

令和元年8月30日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11267

研究課題名(和文) 原発開放隅角緑内障の緑内障手術治療効果に影響する遺伝因子の検討と治療効果予測

研究課題名(英文) Assessment of genetic factors associated with surgical effects in primary open-angle glaucoma

研究代表者

赤木 忠道 (Akagi, Tadamichi)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30580112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：最近では緑内障手術の分野においてもできるだけ小切開で手術が行われるようになってきた。従来の線維柱帯切開術と最近の線維柱帯切開術の術後3年間の成績を比較し、最近の小切開手術が従来の手術に比して大きな遜色のない結果であることを確認した。術後成績を予測可能な遺伝因子を同定すべく、既知の緑内障関連遺伝子のうちTMC01, CAV1/CAV2, CDKN2B-AS1, ABCA1, SIX1/SIX6, LOXL1について377例の線維柱帯切開術症例において術後成績との関連を検討した。しかし有意な結果を得られず、術後成績予測を一塩基多型をマーカーとして行うことは困難であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近の小切開低侵襲緑内障手術が従来のものとおよそ同程度の手術効果が期待できることが確認できたことは、今後も小切開手術を施行していくうえで意義の大きい結果といえる。今回の結果からは緑内障手術の流出路再建術の術後成績を遺伝因子で予測することは困難であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In recent years, minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) has become a popular first-line surgery worldwide. Intraocular pressure reduction targets and expected success rates were not very different between the MIGS and the classic trabeculotomy. It was examined whether genetic factors, such as TMC01, CAV1/CAV2, CDKN2B-AS1, ABCA1, SIX1/SIX6, and LOXL1, were associated with the surgical effects in 377 cases. However, the results were not significant and it might be difficult to use single-nucleotide polymorphism (SNP) as a marker for postoperative outcomes.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 流出路再建術 遺伝因子

研究成果の概要 (和文):

最近では緑内障手術の分野においてもできるだけ小切開で手術が行われるようになってきた。従来の線維柱帯切開術と最近の線維柱帯切開術の術後3年間の成績を比較し、最近の小切開手術が従来の手術に比して大きな遜色のない結果であることを確認した。

術後成績を予測可能な遺伝因子を同定すべく、既知の緑内障関連遺伝子のうち TMC01, CAV1/CAV2, CDKN2B-AS1, ABCA1, SIX1/SIX6, LOXL1 について 377 例の線維柱帯切開術症例において術後成績との関連を検討した。解析に用いる眼圧基準としては、1. 術後に2回以上連続して眼圧値 19mmHg 以上、2. 術後に2回以上連続して眼圧値が術前値以上、3. 術後に2回以上連続して眼圧値が術前値 $\times 0.8$ 以上、の3通りとした。いずれも、追加で緑内障手術・レーザー治療を要した症例は死亡と定義した。また、術後の緑内障点眼数が術前数を上回ることも死亡の基準の一つとして検討した。上記の方法により、緑内障手術 (流出路再建術) 施行後1年以上の経過観察を行い得た、合計 377 例の連続症例に対して6通りの生存曲線を描画し、約 90 万個の一塩基多型の遺伝型を用いて量的形質遺伝子座解析 (QTL 解析) を行った。しかし、残念ながら上記検討に置いては、術後成績に影響する候補遺伝子座の同定には至らなかった。術後成績予測を一塩基多型をマーカーとして行うことは困難であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近の小切開低侵襲緑内障手術が従来のものとおよそ同程度の手術効果が期待できることが確認できたことは、今後も小切開手術を施行していくうえで意義の大きい結果といえる。今回の結果からは緑内障手術の流出路再建術の術後成績を遺伝因子で予測することは困難であることが示唆された。

研究成果の概要 (英文):

In recent years, minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) has become a popular first-line surgery worldwide. Intraocular pressure reduction targets and expected success rates were not very different between the MIGS and the classic trabeculotomy. It was examined whether genetic factors, such as TMC01, CAV1/CAV2, CDKN2B-AS1, ABCA1, SIX1/SIX6, and LOXL1, were associated with the surgical effects in 377 cases. However, the results were not significant and it might be difficult to use single-nucleotide polymorphism (SNP) as a marker for postoperative outcomes.

