

近視性黄斑部血管新生の発症に関わる遺伝子変異を発見

—強度近視患者を対象としたゲノムワイド関連解析—

概要

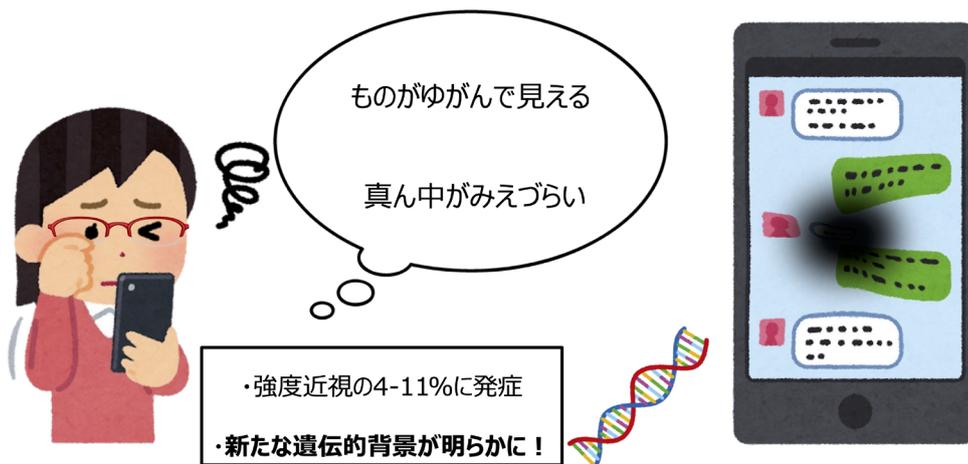
近年、近視の増加が世界的な問題となっています。近視だけが原因で失明することはほとんどありませんが、近視が進み強度近視になると網膜剥離や緑内障、近視性黄斑症、近視性黄斑部新生血管など失明につながる病気を引き起こしやすいことが知られています。その中でも近視性黄斑部新生血管はものを見るための中心部分（黄斑部）に本来はない新生血管という悪い血管が生えて出血や浮腫を引き起こす疾患です。今まで近視や強度近視の発症背景については世界中で様々な研究が行われてきましたが、強度近視から近視性黄斑部新生血管が発症する機序についてはあまり研究されておらず、その分子生物学的な機序や病態はほとんど解明されていません。

京都大学大学院医学研究科眼科学 三宅正裕 特定講師、辻川明孝 同教授、森野数哉 同博士課程学生及び九州大学生体防御医学研究所高深度オミクスサイエンスセンター 長崎 正朗 教授を中心とした研究グループは、強度近視患者における近視性黄斑部新生血管の遺伝的背景を解明するため、京都大学病院および長浜市のコホート事業に基づき、合計 2,783 名のゲノム解析を実施しました。その結果、TEX29~LINC02337 領域に存在する rs56257842 変異が近視性黄斑部新生血管と強く関連していることを特定しました。また、この変異が転写因子 EGR1、ZBTB33、ZNF740 の結合に影響を与えることを明らかにしました。

さらに、加齢黄斑変性に関連する遺伝子 CETP も近視性黄斑部新生血管と共通するリスク因子であることを確認し、両疾患が共通の遺伝的基盤を持つことが示されました。この発見は、近視性黄斑部新生血管の発症メカニズムの解明と治療法開発に新たな展望をもたらすものであり、今後の研究の進展が期待されます。

本研究結果は、2024 年 11 月 1 日に米国の国際学術誌「*Ophthalmology Retina*」にオンライン掲載されました。

近視性黄斑新生血管



1. 背景

近視とは、目の中に入った光線のピントが合う位置が網膜より前になる眼疾患です。近視の中でも強度近視は眼球の長さ（眼軸）が異常に伸び、近視の度数が強くなった状態で、強度近視になると網膜剥離や緑内障、近視性黄斑症、近視性黄斑部新生血管など失明につながる病気を引き起こしやすいことが知られています。その中でも近視性黄斑部新生血管はものを見るための中心部分（黄斑部）に本来はない新生血管という悪い血管が生えて出血や浮腫を引き起こす疾患です。視力低下、歪視（ものがゆがんで見える）、中心暗点（見ているもの付近が見えにくい）といった症状を引き起こし、重大な視機能障害につながります。今まで近視や強度近視の発症背景については世界中で様々な研究が行われてきましたが、強度近視から近視性黄斑部新生血管が発症する機序についてはあまり研究されておらず、その分子生物学的な機序や病態はほとんど解明されていません。

京都大学大学院医学研究科では以前から強度近視外来、京都強度近視ゲノムコホートを立ち上げ強度近視の治療、臨床研究及びゲノム研究に力を入れてきました。また滋賀県長浜市と共同で、長浜市民1万人から集めた様々な健康情報、血液や尿の成分、環境・生活習慣の情報などを統合して解析することで病気の原因や老化のメカニズムを解明し、医学の発展と市民の健康づくりに貢献することを目指した「ながはま0次予防コホート事業 (<http://zerojicohort.com>)」を行っています。本研究ではこれらのデータを統合し、ゲノム解析を通じて近視性黄斑部新生血管を発症する機序を探索しました。

