

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 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究機関：2010～2011

課題番号：22791706

研究課題名（和文）：一塩基多型による加齢黄斑変性の臨床症状の差異

研究課題名（英文）：Phenotypic difference of age-related macular degeneration as determined by single nucleotide polymorphisms

研究代表者

大石明生（OISHIAKIO）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50572955

研究成果の概要（和文）：本邦での加齢黄斑変性（AMD）の発症、予後、治療への反応に関連する感受性遺伝子を検討し、SERPINF1 の遺伝子多型が光線力学療法への反応や視力予後と関連すること、一方 SERPING1 の遺伝子多型の加齢黄斑変性発症への影響は本邦では小さいと示唆されること、C2/CFB の遺伝子多型が加齢黄斑変性発症に対し保護的に働いていることを示した。また関連して同疾患の臨床像に関する検討を行い、特に光干渉断層計所見と視機能の関連について報告した。

研究成果の概要（英文）：We explored single nucleotide polymorphisms (SNPs), which are associated with development, prognosis, or response to treatment of age-related macular degeneration. We found that 1) SERPINF1 SNPs influence the response to and visual prognosis after photodynamic therapy 2) SERPING1 SNPs have little influence on the development of AMD in Japanese 3) C2/CFB SNPs have protective effect in the risk of developing AMD. In addition, we published several reports concerning the association between optical coherence tomography findings and visual function.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

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：遺伝学、イメージング

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性 (AMD) の発症において、主に欧米での研究で ARMS2 や CFH をはじめとする遺伝子の一塩基多型 (SNP) が、同疾患の発症に影響することが示されていた。一方、これらの SNP については、人種間の差も多く日本人でこの結果がそのまま用いることが妥当かどうかは明らかではなかった。例えば ARMS2 の SNP はその後日本人でも AMD との相関が示されたものの、CFH や ApoE 遺伝子の多型は有意な相関を示さなかった。このように本邦での診療の基盤となる情報を得るには日本人での SNP と当該疾患との関連を調べる必要があった。

2. 研究の目的

ARMS2、CFH 遺伝子をはじめとする SNP を AMD 患者と正常対照群で比較し、本邦での AMD の発症に関与している SNP を同定する。

また AMD 患者の中で、SNP と疾患の重症度、治療への反応を比較することで、これらに影響する SNP を同定する。

AMD の発症、視力予後の他に、網膜の状態を客観的に評価する指標を確立する。

3. 研究の方法

加齢黄斑変性の症例に対し、標準的な治療を行いつつ蛍光眼底造影、光干渉断層計による網膜断層像撮影を含む検査で経過を記録した。網膜断層像では特に視細胞内節外節接合部、外境界膜の状態に注目して解析を行った。同意が得られた症例では、末梢血から DNA を採取しマイクロアレイを用いて ARMS2、CFH、C2/CFB、SERPINF1、SERPING1 などの一塩基多型の遺伝子型を決定した。

4. 研究成果

神戸中央市民病院、先端医療センター、京都大学で検体を採取し、SNP を同定した。解析にあたっては福島医大や東京医科歯科大の症例も統合し検討を行った。

まず我々は AMD の病態である脈絡膜新生血管の抑制に関与するとされている色素上皮由来因子 (PEDF or SERPINF1) の多型が治療に対する反応に影響するかを検討した。対象として 167 人のポリープ上脈絡膜血管症 (AMD の亜型) を用い、診療録から治療回数、視力の経過を確認した。結果、SERPINF1 遺伝子の rs12603825 の遺伝子型が AA であると GA もしくは GG である場合に比べ、光線力学療法による治療を行ったあとの再治療までの間隔が短いこと、視力予後が悪いことを見いだした。

次に欧米での研究において AMD のリスクであると報告された SERPING1 について日本

人の集団で再現性が確認出来るかを検討した。まずこの遺伝子の多型を代表する SNP としてハプロマップから rs2511989 を決定、この遺伝子型を AMD、正常被験者でそれぞれ検討した。結果 AMD、正常被験者どちらにおいても GG:GA:AA の比率は同等であり、有意差を示さなかった。独立した二つの集団からのサンプルで再確認したが結果は同じであった。この研究では合計 2441 例での SNP を扱っており、欧米で報告された結果がもし存在するなら計算上 90%以上の検出力で同定できるはずであった。にも関わらず既報と違う結果を示したことは、この遺伝子の AMD 発症への関与が考えられているほど強くないか、または人種による違いがあることが示唆された。

