

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11462

研究課題名(和文)全ゲノム解析による緑内障点眼薬の眼圧下降作用にかかわるバリエーションの同定

研究課題名(英文) Identification of variants associated with intraocular pressure lowering efficacy of glaucoma eye drops by genome-wide association study

研究代表者

池田 陽子 (IKEDA, YOKO)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師

研究者番号：00433243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：全ゲノムのバリエーション(Var)既取得の広義原発開放隅角緑内障833例より対象を選択し、目的薬剤の追加投与による眼圧下降率(RR)を計算して全ゲノム解析を施行した。薬剤別でキサラタン(XA)93例93眼、ミケラン(MK)34例34眼、エイゾプト(AZP)53例53眼)、薬剤種別でプロスタグランジン(PG)製剤112例112眼、ベータブロッカー()59例59眼、炭酸脱水酵素阻害剤(CAI)58例58眼)となり、眼圧下降率でのGWASを行った。XA, MK, AZP、薬剤種別のPG, , CAIでも10の-7乗、10の-6乗以下の複数のVarが存在した。これらのVarは再現性取得実験を行っていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗緑内障点眼薬は多種類あり眼圧下降効果は処方後に判定する。点眼の効果は人により違い、効果が良い症例に適正な薬剤を使用したい。我々の研究は眼圧下降作用をバリエーションで判定するためこのようなニーズに答え得る。プロスタグランジン(PG)製剤と ブロッカー()、炭酸脱水酵素阻害剤(CAI)は三大作用機序の薬剤で、その中の代表される点眼はPGではキサラタン、 はミケラン、CAIはエイゾプトである。今回は作用機序/薬剤ごとに眼圧下降効果が良いバリエーションが複数判明した。今後再現性取得を行い、バリエーションを決定し、ゲノム情報から抗緑内障点眼薬の眼圧下降作用を予想できれば、社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：Of 833 primary open-angle glaucoma patients having Genome Wide Association Study (GAWs) data, we selected patients using target eye-drop medications for the add-on treatment (i.e., prostaglandin(PG), beta blocker(), or carbonic anhydrase inhibitor (CAI)). We selected 1075 patients who met inclusion criteria, we performed a GWAS for the IOP reduction rate for each target drug/group; i.e., latanoprost (LA): 93 patients 93 eyes, carteolol(CA) :34 patients 34 eyes, BR: 53 patients 53 eyes, PG :112 patients 112 eyes, :59 patients 59 eyes, and CAI :58 patients 58 eyes. The number of variants that showed P-value less than ten to the -7th, -6th, -5th power were 2, 4, 49 (LA), and 0, 3, 48 (CA), 2, 21, 29 (BR), respectively, and were 2, 18, 133 (PG), 0, 3, 62 (), 6, 24, 74 (CAI), respectively. As for the variants that showed the small P-values, we are planning to conduct a replication study.

研究分野：眼科 緑内障

キーワード：緑内障 遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、緑内障治療の主流は点眼による眼圧下降にある。緑内障の治療において、「眼圧下降効果の患者間感受性の差違、並びに、眼圧下降作用を有する薬剤の患者適性の、事前診断技術が無い」ことが解決されてほしい課題である。我々は、長年にわたる緑内障関連遺伝子研究の成果として、1000K 全ゲノムデータ（広義原発開放隅角緑内障約 833 例分）を保持する。更に、20 年に亘り独自の緑内障データベースを構築し、1 受診毎の眼圧・薬剤処方データ 20 万件超を持つ。我々の持つ 20 万件のデータとゲノムデータの連結により広義原発開放隅角緑内障における主たる緑内障点眼薬である、3 つの種類（すなわちプロスタグランジン、ベータブロッカー、炭酸脱水酵素阻害薬）の点眼薬の眼圧下降効果に関するバリエーションを同定する。このバリエーションを同定により、上述のまだ達成できていない課題を解決し、従来にない革新的で合理的な治療戦略を構築・提供できる。効果のある薬剤をあらかじめゲノム情報から選択し、処方するという治療戦略の構築を行う。

2. 研究の目的

我々の持つ 833 例の広義原発開放隅角緑内障の 1000K の全ゲノムデータと 20 万件の緑内障患者の受診データ（眼圧、点眼処方、性別、年齢など）を連結、整理し、そこから主たる緑内障点眼薬である、3 つの薬剤の種類（プロスタグランジン、ベータブロッカー、炭酸脱水酵素阻害薬）および、その薬剤の代表的な点眼を絞った点眼薬の眼圧下降効果に関するバリエーションを同定する。これらのバリエーションの同定により眼圧下降効果のある薬剤の選択的処方という治療戦略の構築の糸口を見つける。

