筋では、左側/右側比とした。上斜筋麻痺群 (5 人の上斜筋欠損を含む) の上斜筋腱断面積比の 95%信頼区間は、右側麻痺では 0.55~0.80、左側麻痺では 0.48~0.75、他の眼窩疾患からなる対照群の上斜筋腱断面積比の 95%信頼区間は 0.99~1.00 であった。各直筋の断面積比の 95%信頼区間は、上斜筋麻痺群、対照群ともに 1.00~1.00 であった。外眼筋の左右断面積比はほぼ 1 で、特発性上斜筋麻痺の上斜筋腱断面積のみが 1 ではない分布を示すことがわかった。上斜筋腱の低形成は、正常の断面積比 1 から逸脱している場合と定義できる。

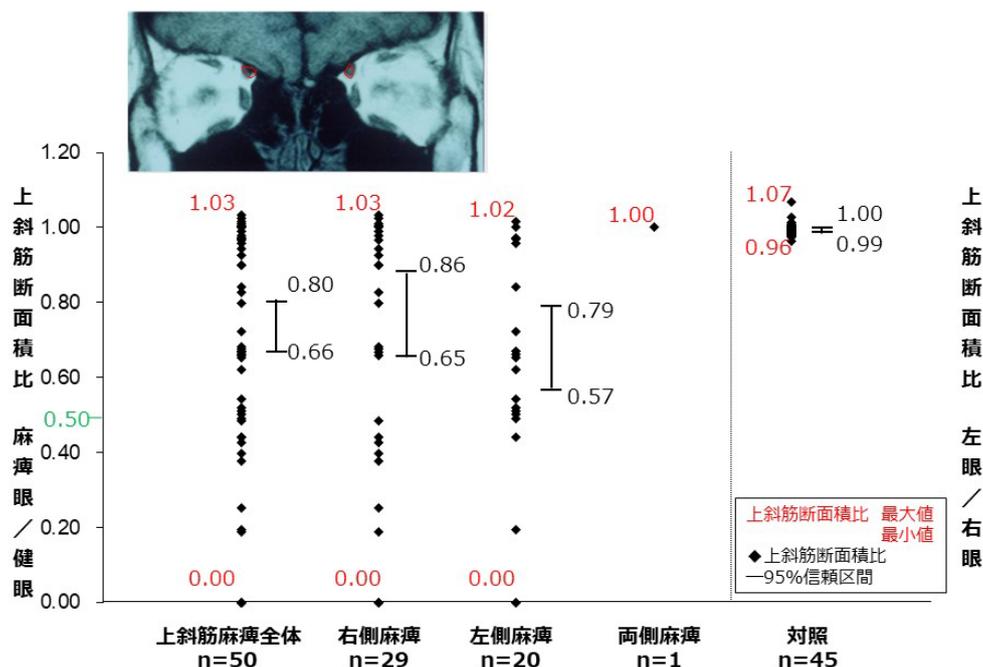
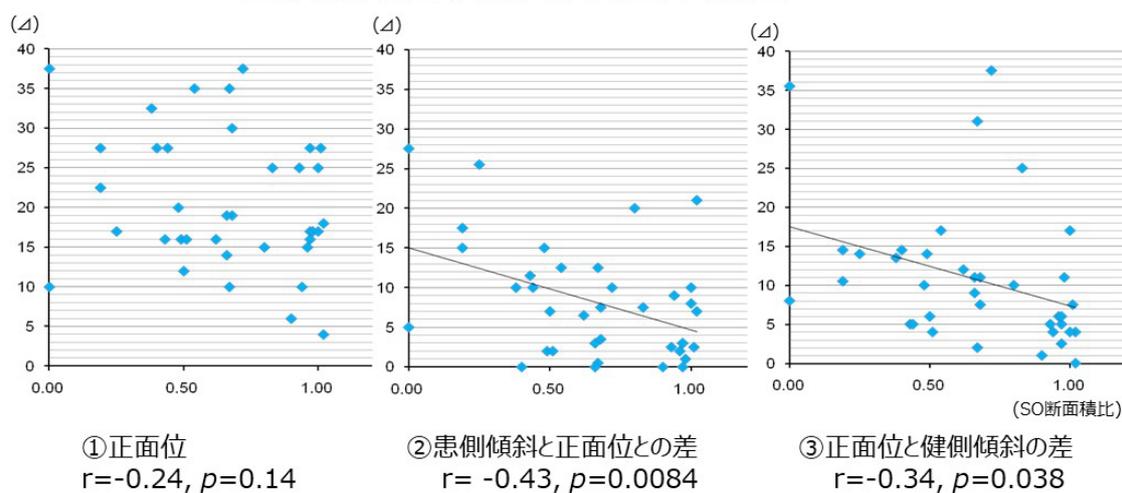


図 1 MRI 冠状断画像の上斜筋腱断面積計測と特発性上斜筋麻痺群の患側/健側比分布<sup>41)</sup> 他眼窩疾患の対照群では左右断面積比は 1 に対して、特発性上斜筋麻痺群では 0 から 1 に幅広く分布する。そのうち 5 人では上斜筋欠損のため比は 0 になる。図の 95%信頼区間は、この 5 人の上斜筋欠損 (右側 3 人、左側 2 人) を除外して算出している。

上斜筋腱の低形成が他の表現型（斜視検査所見）とどう関連するかを解析した<sup>46)</sup>。プリズム交代遮閉試験による上下偏位は、正面位、患側傾斜と正面位の差、正面位と健側傾斜の差を算出した。表現型同士である上斜筋腱断面積比と各上下偏位との比較では、正面位では相関はなく、患側傾斜と正面位との差、および、正面位と健側傾斜の差には相関を認めた（図2）。他の表現型としての他覚的回旋偏位は、走査型レーザー検眼鏡で眼底写真を撮影し、視神経乳頭中心を通る水平線 A 線と、視神経乳頭中心から十字の印が示す固視点に引いた B 線とのなす角 ( $\alpha$ ) を計測した。固視点が A 線より下方にある場合、外方回旋、上方にある場合は内方回旋となる。片眼ずつ計測し、両眼の和また差を求めた。上斜筋腱断面積比と他覚的外方回旋偏位との比較では、患眼と健眼の回旋偏位の和には相関はなく、その差には相関を認めた（図3）。簡便にまとめると、上斜筋腱の低形成が強いほど上下偏位の患側傾斜増加量は大きくなり、健眼を基準とした回旋偏位角度は大きくなる。臨床的には、上斜筋麻痺で上下偏位が大きい場合、偏位矯正のための手術が1回で終わらず2回目手術による追加矯正が必要になることもある<sup>47)</sup>。具体的には、正面位の上下偏位量の95%信頼区間は、1回手術群で15~17 $\Delta$ D、2回以上手術群で23~28 $\Delta$ Dであった。術前の上下偏位量によっては偏位矯正には2回目の手術が必要かもしれないと事前に説明する根拠にもなる<sup>47)</sup>。

