

強度近視の失明メカニズムに関わる遺伝子変異を発見

—失明予防法開発の第一歩—

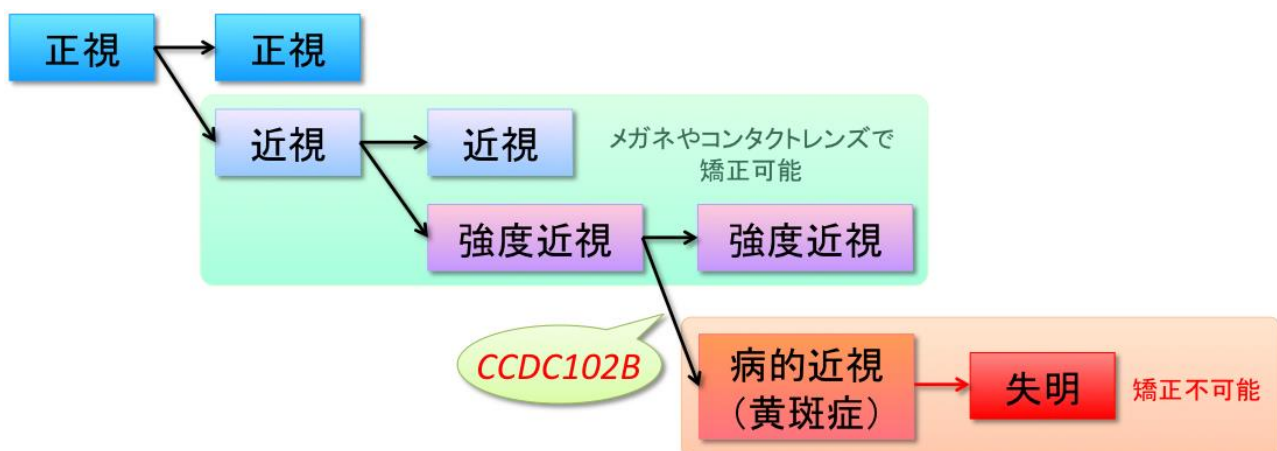
概要

近年、世界で近視が急増しています。近視だけが原因となって失明することはほとんどありませんが、近視の程度が強い「強度近視」では黄斑症という合併症が生じて失明することがあり、日本では失明（WHO 基準の矯正視力 0.05 未満）の原因の 1 位は強度近視です。最近では日本人の 10%以上が強度近視となっており、強度近視による失明が今後の大きな社会問題となりそうです。今回のデータでは強度近視眼の約 40%が黄斑症を発症し始めており、約 6%は治療をしても 10 年以内に失明すると考えられました。長期的にはさらに失明する人が増えるはずですが、これまで強度近視から黄斑症が発症する機序はあまり解明されていなかったため、強度近視の人の中で誰が黄斑症を発症して、誰が失明するのかを予測することは難しく、また、黄斑症は治療をしても萎縮性変化が進行することが多いために黄斑症による失明の予防はほぼ不可能でした。

最近、近視や強度近視の発症に関わる遺伝子や分子が数多く発見され、近視の発症予測が可能になりつつありますが、強度近視から黄斑症を発症して失明する段階についてはあまり研究が行われてきませんでした。

山城健児 医学研究科非常勤講師(大津赤十字病院眼科部長)、辻川明孝 同教授らと、京医科歯科大学、シンガポール国立眼科センターの研究グループは、8913 人の日本人データと 331 人のアジア人データを解析することによって、黄斑症の発症に CCDC102B という遺伝子・分子が強く関与していることを発見できました。本研究により、遺伝子検査で強度近視眼における失明予測が可能になりそうです。さらに、この CCDC102B は近視・強度近視が発症する段階には無関係であることも分かったことから、強度近視が発症するまでの段階に関わる背景因子と、その後に黄斑症が発症する段階に関わる背景因子は異なっており、もし強度近視になっても、黄斑症の発症や失明は予防できる可能性があることも分かりました。今後、CCDC102B がどのように黄斑症発症に関わっているのかを明らかにすることで、強度近視眼の失明予防を目指したいと考えています。