研究分野: 緑内障

キーワード: 緑内障、流出路再建術、遺伝因子

1. 研究開始当初の背景

緑内障は現在日本における中途失明原因の第一位であり、40 歳以上の 5%で罹患しており、その 8 割は原発開放隅角緑内障であることが明らかになっている。緑内障の治療としては、現時点で高いエビデンスを有するものは眼圧下降治療だけであり、点眼による薬物治療で眼圧下降効果が不十分である場合に手術治療が必要となる。

緑内障手術には様々な術式が存在するが、流出路再建術と濾過手術の2種類に大別される。トラベクトミーに代表される濾過手術が数十年前から現在に至るまで緑内障手術の標準術式とされてきたが、濾過胞感染や駆逐性出血など失明に至りうる重篤な合併症の存在が大きな問題であった。近年行われた日本における多施設前向き研究により、術後5年間に2.2%という高い頻度で術後濾過胞感染が生じることが報告されており、濾過手術の適応に関しては慎重である必要性が再認識されている。濾過手術の一亜型であるチューブシャント手術が日本でも2012年から保険適用となり、濾過胞感染を生じない眼窩部後方に房水を誘導するロングチューブタイプが使用可能となった。しかしこのタイプのチューブシャント手術においても、駆逐性出血などの視機能に大きく影響する重篤な術後合併症の存在が大きな問題である。

一方でトラベクトミーに代表される流出路再建術は、濾過手術よりも格段に安全性が高いことから特に日本において様々な病型の緑内障に対して積極的に行われてきた。線維柱帯の房水流出抵抗増大が原因であるステロイド緑内障や隅角部の発達異常が主たる原因と考えられる発達緑内障において、その手術効果が高いことが分かっている。原発開放隅角緑内障に対する効果はそれには劣るとされるが、一定の眼圧下降効果が期待できることは広く認知されている。欧米では成人の原発開放隅角緑内障に対する流出路再建術の効果には以前は否定的な意見が主流であったため施行されることはほとんどなかったが、近年その安全性の高さの点で流出路再建術が見直されてきており、線維柱帯切開術と同様のコンセプトを有したいくつもの術式が考案されている。しかし、流出路再建術における眼圧下降効果はいずれも限定的であり、目標とする眼圧下降が術後に得られず結局濾過手術を要することも少なくない。一方で、著効が得られその後の濾過手術を回避できる症例も多数存在するが、その効果には個人差が大きく術前に手術効果を予測することは困難である。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

緑内障には遺伝的要素が強く関係することが知られており、現在までに緑内障発症に関係する遺伝子がゲノムワイド関連解析の手法を用いて多数報告されており、我々も以前 CDKN2B-AS1 と強度近視眼緑内障の発症との関連について報告している。治療効果と遺伝因子との関連としては、プロスタグランジン関連点眼薬の効果が遺伝的背景によって異なることも示された。しかしながら、今までに緑内障手術の効果に影響を与えうる遺伝性因子を検討した報告はない。

2. 研究の目的

原発開放隅角緑内障に対する緑内障手術の術後経過への遺伝因子の関与を解析することにより、手術効果に影響を与える遺伝因子を明らかにし、最適な術式選択に遺伝因子を活用することを目的とする。

3. 研究の方法

従来の線維柱帯切開術と最近の線維柱帯切開術の術後3年間の成績を比較した。

当科での緑内障手術症例を対象として、術前術後の詳細な眼圧情報を取得すると同時に DNA サンプルングを行った。緑内障に関連する既知の遺伝子である TMC01, CAV1/CAV2, CDKN2B-AS1, ABCA1, SIX1/SIX6 の5遺伝子から既報を参考に11個の一塩基多型 (rs12723198, rs10918271, rs10918281, rs1052990, rs518394, rs10120688, rs4977756, rs2472493, rs2487032, rs10483727, rs33912345) を選択し、また偽落屑緑内障関連遺伝子として LOXL1 の遺伝子からも一塩基多型 (rs1048661) を追加して、Taqman 法で一塩基多型の遺伝型解析を行い、各々の遺伝型による術後生存率曲線の差を検定した。

解析に用いる手術不成功の基準として、1. 術後に2回以上連続して眼圧値19mmHg以上、2. 術後に2回以上連続して眼圧値が術前値以上、3. 術後に2回以上連続して眼圧値が術前値×0.8以上、の3通りで検討した。いずれの基準においても、追加で緑内障手術・レーザー治療を要した症例は不成功と定義した。また、術後の緑内障点眼数が術前数を上回ることも死亡の基準の一つとして採用した。上記の方法により、6通りの生存曲線をカプランマイヤー法にて作成し、5遺伝子11個の一塩基多型の遺伝型を用いてログランク検定により生存率曲線の差を検討した。