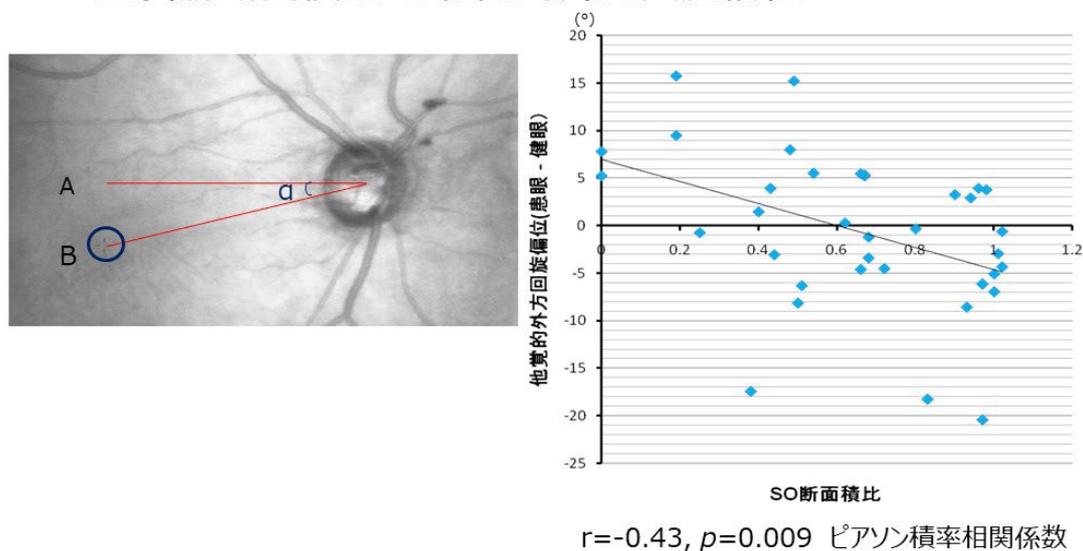
### 上斜筋断面積比と各上下偏位



※ピアソン積率相関係数

**図2** 特発性上斜筋麻痺 (SO) での上斜筋腱断面積比と上下偏位量との関連<sup>46)</sup>  
 患側傾斜の上下偏位量と正面位の上下偏位量との差 (患側傾斜での増加量) が上斜筋腱断面積比と有意に関連する、つまり、上斜筋腱が低形成であるほど患側傾斜での上下偏位増加量は大きい。

### 上斜筋断面積比 と 他覚的外方回旋偏位



**図3** 特発性上斜筋麻痺 (SO) での上斜筋腱断面積比と他覚的外方回旋偏位量との関連<sup>46)</sup>  
 患眼の他覚的外方回旋偏位量 (度) から健眼の他覚的外方回旋偏位量 (度) を引いた角度は上斜筋腱断面積比と有意に関連する、つまり、上斜筋腱が低形成であるほど健眼を基準とした患眼の他覚的外方回旋偏位量 (度) は大きい。

#### (6) 共同性斜視の遺伝子座

DNA 多型としては現在では一塩基多型 (SNP) が有名であるが、古くから家系解析に使

われてきたのはマイクロサテライト (microsatellite) 領域である。マイクロサテライト領域は蛋白質を規定している部位ではなく、塩基の繰り返し配列が連なる部位であり、個人間で繰り返しの回数が違うので、PCR で増幅すると大きさが違う DNA 断片が増幅される。家系内に斜視の人が複数みられる家系を対象として、斜視の有無と染色体上のどの部位が相関しているかを遺伝統計学で計算する。具体的には、各染色体の各部位のマイクロサテライト領域をポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で増幅し、増幅産物の DNA 断片の長さを指標として、染色体のその部位が両親どちらから由来したかを追跡する。この方法を染色体マッピングあるいは連鎖解析 (linkage analysis) と呼ぶ。これまで大きな斜視家系を対象として、斜視患者と正常者を含めた家系構成員から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出して、斜視関連の遺伝子座 (多くの遺伝子を含む染色体上の広い部位) を明らかにする研究が行われ、米国と英国の内斜視を呈する大家系解析では、7p (7 番染色体短腕) に顕性 (dominant) あるいは潜性 (recessive) の遺伝形式での斜視関連遺伝子座が見つかった (48), 49)。内斜視の 25 家系、外斜視の 26 家系、内斜視と外斜視が家系内に混在する 4 家系から成る日本人小家系 (55 家系) の斜視患者、家系内正常者の末梢血 10 mL から白血球を分離しゲノム DNA を抽出し、全染色体 400 か所のマイクロサテライト領域の PCR 増幅産物長を電気泳動で測定して、米国の連鎖解析の専門家である Jurg Ott 教授と共同で斜視関連遺伝子座として新たに 4q28.3 と 7q31.2 を同定した (図 4) 50), 51)。

