

201224039A

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24年度 総括研究報告書

研究代表者 吉村 長久

平成25（2013）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	----- 6
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	----- 9
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	----- 11
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	----- 13

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 15
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 19
-----------------	----------

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。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治療の効果に相関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）の多型が関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、欧米人と日本人とでは関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に関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関遺伝子多型を明らかにしていく。

平成23年度には国内約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した。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について検証を行った後にそれら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・予後と関連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、関連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、前向き研究を行い、ゲノムワイド関連解析の結果、抗VEGF治療の反応性を予測出来る可能性のある候補遺伝子の発見に成功した。今後、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。イルミナ社の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。

また、本研究に用いることができたDNAチップには限りがあり、低いオッズ比を示す遺伝子多型は検出できない可能性が高いため、後述の抗VEGF治療に関す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について、光線力学療法を施行された症例についてもその遺伝子多型と治療反応性の相関についても検証を行うことにより、遺伝子多型-治療反応性の関係を明らかに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。

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。

平成24年度内には、1年以上の経過が追えた患者が256例を超えたため、その256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った。有力な候補遺伝子が発見できたため、平成25年度には残りの登録済みサンプルを用いてその関連を検証し、光線力学療法および抗VEGF治療を行った際の反応・予後を予測できることが判明した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り、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が症例数が少なく、有意な遺伝子多型が発見出来ていない。抗VEGF治療の研究から得られた候補遺伝子についても研究を進めていく。

##### 【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、登録を続けている。256例を用いた研究で有力な候補遺伝子が発見できた。さらにこの検証に用いるために必要な症例も既に登録済みである。

#### 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についても有力な候補遺伝子が発見されており、さらに追試をおこなうために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

Tamura H, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Association of ARMS2 genotype with bilateral involvement of exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;154:542-548

Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2012;153:68-80

Ueda-Arakawa N, Ooto S, Nakata I, et al. Prevalence and genomic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;155:260-269

Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, et al. Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment. *Am J Ophthalmol* 2012;154:125-136.

Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, et al. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;50:1129-1136.

Nakata I, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Two-year outcome of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1073-1080.

Verhoeven VJ, Hysi PG, Saw SM, et al. Large scale international replication and meta-analysis study confirms association of the 15q14 locus with myopia. The CREAM consortium. *Hum Genet* 2012;131:1467-1480.

Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2349-2353.

Iwama D, Hangai M, Ooto S, et al. Automated assessment of drusen using three-dimensional spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1576-1583.

Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3663-3672.

Nakata I, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, et al. Association of genetic variants on 8p21 and 4q12 with age-related macular degeneration in Asian populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6576-6581.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, et al. Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:794-798.

Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, et al. Association of paired box 6 with high myopia in Japanese. *Mol Vis* 2012;18:2726-2735.

Fan Q, Barathi VA, Cheng CY, et al. Genetic variants on chromosome 1q41 influence ocular axial length and high myopia. *PLoS Genet* 2012;8:e1002753.

##### 2. 学会発表

仲田勇夫、山城健児、赤木由美子、三宅正裕、大石明生、辻川明孝、大谷篤史、大音壮太郎、田村寛、斎藤昌晃、飯田知弘、吉村長久 加齢黄斑変性発症とC2/CFb領域の遺伝子多型との相関 第116回日本眼科学会総会 2012. 4. 5-8 東京

山城健児、森圭介、本田茂、赤堀正和、米谷新、根木昭、岩田岳、吉村長久 加齢黄斑変性に対するルセンティス治療に関する多施設前向きゲノムワイド関連解析 第66回日本臨床眼科学会 2012. 10. 25-28 京都

#### 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

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 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した。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について検証を行った後にそれら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。イルミナ社の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うる遺伝子多型を検出していく予定である。

また、本研究に用いることができたDNAチップには限りがあり、低いオッズ比を示す遺伝子多型は検出できない可能性が高いため、後述の抗VEGF治療に関す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

