

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592624

研究課題名(和文)強度近視における脈絡膜新生血管の発生機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of mechanisms for choroidal neovascularization in high myopia

研究代表者

山城 健児 (Yamashiro, Kenji)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：80399617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：近年、近視は増加の一途をたどっており、なかでも近視の程度が強い強度近視は5%程度に認められ、我が国の中途失明の原因の上位を占めている。強度近視による失明は主に脈絡膜新生血管およびそれともなう網脈絡膜萎縮によって生じているにもかかわらず、強度近視眼における脈絡膜新生血管の発生機序は解明されていない。我々はゲノムワイド関連解析および動物実験によって、WNT7B、C1orf110、MMP20が強度近視眼における脈絡膜新生血管の発症に関与している可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Recently, the prevalence of myopia is rapidly increasing especially in Asian countries. High myopia can lead to severe visual disturbance due to its complications such as choroidal neovascularization. By performing genome-wide association studies and animal studies, we found that WNT7B, C1orf110, and MMP20 might have important roles in the development of choroidal neovascularization in high myopia.

研究分野：眼科学

キーワード：強度近視 WNT7B 脈絡膜新生血管

### 1. 研究開始当初の背景

近年、近視は増加の一途をたどっており、特にアジアでの近視の罹患率は40%程度と報告されている。その中でも近視の程度が強い強度近視は5%程度に認められ、我が国の中途失明の原因の上位を占めている。強度近視による失明は主に脈絡膜新生血管およびそれともなう網脈絡膜萎縮によって生じているにもかかわらず、強度近視眼における脈絡膜新生血管の発症機序は解明されていない。

### 2. 研究の目的

強度近視眼における脈絡膜新生血管の発症機序の解明は、強度近視を原因とする失明の予防につながると考えられるため、本研究では、ヒトの検体を用いたゲノム研究によって、その機序の一部となりうる候補分子を同定し、細胞実験・動物実験で関与およびその機序を明らかにしたいと考えている。

### 3. 研究の方法

強度近視から脈絡膜新生血管が生じる機序を解明するために近視発症にかかわる遺伝子をゲノムワイド関連解析で発見する。

強度近視の発症に関わる遺伝子の検証を行う。強度近視眼のうち脈絡膜血管症を生じた症例と生じていない症例とをもちいてゲノムワイド関連解析を行う。他疾患の脈絡膜血管症が生じる機序を解明したうえで、強度近視眼における脈絡膜血管症の発症機序への関与を明らかにする。

一般人コホートをを用いてゲノムワイド関連解析を行い、眼軸長、屈折に関連する遺伝子を発見する。

強度近視コホートと一般人コホートをを用いた case-control study でゲノムワイド関連解析を行い、強度近視の発症に関わる遺伝子を発見する。さらに、で発見できた遺伝子についても、強度近視の発症に関連するかどうかを検証する。

強度近視眼のうち脈絡膜血管症を生じた症例と生じていない症例とをもちいてゲノムワイド関連解析を行う。

脈絡膜新生血管が生じる加齢黄斑変性の様々な表現形に関連する遺伝子を発見するためにゲノムワイド関連解析を行う。

上記の研究結果によって強度近視の脈絡膜新生血管に関連する可能性が示唆された候補遺伝子について、さらに症例を増やして、その関連を検証し、動物実験でその機序を明らかにする。

### 4. 研究成果

京都大学と長浜市が共同で行っているながはま0次予防コホートをを用いて角膜曲率、屈折、眼軸長に関するゲノムワイド関連解析を行うことによって、WNT7B が近視の発症に関与していることが明らかになった。さ

らに、強度近視コホートをを用いた case-control study で WNT7B が強度近視の発症にも関与していることが明らかになった。今後、WNT7B と脈絡膜新生血管発症との関係について検証していく予定である。

一般人コホートをを用いたゲノムワイド関連解析によって発見された近視関連遺伝子について強度近視コホートをを用いた case-control study を行い、ZIC2、RASGRF1、SHISA6 が強度近視との関連を示すことを明らかにした。しかしこれらの遺伝子は強度近視眼における脈絡膜新生血管の発生とは有意な関連を示さなかった。

強度近視眼のうち脈絡膜血管症を生じた症例と生じていない症例とをもちいてゲノムワイド関連解析では C1orf110 が発見できた。

加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管サイズに関するゲノムワイド関連解析によって MMP20 が関与していることを発見した。