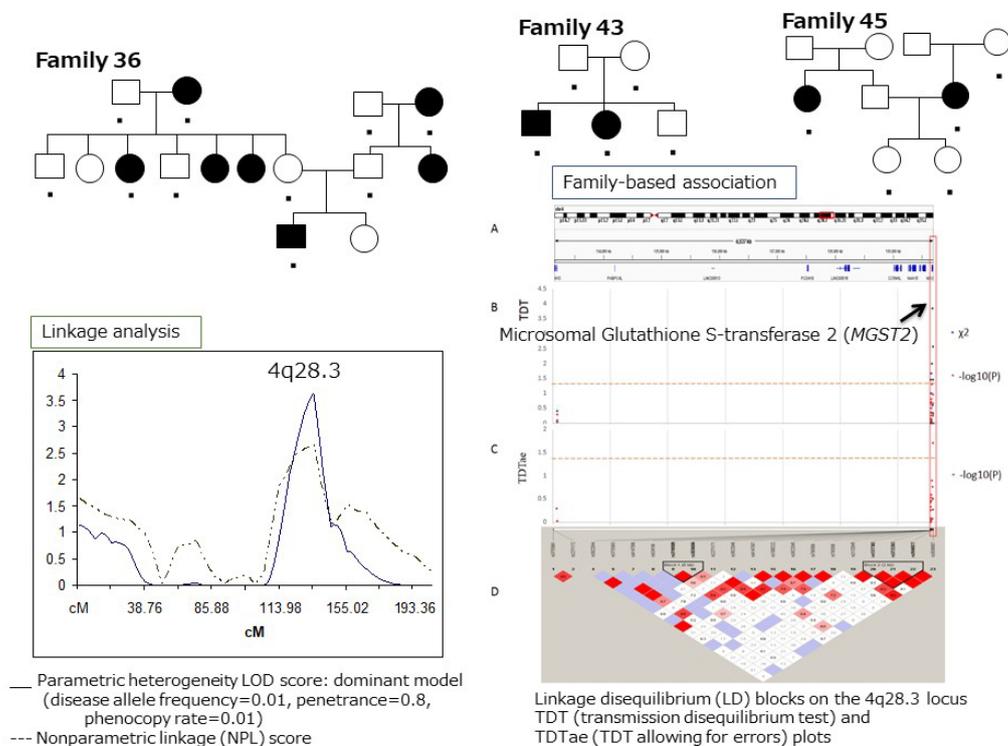


図 4 日本人の 55 斜視家系（内斜視家系と外斜視家系がほぼ半々）での連鎖解析<sup>50),52)</sup> 上段に家系の代表例（3 家系）、下段左に連鎖解析での 4 番染色体の遺伝子座、下段右に遺伝子座 4q28.3 の SNP 絞込みによる候補遺伝子 Microsomal Glutathione S-transferase 2 (*MGST2*)を示す。

(7) 共同性斜視に関連する遺伝子<sup>52)</sup>

連鎖解析に使った家系を含む 58 家系の斜視患者 108 人と家系内正常者 96 人を対象として、4q28.3 領域に 24 個の rsSNP、7q31.2 領域に 233 個の rsSNP を設定して塩基を同定した。米国の連鎖解析の専門家である Jurg Ott 教授の助言を得て、連鎖解析と家系内相関解析を行った。斜視患者と家系内正常者の 2 群を比較する症例対照研究としての相関解析、transmission disequilibrium test (TDT)で行った家系内連鎖解析の両方で、4q28.3 領域では *MGST2* 遺伝子が有意となった。相関解析、および連鎖解析の 3 手法、即ち、TDT、TDTae (TDT allowing for errors)、顕性/潜性モデル連鎖解析によって、7q31.2 領域では *WNT2* 遺伝子が候補となった (図 4)<sup>52)</sup>。

(8) 斜視関連遺伝子 *MGST2* ノックアウトマウスの表現型<sup>53)</sup>

群馬大学の畑田出穂教授と共同で CRISPR/Cas9 という方法を使って *MGST2* 遺伝子を働かせなくするノックアウトマウスを作成し、岡山大学の動物実験施設で飼育して交配し、*MGST2* ノックアウトマウスの系統を維持している (図 5)。生まれてきたマウスの遺伝型を調べて母由来と父由来の両方の *MGST2* 遺伝子が働かなくなっているホモ接合体のマウスと、*MGST2* 遺伝子が両方とも正常な野生型マウスの脳と眼球の画像を小動物用 MRI (核磁気共鳴画像装置) で撮影した (図 5)。ホモ接合体のマウスでは画像を見るかぎり明確な異常はみられなかった。MRI 画像の眼球を計測すると、ホモ接合体のマウスでは野生型のマウスと比べて眼球が上下左右に有意に拡大して、容積が有意差をもって大きくなっていることが明らかになった。このように眼球形態がわずかに変化していることが斜視の原因の一つと考えられる。眼球形態の変化によって、眼球に付着している外眼筋の働きに変化が起ると推測される<sup>54),55)</sup>。

