

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09746

研究課題名（和文）加齢黄斑変性の病態メカニズム解明～沖縄固有因子からの臨床的・遺伝学的アプローチ～

研究課題名（英文）Clinical and genomic analyses of age-related macular degeneration in Okinawa Prefecture

研究代表者

古泉 英貴 (Koizumi, Hideki)

琉球大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：20551500

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：沖縄県にルーツを持つ滲出型加齢黄斑変性（AMD）の背景因子、眼科的検査データの網羅的収集を行った。同時に血液サンプルからAMD関連遺伝子多型を解析した。結果、黄斑部新生血管のサブタイプごとの頻度、男女比、両眼発症の頻度、僚眼のドルーゼンの頻度は本邦既報と同等であった。AMD関連遺伝子であるCFHとARMS2のリスクアレル頻度も、本邦既報と同様であった。結論として、沖縄県における滲出型AMDの特徴は日本本土と同様であり、疫学研究において日本本土のコホートに離島である沖縄県民を含めることは結果に大きな影響を与えないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

沖縄県民は日本本土と遺伝学的背景が異なり、加えて眼球解剖学的にも短眼軸眼・遠視眼が多いことが知られている。また、加齢黄斑変性（AMD）発症危険因子である喫煙率が高く、飲酒量も多く、近年は食生活の欧米化も顕著である。加えて紫外線曝露量も高いと考えられ、日本本土とは異なるAMDの病態メカニズム、臨床的特徴を有するとの仮説を立て、網羅的な解析を行った。結果、沖縄県のAMDは臨床的にもゲノム学的にも日本本土と同様であることが明らかとなった。従って、AMD疫学研究において、日本本土のコホートに沖縄県民を含めることは結果にバイアスを与えないと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We conducted a comprehensive collection of background factors and ophthalmologic examination data on neovascular age-related macular degeneration (AMD) in roots in Okinawa Prefecture. Simultaneously, AMD-related gene polymorphisms were analyzed in blood samples. The results showed that the frequency of each subtype of macular neovascularization, the sex ratio, the frequency of binocular onset, and the frequency of drusen in unaffected fellow eyes were similar to those previously reported in mainland Japan. The frequencies of risk alleles for AMD-related genes, CFH and ARMS2, were also similar to those previously reported in mainland Japan. In conclusion, the characteristics of neovascular AMD in Okinawa Prefecture were similar to those in mainland Japan, and the inclusion of Okinawans in the mainland Japan cohort in an epidemiological study did not seem to have a significant impact on the results.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 沖縄 画像診断 遺伝子 脈絡膜

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性 (AMD) は欧米における社会的失明原因の第一位であり、本邦でも高齢化社会の到来と共に急増している。加齢性変化に加え、様々な環境因子や遺伝学的背景が発症に関与する多因子疾患である。しかし、その明確な病態メカニズムは未だ明らかではない。AMD 前駆病変においては黄斑部の沈着物であるドレーゼンや網膜色素上皮異常がみられ、時間経過と共に境界明瞭な網脈絡膜萎縮を生じる萎縮型 AMD、あるいは黄斑部新生血管 (MNV) を伴い、時に急激な視力低下をきたす滲出型 AMD に進行する。さらに滲出型 AMD は随伴する MNV の表現型の差異により、典型 AMD、ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV)、網膜血管腫状増殖にサブタイプ分類され、各サブタイプにおいて予後や推奨治療が異なる。日本本土における AMD の臨床的特徴はいくつかの hospital-based 研究や疫学研究で報告されている。その代表的な特徴としては欧米と比較し、ドレーゼンの頻度が少ないこと、萎縮型 AMD よりも滲出型 AMD の比率が高いこと、滲出型 AMD のサブタイプでは PCV の頻度が高いことなどが報告されている。一方で、沖縄県民は日本本土と遺伝学的背景が異なり、加えて眼球解剖学的にも短眼軸眼・遠視眼が多いことが知られている。また、AMD 発症の最大の危険因子である喫煙率が高く、飲酒量も極めて多く、近年は食生活の欧米化も顕著である。加えて地域の特性上、紫外線曝露量も高いと考えられ、本土とは異なる AMD の罹患および発症率、病態メカニズム、臨床的特徴を有する可能性がある。

