

科学研究費助成事業 研究成果報告書

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：24592626

研究課題名(和文) ゲノム情報や視細胞の形態・生理に基づく加齢黄斑変性の傍眼発症予測モデルの確立

研究課題名(英文) Building an prediction model for the fellow eye involvement of age-relate macular degeneration using genome information, and physiological or morphological feature of photo receptor

研究代表者

田村 寛 (TAMURA, HIROSHI)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40418760

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)：この研究は、ゲノム情報や視細胞の形態・生理変化に基づく加齢黄斑変性の傍眼発症予測モデルの確立を目的として計画された研究である。

3年間の研究期間全体を通しては、2眼目発症予測モデルに用いる予測因子の選定、一般的予測因子のデータ収集、ARM S遺伝子のA69S多型をはじめとした複数の関連遺伝子からなる遺伝子スコアの決定、補償光学を適用した走査レーザー検眼鏡の測定条件決定とデータ収集及び解析、得られたデータを統合的に解析し、加齢黄斑変性の両眼発症の時期や可能性の予測モデルを作成した。

研究成果の概要(英文)：In the research, we aimed to build a prediction model for the fellow eye involvement of age-relate macular degeneration using genome information, and physiological or morphological feature of photo receptor.

Throughout the 3-year research period, we corrected the general predicting factors, genotypes associated with AMD and images obtained with adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. We analyzed the data comprehensively to make the prediction model.

研究分野：眼科

キーワード：加齢黄斑変性 予測モデル 2眼目 ゲノム

1. 研究開始当初の背景

先進国で最大の失明原因である加齢黄斑変性に対する有効な治療方法が確立されつつあるが、いずれの治療方法も永続的な治療の継続が必要とされる一方で、長期的な治療効果の継続には否定的な報告が増えている。こうした治療の限界を踏まえると、著しく QOL を損なう両眼発症症例の特性の把握や片眼症例の 2 眼目発症時期や可能性の予測を行うことは、患者本人は言うまでもなく社会全体にもたらす効果が大きい。

今回の研究では、ゲノム情報や補償光学システムを用いた光干渉断層計による視細胞観察情報、電気生理学的情報を含めた統合的な 2 眼目発症予測式の確立を目指す。

2. 研究の目的

この研究は、両眼発症症例の性別・年齢や全身疾患や生活習慣などの一般的な症例特性に加え、ゲノム情報や視細胞の形態・生理変化も組み入れた、加齢黄斑変性の 2 眼目発症予測モデルの確立を目的として計画された研究である。

3. 研究の方法

他疾患での疾患予後予測モデルも大いに参考にしながら、加齢黄斑変性 2 眼目発症予測モデル作成をした。予測モデルに用いる予測因子の選定を行い、各係数を決定した上で予測モデルを決定した。因子数(変数)が最大のモデルと最小のモデルでの予測精度の違いを検証し、可能な限り少ない因子数による精度の高いモデルを決定した。3 年間の研究期間全体を通しては、2 眼目発症予測モデルに用いる予測因子の選定、一般的予測因子のデータ収集、ARMS 遺伝子の A69S 多型をはじめとした複数の関連遺伝子からなる遺伝子スコアの決定、補償光学を適用した走査レーザー検眼鏡の測定条件決定とデータ収集及び解析、眼球追尾型網膜電図の測定方法決定とデータ収集及び解析、これらの収集データの統合的な解析を行い、最終的に加齢黄斑変性の両眼発症の時期や可能性の予測モデルを作成した。

4. 研究成果

患者本人の著しい QOL 低下や社会への経済的成本増大に繋がる加齢黄斑変性の両眼発症に対し、可能な限りの備えに繋げ得るだけでなく、効率的な受診タイミングの決定にも役立ち、逼迫する医療提供者の供給体制の整備も副次的効果としても期待できる成果が得られた。

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 14 件)

1. Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H, Ueda-Arakawa N, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Hata M, Yoshikawa M, Kuroda Y, Takahashi A, Yoshimura N. One-year result of aflibercept treatment in age-related macular degeneration and predictive factors for visual outcome. Am J Ophthalmol, 査読有, Vol.158,2015,in press, DOI:10.1016/j.ajo.2015.01.018.
2. Sakai R, Tamura H, Goto R, Kawachi I. Evaluating the Effect of Japan's 2004 Postgraduate Training Program on the Spatial Distribution of Physicians. Human Resources for Health. 査読有, Vol.13, 2015, online. DOI:10.1186/1478-4491-13-5.
3. Hata M, Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyake M, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H, Takahashi A, Yoshikawa M, Yoshimura N. Efficacy of Intravitreal Injection of Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration with or without Choroidal vascular Hyperpermeability. Invest Ophthalmol Vis Sci, 査読有, Vol.55, 2014, pp.7874-7880, DOI:10.1167/iops.14-14610.
4. Eye Care Comparative Effectiveness Research Team(ECCERT), Hiratsuka Y, Yamada M, Akune Y, Murakami A, Okada AA, Yamashita H, Ohashi Y, Yamagishi N, Tamura H, Fukuhara S, Takura T. Assessment of vision-related quality of life among patients with cataracts and the outcomes of cataract surgery using a newly developed visual function questionnaire: the VFQ-J11. Jpn j Ophthalmol, 査読有, Vol.58,2014, pp.415-422, DOI:10.1007/s10384-014-0335-3.
5. Miyake M, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Oishi A, Nakata I, Tamura H, Matsuda F, Yoshimura N. Choroidal Neovascularization in Eyes with Choroidal Vascular Hyperpermeability. Invest Ophthalmol Vis Sci, 査読有, Vol.55, 2014, pp.3223-3230, DOI:10.1167/iops.14-14059.
6. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Ellabban AA, Takahashi A, Oishi A, Tamura H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Yoshimura N. Macular Choroidal Thickness and Volume of Eyes with Reticular Pseudodrusen Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol, Vol.157, 査読有, 2014, pp.994-1004, DOI:10.1016/j.ajo.2014.01.018.