## MGST2 ノックアウトマウス の MRI 解析

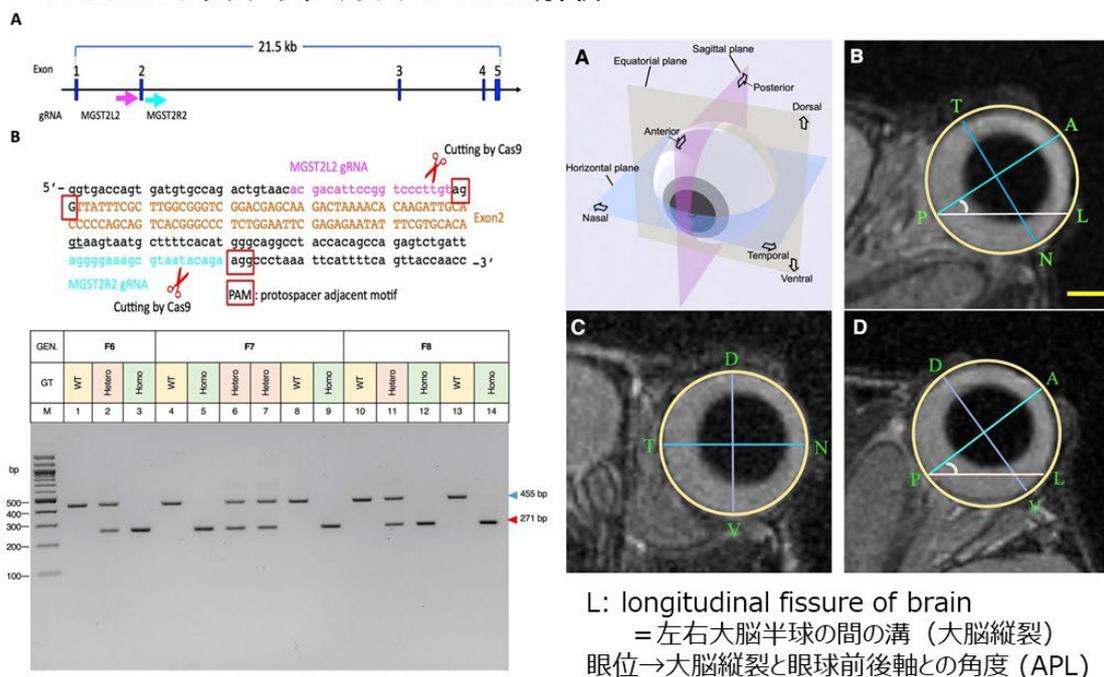


図5 斜視候補遺伝子 *MGST2* ノックアウトマウス作成とホモ接合体の MRI 画像解析<sup>53)</sup>  
 CRISPR/Cas9 法による *MGST2* 遺伝子の変異誘導とヘテロ接合体とホモ接合体の PCR に  
 よる検出 (左)。MRI 眼球画像の計測方法 (右)。

### (9) 全ゲノム関連解析 (genome-wide association study)

別の遺伝統計学の方法である全ゲノム関連解析では、斜視や特発性上斜筋麻痺患者の末梢血の白血球から抽出したゲノム DNA 全体の 1 塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) を決める。1 塩基多型とは、ゲノム DNA の配列が個人によって違いがあることを意味し、全ゲノム関連解析では、対照集団と比べて斜視や上斜筋麻痺の患者集団では、ゲノム全体のどの部位の 1 塩基多型に頻度の差があるかどうかを統計学的に計算する。比較する対照集団としては、1 塩基多型のデータが公開されていて利用可能な 3 つの集団を使った。2 つの対照集団は、東京大学医科学研究所が管理運営しているバイオバンクジャパン (BBJ: BioBank Japan) のデータ、もう 1 つの対照集団は、京都大学が管理する「ながはま研究」のデータ (滋賀県長浜市の住民データ) で、全ゲノム関連解析は、遺伝統計学を専門とする東京大学の鎌谷洋一郎教授、遺伝統計解析を事業とする(株)スタージェンの専門家と行った (図 6)<sup>56)</sup>。疾患集団としては、Infinium Asian Screening Array-24

v1.0 で SNP タイピングを行い品質評価後の内斜視 253 検体、外斜視 356 検体、特発性上斜筋麻痺 102 検体を疾患群とした。対照集団として、バイオバンクジャパン (BBJ) の Infinium OmniExpressExome-8 v1.0/v1.2 /HumanOmniExpress-12 v1.0 でタイピングを行った品質評価後の 182,476 検体「BBJ (180K)」、疾患群と同じ Asian Screening Array でタイピングした BBJ の 53409 検体「BBJ (ASA)」、長浜コホート 3570 検体を使って SNP imputation を行い全ゲノム関連解析を行った (図 7)。3つの対照集団との比較で共通して検出された遺伝子は、特発性上斜筋麻痺群では神経細胞移動に関与する *DABI* であった (図 8)。最も大きい対照集団「BBJ (180K)」との比較では内斜視、外斜視、上斜筋麻痺を含む疾患群全体で眼発生に関与する *RARB* (retinoic acid receptor  $\beta$ ) が検出された (図 9)。斜視関連遺伝子は眼球形態に関与しているかもしれない<sup>57), 58)</sup>。麻痺性斜視である特発性上斜筋麻痺は共同性斜視とは独立した疾患と理解されているが、共通の遺伝基盤もあるかもしれない。内斜視の全ゲノム関連解析が米国で行われており、日本人斜視集団とは異なる遺伝子候補が検出されている<sup>59)</sup>。他の遺伝統計学的手法を使って内斜視と外斜視では SNP 背景が異なることを示し<sup>60)</sup>、特発性上斜筋麻痺の3つ小家系で全ゲノム解析を行って候補を探っている<sup>61)</sup>。全ゲノム関連解析において、特発性上斜筋麻痺で候補遺伝子が検出された理由としては、表現型として多彩な内斜視や外斜視のような共同性斜視と比べて特発性上斜筋麻痺の方が疾患として均質であるためと推測される。

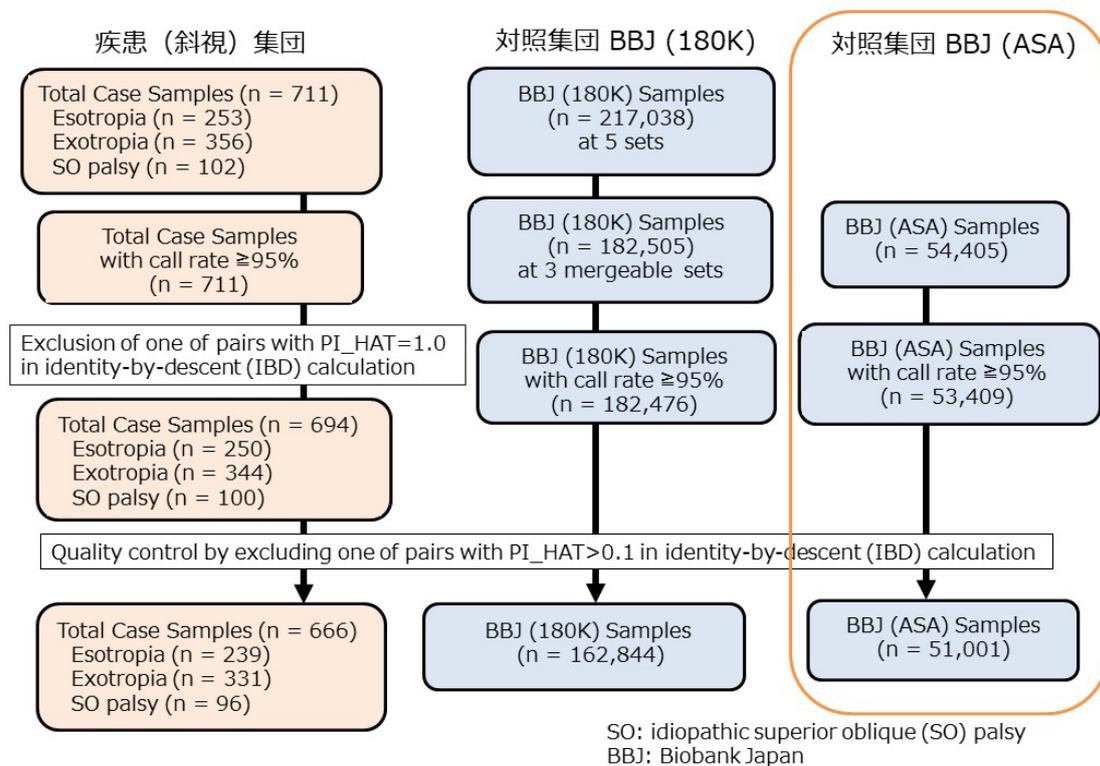


図6 全ゲノム関連解析 (genome-wide association study)<sup>56)</sup>

疾患 (斜視) 集団 (内斜視、外斜視、特発性上斜筋麻痺) と BioBank Japan (BBJ) の2つの対照集団。3つ目の対照集団として「ながはま研究データ (Nagahama)」も使った。

