

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16955

研究課題名（和文）加齢黄斑変性とpachychoroid neovascularopathyの病態解明

研究課題名（英文）Pathogenesis of age-related macular degeneration and pachychoroid neovascularopathy

研究代表者

三宅 正裕（Miyake, Masahiro）

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：90812793

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 加齢黄斑変性(AMD)とパキコロイド新生血管(PNV)はいずれも脈絡膜新生血管(CNV)を呈する。本研究では、教師無し機械学習(K-means法)によりCNVが機械的に2群に分類され、片群はPNVを表していることを示した。PNVはCNVの47%を占める可能性がある。
また、PNVの発症母体となる中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)に関してゲノムワイド関連解析を実施し、新規疾患感受性遺伝子を新たに2つ特定した。そのうちのひとつであるTNFRSF10Aは過去にAMDの疾患感受性遺伝子として特定されていた遺伝子であり、当該遺伝子はAMDよりもCSCとの関連が強かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦で加齢黄斑変性(AMD)と診断されていた疾患のうちの47%が中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)/パキコロイド新生血管(PNV)であったがために、本来CSCの疾患感受性遺伝子であるTNFRSF10Aが、AMDの疾患感受性遺伝子として報告されてきたという可能性を示唆する結果であった。AMDとPNVとで治療経過が異なる可能性も示されており、適切な鑑別が重要である。

研究成果の概要（英文）： Age-related macular degeneration (AMD) and pachychoroid neovascularopathy (PNV) both present with choroidal neovascularization (CNV). In this study, we show that CNVs are automatically classified into two groups by unsupervised machine learning (K-means method), and one group represents PNVs; PNVs may account for 47% of CNVs.

In addition, genome-wide association analysis of central serous choroidal retinopathy (CSC), which predisposes to PNV, was performed and two new susceptibility genes were identified. One of them, TNFRSF10A, was previously identified as a disease susceptibility gene in AMD, and this gene was more strongly associated with CSCs than AMD.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 パキコロイド新生血管 機械学習 中心性漿液性脈絡網膜症 ゲノムワイド関連解析

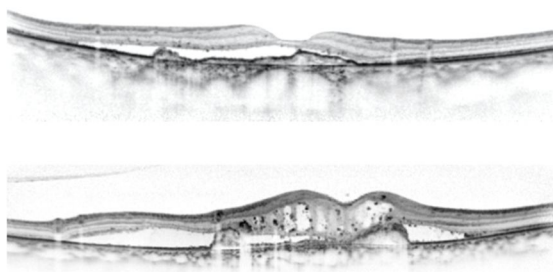
1. 研究開始当初の背景

AMDは先進国の主要な失明原因の一つで、脈絡膜新生血管(CNV)の有無により萎縮型(CNVなし)/滲出型(CNVあり)の2タイプに分かれる。双方とも網膜色素上皮(RPE)の脂質代謝を初めとする加齢性変化がその発生に關与するとされるが、アジア人と欧米人との表現型の違いが大きく、疫学的にも臨床的にも強い関心を持って研究が進められてきた。例えば、アジア人のAMDではRPEの加齢性変化を示す所見とされるドルーゼンの頻度が低い、ポリープ状の病巣を伴う頻度が高い、萎縮型の頻度が圧倒的に低いなどの特徴をもつ。

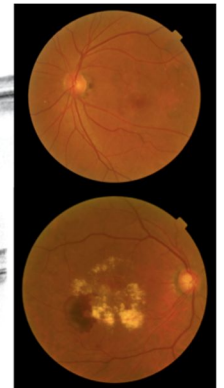
2013年に、米国の研究グループより、PNVという疾患概念が提唱された。それまでは一般に中心性漿液性網脈絡膜症(CSC)からCNVは生じないとされてきたところ、当該グループは、CSCもしくはそれに類似した病態から生じたと考えられるCNVの一群を報告し、それらをPNVと呼称した。ただし、この報告においてはPNVの客観的な診断基準は示されておらず、疾患概念の提唱に留まっていた。

