

令和 2 年 9 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06253・19K21347

研究課題名（和文）加齢黄斑変性におけるrefractile drusenの臨床的特徴・遺伝学的背景

研究課題名（英文）Clinical and genetic characteristics of refractile drusen in age-related macular degeneration

研究代表者

高橋 綾子（Takahashi, Ayako）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30826540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：日本人において、早期および後期加齢黄斑変性患者の7.2%にrefractile drusenを認めた。網膜血管腫状増殖および萎縮型加齢黄斑変性で約半数にrefractile drusenを伴っていた。長期の経過観察でrefractile drusenは網膜色素上皮および網膜外層萎縮の発生に有意に影響していたことから、萎縮型加齢黄斑変性に大きく関与していることが明らかとなった。またrefractile drusenを認める症例において、一塩基多型ARMS2 A69S (rs10490924)のリスクアレル頻度が有意に高く、遺伝学的背景があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Refractile drusenは網膜萎縮、萎縮型加齢黄斑変性に深く関連し、遺伝学的背景としてARMS2の一塩基多型に関与することが明らかとなった。今後refractile drusenの発生要因など病態をさらに研究することで、萎縮型加齢黄斑変性の病態、治療解明に寄与する可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study showed that 7.2% Japanese patients with early and late age-related macular degeneration accompanied refractile drusen. Refractile drusen were strongly related with retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy, and dry age-related macular degeneration. The risk allele in single nucleotide polymorphism, ARMS2 A69S (rs10490924) was contributed to refractile drusen.

研究分野：眼科

キーワード：加齢黄斑変性 萎縮型加齢黄斑変性 refractile drusen 一塩基多型

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性は、先進国における60歳以上の主な失明原因の一つであり、国内外で患者数が増加傾向である。歪視、中心暗点、視力低下が症状であり、患者の生活の質を著しく低下させる疾患である。後期加齢黄斑変性は脈絡膜新生血管を生じ出血や滲出性網膜剥離を来す滲出型加齢黄斑変性と、網膜色素上皮などが萎縮する萎縮型加齢黄斑変性の二つの型に分類される。いずれの病型においても、ドルーゼンが前駆病変とされ、ドルーゼンは早期加齢黄斑変性と呼ばれる。ドルーゼンとは眼底にみられる黄白色の小隆起病変であり、加齢性的変化に伴い網膜色素上皮近傍に蓄積する脂質を主成分とした沈着物の総称である。ドルーゼンは多様性に富んでおり、さまざまな分類がされている。Soft drusen および reticular pseudodrusen は後期加齢黄斑変性発症のリスクファクターであることは多数の研究によって明らかにされてきた。Refractile drusen は、高輝度の反射を伴うドルーゼンで、2001年に calcified drusen として初めて記載されたのみで、2014年頃まで文献的報告はなかった。2014年以降、refractile drusen の臨床所見、萎縮型加齢黄斑変性との関連が報告されたが、国外のみでの報告であり、国内での状況は明らかにされていない。また国内外において refractile drusen の頻度は不明であり、遺伝学的特徴の検討はされていない。

滲出型加齢黄斑変性は抗 VEGF 薬硝子体注射が有効な治療薬として開発され、国内でも2009年に保険適応となり、視力改善や維持が可能となった。一方で、萎縮型加齢黄斑変性には有効な治療法がない。Refractile drusen は、滲出型および萎縮型加齢黄斑変性への関与があるが、萎縮型加齢黄斑変性により強い関与が報告されている。Refractile drusen の病態を明らかにすることは、病態の全容が解明されず、治療薬の開発もされていない萎縮型加齢黄斑変性の病態解明にもつながる重要な課題と考える。本研究では日本人における、refractile drusen の頻度と臨床的特徴、遺伝学的特徴を検討する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、hospital-based にて、日本人の早期および後期加齢黄斑変における refractile drusen の頻度と臨床的特徴、遺伝学的特徴を検討することである。臨床的特徴とは、長期経過にて脈絡膜姿勢血管や網膜萎縮と関連を生じるか検討することであり、遺伝学的特徴とは、加齢黄斑変性のリスク因子とされる一塩基多型の頻度を検索することである。

