

厚生労働科学研究研究費補助金

感覚器障害研究事業

「高齢化に伴う失明疾患関連遺伝子多型と
オーダーメイド医療への活用」に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 真島 行彦

平成17（2005）年 4月

厚生労働科学研究研究費補助金

感覚器障害研究事業

「高齢化に伴う失明疾患関連遺伝子多型と
オーダーメイド医療への活用」に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 真島 行彦

平成17（2005）年 4月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告

- 「高齢化に伴う失明疾患関連遺伝子多型と
オーダーメイド医療への活用」に関する研究 ----- 1-5
真島行彦

II. 分担研究報告 ----- 6-33

1. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 6- 9
真島行彦、大竹雄一郎、布施 昇
2. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 10- 11
- Paraoxonase 1 多型-
真島行彦、大竹雄一郎
3. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 12- 13
- エンドセリン多型-
真島行彦、大竹雄一郎
4. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 14- 15
- HSP70-1 多型-
真島行彦、大竹雄一郎
5. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 16- 17
- β アドレナリン受容体多型-
真島行彦、大竹雄一郎
6. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 18- 21
- 酸化ストレス関連遺伝子多型-
真島行彦、大竹雄一郎
7. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 22- 23
- 緑内障遺伝子 Optineurin と TNF- α 多型の相互関係-
真島行彦、大竹雄一郎
8. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 24- 25
- 緑内障遺伝子 Optineurin と FAS/CD95 多型の相互関係-
真島行彦、大竹雄一郎
9. 日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索 --- 26- 27
- レニン・アンギオテンシン系における ACE と AT2 多型の相互関係-
真島行彦、大竹雄一郎
10. アンギオテンシン II 受容体 1 型拮抗薬の眼圧下降作用と遺伝子多型 -- 28-29
真島行彦
11. 開放隅角緑内障におけるノエリン 2 遺伝子変異 ---30-32
真島行彦、大竹雄一郎
12. 日本人レーベル病患者における受性遺伝子の検索 ---32-33
真島行彦、大竹雄一郎

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 34-35

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 36-

高齢化に伴う失明疾患関連遺伝子多型とオーダーメイド医療への活用

主任研究者 真島 行彦 慶應義塾大学医学部 助教授

研究要旨：緑内障は失明原因の第2位であり、有病率は加齢と共に上がり40歳以上では4%で推定約300万人以上存在するが、実際に眼科で治療されているのは20%にすぎないとされている。高齢化社会を迎える日本において、患者の視野・視機能の維持のために、より早期の診断、予防、および緑内障の根本的治療が期待されている。緑内障患者の約20%は優性遺伝の可能性があるが、緑内障は多遺伝子疾患である。緑内障遺伝子変異解析システムを構築し、918検体を解析し、今年度は緑内障発症・進行危険因子として、8遺伝子10遺伝子多型を同定した。これを元に日本人特有な変異を検出する診断パネルを開発し、平成16年6月からビー・エム・エル社が委託検査を開始する。高血圧治療薬であるアンギオテンシン II 受容体拮抗薬は眼圧下降作用があり、緑内障治療薬としても期待できる。AT2 遺伝子 3123C>A 多型において、男性でAを持つ人はCを持つ人よりも眼圧下降効果が少なかった。

A. 研究目的

本邦における後天性疾患の失明原因の上位として、糖尿病網膜症、緑内障、加齢性黄斑変性がある。緑内障と加齢性黄斑変性は加齢と共に有病率が上がり、推定約500万人存在する。高齢化社会を迎える日本において、失明への予防と新たな治療法が望まれる。特に緑内障では40歳以上では約5%が罹病し、その90%が正常眼圧緑内障とされ、患者の視野・視機能の維持のために、より早期の診断、予防、および緑内障の根本的治療が期待されている。

これらの疾患は多因子（又は多遺伝子）疾患であり、いわゆる生活習慣病と関連してとらえることもできる。我々は、多数の緑内障患者において、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病等の血管病に関連する種々の遺伝子多型（SNP）とのCase-control association studyを行い、統計学的にそれぞれの遺伝子多型の危険度を明らかにする。これら種々の遺伝子多型を安価で簡単に検出できる診断用パネルを開発し、その後の臨床応用に発展させる。緑内障関連遺伝子や感受性遺伝子多型の情報は、個々の患者における疾患発症の相対危険度と関連するため、これらの遺伝情報は疾患を予防する上でエビデンスとなり、発症の予測、生活指導により発症の遅延または進行を遅くすることが可能と考える。従って、危険因子を除去することにより、その分緑内障治療薬の投与を軽減することが可能となれば医療費を押さえることができ

る。また、緑内障点眼および内服治療において、遺伝子多型情報と治療効果や副作用発現頻度との関連を明らかにできれば、緑内障治療上、薬物治療を選択する上で、臨床的に有益な情報となる。緑内障診療において、将来のオーダーメイド医療に向けた日本人の遺伝子多型とその表現型とを関連付けるデータベースの構築は急務であり、東京医療センター（感覚器センター）と共同で構築する。

B. 研究方法

1) 緑内障患者における緑内障遺伝子OPTN変異およびMYOC変異の検索

緑内障患者における変異の有無をスクリーニングするdenaturing high performance liquid chromatographyを利用したWAVE®核酸フラグメント解析システム（TRANSGENOMIC社）を昨年構築したので、多数例の検体を処理する。日本人特有の遺伝子変異を明らかに、データベース化する。

2) 緑内障遺伝子変異診断パネルの作成

日本人特有の遺伝子変異情報が蓄積されれば、それらを一気に検出できるDNAチップまたは変異アッセイ法の開発が将来必要となる。我々は、その手段として、Third Wave Technologies社（日本ではビーエムエル社）のInvader法に注目した。

3) 緑内障発症・進行に関する緑内障感受性遺伝子の探索

生活習慣病に関連した種々の遺伝子多型に関して、平成15年度に引き続き緑内障患者においてCase-control studyを多数症例で行う。80SNPsを解析する。対象は、正常対照300例、NTG340例、POAG278例の合計918例である。検索した緑内障感受性遺伝子多型は、①レニン・アンジオテンシン系、②酸化ストレス関連、③アポトーシス関連、④動脈硬化関連、⑤サイトカイン関連、⑥加齢関連、⑦細胞外マトリックス関連、⑧線溶系、⑨血管作動性関連、⑩ミトコンドリア、⑪接着分子関連、⑫受容体関連等である。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNAを抽出した。

4) アンジオテンシンII受容体拮抗薬による新たな眼圧下降効果作用の応用

ある種の血圧降下剤は眼圧も低下させる機能を持つ。これらの薬物を眼科領域に応用するためのデータを集め、下降効果と関連する遺伝子多型を明らかにする。

5) 新規緑内障感受性遺伝子の同定

ある染色体において、SNPsを用いたCase-control association studyにより感受性領域を、企業に委託し、解析した。

C. 研究結果

1) 緑内障患者における緑内障遺伝子OPTN変異およびMYOC変異の検索

平成14年度に構築した、WAVE®核酸フラグメント解析システムを用いることにより、迅速にかつ大量に検体をスクリーニングした。MYOC変異は開放隅角緑内障患者298名中6名(2%)に検出された。また、5家系全例家族性の緑内障であった。OPTN変異は開放隅角緑内障および正常眼圧緑内障患者合計433名中1名(0.25%)に変異が検出された。OPTNは日本人においては非常に希な緑内障遺伝子であった。また、アメリカ人緑内障患者で報告された2つの変異は日本人では多型であった。

