

Title	MMP20 and ARMS2/HTRA1 are Associated with Neovascular Lesion Size in Age-Related Macular Degeneration( Abstract_要旨 )
Author(s)	Akagi, Yumiko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-01-25
URL	<a href="http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19404">http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19404</a>
Right	許諾条件により本文は2016-11-28に公開; Final publication is available at <a href="http://www.aaojournal.org">http://www.aaojournal.org</a>
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	赤木 由美子
論文題目	<i>MMP20</i> and <i>ARMS2/HTRA1</i> are Associated with Neovascular Lesion Size in Age-Related Macular Degeneration <i>(MMP20</i> と <i>ARMS2/HTRA1</i> は滲出型加齢黄斑変性の病変サイズと関連する)		
(論文内容の要旨) 加齢黄斑変性(Age-related Macular Degeneration [AMD])は進行性に重篤な視力低下をきたす疾患であり、先進国での患者数は増大の一途をたどっている。AMDの発症には加齢や喫煙などの環境的要因だけでなく、遺伝的要因が関与するとされ、一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism [SNP]) をマーカーとして全ゲノム領域をスキャンするゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study [GWAS])によって現在に至るまでに19遺伝子が有力な候補として同定されている。一方、AMDの表現型に関する遺伝的要因に関しては、候補遺伝子アプローチによってARMS2/HTRA1遺伝子多型が滲出型AMDの病変サイズに影響することが確認されている。滲出型AMDの病変サイズは患者の生活の質に影響するだけでなく治療効果にも影響するため表現型の中でも重要な因子の一つであるが、今までにGWASによってAMDの病変サイズに関連する未知の遺伝子多型の同定を試みた研究はない。 本研究ではAMDの病変サイズに影響を与える未知の遺伝子をGWASの手法を用いて検索することを目的に、京都大学医学部附属病院を受診した滲出型AMD患者727例をスクリーニングの対象とし、神戸中央市民病院と福島県立医科大学附属病院を受診した滲出型AMD患者419例を再現性の確認の対象とする2段階GWASを行った。治療開始前の病巣最大径 (greatest linear dimension [GLD])をフルオレセイン蛍光眼底造影検査にて決定し、末梢血からDNAを採取した上で、イルミナ社のHumanOmni2.5-8もしくはOmni-EXPRESSチップによるゲノムスキャンを行ってSNPの遺伝子型を決定した。年齢と性別を補正してGLDの量的形質遺伝子座解析を行い、AMDの病変サイズに関連する遺伝子を検索した。京大病院の727例を用いた解析ではMMP20遺伝子領域のrs10895322がゲノムワイドに有意なP値を示し (P=6.95×10 <sup>-8</sup> )、ARMS2/HTRA1遺伝子上のrs2284665・rs3750847・rs10490924の3つのSNPが10 <sup>-6</sup> 未満のP値を示した。残りの419例を用いた解析では、上記4つのSNP全てにおいて再現性が確認され(P<0.014)、メタ解析ではいずれもゲノムワイドレベルに有意なP値 (rs10895322:2.80×10 <sup>-9</sup> , rs2284665:4.41×10 <sup>-9</sup> , rs3750847:2.31×10 <sup>-8</sup> , rs10490924:2.41×10 <sup>-8</sup> )を示した。ARMS2/HTRA1遺伝子多型はAMD発症とも関連することが知られるため、MMP20遺伝子多型のAMD発症との関連の有無を検討するために、本研究の1146人のAMD患者サンプルを疾患群、Nagahama Studyから得た3248人の日本人サンプルの症例を対照群として疾患対照研究を行ったが、rs10895322に関してはAMD発症との関連は認めなかった (P=0.40)。MMP20遺伝子は歯科領域に発現しエナメル質形成不全症と関連するとの報告があるが、眼球での発現に関する報告はない。今回、ヒト網膜と網膜色素上皮/脈絡膜におけるMMP20遺伝子の発現をPCR法により確認した。 本研究は日本人のAMDの病変サイズに対する初めてのGWAS研究であり、AMDの病変サイズにARMS2/HTRA1遺伝子の関連が確認され、新たにMMP20遺伝子の関連が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) AMD発症には遺伝的要因が関与し、GWASの結果19遺伝子がAMD発症に関与する有力な候補として同定され、特にARMS2/HTRA1とCFHの2つの領域の寄与が強いことが確認されている。しかしAMDの表現型に関してのGWASでの検討は多くはなされていない。AMDの病変サイズは患者の生活の質に影響し、さらに抗VEGF治療薬の効果にも影響を与えるため、AMDの表現型の中でも重要性が高い。 申請者は2段階GWASの手法を用いて、滲出型AMDの病変サイズに関して量的形質遺伝子座解析を行った。GWASの結果、MMP20上のrs10895322とARMS2/HTRA1上のrs2284665、rs3750847、rs10490924に関して滲出型AMDの病変サイズとの関連が示唆された。さらにNagahama Studyから得た日本人サンプルの症例を対照群として疾患対照研究を行った結果、rs10895322に関してはAMD発症との関連は認めず、MMP20がAMDの発症ではなく進展に関与する可能性が示唆された。またMMP20のヒト網膜と網膜色素上皮/脈絡膜における発現を確認した。 以上の研究は日本人における滲出型AMDの進展の遺伝的背景の解明に貢献し、その病態の解明に寄与するところが多い。 したがって本研究は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお本学位授与申請者は平成27年12月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
--