

京都大学	博士（医学）	氏 名	SUFIAN ELFANDI
論文題目	CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF JAPANESE PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND PSEUDODRUSEN （日本人における加齢黄斑変性とシュードドルーゼンの臨床的および遺伝学的特徴）		
（論文内容の要旨） Pseudodrusen were first described by Mimoun et al in 1990. Pseudodrusen is now recognized as a distinctive morphological feature of age-related macular degeneration (AMD). Evidence suggests that pseudodrusen are associated with a high risk of progression to advanced AMD and reduction in visual function. Suzuki et al 2014, classified pseudodrusen into three categories based on appearance in color fundus photographs and infrared reflectance (IR)-SLO images; dot pseudodrusen, ribbon pseudodrusen and midperipheral pseudodrusen. The understanding of pseudodrusen subtype characteristics is limited, especially in Asian populations. Therefore, further investigations for better understanding phenotypic and genotypic characteristics are required. The purpose of this multimodal imaging study was to investigate differences in clinical characteristics and genotypic distributions in Japanese AMD patients with pseudodrusen. One hundred one AMD patients (150 eyes) with pseudodrusen underwent complete ophthalmologic examination, including color fundus photography, infrared reflectance (IR) imaging, fundus autofluorescence (FAF), confocal blue reflectance (CBR), fluorescein (FA) and indocyanine green (ICG) angiography, and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). Pseudodrusen subtype was identified with multiple imaging techniques. Patients were genotyped to identify major single nucleotide polymorphisms associated with AMD (CFH Y402, CFH I62V, and ARMS2 A69S). At least one imaging technique identified dot pseudodrusen in all 150 eyes and ribbon pseudodrusen in 53 eyes (54%). Sixty nine eyes (46%) only had dot pseudodrusen, but no eyes had only ribbon pseudodrusen or midperipheral drusen. Forty five of 49 bilateral cases (92%) had the same pseudodrusen subtype in both eyes. Pseudodrusen subtype did not change during the observation period in 148 eyes (99%), but dot pseudodrusen predominantly changed to dot-ribbon pseudodrusen in 2 eyes (1%). The dot and ribbon subtypes were detected in 127 (85%) and 76 (94%) eyes using color fundus photographs. Detection sensitivity of dot pseudodrusen was high for IR (98%), confocal blue reflectance (95%), fundus autofluorescence (94%), and ICG (100%) imaging. Detection sensitivity for ribbon pseudodrusen was high for color fundus photography (94%), confocal blue reflectance (93%), and fundus autofluorescence (89%), but not for IR imaging and ICG angiography. Risk allele frequency of the CFH I62V polymorphism was 79.7% and 67.1% in patients with dot-dominant and dot-ribbon pseudodrusen, respectively (P = 0.057). The genotype frequencies of CFH Y402H and ARMS2 A69S polymorphisms were not significantly different between the patients with dot-dominant type and dot-ribbon type (P ≥ 0.650). In conclusion, pseudodrusen can be classified as dot-dominant or dot-ribbon. The distribution of CFH I62V polymorphisms may have an association with pseudodrusen subtypes.			

<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>シュードドルーゼンは加齢黄斑変性に特有の所見として認識されており、後期加齢黄斑変性への進行に関する強い危険因子であることが示唆されている。</p> <p>2014 年 Suzuki らは、シュードドルーゼンには点状、リボン状、中間周辺部型の 3 つのサブタイプが存在することを報告した。これらのサブタイプに関する病態は未解明のままで、アジア人での報告は存在しない。本研究は、多数のイメージング機器を用いて、日本人のシュードドルーゼン症例の臨床的・遺伝学的特徴を調べることを目的とした。</p> <p>101 例 150 眼のシュードドルーゼンを有する加齢黄斑変性症例を対象とし、赤外光反射像・眼底自発蛍光・レッドフリー画像・フルオレセイン蛍光眼底造影・インドシアニンググリーン蛍光眼底造影・光干渉断層計検査を施行した。また、加齢黄斑変性に関連する主要な一塩基多型の遺伝子型を調べた。全例において点状シュードドルーゼンが認められ、リボン状シュードドルーゼンは 54% に認められた。リボン状のみを有する症例、中間周辺部型を有する症例は見られなかった。このため、点状症例と点状リボン状症例の 2 群に分けて検討した。92%の症例で両眼に同じサブタイプを認めた。99%の症例で、経過中にサブタイプは変化しなかった。点状シュードドルーゼンの検出感度は、赤外光反射像・レッドフリー画像・眼底自発蛍光・インドシアニンググリーン蛍光眼底造影で良好であった。リボン状シュードドルーゼンの検出感度は、眼底写真・レッドフリー画像・眼底自発蛍光で良好であった。CFH I62V の G アレルは、点状症例と点状リボン状症例で、それぞれ 79.7%および 67.1%であった(P=0.057)。</p> <p>以上、日本人のシュードドルーゼン症例について多角的に解析し、点状症例と点状リボン状症例に分類可能であることを示した。CFH I62V がシュードドルーゼンのサブタイプに関連している可能性がある。</p> <p>以上の研究は日本人におけるシュードドルーゼンのサブタイプの診断に貢献し加齢黄斑変性研究に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 2 月 15 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。</p>
要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降