

201122090A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

加齢黄斑変性に対する個別化医療実現のための前向き臨床研究にもとづくゲノムワイド関連解析

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 吉村 長久

平成24（2012）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

加齢黄斑変性に対する個別化医療実現 のための前向き臨床研究にもとづくゲ ノムワイド関連解析 吉村長久	----- 1
---	---------

II. 分担研究報告

1. 加齢黄斑変性に対する個別化医療 実現のための前向き臨床研究にも とづくゲノムワイド関連解析 山城健児	----- 5
2. 加齢黄斑変性に対する個別化医療 実現のための前向き臨床研究にも とづくゲノムワイド関連解析 根木昭	----- 8
3. 加齢黄斑変性に対する個別化医療 実現のための前向き臨床研究にも とづくゲノムワイド関連解析 米谷新	----- 10
4. 加齢黄斑変性に対する個別化医療 実現のための前向き臨床研究にも とづくゲノムワイド関連解析 岩田岳	----- 12

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 14
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 18
-----------------	----------

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

加齢黄斑変性に対する個別化医療実現のための前向き臨床研究にもとづく
ゲノムワイド関連解析

研究代表者 吉村 長久 京都大学医学研究科教授

研究要旨

加齢黄斑変性（AMD）は先進国における社会的中途失明の最大の原因となっており、複数ある治療方法から最適の治療方法を選択できずに試行錯誤を繰り返す数ヶ月の間に進行してしまうことが多い。各患者に最適な治療方法を選択し、早期にその治療を開始することができれば、重症化の防止、QOLの向上・自立支援につながるだけでなく、医療経済上の問題の改善にもつながる。

このような個別化医療の実現のために、遺伝子多型が活用できる。本研究では日本人独自の遺伝子多型を用いた個別化医療を実現するために多施設前向き研究を行う。平成23年度には国内の15の施設と共同で抗VEGF治療の前向き研究を開始するとともに、これまでに光線力学療法を行ってきた症例を集めて、光線力学療法の治療効果に相關する遺伝子多型を解明するためのゲノムワイド関連解析を開始した。平成24年度以降には上記前向き研究の結果をもとに抗VEGF治療の効果に相關を認める遺伝子多型をゲノムワイド関連解析によって解明し、AMDの個別化医療に活用できることが判明した遺伝子多型の迅速検出キットを作成して、精度の高い個別化医療を実践していく。

研究分担者

山城健児（京都大学・助教）
根木昭（神戸大学・教授）
米谷新（埼玉医科大学・教授）
岩田岳（東京医療センター・部長）

A. 研究目的

加齢黄斑変性（AMD）は先進国における社会的中途失明の最大の原因となっており、我が国でも近年急速に増加している疾患である。最近になって光線力学療法や硝子体注射薬といった治療方法が開発され、加療可能な疾患となってきたが、これらの治療方法の効果は視力を回復させるには十分ではない。患者ごとに各治療方法の効果が異なることから、これら複数の治療方法から各患者に最適な治療方法を選択することができれば、各患者における重症化の防止、QOLの向上・自立支援につながり、さらに医療費の抑制にもつながると考えられる。

近年、AMDの発症や治療結果に遺伝子（CFH, ARMS2等）の多型が關与することが分かってきたため、この遺伝子多型を用いて個別化医療を実現しようという気運が高まってきた。本研究では遺伝子多型を用いた個別化医療の精度の向上によって適切なAMDの治療を目指し、同時に不必要な治療や通院の抑制を測りたい。

我々のこれまでの研究から、欧米人と日本人とは關与する遺伝子多型の強弱に差があることが分かりつつある。つまり遺伝子多型を用いて個別化医療を実現するためには、

日本人におけるAMDに關与する遺伝子多型の研究が不可欠であると考えられる。

我々は既にARMS2遺伝子のA69S多型の迅速キットを作成し、実際の臨床治療に利用し始めている。また、これまでの我々の研究ではARMS2、CFH、VEGF、PEDFといった遺伝子の多型が様々な治療による予後に影響していることが分かってきた。しかし、他にも治療効果に影響する遺伝子多型は複数存在するはずで、本研究ではこれまでの研究成果を前向き研究を行うことによって確固としたものにしていくと同時に、ゲノムワイド関連解析を行うことによって新たな相關遺伝子多型を明らかにしていく。

本年度は国内約15施設でこれまでに光線力学療法を施行されてきた患者の治療経過を参考に、血液サンプルを用いてゲノムワイド関連解析を行うことによって、光線力学療法の治療結果に相關する遺伝子多型を解明し、また抗VEGF薬による治療結果に相關する遺伝子多型を検出するための前向き研究を開始した。平成24年度には前向き研究の治療結果を参考にゲノムワイド関連解析を行って、抗VEGF薬による治療結果に相關する遺伝子多型を明らかにする。平成25年度には治療方針を決定するために有用な遺伝子多型の迅速検出キットを作成し、個別化医療の精度を確認していく。