2) 緑内障遺伝子変異診断パネルの作成

安価で簡単に行える既知の緑内障遺伝子変

異を検出するためにインベーター法による診断パネルのプロトタイプアッセイ法をビー・エム・エル社と共同開発した。64度で2時間から4時間反応させ、蛍光強度を計測することで変異の存在が確認される。MYOCおよびOPTN変異を検出するシステムを構築した。

3) 緑内障発症・進行に関する緑内障感受性遺伝子の探索

①レニン・アンジオテンシン系ではAT1、AT2、レニンに有意差があった。②酸化ストレス関連ではGSTT1多型に有意差があった。③アポトーシス関連ではCD95に有意差があった。④動脈硬化関連ではPON1に有意差があった。⑤サイトカイン関連では有意差のある多型は無かった。⑥加齢関連では有意差のある多型は無かった。⑦細胞外マトリックス関連では有意差のある多型は無かった。⑧線溶系では有意差のある多型は無かった。⑨血管作動性関連では、eNOS、エンドセリンに有意差があった。⑩接着分子関連では有意差のある多型は無かった。⑪OPTN遺伝子において開放隅角緑内障患者および正常眼圧緑内障患者の両者と有意に関連する新たな多型を検出した。

4) アンジオテンシンII受容体拮抗薬による新たな眼圧下降効果作用の応用

カンデサルタン(12mg)を用いて、プラセボと比較した結果、明らかに眼圧下降作用が確認された。特に眼圧が高い場合に有効であった。AT2遺伝子3123C>A多型において、男性でAを持つ人はCを持つ人よりも眼圧下降効果が少なかった。

5) 新規緑内障感受性遺伝子の同定

2番染色体において、SNP検索により統計学的にP値が0.01以下の領域が同定された。

D. 考察

1) 緑内障患者における緑内障遺伝子OPTN変異およびMYOC変異の検索

OPTN変異は日本人における頻度は0.25%で非常に希な緑内障遺伝子である。この結果は欧米の報告と一致する。また、変異の多くはエキソン4、5に集中しているため、この2つの領域のスクリーニングを行えば、検出としては効

率的と思われる。MYOC変異の頻度は2%で、欧米より低かった。この結果は、日本人においては正常眼圧緑内障が多いことに関連する。

2) 緑内障遺伝子変異診断パネルの作成

将来の緑内障感受性遺伝子多型診断パネルのプロトタイプとして、緑内障遺伝子ミオシリン変異を検出する診断パネルを平成16年6月からビー・エム・エル社が委託検査を開始する。

3) 緑内障発症・進行に関する緑内障感受性遺伝子の探索

緑内障の発症、進行に関連する感受性遺伝子多型は未だに明らかでないので、今後も種々の候補遺伝子を解析する必要がある。しかし、効率が悪いので、この点を踏まえ、来年度は網羅的なゲノムスキャンによる緑内障関連遺伝子検索を全染色体を対象に検索する方法を行う。

4) アンギオテンシンII受容体拮抗薬による新たな眼圧下降効果作用の応用

AT2遺伝子3123C>A多型において、男性でAを持つ人はCを持つ人よりも眼圧下降効果が少なかった。今後、新たな緑内障治療薬として期待できると同時に、今回明らかにしたSNPに関しては多数症例で検討を要する。

5) 新規緑内障感受性遺伝子の同定

今後は2次スクリーニングを行う。

E. 結論

今年度は、開放隅角緑内障患者、正常眼圧緑内障患者および正常人を合わせ合計918名を対象に緑内障遺伝子変異および緑内障感受性遺伝子多型のスクリーニングを開始し、それぞれ結果が得られ、幾つかの疾患感受性遺伝子多型を明らかにできた。今後も更に感受性遺伝子多型の検索を行い、日本人独自のデータベースや遺伝子多型診断パネルを作成する次年度の研究発展のための下地がほぼ完成した。また、新たな緑内障遺伝子の可能性のあるノエリン2や、2番染色体に存在する遺伝子の存在を

明らかにしたことは意義がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

真島行彦:緑内障遺伝子 緑内障セミナー あたらしい眼科 21(11):1493-1494, 2004.

真島行彦:代替医療品による緑内障治療 アンギオテンシンII受容体拮抗薬. *Frontiers in Glaucoma* 5(4):52-53, 2004.

真島行彦:個別化医療の時代にむけての遺伝子診断. 宿題報告 眼科検査診断法 日本眼科学会雑誌 108(12):863-886, 2004.

相馬久実子、大竹雄一郎、石川果林、木村至、谷野富彦、真島行彦、小口芳久. 広義の開放隅角緑内障の受診機転および家族歴. あたらしい眼科 2005 印刷中

Obazawa M, Mashima Y, Sanuki N, Noda S, Kudoh J, Shimizu N, Oguchi Y, Tanaka Y, Iwata T. Analysis of porcine optineurin and myocilin expression in trabecular meshwork cells and astrocytes from optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(8):2652-2659, 2004.

Ishikawa K, Funayama T, Ohtake Y, Tanino T, Kurosaka D, Suzuki K, Ideta H, Fujimaki T, Tanihara H, Asaoka R, Naoi N, Yasuda N, Iwata T, Mashima Y. Novel MYOC gene mutation, Phe369Leu, in Japanese patients with primary open-angle glaucoma detected by denaturing high-performance liquid chromatography. *J Glaucoma* 2004 Dec;13(6):466-471.

Funayama T, Ishikawa K, Ohtake Y, Tanino T, Kurosaka D, Kimura I, Suzuki K, Ideta H, Nakemoto K, Yasuda N, Fujimaki T, Murakami A, Asaoka R, Hotta Y, Tanihara H, Kanemoto T, Mishima H, Fukuchi T, Abe H, Iwata T, Shimada N, Jun Kudoh, Shimizu N, Mashima Y. Variants in Optineurin Gene and their Association with Tumor Necrosis Factor- α

Polymorphisms in Japanese Patients with Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004 Dec;45(12):4359-4367.

