

令和元年6月6日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11286

研究課題名(和文) 中心性漿液性脈絡網膜症における感受性遺伝子の同定とその臨床応用

研究課題名(英文) Identification and clinical use of susceptibility gene of central serous chorioretinopathy

研究代表者

本田 茂 (HONDA, Shigeru)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：60283892

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)：中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)に対するゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、16番染色体の一塩基多型(SNP)がCSCと有意に関連することを明らかにした。同SNPはSLC7A5遺伝子に存在し、SLC7A5は網膜色素上皮細胞やミュラー細胞などに発現するアミノ酸トランスポーターであるLAT1をコードする事から、同分子がCSCの病態に関わる可能性がある。また、脈絡膜厚に関連するGWASでは補体H因子のSNPとの有意な関連を認めたと、SLC7A5遺伝子のSNPは脈絡膜厚との関連はなかったことから、CSCは脈絡膜厚に関連する病態と、そうでない病態が独立あるいは共存して発症する事が推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)は30～50歳代の男性に好発する疾患であるが、その病態には不明な点が多いことから同疾患に対する予防や進行予測は困難である。本研究で明らかになったCSC感受性遺伝子の解析によって同疾患の分子生物学的病態が解明されれば、CSCの発症リスクや、脈絡膜血管新生やポリープ状脈絡膜血管症への進展が予測できる事が期待される。同時に病態に関わる分子への介入で新たな治療法が開発できる可能性もある。

研究成果の概要(英文)：Two-stage genome-wide association study (GWAS) was conducted with Japanese idiopathic CSC cases and rs11865049 located at SLC7A5 in chromosome 16q24.2 was identified as a novel disease susceptibility locus for CSC, as evident from the discovery and replication results using meta-analysis (combined $P = 9.71 \times 10^{-9}$, odds ratio = 2.10). These results demonstrated that SLC7A5, which codes amino-acid transporter LAT1, might be the potential candidate gene associated with CSC. LAT1 distributes at retinal pigment epithelial cells and Muller cells and may contribute the pathogenesis of CSC. Another GWAS demonstrated the association of CFH variants and choroidal thickness, but SLC7A5 did not show the association with choroidal thickness. Those findings suggest a previously unidentified molecular mechanism of CSC.

研究分野：眼科学

キーワード：中心性漿液性脈絡網膜症 遺伝子多型 ゲノムワイド関連解析

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

1. 研究開始当初の背景

中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)は30~50歳代の男性に好発する疾患で、加齢黄斑変性(AMD)、特にポリープ状脈絡膜血管症(PCV)の危険因子とされる事もあるが、その病態には不明な点が多い。臨床的には脈絡膜から網膜下への漿液性漏出を主体とする病気で、自然治癒がみられる一方、しばしば再発し、治療が困難で視力障害を残すケースも少なくない。一般に白人よりもアジア人の有病率が高く、黒人には少ないとされているが、他にもCSCの発症に関連する因子は男性、心的ストレス、A型性格、ステロイド薬、妊娠、内分泌疾患などが報告されている。また、家族発症例の報告も複数あり、遺伝因子の存在も考えられていることからCSCの感受性遺伝子を探索する研究に着想した。研究開始時点ではCSCの感受性遺伝子は殆ど分かっていなかったが、我々の先行研究では補体H因子(Complement factor H: CFH)遺伝子における一塩基多型(SNP)がCSCとの有意な関連を認めた。この結果からCSCの病態における分子メカニズム解明への期待が持たれ、本研究ではCSCの網羅的遺伝子解析を通じた感受性遺伝子の同定による同疾患の分子生物学的病態解明を目指した。

2. 研究の目的

本研究で、疾患-対照研究による遺伝子多型のゲノムワイド解析(GWAS)を含む包括的な遺伝子解析からCSCに関連する分子群(感受性遺伝子)を探索することで、同疾患の病態解明を目指した。また、CSCとAMDにおける疾患感受性の共通性および相違性を探るために、既にAMDと有意な相関が報告されている遺伝子群、および本研究で検出されたCSC関連遺伝子群における遺伝子多型について互いに相関関係の有無を検討した。これら一連の疾患-遺伝子関連解析によってCSCの病態に対する分子生物学的理解を深め、AMDなど類縁疾患との繋がりを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究目的を達成するため、以下の方法を実施した。

- (1) ゲノムワイド関連解析(GWAS)によるCSC感受性遺伝子のスクリーニング探索
- (2) 感受性遺伝子候補多型のreplication studyによる関連性の確認
- (3) AMDの感受性遺伝子多型との比較検討による病態の類似点、相違点の解明
- (4) 感受性遺伝子候補の多型による生成タンパクのヒト組織発現量の検証
- (5) データベース検索を用いたCSC関連候補タンパクの生化学的役割の検証
- (6) 同定された感受性遺伝子多型と臨床経過の対比