本研究は、2018 年 5 月 3 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン公開されました。



1. 背景

近年、世界で近視が急増しており、特に近視の程度が強い「強度近視」では黄斑症という合併症が生じて、治療を行っても失明することが少なくないために、大きな問題となっています。特にアジアでは強度近視が多く、日本では失明（WHO 基準の矯正視力 0.05 未満）の原因の 1 位は強度近視です。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、強度近視から黄斑症が発症する機序についてはあまり解明されていなかったため、強度近視の人の中で誰が黄斑症を発症して、誰が失明するのかを予測することは難しく、黄斑症による失明の予防はほぼ不可能でした。

京都大学大学院医学研究科では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://zeroji-cohort.com>)」を行っています。本研究ではこのコホートのデータを活用して、黄斑症が発症する機序を解明しました。

2. 研究手法・成果

まず、ながはまコホートの 7755 人の眼底写真とゲノム情報を活用して、ゲノムワイド関連解析を行い、CCDC102B 遺伝子が黄斑症の発症に強く関わっていることを発見しました。さらに、京都大学医学部附属病院眼科と東京医科歯科大学医学部附属病院眼科の強度近視患者データ (1158 人) を用いて、CCDC102B 遺伝子が強度近視患者の黄斑症発症に関わっていることを確認し、シンガポール国立眼科センターと共同で中国人、マレー人、インド人の強度近視患者 (331 人) でも CCDC102B が黄斑症発症に関わっていることを確認しました。CCDC102B は人の目の網膜や網膜色素上皮、脈絡膜といった、黄斑症によって萎縮性変化を来す部位に発現していることを PCR で確認することもできました。したがって、CCDC102B が、強度近視眼における黄斑症の発症およびその後の萎縮性変化による失明に大きく関わっていることが明らかになりました。

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、その 40%程度（つまり日本人の 4%以上）はすでに黄斑症を発症しており、6%（つまり日本人の 0.6%以上）は 10 年以内に失明する可能性が高く、さらに加齢に伴って黄斑症の発症や進行に伴う失明が増加していくと考えられることから、黄斑症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。

今回の研究結果からは、CCDC102B 遺伝子を調べることで強度近視から失明に至る黄斑症を発症しやすい人なのか発症しにくい人なのかを判断することができるようになったと考えられますが、黄斑症の発症に関わる遺伝子は他にも複数存在する可能性があり、さらに研究を進めることで黄斑症の発症予測の精度を向上させていく必要があります。

また、これまでは、強度近視になると必ず徐々に黄斑症を発症していくものなのか、強度近視の発症と黄斑症の発症には別の機序が関与していて、強度近視になっても黄斑症の発症を予防できる可能性があるのかどうかすら判明していませんでしたが、今回の研究によって、強度近視になるまでの段階とその後黄斑症を発症する段階とは別の機序が関わっているということがあきらかとなったため、強度近視による失明予防を目標

とした研究が現実的なものであることが保証されたとも考えています。現時点では、黄斑症の発症を予測できても、黄斑症の発症を予防する方法がないことが一番の問題です。今後、CCDC102B がどのように黄斑症の発症に関わっているのかを調べていくことで、黄斑症の発症を予防し失明を減らす方法を開発していく予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は京都大学大学院医学研究科眼科学教室、京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター、東京医科歯科大学 眼科学教室、シンガポール国立眼科センターの共同研究として行われました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : *CCDC102B* confers risk of low vision and blindness in high myopia

著者 : Yoshikatsu Hosoda, Munemitsu Yoshikawa, Masahiro Miyake, Yasuharu Tabara, Noriaki Shimada, Zhao Wanting, Akio Oishi, Hideo Nakanishi, Masayuki Hata, Tadamichi Akagi, Sotaro Ooto, Natsuko Nagaoka, Yuxin Fang, Nagahama Study group, Kyoko Ohno-Matsui, Ching-Yu Cheng, Seang Mei Saw, Ryo Yamada, Fumihiko Matsuda, Akitaka Tsujikawa, Kenji Yamashiro

掲載誌 : Nature Communications Doi: 10.1038/s41467-018-03649-3