

中心性漿液性網脈絡膜症に関わる遺伝子変異を発見

—日本人に多い特殊なタイプの加齢黄斑変性の原因も解明—

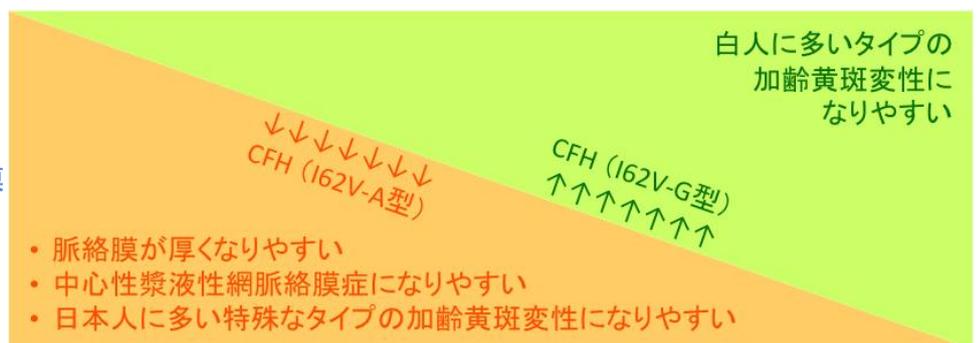
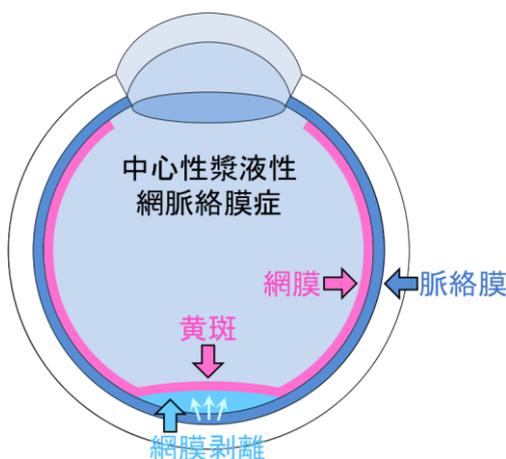
概要

中心性漿液性網脈絡膜症^{ちゅうしんせいしょうえきせいもうみやくらくまくしょう}は中年の男性に多い病気です。脈絡膜^{みやくらくまく}が厚くなり、網膜の中心部(黄斑)の裏側に水分が漏れ出てくるために中心部(黄斑)だけに網膜剥離^{もうまくはくり}が発症し、視界の中心部が見えにくくなります。この中心性漿液性網脈絡膜症は、治癒しても数十年後に加齢黄斑変性^{かれいおうはんへんせい}を発症しやすくなるとも考えられています。加齢黄斑変性は先進国の主要な失明原因ですが、日本人では中心性漿液性網脈絡膜症や脈絡膜の肥厚が原因で発症する特殊なタイプの加齢黄斑変性が多く、白人ではこのタイプの加齢黄斑変性が少ないため、中心性漿液性網脈絡膜症の発症メカニズムや脈絡膜が厚くなる原因を解明する研究が、日本人の加齢黄斑変性による失明を予防するためにも重要となります。

京都大学大学院医学研究科 山城健児 非常勤講師(大津赤十字病院眼科部長)らの研究グループは、6811人の日本人データと2068人の韓国人データを解析することで、脈絡膜の厚さや中心性漿液性網脈絡膜症の発症にCFHとVIPR2という2つの遺伝子が発見しました。このCFH遺伝子は加齢黄斑変性の発症に関わる遺伝子として有名ですが、今までは中心性漿液性網脈絡膜症と加齢黄斑変性との関係は不明でした。本研究は、CFH遺伝子が、白人に多いタイプの加齢黄斑変性と、日本人に多い中心性漿液性網脈絡膜症が原因となるタイプの加齢黄斑変性のどちらを発症するか決定していることを明らかにしました。

このようにCFH遺伝子が持つ中心性漿液性網脈絡膜症と加齢黄斑変性に対する全く異なる2つの作用に着目して、その作用メカニズムを解明することで、中心性漿液性網脈絡膜症だけではなく、日本人に多い特殊なタイプの加齢黄斑変性の発症予防が可能になると期待されます。