Ishikawa K, Funayama T, Ohde H, Ocushi Y, Mashima Y. Polymorphic Variants of genes associated with apoptosis and oxidative stress in Leber's hereditary optic neuropathy. Jpn J Ophthalmol 2005 in press

Kouhei Hashizume, Tomoyo Fumayama, Yuichiro Ohtake, Itaru Kimura, Kazuhide Yoshida, Karin Ishikawa, Koichi Miyaki, Yukihiro Mashima; for The Glaucoma Gene Research Group. Genetic Polymorphisms in Angiotensin II Receptor Gene and Their Association with Open-angle Glaucoma in Japanese Population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 in press

2. 学会発表

真島行彦：宿題報告「眼科検査診断法」 - 個別化医療の時代にむけての遺伝子診断- 第108回日本眼科学会総会 平成16年4月17日（東京）

石川果林、船山智代、大出尚郎、小口芳久、真島行彦：レーベル遺伝性視神経症（レーベル病）における臨床型と遺伝子多型の検討 第108回日本眼科学会総会 2004年4月

船山智代、真島行彦、石川果林、大竹雄一郎、谷野富彦、木村至、黒坂大次郎、小口芳久、緑内障遺伝子解析研究会：日本人緑内障患者におけるOptineurin (OPTN)、Myociline (MYOC) 遺伝子解析 第108回日本眼科学会総会 2004年4月

稲垣陽子、船山智代、石川果林、大竹雄一郎、木村至、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会：Paraoxonase の遺伝子多型と緑内障との関連について。 第15回日本緑内障学会 2004年9月

石川果林、船山智代、稲垣陽子、木村 至、大竹雄一郎、黒坂大次郎、真島行彦：緑内障とエンドセリン-1 およびエンドセリン受容体遺伝子多型。 第15回日本緑内障学会 2004年9月

田邊佐智子、木村 至、谷野富彦、大竹雄一郎、石川果林、宮島有穂、真島行彦：正常人におけるカンデサルタンシレキセチル内服による眼圧下降効果。 第15回日本緑内障学会 2004年9月

石川果林、船山智代、吉田和秀、木村至、大竹雄一郎、谷野富彦、黒坂大次郎、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会：緑内障とアポトーシスおよび酸化ストレスに関する遺伝子多型の検討。第109回日本眼科学会総会 平成17年3月25日（東京）

船山智代、石川果林、吉田和秀、木村至、大竹雄一郎、谷野富彦、黒坂大次郎、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会：緑内障患者におけるFas(APO-1/CD95)プロモーター多型とOptineurin (OPTN)との関連。 第109回日本眼科学会総会 平成17年3月25日（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 申請中
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者

船山 智代	慶應義塾大学医学部
橋爪 公平	慶應義塾大学医学部
石川 果林	慶應義塾大学医学部
相馬 久美子	慶應義塾大学医学部
稲垣 陽子	慶應義塾大学医学部
鈴木浩太郎	慶應義塾大学医学部

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索

主任研究者 真島 行彦 慶應義塾大学医学部 助教授
 分担研究者 大竹雄一郎 慶應義塾大学医学部 講師
 布施 昇男 東北大学院大学 講師
 工藤 純 慶應義塾大学医学部 助教授
 研究協力者 橋爪 公平 慶應義塾大学医学部
 石川 果林 慶應義塾大学医学部
 稲垣 陽子 慶應義塾大学医学部

研究要旨：緑内障感受性遺伝子多型と原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障との関連を、Case-control study により検討した。対象は、正常対照 300 例、NTG340 例、POAG278 例の合計 918 例である。92 遺伝子多型を検討した。10 多型が緑内障と有意に危険因子として関連していた。

A. 研究目的

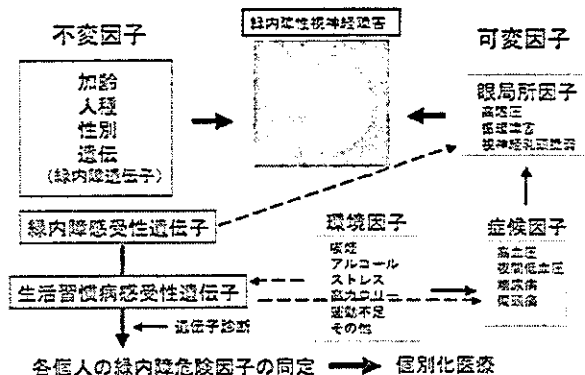
緑内障は多因子（多遺伝子）疾患であり、その発症には加齢、環境因子、遺伝的素因等いろいろな因子が関与している。現在、緑内障発症の危険因子として、高眼圧、加齢、人種、近視、糖尿病、心血管障害等生活習慣病や、酸化ストレス、アポトーシス、サイトカイン等が考えられている。緑内障感受性遺伝子多型に関して、既知の遺伝子多型を用いて Case-control association study により明らかにする。

関連、⑤サイトカイン関連、⑥加齢関連、⑦細胞外マトリックス関連、⑧線溶系、⑨接着分子関連、⑩レニン・アンジオテンシン系である。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNA を抽出した。

方法は PCR-RFLP 法およびインベーター法を用いた。統計解析はカイ二乗検定を行った。

緑内障発症の危険因子



施設別検体数

施設名	NTG	POAG	CONTROL	総合計	割合(%)
慶應義塾大学	137	70	213	420	45.8
東北大学	64	67	60	191	20.8
東京警察病院	50	49	0	99	10.8
出田眼科	21	38	27	86	9.4
新潟大学	19	19	0	38	4.1
順天堂大学	22	8	0	30	3.3
浜松医科大学	15	9	0	24	2.6
熊本大学	9	9	0	18	2.0
広島大学	3	9	0	12	1.3
疾患別合計	340	278	300	918	100.0

B. 研究方法

対象は、正常対照300例、NTG340例、POAG278例の合計918例である。検索した緑内障感受性遺伝子多型は、①血管作動性関連系、②酸化ストレス関連、③アポトーシス関連、④動脈硬化

PCR 法による解析リスト (32 SNPs)

	遺伝子	多型
アポトーシス	TP53	Arg72Pro
アポトーシス	CD95	A-870G
酸化ストレス	SOD2	Val16Ala
外来物質代謝酵素	GSTT1	Positive/Null
外来物質代謝酵素	GSTM1	Positive/Null
外来物質代謝酵素	GSTP1	Ile105Val
酸化ストレス	p22phox	His72Tyr
酸化ストレス	NQO1	Pro187Ser
網膜神経節細胞特異的蛋白	AOC2	A-81G
接着分子	SELE	G98T
接着分子	SELE	Ser128Arg
サイトカイン	IL-1β	C-511T
サイトカイン	IL-1β	Phe105Phe(+3953C>T)
細胞外マトリックス	MMP9	C-1582T
受容体(セロトニン)	HTR2A	Ser34Ser(102T>C)
ストレス蛋白	HSP70-1	190G>C
老化	WRN	Cys1387Arg
血管作動物質	NOS3	Glu298Asp
血管作動物質	NOS3	T-788C
血管作動物質(レニン・アンギオテンシン系)	REN	I8-83G>A
血管作動物質(レニン・アンギオテンシン系)	ACE	INS/DEL
血管作動物質(レニン・アンギオテンシン系)	CYM	-1903A>G
受容体(レニン・アンギオテンシン系)	AT1	1166A>C
受容体(レニン・アンギオテンシン系)	AT1	-521C>T
受容体(レニン・アンギオテンシン系)	AT1	-713T>G
受容体(レニン・アンギオテンシン系)	AT2	3123C>A
血管作動物質(レニン・アンギオテンシン系)	CYP11B1	-344C>A
サイトカイン	TNFα	-308G>A
サイトカイン	TNFα	-857G>A
サイトカイン	TNFα	-863G>A
受容体(β1アドレナリン受容体)	ADRB1	Ser49Gly
受容体(β1アドレナリン受容体)	ADRB1	Arg389Gly