3. 研究の方法

京都大学医学部附属病院、黄斑専門外来の治療歴がない初診患者(初診日2009年1月~2017年3月)から、早期加齢黄斑変性(ドルーゼン)および後期加齢黄斑変性(滲出型・萎縮型加齢黄斑変性)を有する患者を全て抽出する。それらの全患者のカラー眼底写真で refractile drusen の有無を判定し、初診時の頻度と加齢黄斑変性の病型との関連を検討する。

臨床的特徴に関しては、全患者の最終受診時までの臨床経過を追跡する。評価項目は、喫煙歴、右眼・左眼における病型、視力、refractile drusen の有無、reticular pseudodrusen の有無、網膜光断層計(optical coherence tomography; OCT)画像における視細胞障害および網膜色素上皮障害の有無、初期から後期加齢黄斑変性への移行の有無、それぞれの因子の関連を検討する。OCTでは、脈絡膜新生血管(CNV)、網膜外層萎縮(outer retinal atrophy; ORA)、網膜色素上皮および網膜外層萎縮(retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy; RORA)、について評価をし、複数を合併している場合は、CNVを認めるものは他の合併があってもCNV, RORAを認めるものはORAの合併があってもRORAと判定した。

遺伝学的背景に関しては、加齢黄斑変性のリスク因子とされる一塩基多型(single nucleotide polymorphisms; SNPs)の検索を行う。加齢黄斑変性患者の約8割は初診時に説明と同意を得て遺伝子採血を行いDNAは凍結保存されているため、そのサンプルより、加齢黄斑変性で関連が深いSNPs: ARMS2 A69S (rs10490924), CFH162V (rs800292), CFH Y402 (rs1061170)におけるリスクアレル頻度を検索する。またさらに11 SNPs: ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), C2/CFB (rs429608), C3 (rs2241394), APOE(rs4420638), CETP (rs3764261), VEGFA (rs943080), TNFRSF10A (rs13278062), CFI(rs4698775), TGFBR1 (rs334353), ADAMTS9 (rs6795735) から加齢黄斑変性における genetic risk score を算出することにより、Refractile drusen を伴う症例の加齢黄斑変性関連の遺伝学的背景を明らかにする。

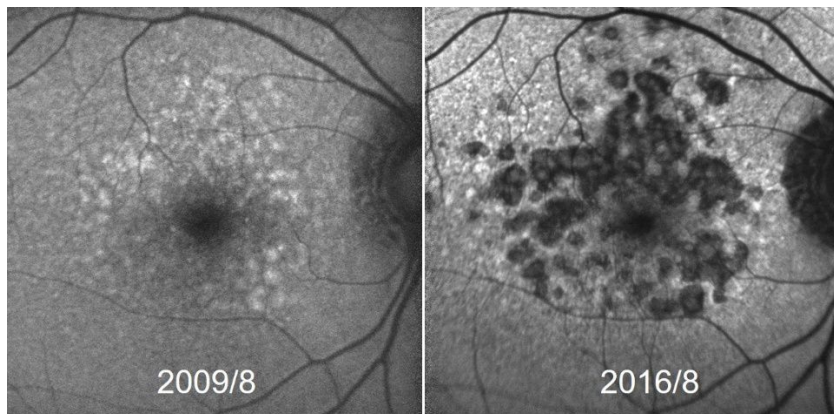
4. 研究成果

対象となった早期および後期加齢黄斑変性を有する患者は1251人2502眼：早期加齢黄斑変性120人、滲出型加齢黄斑変性1057人(うち典型滲出型加齢黄斑変性558人、ポリープ状脈絡膜血管症438人、網膜血管腫状増殖61人)、萎縮型加齢黄斑変性47人、左右眼病型が違う患者27人であった。Refractile drusen の全体での有病率は7.2%であり、病型別では早期加齢黄斑変性6.7%、典型滲出型加齢黄斑変性3.0%、ポリープ状脈絡膜血管症0%、網膜血管腫状増殖54.1%、