さらに補体系因子である C2/CFB について、AMD の発症のリスクとなっているかを検討した。1036 名の患者と 1201 名の正常被験者を用い、rs547154、rs541862、rs2072633、rs4151672 の遺伝子型を決定、この群間での多型の頻度を比較した。結果、rs547154 と rs541862 の SNP が、それぞれ T、C であると AMD の発症が少ない、つまり保護的に働いていることを示した。

またこれらの遺伝子多型に関する研究を行う過程で、当該疾患の臨床像、臨床経過に関して特に光干渉断層計所見に注目して解析を行った。この結果、網膜断層像で認められる視細胞内節外節接合や外境界膜の状態、高輝度の点状所見の存在が視力に影響すること、また現在の標準治療によって、視細胞内節外節接合はある程度の改善が得られるが、外境界膜は有意な変化を示さないこと、これらの術前の所見が術後の視力と相関し視力予後の予測に有用であること、を報告した。同様に視細胞内節外節の回復が見られ、視力との相関、予後予測力が見られることを黄斑円孔、黄斑上膜でも確認し報告した。その際、AMD では外境界膜が最も視力とよく相関するが、黄斑円孔では視細胞内節外節接合の状態が、黄斑上膜においては錐体細胞外節端の状態が、より視力とよく相関し、疾患によって網膜の状態を評価するのに適切な指標が異なることを示唆する結果であった。これらの網膜断層像で認められる所見は今後遺伝子多型による表現形や予後の違いを見る際に、客観的に網膜を評価する項目として用いることが出来ると考えられた。

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 12 件)

全て査読あり

1 Oishi A, Shimozono M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y

Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 in press

DOI:10.1007/s00417-012-2034-4

2 Oishi A, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Miyake M, Yoshimura N

Long-term effect of intravitreal injection of anti-VEGF agent for visual acuity and chorioretinal atrophy progression in myopic choroidal neovascularization

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 in press

DOI:10.1007/s00417-012-2022-8

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 in press

DOI:10.1007/s00417-012-1928-5

4 Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanshi 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.

Investigative Ophthalmology & Visual Science 2012 53:794-798

DOI:iovs.11-8468[pii]

10.1167/iovs.11-8468

5 Shimozono M, Oishi A, Hata M, Matsuki T, Ito S, Ishida K, Kurimoto Y.

The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery.

Am J Ophthalmol 2012;153:698-704

DOI:S0002-9394(11)00719-7[pii]

10.1016/j.ajo.2011.09.011

6 Kimakura M, Oishi A, Mandai M, Kurimoto Y. Bilateral Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Following Intravitreal Injection of Pegaptanib. J Clin Experiment Ophthalmol 2011;2:162. DOI:10.4172/2155-9570.1000162

7 Hata M, Oishi A, Mandai M, Kurimoto Y. Possible vitreous involvement in a case with rapidly progressing choroidal neovascularization.

Indian J Ophthalmol 2012 60:57-58

DOI:IndianJOphthalmol_2012_60_1_57_9134

8 [pii] 10.4103/0301-4738.91348

8 Oishi A, Mandai M, Nishida A, Hata M, Matsuki T, Kurimoto Y. Remission and dropout rate of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration.

Eur J Ophthalmol 2011 21:777-82

DOI:E60EFC46-CB89-4567-8C73-7E73546B8AC

C [pii]10.5301/EJO.2011.7430

9 Oishi A, Mandai M, Kimakura M, Nishida A, Kurimoto Y.

Characteristics of fine vascular network pattern before photodynamic therapy associated with recurrence of polypoidal choroidal vasculopathy

Eye(Lond) 2011 25:1020-6

DOI:10.1038/eye.2011.110

eye2011110 [pii]

10 Shimozono M, Oishi A, Hata M, Kurimoto Y.

Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011 249:1469-76

DOI:10.1007/s00417-011-1681-1

11 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 a Japanese.

Plos One 2011 19:e19108

DOI:10.1371/journal.pone.0019108

12 Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Ooto S, Tamra 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. 2011 118:1408-15

DOI:S0161-6420(10)01304-7 [pii]

10.1016/j.ophtha.2010.12.011

[学会発表] (計 2件)

1 Oishi A, Shimoazono M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y.

Retinal structure plasticity after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. American Academy of Ophthalmology 2011/10/22-25 Orlando, FL

2 Oishi A, Mandai M, Nishida A, Hata M, Matsuki T, Kurimoto Y.

The remission rate of anti-VEGF therapy for choroidal neovascularization 第27回日本眼循環学会 (English session) 2010/7/30-31 (神戸市)

[図書] (計 1件)

実践診断に役立つOCT画像撮りかた講座 吉村長久監修 大石明生編集 株式会社メディカ出版. 株式会社廣濟堂 印刷. 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石明生 (OISHI AKIO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50572955