

## 平成 20 年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所老年医学研究部門

所属 島根大学医学部眼科学講座

氏名 大平 明弘

### 1. 研究テーマ

- 1) 緑内障患者に対する検査と治療に関する研究
- 2) 加齢に伴う黄斑変化に対する研究

### 2. 研究者氏名

大平明弘<sup>1</sup>、谷戸正樹<sup>1</sup>、松岡陽太郎<sup>1</sup>

### 3. 研究概要

- 1) -1 緑内障患者に対する検査と治療に関する研究

#### (目的)

緑内障は、特徴的な視神経萎縮と視野欠損が徐々に進行する疾患であり、本邦の中途失明原因第1位となっている。多くの緑内障は、慢性に経過し、自覚症状に乏しいため、本邦における有病率は不明であった。最近になり、岐阜県多治見市で行われた、Tajimi Studyにより、緑内障有病率は40歳以上人口の5%と報告された(The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Iwase A. et al. Ophthalmology 111:1641-8, 2004)。しかし、緑内障有病率の地域差、あるいは人口構成比の違いによる差については、依然不明のままである。本研究では、過去に、島根県S町で実施された、生活習慣病予防検診の資料を解析することで、緑内障の有病率をはじめとする、種々の疫学データを収集することを目的とする。

#### (方法)

島根難病研究所で保管されている、S町健診データ(受診者名、受診番号、フィルム番号、身長、体重、血圧、血液検査、生活歴、眼底写真、眼圧、心電図等)について、個人情報利用申請の手続きを経た後利用する。全てのデータについて、新たに電子画像化した後、緑内障判定作業をおこなう。日本緑内障学会・緑内障診療ガイドライン第2版(緑内障の診断基準:眼底写真のみの場合:Fosterの基準:C/D比が0.9以上、R/Dが0.05以下、C/D比の左右差が0.3以上)に従って判定し、診断基準に該当するものを緑内障患者、基準に該当しないものを非緑内障者と判定する。身長、体重、血圧、血

---

<sup>1</sup> 島根大学医学部眼科学講座

液検査、生活歴、眼圧、心電図等、他のデータと眼底写真判定結果を比較することにより、年齢別、性別の緑内障有病率、および、緑内障に関連した全身因子について検討し、種々の疫学指標を得る。

#### (結果)

5年分のデータ(約8000名分)について、全て電子ファイル化を行った。緑内障診断用の画像解析ソフトの開発を行った。

#### (考察)

本研究の遂行に必要なデータセットの電子化と、眼底写真による緑内障解析ソフトウェアの開発により、次年度以降の研究の発展が期待される。

#### 1) -2 緑内障患者に対する検査と治療に関する研究

##### (目的)

日本人における LOXL1 遺伝子の 1 塩基多型 (SNP) と落屑症候群の関連について解析することを目的とする。

##### (方法)

落屑緑内障 (EG 群) 83 人、緑内障非発症落屑症候群 (EX 群) 59 人、70 歳以上の原発開放隅角緑内障 (PG 群) 40 人、70 歳以上の正常眼圧緑内障 (NG 群) 54 人、70 歳以上の白内障 (CT 群) 157 人の血液検体からゲノム DNA を精製し、ダイレクトシーケンス法により SNP 多型を検出した。統計学的解析には R (R Foundation) を使用し、フィッシャーの正確検定をおこなった。ハプロタイプ解析には HaploView (Broad Institute) を使用した。

##### (結果)

今回解析した 3 つの SNP、rs1048661 (T/G)、rs3825942 (G/A)、rs2165241 (C/T) について、EG+EX 群対 CT 群、EG+EX 群対 PG 群において関連解析を行った結果、3 つの SNP とも疾患群ではリスクアレル頻度が有意に高く、疾患群と対照群の間でジェノタイプ頻度にも有意な差が示された。しかしながら、EG 群対 EX 群での関連解析では有意な差は認められなかった。また、rs1048661 と rs3825942 は連鎖不平衡を形成しており、rs1048661 (T) rs3825942 (G) のハプロタイプの出現頻度は疾患群に有意に高かった。(図 1-4)。

#### (考察)

日本人落屑症候群においても、LOXL1 遺伝子中の SNP との関連が示され、LOXL1 は落屑症候群のリスク因子であることが示唆された。しかし、緑内障発症群と非発症群の間には有意な差は認められなかった。

(文献) Tanito M, Minami M, Akahori M, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A, Iwata T: LOXL1 variants in elderly Japanese patients with exfoliation syndrome/glaucoma, primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and cataract. *Molecular Vision* 2008 (14) 1898-1905.