補遺伝子多型について、光線力学療法を施行された症例についてもその遺伝子多型と治療反応性の相関についても検証を行うことにより、遺伝子多型-治療反応性の関係を明らかに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。平成24年度内には、1年以上の経過が追えた患者が256例を超えたため、その256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った。有力な候補遺伝子が発見できたため、平成25年度には残りの登録済みサンプルを用いてその関連を検証し、光線力学療法および抗VEGF治療を行った際の反応・予後を予測できることが判明した遺伝子多型を検出するための診断キットを作成し、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が症例数が少なく、有意な遺伝子多型が発見出来ていない。抗VEGF治療の研究から得られた候補遺伝子についても研究を進めていく。

##### 【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、登録を続けている。256例を用いた研究で有力な候補遺伝子が発見できた。さらにこの検証に用いるために必要な症例も既に登録済みである。

#### 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についても有力な候補遺伝子が発見されており、さらに追試をおこなうために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

Tamura H, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Association of ARMS2 genotype with bilateral involvement of exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;154:542-548

Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2012;153:68-80

Ueda-Arakawa N, Ooto S, Nakata I, et al. Prevalence and genomic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;155:260-269

Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, et al. Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment. *Am J Ophthalmol* 2012;154:125-136.

Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Oishi A, et al. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;50:1129-1136.

Nakata I, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Two-year outcome of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1073-1080.

Oishi A, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. Long-term effect of intravitreal injection of anti-VEGF agent for visual acuity and chorioretinal atrophy progression in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1-7.

Verhoeven VJ, Hysi PG, Saw SM, et al. Large scale international replication and meta-analysis study confirms association of the 15q14 locus with myopia. The CREAM consortium. *Hum Genet* 2012;131:1467-1480.

Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2349-2353.

Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3663-3672.

Nakata I, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, et al. Association of genetic variants on 8p21 and 4q12 with age-related macular degeneration in Asian populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6576-6581.

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, et al. Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis S*



ci 2012;53:794-798.

Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, et al. Association of paired box 6 with high myopia in Japanese. Mol Vis 2012;18:2726-2735.

Fan Q, Barathi VA, Cheng CY, et al. Genetic variants on chromosome 1q41 influence ocular axial length and high myopia. PLoS Genet 2012;8:e1002753.

## 2. 学会発表

仲田勇夫、山城健児、赤木由美子、三宅正裕、大石明生、辻川明孝、大谷篤史、大音壮太郎、田村寛、斎藤昌晃、飯田知弘、吉村長久 加齢黄斑変性発症とC2/CFb領域の遺伝子多型との相関 第116回日本眼科学会総会 2012. 4.5-8 東京

山城健児、森圭介、本田茂、赤堀正和、米谷新、根木昭、岩田岳、吉村長久 加齢黄斑変性に対するルセンテイス治療に関する多施設前向きゲノムワイド関連解析 第66回日本臨床眼科学会 2012. 10. 25-28 京都

## 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

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とともに臨床経過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。37例のサンプルについてはDNA抽出を行い、臨床経過ととも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臨床経過とともに送付済みである。

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についても有力な候補遺伝子が発見されており、さらに追試をおこなうために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

Honda S, Bessho H, Kondo N, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A. Positive association of CD36 gene variants with the visual outcome of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Mol Vis* 2012;18:2796-2804.

Nakano S, Honda S, Oh H, Kita M, Negi A. Effect of photodynamic therapy (PDT), posterior subtenon injection of triamci

nolone acetamide with PDT, and intravitreal injection of ranibizumab with PDT for retinal angiomatous proliferation. Clin Ophthalmol 2012;6:277-282.

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 2012;18:121-127.

Matsuo M, Honda S, Matsumiya W, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A. Comparison between anti-vascular endothelial growth factor therapy and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization. Eur J Ophthalmol 2012;22:210-215.

## 2. 学会発表

本田茂、別所弘明、柳沢翠芳、近藤直士、楠原仙太郎、塚原康友、根木昭 中心性漿液性網脈絡膜症におけるARMS2およびCFH多型の検討 2012. 4. 5-8 東京

山城健児、森圭介、本田茂、赤堀正和、米谷新、根木昭、岩田岳、吉村長久 加齢黄斑変性に対するルセンテイス治療に関する多施設前向きゲノムワイド関連解析 第66回日本臨床眼科学会 2012. 10. 25-28 京都

## 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

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とともに臨床経過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、通常抗VEGF治療を順次行っている。50例のサンプルについてはDNA抽出を行い、臨床経過ととも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としている。

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臨床経過とともに送付済みである。

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についても有力な候補遺伝子が発見されており、さらに追試をおこなうために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

Mori K, Kanno J, Gehlbach PL, Yoneya S. Montage images of spectral-domain optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2012;119:2600-2608.

