

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	仲 田 勇 夫
論文題目	Genetic Variants in Pigment Epithelium-Derived Factor Influence Response of Polypoidal Choroidal Vasculopathy to Photodynamic Therapy (PEDF 遺伝子変異はポリープ状脈絡膜血管症に対する光線化学療法の予後と相関する)		
(論文内容の要旨)			
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、我が国でも近年急速に増加している疾患である。また、日本人を含めたアジア人の AMD は欧米人のそれと比較し、表現型や治療反応性、経過が異なることが知られており、特に、ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) と呼ばれる病型が約半数を占める。近年、ゲノムワイド関連解析を用いた大規模な遺伝学的研究により、欧米人及び日本人の AMD・PCV 発症に遺伝子多型が非常に強く関与することが示され、その病態理解は大きく前進しつつある。 光線化学療法 (PDT) は PCV に対する治療として確立されている治療法であるが、一部の PCV 患者は治療効果が低く、治療後も再発を繰り返すことが問題となっている。本研究では、PDT に対する治療反応性と患者の遺伝子多型との相関の有無を検討することを目的とした。また、治療前の臨床所見や患者の喫煙歴と PDT への治療反応性についても同時に検討した。 研究対象として初回治療として PDT を施行された合計 167 例の PCV 患者を用いた。連結匿名化された末梢血から DNA を抽出し、第 1 段階として、これまでの研究で AMD・PCV 発症に関係が深いと考えられた 42 遺伝子 638 個の一塩基多型 (SNP) をタイピングできるよう独自に設計した GoldenGate Genotyping アッセイ (イルミナ社) を用い、31 例の PCV 患者の遺伝子型をそれぞれ決定した。これらの患者の遺伝子型と、PDT 治療後の再発までの期間との相関につき、生存時間解析を用いて網羅的に検討したところ、4 遺伝子 6SNP に有意な相関がみられた ($P<0.01$)。 次に、全対象患者 167 例に対し、TaqMan SNP アッセイ法を用いてこれら有意な相関を示した SNP の遺伝子型を決定した。これらの遺伝子型と PDT 治療後の再発までの期間との相関につき、再度検討を行ったところ、PEDF (SERPINF1) 遺伝子上に存在する rs12603825 が有意な相関を示した ($P=0.0117$)。特に、rs12603825 の AA 型の遺伝子型を持つ患者は他の遺伝子型の患者に比べ、再発するまでの期間が短く ($P=0.0038$)、治療後視力も悪かった ($P=0.013$)。また、治療後 3 か月以内に再治療が必要であった 13 症例の患者背景につき、年齢、性別、喫煙歴、病巣径、rs12603825 遺伝子型を交絡因子としてロジスティック回帰分析を行ったところ、rs12603825 遺伝子型のみが有意な相関を示した ($P=0.0027$)。治療前の PCV 病巣径及び喫煙歴と、PDT 治療後再発までの期間及び治療後の視力経過についても検討を行ったが、有意な相関は認めなかった (それぞれ $P=0.214$、0.166)。 PCV 患者に対する PDT 治療の反応性に、PEDF 遺伝子多型が深く関与していることが示された。今後 PEDF 遺伝子に着目することにより、PCV の PDT 効果の治療前予測や治療効果の改善、PCV の病態解明につながる可能性が示された。			

（論文審査の結果の要旨） 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、我が国でも近年急速に増加している疾患である。また、日本人を含めたアジア人の AMD は欧米人のそれと比較し、表現型や治療反応性、自然経過が異なることが知られており、特に、ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）と呼ばれる病型が約半数を占める。近年、ゲノムワイド関連解析を用いた大規模な遺伝学的研究により、欧米人及び日本人の AMD・PCV 発症に遺伝子多型が非常に強く関与することが示され、その病態理解は大きく前進しつつある。光線化学療法（PDT）は PCV に対する治療として確立されている治療法であるが、一部の PCV 患者は治療効果が低く、治療後も再発を繰り返すことが問題となっている。本研究の中で、PCV 患者に対する PDT への治療反応性と患者の遺伝子多型との相関をゲノムワイドに検討することにより、PEDF 遺伝子上に存在する遺伝子多型が治療後再発するまでの期間や治療後の視力予測と有意に相関することが同定された。また、治療後 3 か月以内に再治療が必要であった症例の患者背景につき、年齢、性別、喫煙歴、病巣径、PEDF 遺伝子型を交絡因子としてロジスティック回帰分析を行ったところ、PEDF 遺伝子型のみが有意な相関を示した。これらの結果から、今後 PEDF 遺伝子に着目することにより、PCV 患者への PDT 効果の治療前予測や治療予後の改善、PCV の病態解明につながる可能性が示された。 以上の研究は日本人の加齢黄斑変性の病態解明及び個別化医療の推進に貢献し、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 5 年 2 月 2 5 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			