

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861441

研究課題名(和文)片眼加齢黄斑変性患者の僚眼発症モデルの確立

研究課題名(英文)Second eye involvement in unilateral age-related macular degeneration

研究代表者

櫻田 庸一 (SAKURADA, Yoichi)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号：90456476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：加齢黄斑変性は、両眼に発症することがあり、発見が遅れたり、治療が奏功しなかった場合には、患者のquality of lifeは著しく損なわれる。本研究では、両眼発症の加齢黄斑変性に関する遺伝的因子に関して、179例の片眼発症症例の健常眼の発症に関して検討を行った。経過観察中に20名(11%)の症例の健常眼に加齢黄斑変性が発症し、発症者と非発症者を比較すると、ARMS2A69S(rs10490924)のリスク塩基が有意に高く、ARMS2 A69Sのハイリスクgenotypeは有意に他のgenotypeよりも、健常眼に早く発症することがわかった。

研究成果の概要(英文)：We studied 179 patients with initial unilateral PCV. 20 (11%) of 179 patients developed PCV in the initially unaffected fellow eye. The risk allele of ARMS2 A69S was significantly more prevalent in patients with second eye involvement compared to those without PCV in the fellow eye. Survival analysis revealed that the fellow eye of patients with the risk-associated high-risk genotype of ARMS2 A69S was affected significantly earlier than those with other genotypes. Development of PCV in the unaffected fellow eye is associated with ARMS2 A69S genotype in patients with unilateral PCV.

研究分野：眼科

キーワード：加齢黄斑変性 僚眼発症 遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性は、浸出型および萎縮型に分類される。浸出型加齢黄斑変性は、網膜の中心部である黄斑に新生血管が発生し、黄斑の組織が新生血管により障害されることにより、歪視、中心暗点、視力低下を引き起こす。加齢黄斑変性の原因としては、遺伝的要因と環境的要因が、あげられ、環境的要因としては、食生活や喫煙が非常に強い危険因子であり、また遺伝的要因 ARMS2, CFH, CFB, C3, TNFR, CETP, ADAMTS9 遺伝子などこれまでに、20 近い遺伝子多型の関与が報告されている。

加齢黄斑変性は、先進国においては高齢化社会の進行に伴い増加の一途をたどっており、日本においては、糖尿病網膜症、緑内障などに次いで、主要な失明原因の1つにあげられる。加齢黄斑変性の多くの症例は、片眼性に発症する。片眼発症症例の場合、発見や治療が遅れた場合もしくは治療が奏功しなかった場合、罹患眼は、不良となるが、健常眼の視力が良好であれば、生活に大きな支障をきたす事は少ないと考えられる。しかしながら、加齢黄斑変性の症例の中には両眼に発症することがあり、発見が遅れた場合もしくは両眼ともに治療が奏功しなかった場合には、両眼の視力の低下により、患者の quality of life は片眼に発症した症例と比較して、大きく損なわれると考えられる。特に移動に関しては、自立歩行はほとんど不可能となり、転倒や転落などの危険性が非常に高くなることが予想される。また疾病の特性上、両眼の視力が著しく低下した場合、患者が高齢であることも考えると、衣食住といった日常生活全般の介助や介護が必要となると思われる。

両眼の視力の低下に伴う加齢黄斑変性が主原因とする介助や介護は、生活を共にする患者の家族や、その介助や介護を担う社会に対して大きな負担となることが予想され、それに伴う社会的損失は大きいと考えられる。そのためにも、加齢黄斑変性片眼発症患者の健常眼発症の危険因子を明らかにし、早期発見早期治療を行うことにより、視力低下の可能性を低減することは、患者本人だけではなく、生活を共にしている家族にとって非常に重要である。また医療従事者にとっても、患者個々人のリスクをある程度でも把握できれば、経過観察間隔などの決定に関して非常に有益であると思われる。