## 2) 加齢に伴う黄斑変化に対する研究

### (目的)

加齢黄斑変性症は欧米人に多くみられたが、近年、わが国でも患者が増加しており高齢者の眼疾患として非常に重要なものである。本症の発症原因は完全に解明はされていないが、組織の老化に加えて光による酸化ストレスが重要な一因であると推測され、それを抑制する黄斑色素の役割が注目されている。2002 年 Bernstein らは共鳴ラマン分光法を用いて非侵襲的に人眼の黄斑色素密度(ルテイン及びゼアキサンチン含量に相当)を測定する方法を開発し、その測定結果を発表した。それによれば、黄斑部の色素密度は正常者でも加齢とともに低下し、また、加齢黄斑変性症患者の色素密度は正常者に比べ有意に低いことが判明した。一方、日本人における黄斑色素と加齢黄斑変性症の関係に関する研究はこれまでにない。我々は Bernstein らの共鳴ラマン分光装置によって健常日本人成人男女の黄斑色素密度を測定し、加齢と共に色素密度が減少することを確認した。本研究では、加齢黄斑変性に対する光線力学療法前後での黄斑色素密度の変化を共鳴ラマン分光法で測定することを目的とする。

### (方法)

島根大学附属病院で加齢黄斑変性の診断の元に、光線力学療法を受ける者。光線力学療法前と後の経過観察時に共鳴ラマン分光法で黄斑色素密度を経時的に測定する。

(結果) 視力眼圧、黄斑色素密度測定、optical coherence tomography, フルオレセイン蛍光眼底造影検査結果を収集した。

### (考察)

加齢黄斑変性患者の黄斑色素密度及びその他の検査について、光線力学療法前療法後比較的早期の臨床データを得ることができた。今後、より長期の検査結果を得るべく研究を継続する予定である。

連鎖不平衡解析にて、  
rs1048661とrs3825942  
は連鎖不平衡を形成( $D'=1$ )