過去に琉球大学病院眼科を中心に行われた大規模疫学研究である久米島スタディでは、主に一般住民の隅角所見や眼軸長といった眼球解剖学的構造、緑内障の罹患率、角膜内皮に対する調査が網羅的に施行された。しかしながら、同スタディにおいても、沖縄県民の AMD の詳細は解明されていない。沖縄県は元来長寿県として知られ、高齢者の QOL を長きにわたり維持するためにも、AMD に関する臨床研究を推進することは極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、沖縄県民における AMD の臨床的特徴の網羅的調査を行い、様々な外的・内的因子との関連を探索することである。

3. 研究の方法

琉球大学病院眼科を受診した AMD 患者の背景因子、臨床所見、画像診断所見に関して、前向きに調査を行った。同時に血液サンプルを取得の上、関連遺伝子多型の解析を施行した。患者背景を把握するために、家族歴 (沖縄出身者か否かを含む)、既往歴、生活歴を含めた独自の調査票を作成し、スコア化して管理を行った。生活歴に関しては喫煙歴、飲酒歴、食餌状況、紫外線曝露状況、投薬状況を含めた詳細な情報収集を行った。

眼科的検査として、検眼鏡検査、眼底写真、眼底自発蛍光撮影、前眼部・後眼部光干渉断層計 (OCT)、OCT アンギオグラフィに加えて、蛍光眼底造影を用いてより多角的な評価を行った。ゲノム解析に関しては、AMD に関連する遺伝子として広く知られる CFH、ARMS2 に加え、脈

絡膜肥厚に関連するとされる VIPR2、TNFRSF10A、GATA5、SLC7A5 の遺伝子多型解析目的にて、凍結血液サンプルを京都大学眼科に移送の上で施行した。

4 . 研究成果

(1)玉城環, 古泉英貴, 他, 沖縄県における滲出型加齢黄斑変性の臨床的・遺伝的特徴, 第 127 回日本眼科学会総会, 東京, 2023 年 4 月 6 日.