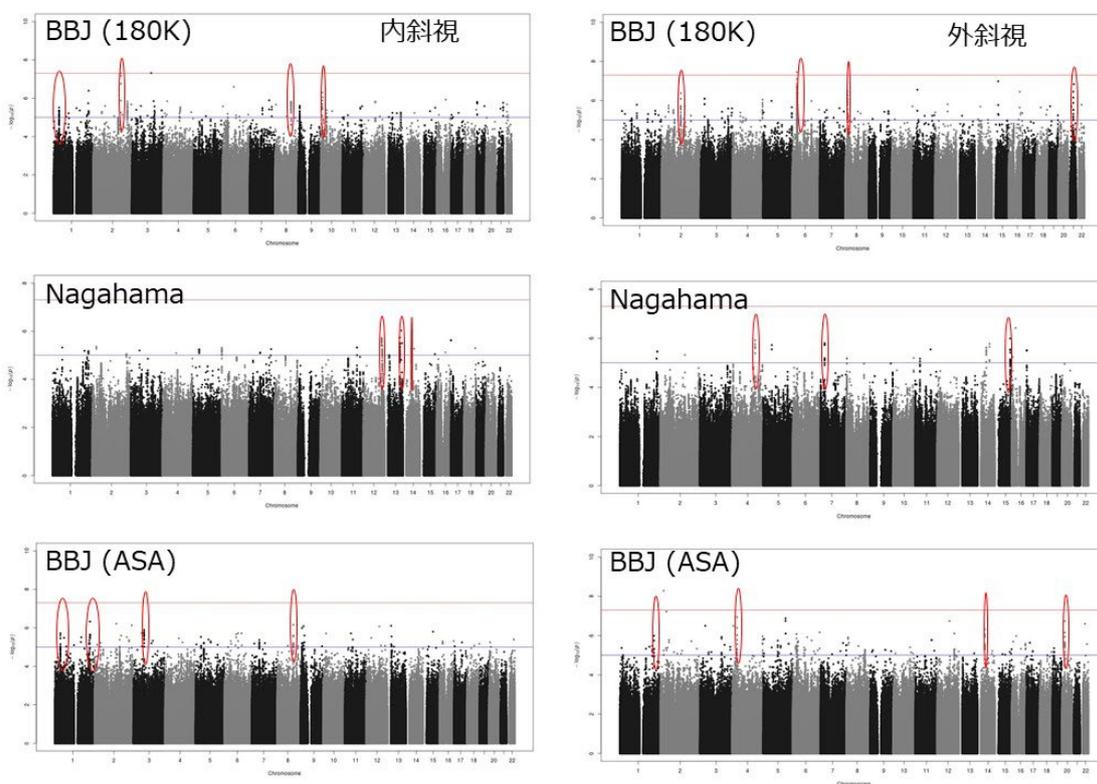


図7 内斜視群 (左)、外斜視群 (右) と3つの対照集団 「BBJ (180K), Nagahama, BBJ (ASA)」 との比較による全ゲノム関連解析 (genome-wide association study)<sup>56)</sup>

横軸は染色体1番~22番の各部位、縦軸は $p$ 値を示すマンハッタン・プロット。

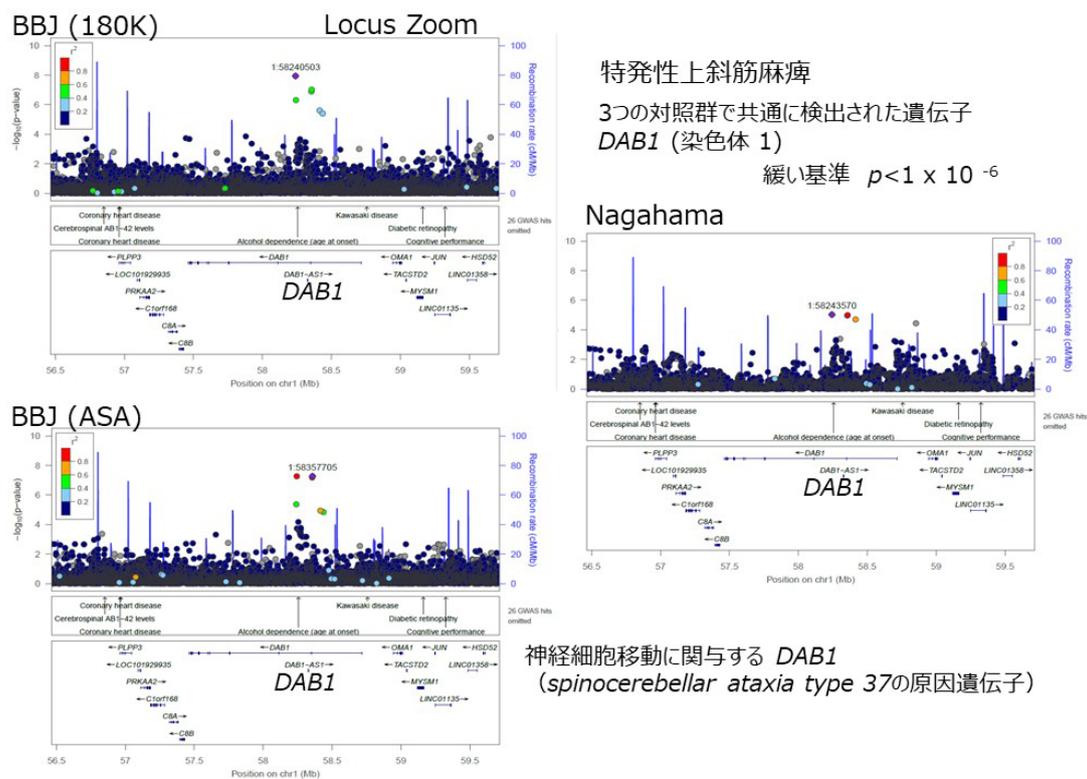


図 8 全ゲノム関連解析 (genome-wide association study) の有意な部位の Locus Zoom による拡大<sup>56)</sup>