B. 研究方法

AMD個別化医療研究会参加施設（京大、神戸大、埼玉医大、東京医療センター）および

協力施設（福島医大、群馬大、山梨大、東大、名市大、阪大、関西医大、島根大、聖隷浜松病院、大塚眼科、宮田眼科）で臨床研究を進めてきた。

これまで主力の治療方法であった光線力学療法および、平成22年春頃から使用が開始されてきた抗VEGF薬による治療後の反応・予後と相関する遺伝子多型をゲノムワイド関連解析の手法を用いて解明している。光線力学療法についてはこれまでに多数例の治療データが各施設に蓄積されているため、まず始めに後ろ向き研究を行うことで、相関遺伝子多型を解明した。抗VEGF薬治療については各施設から患者登録を行い、前向き研究を開始した。その後、各治療方法を行った際の反応・予後を予測するために有用な遺伝子多型を検出する迅速キットを作成し、キットを用いて各患者に最適な治療方法を選択し、実際に個別化医療を行ったうえで、その成果を検証していく予定である。

【後ろ向き研究 - 光線力学療法】

各施設で光線力学療法を施行し、1年以上の経過観察が可能であった患者に対して、本研究の説明を行い、協力が得られた患者から同意のうえで血液サンプルを採取し、連結可能匿名化を行ったあとにAMD個別化医療研究会参加施設（京大、神戸大、埼玉医大、東京医療センター）に血液サンプルを送付し、DNA抽出を行い、抽出されたDNAを京大眼科に送付した。当初、イルミナ社の660Kチップを用いる予定であったが、2.5Mチップが発売されたため、この2.5Mチップを用いてゲノムワイド関連解析を開始した。各施設から得られた治療結果（有効性、視力予後、再発の有無）を参考に、治療結果に影響を与える遺伝子多型を検出していく予定である。

ゲノムワイド関連解析から得られた治療結果に相関する候補遺伝子多型を20程度に絞り、残りの300例程度のサンプルを用いて4施設でTaqman法によって候補遺伝子多型を検出し、その相関の検証も行う。

【前向き研究 - 抗VEGF治療】

すべての施設での倫理委員会の承認を得た。各施設で20-30例程度のエントリーを行い、通常の抗VEGF治療を順次行っている。治療開始前の必須検査は視力検査、眼底検査、造影検査、光干渉断層計検査とし、治療後は毎月視力検査、眼底検査、光干渉断層計検査を行い臨床経過を記録していく。末梢血サンプルは、連結可能匿名化を行ったあとにDNA抽出を行い、ゲノムワイド関連解析の準備を行う。

ゲノムワイド関連解析から得られた治療結果に相関する候補遺伝子多型を20程度に絞り、残りの300例程度のサンプルを用いて4施設でTaqman法によって候補遺伝子多型を検出し、その相関を検証する。

1年以上の経過が追えた患者が300例を超えた時点で、その300例のDNAサンプルと臨床経過（治療の有効性、視力予後、再発の有無）を用いてゲノムワイド関連解析を行う。候補

遺伝子多型を20程度に絞り、さらに300例程度の1年以上の経過が追えたサンプルが集まった時点で、4施設でTaqman法によって候補遺伝子多型を検出し、その相関を検証する。

ここまでの研究から、光線力学療法および抗VEGF治療を行った際の反応・予後を予測できる遺伝子多型が判明しているはずであり、その有用であると考えられる遺伝子多型を検出するための診断キットを作成する。すでにARMS2遺伝子のA69S多型を検出するキットを作成済みで十分な症例数に対して使用経験もあるため、この段階に支障が生じることはないと考えている。

各施設で上記キットを用いて、治療開始前に遺伝子診断を行うことによって、各患者に最適な治療方針を決定して治療を行い、その効果を検証していく。

（倫理面への配慮）

平成23年度中に本研究の協力施設15施設のすべてにおいて、倫理委員会の承認が得られた。

末梢血の採取は通常の臨床静脈採血と同様の方法で行われるので、それに伴う身体的・精神的不利益は小さいと考えられるが、採血時の身体的損傷・反応（まれにみられる迷走神経反射など）に対しては臨床的に適切とみなされる処置を遅滞なく行うことになっている。

遺伝子解析結果自体による倫理的・法的・社会的不利益は匿名化・情報管理の体制により防止する。また遺伝子解析を行うことに伴う心理的不利益に対してはヒト由来試料等採取機関により相談・情報提供の機会を提供する。

C. 研究結果

【後ろ向き研究 - 光線力学療法】

光線力学療法を施行済みの96例からDNAを抽出し、イルミナ社の2.5Mチップを用いた塩基多型の検出が可能であった。現在、治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子を解明するために、ゲノムワイド関連解析を行っている。

【前向き研究 - 抗VEGF治療】

すべての施設での倫理委員会の承認を得た後、web上に作成した症例登録用ページに登録を開始し、256例の登録が得られた。東京医療センター、埼玉医大、神戸大、京大でDNA抽出を行い、京大でゲノムワイド関連解析を行う予定である。

D. 考察

光線力学療法の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の候補がみつきつつあると考えている。抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の探索も、十分な症例数が確保できており、有用な結果が得られると考えられる。

E. 結論

光線力学療法および抗VEGF抗体治療の治

療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子が解明され、加齢黄斑変性の個別化医療が実現できると考えられる。

F. 健康危険情報
健康危険なし

G. 研究発表
1. 論文発表

Assessment of Macular Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography and Angiographic Changes in Central Serous Chorioretinopathy.

Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, Matsumoto A, Yoshimura N.

Ophthalmology. 2012 Apr 20. [Epub ahead of print]

RETINAL STRUCTURAL ALTERATIONS AND MACULAR SENSITIVITY IN IDIOPATHIC MACULAR TELEANGIECTASIA TYPE 1.

Takayama K, Ooto S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Tsujikawa A, Yoshimura N.

Retina. 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]

Factors Associated With the Response of Age-Related Macular Degeneration to Intravitreal Ranibizumab Treatment.

Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N.

Am J Ophthalmol. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]

Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration.

Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Nakata I, Ueda-Arakawa N, Yoshimura N.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Jan 31. [Epub ahead of print]

Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Feb 16; 53(2):794-8.

Association of elastin gene polymorphism to age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.

Yamashiro K, Mori K, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Saito M, Iida T, Yamada R, Mat

suda F, Inoue S, Awata T, Yoneya S, Yoshimura N.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Nov 11; 52(12):8780-4.

Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab.

Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Otani A, Nakayama Y, Yoshimura N.

Am J Ophthalmol. 2012 Jan;153(1):68-80. e1.

VEGF gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab and triple therapy in age-related macular degeneration.

Nakata I, Yamashiro K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Otani A, Yoshimura N.

Jpn J Ophthalmol. 2011 Sep;55(5):435-43.

Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography.

Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jul 1;52(8):4971-8.

Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.

PLoS One. 2011 Apr 19;6(4):e19108.

Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy.

Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Nakata I, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H, Hayashi H, Otani A, Yoshimura N.

Am J Ophthalmol. 2011 Jun;151(6):961-972. e1.

Genetic variants in pigment epithelium-derived factor influence response of polypoidal choroidal vasculopathy to photodynamic therapy.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Ooto S, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuda F, Yoshimura N.

Ophthalmology. 2011 Jul;118(7):1408-15.

2. 学会発表

富田香子、山城健児、辻川明孝、仲田勇夫、
倉重由美子、大谷篤史、大音壮太郎、田村寛、
中山嘉仁、吉村長久 加齢黄斑変性に対する
Ranibizumab硝子体注射の治療効果に影響す
る因子の検討 第115回日本眼科学会総会
2011. 5. 12-15 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

加齢黄斑変性に対する個別化医療実現のための前向き臨床研究にもとづく
ゲノムワイド関連解析

研究分担者 山城 健児 京都大学医学研究科助教

研究要旨

加齢黄斑変性（AMD）は先進国における社会的中途失明の最大の原因となっており、複数ある治療方法から最適の治療方法を選択できずに試行錯誤を繰り返す数ヶ月の間に進行してしまうことが多い。各患者に最適な治療方法を選択し、早期にその治療を開始することができれば、重症化の防止、QOLの向上・自立支援につながるだけでなく、医療経済上の問題の改善にもつながる。

このような個別化医療の実現のために、遺伝子多型が活用できる。本研究では日本人独自の遺伝子多型を用いた個別化医療を実現するために多施設前向き研究を行う。平成23年度には国内の15の施設と共同で抗VEGF治療の前向き研究を開始するとともに、これまでに光線力学療法を行ってきた症例を集めて、光線力学療法の治療効果に相関する遺伝子多型を解明するためのゲノムワイド関連解析を開始した。

A. 研究目的

国内約15施設でこれまでに光線力学療法を施行されてきた患者の治療経過を参考に、血液サンプルを用いてゲノムワイド関連解析を行うことによって、光線力学療法の治療結果に相関する遺伝子多型を解明し、また抗VEGF薬による治療結果に相関する遺伝子多型を検出するための前向き研究を開始した。平成24年度には前向き研究の治療結果を参考にゲノムワイド関連解析を行って、抗VEGF薬による治療結果に相関する遺伝子多型を明らかにする。平成25年度には治療方針を決定するために有用な遺伝子多型の迅速検出キットを作成し、個別化医療の精度を確認していく。

B. 研究方法

【後ろ向き研究 - 光線力学療法】

各施設で光線力学療法を施行し、1年以上の経過観察が可能であった患者に対して、本研究の説明を行い、協力が得られた患者から同意のうえで血液サンプルを採取し、連結可能匿名化を行ったあとにAMD個別化医療研究会参加施設（京大、神戸大、埼玉医大、東京医療センター）に血液サンプルを送付し、DNA抽出を行い、抽出されたDNAを京大眼科に送付した。当初、イルミナ社の660Kチップを用いる予定であったが、2.5Mチップが発売されたため、この2.5Mチップを用いてゲノムワイド関連解析を開始した。各施設から得られた治療結果（有効性、視力予後、再発の有無）を参考に、治療結果に影響を与える遺伝子多型を検出していく予定である。

【前向き研究 - 抗VEGF治療】

すべての施設での倫理委員会の承認を得た。各施設で20-30例程度のエントリーを行

い、通常の抗VEGF治療を順次行っている。治療開始前の必須検査は視力検査、眼底検査、造影検査、光干渉断層計検査とし、治療後は毎月視力検査、眼底検査、光干渉断層計検査を行い臨床経過を記録していく。末梢血サンプルは、連結可能匿名化を行ったあとにDNA抽出を行い、ゲノムワイド関連解析の準備を行う。

（倫理面への配慮）

平成23年度中に本研究の協力施設15施設のすべてにおいて、倫理委員会の承認が得られた。

末梢血の採取は通常臨床静脈採血と同様の方法で行われるので、それに伴う身体的・精神的不利益は小さいと考えられるが、採血時の身体的損傷・反応（まれにみられる迷走神経反射など）に対しては臨床的に適切とみなされる処置を遅滞なく行うことにしている。

遺伝子解析結果自体による倫理的・法的・社会的不利益は匿名化・情報管理の体制により防止する。また遺伝子解析を行うことに伴う心理的不利益に対してはヒト由来試料等採取機関により相談・情報提供の機会を提供する。