MNV のサブタイプ分類ごとの頻度、男女比、両眼発症の頻度、未発症僚眼のドルーゼンの頻度は日本本土やアジアの他地域の既報とほぼ同等であった。本邦既報と同様に、滲出型 AMD の約半数が脈絡膜肥厚に関連するパキコロイド新生血管 (PNV) であった。AMD リスク遺伝子として知られる CFH と ARMS2 のリスクアレル頻度も、本邦既報と同様であった。沖縄県における滲出型 AMD の特徴は日本本土およびアジアの他地域の同様であることが明らかとなった。すなわち、滲出型 AMD の疫学研究において、日本本土のコホートに離島である沖縄県民を含めることは結果に大きな影響を与えないと考えられる。今回の研究データのサブ解析により、年齢性別調整を行うと、PNV 眼では非 PNV 眼と比較して眼軸長が短いことがわかっている。他の解剖学的パラメーターとの統合的解析により、アジア人種に極めて重要な病型である PNV の発症メカニズムに迫りたい。また、環境因子と滲出型 AMD の表現型についても、今後より詳細な検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tamashiro Tamaki, Koizumi Hideki, et.al.	4. 巻 260
2. 論文標題 Subfoveal choroidal thickness after brolocizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a short-term multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1857 ~ 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-021-05517-1	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 Tanaka Koji, Koizumi Hideki, et.al.	4. 巻 66
2. 論文標題 Short-term results for brolocizumab in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: a Japanese multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 379 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-022-00922-3	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 Yamashiro Kenji, Yanagi Yasuo, Koizumi Hideki, Matsumoto Hidetaka, Cheung Chui Ming Gemmy, Gomi Fumi, Iida Tomohiro, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship between Pachychoroid and Polypoidal Choroidal Vasculopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4614 ~ 4614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11154614	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 該当する
1. 著者名 Imanaga Naoya, Terao Nobuhiro, Sonoda Shozo, Sawaguchi Shota, Yamauchi Yukihide, Sakamoto Taiji, Koizumi Hideki	4. 巻 64
2. 論文標題 Relationship Between Scleral Thickness and Choroidal Structure in Central Serous Choroidopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 16 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.64.1.16	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 Maruko Ichiro, Okada Annabelle A., Iida Tomohiro, Koizumi Hideki, et al.	4. 巻 259
2. 論文標題 Brolucizumab-related intraocular inflammation in Japanese patients with age-related macular degeneration: a short-term multicenter study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2857 ~ 2859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-021-05136-w	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 Honda Shigeru, Yanagi Yasuo, Koizumi Hideki, Chen Yirong, Tanaka Satoru, Arimoto Manami, Imai Kota	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of neovascular age-related macular degeneration: burden of patients receiving therapies in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92567-4	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 Imanaga Naoya, Terao Nobuhiro, Sawaguchi Shota, Tamashiro Tamaki, Wakugawa Sorako, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 235
2. 論文標題 Clinical Factors Related to Loculation of Fluid in Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 197 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2021.09.009	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 Tsujiikawa Akitaka, Takahashi Kanji, Obata Ryo, Iida Tomohiro, Yanagi Yasuo, Koizumi Hideki, Yamashita Hidetoshi, Shiraga Fumio, Sakamoto Taiji	4. 巻 66
2. 論文標題 Dry age-related macular degeneration in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 8 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00892-y	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 Hirooka Kiriko, Saito Michiyuki, Yamashita Yui, Hashimoto Yuki, Terao Nobuhiro, Koizumi Hideki, Noda Kousuke, Ishida Susumu	4. 巻 66
2. 論文標題 Imbalanced choroidal circulation in eyes with asymmetric dilated vortex vein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 14 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00889-7	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 Izumi Takahiko, Koizumi Hideki, Maruko Ichiro, Hasegawa Taiji, Iida Tomohiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Optical Coherence Tomography Angiography Findings of Classic Choroidal Neovascularization in Polypoidal Choroidal Vasculopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 123-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000000003264	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 Terao Nobuhiro, Imanaga Naoya, Wakugawa Sorako, Sawaguchi Shota, Tamashiro Tamaki, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 42
2. 論文標題 CILIOCHOROIDAL EFFUSION IN CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 730 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.00000000000003376	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 Tamashiro Tamaki, Tanaka Koji, Itagaki Kanako, Nakayama Makiko, Maruko Ichiro, Wakugawa Sorako, Terao Nobuhiro, Onoe Hajime, Wakatsuki Yu, Ogasawara Masashi, Sugano Yukinori, Yamamoto Akiko, Kataoka Keiko, Izumi Takahiko, Kawai Moeko, Mori Ryusaburo, Sekiryu Tetsuju, Okada Annabelle A., Iida Tomohiro, Koizumi Hideki	4. 巻 260
2. 論文標題 Subfoveal choroidal thickness after brolicizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a short-term multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1857 ~ 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-021-05517-1	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 Terao Nobuhiro, Imanaga Naoya, Wakugawa Sorako, Sawaguchi Shota, Tamashiro Tamaki, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 1
2. 論文標題 Short Axial Length Is Related to Asymmetric Vortex Veins in Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ophthalmology Science	6. 最初と最後の頁 100071 ~ 100071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xops.2021.100071	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 Sawaguchi Shota, Terao Nobuhiro, Imanaga Naoya, Wakugawa Sorako, Tamashiro Tamaki, Yamauchi Yukihide, Koizumi Hideki	4. 巻 2
2. 論文標題 Scleral Thickness in Steroid-Induced Central Serous Chorioretinopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology Science	6. 最初と最後の頁 100124 ~ 100124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xops.2022.100124	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 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 4件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Hideki Koizumi
2. 発表標題 Scleral thickness in steroid-induced central serous chorioretinopathy.
3. 学会等名 45th Annual Macula Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideki Koizumi
2. 発表標題 Long-term perspectives of PCV under anti-VEGF therapy
3. 学会等名 Euretina 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideki Koizumi
2. 発表標題 Ciliochoroidal effusion in central serous chorioretinopathy
3. 学会等名 The 15th Asia Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideki Koizumi
2. 発表標題 Relationship between scleral thickness and choroidal structure in central serous chorioretinopathy.
3. 学会等名 46th Annual Macula Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koizumi Hideki
2. 発表標題 Is CSC a scleral disease?
3. 学会等名 JRVS Virtual Symposium, Euretina 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古泉英貴
2. 発表標題 沖縄から地域医療と眼科学への貢献を考える
3. 学会等名 第37回日本視機能看護学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古泉英貴
2. 発表標題 抗VEGF薬治療の多施設研究
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	寺尾 信宏	琉球大学・病院・助教	
	(Terao Nobuhiro)		
	(80827361)	(18001)	

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
---------	---------