

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16940

研究課題名（和文）OCTアンジオグラフィーを用いたポリープ状脈絡膜血管症における遺伝子学的検討

研究課題名（英文）ARMS2 gene in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Using OCT Angiography.

研究代表者

田中 公二（KOJI, TANAKA）

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：50647188

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：加齢黄斑変性の中で最も日本人に多いタイプであるポリープ状脈絡膜血管症（PCV）66症例を対象にした。PCVをさらに Type 1とType 2に分類し、造影剤を用いないで血管構造がわかるOCTアンジオグラフィー（OCTA）を用いて、異常血管網（BVN）の位置を決定。PCVに関連する遺伝子 ARMS2（rs10490924）とCFH（rs800292）遺伝子多型を決定し、疾患のない群277名と比較した。OCTAにおけるBVNの位置は、Type1PCVとType2PCVで有意に異なった。ARMS2遺伝子多型とBVNの位置でも有意に関連がみられた（ $p=0.042$ ）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

50歳以上の国民の2%が罹患すると報告されている加齢黄斑変性の中で最も日本人に多いタイプとされるポリープ状脈絡膜血管症を造影検査などで2つに分類できることは報告されてきたが、今回我々はOCTアンジオグラフィー、遺伝子多型を用いても2つに分類でき、病変の位置的特徴が異なることを示した。病変の位置が異なることで、治療の反応も異なる可能性があり、ポリープ状脈絡膜血管症の治療を選択する上で重要な検査になると考えられる。加齢黄斑変性は本邦における視覚障害の原因の4位に挙げられており、効率的な治療を行うことでその改善に寄与できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We studied 66 cases of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), the most common type of age-related macular degeneration in Japan. The cases were further classified as Type 1 and Type 2, and the location of branch vascular networks (BVNs) was determined using OCT angiography (OCTA). ARMS2 gene (rs10490924) and CFH gene (rs800292) polymorphisms associated with PCV were determined and compared with a group of 277 controls. The location of BVNs in OCTA was significantly different in Type1PCV and Type2PCV. There was also a significant association between ARMS2 genetic polymorphisms and the location of BVNs ($p=0.042$).

研究分野：網膜硝子体

キーワード：ポリープ状脈絡膜血管症 OCTアンジオグラフィー ARMS2遺伝子多型

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。

1．研究開始当初の背景

加齢黄斑変性は黄斑部に脈絡膜新生血管（CNV）を生じる疾患で、著しい視力低下をきたす疾患である。欧米では成人の社会的失明の原因の第 1 位となっており、日本でも罹患率が近年増加しており、身体障害者手帳発行の第 4 位となってきた。遺伝的因子と環境因子の双方が発症に関連する多因子疾患と考えられており、加齢、高血圧の既往、喫煙歴、遺伝子型がリスク因子とされている。遺伝子では、10 番染色体に位置する ARMS2（age-related maculopathy susceptibility protein 2）遺伝子と 1 番染色体の CFH（complement factor H）遺伝子の関与が確定的である。加齢黄斑変性は抗 VEGF 薬の硝子体内注射により、視力の維持は可能になったが、難治性であり、硝子体内注射を持続しなければならない患者も多く、医療費の増大も問題となっている。

その中で、日本人に多いとされるポリープ状脈絡膜血管症(PCV)は、ポリープ状病巣を CNV の先端に生じる特徴を持ち、40 歳代の若年発症も少なくなく、その原因の探索が待たれている。PCV は Polypoidal CNV と typical PCV の 2 つのタイプに分類されるとの報告があり、Polypoidal CNV は CNV、typical PCV は脈絡膜血管異常とされており、脈絡膜は typical PCV で厚く、ポリープ状病巣の数も Polypoidal CNV で多く、Typical PCV で少ない（Yuzawa M. Br J Ophthalmol. 2005）。この報告の補完として、病理学的には中静らが、画像診断学的には川村らが、遺伝学的には主研究者である田中が（Tanaka K. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011）2 つのタイプに分かれることを報告してきた。すなわち、Polypoidal CNV は ARMS2 遺伝子型がリスクホモを示すのに対して、typical PCV は野生型を示すことが有意に多かった。しかし、この Polypoidal CNV と Typical PCV の発生部位については、脈絡膜新生血管なのか、脈絡膜血管の異常によって生じたのかはまだ議論がある。また、Polypoidal CNVの方が、Typical PCVと比較して、治療抵抗性があるとの報告もある。

一方で OCT アンジオグラフィーは、非侵襲的に網膜、脈絡膜の血流を層別に描出することが可能な検査であり、CNV やポリープ状病巣がどの層に生じているかを検出することができる新しい検査である。田中らは、この OCT アンジオグラフィーを用いて、PCV の解析を行い、Polypoidal CNV では網膜色素上皮直下にポリープが分布し、Typical PCV では脈絡膜内など多様な部位にポリープが分布していることを最近報告した（Tanaka K. Br J Ophthalmol. 2017）。最近、脈絡膜が厚く、ドルーゼンがない、脈絡膜中大血管の拡張がみられ、かつ CNV が発生する Pachychoroid neovascularopathy という疾患概念が報告されて市民権を得ている。この Pachychoroid neovascularopathy に含まれる PCV は、その特徴から typical PCV そのものと考えられる（Pang CE. Retina. 2015）。

これらの背景から、OCT アンジオグラフィーで網膜色素上皮下に存在するポリープ状病巣と、脈絡膜内に存在するポリープ状病巣とでは、遺伝子学的背景が異なる可能性があるとの問いが生じた。