インベーター法による解析リスト (59 SNPs)

	遺伝子	多型
動脈硬化予防、高脂血症	APOE	C112R & C158R
動脈硬化予防	APOE	-219G>T
動脈硬化予防	APOE	-419A>T
動脈硬化	MTHFR	677C>T
動脈硬化	MTHFR	1298A>C
酸化ストレス	PON1	Leu54Met
酸化ストレス	PON1	Gln192Arg
酸化ストレス	PON2	C311S
血管作動物質(血小板活性化因子)	PAF-AH	V279F
サイトカイン	LTA Ncol	(T)252A>G
受容体(TNF)	TNFRSF1A	
受容体(TNF)	TNFRSF1B	
血管作動物質(レニン・アンギオテンシン系)	ATG	M235T
血管作動物質(レニン・アンギオテンシン系)	ATG	T174M
血管作動物質	HO-1	-413T>A
血管作動物質(エンドセリン)	EDN1	Lys198Asn (G>T)(Exon 5)
血管作動物質(エンドセリン)	EDN1	+138 A Ins/Del (Exon 1)
血管作動物質(エンドセリン)	EDN1	T4124C(or T8002C)(Intron 4)
血管作動物質(エンドセリン)	EDN1	-1370T>G
受容体(エンドセリン受容体A)	EDNRA	-231A>G (Exon 1)
受容体(エンドセリン受容体A)	EDNRA	H323
受容体(エンドセリン受容体A)	EDNRA	+70C>G
受容体(エンドセリン受容体A)	EDNRA	+1222C>T
受容体(エンドセリン受容体B)	EDNRB	Leu277Leu (G>A) (Exon 4)
血管作動物質	B2R	-58T>C
血管作動物質	B2R	R14C (181C>T) (Exon 2)
細胞外マトリックス	MMP3	5A/6A
細胞外マトリックス	MMP2	-1306C>T
細胞外マトリックス	MMP1	1G/2G

	遺伝子	多型
細胞外マトリックス	TIMP2	-418G>C
細胞外マトリックス	TIMP2	+853G>A
受容体(カンナビノイド)	CNR1	Thr453Thr(1359G>A)
接着分子	SELE	1402C>T
接着分子	SELE	Leu554Phe
サイトカイン	IL-1α	-889C>T
サイトカイン	IL-1β	-31C>T
外来物質代謝酵素	EPHX1	Tyr113His(Exon3)
外来物質代謝酵素	EPHX1	Lys119Lys(G>A)(Exon3)
外来物質代謝酵素	GSTZ1	Lys32Glu
外来物質代謝酵素	GSTZ1	Arg42Gly
アポトーシス	CD95	-1377G>A
アポトーシス	p21/WAF-1	Ser31Arg
ストレス蛋白	HSP70-1	-110A>C
受容体(セロトニン)	HTR2C	Cys23Ser
サイトカイン	TGFβ 1	Leu10Pro
サイトカイン	TGFβ 1	-509C>T
線溶・凝固	PAI-1	4G/5G
線溶・凝固	Fibrinogen	-455G>A
接着分子(インテグリン)	GP1Ia	Leu33Pro
血管作動物質(endoth ECE1BC)		-338C>A
受容体(β2アドレナリ)	ADRB2	Arg16Gly
受容体(β2アドレナリ)	ADRB2	Gln27Glu
受容体(β2アドレナリ)	ADRB2	Thr164Ile
高脂血症(コレステロ-CETP)		Taq1B
高脂血症(リポ蛋白リ/LPL)		S447X
高脂血症(肝性トリグ、HTGL)		-514T>C
高脂血症(酸化LDL受)	CD36	-178A>C
線内障遺伝子?	Oculomedin	Gly30Val, Leu34Pro
外来物質代謝酵素	CYP1A1	T6235C, A4889G

C. 研究結果

①血管作動性関連では、eNOS、エンドセリンに有意差があった。②酸化ストレス関連ではGSTT1に有意差があった。③アポトーシス関連ではCD95に有意差のある多型は無かった。④動脈硬化関連ではPON1に有意差があった。⑤サイトカイン関連では有意差のある多型は無かった。⑥加齢関連では有意差のある多型は無かった。⑦細胞外マトリックス関連では有意差のある多型は無かった。⑧線溶系では有意差のある多型は無かった。⑨接着分子関連ではE-selectinに有意差があった。⑩レニン・アンギオテンシン系ではAT2、レニンに有意差があった。⑪その他、アドレナリン受容体、HSP70-1に有意差があった。

D. 考察

今回の検討では、85 遺伝子 92 遺伝子多型を検討し、9 遺伝子 10 多型が線内障と有意に危険因子として関連していた。種々の線内障発症の危険因子を遺伝子多型で明らかにすること

で、各個人における危険因子を明らかにすることが可能となる。今後は各個人に応じた危険因子を除去することにより、予防法がより効果的に行われる可能性がある。将来行われであろう個別化医療へ向けてのデータの蓄積が重要と思われ、今後も緑内障感受性遺伝子多型の同定を行う必要がある。

今後は、緑内障発症または進行に関するリスク診断を行う感受性遺伝子多型検出パネルの作成を目指している。たとえば、ある人が危険因子を持っているとして、数が多ければそれだけ発症や進行のリスクが高くなることが考えられる。図1は予想図であるが、持っている数によりその危険度は異なるため、将来的には多数症例を検討することにより、リスクの高い範囲を決定できると考えられる。しかしながら、緑内障発症や進行の危険度は危険因子の数だけの問題ではなく、その質（または種類）にも寄るので、危険因子の質にもリスク度の順番を決定して行くことが重要と考える。

図2は第107回日本眼科学会総会の特別講演で塚原重雄名誉教授が述べられている「21世紀の緑内障診療の現状と未来」を参考にゲノム医療における緑内障による失明予防戦略を作成したものである。

一次予防として、緑内障の発症に関連する危険因子が同定できれば、その因子を除去することにより発症を抑えるか、発症を遅くすることが可能となる。最近、スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤）や他のコレステロールを下げる内服薬を長期に使用することにより緑内障発症の危険を下げることで報告された。特に、コレステロールが高い人ではより有効であった。スタチンはコレステロールを低下させるだけでなく、血管保護作用（血管内皮のNO合成酵素の発現増加やAT1受容体作用の抑制）が報告されている。各個人における危険因子を診断することができれば、それに応じた治療が行われる（個別化医療）。二次予防としては、早期発見、早期治療であるが、緑内障の患者はその20%が医療機関を受診しているに過ぎないことから、積極的な啓蒙活動を行うことが重要と思われる。家族歴は高い危険因子なので、家系内に緑内障を発症している人は、緑内障遺伝子診断を行うことで、発症前にその確定診断を受けることができ、早期治療が可能となる。

