

京都大学	博士（医学）	氏名	細田祥勝
論文題目	Genome-wide association analyses identify two susceptibility loci for pachychoroid disease central serous chorioretinopathy (ゲノムワイド関連解析による中心性漿液性脈絡網膜症関連遺伝子の特定)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p><b>【背景と目的】</b>  中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy : CSC) は、30-60 歳の男性に好発する疾患であり、黄斑部の漿液性網膜剥離を特徴とする。自然経過で改善することが多いと考えられてきたが、続発して発生する脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) により、重篤な視力障害につながる事が報告されている。これら CNV は、パキコロイド新生血管 (pachychoroid neovascularization : PNV) と呼ばれ、加齢黄斑変性 (age related macular degeneration : AMD) と非常に類似する。このため、これまで AMD と考えられてきた疾患群の中には PNV が数多く含まれていることが近年報告されている。</p> <p>AMD については過去の研究で多くの感受性遺伝子が報告されている一方、CSC の遺伝的背景についてはほとんど明らかになっていない。本研究では、ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) により、CSC 関連遺伝子の特定を試みた。</p> <p><b>【対象と方法】</b>  京都大学医学部附属病院の黄斑外来を受診した CSC 患者 610 名、コントロールとして愛知がんセンターおよび白内障患者の合計 2850 名を使用し、ゲノムワイド関連解析を行った。GWAS において <math>P &lt; 1.0 \times 10^{-6}</math> を示した一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) について、2 つの日本人データセット、および 1 つのヨーロッパ人データセットを用いて再現性の確認を行った。特定した遺伝子の眼組織における発現に関して、公共データベースを使用して確認を行った。</p> <p><b>【結果】</b>  GWAS の結果、2 つの遺伝子領域が CSC に対する関連が示唆される結果であった (<i>TNFRSF10A-LOC389641</i> rs13278062 : オッズ比=1.38、<math>P = 5.94 \times 10^{-7}</math>、near <i>GATA5</i> rs6061548 : オッズ比=1.64、<math>P = 2.52 \times 10^{-7}</math>)。いずれの SNP も他の 3 つのデータセットにおいて再現性が確認され、メタ解析の結果ゲノムワイド有意水準を超える関連が確認された (<i>TNFRSF10A-LOC389641</i> rs13278062 : オッズ比=1.35、<math>P = 1.26 \times 10^{-13}</math>、near <i>GATA5</i> rs6061548 : オッズ比=1.63、<math>P = 5.36 \times 10^{-15}</math>)。</p> <p><b>【考察】</b>  <i>TNFRSF10A</i> は、日本人 AMD の GWAS により AMD の疾患感受性遺伝子として初めて報告され、その後白人においても再現性が確認された遺伝子である。遺伝子の効果量および日本人 AMD の中に PNV が数多く含まれているという既報を考慮すると、<i>TNFRSF10A</i> はもともと AMD の疾患感受性遺伝子として同定されたものの、むしろ CSC および PNV の感受性遺伝子である可能性が示唆される。  <i>GATA5</i> は心血管系の発達において重要な遺伝子であることが知られている。CSC では脈絡膜血流の低下が報告されており、今後 <i>GATA5</i> の病態への関与についてさらなる研究が必要である。  今回の 2 つの遺伝子の特定は、今後 CSC、PNV 及び AMD の病態解明を行う上で重要な知見であると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) は、黄斑部の漿液性網膜剥離を特徴とする。予後良好な疾患と考えられてきたが、長期的には加齢黄斑変性 (AMD) に類似した「パキコロイド新生血管 (PNV)」という病態を来とし、失明しうる疾患であることが近年明らかになってきた。

CSC の感受性遺伝子として *CFH* が知られているものの、他に確立された遺伝子はなく、遺伝子研究もほとんど無いのが現状である。本ゲノムワイド関連解析研究により、*TNFRSF10A* と *GATA5* 近傍の一塩基多型 (SNP) が CSC 感受性 SNP として新たに特定され、いずれの SNP も他人種を含む複数のコホートにおいて CSC との関連が再現された。*GATA5* は血管発達系に重要な遺伝子であり、また *TNFRSF10A* はアポトーシスに関連する遺伝子であることが報告されている。*TNFRSF10A* はこれまで AMD 感受性遺伝子と報告されてきたが、本研究によって日本人に多い CSC に続発する PNV の感受性遺伝子であることが示唆された。

CSC およびそれに続発する PNV と、AMD の病態・治療反応性における違いは近年眼科領域で非常に注目されており、今回の研究はそれらの違いを解明する手掛かりとなりうるものである。以上の研究は CSC を含む黄斑疾患の遺伝的背景の解明に貢献し、今後の黄斑疾患の機序解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降