4. 研究成果

(1) CSCに対するGWASを行い、16番染色体上のrs11865049一塩基多型(SNP)がCSCと有意に関連することを世界で初めて明らかにした[図1]。この結果は異なるデータセットを用いたreplication studyでも確認された[表1]。rs11865049はSLC7A5遺伝子のイントロンに存在するSNPであるが、SLC7A5は網膜色素上皮細胞や網膜ミューラー細胞などに発現する中性アミノ酸トランスポーターであるLAT1をコードする遺伝子であり、LAT1の異常がCSCの病態に関わると仮定すると脈絡膜から網膜下への漿液性漏出をきたす同疾患の臨床所見によく合致する。

(2) 我々の先の研究でCSCとの有意な関連が明らかになったCFH遺伝子のSNPについて、臨床的に脈絡膜が厚いなどCSCとの相似性が指摘されているPCVとの関連を改めて確認したところ、いずれのSNPとも有意な関連が認められたものの、疾患発症オッズ比はCSCに対するものと正反対であった。[表2]つまりCSCに対するCFH遺伝子のリスクアレルはPCVに対しては保護的に働くという今までの認識を覆す知見が得られた事になり、両疾患の病態を考える上で大変有意義なものであると考える。

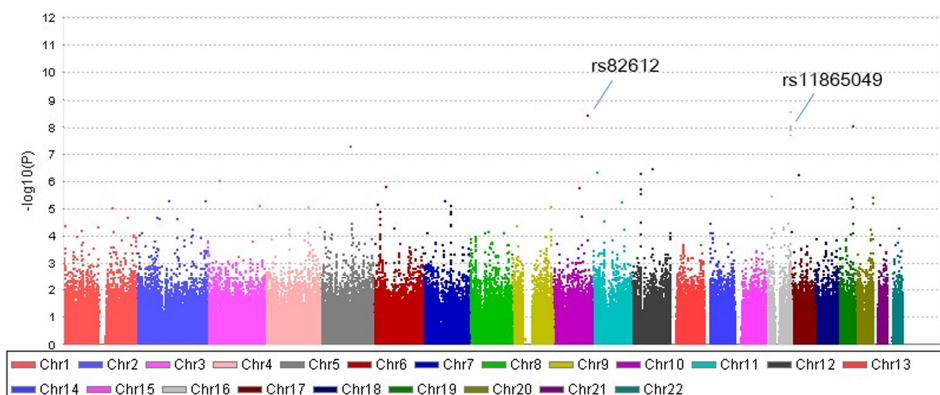


図 1 CSC の GWAS 結果 rs11865049 一塩基多型(SNP)と有意な関連を示した。

SNP ID	alleles	Study	No. of samples		Meta-analysis		
			CSC	Control	OR	95%CI	P value
rs11865049	G/A	GWAS	137	1174	2.78	1.94-4.00	
		Replication	183	2071	1.62	1.14-2.31	
		Combined	320	3245	2.10	1.62-2.67	9.71×10^{-9}

表 1 2 ステージ GWAS の結果まとめ メタ解析でゲノムワイドレベルの有意な関連を認めた。

CFH SNP (location)	Alleles	Minor allele frequency		
		CSC (n = 140)	Control (n = 934)	PCV (n = 130)
rs3753394 (promoter)	T/C	0.586	0.485	0.323
rs800292 (exon 2; I62V)	G/A	0.529	0.403	0.227
rs2284664 (intron 15)	C/T	0.496	0.391	0.258
rs1329428 (intron 15)	C/T	0.593	0.449	0.308
rs1065489 (exon 18; D936E)	G/T	0.350	0.478	0.596

表 2 CFH 遺伝子の SNP と CSC および PCV との関連 CSC と PCV のオッズ比は正反対。

(3) 脈絡膜厚に関連する GWAS を行った結果、CFH 遺伝子近傍の SNP との有意な関連を認めた。つまり CFH は脈絡膜厚を規定する分子であることが示唆された。一方で、SLC7A5 遺伝子の SNP は脈絡膜厚との関連はなかった。これらのことから CSC は脈絡膜厚に関連する病態と、そうでない病態が独立あるいは共存して発症する事が推察される。それらが CSC の多様な臨床型を形作っているものと考えられ、本研究によって同疾患の病態解明に一步近づいたものと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Miyamoto N, Mandai M, Oishi A, Nakai S, Honda S, Hirashima T, Oh H, Matsumoto Y, Uenishi M, Kurimoto Y. Long-term results of photodynamic therapy or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy in LAPTOP study. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(6):844-848.

DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312419

Nakai S, Matsumiya W, Keiko O, Miki A, Nakamura M, Honda S. The 24-month outcomes of intravitreal aflibercept combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63(1):100-108.

DOI: 10.1007/s10384-018-0636-z

Miki A, Sakurada Y, Tanaka K, Semba K, Mitamura Y, Yuzawa M, Tajima A, Nakatochi M, Yamamoto K, Matsuo K, Imoto I, Honda S. Genome-Wide Association Study to Identify a New Susceptibility Locus for Central Serous Chorioretinopathy in the Japanese Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(13):5542-5547.

DOI: 10.1167/iovs.18-25497

Takahashi K, Ohji M, Terasaki H, Honda S, Margaron P, Guerin T, Yuzawa M. Efficacy and safety of ranibizumab monotherapy versus ranibizumab in combination with verteporfin photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month outcomes in the Japanese cohort of EVEREST II study. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1789-1799.

DOI: 10.2147/OPTH.S171015

Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, Tabara Y, Ahn J, Woo SJ, Honda S, Sakurada Y, Shiragami C, Nakanishi H, Oishi A, Ooto S, Miki A; Nagahama Study Group, Iida T, Iijima H, Nakamura M, Khor CC, Wong TY, Song K, Park KH, Yamada R, Matsuda F, Tsujikawa A, Yamashiro K. *CFH* and *VIPR2* as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(24):6261-6266.

DOI: 10.1073/pnas.1802212115

Miki A, Honda S, Inoue Y, Yamada Y, Nakamura M. Foveal Depression and Related Factors in Patients with a History of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*. 2018;240(2):106-110.

DOI: 10.1159/000488368

Sugiyama A, Sakurada Y, Honda S, Miki A, Matsumiya W, Yoneyama S, Kikushima W, Iijima H. Retreatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration after Loading 3-Monthly Intravitreal Ranibizumab. *Ophthalmologica*. 2018;239(1):52-59.

DOI: 10.1159/000480439

Nakano Y, Miki A, Honda S, Nakamura M. Polypoidal Choroidal Vasculopathy Associated with Optic Disc Coloboma. *Case Rep Ophthalmol*. 2018;9(1):92-95.

DOI: 10.1159/000485966

Nakai S, Honda S, Matsumiya W, Miki A, Nakamura M. *ARMS2* variants may predict the 3-year outcome of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2017;23:514-519. eCollection 2017.

Nakai S, Honda S, Miki A, Matsumiya W, Nakamura M. Comparison of the 12-Month Outcomes of Intravitreal Ranibizumab between Two Angiographic Subtypes of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmologica*. 2017;237(3):123-127

DOI: 10.1159/000480439

Honda S, Miki A, Kusuhara S, Imai H, Nakamura M. Choroidal thickness of central serous chorioretinopathy secondary to corticosteroid use. *Retina*. 2017;37(8):1562-1567.

DOI: 10.1159/000480439

〔学会発表〕(計 5 件)

Miki A, Honda S, Sakurada Y, Tanaka K, Hayashida M, Mitamura Y, Nakamura M. Association between *CFH* variants and choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (Baltimore, USA) 2017

中井駿一郎, 本田茂, 松宮亘, 林田真由香, 大塚慶子, 三木明子, 近藤陽子, 中村誠 ポリ
ーブ状脈絡膜血管症への aflibercept 併用光線力学的療法と *ARMS2* 多型の関連性の検討 第
56 回日本網膜硝子体学会総会 東京 2017

三木明子, 本田茂, 櫻田庸一, 田中公二, 三田村佳典, 中村誠 中心性漿液性脈絡網膜症
における脈絡膜厚と補体 H 因子遺伝子多型の関連解析 第 120 回日本眼科学会総会 仙台
2016

Honda S. Intravitreal Aflibercept Combined with Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy 第70回日本臨床眼科学会 京都 2016

中井駿一郎, 本田茂, 勝山敦子, 大塚慶子, 三木明子, 近藤陽子, 今井尚徳, 楠原仙太郎, 中村誠 ポリリーブ状脈絡膜血管症に対する光線力学療法3年予後に関連する遺伝子多型の検討 第55回日本網膜硝子体学会総会 東京 2016

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔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:三木 明子

ローマ字氏名: MIKI, Akiko

所属研究機関名:神戸大学

部局名:医学研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁):10726988

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 井本 逸勢

ローマ字氏名: (IMOTO, issei)

研究協力者氏名: 三田村 佳典

ローマ字氏名: (MITAMURA, yoshinori)

研究協力者氏名: 櫻田 庸一

ローマ字氏名: (SAKURADA, yoichi)

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。