三次予防としては、緑内障を発症した患者の進行を遅らせることであるが、各個人において、進行の危険因子が分かれば、それに応じた治療

が行われる。たとえば、エンドセリンは緑内障との関連が示唆されているが、エンドセリン関連の感受性遺伝子多型が悪化に関連するとすれば、その危険因子を持った患者はエンドセリンを抑える薬剤の投与が有効である可能性がある。

21世紀のゲノム医療の時代における遺伝子診断の意義は、多因子疾患におけるリスク診断である。緑内障感受性遺伝子多型の検索は、各個人のゲノムの多様性、すなわち緑内障になりやすい体質の差や進行しやすい体質の差を検出することになり、その情報は個別化医療にむけて発症の危険性や予防、予後予測、および将来的には薬剤等の治療法の選択および新しい治療薬の開発につながることで期待される。

E. 結論

今回の結果から8遺伝子8多型が緑内障と有意に危険因子として関連していた。今後は更に症例を増やし、大規模スタディを行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

真島行彦：宿題報告「眼科検査診断法」 - 個別化医療の時代にむけての遺伝子診断 - 第108回日本眼科学会総会 平成16年4月17日（東京）

真島行彦：個別化医療の時代にむけての遺伝子診断. 日本眼科学会総会 宿題報告「眼科検査診断法」 日本眼科学会雑誌 108:863-886, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 申請中
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

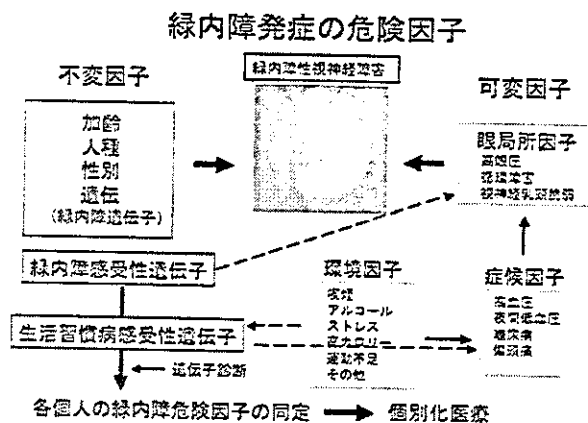
日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索
—Paraoxonase 1 の多型—

主任研究者 真島 行彦 慶應義塾大学医学部 助教授
分担研究者 大竹雄一郎 慶應義塾大学医学部 講師
研究協力者 稲垣陽子 慶應義塾大学医学部

研究要旨：Paraoxonase 1 (PON1)およびPON2 の多型と緑内障との関連を、Case-control study により検討した。対象は、正常対照 284 例、NTG312 例、POAG243 例である。NTG ではPON1 の Leu55Met 多型で、Leu/Leu を持つ患者の頻度が有意に高かった(p=0.010)。Leu/Leu を持つ患者の平均診断時年齢は、それ以外の遺伝子型の患者に比べ有意に低かった。Gln192Arg 多型で、Gln / Gln を持つ患者の初診時平均眼圧は、それ以外の遺伝子型の患者に比べ有意に低かった。PON1 遺伝子多型により臨床型が影響された。

A. 研究目的

緑内障は多因子（多遺伝子）疾患であり、その発症には加齢、環境因子、遺伝的素因等いろいろな因子が関与している。現在、緑内障発症の危険因子として、高眼圧、加齢、人種、近視、糖尿病、心血管障害が考えられている。



緑内障発症の危険因子としては、眼圧が主体であるが、その他に循環障害が多く報告されている。しかしその原因として動脈硬化に関しては報告が少ない。Paraoxonase 1 (PON1)は、リポ蛋白質の酸化を保護する high-density lipoprotein (HDL) 関連酵素で、抗動脈硬化作用を有するとされている。PON1 多型の Leu55Met と Gln192Arg、PON2 多型の Cys311Ser は、冠動脈疾患や脳梗塞との関連が報告されている。今回我々は、3 つの多型と緑内障発症との関連 (Case-control study) や臨床型との関連につ

いて検討した。

B. 研究方法

開放隅角緑内障 (POAG) 患者 243 名、正常眼圧緑内障 (NTG) 患者 312 名、正常人 284 名である。PON1 の Leu55Met 多型と Gln192Arg 多型、PON2 の Cys311Ser 多型の遺伝子型をインベーター法にて同定し、case-control 関連解析を行った。また遺伝子多型が臨床型（診断時年齢、視野）に影響を及ぼすかどうかを検討した。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNA を抽出した。

検体提供施設

施設名	NTG	POAG	CONTROL	総合計	割合 (%)
慶應義塾大学	137	70	213	420	45.8
東北大学	64	67	60	191	20.8
東京医療学院	50	49	0	99	10.8
出田眼科	21	38	27	86	9.4
新潟大学	19	19	0	38	4.1
順天堂大学	22	8	0	30	3.3
浜松医科大学	15	9	0	24	2.6
熊本大学	9	9	0	18	2.0
広島大学	3	9	0	12	1.3
疾患別合計	340	278	300	918	100.0

Nobuo Fuse, Tomoyo Fumayama, Yuichiro Ohtake, Noriko Yasuda, Takuro Fujimaki, Akira Murakami, Ryo Asaoka, Takeo Fukuchi,; for The Glaucoma Gene Research Group. Paraoxonase 1 gene polymorphisms influence clinical features of open-angle glaucoma, Submitting.

C. 研究結果

NTG では PON1 の Leu55Met 多型のうち、Leu/Leu を持つ患者の頻度が有意に高く ($p=0.010$)、また Leu/Leu を持つ患者の平均診断時年齢 (55.6 歳) は、それ以外の遺伝子型の患者 (63.7 歳) に比べが有意に低かった ($p=0.001$)。Gln192Arg 多型において、Gln/Gln を持つ患者の初診時平均眼圧 (18.7 mmHg) は、それ以外の遺伝子型の患者 (21.5 mmHg) に比べが有意に低かった ($p=0.02$)。

D. 考察

酸化 low-density lipoprotein (LDL) は血管内皮に障害を来すことが知られている。一方、high-density lipoprotein (HDL) は LDL の酸化を防ぎ、抗酸化作用を有している。HDL 関連の酵素として、Paraoxonase がある。今回、PON1 および PON2 多型と緑内障発症を case-control association 法により検討したが、有意差はなかった。

一方、これらの遺伝子多型と臨床型を検討した結果、Leu55Met 多型は正常眼圧緑内障患者において発症年齢と関連し、Gln192Arg 多型は眼圧に関連していた。55Leu 多型は 55NMet 多型に比べ抗酸化作用が弱いことが *in vitro* で報告されている。従って、より発症し易いことが考えられる。

192Arg 多型は 192 Gln 多型に比べ、抗酸化作用が弱いことが *in vitro* で報告されている。線維柱帯細胞において LDL 受容体の発現が強いが、192 Gln 多型では酸化ストレスを受け易く、線維柱帯細胞が障害されやすいことが考えられる。

