

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16921

研究課題名（和文）ポリープ状脈絡膜血管症患者の遺伝子解析を用いた治療選択

研究課題名（英文）treatment strategy by genotype of the patient with PCV

研究代表者

菊島 渉（Kikushima, Wataru）

山梨大学・大学院総合研究部・学部内講師

研究者番号：60791423

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）：加齢黄斑変性は遺伝的要因、環境要因、眼球の構造的要因が関係する多因子疾患である。日本人において多数を占める滲出型加齢黄斑変性の一亜型であるポリープ状脈絡膜血管症(PCV)は、高齢者の視力低下の主因のひとつであり、高い再発率が問題となる。今回、患者の遺伝子型の違いによって再発率や治療効果が異なることに着目し、長期治療経過を調査した。その結果、感受性遺伝子のひとつであるARMS2A69S遺伝子のリスク塩基を多く持つ患者で再発率が高いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の結果は、PCVに対する抗血管新生薬併用光線力学的療法後の長期経過においても、ARMS2A69S遺伝子型の違いによって再発率が異なることを明らかにするものである。PCV治療における治療戦略の本質は、いかに再発を抑制し、良好な視力を維持できるかということに尽きる。その点において、本研究の成果は治療開始前に本遺伝子の遺伝子型を測定し、治療戦略を決定する個別化医療の実現に資するものであると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Age-related macular degeneration (AMD) is multifactorial disorder including genetic, environmental or structural factor of the patients. Polypoidal choroidal neovascuopathy (PCV) is dominant among Japanese elder population and its high proportion of recurrence is a major concern. We investigated the difference of the proportion of recurrence between the PCV patients with different genotypes of AMD susceptibility gene. As a result, the patients with risk allele of ARMS2A69S gene showed high recurrence rate during long term follow up period after the initial therapy.

研究分野：加齢黄斑変性

キーワード：ポリープ状脈絡膜血管症 光線力学的療法 AMD感受性遺伝子 ARMS2A69S

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性症は本邦で糖尿病網膜症、緑内障、網膜色素変性症につぎ後天的失明の第4位であり、平均余命の上昇及び生活スタイルの欧米化に伴い近年増加傾向にある。加齢黄斑変性症の原因が、一卵性双生児研究により、遺伝的背景が関与すること (Seddon JM et al, 2005 Arch. Ophthalmol)、また多くの疫学調査により喫煙などの生活習慣(環境的要因)が関与することが知られており、近年の分子遺伝学的研究の進歩により、加齢黄斑変性症の感受性遺伝子として、補体因子 H(CFH)多型 (Edward et al. Science, 2005、LOC387715/ARMS2 多型 (Rivela et al. Hum Mol Genet, 2005)、C2/CFB 遺伝子多型 (Gold et al, Nature Genet, 2006、C3 遺伝子多型 (Maller et al. Nature Genet, 2007) 等様々な遺伝子多型が関与している事が明らかになっている。日本人を対象にした追試でも、同様にこれらの遺伝子は、加齢黄斑変性に関連がある事が確認されている。

加齢黄斑変性の一亜系であるポリープ状脈絡膜血管症(PCV)は、日本人を含む有色人種に多い疾患で、網膜下の脈絡膜と呼ばれる血管膜領域にポリープ状の新生血管および異常ネットワーク血管網を生じ、直上の網膜に様々な障害を及ぼす(Wong et al. Prog Retin Eye Res. 2016)。特に、ポリープ状病変からの大出血を起こした場合、広範な網膜障害および硝子体出血を来し、手術を要することもあるが、視力予後は一般に不良となる。本症の治療は、他の滲出型加齢黄斑変性と同様に、抗血管内皮増殖因子阻害薬(抗 VEGF 薬)が主体であるが、光線力学的療法などの治療も存在し、初期治療の選択は施設間で隔たりがある(Newman. Eye. 2016)。また初期治療で病変が沈静化した後も、滲出性変化や出血の再燃をしばしば認め、網膜障害の蓄積によって不可逆的な視力低下をもたらす。治療期間は長期にわたる症例が大部分で、一回の抗 VEGF 薬投与にかかる医療費が高額なため、追加治療の増加は医療費増大を招き、平均余命の延伸に伴って有病率も上昇しており、社会問題となりつつある(Kume et al. Ophthalmology. 2016)。

以上のような背景から、ポリープ状脈絡膜血管症の治療は、初期治療が成功した場合でも、維持期においては、再燃防止による視力の維持と追加治療による医療費負担の軽減という相反する目標を内包している現状がある。

申請者らは、これまでの PCV 患者の治療効果に関する研究から、維持期の再治療率が初診時の患者年齢および AMD 感受性遺伝子の一つである ARMS2 遺伝子におけるリスク塩基と相関するという短期成績を得た(Kikushima et al. Sci Rep. 2017)。また、初期治療として抗 VEGF 薬硝子体注射に加えて光線力学的療法(PDT)を併用した場合に、短期的には再治療率が低下すると報告した(Kikushima et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017)。このことから、研究代表者らは、遺伝情報を含めた患者背景に基づき、再発率を念頭に置いた初期治療戦略を立てる個別化医療の実現により、長期的な網膜障害の蓄積による視力低下の防止、および累積的な社会的・経済的医療費負担の軽減を両立しうると考えている。

