

令和 3 年 4 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02955

研究課題名(和文) 臨床的・ゲノム学的アプローチの融合による強度近視関連失明の総合的病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of extreme myopia-related visual impairment

研究代表者

辻川 明孝 (Akitaka, Tsujikawa)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40402846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：近視による失明の病態を明らかにするため、ゲノム解析と疫学的な研究を行った。強度近視に伴う失明の重要な近視性黄斑症に関連するゲノムワイド関連解析の結果を上梓した(Nature Communications, 2018)。また、横浜市立大学との共同研究により、強度近視に関連する疾患感受性遺伝子を複数特定した(Ophthalmology, 2020)。更には、ながはまスタディのデータを用いて眼球形状パラメータを解析することにより、眼軸長の伸長には眼球を正円状に大きくする因子と眼球の赤道方向への拡大を抑制する因子が相互に作用して寄与している可能性を指摘した(Ophthalmology, 2020)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、近視による失明の病態解明に近づいた。今後更に強度近視や近視性黄斑症の疾患感受性遺伝子が多数特定されれば、将来的には近視による失明のリスク予想などに繋がるほか、パスウェイ解析を行うことにより更なる病態解明につながる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted a genomic and epidemiological study to elucidate the pathogenesis of myopia-induced blindness. We have published the results of a genome-wide association analysis related to myopic maculopathy, an important cause of blindness associated with intense myopia (Nature Communications, 2018). In addition, we identified several disease susceptibility genes associated with high myopia in collaboration with Yokohama City University (Ophthalmology, 2020). Furthermore, by analyzing ocular shape parameters using data from the Nagahama Study, we pointed out that spherical enlargement of the eyeball and the restriction of equatorial ocular expansion of the eyeball may interact to contribute to the elongation of ocular axial length (Ophthalmology, 2020).

研究分野：眼科

キーワード：眼科 近視 強度近視 最強度近視

### 1. 研究開始当初の背景

近視は世界的に増加している疾患で、特にアジア人において罹患率が高い。中でも強度近視は、近視性脈絡膜新生血管 (mCNV) や、眼球の病的変形による近視性視神経症や近視性網脈絡膜萎縮 (CRA) などの合併症を引き起こし失明に至る疾患であり、実際に本邦でも視覚障害原因の4位となっている。従って、それら合併症の予防法・治療法の確立がアジアを中心として世界的に望まれているが、現時点では眼球の病的変形の機序自体が明らかになっておらず、また、mCNV の治療法として抗 VEGF 剤硝子体注射が承認されているものの、硝子体注射後の長期経過で発症する CRA を防ぐ術はない。

強度近視やその合併症発症の機序を特定するための方法として、これまでは現象論的なアプローチが主流であり、本邦を中心に、3D MRI や広範囲 OCT などの画像を含む様々な画像解析結果から、多くの知見(現象)が報告されてきた。これにより強度近視に対する理解は深まり、強膜の脆弱性などが機序として推測されたことから現象を物理的に防ぐ治療法として強膜クロスリンク等が研究されているが、実用化には至っていない。このような中我々は、強膜カーブの局所曲率を用いて眼球形状を数値化する評価手法を確立してきた (Miyake et al, *PLoS One*, 2014; Wakazono et al, *Ophthalmology*, 2016)。

一方、近視の71%は遺伝的素因により説明出来るとされている (Sanfilippo et al, *Surv Ophthalmol.*, 2010) ことや、成人以降に病的近視による失明を来す患者では、小児期に、すでに通常の学童近視と異なる特徴的な眼底所見が見られる (Yokoi et al. *Ophthalmology*, 2016) こと等から、本質的に強度近視発症の分子生物学的機序を特定するきっかけとして有力と考えられるのはゲノム研究である。我々はこれまで、強度近視発症に関与する遺伝子を複数特定してきた (Miyake et al, *Nature Communications*, 2015; Khor, Miyake et al, *Hum Mol Genet.*, 2014 ほか) が、疾患発症機序の特定のためには更なる知見の集積が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究は、強度近視及びその合併症に係る分子生物学的機序の解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、滋賀県長浜市で現在第3期フォローアップが実施されている大規模ゲノム疫学コホート (ながはまスタディ) と、京都大学の強度近視コホートを利用する。ながはまスタディでは、1万人の健康な住人に対して、一般的内科検診や問診に加え、認知機能検査、運動機能検査、MRI などが取得されており、眼科領域についても一般的な眼科健診から OCT までデータが利用可能である。全員の DNA が取得されており、4,462 人にゲノムスキャンが実施されている。強度近視コホートは、京都大学眼科を受診した強度近視患者約 1,000 人のデータセットで、全員に DNA が取得されている。