E. 結論

PON1 遺伝子多型により臨床型が影響された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

稲垣陽子、船山智代、石川果林、大竹雄一郎、木村 至、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会: Paraoxonase の遺伝子多型と緑内障との関連について。第 15 回日本緑内障学会 9 月 2004 年

Yoko Inagaki, Yukihiro Mashima, Karin Ishikawa,

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

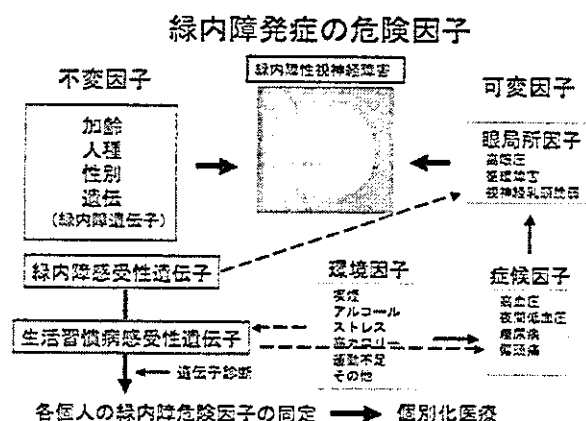
日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索
—エンドセリン多型—

主任研究者 真島 行彦 慶應義塾大学医学部 助教授
分担研究者 大竹雄一郎 慶應義塾大学医学部 講師
研究協力者 石川泉林 慶應義塾大学医学部

研究要旨：4つのエンドセリン多型および5つのその受容体の多型と緑内障との関連を、Case-control studyにより検討した。対象は、正常対照 224 例、NTG250 例、POAG176 例である。PONI 遺伝子多型により臨床型が影響された。EDNI (K198N、+138ins/del)、EDNRA (C+1227T) の遺伝子多型において正常対照と緑内障患者の間で有意差があった。EDNRA において NTG 患者で多型により有意差がみられた。

A. 研究目的

緑内障は多因子（多遺伝子）疾患であり、その発症には加齢、環境因子、遺伝的素因等いろいろな因子が関与している。現在、緑内障発症の危険因子として、高眼圧、加齢、人種、近視、糖尿病、心血管障害が考えられている。



エンドセリン (EDNI) は4つの多型 (T-1370G, +138/ex1 del/ins, G8002A, K198N)、エンドセリン受容体 A (EDNRA) は4つの多型 (G-231A, H323H, C+70G, C+1222T)、エンドセリン受容体 B (EDNRB) は1つの多型 (L277L) を解析した。遺伝子型はインベーター法にて同定し、case-control 関連解析を行った。また遺伝子多型が臨床型（診断時年齢、視野）に影響を及ぼすかどうかを検討した。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNA を抽出した。

検体提供施設

施設名	NTG	POAG	CONTROL	総合計	割合 (%)
慶應義塾大学	137	70	213	420	45.8
東北大学	64	67	60	191	20.8
東京警察病院	50	49	0	99	10.8
出田眼科	21	38	27	86	9.4
新潟大学	19	19	0	38	4.1
順天堂大学	22	8	0	30	3.3
浜松医科大学	15	9	0	24	2.6
熊本大学	9	9	0	18	2.0
広島大学	3	9	0	12	1.3
疾患別合計	340	278	300	918	100.0

緑内障発症の危険因子としては、眼圧が主体であるが、その他に循環障害が多く報告されている。エンドセリンは強力な血管収縮作用を持ち、緑内障との関連が多く報告されている。

今回我々は、エンドセリン多型、エンドセリン受容体 A 多型、およびエンドセリン受容体 B 多型と緑内障発症との関連 (Case-control study) や臨床型との関連について検討した。

B. 研究方法

開放隅角緑内障 (POAG) 患者 176 名、正常眼圧緑内障 (NTG) 患者 250 名、正常人 224 名である。

C. 研究結果

EDNI (K198N、+138ins/del、T4124C)、EDNRA

(C+1227T) の遺伝子多型において正常対照と緑内障患者の間で有意差があった。EDNI の K198N と T4124C は連鎖しており、これらの遺伝子多型は正常対照と特に NTG の間において頻度分布の差が有意であった。

臨床型では表に示すが、EDNRA において NTG 患者で多型により有意差がみられた。

D. 考察

エンドセリン-1 (ET-1) は主に血管内皮細胞で産生され、ET-A 受容体または ET-B 受容体を介して強力な血管収縮作用を有しており、近年、正常眼圧緑内障の病態への関与が示唆されている。今回我々は、ET-1 (EDNI) および ET-A 受容体 (EDNRA)、ET-B 受容体 (EDNRB) の遺伝子多型と緑内障の関連を解析した。

その結果、NTG とこれらの多型との間に関連がみられ、エンドセリンが病態に関与する可能性がある。

E. 結論

EDNI および EDNRA の遺伝子多型と緑内障に関連がある可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

石川果林、船山智代、稲垣陽子、木村 至、大竹雄一郎、黒坂大次郎、真島行彦：緑内障とエンドセリン-1 およびエンドセリン受容体遺伝子多型。第 15 回日本緑内障学会 9月 2004 年

		del del	del ins + ins ins		del	ins	
EDNI/+138/ex1 del/ins	Control (n=224)	146 (65.2)	78 (34.8)		364 (81.3)	84 (18.8)	
	OAG (n=426)	316 (74.2)	110 (25.8)	0.016*	734 (86.2)	118 (13.8)	0.020*
	POAG (n=176)	131 (74.4)	45 (25.6)	0.047*	303 (86.1)	49 (13.9)	0.069
	NTG (n=250)	185 (74.0)	65 (26.0)	0.037*	431 (86.2)	69 (13.8)	0.039*

		KK	KN+NN		K	N	
EDNI/K198N	Control (n=224)	98 (43.8)	126 (56.3)		295 (65.8)	153 (34.2)	
	OAG (n=425)	226 (53.2)	199 (46.8)	0.022*	609 (71.6)	241 (28.4)	0.031*
	POAG (n=175)	86 (49.1)	89 (50.9)	0.284	245 (70.0)	105 (30.0)	0.213
	NTG (n=250)	140 (56.0)	110 (44.0)	0.008*	364 (72.8)	136 (27.2)	0.020*

		CC	CT+TT		C	T	
EDNRA/C+1222T	Control (n=224)	137 (61.2)	87 (38.8)		347 (77.5)	101 (22.5)	
	OAG (n=426)	224 (52.6)	202 (47.4)	0.036*	620 (72.8)	232 (27.2)	0.066
	POAG (n=176)	92 (52.3)	84 (47.4)	0.074	254 (72.2)	98 (27.8)	0.085
	NTG (n=250)	132 (52.8)	118 (47.2)	0.067	366 (73.2)	134 (26.8)	0.130