## 2. 研究の目的

日本人を含めアジア人は、白人と比較して、両眼発症の頻度や低いことが報告されており、両眼発症には、人種差があることが示唆されている。これまでの日本人における加齢黄斑変性患者における両眼発症患者の割合は、横断研究で 20%前後と報告されている。これまでに加齢黄斑変性片眼症例の健常眼に、加齢黄斑変性が発症する頻度を縦断的に報告した論文では、片眼発症の加齢黄斑変性では、年率 2.2% で健常眼に加齢黄斑変性が発症し、5 年では、おおよそ 11% が健常眼にも発症する

と報告されているが、片眼性加齢黄斑変性の健常眼発症の危険因子に関する報告はほとんどないため、本研究では、片眼発症症例に対して長期的な経過観察を行い、片眼性加齢黄斑変性の健常眼の発症の臨床的および遺伝的な危険因子を明らかにすることを目的とした。

また危険因子が同定できた場合には、危険性の高い患者に対しては頻回の通院や検査を行い、また危険性の低い患者に対しては、通院間隔の延長を行うことで、患者および医師の負担の軽減を図り、また健常眼発症した場合の早期発見早期治療により、両眼発症を来したとしても、視力の低下を最小限にとどめる一助となることを期待して、本研究を行った。

## 3. 研究の方法

山梨大学眼科を 1999 年 1 月から 2007 年 4 月の間に片眼発症の加齢黄斑変性で初診され、2 年以上通院経過観察できた症例の内、遺伝子検査に同意された 179 例 (平均年齢 69.9 歳、男性 132 人、女性 47 人、喫煙歴あり:134 人、喫煙歴なし 45 人) に関して検討を行った。

すべての症例は、罹患眼の治療や経過観察目的で、外来へ 1 か月から 3 か月ごとに通院していた。初診時には、罹患眼だけではなく、健常眼に対しても、視力検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査による前眼部、眼底検査、光干渉断層計、フルオレセインおよびインドシアニングリーン造影検査による検査が行われ、その後の受診時は両眼ともに、視力検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡による前眼部検査と眼底検査、光干渉断層計検査が行われた。健常眼の加齢黄斑変性を発症したと思われる場合には、追加でフルオレセインおよびインドシアニンググリーン造影検査を行い、加齢黄斑変性発症の有無を診断した。

179 例の片眼発症のすべての症例からフルオレセインおよびインドシアニンググリーン造影検査の際に、末梢血を採取し、DNA 抽出キット (DNA Isolation Kit, Qiagen) を用いて、DNA の抽出を行い、ABI の 7300/7500PCR 機器 (Applied Bio Systems) を用いて、加齢黄斑変性の非常に強い感受性遺伝子である ARMS2A69Srs10490924 と CFH162V(rs800292) 遺伝子多型が TaqMan 法を用いて解析された。(ARMS2A69S 遺伝子多型は、リスクの高い順に TT 遺伝子多型、TG、遺伝子多型、GG 遺伝子多型、CFH162V 遺伝子多型は、リスクの高い順に GG 遺伝子多型、GA 遺伝子多型、AA 遺伝子多型)

本研究は、山梨大学倫理委員会の承認のもと行われた。

また、罹患眼へのアバスタチンやルセンティスを用いた抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体治療が、他眼の健常眼の加齢黄斑変性発症に関与するかどうかについても併せて検討を行った。

#### 4 . 研究成果

平均 52 か月の経過観察期間中 179 症例の内、20 症例 (11%) の健常眼に、加齢黄斑変性の発症が認められた。発症者と非発症者を比較すると、CFH162V 遺伝子多型では、有意差を認めなかったが、ARMS2A69S 遺伝子多型では、発症者は、非発症者と比較して、有意にリスク塩基が高く、ARMS2 のリスク塩基を多く持つほど、健常眼発症までの期間が、短かった。また ARMS2A69S のハイリスク群 (TT 遺伝子多型群) では、生存分析の結果、10 年間で半数の健常眼に加齢黄斑変性が発症すると見積もられた。また ARMS2A69S の TG 遺伝子多型や GG 遺伝子多型は、5 年間で 10% 程度しか両眼発症を来す症例は認められず、有意にハイリスク群 (TT 遺伝子多型) よりも発症率が低いという結果が得られた。Cox の生存回帰分析を用いると、ARMS2A69S のリスク塩基 (T) が 1 つ増えることに、約 2.5 倍健常眼の発症率が高くなることが明らかとなった。CFH162V 遺伝子多型に関しては、GG 型、GA 型、AA 型いずれに遺伝子型においても、健常眼の発症および発症までの期間に関連しなかった。