3. 研究の方法

正常眼圧緑内障を含む広義原発開放隅角緑内障のアフィメトリクス社の 1000K の全ゲノムのバリエーションデータ取得済みのサンプル 833 例から、対象薬剤（プロスタグランジン、ベータブロッカー、炭酸脱水酵素阻害薬の各薬剤）を使用し、かつ対象薬剤の追加投与時点から前後の 2 回または 3 回の受診期間内にて使用薬剤の変化がないことを満たす症例を対象として選択し、データベースおよびカルテも用いて眼圧を含む必要な臨床データを抽出した。

対象症例の前後各 2 回または 3 回（3 回分のデータがある場合は 3 回を選択）の眼圧の平均を計算して眼圧下降率【（対象薬剤の追加後の 2 回または 3 回の平均眼圧）（追加前の 2 回または 3 回の平均眼圧）】 / 【（追加前の 2 回または 3 回の平均眼圧）】を計算して眼圧下降率での年齢や性別を共変量とした線形回帰分析による全ゲノム解析を行い、各薬剤および薬剤グループの眼圧下降に関わるバリエーションの同定を試みた。データが同じ薬剤および薬剤グループにおいての症例の重複がある場合には、削除して各薬剤および薬剤グループで 1 例 1 眼とし、両眼が対象の場合は眼圧下降率の値の大きいものを選択した。

4 . 研究成果

833 症例から最終的に対象薬剤を使用し、眼圧データが得られた対象は 1075 件となった。これらのデータから同じ薬および/薬剤グループにおいての症例の重複を削除し、各薬剤および薬剤グループで 1 例 1 眼とした結果、薬剤別ではキサラタン 93 例 93 眼、ミケラン 34 例 34 眼、エイゾプト 53 例 53 眼) となった。また薬剤種別ではプロスタグランジン製剤 112 例 112 眼、ベータブロッカー 59 例 59 眼、炭酸脱水酵素阻害剤 58 例 58 眼) が最終対象として選択された。

これらの症例に対して対象薬剤/薬剤グループでの眼圧下降率での全ゲノム解析を行った。キサラタン、ミケラン、エイゾプトのそれぞれのクラスタチェックを行い、問題なかったバリエーションのうち、 10^{-7} 乗の p 値のバリエーションはそれぞれ 2、0、2 個、 10^{-6} 乗以下が 4、3、21 個、 10^{-5} 乗以下が 49、48、129 個存在した。

また同様に、薬剤種別ではプロスタグランジン、ベータブロッカー、炭酸脱水酵素阻害剤の順に 10^{-7} 乗以下の p 値のバリエーションはそれぞれ 2、0、6 個、 10^{-6} 乗以下が 18、3、24 個、 10^{-5} 乗以下が 133、62、74 個存在した。