特発性上斜筋麻痺群と3つの対照集団「BBJ (180K), Nagahama, BBJ (ASA)」との比較で共通に検出された候補遺伝子：神経細胞移動に関与する1番染色体の *DAB1*。

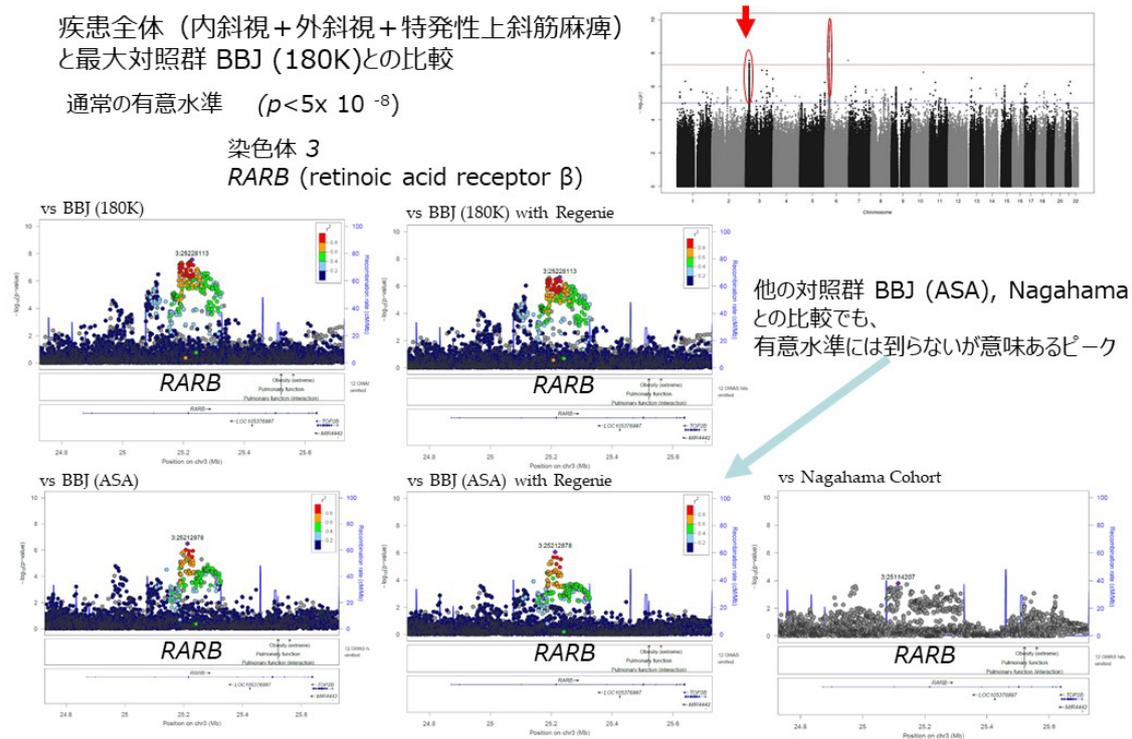


図 9 全ゲノム関連解析 (genome-wide association study)の有意な部位の Locus Zoom に  
よる拡大<sup>56)</sup>

疾患集団全体（内斜視+外斜視+特発性上斜筋麻痺）と最大対照集団 BBJ (180K)との  
比較で検出された候補遺伝子：眼発生に関与する 3 番染色体の *RARB* (retinoic acid  
receptor  $\beta$ )。

#### 4. おわりに

臨床的な手がかりからは共同性斜視の原因として、(1) 近見反応の異常、(2) 視交叉の異常、(3) 大脳皮質視覚領における両眼視細胞の異常、(4) 外眼筋の固有受容（プロプリオセプション）などが考えられる。斜視と密接に関連する両眼視機能は、社会生活の上で大切な役割を担い、視覚の質、生活の質に貢献している。たとえば、大型などの運転免許では三桿法と呼ばれる深視力（奥行知覚）を測る検査が道路交通法に基づいて行われている<sup>62)</sup>。複視や斜視は身体全体の姿勢保持、つまり、重心動揺度にも影響を与える<sup>64)-66)</sup>。社会

制度としての三歳児健康診査ではスポットビジョンスクリーナを使って屈折異常や斜視の早期検出を進め、弱視を予防して良好な両眼視機能を獲得することを目標としている<sup>67)</sup>。このような視覚を育み守っていく制度は、こども園、入学前、学校検診へと続く<sup>70)</sup>。

連鎖解析と関連解析で違う候補遺伝子が検出されたことは、内斜視や外斜視という共同性斜視は多因子疾患であるためと思われる。連鎖解析の候補遺伝子 *MGST2* のノックアウトマウスのはも接合体では野生型と比べて眼球が横方向に拡大し体積も大きくなっていた。眼球形態の変化によって外眼筋の作用が変わるためとも考えられる。3つの対照集団との比較で共通して検出された遺伝子は、特発性上斜筋麻痺群では神経細胞移動に関与する *DABI* (spinocerebellar ataxia type 37 の原因遺伝子) であった。最も大きい対照集団「BBJ (180K)」との比較では内斜視、外斜視、上斜筋麻痺を含む疾患集団全体で眼発生に関与する *RARB* (retinoic acid receptor  $\beta$ ) が検出された。斜視関連遺伝子は眼球形態に関与しているのかもしれない。麻痺性斜視である特発性上斜筋麻痺は共同性斜視とは独立した疾患と理解されているが、共通の遺伝基盤もあるのかもしれない。実際、同じ家系内で内斜視と上斜筋麻痺の共存も報告されている。なお注意すべきは、これらの遺伝子はあくまで「候補」遺伝子であり斜視との真の因果関係は不明で現状ではその手掛かりにすぎない。