C. 研究結果

【後ろ向き研究 - 光線力学療法】

光線力学療法を施行済みの96例からDNAを抽出し、イルミナ社の2.5Mチップを用いた一塩基多型の検出が可能であった。現在、治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子を解明するために、ゲノムワイド関連解析を行っている。

【前向き研究 - 抗VEGF治療】

すべての施設での倫理委員会の承認を得た後、web上に作成した症例登録用ページに登録を開始し、256例の登録が得られた。東京医療センター、埼玉医大、神戸大、京大でDNA抽出を行い、京大でゲノムワイド関連解析を行う予定である。

D. 考察

光線力学療法の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の候補がみつきつつあると考えている。抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の探索も、十分な症例数が確保できており、有用な結果が得られると考えられる。

E. 結論

光線力学療法および抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子が解明され、加齢黄斑変性の個別化医療が実現できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Long-term effect of intravitreal injection of anti-VEGF agent for visual acuity and chorioretinal atrophy progression in myopic choroidal neovascularization.

Oishi A, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Miyake M, Yoshimura N.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Apr 19. [Epub ahead of print]

Assessment of Macular Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography and Angiographic Changes in Central Serous Chorioretinopathy.

Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, Matsumoto A, Yoshimura N.

Ophthalmology. 2012 Apr 20. [Epub ahead of print]

RETINAL STRUCTURAL ALTERATIONS AND MACULAR SENSITIVITY IN IDIOPATHIC MACULAR TELANGIECTASIA TYPE 1.

Takayama K, Ooto S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Tsujikawa A, Yoshimura N.

Retina. 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]

Factors Associated With the Response of Age-Related Macular Degeneration to Intravitreal Ranibizumab Treatment.

Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N.

Am J Ophthalmol. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]

Relationship between retinal morphological findings and visual function in age

-related macular degeneration.

Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Nakata I, Ueda-Arakawa N, Yoshimura N.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Jan 31. [Epub ahead of print]

Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Feb 16; 53(2):794-8.

Association of elastin gene polymorphism to age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.

Yamashiro K, Mori K, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Saito M, Iida T, Yamada R, Matsuda F, Inoue S, Awata T, Yoneya S, Yoshimura N.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Nov 11; 52(12):8780-4.

Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab.

Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Otani A, Nakayama Y, Yoshimura N.

Am J Ophthalmol. 2012 Jan;153(1):68-80. e1.

VEGF gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab and triple therapy in age-related macular degeneration.

Nakata I, Yamashiro K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Otani A, Yoshimura N.

Jpn J Ophthalmol. 2011 Sep;55(5):435-43.

Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography.

Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jul 1; 52(8):4971-8.

Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh

N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.
PLoS One. 2011 Apr 19;6(4):e19108.

Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy.

Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Nakata I, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H, Hayashi H, Otani A, Yoshimura N.
Am J Ophthalmol. 2011 Jun;151(6):961-972.e1.

Genetic variants in pigment epithelium-derived factor influence response of polypoidal choroidal vasculopathy to photodynamic therapy.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Ooto S, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuda F, Yoshimura N.
Ophthalmology. 2011 Jul;118(7):1408-15.

Association of 15q14 and 15q25 with high myopia in Japanese.

Hayashi H, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Kurashige Y, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Ozaki M, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jul 1;52(7):4853-8.

2. 学会発表

富田香子、山城健児、辻川明孝、仲田勇夫、倉重由美子、大谷篤史、大音壮太郎、田村寛、中山嘉仁、吉村長久 加齢黄斑変性に対する Ranibizumab硝子体注射の治療効果に影響する因子の検討 第115回日本眼科学会総会 2011. 5. 12-15 東京

山城健児、仲田勇夫、中西秀雄、林寿子、倉重由美子、三宅正裕、辻川明孝、松田文彦、吉村長久 ながはま0次予防コホート事業における加齢黄斑変性の罹患率 第65回日本臨床眼科学会 2011. 10. 7-10 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
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（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

加齢黄斑変性に対する個別化医療実現のための前向き臨床研究にもとづく
ゲノムワイド関連解析

研究分担者 根木 昭 神戸大学医学研究科教授

研究要旨

加齢黄斑変性（AMD）は先進国における社会的中途失明の最大の原因となっており、複数ある治療方法から最適の治療方法を選択できずに試行錯誤を繰り返す数ヶ月の間に進行してしまうことが多い。各患者に最適な治療方法を選択し、早期にその治療を開始することができれば、重症化の防止、QOLの向上・自立支援につながるだけでなく、医療経済上の問題の改善にもつながる。

このような個別化医療の実現のために、遺伝子多型が活用できる。本研究では日本人独自の遺伝子多型を用いた個別化医療を実現するために多施設前向き研究を行う。本施設からはこれまでに光線力学療法を行ってきた症例のDNAを抽出して、京大でのゲノムワイド関連解析に使用したとともに、抗VEGF治療の前向き研究のための症例登録を開始した。

A. 研究目的

これまでに光線力学療法を施行されてきた患者の治療経過を参考に、血液サンプルを用いてゲノムワイド関連解析を行うことによって、光線力学療法の治療結果に相関する遺伝子多型を解明し、また抗VEGF薬による治療結果に相関する遺伝子多型を検出するための前向き研究を開始した。

