

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月17日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791653

研究課題名（和文） 血管内皮増殖因子およびその受容体の遺伝子多型を用いた加齢黄斑変性の個別化医療

研究課題名（英文） Personalized medicine for age-related macular degeneration using polymorphisms of VEGF and VEGFR

研究代表者

山城 健児（YAMASHIRO KENJI）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80399617

研究成果の概要（和文）：血管内皮増殖因子（VEGF）遺伝子の一塩基多型である rs699946 は、加齢黄斑変性の発症とは相関を認めなかったが、抗 VEGF 治療に対する反応性に影響を与えることが分かった。治療開始前にこの一塩基多型を調べることによって、各患者に最適な治療方法が選択できると考えられた。

研究成果の概要（英文）：We found that VEGF gene single nucleotide polymorphism rs699946 is associated with the response of age-related macular degeneration (AMD) to anti-VEGF treatment. Our findings suggest that we can predict the outcome of treatment by detecting rs699946, and we can choose best treatment for each AMD patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：眼細胞生物学

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性は先進国における社会的中途失明の原因の第1位であり、日本でも近年徐々に増加してきている疾患である。加齢黄斑変性は大きく萎縮型と滲出型に分類されるが、日本では滲出型が多く、これは急速に進行するために大きな問題となっている。滲出型加齢黄斑変性の原因はいまだ不明であるが、その本態が脈絡膜の新生血管であることは広く知られている。この脈絡膜新生血管の形成には血管内皮増殖因子（VEGF: vascular endothelium growth factor）が強

く関与しており、最近では抗 VEGF 治療が滲出型加齢黄斑変性の主な治療方法となりつつある。近年、加齢黄斑変性の発症要因として、CFH や ARMS2 といった遺伝子の多型の関与が注目されている。加齢黄斑変性と VEGF 遺伝子多型との関連についても、国外からはいくつかの報告がなされているが、まだ結論は出ていない段階である。VEGF 遺伝子多型と加齢黄斑変性の研究は主に白人でなされており、これまでも白人と日本人では疾患感受性遺伝子が異なるという報告があることから、VEGF 遺伝子多型と加齢黄斑変性の関連研究を日本人で行うことは不可

欠であると考えられる。

2. 研究の目的

日本人の加齢黄斑変性の発症と VEGF 遺伝子多型との相関を解明する。さらに、滲出型加齢黄斑変性に対する治療後の反応と VEGF 遺伝子多型との相関も検討し、治療施行前に VEGF 遺伝子多型を調べることによって、治療後の経過が予測可能かどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

これまでに京都大学眼科に保存されてきた約 1000 例の加齢黄斑変性患者および約 1000 例の対照群の末梢血から DNA を抽出し、VEGF 遺伝子の一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) を検出し、これらの SNP と加齢黄斑変性発症との関連の有無を検討する。

対象とする SNP は、国際 HapMap 計画ホームページに公開されている日本人データを用いて、各遺伝子毎に上流 5 kb を含めた範囲から tag SNP を選択する。また、各患者の経過や治療成績といった臨床所見 (表現型、phenotype) をレトロスペクティブに検討することによって、phenotype に関与する遺伝子多型 (genotype) の有無を検討する。

4. 研究成果

VEGF 遺伝子多型は日本人の加齢黄斑変性の発症には相関を認めなかった。しかし、VEGF 遺伝子の一塩基多型の一つ rs699946 は滲出型加齢黄斑変性に対して、抗 VEGF 治療および抗 VEGF 治療と他の治療の併用を行った際の視力予後と相関を持つことが分かった。

この一塩基多型は治療後の再発とは相関を認めなかったが、滲出型加齢黄斑変性の治療を開始する前に、この一塩基多型を調べることによって治療後の視力変化が予測できると考えられた。この結果の再現性はさらに検証されるべきであるが、リスクアレルを持つ患者に対しては抗 VEGF 治療以外の治療方法を念頭に入れて治療を行うべきであり、リスクアレルを持たない患者に対しては抗 VEGF 治療を積極的に行っていくべきであると考えられる。このように滲出型加齢黄斑変性に対しては VEGF 遺伝子多型を調べることによって各患者に最適な治療方法を選択するという個別化医療が実現できると考えられた。

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 30 件)

1. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N. Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:794-8.

2. Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, Ogino K, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N. Macular Choroidal Thickness and Volume in Eyes With Angioid Streaks Measured by Swept Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2012.

3. Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Nakata I, Ueda-Arakawa N, Yoshimura N. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012.

4. Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Miyake M, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012.

5. Yamashiro K, Mori K, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Saito M, Iida T, Yamada R, Matsuda F, Inoue S, Awata T, Yoneya S, Yoshimura N. Association of elastin gene polymorphism to age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8780-4.

6. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Yoshimura N. Development of polypoidal lesions in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2011;25:481-8.

7. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Nakata I, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H,

- Hayashi H, Otani A, Yoshimura N. Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:961-972 e1.
8. Ooto S, Tsujikawa A, Mori S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Yoshimura N. Retinal microstructural abnormalities in central serous chorioretinopathy and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2011;31:527-34.
9. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N. Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese. *PLoS One*. 2011;6:e19108.
10. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Ooto S, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuda F, Yoshimura N. Genetic variants in pigment epithelium-derived factor influence response of polypoidal choroidal vasculopathy to photodynamic therapy. *Ophthalmology*. 2011;118:1408-15.
11. Nakata I, Yamashiro K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Otani A, Yoshimura N. VEGF gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab and triple therapy in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55:435-43.
12. Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, Ojima Y, Otani A, Tamura H, Yamashiro K, Ooto S, Yoshimura N. Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 2011;25:375-81.
13. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4971-8.
14. Hayashi H, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Kurashige Y, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Ozaki M, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Association of 15q14 and 15q25 with high myopia in Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4853-8.
15. Yamashiro K, Tsujikawa A, Miyamoto K, Oh H, Otani A, Tamura H, Ooto S, Sasahara M, Iwama D, Yoshimura N. Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab obtained from a single batch. *Retina*. 2010;30:485-90.
16. Tsujikawa A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Otani A, Yoshimura N. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy by intravitreal injection of bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:310-9.
17. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Nakagawa S, Yoshimura N. Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography. *Retina*. 2010;30:801-9.
18. Takayama K, Ooto S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Tsujikawa A, Yoshimura N. Intravitreal bevacizumab for type 1 idiopathic macular telangiectasia. *Eye (Lond)*. 2010;24:1492-7.
19. Ooto S, Tsujikawa A, Mori S, Tamura H, Yamashiro K, Yoshimura N. Thickness of photoreceptor layers in polypoidal choroidal vasculopathy and central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1077-86.
20. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ojima Y, Yamada Y, Mukai H, Oshima S, Inoue T, Yoshimura N. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 2010;117:1800-9, 1809 e1-2.
21. Ojima Y, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N. Restoration of outer segments of foveal photoreceptors after resolution of central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:55-60.

22. Nakanishi H, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Nakata I, Saito M, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N. Joint effect of cigarette smoking and CFH and LOC387715/HTRA1 polymorphisms on polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6183-7.
23. Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Yamashiro K, Nakata I, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Ozaki M, Yoshitake S, Kuriyama S, Saito M, Iida T, Matsuo K, Matsuda F, Yoshimura N. Single-nucleotide polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinase-1, -2, and -3 in Japanese with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4432-6.
24. Nakanishi H, Gotoh N, Yamada R, Yamashiro K, Otani A, Hayashi H, Tsujikawa A, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. ARMS2/HTRA1 and CFH polymorphisms are not associated with choroidal neovascularization in highly myopic eyes of the elderly Japanese population. *Eye (Lond).* 2010;24:1078-84.
25. Iwama D, Tsujikawa A, Ojima Y, Nakanishi H, Yamashiro K, Tamura H, Ooto S, Yoshimura N. Relationship between retinal sensitivity and morphologic changes in eyes with confluent soft drusen. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:483-8.
26. Iwama D, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Yoshimura N. Macular hole formation following photodynamic therapy combined with intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54:364-6.
27. Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, Nakanishi H, Nakata I, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yamada R, Yoshimura N. CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5914-9.
28. Hasegawa T, Otani A, Sasahara M, Gotoh N, Ooto S, Tamura H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Yoshimura N. Prognostic factors of vitreous hemorrhage secondary to exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:322-329 e1.
29. Gotoh N, Yamashiro K, Nakanishi H, Saito M, Iida T, Yoshimura N. Haplotype analysis of the ARMS2/HTRA1 region in Japanese patients with typical neovascular age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54:609-14.
30. Chen W, Stambolian D, Edwards AO, Branham KE, Othman M, Jakobsdottir J, Tosakulwong N, Pericak-Vance MA, Campochiaro PA, Klein ML, Tan PL, Conley YP, Kanda A, Kopplin L, Li Y, Augustaitis KJ, Karoukis AJ, Scott WK, Agarwal A, Kovach JL, Schwartz SG, Postel EA, Brooks M, Baratz KH, Brown WL, Brucker AJ, Orlin A, Brown G, Ho A, Regillo C, Donoso L, Tian L, Kaderli B, Hadley D, Hagstrom SA, Peachey NS, Klein R, Klein BE, Gotoh N, Yamashiro K, Ferris Iii F, Fagerness JA, Reynolds R, Farrer LA, Kim IK, Miller JW, Corton M, Carracedo A, Sanchez-Salorio M, Pugh EW, Doheny KF, Brion M, Deangelis MM, Weeks DE, Zack DJ, Chew EY, Heckenlively JR, Yoshimura N, Iyengar SK, Francis PJ, Katsanis N, Seddon JM, Haines JL, Gorin MB, Abecasis GR, Swaroop A. Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:7401-6.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山城 健児 (YAMASHIRO KENJI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80399617