

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	林 寿子
論文題目	Association of 15q14 and 15q25 with High Myopia in Japanese. (日本人の強度近視における 15q14 と 15q25 領域の遺伝子多型の 相関の検討)		
(論文内容の要旨)			
近視は、眼科領域では日常的に良く見られる病気である。特に重症度の強い病的近視は先進諸国における失明原因の上位を占める疾患である。近年、日本を含むアジア諸国においては強度近視の頻度が増加傾向にあることが報告されており、将来的に予防や治療に繋がる強度近視の更なる病態解明が求められている。 近視は多因子疾患であり環境因子の影響も大きいとされる一方、以前より遺伝因子の関与が示唆され、これまで多数の疾患感受性遺伝子が報告されているが再現性が確認されたものはない。2010 年に白人でのゲノムワイド関連解析の結果が報告され、屈折異常に関与する 15q14 と 15q25 領域の遺伝子多型の関与が示された。本研究では、日本人強度近視における同領域の遺伝子多型の寄与を症例対照関連分析により検討した。また、強度近視において脈絡膜新生血管の発症は重篤な視機能障害をもたらすが、この発症における同領域の遺伝子多型の寄与についても同時に検討した。 症例群は眼軸長 26mm 以上もしくは屈折値－6D 以下の患者 1125 人で、対照群は白内障患者データ 366 人 (control 1) と Pharma SNP Consortium から得た健常日本人データ 929 人 (control 2) とを用いた。連結匿名化された末梢血から DNA を抽出し、既報で近視と関連があるとされた遺伝子多型 (15q14:rs634990, rs524952, 15q25:rs8027411, rs17175798) の遺伝子型を TaqMan SNP アッセイ法により決定し、症例群と対照群での遺伝子頻度の差を検討した。 症例群のうち眼底所見の記載のあるサンプルを脈絡膜新生血管の有無にて 2 群に分類し、今回対象とした 15q14 と 15q25 領域の 4 つの多型の遺伝子型分布について両群間に差が見られるか検討した。 control 1 及びcontrol 2 に関して 15q14 領域のrs634900(control 1:$P=0.0035$, control 2:$P=1.91\times 10^{-6}$)、rs524952 (control 1:$P=0.0017$, control 2:$P=8.78\times 10^{-7}$)、15q25 領域のrs8027411 (control 1:$P=0.42$, control 2:$P=0.031$)、rs17175798 (control 1:$P=0.60$, control 2:$P=0.047$) で相関が認められた。また、脈絡膜新生血管を伴う症例群(n=600)と伴わない症例群(n=450)との間の遺伝子型頻度の差について検討したが、いずれの多型においても有意差は認められなかった。 欧米人において近視の疾患感受性遺伝子であると報告された 15q14 及び 15q25 領域は日本人の強度近視においても疾患感受性遺伝子であることが確認され、今後の病態解明の一助となる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)			
近視は眼科では比較的ありふれた病気であるが、強度近視では続発性に網膜変性・脈絡膜変性を発症する事があり、社会的失明原因の上位を占める重要な疾患である。過去の報告から、近視の発症・進行には環境因子と遺伝因子が複数関与することが示唆されている。近視の疾患感受性遺伝子についても多数の家系や双子研究などから幾つか報告されているが、異なるサンプル群にて再現性が確認されたものはなかった。2010 年に白人を対象としたゲノムワイド関連解析にて屈折異常に関与する新たな遺伝領域 (15q14、15q25) が示された。これまでの連鎖解析では報告されていない領域であり、本研究は同領域の中で特に強い相関を示した 4 つの遺伝子多型を対象として、日本人の強度近視における 15q14 と 15q25 領域の関連の検討を行った。この結果、4 つの遺伝子多型全てにおいて有意な相関が認められ、白人の近視だけでなくアジア人の強度近視でもこれらの多型が発症に寄与していることが確認された。また、重篤な視機能障害を惹起する脈絡膜新生血管の有無との関連についても検討したが明らかな有意差は認められず、病的近視における変性所見は異なるメカニズムに依る事が示された。 以上の研究は強度近視の疾患感受性遺伝領域の解明に貢献し、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、平成 24 年 7 月 11 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			