

## 加齢黄斑変性の原因・発症メカニズムの解明

北海道大学大学院医学研究科 炎症眼科学講座 特任助教 神田 敦宏



近年、超高齢社会を迎えた我が国は、生活習慣病や加齢を含む要因により発症・進行する疾患を罹患する患者数は急増している。加齢黄斑変性（Age-related macular degeneration, AMD）は、加齢を含む複数の要因により眼の網膜にある黄斑部が変性を起こす加齢神経変性疾患の一つで、世界中では5千万人以上が罹患している。アメリカでは途中失明の原因第一位となり、日本においては第4位であるがその罹患患者数は年々増加している。AMDでは網膜の中心部（視覚の最も鋭敏な部分である黄斑）が傷害され、物が歪んで見え、視力低下、そして最終的には失明する。初期兆候は、網膜色素上皮細胞とブルッフ膜間に老廃物が凝集・沈着して出来るドルーゼン（Drusen）の形成と色素沈着過剰もしくは低下が起こる。後期には、脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization）の形成、光受容体と網膜色素上皮の萎縮が認められる。白人ではDrusen形成が主体で脈絡膜新生血管がない萎縮型AMDと呼ばれる病型が主流であるのに対して、日本人では脈絡膜新生血管を伴う滲出型AMDの病型（図1）が主流である。しかしながら、未だAMDの発症の原因・メカニズムもわかっておらず、加齢、遺伝的素因（polymorphism）、環境因子（喫煙、食事）などが主要危険因子として上げられている。

これまでに数多くの遺伝学研究により、染色体1q31と10q26上の遺伝子多型が遺伝的危険因子として強く関連していることが立証されている。染色体1q31は、複数グループによりComplement factor H遺伝子上での一塩基多型（SNP、single nucleotide polymorphism）のY402Hが初のAMD関連対立遺伝子として同定された。さらなる遺伝学研究の結果、染色体10q26上の新規遺伝子ARMS2（age-related maculopathy susceptibility 2）のExon1上に位置するSNP rs10490924が主要なAMD関連遺伝的要因であることを我々は報告した。これまでの多くの研究報告により、遺伝子多型を解析することで各個人の疾患へのリスクを予想することは可能であるが、病状の進行や予後予測などに関しては明らかとはなっていない。このため、早期加入する治療戦略の確立や疾患早期発見に繋がるバイオマーカーの同定は、失明や重度の視力障害を回避するための社会的急務である。

本研究では、AMD発症に関連する新規バイオマーカーを探索するために、疾患進行ステージごとのAMD患者より採取した血液、または術中に摘出した組織などを収集した。そして、それらにおける遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイ解析に供することで網羅的遺伝子発現解析を行った。表1と2に一部検体を用いて行った遺伝子発現解析結果を示す。



図1 加齢黄斑変性 眼底写真

表1 AMD発症により増加していた遺伝子

遺伝子名	発現変動率	機能
DNAJC12	1.848	タンパク輸送など
LOC646791	1.715	未知
NHP2	1.650	RNAタンパク質
LOC388813	1.623	未知
OR5M8	1.528	Gタンパク質共役レセプター

表2 AMD発症により減少していた遺伝子

遺伝子名	発現変動率	機能
LOC100129139	1.537	未知
LOC728724	1.517	未知
LOC728003	1.39	未知
LOC100128524	1.375	未知
ALS2CR10	1.339	未知

今回の解析で遺伝子発現変動がAMDにおいて認められた上記の遺伝子は、これまでにAMD関連遺伝子として報告されているものとは異なる新規遺伝子であった。現在、統計学的解析を含め、今後はさらに検体数を増やし、遺伝子多型解析とも重ね合わせて、早期疾患発症・予後のマーカー同定や新規治療ターゲット分子の発見を試みる。

加齢黄斑変性の根本的な治療法は見つかっておらず、感覚器の健康という観点から、この疾患の原因解明・治療法の開発は超高齢社会を迎えた国民のQuality of Lifeの向上に寄与することが期待される。予防的介入につながる新規分子標的治療の開発が当該分野の最重要課題となっており、本症の視力予後改善は眼科学分野の責務である。最後に、本研究を遂行するにあたり多大なご支援を賜りました公益財団法人 難病医学研究財団に深く感謝致します。