本研究は、日本時間2018年5月29日に国際学術誌「米国科学アカデミー紀要」にオンライン公開されました。



1. 背景

中心性漿液性網脈絡膜症は 30 歳以上の中年に多い疾患で、その発症率は 1 万人に 1 人（結核や白血病と同じ程度）といわれています。症状が軽い場合には両目を開けていると片目の症状に気付きにくく、数ヶ月待てば自然にある程度までは改善することもあるために見逃されることも多く、本当の発症率はもっと高いと考えられます。発症の原因はあまり分かっていませんが、男性の方が女性よりも 3～5 倍くらい発症しやすく、まじめな性格の人に多く発症し、ストレスが発症のきっかけになると言われています。中心性漿液性網脈絡膜症では、網膜の裏側にある脈絡膜という部位から網膜の中心部（黄斑）に水分が漏れ出てくるために、中心部（黄斑）だけに網膜剥離が発症し、視界の中心部、つまり見ようと思って視線を向けたところが見えにくくなります。わずかな後遺症を残して自然治癒することが多いのですが、治癒しないまま放置したり、再発を繰り返したりすると大幅な視力低下を来し、視力が回復しなくなることも少なくありません。

また、中心性漿液性網脈絡膜症は、治癒しても数十年後に加齢黄斑変性を発症しやすくなると考えられています。加齢黄斑変性は先進国の主要な失明原因ですが、人種によってそのタイプが異なっていることが分かってきました。加齢黄斑変性は、これまでドルーゼン（加齢とともに黄斑部に蓄積していく老廃物）が原因となっていて発症すると考えられてきました。しかし、最近では、ドルーゼンがなくても、脈絡膜が肥厚していることが原因となって、加齢黄斑変性と同様の病態を発症する場合があると考えられています。この脈絡膜から網膜に水分が漏れ出て網膜剥離を生じると中心性漿液性網脈絡膜症になるため、脈絡膜の肥厚は中心性漿液性網脈絡膜症の発症原因にもなります。日本人は高齢になってもドルーゼンがない人が多く、中心性漿液性網脈絡膜症や脈絡膜の肥厚が原因となって発症する特殊なタイプの加齢黄斑変性が多いと考えられています。中心性漿液性網脈絡膜症の発症原因や脈絡膜が厚くなる原因を調べることで、日本人の加齢黄斑変性による失明を予防するためにも重要となります。

京都大学大学院医学研究科では滋賀県長浜市と共同で、「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。このコホート事業は、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ています。本研究では、このコホートのデータを活用して、脈絡膜の厚さや中心性漿液性網脈絡膜症の発症に関わる遺伝子を探索しました。さらに、白人に多いタイプの加齢黄斑変性と日本人に多いタイプの加齢黄斑変性との根本的な違いに関わる遺伝子の発見も目指しました。

2. 研究手法・成果

まず、ながはまコホートの 6110 人の網膜断層検査データとゲノム情報を利用して、ゲノムワイド関連解析を行い、CFH 遺伝子と VIPR2 遺伝子が脈絡膜の厚さを決定する因子であ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および神戸大学、山梨大学、福島医科大学、香川大学の中心性漿液性網脈絡膜症患者データ（701 人）を用いて、CFH 遺伝子と VIPR2 遺伝子が中心性漿液性網脈絡膜症の発症に関わっていることを確認しました。また、ソウル国立大学、蔚山大学と共同で、^{ウルサン}韓国人 2068 人のデータでは VIPR2 遺伝子が中心性漿液性網脈絡膜症の発症に関わっていることを確認しました。CFH と VIPR2 の役割を明らかにしていくことで、中心性漿液性網脈絡膜症の発症予防が可能になると期待されます。

今までに脈絡膜の厚さに影響を与えている遺伝子は 1 つも発見されていません。また、中心性漿液性網脈絡膜症の発症については、CFH、C4B、CDH5、NR3C2 の 4 つの遺伝子とその発症に関係しているかもしれないという報告がありましたが、今回確認したところ、CFH 以外の 3 つの遺伝子は関係がないことが分かりまし