片眼発症時の年齢や性別などには、健常眼発症との関連は認められなかった。また加齢黄斑変性の環境的要因の最大の危険因子である喫煙は、両眼発症に関連しなかった。しかしながら、片眼発症時に喫煙習慣のある患者の多くは、外来受診時、医師より禁煙するように指導されるため、多くの患者は医師の助言により禁煙を行うため、179 名の患者の内、喫煙を初診前と同様に、継続している患者は非常に少ないと考えられるため、喫煙に関する検討はより多くの症例での検討が必要であると考えられた。

これらの結果から、ARMS2A69S 遺伝子多型のハイリスク群に関しては、他の遺伝子群と比較して、早期に、また高率に健常眼が発症する危険性が高いため、なるべく短い通院間隔で検査を行い、発症した場合には、速やかに治療できるようにすることが重要であると考えられる。またハイリスク患者に対しては、軽度でも自覚的な異常があれば、受診までの期間があったとしても、速やかに病院を受診するような患者教育が必要であると考えられる。

本研究では、加齢黄斑変性に非常に強い関連を示す ARMS2A69S および CFH162V 両遺伝子多型のみしか検討を行っていないが、加齢黄斑変性には、その他にも多くの感受性遺伝子が存在するため、今後それらの遺伝子も検討項目に加えること、また多くの症例を研究に組み入れることで、片眼性加齢黄斑変性の健常眼発症の遺伝的因子を同定することができると考えられた。

加齢黄斑変性発症には、血管内皮増殖因子の関与が示唆されており、これまでも治療眼

に抗 VEGF 抗体治療を行うことにより、発症率を低下するといった報告や発症率は使用した場合と使用しなかった場合で、大きな差はないといった報告があるが、本研究では、発症者の 55% が罹患眼に抗 VEGF 治療を受けているのに対し、非発症者も、ほぼ同数の 56.7% が受けており、有意差は認められず、罹患眼への抗 VEGF 抗体治療は必ずしも、健常眼発症の防御因子とはならないという結果が得られた。

#### 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 5 件)

1 Incidence and risk factors of retreatment after three-monthly intravitreal aflibercept for exudative age-related macular degeneration

Kikushima W, Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, Tanabe N, Kume A, Mabuchi F, Iijima H

Scientific reports: 査読あり, 2017(7)44020

2 Prevalence and characteristics of pseudodrusen subtypes in advanced age-related macular degeneration

Shijo T, Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, Kikushima W, Tanabe N, Iijima H

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol: 査読あり, 印刷中

3 Choroidal thickness as a prognostic factor of photodynamic therapy with aflibercept or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy

Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, Kikushima W, Kume A, Iijima H

RETINA: 査読あり, 印刷中

4 Retreatment of polypoidal choroidal vasculopathy after photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab  
Kikushima W, Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, Yoneyama S, Iijima H  
Jpn J Ophthalmol: 査読あり, 2017(61)61-66

5 Comparison of initial treatment between 3-monthly intravitreal aflibercept monotherapy and photodynamic therapy with single intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy

Kikushima W, Sakurada Y, Sugiyama A, Tanabe N, Kume A, Iijima H

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol: 査読あり;

〔その他〕

山梨大学眼科学講座ホームページ  
<http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical/ophthalmol/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

櫻田庸一 ( SAKURADA Yoichi )

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号 : 90456476