MMP20 についてはヒトの網膜および網膜色素上皮細胞に発現していることを確認できた。また、マウス脈絡膜新生血管モデルを用いて免疫染色を行った結果、脈絡膜新生血管に MMP20 が発現していることが明らかとなった。今後は MMP20 がどのような機序で脈絡膜新生血管の発生に関与しているのかを明らかにしていきたいと考えている。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計8件)

Miyake M, Yamashiro K, Tabara Y, Suda K, Morooka S, Nakanishi H, Khor CC, Chen P, Qiao F, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Gotoh N, Tsujikawa A, Meguro A, Kusuhashi S, Polasek O, Hayward C, Wright AF, Campbell H, Richardson AJ, Schache M, Takeuchi M, Mackey DA, Hewitt AW, Cueellar G, Shi Y, Huang L, Yang Z, Leung KH, Kao PY, Yap MK, Yip SP, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mizuki N, MacGregor S, Vitart V, Aung T, Saw SM, Tai ES, Wong TY, Cheng CY, Baird PN, Yamada R, Matsuda F; Nagahama Study Group, Yoshimura N. Identification of myopia-associated WNT7B polymorphisms provides insights into the mechanism underlying the development of myopia. Nat Commun. 2015;6:6689.

Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study Group. Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese

cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:7343-54.

Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Oishi A, Tsujikawa A, Hangai M, Yoshimura N. Analysis of fundus shape in highly myopic eyes by using curvature maps constructed from optical coherence tomography. PLoS One. 2014;9:e107923.

Chen P, Miyake M, Fan Q, Liao J, Yamashiro K, Ikram MK, Chew M, Vithana EN, Khor CC, Aung T, Tai ES, Wong TY, Teo YY, Yoshimura N, Saw SM, Cheng CY. CMPK1 and RBP3 are associated with corneal curvature in Asian populations. Hum Mol Genet. 2014;23:6129-36.

Oishi M, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Yoshikawa M, Oishi A, Gotoh N, Tsujikawa A; Nagahama Study Group, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:7492-7.

Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Tsujikawa A, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high myopia. Ophthalmology. 2014;121:225-33.

Khor CC, Miyake M, Chen LJ, Shi Y, Barathi VA, Qiao F, Nakata I, Yamashiro K, Zhou X, Tam PO, Cheng CY, Tai ES, Vithana EN, Aung T, Teo YY, Wong TY, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Matsuda F; Nagahama Study Group, Yong RY, Yap EP, Yang Z, Pang CP, Saw SM, Yoshimura N. Genome-wide association study identifies ZFHX1B as a susceptibility locus for severe myopia. Hum Mol Genet. 2013;22:5288-94.

Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Oishi M, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yoshimura N. Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:4208-12.

〔学会発表〕(計3件)

第117回日本眼科学会総会、東京、2013.4.4-7  
三宅正裕、山城健児、中西秀雄、仲田勇夫、赤木由美子、熊谷京子、大石真秀、辻川明孝、山田亮、松田文彦、吉村長久：ゲノムワイド一塩基多型で説明しうる近視のheritability

第119回京都眼科学会、京都、2013.6.23  
吉川宗光、山城健児、三宅正裕、大石真秀、木村友剛、赤木由美子、熊谷京子、後藤謙元、吉村長久：最強度近視に関するゲノムワイド関連解析

第118回日本眼科学会総会、東京、2015.4.2-6  
吉川宗光、山城健児、三宅正裕、赤木由美子、赤木忠道、池田華子、中西秀雄、諸岡諭、熊谷京子、木村友剛、吉村長久：長浜コホートにおける視神経乳頭陥凹と網膜血管径との相関関係

第119回日本眼科学会総会、札幌、2015.4.16-19  
吉川宗光、山城健児、三宅正裕、大石真秀、木村友剛、熊谷京子、赤木由美子、中西秀雄、山田亮、松田文彦、吉村長久：GWASを用いた近視関連SNPに対する日本人データの検討

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山城 健児 (YAMASHIRO, Kenji)  
京都大学大学院医学研究科眼科学・講師  
研究者番号：80399617

(2)研究分担者

村上 智昭 (MURAKAMI, Tomoaki)  
京都大学大学院医学研究科眼科学・助教  
研究者番号： 50549095