4. 研究成果

従来の線維柱帯切開術と最近の線維柱帯切開術の術後3年間の成績を比較し、最近の小切開手術が従来の手術に比して大きな遜色のない結果であることを確認した。

蓄積された DNA サンプル 227 例を用いて一塩基多型の遺伝型解析を行った。6通りの生存曲線をカプランマイヤー法にて描出し、ログランク検定により有意水準 $P < 0.05$ として一塩基多型の遺伝型により生存率曲線に差を認めるかどうか検定を行ったが、12個の一塩基多型全てで、6通りの生存率曲線において有意な差を認めなかった。この結果は、再現性確認サンプルとして募集した150例の新規対象患者でも同様であり、また227例と150例を合算して行った解析結果でも、有意な差を認めなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計27件)

1. Kadomoto S, Uji A, Muraoka Y, Akagi T, Miyata M, Tsujikawa A: A novel strategy for quantification of panoramic en face optical coherence tomography angiography scan field. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 in press.
2. Akagi T, Okamoto Y, Tsujikawa A: Anterior Segment OCT Angiography Images of Avascular Bleb after Trabeculectomy. Ophthalmology Glaucoma. 2018;2(2):102.
3. Suda M, Nakanishi H, Akagi T, Murakami T, Suzuma K, Suda K, Kameda T, Morooka S, Ikeda HO, Tsujikawa A: Baerveldt or Ahmed glaucoma valve implantation with pars plana tube insertion in Japanese eyes with neovascular glaucoma: 1-year outcomes. Clin Ophthalmol. 2018;12:2439-2449.
4. Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Penteado RC, Akagi T, Manalastas PIC, Weinreb RN: Macula Vessel Density and Thickness in Early Primary Open Angle Glaucoma. Am J Ophthalmol. 2019;199:120-132.

5. Suda K, Akagi T, Nakanishi H, Noma H, Ikeda HO, Kameda T, Hasegawa T, Tsujikawa A: Evaluation of Structure-Function Relationships in Longitudinal Changes of Glaucoma using the Spectralis OCT Follow-Up Mode. *Sci Rep*. 2018 21;8(1):17158.
6. Akagi T, Saunders LJ, Shoji T, De Moraes CG, Skaat A, Manalastas PIC, Girkin CA, Liebmann JM, Zangwill LM, Weinreb RN: Association Between Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning and Previous Disc Hemorrhage in Glaucoma. *Ophthalmology Glaucoma*. 2018;1(1):23-31.
7. Numa S, Akagi T, Uji A, Suda K, Nakanishi H, Kameda T, Ikeda HO, Tsujikawa A. Visualization of the Lamina Cribrosa Microvasculature in Normal and Glaucomatous Eyes: A Swept-source Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Glaucoma*. 2018;27(11):1032-1035.
8. Akagi T, Uji A, Huang AS, Weinreb RN, Yamada T, Miyata M, Kameda T, Ikeda HO, Tsujikawa A. Conjunctival and Intrasceral Vasculatures Assessed Using Anterior-Segment Optical Coherence Tomography Angiography in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2018;196:1-9.
9. Akagi T, Zangwill LM, Shoji T, Suh MH, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Penteadó RC, Weinreb RN. Optic disc microvasculature dropout in primary open-angle glaucoma measured with optical coherence tomography angiography. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201729.
10. Kido A, Uji A, Morooka S, Kuroda Y, Arichika S, Akagi T, Tsujikawa A. Outer Plexiform Layer Elevations as a Marker for Prior Ocular Attacks in Patients With Behcet's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):2828-2832.
11. Fujimoto M, Uji A, Ogino K, Akagi T, Yoshimura N. Lacrimal Canaliculus Imaging Using Optical Coherence Tomography Dacryography. *Sci Rep*. 2018;8(1):9808.
12. Yoshikawa M, Akagi T, Uji A, Nakanishi H, Kameda T, Suda K, Ikeda HO, Tsujikawa A. Pilot study assessing the structural changes in posttrabecular aqueous humor outflow pathway after trabecular meshwork surgery using swept-source optical coherence tomography. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199739.
13. Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, Tabara Y, Shimada N, Zhao W, Oishi A, Nakanishi H, Hata M, Akagi T, Ooto S, Nagaoka N, Fang Y; Nagahama Study group, Ohno-Matsui K, Cheng CY, Saw SM, Yamada R, Matsuda F, Tsujikawa A, Yamashiro K. CCDC102B confers risk of low vision and blindness in high myopia. *Nat Commun*. 2018;9(1):1782.
14. Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PIC, Belghith A, Yarmohammadi A, Akagi T, Diniz-Filho A, Saunders L, Weinreb RN. Deep-Layer Microvasculature Dropout by Optical Coherence Tomography Angiography and Microstructure of Parapapillary Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(5):1995-2004.
15. Penteadó RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical Coherence

- Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27(6):481-489
16. Akagi T, Zangwill LM, Weinreb RN: Rates of Local Retinal Nerve Fiber Layer Thinning before and after Disc Hemorrhage in Glaucoma. Reply. *Ophthalmology*. 2018;125(3):e22-e23.
 17. Hou H, Shoji T, Zangwill LM, Moghimi S, Saunders LJ, Hasenstab K, Ghahari E, Manalastas PIC, Akagi T, Christopher M, Pentead RC, Weinreb RN: Progression of Primary Open Angle Glaucoma in Diabetic and Non-diabetic Patients. *Am J Ophthalmol*. 2018;189:1-9.
 18. Nakanishi H, Suda K, Yoshikawa M, Akagi T, Kameda T, Ikeda HO, Yokota S, Kurimoto Y, Tsujikawa A: Association of Bruch's membrane opening and optic disc morphology to axial length and visual field defects in eyes with primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(3):599-610.
 19. Kinoshita-Nakano E, Nakanishi H, Ohashi-Ikeda H, Morooka S, Akagi T: Comparative outcomes of trabeculotomy ab externo versus trabecular ablation ab interno for open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(2):201-208.
 20. Manalastas PIC, Zangwill LM, Daga FB, Christopher MA, Saunders LJ, Shoji T, Akagi T, Pentead RC, Yarmohammadi A, Suh MH, Medeiros FA, Weinreb RN: The Association between Macula and ONH Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) Vessel Densities in Glaucoma, Glaucoma Suspect and Healthy Eyes. *J Glaucoma*. 2018;27(3):227-232.
 21. Manalastas PIC, Zangwill LM, Saunders LJ, Mansouri K, Belghith A, Suh MH, Yarmohammadi A, Pentead RC, Akagi T, Shoji T, Weinreb RN: Reproducibility of Optical Coherence Tomography Angiography Macular and Optic Nerve Head Vascular Density in Glaucoma and Healthy Eyes. *J Glaucoma*. 2017;26(10):851-859.
 22. Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Pentead RC, Weinreb RN: Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:107-117.
 23. Iida Y, Akagi T, Nakanishi H, Ohashi Ikeda H, Morooka S, Suda K, Hasegawa T, Yokota S, Yoshikawa M, Uji A, Yoshimura N: Retinal Blood Flow Velocity Change in Parafoveal Capillary after Topical Tafluprost Treatment in Eyes with Primary Open-angle Glaucoma. *Sci Rep*. 2017;7(1):5019.
 24. Akagi T, Zangwill LM, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Suh MH, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN: Rates of Local Retinal Nerve Fiber Layer Thinning before and after Disc Hemorrhage in Glaucoma. *Ophthalmology*. 124(9):1403-1411, 2017
 25. Yoshikawa M, Nakanishi H, Yamashiro K, Miyake M, Akagi T, Gotoh N, Ikeda HO, Suda K, Yamada H, Hasegawa T, Iida Y, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study Group. Association of Glaucoma-Susceptible Genes to Regional Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Visual Field Defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 58(5):2510-2519, 2017

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

26. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Saunders LJ, Suh MH, Wu Z, Manalastas PI, Akagi T, Medeiros FA, Weinreb RN: Peripapillary and Macular Vessel Density in Patients with Glaucoma and Single-Hemifield Visual Field Defect. *Ophthalmology*. 124(5):709-19, 2017
27. Yoshikawa M, Akagi T, Nakanishi H, Ikeda HO, Morooka S, Yamada H, Hasegawa T, Iida Y, Yoshimura N: Longitudinal change in choroidal thickness after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 61(1):105-12, 2016

〔学会発表〕(計9件)

〔図書〕(計5件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中西秀雄

ローマ字氏名：Nakanishi, Hideo

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：80724278

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。