た。さらに CFH については、中心性漿液性網脈絡膜症の発症に関わっているのではないかと考えられていました。CFH は加齢黄斑変性の発症に関わる遺伝子としても有名で、上記のように中心性漿液性網脈絡膜症が加齢黄斑変性の原因になっている可能性が高いと考えられます。しかし、先行研究では、加齢黄斑変性になりやすい型の CFH 遺伝子を持っている人は中心性漿液性網脈絡膜症になりにくく、加齢黄斑変性になりにくい型の CFH 遺伝子を持っている人は中心性漿液性網脈絡膜症になりやすいという矛盾した結果が出ていました。そのため、CFH 遺伝子と加齢黄斑変性と中心性漿液性網脈絡膜症の関係について結果を正しく解釈することができず、治療や失明予防のための研究が進んできませんでした。

今回の研究によって、加齢黄斑変性を白人に多いドルーゼンを原因とした加齢黄斑変性（白人型加齢黄斑変性）と、日本人に多い中心性漿液性網脈絡膜症や脈絡膜の肥厚を原因とした特殊なタイプの加齢黄斑変性（日本人型加齢黄斑変性）の、2つに分けて考えることの重要性が明らかになりました。CFH 遺伝子はこのどちらのタイプの加齢黄斑変性になりやすいかを決めており、白人型加齢黄斑変性になりやすい型の CFH 遺伝子を持っている人は、脈絡膜が薄くなるために、中心性漿液性網脈絡膜症や日本人型加齢黄斑変性にはなりにくく、一方、白人型加齢黄斑変性になりにくい型の CFH 遺伝子を持っている人は、脈絡膜が厚くなるために、中心性漿液性網脈絡膜症や日本人型加齢黄斑変性になりやすいということが分かりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、中心性漿液性網脈絡膜症の発症に CFH 遺伝子と VIPR2 遺伝子に関わっていることを発見できました。今後は、CFH と VIPR2 の役割を明らかにしていくことで、中心性漿液性網脈絡膜症の発症予防や新たな治療方法の開発を目指したいと考えています。

また、CFH の遺伝子型によって、白人型加齢黄斑変性と日本人型加齢黄斑変性の、どちらになりやすいかが決まることも発見できました。今までは、白人型加齢黄斑変性と日本人型加齢黄斑変性とを区別せずに診療や研究が行われ、白人型加齢黄斑変性ばかりに注目が集まっていた。これが加齢黄斑変性に対する診療の進歩をさまたげてきた原因だと考えられます。今後は、眼科医や研究者に対して、この2つの加齢黄斑変性をしっかり区別して、診療や研究を進めていくことが重要であるということを啓蒙していく必要があります。そうすることで、加齢黄斑変性に対する診療を急速に進歩させていくことができるはずです。

また、日本人では加齢黄斑変性の2～4割程度が、白人型加齢黄斑変性ではなく、日本人型加齢黄斑変性ではないかと考えられ始めています。中心性漿液性網脈絡膜症や脈絡膜の肥厚を原因とした特殊なタイプの加齢黄斑変性（日本人型）は白人には非常に少ないため、日本人を含むアジア人が中心となって研究を進めることが期待されます。本研究で解明した CFH 遺伝子の2つの役割を踏まえつつ、CFH 遺伝子と脈絡膜との関係を明らかにしていくことで、中心性漿液性網脈絡膜症や日本人・アジア人に特有な加齢黄斑変性に対する診療を進歩させ、アジア人の失明予防に貢献していきたいと考えています。

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、神戸大学眼科学教室、山梨大学眼科学教室、福島医科大学眼科学講座、東京女子医科大学眼科、香川大学眼科学教室、ソウル国立大学、蔚山大学、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：CFH and VIPR2 as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central

serous chorioretinopathy

著者：Yoshikatsu Hosoda, Munemitsu Yoshikawa, Masahiro Miyake, Yasuharu Tabara, Jeeyun Ahn, Se Joon Woo, Shigeru Honda, Yoichi Sakurada, Chieko Shiragami, Hideo Nakanishi, Akio Oishi, Sotaro Ooto, Akiko Miki, Nagahama Study Group, Tomohiro Iida, Hiroyuki Iijima, Makoto Nakamura, Chiea Chuen Khor, Tien Yin Wong, Kyuyoung Song, Kyu Hyung Park, Ryo Yamada, Fumihiko Matsuda, Akitaka Tsujikawa, Kenji Yamashiro

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

DOI：10.1073/pnas.1802212115