2 . 研究の目的

加齢黄斑変性は、網膜の中心部に新生血管が生じることで網膜障害を及ぼし、著しい視力低下を招く現代病であり、その発症には遺伝的要因と環境要因が関与していると報告されている。加齢黄斑変性の一亜系であるポリープ状脈絡膜血管症は、日本人をはじめとした有色人種に多いことが知られており、高い再発率や新生血管からの大出血といった臨床的問題点を有し、しばしば治療が困難となる。本研究の目的は、ポリープ状脈絡膜血管症患者の初期治療経過における遺伝子の関連を調査し、遺伝的および臨床的特徴に基づいた個別化医療の可能性を探ることである。

3 . 研究の方法

新規ポリープ状脈絡膜血管症患者の DNA サンプルから TaqMann 法を用いて、AMD 感受性遺伝子多型について genotyping を行う。初回治療として無作為に振り分けられた抗 VEGF 薬単独療法を施行した患者群と、抗 VEGF 薬(ラニズマブ硝子体注射:IVR またはアフリベルセプト硝子体注射:IVA)および PDT の併用療法を施行した患者群の両群間で、研究期間内の治療成績について比較検討を行う。検討項目には、治療開始時の視力、年齢、性別、光干渉断層系による網膜厚および脈絡膜厚、genotyping された遺伝子型を含み、視力予後や再発率、再発までの期間との相関について、統計手法を用いて解析する。

4 . 研究成果

- 1) 未治療 PCV に対する抗 VEGF 薬併用 PDT の長期成績 : 未治療 PCV に対し、抗血管新生薬併用 PDT を施行後、5 年間経過観察できた 43 眼(IVR/PDT13 眼、IVA/PDT30 眼)を検討した。治療前の小さな最大病変直径(GLD)が良好な視力改善度と相関した。ARMS2A69S 遺伝子多型のノンリスク塩基 1 つにつき再発までの期間が 15.5 か月延長した。(Wataru et al. PLoS One. 2020) さらに 7 年間経過観察できた 69 眼を、初回治療から 5 年間再発のなかった寛解群 17 眼と 5 年以内に再発を認めた再発群 52 眼に分類し比較したところ、寛解群では再発群に比べ、女性の割合が多く、治療前視力が良好で、ARMS2A69S 遺伝子多型のリスク塩基頻度が低かった。(Kikushima et al. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021)
- 2) 治療前視力良好な未治療 AMD に対する IVA の長期成績 : 治療前視力 0.6 以上の未治療 AMD に対し、IVA を 3 回連続投与後、5 年間経過観察できた 40 眼(典型 AMD13 眼、PCV27 眼)を後ろ向きに検討した。60 か月時点の平均視力は治療前と同等であった。全体の 92.5%で再発を認め、ARMS2A69S 遺伝子多型のノンリスク塩基数が再発までの期間と正の相関を示した。(Kikushima et al. J Clin Med. 2021)

上記のように、我々は未治療 PCV に対する IVA あるいは IVA/PDT において、ARMS2A69S 遺伝子多型が各研究に共通する唯一の再発関連因子であることを報告した。再発のコントロールに主軸をおいた今日の AMD 診療において、本遺伝子多型による予後予測は治療選択上の最適なパラメータであると言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kikushima Wataru, Sakurada Yoichi, Sugiyama Atsushi, Yoneyama Seigo, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Kashiwagi Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Five-Year Outcome of Aflibercept Monotherapy for Exudative Age-Related Macular Degeneration with Good Baseline Visual Acuity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1098 ~ 1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10051098	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 -

1. 著者名 Kikushima Wataru, Sugiyama Atsushi, Yoneyama Seigo, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Parikh Ravi, Sakurada Yoichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Correction: Five-year outcomes of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of ranibizumab or aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0230505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0230505	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 -

1. 著者名 Kikushima Wataru, Sakurada Yoichi, Yoneyama Seigo, Sugiyama Atsushi, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Kashiwagi Kenji	4. 巻 35
2. 論文標題 Long-term prognosis of polypoidal choroidal vasculopathy with a 5-year remission after an initial combination therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	6. 最初と最後の頁 102453 ~ 102453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdpdt.2021.102453	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菊島 渉
2. 発表標題 ポリープ状脈絡膜血管症に対するアフリベルセプト単独療法と併用光線力学的療法の5年成績
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊島 渉
2. 発表標題 ポリープ状脈絡膜血管症に対する抗血管新生薬併用光線力学的療法後、5年無再発症例の長期視機能予後
3. 学会等名 第59回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------