



TITLE:

Genome-wide Survival Analysis for Macular Neovascularization Development in Central Serous Chorioretinopathy Revealed Shared Genetic Susceptibility with Polypoidal Choroidal Vasculopathy(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Mori, Yuki

CITATION:

Mori, Yuki. Genome-wide Survival Analysis for Macular Neovascularization Development in Central Serous Chorioretinopathy Revealed Shared Genetic Susceptibility with Polypoidal Choroidal Vasculopathy. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24494>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	森 雄 貴
論文題目	Genome-wide Survival Analysis for Macular Neovascularization Development in Central Serous Chorioretinopathy Revealed Shared Genetic Susceptibility with Polypoidal Choroidal Vasculopathy (ゲノムワイド生存解析により同定された中心性漿液性脈絡網膜症における黄斑新生血管発症とポリープ状脈絡膜血管症との遺伝的背景共有の発見)		
(論文内容の要旨) 中心性漿液性脈絡網膜症（C S C）は黄斑周囲に漿液性網膜剥離を生じる疾患であり、特に壮年男性における主な視力低下原因の一つである。C S Cの多くは3ヶ月程度で自然軽快し、視力予後も良好であるが、一部の症例では慢性化が認められ、社会的失明に至る例も存在する。慢性C S Cの視力予後悪化には黄斑新生血管（M N V）の発症が強く関連し、この病態は「パキコロイド新生血管」と呼ばれる。近年、特にアジア人において、これまで加齢黄斑変性（AMD）と診断されてきた疾患群の多くが実際にはパキコロイド新生血管であった可能性が指摘され、AMDの病態や治療を考える上で注目されている。パキコロイド新生血管の母地となるC S Cの遺伝的背景については複数の報告がなされ、AMDとの相違についても徐々に明らかになってきているが、C S Cからパキコロイド新生血管が発症する遺伝的背景は十分には分かっていない。 このような背景を踏まえて、本研究では、C S C患者におけるM N V発症に対するゲノムワイド生存解析を行い、C S Cに続発するM N V（パキコロイド新生血管）の遺伝的背景を探索した。また、AMDの遺伝的背景との比較も行った。 本研究では2段階のゲノムワイド生存解析を実施した。第一段階では京都大学医学部附属病院眼科を受診しC S Cと診断された610人のうち、初診時にM N Vを認めた者、加齢黄斑変性の所見を認めた者、2013年以降の再診歴の無い者を除いた402人を対象とし、初診日からM N V発症までの期間を目的変数としてゲノムワイド生存解析を行った。解析にはC o x比例ハザードモデルを適用し、初診時年齢、性別、第一主成分で調整した。ゲノムワイド生存解析においてM N V発症とゲノムワイドに示唆的な関連（ $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ）を認めた一塩基多型（S N P）について第二段階で再現性の確認を行った。第二段階では、神戸大学医学部附属病院眼科を受診しC S Cと診断された137人を対象とし、同様の解析を初診時年齢、性別で調整して行った。最後に第一段階・第二段階の結果をメタ解析した。AMDの遺伝的背景との比較では、既報でアジア人のAMDと関連すると報告された遺伝子座について、第一段階の結果を参照した。 メタ解析の結果、ARMS 2遺伝子近傍のS N Pであるr s 3 7 0 9 7 4 6 3 1が、C S C患者におけるM N V発症とゲノムワイド有意な関連を認めた（ハザード比（H R）= 3.63、 $P = 5.76 \times 10^{-9}$ ）。加えて、アジア人においてAMDと関連した遺伝子座のうち、以下の3遺伝子座はC S C患者におけるM N V発症とも有意な関連を認めた；C F Hのr s 8 0 0 2 9 2（ $HR = 0.39$ 、 $P = 2.55 \times 10^{-4}$ ）、C O L 4 A 3のr s 4 2 7 6 0 1 8（ $HR = 0.26$ 、 $P = 1.56 \times 10^{-3}$ ）、B 3 G A L T Lのr s 9 5 6 4 6 9 2（ $HR = 0.56$ 、 $P = 8.30 \times 10^{-3}$ ）。本研究で同定されたこれら4遺伝子座はいずれもAMDとの関連が報告されているが、特にC O L 4 A 3とB 3 G A L T Lは、AMDの中でも、パキコロイド疾患との関連			

が指摘されている特殊病型、ポリープ状脈絡膜血管症により強く関連すると報告されている遺伝子座であった。

(論文審査の結果の要旨)

中心性漿液性脈絡網膜症（C S C）は一般的には視力予後良好な疾患であるが、黄斑新生血管（M N V）が発症すると視力予後不良となる。この病態は「パキコロイド新生血管」と呼ばれ、特にアジア人において、これまで加齢黄斑変性（AMD）と診断されてきた疾患群の多くを占める可能性があり、注目されている。

本研究では、C S C発症からM N V発症までの期間を対象としたゲノムワイド生存解析を施行した。AMDの疾患感受性遺伝子座として知られるARMS 2遺伝子近傍の一塩基多型がゲノムワイド有意な関連を認めた他、アジア人においてAMDと関連した遺伝子座のうち、CFH、COL 4 A 3、B 3 G A L T Lの3遺伝子座も有意な関連を認めた。また、これらの遺伝子座のC S CからのM N V発症に対する効果は、AMD発症に対する効果と同方向であった。

CFHはC S C発症との関連もよく知られているが、その効果はAMD発症とは逆方向である。またその他の遺伝子座とC S C発症の関係は再現性が得られておらず、両疾患の発症の遺伝的背景は異なる。一方、本研究から、C S CからのM N V発症はAMDと遺伝的背景の一部を共有することが示された。特にCOL 4 A 3とB 3 G A L T Lは、AMDの中でも臨床的にパキコロイド疾患との関連が指摘されている特殊病型、ポリープ状脈絡膜血管症により強く関連すると報告されている遺伝子座であり、本研究からもその関連が示唆された。

以上の研究はパキコロイド新生血管と加齢黄斑変性との遺伝的背景の関係性の解明に貢献し、黄斑新生血管を発症する疾患群の病態理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（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、令和4年12月26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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降