B. 研究方法

【後ろ向き研究 - 光線力学療法】

光線力学療法を施行し、1年以上の経過観察が可能であった患者に対して、本研究の説明を行い、協力が得られた患者から同意のうえで血液サンプルを採取し、連結可能匿名化を行ったあとにDNA抽出を行い、抽出されたDNAを京大眼科に送付した。

【前向き研究 - 抗VEGF治療】

倫理委員会の承認を得たうえで症例登録を行い、通常の抗VEGF治療を順次行っている。28例のサンプルについてはDNA抽出を行った後にゲノムワイド関連解析のために京都大学にDNAサンプルを送付した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認が得たのちにインフォームドコンセントを得て、末梢血採血を行った。

末梢血の採取は通常の臨床静脈採血と同様の方法で行われるので、それに伴う身体的・精神的不利益は小さいと考えられるが、採血時の身体的損傷・反応（まれにみられる迷走神経反射など）に対しては臨床的に適切とみなされる処置を遅滞なく行うことにしている。

遺伝子解析結果自体による倫理的・法的・社会的な不利益は匿名化・情報管理の体制によ

り防止する。また遺伝子解析を行うことに伴う心理的不利益に対してはヒト由来試料等採取機関により相談・情報提供の機会を提供する。

C. 研究結果

DNA抽出を行い、京大でゲノムワイド関連解析を行うために送付済みである。

D. 考察

光線力学療法の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の候補がみつきつつあると考えている。抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の探索も、十分な症例数が確保できており、有用な結果が得られると考えられる。

E. 結論

光線力学療法および抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子が解明され、加齢黄斑変性の個別化医療が実現できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Comparison of the effect between pegaptanib and ranibizumab on exudative age-related macular degeneration with small lesion size.

Nishimura Y, Taguchi M, Nagai T, Fujihara M, Honda S, Uenishi M.

Clin Ophthalmol. 2012;6:365-8.

Effect of photodynamic therapy (PDT), posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide with PDT, and intravitreal injection of ranibizumab with PDT for retinal angiomatous proliferation.

Nakano S, Honda S, Oh H, Kita M, Negi A.
Clin Ophthalmol. 2012;6:277-82.

The association of CD36 variants with polypoidal choroidal vasculopathy compared to typical neovascular age-related macular degeneration.

Bessho H, Honda S, Kondo N, Kusahara S, Tsukahara Y, Negi A.
Mol Vis. 2012;18:121-7.

Difference between age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the hereditary contribution of the A69S variant of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (ARMS2).

Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, Matsumiya W, Kusahara S, Tsukahara Y, Honda S, Negi A.
Mol Vis. 2011;17:3574-82.

A common complement C3 variant is associated with protection against wet age-related macular degeneration in a Japanese population.

Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, Matsumiya W, Kusahara S, Tsukahara Y, Honda S, Negi A.
PLoS One. 2011;6(12):e28847.

Macular edema formation and deterioration of retinal function after intravitreal bevacizumab injection for proliferative diabetic retinopathy.

Imai H, Honda S, Tsukahara Y, Negi A.
Case Report Ophthalmol. 2011 Sep;2(3):314-8.

Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative age-related macular degeneration in the Japanese population.

Arakawa S, Takahashi A, Ashikawa K, Hosono N, Aoi T, Yasuda M, Oshima Y, Yoshida S, Enaida H, Tsuchihashi T, Mori K, Honda S, Negi A, Arakawa A, Kadonosono K, Kiyohara Y, Kamatani N, Nakamura Y, Ishibashi T, Kubo M.
Nat Genet. 2011 Sep 11;43(10):1001-4.

Early responses to intravitreal ranibizumab in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.

Matsumiya W, Honda S, Bessho H, Kusahara S, Tsukahara Y, Negi A.
J Ophthalmol. 2011;2011:742020.

The association of age-related maculopathy susceptibility 2 polymorphisms with phenotype in typical neovascular age-

related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.

Bessho H, Honda S, Kondo N, Negi A.
Mol Vis. 2011 Apr 20;17:977-82.

Natural course and fundusoscopic findings of polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population over 1 year of follow-up.

Bessho H, Honda S, Imai H, Negi A.
Retina. 2011 Sep;31(8):1598-602.

2. 学会発表

本田茂、別所弘明、松宮亘、近藤直士、楠原仙太郎、塚原康友、根木昭 日本人加齢黄斑変性に対する遺伝情報を利用した光線力学療法の検討 第115回日本眼科学会総会 2011.5.12-15 東京

本田茂、別所弘明、柳原翠芳、近藤直士、松宮亘、三木明子、長井隆行、楠原仙太郎、塚原康友、根木昭 狭義加齢黄斑変性とポリープ状脈絡膜血管症におけるCD36遺伝子多型 第65回日本臨床眼科学会 2011.10.7-10 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
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（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

加齢黄斑変性に対する個別化医療実現のための前向き臨床研究にもとづく
ゲノムワイド関連解析

研究分担者 米谷 新 埼玉医科大学医学研究科教授

研究要旨

加齢黄斑変性（AMD）は先進国における社会的中途失明の最大の原因となっており、複数ある治療方法から最適の治療方法を選択できずに試行錯誤を繰り返す数ヶ月の間に進行してしまうことが多い。各患者に最適な治療方法を選択し、早期にその治療を開始することができれば、重症化の防止、QOLの向上・自立支援につながるだけでなく、医療経済上の問題の改善にもつながる。

