

京都大学	博士（医学）	氏 名	後藤 謙元
論文題目	No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. (日本人では補体H因子遺伝子多型と滲出型加齢黄斑変性に相関はみられない)		
(論文内容の要旨)			
加齢黄斑変性は黄斑部に変性を来す眼科疾患であり、萎縮型と滲出型に分類される。本研究で対象にした滲出型は、黄斑部に滲出物をみとめ視力低下を頻繁に伴う病型である。滲出型では異所性の新生血管が網脈絡膜にみとめられ、滲出物と同時に炎症反応・視細胞の細胞死がみとめられるとされるが、発症・進展機序については不明な点が多い。光線力学療法・抗 VEGF 薬が近年登場したが、治療にもかかわらず、悪い視力予後を示す患者も少なくない。 加齢黄斑変性は、遺伝要因・環境要因の両者が罹患リスクに寄与する多因子疾患であることが知られてきた。ゲノム学的手法と、30 年にわたる欧米での家系研究が結合した結果、2005 年に、2 つの高いオッズ比を示す遺伝子視座が海外から報告された。補体H因子遺伝子（特に Y402H 多型）とヒト 10 番染色体 26 q の ARMS2 (LOC387715)/HTRA1 遺伝子領域であり、それぞれ危険アレロオッズ比は 2 倍をこえる報告であった。 これまでに白人と日本人の加齢黄斑変性では、有病率、男女比、視力予後、眼底所見が異なることが知られてきた。このことから、日本人における補体 H 遺伝子のエクソンおよびその境界領域における遺伝子多型について検討することが必要と考えられた。本研究では日本人非罹患者での遺伝子多型の頻度・分布と加齢黄斑変性患者での遺伝子多型の頻度・分布を比較することによって、その遺伝子多型と加齢黄斑変性の発症との相関の検討を行った。 対象は滲出型加齢黄斑変性 146 例、対照 105 例。CFH の全 22 エクソンとその境界部の塩基配列をダイレクトシークエンス法で決定した。多型の検出には、ソフトウェアとして Genalys を用いた。 その結果、疾患群では 54 多型が、対照群では 41 多型が認められた。それぞれの多型について群間で比較したとき、χ^2 検定における補正前 <i>P</i> 値の最小値は 0.012 が rs551397 で、0.013 が rs800292 でみとめられた。rs1061170 (Y402H) は <i>P</i> = 0.068 を示した。アミノ酸置換を伴う一塩基多型である rs800292 (I62V) と rs1061170 (Y402H) がつくるハプロタイプについて、白人でみられる頻度と検討したところ、白人では滲出型加齢黄斑患者で、リスクハプロタイプが 50%を占めるのに対し、日本人では 8%を占めるにすぎなかった。一方、白人の非罹患者では 29%、日本人では 3%であった。そこで、少なくとも、日本人では白人ほどには、補体 H 因子遺伝子のエクソンおよびその接合部の遺伝子多型は、滲出型加齢黄斑のリスク因子として占める寄与は小さいと結論された。			

(論文審査の結果の要旨) 本主論文は、滲出型加齢黄斑変性という、日本人における社会的失明の主要原因となっている疾患の発症要因を、遺伝学的なアプローチで研究し、白人との差異をも明らかにしたものである。まず、補体 H 因子のエクソン領域に存在するゲノム多型について、日本人健常者集団での分布を明らかにし、さらに各多型が滲出型加齢黄斑変性の発症リスクに寄与するかを検討している。白人では補体 H 因子 Y402H 多型が加齢黄斑変成に大きく関与していることが、多くの研究によって明らかになってきたが、本研究は日本人の滲出型加齢黄斑変性の発症には同等の寄与はみとめられないことを明らかにしている。アミノ酸置換型一塩基多型にかざると、Y402H 多型よりも I62V 多型の方が、日本人では寄与が大きいことも示している。副論文では補体 H 因子領域に加え、ARMS2/HTRA1 領域の多型もあわせて、滲出型加齢黄斑変性の発症・進展におよぼす遺伝的リスクの検討を行っている 以上の研究は、日本人における加齢黄斑変性の発症・進展の遺伝的背景の解明に貢献し、加齢黄斑変性の治療方法の改善に有意義なものであると考えられ、眼科学の発展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、平成 2 3 年 8 月 2 3 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