我々はながはまスタディの眼底写真を近視性網膜症の国際分類である Meta-PM 分類 (※全4段階で、第1段階は CRA なし。第2~4段階にかけて CRA の程度が進行。)で

評価し、4,462 人のデータを用いて GWAS を実施した。特定された候補遺伝子は、ながはまスタディの 3,277 人のデータ及び 826 人の強度近視コホート (Meta-PM 分類評価済み) を用いて再現性が確認された。

また、横浜市立大学が強度近視に対するゲノムワイド関連解析を行って特定した疾患感受性変異候補の再現性確認を、当科のデータを用いて行った。具体的には、複数の候補変異に関して、500 例の強度近視と 4869 人の対照を用いて関連解析を行った。

ながはまスタディの 9850 人のデータを用いて、眼軸長、屈折、角膜曲率、眼圧、前房深度、中心角膜厚という眼球形状パラメータの分布について検討を行い、近視の疫学についても検討した。

最強度近視 125 例について全ゲノム解析を行い、約 3500 人の健常日本人対照の全ゲノム解析結果との比較解析を行った。

#### 4. 研究成果

近視性黄斑症には *CCDC102B* が有意に関連していることが明らかになった (*Nature Communications*, 2018)。また、強度近視の疾患感受性遺伝子を新たに 6 つ特定した (*Ophthalmology*, 2020)。更には、通常の近視や強度近視は年代が若くなるにつれて増加するのに対して最強度近視は年代に拠らず概ね頻度が一定していることから、最強度近視は通常の近視や強度近視とは異なり、発生には環境因子よりも遺伝的因子の方が強いことを報告したほか、眼球形状パラメータの解析からは、近視進行の主原因である眼軸長の延長には眼球を正円状に大きくする因子と眼球の赤道方向への拡大を抑制する因子が相互に作用して眼軸長伸長に寄与している可能性を指摘した (*Ophthalmology*, 2020)。

その他、最強度近視群にゲノムワイドレベルで有意に偏りが見られる変異が検出されたほか、同様にゲノムワイドレベルで有意に偏りが見られるコピー数多型も検出されている。現在、解析症例数を増加させており、今後再現性の確認を入念に実施していく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hosoda Yoshikatsu, Nagahama Study group, Yoshikawa Munemitsu, Miyake Masahiro, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 CCDC102B confers risk of low vision and blindness in high myopia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1782
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-018-03649-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Meguro Akira, Yamane Takahiro, Takeuchi Masaki, Miyake Masahiro, Fan Qiao, et al.	4. 巻 127
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study in Asians Identifies Novel Loci for High Myopia and Highlights a Nervous System Role in Its Pathogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1612 ~ 1624
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.opthta.2020.05.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakao Shin-ya, Miyake Masahiro, Hosoda Yoshikatsu, Nakano Eri, Mori Yuki, Takahashi Ayako, Ooto Sotaro, Tamura Hiroshi, Tabara Yasuharu, Yamashiro Kenji, Matsuda Fumihiko, Tsujikawa Akitaka, Nakayama Takeo, Sekine Akihiro, Kosugi Shinji	4. 巻 128
2. 論文標題 Myopia Prevalence and Ocular Biometry Features in a General Japanese Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 522 ~ 531
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.opthta.2020.08.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 三宅正裕、森雄貴、細田祥勝、高橋綾子、大石明生、大音壮太郎、赤木忠道、山城健児、辻川明孝
2. 発表標題 京都大学眼科における最強度近視家系
3. 学会等名 京都眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Miyake , Mariko Murata , Yoshikatsu Hosoda , Akio Oishi , Tadamichi Akagi , Akitaka Tsujikawa
2. 発表標題 Long-term Axial Elongation in Adult Highly Myopic Eyes
3. 学会等名 International Myopia Conference ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Nakao, Masahiro Miyake, Yoshikatsu Hosoda, Eri Nakano, Ayako Takahashi, Yasuharu Tabara, Fumihiko Matsuda, Akitaka Tsujikawa
2. 発表標題 The prevalence of Myopia in a Large Japanese general population Cohort ; The Nagahama Study
3. 学会等名 International Myopia Conference ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮田 学  (Miyata Manabu)  (00548505)	京都大学・医学研究科・助教   (14301)	
研究分担者	三宅 正裕  (Miyake Masahiro)  (90812793)	京都大学・医学研究科・特定助教   (14301)	
研究分担者	大石 明生  (Oishi Akio)  (50572955)	京都大学・医学研究科・特定病院助教   (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------