## 文献

1. Matsuo T, Kawaiishi Y, et al: Long-term visual outcome in primary microtropia. *Jpn J Ophthalmol* 47: 507-511, 2003.
2. Matsuo T, Yamane T, et al: Predictive factors for long-term outcome of stereoacuity in Japanese patients with pure accommodative esotropia. *Strabismus* 13: 79-84, 2005.
3. Matsuo T, Ohtsuki H: Follow-up results of a combination of accommodation and convergence insufficiency in school-age children and adolescents. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 166-170, 1992.
4. 松尾俊彦: 斜視の原因. *あたらしい眼科* 16: 1641-1647, 1999.
5. 松尾俊彦: 斜視の原因. *眼臨* 95: 392-396, 2001.
6. 吉川太刀夫: 4世代にわたって見られた斜視家系の一例. *眼紀* 17: 1173-1176, 1966.
7. Cantolino SJ, von Noorden GK: Heredity in microtropia. *Arch Ophthalmol* 81: 753-757, 1969.
8. Maumenee IH, Alsston A, et al: Inheritance of congenital esotropia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84: 85-93, 1986.
9. Maconachie GDE, Gottlob I, et al: Risk factors and genetics in common comitant strabismus: A systematic review of the literature. *JAMA Ophthalmol*. 131: 1179-1186, 2013.
10. 近藤京子, 森恵美, 他: 斜視を伴った1卵性双生児21例. *眼紀* 26: 166-171, 1975.
11. 加藤恵美子, 大坪美緒子, 他: 斜視をともなった1卵性双生児36例. *眼紀* 30: 202-205, 1979.
12. Reynolds JD, Wackerhagen M: Strabismus in monozygotic and dizygotic twins. *Am Orthop J* 36: 113-119, 1986.
13. Scott MH, Noble AG, et al: Prevalence of primary monofixation syndrome in parents of children with congenital esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 31: 298-301, 1994.
14. 金本佳代, 宮崎洋次, 他: 日本における乳児内斜視患者の両親の視機能. *眼臨* 93: 911-914, 1999.
15. Creel D, Witkop CJ Jr, et al: Asymmetric visually evoked potentials in human albinos: evidence for visual system anomalies. *Invest Ophthalmol* 13: 430-440, 1974.
16. Guillery RW, Okoro AN, et al: Abnormal visual pathways in the brain of a human albino. *Brain Res* 96: 373-377, 1975.
17. Guillery RW: Neural abnormalities of albinos. *Trends Neurosci (TINS)* 9: 364-367, 1986.
18. McCarty JW, Demer JL, et al: Ocular motility anomalies in developmental misdirection of the optic chiasm. *Am J Ophthalmol* 113: 86-95, 1992.
19. Hubel DH, Wiesel TN: Aberrant visual projections in the Siamese cat. *J Physiol* 218: 33-62, 1971.
20. ten Tusscher MPM: Does dominance of crossing retinal ganglion cells make the eyes cross? *The*

- temporal retina in the origin of infantile esotropia: a neuroanatomical and evolutionary analysis. *Acta Ophthalmol* 92: e419-e423, 2014.
21. Krageloh-Mann I, Petersen D, et al: Bilateral spastic cerebral palsy: MRI pathology and origin: analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol* 37: 379-397, 1995.
  22. DeReuck J, Chattha AS, et al: Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia in infancy. *Arch Neurol* 27: 229-236, 1972.
  23. Jacobson, L, Ygge J, et al: Oculomotor findings in preterm children with periventricular leukomalacia: a connection between lesions in the periventricular area and eye motility disorders? *Acta Ophthalmol Scand* 74: 645, 1996.
  24. Ohtsuki H, Kori Y, et al: Comparative study of brain lesions detected by magnetic resonance imaging between strabismus and nonstrabismus in infancy. *Ophthalmologica* 214: 105-110, 2000.
  25. Jacobson LK, Dutton GN: Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol* 45: 1-13, 2000.
  26. Baker FH, Grigg P, et al: Effects of visual deprivation and strabismus on the response of neurons in the visual cortex of the monkey, including studies on the striate and prestriate cortex in the normal animal. *Brain Res* 66: 185-208, 1974.
  27. Mohny BG, Erie JC, et al: Congenital esotropia in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 105: 846-850, 1998.
  28. Hakim RB, Tielsch JM: Maternal cigarette smoking during pregnancy: a risk factor for childhood strabismus. *Arch Ophthalmol* 110: 1459-1462, 1992.
  29. Chew E, Remaley NA, et al: Risk factors for esotropia and exotropia. *Arch Ophthalmol* 112: 1349-1355, 1994.
  30. Hakim RB, Stewart WF, et al: Occupational lead exposure and strabismus in offspring: a case-control study. *Am J Epidemiol* 133: 351-356, 1991.
  31. Blumer R, Lukas JR, et al: Fine structural analysis of extraocular muscle spindles of a two-year-old human infant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 55-64, 1999.
  32. Han Y, Lennerstrand G: Eye position changes induced by neck muscle vibration in strabismic subjects. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 237: 21-28, 1999.
  33. 三井幸彦, 田村修: 外眼筋の proprioceptor. *眼科* 26: 93-97, 1983.
  34. Okano M, Matsuo T, et al: Anomalous posterior insertion of medial rectus muscle simulating congenital oculomotor palsy. *Jpn J Ophthalmol* 34: 275-279, 1990.
  35. Matsuo T, Watanabe T, et al: Case report and literature review of inferior rectus muscle aplasia in 16 Japanese patients. *Strabismus* 17: 66-74, 2009.
  36. Matsuo T, Matsuo C: The prevalence of strabismus and amblyopia in Japanese elementary school children. *Ophthalmic Epidemiol* 12: 31-36, 2005.