2. 研究手法・成果

今回我々は、京都強度近視ゲノムコホート及びながはま0次予防コホートで遺伝子解析の同意を得た強度近視を持つ参加者のうち、608名の近視性黄斑部新生血管罹患者と、2175人の対照群に対して、ゲノム全体にある約300万個の一塩基多型（SNP）¹⁾の頻度情報をもとにゲノムワイド関連解析²⁾を行いました。その後、関連が示された遺伝子領域に結合する転写因子への影響を網羅的に解析しました。その結果、遺伝子 *TEX29~LINC02337*間の rs56257842 が、近視性黄斑部新生血管に関連していることが確認され、またその後の解析で rs56257842 の変異はこの領域への転写因子 EGR1、ZBTB33、ZNF740 の結合能の変化に影響を与えることが示されました。

また、近視性黄斑部新生血管と同様に黄斑部に新生血管を生じる加齢黄斑変性が遺伝的背景を共有しているか候補遺伝子解析を行いました。その結果、遺伝子 *CETP* が近視性黄斑部新生血管と関連することが確認され、近視性黄斑部新生血管と加齢黄斑変性が遺伝的背景を共有していることが示されました。

本研究結果は、これまであまり研究が進んでいなかった近視性黄斑部新生血管の分子生物学的な機序や病態に光を当てるものであり、今後のこの分野の進展が強く期待されます。

3. 波及効果、今後の予定

現在、日本人の10%以上が強度近視であり、近視の増加に伴い強度近視もさらに増加していくと考えられています。強度近視の増加に伴って近視性黄斑部新生血管も増加していくことが予想され、近視性黄斑部新生血管は働き盛りの30-50歳に好発し社会的および経済的な影響も大きいことから、近視性黄斑部新生血管の発症機序の解明には大きな意義があると考えています。

今回近視性黄斑部新生血管との関連が明らかになった遺伝子 *TEX29~LINC02337*間の rs56257842 の変異により結合能が変化する転写因子 EGR1、ZBTB33、ZNF740 は、血管新生や炎症反応、細胞極性などに関与することがこれまでの報告で示唆されています。しかしながら実際のヒトの網膜のどの細胞において、またどのよ

うな機序で近視性黄斑部新生血管が発症するのはまだまだ未解明です。また加齢黄斑変性と遺伝的背景を共有していると考えられる遺伝子 *CETP* による新生血管の発症機序は未解明であるため、今後はこれらの遺伝子がどのように近視性黄斑部新生血管の発症に関わっているのかを分子生物学的に調べていくことで、近視性黄斑部新生血管の発症予防、治療方法の開発を目指す予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の施設の共同研究で行われました。

京都大学医学研究科 眼科学教室

特定講師 三宅正裕

教授 辻川明孝

博士課程学生 森野数哉

京都大学附属ゲノム医学センター

教授 松田文彦

九州大学 生体防御医学研究所 高深度オミクスサイエンスセンター

教授 長崎正朗

東京医科歯科大学

教授 大野京子

<研究者のコメント>

臨床検体は一朝一夕には集まりません。10 数年前から収集を開始された強度近視の研究が、強度近視そのものだけでなく研究が進んでいないその合併症のメカニズムまで迫れるようになったことを嬉しく思うとともに、検体をご提供下さったみなさまに篤く御礼申し上げます。ご厚意を最大限に活かすべく、今後も研究を続け、病態解明に取り組んでまいります。

京都大学医学部附属病院には、強度近視専門外来を設けておりますので、受診を希望される場合は主治医の先生とご相談下さい。

<用語解説>

- 1) **一塩基多型 (SNP)** : ヒトゲノムは約 30 億塩基対からなるが、個々人を比較するとその塩基配列には違いがある。この塩基配列の違いのうち、集団内で 1%以上の頻度で認められるものを多型と呼ぶ。遺伝子多型は遺伝的な個人差を知る手がかりとなるが、最も数が多いのは一塩基違いの SNP である。多型による塩基配列の違いが遺伝子産物であるタンパク質の量的または質的变化を引き起こし、病気のかかりやすさや医薬品への反応の個人差をもたらす。SNP は Single Nucleotide Polymorphism の略。rs から始まる番号は「RS 番号」といい、個々の SNP に割り振られた識別番号である。
- 2) **ゲノムワイド関連解析**: 一塩基多型を用いて疾患と関連する遺伝子を見つける方法の一つ。ある疾患の患者とその疾患にかかっていない被験者の間で、多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。ゲノムワイド関連解析では、ヒトゲノム全体を網羅するような 数十~数百万カ所の SNP について検討し、ゲノム全体から疾患と関連する領域や遺伝子を同定する。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Genome-wide Meta-analysis for Myopic Macular Neovascularization Identified a Novel Susceptibility Locus and Revealed a Shared Genetic Susceptibility With Age-related Macular Degeneration (ゲノムワイドメタ解析により、近視性黄斑新生血管の新たな感受性遺伝子座が特定され、加齢黄斑変性との遺伝的共通感受性が明らかになった。)

著者：Kazuya Morino, Masahiro Miyake, Masao Nagasaki, Takahisa Kawaguchi, Shogo Numa, Yuki Mori, Shota Yasukura, Masahiro Akada, Shin-Ya Nakao, Ai Nakata, Hiroki Hashimoto, Ryoko Otokozaawa, Koju Kamoi, Hiroyuki Takahashi, Yasuharu Tabara, Fumihiko Matsuda, Kyoko Ohno-Matsui, Akitaka Tsujikawa.

掲載誌： *Ophthalmology Retina* DOI : 10.1016/j.oret.2024.09.016

<関連するプレスリリース>

①屋外活動時間を増やすことが子どもの近視発症を予防

—ランダム化比較試験を集約したシステマティックレビューの結果—

公開日：2024年06月21日

URL: <https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2024-06-21-1>

②近視（近眼）の発症に関わる遺伝子変異を発見

公開日：2015年04月07日

URL: <https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2015-04-07-0>