萎縮型加齢黄斑変性 40.7%であり、網膜血管腫状増殖および萎縮型加齢黄斑変性で約半数に refractile drusen を伴っていた。また長期経過として、初診時および最終受診時の比較において、一般線形混合モデル解析を行い、refractile drusen は網膜色素上皮および網膜外層萎縮の発生に有意に影響していた ($P=0.026$) ことから、萎縮型加齢黄斑変性に大きく関与していることが明らかとなった (代表症例を下図に示す)。一方で、refractile drusen は脈絡膜新生血管の発症には関与しておらず、本研究では滲出型加齢黄斑変性の発症の強い要因とは言えない可能性が示唆された。

遺伝学的背景について、一塩基多型 ARMS2 A69S (rs10490924) のリスクアレル頻度は、refractile drusen を認める症例において有意に高く (78.1% vs 56.4%, $P<0.001$)、一方で CFH I62V (rs800292), CFH Y402 (rs1061170) のリスクアレル頻度に refractile drusen の有無は関与していなかった。その他の一塩基多型については、研究期間では解析に至らず実施していない。

以上より、refractile drusen は網膜萎縮、萎縮型加齢黄斑変性に深く関連し、遺伝学的背景として ARMS2 の一塩基多型に関与することが明らかとなった。今後 refractile drusen の発生要因など病態をさらに研究することで、萎縮型加齢黄斑変性の病態、治療解明に寄与する可能性が考えられる。



refractile drusen を伴う症例の眼底自発蛍光画像

低蛍光領域は網膜色素上皮の萎縮を示す。右図は初診から7年後の経過で、萎縮型加齢黄斑変性を発症している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0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 Hosoda Yoshikatsu, Miyake Masahiro, Aayko Takahashi, Matsuda Fumihiko, Yamashiro Kenji, Tsujikawa Akitaka et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide association analyses identify two susceptibility loci for pachychoroid disease central serous chorioretinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 468
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-019-0712-z	査読の有無 無
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 Hata M, Tagawa M, Oishi A, Kawashima Y, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Miyata M, Miyake M, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Tsujikawa A.	4. 巻 3(12)
2. 論文標題 Efficacy of Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy Associated with and without Pachychoroid Phenotypes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina.	6. 最初と最後の頁 1016-1025
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.oret.2019.06.013.	査読の有無 無
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 Hosoda Y, Miyata M, Uji A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Oishi A, Ueda-Arakawa N, Miyake M, Hata M, Muraoka Y, Takahashi A, Tsujikawa A.	4. 巻 2(11)
2. 論文標題 Novel Predictors of Visual Outcome in Anti-VEGF Therapy for Myopic Choroidal Neovascularization Derived Using OCT Angiography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmol Retina.	6. 最初と最後の頁 1118-1124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.oret.2018.04.011.	査読の有無 無
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 1件）

1. 発表者名 Ayako Takahashi, Sotaro Ooto, Akitaka Tsujikawa
2. 発表標題 Prevalence, Clinical Characteristics and Genomic Association of Refractile Drusen in Age-related Macular Degeneration in Japanese Patients
3. 学会等名 the 11th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋綾子、大音壮太郎、山城健児、田村寛、大石明生、宇治彰人、宮田学、上田奈央子、三宅正裕、辻川明孝
2. 発表標題 萎縮型加齢黄斑変性の診断・臨床像
3. 学会等名 第124回京都眼科学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 外園 千恵、辻川 明孝、高橋綾子 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 247
3. 書名 眼科診療の基本! 細隙灯顕微鏡スキルアップ	

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----