表. Characteristics of glaucoma patients according to genotype

Polymorphism	Type of glaucoma	Characteristic	Genotype		p value
			GG+GA	AA	
EDNRA/G-231A	NTG	Age at diagnosis (years)	56.9±13.1 (n=192)	53.6±13.5 (n=55)	0.102
		Untreated maximum IOP (mm Hg)	17.1±2.3 (n=188)	16.4±2.2 (n=52)	0.052
		Visual field score at diagnosis	2.7±0.6 (n=194)	3.0±0.8 (n=55)	0.043*
EDNRA/H323H	NTG	Age at diagnosis (years)	55.7±13.5 (n=131)	56.6±12.9 (n=117)	0.508
		Untreated maximum IOP (mm Hg)	17.2±2.2 (n=129)	16.6±2.3 (n=112)	0.040*
		Visual field score at diagnosis	2.8±0.7 (n=133)	2.7±0.7 (n=117)	0.307
EDNRA/C+70G	NTG	Age at diagnosis (years)	55.7±13.3 (n=194)	57.8±12.7 (n=54)	0.373
		Untreated maximum IOP (mm Hg)	17.0±2.2 (n=188)	16.5±2.3 (n=53)	0.141
		Visual field score at diagnosis	2.7±0.7 (n=195)	3.0±0.7 (n=55)	0.014*

Data are means ± SD.

* P < 0.05 (Mann-Whitney U test).

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索
—HSP70-1 多型—

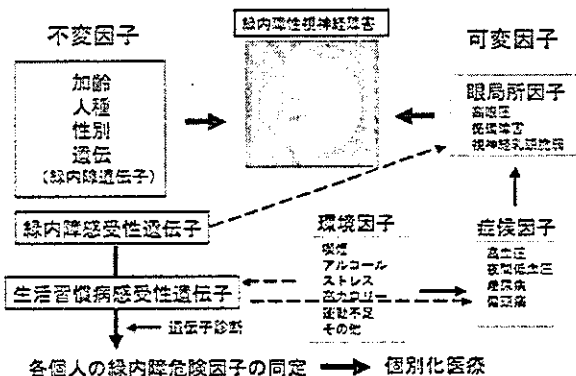
主任研究者 真島 行彦 慶應義塾大学医学部 助教授
分担研究者 大竹雄一郎 慶應義塾大学医学部 講師
研究協力者 石川果林 慶應義塾大学医学部

研究要旨：自己免疫に関連する HSP70-1 多型と緑内障との関連を、Case-control study により検討した。対象は、正常対照 241 例、NTG290 例、POAG211 例である。HSP70-1 は -110A>C 多型、190G>C 多型と解析したが、-110A>C 多型において正常対照と NTG の間に頻度分布の差が有意であった。ストレス蛋白である HSP70-1 は正常眼圧緑内障との関連が示唆された。

A. 研究目的

緑内障は多因子（多遺伝子）疾患であり、その発症には加齢、環境因子、遺伝的素因等いろいろな因子が関与している。現在、緑内障発症の危険因子として、高眼圧、加齢、人種、近視、糖尿病、心血管障害が考えられている。

緑内障発症の危険因子



緑内障発症の危険因子としては、眼圧が主体であるが、その他に循環障害等が多く報告されている。正常眼圧緑内障に自己免疫不全が関与するという報告もされている。

今回我々は、HSP70-1 多型と緑内障発症との関連 (Case-control study) について検討した。

B. 研究方法

開放隅角緑内障 (POAG) 患者 211 名、正常眼圧緑内障 (NTG) 患者 290 名、正常人 241 名である。

HSP70-1 は -110A>C 多型、190G>C 多型と解析した。遺伝子型はインバーダー法にて同定し、

case-control 関連解析を行った。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNA を抽出した。

検体提供施設

施設名	NTG	POAG	CONTROL	総合計	割合 (%)
慶應義塾大学	137	70	213	420	45.8
東北大学	64	67	60	191	20.8
東京聖隷病院	50	49	0	99	10.8
出田眼科	21	38	27	86	9.4
新潟大学	19	19	0	38	4.1
順天堂大学	22	8	0	30	3.3
浜松医科大学	15	9	0	24	2.6
熊本大学	9	9	0	18	2.0
広島大学	3	9	0	12	1.3
疾患別合計	340	278	300	918	100.0

C. 研究結果

190G>C 多型においては、正常対照と緑内障患者の間で有意差がなかった。一方、-110A>C 多型は正常対照と特に NTG の間において頻度分布の差が有意であった。

D. 考察

最近、自己免疫疾患と正常眼圧緑内障との関連が報告されているが、HSP と緑内障との関連も示唆されている。また、HSP70 とパーキンソン

ン病との関連も報告され、中枢神経に關与する。HSP はストレス蛋白であり、内因性神經保護機構の障害によりアポトーシスを誘導する。緑内障の眼圧非依存性の患者では多岐にわたるストレスに対する細胞感受性の低下が推測される。

また、-110A 多型は-110C 多型よりも HSP70-1 の活性が高いことが報告されていることから、機能と関連する多型である。従って、genotype の頻度に有意差があったことから、-110A>C 多型と緑内障との関連が考えられる。

E. 結論

ストレス蛋白である HSP70-1 は正常眼圧緑内障との関連が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

石川果林、船山智代、吉田和秀、木村至、大竹雄一郎、谷野富彦、黒坂大次郎、真島行彦、緑内障遺伝子解析研究会：緑内障とアポトーシスおよび酸化ストレスに関する遺伝子多型の検討第 109 回日本眼科学会総会 平成 17 年 3 月 25 日（東京）

	Genotype Frequency				p	Allele frequency				p			
	AA	AC	CC			AA	AC+CC		A		C		
CONTROL	67	130	44		67	174		197	44		264	218	
	241	27.8	53.9	18.3		27.8	72.2		81.7	18.3	54.8	45.2	
NTG	106	130	54	0.069	106	184	0.032	236	54	0.914	342	238	0.169
	290	36.6	44.8	18.6		36.6	63.4		81.4	18.6	59.0	41.0	
POAG	84	94	33	0.026	84	127	0.007	178	33	0.460	262	160	0.026
	211	39.8	44.5	15.6		39.8	60.2		84.4	15.6	62.1	37.9	
GLAUCOMA	190	224	87	0.020	190	311	0.007	414	87	0.765	604	398	0.044
	501	37.9	44.7	17.4		37.9	62.1		82.6	17.4	60.3	39.7	

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

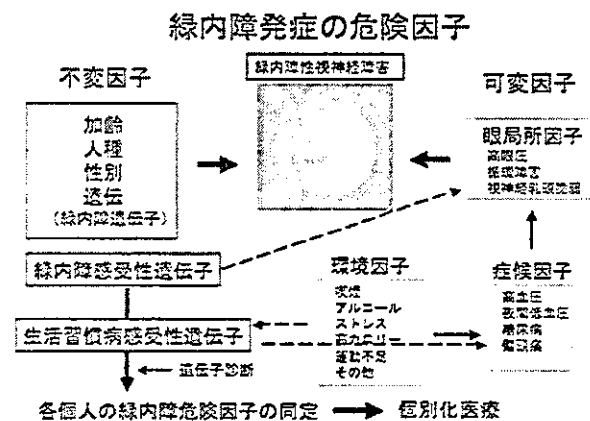
日本人開放隅角緑内障患者における緑内障感受性遺伝子の検索
βアドレナリン受容体多型—