Tsuchihashi T, Mori K, Ueyama K, Yoneya S. Five-year results of photodynamic therapy with verteporfin for Japanese patients with neovascular age-related mac

ular degeneration. Clin Ophthalmol 2013;7:615-620.

2. 学会発表

土橋尊志、森圭介、堀江久仁子、井上聡、栗田卓也、米谷新 加齢黄斑変性に対する光線力学療法 of 長期治療成績に影響する遺伝子多型の検討 2012. 4. 5-8 東京

山城健児、森圭介、本田茂、赤堀正和、米谷新、根木昭、岩田岳、吉村長久 加齢黄斑変性に対するルセンテイス治療に関する多施設前向きゲノムワイド関連解析 第66回日本臨床眼科学会 2012. 10. 25-28 京都

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

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についても有力な候補遺伝子が発見されており、さらに追試をおこなうために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

Minegishi Y, Iejima D, Kobayashi H, Chi ZL, Kawase K, Yamamoto T, Seki T, Yuasa S, Fukuda K, Iwata T. Enhanced optineurin E50K-TBK1 interaction evokes proteolysis in insolubility and initiates familial primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2013 May 21. [Epub ahead of print]

Scholl HP, Birch DG, Iwata T, Miller NR, Goldberg MF, Chen CJ. Characterizing the phenotype and genotype of a family with occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 2012 Dec 1;130(12):1554-9.

Thakkinstian A, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, McKay GJ, Ryu E, Silvestri G, Kaur I, Francis P, Iwata T, Akahori M, Arning A, Edwards AO, Seddon JM, Attia J. The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012 Sep 1;176(5):361-72.

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 RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy.

ophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinogram s. Mol Vis. 2012;18:1031-9. Epub 2012 Apr 24.

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 RP11 gene. Retina. 2012 Jun;32(6):1135-47.

## 2. 学会発表

岩田岳 次世代シーケンサーを用いた眼疾患の原因遺伝子探索 2012.4.5-8 東京

山城健児、森圭介、本田茂、赤堀正和、米谷新、根木昭、岩田岳、吉村長久 加齢黄斑変性に対するルセンテイス治療に関する多施設前向きゲノムワイド関連解析 第66回日本臨床眼科学会 2012.10.25-28 京都

## 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
Tamura H, Tsujikawa A, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Nakata I, Nakanishi H, Hayashi H, Ooto S, Otani A, Yoshimura N.	Association of ARMS2 genotype with bilateral involvement of exudative age-related macular degeneration.	Am J Ophthalmol.	154	542-548	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
Ueda-Arakawa N, Ooto S, Nakata I, Yamashiro K, Tsujikawa A, Oishi A, Yoshimura N.	Prevalence and genomic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration.	Am J Ophthalmol.	155	260-269	2013
Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N.	Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment.	Am J Ophthalmol.	154	125-36	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.	250	1129-36	2012
Nakata I, Tsujikawa A, Yamashiro K, Otani A, Ooto S, Akagi-Kurashige Y, Ueda-Arakawa N, Iwama D, Yoshimura N.	Two-year outcome of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide for polypoidal choroidal vasculopathy.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	251	1073-80	2013