2．研究の目的

PCV を 2 つに分類し、ポリープや異常血管網の位置を、OCT アンジオグラフィーを用いて同定し、加齢黄斑変性の疾患感受性遺伝子との関連を調べることを目的とする。世界で初めて PCV を 2 つに分類し始めたのは、日本大学病院眼科であり、近年アジアではその概念は受け入れられ始めている。しかし、その分類を用いて、ポリープの位置を OCT アンジオグラフィーで同定し、疾患感受性遺伝子と比較することはこれまで全く行われておらず我々にしかできない独自性の高い研究である。

また、日本大学病院眼科は加齢黄斑変性の症例数が日本随一であり、症例の集積が比較的容易である。PCV の発生機序を解明することで、タイプ別に治療が可能となり、より効果のある治療を選択することで、医療費の削減ひいては、国民の健康寿命の増進に寄与することも考えられる。

3．研究の方法

（1）OCT アンジオグラフィーを用いたポリープ状病巣が存在する位置の同定

OCT アンジオグラフィーは日本大学病院に設置されている Optovue 社の RTVue XR Avanti を用いる。Manual mode を用いて、B - scan 像を解析し、ポリープ状病巣の位置を同定する。

（2）疾患感受性遺伝子多型の解析

ARMS2 遺伝子は DNAform 社の SmartAmp®キットを用いて遺伝子多型を決定する。このキットは血液から直接、遺伝子多型を決定することが可能で、PCR の時間も 30 分～50 分程度と簡便である。（Mitani Y. Nat Methods. 2007）

CFH 遺伝子も DNAform 社の Eprobe®を用いる。Eprobe はカスタマイズが可能な蛍光プローブでリアルタイム PCR を用いることで簡便に多型を解析することができる。（Hanami T. PLoS one 2013）

4. 研究成果

未治療のポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) 66 症例 (男: 女 = 43 : 23、平均年齢 72.8 歳) を対象にインドシアニングリーン蛍光眼底造影 (ICGA) で polypoidal CNV (Type 1PCV) と狭義 PCV (Type 2PCV) に分類し、OCT アンジオグラフィー (OCTA) の B スキャン画像を用いて、異常血管網 (BVN) の位置を決定した。遺伝子は ARMS2 (rs10490924) と CFH (rs800292) の遺伝子多型を Taqman 法によって決定し、疾患のない Control 群 277 名のデータと比較した。Type1PCV は 23 例 (男: 女 = 15 : 8、平均年齢 71.6 歳) Type2PCV は 43 例 (男: 女 = 28 : 15、平均年齢 73.4 歳) であった。平均脈絡膜厚は Type 1PCV が 228.9、Type2PCV が 243.6 μm であった。OCTA の B スキャンにおける BVN の位置は、Type1PCV で RPE 下に 69%、Bruch 膜下に 31%、Type2PCV で RPE 下に 14%、Bruch 膜下に 86% であった。(図 1) ARMS2 遺伝子多型では、Type1PCV でコントロール群と比較し有意にリスクホモが多かった ($p < 0.0001$) (図 2)

ARMS2 遺伝子多型と BVN の位置でも有意に関連がみられた ($p = 0.042$)。ロジスティック回帰分析では、BVN の位置は Type1PCV ($p = 0.0002$) と最も関連がみられた。

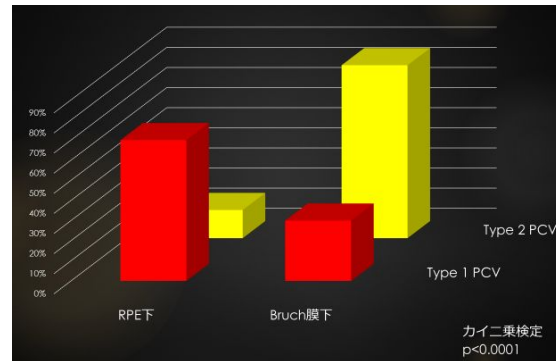


図 1. 異常血管網の位置と PCV のタイプ

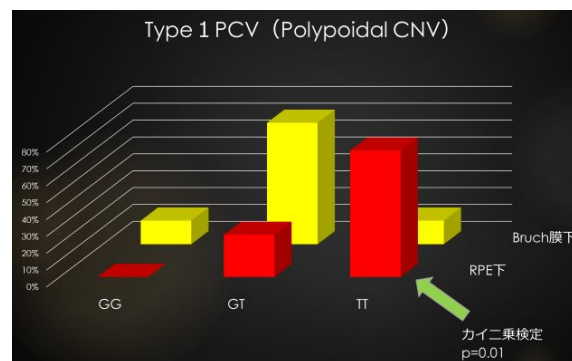


図 2. Type 1 PCV の BVN の位置と ARMS2 遺伝子多型

< 引用文献 >

1. Yuzawa M. The Origins of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Br J Ophthalmol. 2005; 89:602-7.
2. Tanaka K. Associations of Complement Factor H (CFH) and Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 (ARMS2) Genotypes with Subtypes of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52:7441-4.
3. Tanaka K. Comparison of OCT Angiography and Indocyanine Green Angiographic Findings with Subtypes of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Br J Ophthalmol. 2017; 101:51-55.
4. Pang CE. Pachychoroid Neovascularopathy. Retina. 2015; 35:1-9

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中 公二
2. 発表標題 Pachychoroid neovascuopathyの治療とOCTアンジオグラフィーにおける脈絡膜新生血管の位置の関係
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 公二
2. 発表標題 Pachychoroid Spectrum
3. 学会等名 第799回東京眼科集談会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 公二
2. 発表標題 OCTアンジオグラフィーを用いたポリープ状脈絡膜血管症における遺伝子学的検討
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会総会
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
--	---------------------------	-----------------------	----