主任研究者 真島 行彦 慶應義塾大学医学部 助教授
分担研究者 大竹雄一郎 慶應義塾大学医学部 講師
研究協力者 稲垣陽子 慶應義塾大学医学部

研究要旨：自己免疫に関連する HSP70-1 多型と緑内障との関連を、Case-control study により検討した。対象は、正常対照 241 例、NTG290 例、POAG211 例である。HSP70-1 は -110A>C 多型、190G>C 多型と解析したが、-110A>C 多型において正常対照と NTG の間に頻度分布の差が有意であった。ストレス蛋白である HSP70-1 は正常眼圧緑内障との関連が示唆された。

A. 研究目的

緑内障は多因子（多遺伝子）疾患であり、その発症には加齢、環境因子、遺伝的素因等いろいろな因子が関与している。現在、緑内障発症の危険因子として、高眼圧、加齢、人種、近視、糖尿病、心血管障害が考えられている。



緑内障発症の危険因子としては、眼圧が主体であるが、β1 アドレナリン受容体 (ADRB1) や β2 アドレナリン受容体 (ADRB2) は線維柱帯や毛様体組織に発現して、前房水の動態に関与する可能性がある。また、この遺伝子多型は高血圧や夜間喘息との関連も報告されている。

今回我々は、房水動態に関連すると考えられるβアドレナリン受容体遺伝子多型と緑内障発症との関連 (Case-control study) や臨床型との関連について検討した。

B. 研究方法

開放隅角緑内障 (POAG) 患者 191 名、正常眼圧緑内障 (NTG) 患者 284 名、正常人 240 名である。

ADRB1 は Ser49Gly 多型と Arg389Gly 多型、ADRB2 は Arg16Gly 多型と Gln27Glu 多型と解析した。遺伝子型はインベーター法にて同定し、case-control 関連解析を行った。臨床型は診断時年齢、未治療時最大眼圧、診断時視野である。logistic regression analysis を行った。

遺伝子解析に関しては倫理委員会の承認を得た。緑内障患者からの血液検体は、本研究の目的、研究対象者に対する人権保護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除を説明し、理解を求めた。その後、患者の同意を得て同意書にサインした後血液を採取し、DNA を抽出した。

検体提供施設

施設名	NTG	POAG	CONTROL	総合計	割合 (%)
慶應義塾大学	137	70	213	420	45.8
東北大学	64	67	60	191	20.8
東京警察病院	50	49	0	99	10.8
出田眼科	21	38	27	86	9.4
新潟大学	19	19	0	38	4.1
順天堂大学	22	8	0	30	3.3
浜松医科大学	15	9	0	24	2.6
熊本大学	9	9	0	18	2.0
広島大学	3	9	0	12	1.3
疾患別合計	340	278	300	918	100.0

C. 研究結果

ADRB1 では Arg389Gly 多型において、NTG 患者で正常人に比べ有意差がみられた (表 1)。

ADRB2はArg16Gly多型とGln27Glu多型において正常人との有意差はみられなかったが、それぞれ臨床型で、多型による有意差がみられた(表2, 3)。

D. 考察

Gly16はArg16に比べ、agonistに対してより強い抑制することが報告されている。一方、Glu27は抑制に対して保護することが報告されている。これらの多型により機能が変化するので、緑内障に何らかの感受性があることが考えられる。

E. 結論

βアドレナリン受容体遺伝子多型と緑内障との関連が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

表1

	Genotype Frequency			<i>p</i>	Genotype Frequency			Allele Frequency		
	CC (%)	CG (%)	GG (%)		CC+CG (%)	GG (%)	<i>p</i>	C (%)	G (%)	<i>p</i>
正常対照 (N=240)	147 61.3	78 32.5	15 6.3		225 93.8	15 6.3		372 77.5	108 22.5	
POAG (N=191)	127 81.9	58 37.4	6 3.3	0.256	185 119.4	6 3.3	0.136	312 81.7	70 18.3	0.132
NTG (N=284)	197 92.1	80 37.4	7 3.3	0.038	277 129.4	7 3.3	0.031	474 83.5	94 16.5	0.015

表2

Phenotype	Clinical characteristics	Genotype		<i>P</i> value*
		RR	RG+GG	
OAG	Age at diagnosis (ys)	57.9 ± 12.7 (n=100)	56.3 ± 12.7 (n=371)	0.085
	IOP at diagnosis (mm Hg)	20.3 ± 5.8 (n=90)	20.8 ± 6.5 (n=335)	0.469
	Visual field score at diagnosis	2.8 ± 0.7 (n=99)	2.9 ± 0.8 (n=375)	0.508
POAG	Age at diagnosis (ys)	62.9 ± 12.7 (n=39)	56.7 ± 11.7 (n=162)	<0.001
	IOP at diagnosis (mm Hg)	26.3 ± 4.9 (n=33)	26.3 ± 6.0 (n=147)	0.973
	Visual field score at diagnosis	3.0 ± 0.9 (n=38)	3.1 ± 0.9 (n=164)	0.898
NTG	Age at diagnosis (ys)	54.7 ± 11.7 (n=61)	56.0 ± 13.5 (n=209)	0.531
	IOP at diagnosis (mm Hg)	16.8 ± 2.5 (n=57)	16.6 ± 2.4 (n=188)	0.581
	Visual field score at diagnosis	2.7 ± 0.5 (n=61)	2.8 ± 0.7 (n=211)	0.266

表3

Phenotype	Clinical characteristics	Genotype		<i>P</i> value*
		QQ	QE+EE	
POAG	Age at diagnosis (ys)	58.4 ± 12.3 (n=162)	56.3 ± 12.2 (n=30)	0.272
	IOP at diagnosis (mm Hg)	26.0 ± 5.1 (n=144)	28.6 ± 9.1 (n=28)	0.038
	Visual field score at diagnosis	3.1 ± 0.9 (n=163)	3.1 ± 0.9 (n=30)	0.837
NTG	Age at diagnosis (ys)	55.6 ± 12.8 (n=250)	58.2 ± 12.6 (n=23)	0.986
	IOP at diagnosis (mm Hg)	16.6 ± 2.5 (n=230)	17.1 ± 2.0 (n=17)	0.447
	Visual field score at diagnosis	2.8 ± 0.7 (n=251)	2.8 ± 0.6 (n=24)	0.692
OAG	Age at diagnosis (ys)	56.7 ± 12.7 (n=412)	57.1 ± 12.3 (n=53)	0.448
	IOP at diagnosis (mm Hg)	20.2 ± 5.9 (n=374)	24.2 ± 9.2 (n=45)	<0.001
	Visual field score at diagnosis	2.9 ± 0.8 (n=414)	2.9 ± 0.8 (n=54)	1.000