7. Tanioka M, Utani A, Tamura H, Yoshimura N, Kashiwagi N, Kondo E, Konishi I, Miyachi Y. Calcification of the placenta in a woman with pseudoxanthoma elasticum with a mutation of the ABCC6 gene. *The Journal of Dermatology*. 査読有, Vol.41,2014,pp.189-191, DOI:10.1111/1346-8138.12360.
8. Sakai R, Wang W, Yamaguchi N, Tamura H, Goto R, Kawachi I. The impact of Japan's 2004 postgraduate training program on intra-prefectural distribution of pediatricians in Japan. *PLoS ONE* 2013. 8(10): e77045. doi:10.1371/journal.pone.0077045
9. Ooto S, Ellabban AA, Ueda-Arakawa N, Oishi A, Tamura H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Yoshimura N. Reduction of Retinal Sensitivity in Eyes With Reticular Pseudodrusen. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug 20. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.036.
10. Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT), Hiratsuka Y, Yamada M, Akune Y, Murakami A, Okada AA, Yamashita H, Ohashi Y, Yamagishi N, Tamura H, Fukuhara S, Takura T. Cost-utility analysis of cataract surgery in Japan: a probabilistic Markov modeling study. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 Jul;57(4):391-401. doi: 10.1007/s10384-013-0238-8.
11. Nakagawa S, Yamashiro K, Tsujikawa A, Otani A, Tamura H, Ooto S, Yoshimura N. The Time Course Changes of Choroidal Neovascularization in Angioid Streaks. *Retina*. 2013 Apr;33(4):825-33. doi: 10.1097/IAE.0b013e31826b0bbe.
12. Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N. Visual prognosis of eyes with submacular hemorrhage associated with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Nov;56(6):589-98. doi: 10.1007/s10384-012-0191-y.
13. Tamura H, Tsujikawa A, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Nakata I, Nakanishi H, Hayashi H, Ooto S, Otani A, Yoshimura N. Association of ARMS2 Genotype with Bilateral Involvement of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2012 Sep;154(3):542-548.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.042.
14. Oishi A, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Miyake M, Yoshimura N. Long-term effect of intravitreal injection of anti-VEGF

agent for visual acuity and chorioretinal atrophy progression in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan;251(1):1-7. doi: 10.1007/s00417-012-2022-8.

〔学会発表〕(計 4件)

Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Oishi A, Nakanishi H, Miyake M, Yoshikawa M, Yoshimura N. Factors Associated With Retreatment After Ranibizumab Loading Treatment for Exudative AMD. *American Academy of Ophthalmology* 2014, 2014年10月20日~2014年10月20日, Chicago

Kuroda Y, Miyake M, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Oishi A, Nakanishi H, Yoshimura N. Factors Associated With the Required interval of Ranibizumab Treatment for Exudative AMD. *American Academy of Ophthalmology* 2014, 2014年10月20日~2014年10月20日, Chicago

Nakanishi H, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N. Factor for Visual Outcomes Two-Year after Intravitreal ranibizumab for Myopic Choroidal Neovascularization. *Association for Research in Vision and Ophthalmology* 2014, 2014年05月07日~2014年05月07日, Orland

Miyake M, Yamashiro K, Kumagai K, Tamura H, Yoshikawa M, Nakata I, Nakanishi H, Gotoh N, Tsujikawa A, Yoshimura N. Association of Age-related Macular Degeneration (AMD) Susceptible Genes with Second Eye Involvement of AMD. *Association for Research in Vision and Ophthalmology* 2014, 2014年05月07日~2014年05月07日, Orland

〔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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 寛 (TAMURA, Hiroshi)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：40418760

(2) 研究分担者

大音 壮太郎 (Ooto, Soutaro)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：10511850

(3) 研究分担者

荻野 顕 (OGINO, Ken)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：70622629

(3) 連携研究者

()

研究者番号：