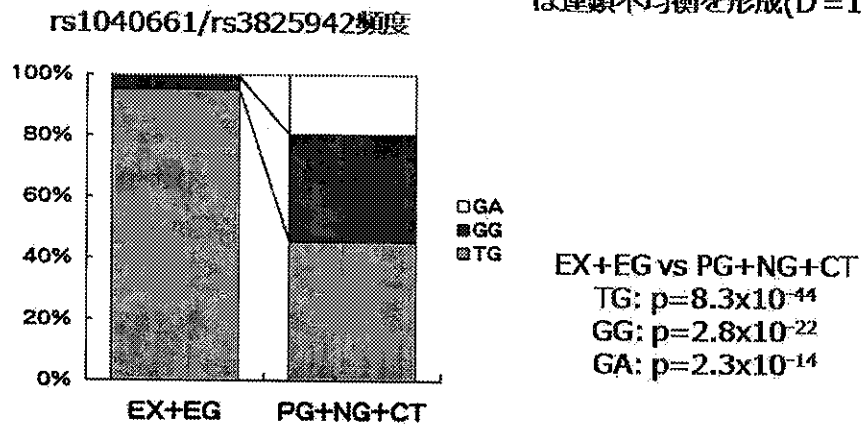


図1: LOXL1 遺伝子ハプロタイプの頻度

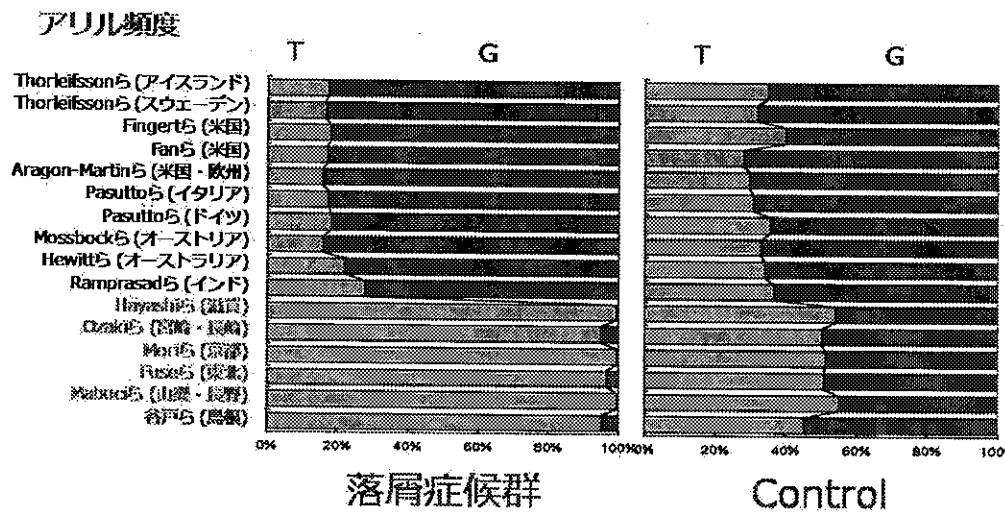


図2: LOXL1 遺伝子 rs1048661 多型の既報告との頻度比較

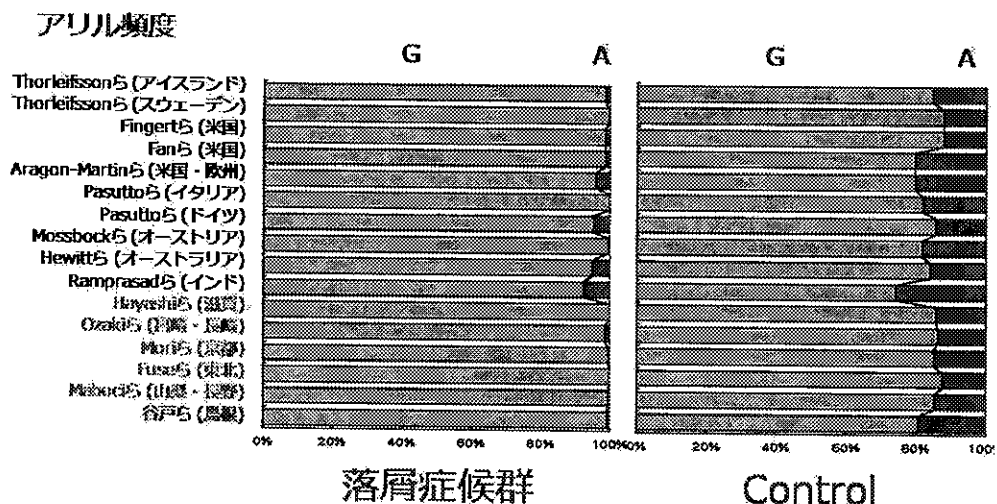


図3：LOXL1 遺伝子 rs3825942 多型の既報告との頻度比較

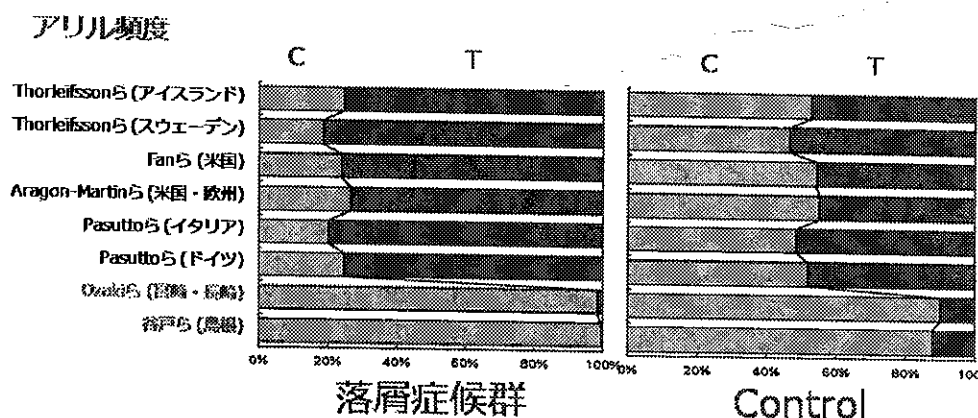


図4：LOXL1 遺伝子 rs2165241 多型の既報告との頻度比較

#### 4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）発表状況

##### 学会発表

- 1) 谷戸正樹, 皆見政好, 赤堀正和, 海津幸子, 高井保幸, 大平明弘, 岩田岳: 島根県における LOXL1 遺伝子多型調査 第10回島根眼科冬期学術講演会・第27回島根医大眼科学教室同門会、出雲市 (2009. 2. 15)
- 2) 尾花明, 谷戸正樹, 郷渡有子, 西村香澄, 大平明弘, 水野智, Gellermann W: 加齢黄斑変性に対する眼底カメラ型共鳴ラマン分光装置による黄斑色素の測定, 第62回日本臨床眼科学会, 東京 (2008. 10. 23-26)
- 3) 谷戸正樹, 皆見政好, 赤堀正和, 海津幸子, 高井保幸, 大平明弘, 岩田岳: 落屑症候群と高齢の原発開放隅角緑内障, 白内障を対象とした LOXL1 遺伝子多型解析 第19回日本緑内障学会, 大阪 (2008. 9. 12)
- 4) 小山泰良, 谷戸正樹, 大平明弘, 尾花明, 水野智: 光線力学療法前後の黄斑色素量変化 第112回日本眼科学会総会, 横浜市 (2008. 4. 17-20)