これらの有意な p 値の低いバリエーションはイルミナ社の ASA チップでの再現性取得実験(400 件超の新規データ入力済み) カスタムチップでの再現性取得実験を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Asaoka R, Murata H, Hirasawa K, Fujino Y, Matsuura M, Miki A, Kanamoto T, Ikeda Y, Mori K, Iwase A, Shoji N, Inoue K, Yamagami J, Araie M.	4. 巻 198
2. 論文標題 Using Deep Learning and transform learning to accurately diagnose early-onset glaucoma from macular optical coherence tomography images.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 136-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2018.10.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 吉川晴菜, 池田陽子, 森和彦, 吉井健悟, 上野盛夫, 丸山悠子, 今井浩二郎, 外園千恵, 木下茂.	4. 巻 34
2. 論文標題 リバスジル塩酸塩水和物点眼薬の眼圧下降効果と安全性の検討.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 124-126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maruyama Y, Ikeda Y, Yokoi N, Mori K, Kato H, Ueno M, Kinoshita S, Sotozono C	4. 巻 36
2. 論文標題 Severe Corneal Disorders Developed After Brimonidine Tartrate Ophthalmic Solution Use.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cornea	6. 最初と最後の頁 1567-1569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/ICO.0000000000001370.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikeda Yoko, Ueno Morio, Yoshii Kengo, Nakano Masakazu, Sotozono Chie, Kinoshita Shigeru, Mori Kazuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Longitudinal seasonal variations of intraocular pressure in primary open angle glaucoma patients as revealed by real world data	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	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） doi: 10.1111/aos.14365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama Y, Ikeda Y, Mori K, Yoshii K, Ueno M, Sotozono C, Kinoshita S. 4	4. 巻 4
2. 論文標題 Safety and Efficacy of Long-Term Ripasudil 0.4% Instillation for the Reduction of Intraocular Pressure in Japanese Open-Angle Glaucoma Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 229-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1089/jop.2019.0125.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Mori K, Yamamoto Y, Ikeda Y, Ueno M, Imai K, Sotozono C
2. 発表標題 Influence of incision arc amount of trabecular meshwork on the short-term outcome of modified gonioscopyassisted transluminal trabeculotomy/suture-trabeculotomy ab interno.
3. 学会等名 13th European Glaucoma Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tada K, Ikeda Y, Ueno M, Mori K, Kinoshita S, Sotozono C
2. 発表標題 Short-term safety and efficacy of carteolol/latanoprost fixed-combination ophthalmic solution in actual clinical setting.
3. 学会等名 13th European Glaucoma Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikeda Y, Maruyama Y, Mori K, Yoshii K, Ueno M, Yamamoto Y, Imai K, Yoshikawa H, Sotozono C, Kinoshita S.
2. 発表標題 Morphological change of corneal endothelial cells post instillation of rho-associated kinase inhibitor eye drops (cross sectional study).
3. 学会等名 13th European Glaucoma Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Shimizu M, Ikeda Y, Mori K, Yoshii K, Ueno M, Sotozono C, Kinoshita S.
2 . 発表標題 Regional differences in intraocular pressure seasonal variation in patients with primary open-angle glaucoma
3 . 学会等名 13th European Glaucoma Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Mori K, Yamamoto Y, Ikeda Y, Ueno M, Imai K, Sotozono C
2 . 発表標題 Influence of incision arc amount of trabecular meshwork on the short-term outcome of gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy/suture-trabeculotomy ab interno.
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ikeda Y, Maruyama Y, Mori K, Yoshii K, Ueno M, Imai K, Yamamoto Y, Yoshikawa H, Sotozono C, Kinoshita S.
2 . 発表標題 Morphological change of corneal endothelial cells post instillation of rho-associated kinase inhibitor eye drops.
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Imai K, Mori K, Zhou M, Ikeda Y, Ueno M, Yamamoto Y, Kinoshita S, Sotozono C.
2 . 発表標題 Comparison of subfoveal choroidal thickness difference between right and left eye with retinal vessel caliber in POAG patients.
3 . 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yoshii K, Maruyama Y, Imai K, Nakano M, Omi N, Tahiro K, Sotozono C, Kinoshita S.
2. 発表標題 GLAUCOMA PREVALENCE OVER TIME IN JAPANESE FROM KYOTO GLAUCOMA SCREENING COHORT.
3. 学会等名 World Glaucoma Congress. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Maruyama Y, Yoshii K, Hamuro J, Sotozono C, Kinoshita S
2. 発表標題 Ten-Year of Glaucoma Transition Rate on the Basis of Optic Nerve Morphology in Normal Japanese Subjects.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maruyama Y, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, , Yoshii K, Yoshikawa H, Sotozono C, Kinoshita S
2. 発表標題 Safety and efficacy of long-term ripasudil 0.4% instillation for the reduction of intraocular pressure in Japanese openangle glaucoma patients.
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、佐藤隆一、吉井健悟、丸山悠子、山本雄士、今井浩二郎、山崎俊秀、田代 啓、外園千恵、木下 茂
2. 発表標題 非観血的治療による原発開放隅角緑内障患者20年の眼圧経過.
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大鹿哲郎、大橋雄一、相原一、(丸山悠子、池田陽子)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 384
3. 書名 緑内障診療. ビジュアルラーニング3	

〔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
研究分担者	森 和彦 (Mori Kazuhiko) (40252001)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	上野 盛夫 (Ueno Morio) (40426531)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	田代 啓 (Tashiro Kei) (10263097)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	中野 正和 (Nakano Masakazu) (70381944)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究分担者	佐藤 隆一 (Sato Ryuichi) (30717533)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	吉井 健悟 (Yoshii Kengo) (90388471)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・講師 (24303)	
研究 協力者	今井 浩二郎 (Imai Kojiro) (70728443)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・講師 (24303)	
研究 協力者	大見 奈津江 (Omi Natsue) (10438210)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教 (24303)	