滲出型AMDの病態上の定義は、「強度近視や網膜色素線条などの明らかな原因がなく特発性に生じるCNV」であったため、我々は、それまでAMDとして診断されていたものの一部がPNVに該当するのではないかと考え、京都大学医学部附属病院の黄斑

Pachychoroid neovascularopathy (PNV)



Age-related macular degeneration (AMD)



疾患専門外来に通院していた50歳以上の特発性CNV連続症例200例を、PNVの疾患概念に基づいて暫定的に設定した診断基準により、分類・解析した。この結果、全体の19.5%がPNVの暫定的な診断基準に合致し、PNVの診断基準に合致したものとそうでないものとの間で、AMDの疾患感受性一塩基多型(single nucleotide polymorphism, SNP)として確立されたARMS2 A69SおよびCFH I62Vの遺伝子型ならびに主要なAMD疾患感受性SNPの遺伝子型から算定する遺伝的リスクスコアに、統計学的有意差が見られた。このことから、これまでAMDとして診断されていた症例には、PNVと、本来の意味でのAMDの両者が混在しているということが示された(Miyake et al, *Scientific Reports*, 2015;5:16204.)。また、PNVの発生素地となる「CSCもしくはそれに類する病態」は、欧米人よりもアジア人によく見られることから、PNVの混在が、アジア人と欧米人とのAMDの表現型の違いに影響を与えていた可能性がある。

AMDとPNVは誤診されやすいが、予後が異なると報告されており、客観的な診断基準の策定が望まれている。

2. 研究の目的

PNVの病態解明のためには、PNVの疾患範囲を明確化する必要がある。従って、AMD及びPNVの病態解明のためには、客観的・普遍的なPNV診断基準を策定することが目的である。

3 . 研究の方法

2010 年以降に京都大学医学部附属病院眼科の黄斑専門外来に初診となった治療歴のない CNV 患者（強度近視や網膜色素線条等を除く）を対象として、PNV と AMD の差を特徴付ける因子（年齢、性別、視力、脈絡膜厚、脈絡膜透過性亢進、眼底紋様、眼軸長、喫煙歴、ドルーゼンのタイプ、網膜色素上皮異常ほか）を、カルテ情報から収集する。これらをパラメータとして与え、機械学習（教師なし学習。k-means 法等。）を適用した。この結果、2 群が適切であると判断されたため、それらの群を分類するための判別式を、ロジスティック回帰により作成した。

また、病態解明のため、PNV の発症母体となる中心性漿液性脈絡網膜症のゲノムワイド関連解析も行った。

4 . 研究成果

加齢黄斑変性(AMD)とパキコロイド新生血管(PNV)はいずれも脈絡膜新生血管(CNV)を呈する。本研究では、教師無し機械学習（K-means 法）により CNV が機械的に 2 群に分類され、片群は PNV を表していることを示した。PNV は CNV の 47%を占める可能性がある。また、診断基準も策定し、論文投稿中である。

なお、PNV の発症母体となる中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)に関してゲノムワイド関連解析を実施し、新規疾患感受性遺伝子を新たに 2 つ特定した。そのうちの一つである TNFRSF10A は過去に AMD の疾患感受性遺伝子として特定されていた遺伝子であり、当該遺伝子は AMD よりも CSC との関連が強かった。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Hosoda Yoshikatsu, Miyake Masahiro, et al	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide association analyses identify two susceptibility loci for pachychoroid disease central serous chorioretinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1038/s42003-019-0712-z	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 細田祥勝、三宅正裕、大音壮太郎、大石明夫、宮田学、田村寛、山城健児、上田奈央子、高橋綾子、辻川明孝
2. 発表標題 機械学習を用いた、加齢黄斑変性とパキコロイド新生血管の分類
3. 学会等名 日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Miyake, Yoshikatsu Hosoda, Kenji Yamashiro, Sotaro Ooto, Ayako Takahashi, Akio Oishi, Manabu Miyata, Akihito Uji, Hiroshi Tamura, Masayuki Hata, Akitaka Tsujikawa,
2. 発表標題 Choroidal Neovascularization Classification System Based on Machine Learning to Distinguish Pachychoroid Neovascularopathy from Age-related Macular Degeneration.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2019 (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
---------------------------	-----------------------	----