Verhoeven VJ, Hysi PG, Saw SM, Vitart V, Mirshahi A, Guggenheim JA, Cotch MF, Yamashiro K, Baird PN, Mackey DA, Wojciechowski R, Ikram MK, Hewitt AW, Duggal P, Janmahasatian S, Khor CC, Fan Q, Zhou X, Young TL, Tai ES, Goh LK, Li YJ, Aung T, Vithana E, Teo YY, Tay W, Sim X, Rudan I, Hayward C, Wright AF, Polasek O, Campbell H, Wilson JF, Fleck BW, Nakata I, Yoshimura N, Yamada R, Matsuda F, Ohno-Matsui K, Nag A, McMahon G, St Pourcain B, Lu Y, Rahi JS, Cumberland PM, Bhattacharya S, Simpson CL, Atwood LD, Li X, Raffel LJ, Murgia F, Portas L, Despret DD, van Koolwijk LM, Wolfram C, Lackner KJ, Tonjes A, Magi R, Lehtimäki T, Kahonen M, Esko T, Metspalu A, Rantanen T, Parssinen O, Klein BE, Meitinger T, Spector TD, Oostra BA, Smith AV, de Jong PT, Hofman A, Amin N, Karssen LC, Rivadeneira F, Vingerling JR, Eiriksdottir G, Gudnason V, Doring A, Bettecken T, Uitterlinden AG, Williams C, Zeller T, Castagne R, Oexle K, van Duyn CM, Iyengar SK, Mitchell P, Wang JJ, Hohn R, Pfeiffer N, Bailey-Wilson JE, Stambolian D, Wong TY, Hammond CJ, Klaver CC.	Large scale international replication and meta-analysis study confirms a association of the 15q14 locus with myopia. The CREAM consortium.	Hum Genet.	131	1467-80	2012
Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Miyake M, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N.	Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	2349-53	2012
Iwama D, Hangai M, Ooto S, Sakamoto A, Nakanishi H, Fujimura T, Domalpally A, Danis RP, Yoshimura N.	Automated assessment of drusen using three-dimensional spectral-domain optical coherence tomography.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	1576-1583	2012

Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, Yoshimura N.	Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	3663-72	2012
Nakata I, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, Kumagai K, Tsujikawa A, Liu K, Chen LJ, Liu DT, Lai TY, Sakurada Y, Yoneyama S, Cheng CY, Cackett P, Yebo IY, Tay WT, Cornes BK, Vithana EN, Aung T, Matsuo K, Matsuda F, Wong TY, Iijima H, Pang CP, Yoshimura N.	Association of genetic variants on 8p21 and 4q12 with age-related macular degeneration in Asian populations.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	53	6576-81	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
Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N.	Association of paired box 6 with high myopia in Japanese	Mol Vis.	18	2726-35	2012
Fan Q, Barathi VA, Cheng C, Zhou X, Meguro A, Nakata I, Khor CC, Goh LK, Li Y, Lim W, Ho CE, Hawthorne F, Zheng Y, Chua D, Inoko H, Yamashiro K, Ohno-Matsui K, Matsuo K, Matsuda F, Vithana E, Seielstad M, Mochizuki N, Beuerman RW, Tai ES, Yoshimura N, Aung T, Young TL, Wong TY, Teo YY, Saw SM.	Genetic variants on chromosome 1q41 influence ocular axial length and high myopia.	PLoS Genetics.	8	e1002753	2012
Honda S, Bessho H, Kondo N, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A.	Positive association of CD36 gene variants with the visual outcome of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy.	Mol Vis.	18	2796-2804	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	277-282	2012
Matsuo M, Honda S, Matsumiya W, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A.	Comparison between anti-vascular endothelial growth factor therapy and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization.	Eur J Ophthalmol	22	210-215	2012
Mori K, Kanno J, Gehlbach PL, Yoneya S.	Montage images of spectral-domain optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes.	Ophthalmology	119	2600-2608	2012
Tsuchihashi T, Mori K, Ueyama K, Yoneya S.	Five-year results of photodynamic therapy with verteporfin for Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration.	Clin Ophthalmol	7	615-620	2012
Minegishi Y, Iejima D, Kobayashi H, Chi ZL, Kawase K, Yamamoto T, Seki T, Yusa S, Fukuda K, Iwata T.	Enhanced optineurin E50K-TBK1 interaction evokes protein insolubility and initiates familial primary open-angle glaucoma.	Hum Mol Genet.	in press		2013
Scholl HP, Birch DG, Iwata T, Miller NR, Goldberg MF, Chen CJ.	Characterizing the phenotype and genotype of a family with occult macular dystrophy.	Arch Ophthalmol	130	1554-9	2012
Thakkinstian A, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, McKay GJ, Ryu E, Silvestri G, Kaur I, Francis P, Iwata T, Akahori M, Arning A, Edwards AO, Seddon JM, Attia J.	The association between complement component 2/c3 complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis.	Am J Epidemiol.	176	361-72	2012

Kabuto T, Takahashi H, Gotō-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamaki K, Miyake Y, Takahashi H.	A new mutation in the RP11 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 RP11 gene.	Retina	32	1135-47	2012