37. Matsuo T, Matsuo C: Comparison of prevalence rates of strabismus and amblyopia in Japanese elementary school children between the years 2003 and 2005. *Acta Med Okayama* 61: 329-334, 2007.
38. Matsuo T, Yamane T, et al: Heredity versus abnormalities in pregnancy and delivery as risk factors for different types of comitant strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 38: 78-82, 2001.
39. Taira Y, Matsuo T, et al: Clinical features of comitant strabismus related to family history of strabismus or abnormalities in pregnancy and delivery. *Jpn J Ophthalmol* 47: 208-213, 2003.
40. Matsuo T, Hayashi M, et al: Concordance of strabismic phenotypes in monozygotic versus multizygotic twins and other multiple births. *Jpn J Ophthalmol* 46: 59-64, 2002.
41. Uchiyama E, Matsuo T, et al: Paretic side/normal side ratios of cross-sectional areas of the superior oblique muscle vary largely in idiopathic superior oblique palsy. *Am J Ophthalmol* 149: 508-512, 2010.
42. Matsuo T, Ohtsuki H, et al: Vertical abnormal retinal correspondence in three patients with congenital absence of the superior oblique muscle. *Am J Ophthalmol* 106: 341-345, 1988.
43. Jiang Y, Matsuo T, et al: *ARIX* gene polymorphisms in patients with congenital superior oblique muscle palsy. *Br J Ophthalmol* 88: 263-267, 2004.
44. Jiang Y, Matsuo T, et al: *ARIX* and *PHOX2B* polymorphisms in patients with congenital superior oblique muscle palsy. *Acta Med Okayama* 59: 55-62, 2005.
45. Imai S, Matsuo T, et al: Clinical features, *ARIX* and *PHOX2B* nucleotide changes in three families with congenital superior oblique muscle palsy. *Acta Med Okayama* 62: 45-53, 2008.
46. Ohkubo SI, Matsuo T, et al: Phenotype-phenotype and genotype-phenotype correlations in patients with idiopathic superior oblique muscle palsy. *J Hum Genet* 57: 122-129, 2012.
47. Aoba K, Matsuo T, et al: Clinical factors underlying a single surgery or repetitive surgeries to treat superior oblique muscle palsy. *SpringerPlus* 4: 166, 2015.
48. Parikh V, Shugart YY, et al. A strabismus susceptibility locus on chromosome 7p. *Proc Natl Acad Sc. USA* 100: 12283-12288, 2003.
49. Rice A, Nsengimana J, et al: Replication of the recessive *STBMS1* locus but with dominant inheritance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 3210-3217, 2009.
50. Shaaban S, Matsuo T, et al: Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 654-661, 2009.
51. Shaaban S, Matsuo T, et al: Investigation of parent-of-origin effect in comitant strabismus using MOD score analysis. *Mol Vis* 15: 1351-1358, 2009.
52. Zhang J, Matsuo T: *MGST2* and *WNT2* are candidate genes for comitant strabismus susceptibility in Japanese patients. 5: e3935, 2017.
53. Chaomulige, Matsuo T, et al: Morphometric analysis of the eye by magnetic resonance imaging

- in *MGST2*-gene-deficient mice. *Biomedicines* 12: 370, 2024.
54. Yamane T, Matsuo T, et al: Clinical correlations of aggrecan in the resected medial rectus muscle of patients with intermittent exotropia. *Acta Med Okayama* 57: 199-204, 2003.
  55. Kitada M, Matsuo T, et al: Different levels of TIMPs and MMPs in human lateral and medial rectus muscle tissue excised from strabismic patients. *Strabismus* 11: 145-155, 2003.
  56. Matsuo T, Hamasaki I, et al: Genome-wide association study with three control cohorts of Japanese patients with esotropia and exotropia of comitant strabismus and idiopathic superior oblique muscle palsy. *Int J Mol Sci* 25: 6986, 2024.
  57. 松尾俊彦, 大内淑代, 他: 眼の形態形成に関与する遺伝子. *日眼会誌* 97: 1406-1434, 1993.
  58. Matsuo T: The genes involved in the morphogenesis of the eye. *Jpn J Ophthalmol* 37: 215-251, 1993.
  59. Shaaban S, MacKinnon S, et al: Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for comitant esotropia and suggests a parent-of-origin effect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59: 4054-4064, 2018.
  60. Zhang J, Matsuo T, et al: Whole exome-sequencing of pooled genomic DNA samples to detect quantitative trait loci in esotropia and exotropia of strabismus in Japanese. *Life* 12: 41, 2022.
  61. Matsuo T, Chaomulige, et al: Candidate genes in testing strategies for linkage analysis and bioinformatic sorting of whole genome sequencing data in three small Japanese families with idiopathic superior oblique muscle palsy. *Int J Mol Sci* 23: 8626, 2022.
  62. Matsuo T, Negayama R, et al: Correlation between depth perception by three-rods test and stereoacuity by Distance Randot Stereotest. *Strabismus* 22: 133-137, 2014.
  63. Matsuo T, Morisawa Y, et al: Three-rods test as drivers' license vision test from the viewpoint of reproducibility, eye deviation, and functional visual acuity. *Heliyon* 4: e01056, 2018.
  64. Matsuo T, Narita A, et al: Body sway increases immediately after strabismus surgery. *Acta Med Okayama* 60: 13-24, 2006.
  65. Matsuo T, Yabuki A, et al: Postural stability changes during the prism adaptation test in patients with intermittent and constant exotropia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 6341-6347, 2010.
  66. Matsuo T, Yamasaki H, et al: Postural stability changes during large vertical diplopia induced by prism wear in normal subjects. *Acta Med Okayama* 67: 177-183, 2013.
  67. Matsuo T, Matsuo C, et al: Detection of strabismus and amblyopia at 1.5- and 3-year-old children by a preschool vision-screening program in Japan. *Acta Med Okayama* 61: 9-16, 2007.
  68. Matsuo T, Matsuo C, et al: Is refraction with a hand-held autorefractometer useful in addition to visual acuity testing and questionnaires in preschool vision screening at 3.5 years in Japan? *Acta Med Okayama* 63: 195-202, 2009.
  69. Matsuo T, Matsuo C, et al: Photorefractometry with Spot Vision Screener versus visual acuity

testing as community-based preschool vision screening at the age of 3.5 years in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 19: 8655, 2022.

70. Matsuo T, Yorifuji T: Television-watching in the early years of life and the association with parents' concerns about decreased visual acuity in their elementary school-aged child: results of a nationwide population-based longitudinal survey of Japan. *Jpn J Ophthalmol* 65: 561-568, 2021.