このような個別化医療の実現のために、遺伝子多型が活用できる。本研究では日本人独自の遺伝子多型を用いた個別化医療を実現するために多施設前向き研究を行う。本施設からはこれまでに光線力学療法を行ってきた症例のDNAを抽出して、京大でのゲノムワイド関連解析に使用したとともに、抗VEGF治療の前向き研究のための症例登録を開始した。

A. 研究目的

これまでに光線力学療法を施行されてきた患者の治療経過を参考に、血液サンプルを用いてゲノムワイド関連解析を行うことによって、光線力学療法の治療結果に相関する遺伝子多型を解明し、また抗VEGF薬による治療結果に相関する遺伝子多型を検出するための前向き研究を開始した。

B. 研究方法

【後ろ向き研究 - 光線力学療法】

光線力学療法を施行し、1年以上の経過観察が可能であった患者に対して、本研究の説明を行い、協力が得られた患者から同意のうえで血液サンプルを採取し、連結可能匿名化を行ったあとにDNA抽出を行い、抽出されたDNAを京大眼科に送付した。

【前向き研究 - 抗VEGF治療】

倫理委員会の承認を得たうえで症例登録を行い、通常の抗VEGF治療を順次行っている。42例のサンプルについてはDNA抽出を行った後にゲノムワイド関連解析のために京都大学にDNAサンプルを送付した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認が得たのちにインフォームドコンセントを得て、末梢血採血を行った。

末梢血の採取は通常の臨床静脈採血と同様の方法で行われるので、それに伴う身体的・精神的不利益は小さいと考えられるが、採血時の身体的損傷・反応（まれにみられる迷走神経反射など）に対しては臨床的に適切とみなされる処置を遅滞なく行うことにしている。

遺伝子解析結果自体による倫理的・法的・社会的な不利益は匿名化・情報管理の体制によ

り防止する。また遺伝子解析を行うことに伴う心理的不利益に対してはヒト由来試料等採取機関により相談・情報提供の機会を提供する。

C. 研究結果

DNA抽出を行い、京大でゲノムワイド関連解析を行うために送付済みである。

D. 考察

光線力学療法の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の候補がみつきつつあると考えている。抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の探索も、十分な症例数が確保できており、有用な結果が得られると考えられる。

E. 結論

光線力学療法および抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子が解明され、加齢黄斑変性の個別化医療が実現できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Association of elastin gene polymorphism to age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Yamashiro K, Mori K, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Saito M, Iida T, Yamada R, Matsuda F, Inoue S, Awata T, Yoneya S, Yoshimura N. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Nov 11; 52(12):8780-4.

Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative

age-related macular degeneration in the Japanese population.

Arakawa S, Takahashi A, Ashikawa K, Hosono N, Aoi T, Yasuda M, Oshima Y, Yoshida S, Enaida H, Tsuchihashi T, Mori K, Honda S, Negi A, Arakawa A, Kadonosono K, Kiyohara Y, Kamatani N, Nakamura Y, Ishibashi T, Kubo M.

Nat Genet. 2011 Sep 11;43(10):1001-4.

Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population.

Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Inoue S, Awata T, Katayama S, Yoneya S.

Ophthalmology. 2011 Jun;118(6):1082-8.

2. 学会発表

堀江久仁子、森圭介、米谷新、井上聡 日本人加齢黄斑変性におけるLRP1B遺伝子多型の関連 第115回日本眼科学会総会 2011.5.12-15 東京

土橋尊志、森圭介、堀江久仁子、栗田卓也、井上聡、米谷新 加齢黄斑変性の光線力学療法の治療成績に影響する遺伝子型と表現型の検討 第115回日本眼科学会総会 2011.5.12-15 東京

上山数弘、森圭介、土橋尊志、堀江久仁子、栗田卓也、井上聡、米谷新 加齢黄斑変性のラニビズマブの治療成績に影響する遺伝子多型と術前因子の検討 第115回日本眼科学会総会 2011.5.12-15 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

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（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

加齢黄斑変性に対する個別化医療実現のための前向き臨床研究にもとづく
ゲノムワイド関連解析

研究分担者 岩田 岳 東京医療センター感覚器センター部長

研究要旨

加齢黄斑変性（AMD）は先進国における社会的中途失明の最大の原因となっており、複数ある治療方法から最適の治療方法を選択できずに試行錯誤を繰り返す数ヶ月の間に進行してしまうことが多い。各患者に最適な治療方法を選択し、早期にその治療を開始することができれば、重症化の防止、QOLの向上・自立支援につながるだけでなく、医療経済上の問題の改善にもつながる。

このような個別化医療の実現のために、遺伝子多型が活用できる。本研究では日本人独自の遺伝子多型を用いた個別化医療を実現するために多施設前向き研究を行う。平成23年度には国内の15の施設と共同で抗VEGF治療の前向き研究を開始するとともに、これまでに光線力学療法を行ってきた症例を集めて、光線力学療法の治療効果に相関する遺伝子多型を解明するためのゲノムワイド関連解析を開始した。

A. 研究目的

これまでに光線力学療法を施行されてきた患者の血液サンプルおよび抗VEGF薬による治療を施行されてきた患者の血液サンプルからDNAを抽出する。また抗VEGF薬による治療結果に相関する遺伝子多型を検出するための前向き研究のための症例登録webページを作成した。

B. 研究方法

AMD個別化医療研究会参加施設（京大、神戸大、埼玉医大、東京医療センター）および協力施設（福島医大、群馬大、山梨大、東大、名市大、阪大、関西医大、島根大、聖隷浜松病院、大塚眼科、宮田眼科）から送付された血液サンプルからDNAを抽出した。

（倫理面への配慮）

全症例の血液サンプルは連結可能匿名化を行った。

C. 研究結果

血液サンプルからDNAを抽出した。症例登録webサイトは東京医療センター内のサーバーに構築した。

D. 考察

光線力学療法の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の候補がみつきつつあると考えている。抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子の探索も、十分な症例数が確保できており、有用な結果が得られると考えられる。

E. 結論

光線力学療法および抗VEGF抗体治療の治療反応性・治療予後との相関を認める遺伝子

が解明され、加齢黄斑変性の個別化医療が実現できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms.

Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamaki K, Miyake Y, Takahashi H.

Mol Vis. 2012;18:1031-9.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF OCCULT MACULAR DYSTROPHY IN FAMILY WITH MUTATION OF RP1L1 GENE.

Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y. Retina. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]

Analysis of LOXL1 gene variants in Japanese patients with branch retinal vein occlusion.

Hara K, Akahori M, Tanito M, Kaidzu S, Ohira A, Iwata T.

Mol Vis. 2011;17:3309-13.

2. 学会発表

大熊康弘、林孝彰、酒井勉、渡辺朗、常岡寛、坂橋剛、赤堀正和、岩田岳、野田徹 網膜血管腫増殖症例に対する遺伝子多型解析 第15回日本眼科学会総会 2011.5.12-15 東京

赤堀正和、角田和繁、三宅養三、福田陽子、石浦浩之、辻省次、臼井知聡、畑瀬哲尚、中村誠、大出尚郎、板橋剛、岡本はる、岩田岳
オカルト黄斑ジストロフィーの原因遺伝子解明 第115回日本眼科学会総会 2011.5.12-15 東京

原克典、赤堀正和、海津幸子、谷戸正樹、大平明弘、岩田岳 網膜静脈分子閉塞症におけるLOXL1遺伝子多型解析 第65回日本臨床眼科学会 2011.10.7-10 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, Matsumoto A, Yoshimura N.	Assessment of Macular Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography and Angiographic Changes in Central Serous Chorioretinopathy.	Ophthalmology	in press		2012
Takayama K, Ooto S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Tsujikawa A, Yoshimura N.	RETINAL STRUCTURAL ALTERATIONS AND MACULAR SENSITIVITY IN IDIOPATHIC MACULAR TELANGIECTASIA TYPE 1.	Retina	in press		2012
Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N.	Age-Related Macular Degeneration to Intravitreal Ranibizumab Treatment.	Am J Ophthalmol.	in press		2012
Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Nakata I, Ueda-Arakawa N, Yoshimura N.	Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	in press		2012
Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.	Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	794-8	2012
Yamashiro K, Mori K, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Saito M, Iida T, Yamada R, Matsuda F, Inoue S, Awata T, Yoneya S, Yoshimura N.	Association of elastin gene polymorphism to age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	52	8780-4	2012
Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Otani A, Nakayama Y, Yoshimura N.	Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab.	Am J Ophthalmol.	153	68-80	2012
Nakata I, Yamashiro K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Otani A, Yoshimura N.	VEGF gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab and triple therapy in age-related macular degeneration.	Jpn J Ophthalmol.	55	435-43	2012

Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N.	Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	52	4971-8	2012
Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Oishi A, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N.	Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese.	PLoS One.	19	e19108	2012
Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Nakata I, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H, Hayashi H, Otani A, Yoshimura N.	Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy.	Am J Ophthalmol.	151	961-97	2011
Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Ooto S, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuda F, Yoshimura N.	Genetic variants in pigment epithelium-derived factor influence response of polypoidal choroidal vasculopathy to photodynamic therapy.	Ophthalmology.	118	1408-15	2011
Nishimura Y, Taguchi M, Nagai T, Fujihara M, Honda S, Uenishi M.	Comparison of the effect between pegaptanib and ranibizumab on exudative age-related macular degeneration with small lesion size.	Clin Ophthalmol.	6	365-8	2012
Nakano S, Honda S, Oh H, Kita M, Negi A.	Effect of photodynamic therapy (PDT), posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide with PDT, and intravitreal injection of ranibizumab with PDT for retinal angiomatous proliferation.	Clin Ophthalmol.	6	277-82	2012
Bessho H, Honda S, Kondo N, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A.	The association of CD36 variants with polypoidal choroidal vasculopathy compared to typical neovascular age-related macular degeneration.	Mol Vis.	18	121-7	2012
Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, Matsumiya W, Kusuhara S, Tsukahara Y, Honda S, Negi A.	Difference between age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the hereditary contribution of the A69S variant of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (ARMS2).	Mol Vis.	17	3574-82	2011

Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, Matsumiya W, Kusuhara S, Tsukahara Y, Honda S, Negi A.	A common complement C3 variant is associated with protection against wet age-related macular degeneration in a Japanese population.	PLoS One.	6	e28847	2011
Imai H, Honda S, Tsukahara Y, Negi A.	Macular edema formation and deterioration of retinal function after intravitreal bevacizumab injection for proliferative diabetic retinopathy.	Case Report Ophthalmol.	2	314-8	2011
Arakawa S, Takahashi A, Ashikawa K, Hosono N, Aoi T, Yasuda M, Oshima Y, Yoshida S, Enaida H, Tsuchihashi T, Mori K, Honda S, Negi A, Arakawa A, Kadonosono K, Kiyohara Y, Kamatani N, Nakamura Y, Ishibashi T, Kubo M.	Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative age-related macular degeneration in the Japanese population.	Nat Genet.	43	1001-4	2011
Matsumiya W, Honda S, Bessho H, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A.	Early responses to intravitreal ranibizumab in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.	J Ophthalmol.	2011	742020	2011
Bessho H, Honda S, Kondo N, Negi A.	The association of age-related maculopathy susceptibility 2 polymorphisms with phenotype in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.	Mol Vis.	17	977-82	2011
Bessho H, Honda S, Imai H, Negi A.	Natural course and fundoscopic findings of polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population over 1 year of follow-up.	Retina	31	1598-602	2011
Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Inoue S, Awata T, Katayama S, Yoneya S.	Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population.	Ophthalmology	118	1082-8	2011
Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamaki K, Miyake Y, Takahashi H.	A new mutation in the RPE65 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms.	Mol Vis.	18	1031-9	2012

Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y.	CLINICAL CHARACTERISTICS OF OCCULT MACULAR DYSTROPHY IN FAMILY WITH MUTATION OF RP1L1 GENE.	Retina	in press		2012
Hara K, Akahori M, Tanito M, Kaidzu S, Ohira A, Iwata T.	Analysis of LOXL1 gene variants in Japanese patients with branch retinal vein occlusion.	Mol Vis.	17	3309-13	2011

Assessment of Macular Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography and Angiographic Changes in Central Serous Chorioretinopathy

Pichai Jivarattanasopa, MD,^{1,2} Sotaro Ooto, MD,¹ Akitaka Tsujikawa, MD,¹ Kenji Yamashiro, MD,¹ Masanori Hangai, MD,¹ Masaya Hirata, MD,¹ Akiko Matsumoto, MS,^{1,3} Nagahisa Yoshimura, MD¹

Objective: To investigate the relationship between macular choroidal thickness measured by high-penetrating swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) and angiographic findings in central serous chorioretinopathy (CSC).

Design: Prospective cross-sectional case series.

Participants and Controls: Thirty-four patients with CSC (44 eyes) and 17 volunteer subjects (17 normal eyes).

Methods: All subjects underwent a comprehensive ophthalmologic and SS-OCT prototype examination. All patients with CSC also underwent simultaneous fluorescein angiography (FA) and indocyanine green angiography (IA). Mean regional choroidal thickness measurements on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) layout and squared sector grids were obtained by 3-dimensional raster scanning using SS-OCT.

Main Outcome Measures: Macular choroidal thickness and angiographic abnormalities.

Results: Mean whole macular choroidal thickness in eyes with CSC (total, $329.3 \pm 83.0 \mu\text{m}$; classic CSC, $326.9 \pm 83.1 \mu\text{m}$; chronic CSC, $325.4 \pm 93.3 \mu\text{m}$; and multifocal posterior pigment epitheliopathy, $359.0 \pm 15.5 \mu\text{m}$) was greater than that in normal eyes ($233.0 \pm 67.0 \mu\text{m}$) ($P < 0.001$). In unilateral cases, mean whole macular choroidal thickness was greater in eyes with unilateral CSC than in unaffected fellow eyes ($P = 0.021$). There was no significant difference in choroidal thickness between active eyes and resolved eyes in any of the ETDRS sectors. Mean choroidal thickness was greater in areas with leakage on FA than in areas without leakage ($P = 0.001$). Mean choroidal thickness was greater in areas with choroidal vascular hyperpermeability and in areas with punctate hyperfluorescent spots on IA than in unaffected areas ($P < 0.001$ for both).

Conclusions: Increased choroidal thickness was observed in the whole macular area of eyes with any of the CSC subtypes. Choroidal thickness was related to leakage from the retinal pigment epithelium, choroidal vascular hyperpermeability, and punctate hyperfluorescent lesions. These findings provide evidence that CSC may be caused by focally increased hydrostatic pressure in the choroid.

Financial Disclosure(s): Proprietary or commercial disclosure may be found after the references. *Ophthalmology* 2012;xx:xxx © 2012 by the American Academy of Ophthalmology.



Central serous chorioretinopathy (CSC) is characterized by serous retinal detachment (SRD) in the macula, often accompanied by small serous pigment epithelial detachments and retinal pigment epithelium (RPE) atrophy. Indocyanine green angiography (IA) shows filling delay in choroidal arteries in addition to choriocapillaris,¹⁻⁶ vascular dilatation,^{2,4,5} multiple areas of choroidal vascular hyperpermeability,¹⁻¹⁷ and punctate hyperfluorescent spots.¹⁴ These angiographic findings strongly suggest that the principle mechanism underlying CSC involves choroidal vascular changes.¹⁻¹⁴

Imaging of the choroid with commercially available optical coherence tomography (OCT) does not allow visualization of the entire choroidal structure because of its low

penetration and high backscattering at the level of the RPE. However, since Spaide et al¹⁵ introduced enhanced depth imaging (EDI)-OCT, an increasing number of investigators have studied choroidal thickness in healthy and diseased eyes.¹⁶⁻²⁵ By using the EDI-OCT technique, it has been reported that subfoveal choroidal thickness is increased in patients with CSC compared with patients with normal eyes.^{18,19} However, EDI-OCT is usually coupled to multiple averaging to achieve high contrast and low speckle noise, resulting in less detailed raster scan images. For this reason, previous studies have focused on choroidal thickness at several points, such as the subfovea. On the other hand, the relationship between choroidal thickness and angiographic changes in those eyes remains elusive.