

2021年2月24日

東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
東北大学大学院医学系研究科  
理化学研究所  
東京大学

## 開放隅角緑内障に関する127の遺伝的変化を発見 - 世界14カ国の大規模国際共同研究で民族集団に共通した因子に迫る -

### 【発表のポイント】

- 世界14カ国の開放隅角緑内障<sup>\*1</sup>患者3万人以上の遺伝情報について、ゲノムワイドメタ解析<sup>\*2</sup>を行い、開放隅角緑内障に関連する127の遺伝的座位<sup>\*3</sup>を同定した。
- ヨーロッパ系民族集団の開放隅角緑内障患者に関連する多くの遺伝的座位が他の民族集団(アジア系、アフリカ系)でも一致した影響度を示した。
- これらの成果は今後、緑内障病因の解明や治療法の開発や予防医学研究に貢献すると期待される。

### 【研究概要】

緑内障は視神経が障害を受ける眼疾患で、世界中で主たる失明原因となっています。その主な病型は開放隅角緑内障ですが、開放隅角緑内障患者における遺伝的要因の民族集団差の大部分は解明されていませんでした。

今回、国際共同研究グループは、多民族集団の開放隅角緑内障患者34,179名と対照群349,321名を対象に、ヒトゲノム全体に分布する一塩基多型(SNP)<sup>\*4</sup>のゲノムワイドメタ解析を行いました。その結果、127カ所の遺伝子領域が開放隅角緑内障との関連を示し、そのうち44カ所は今回新たに発見されたものでした。さらに、開放隅角緑内障の発症に関わる遺伝的要因の民族集団ごとの違いを明らかにするため、ヨーロッパ系民族集団で開放隅角緑内障と強い関連が認められたSNPについて、他の民族集団における発症リスクへの影響を検証したところ、両者の間に高い相関が見られました。これは、多くの開放隅角緑内障の発症に寄与するSNPの影響度が民族集団に共通していることを示しています。

これらの成果は今後、緑内障病因の解明や治療法の開発、予防医学研究に貢献すると期待できます。この成果は米国時間2021年2月24日にオンライン科学誌「Nature Communications」に掲載されました。

## 【研究内容】

緑内障は視神経が障害を受けることで視野が狭くなる眼疾患で、世界中で主たる失明原因となっています。緑内障の主要な病型である開放隅角緑内障の有病率には民族集団差があり、ヨーロッパ系民族集団に比して、アフリカ系民族集団やアジア系民族集団で高いことが疫学調査より明らかになっています。しかしながら、開放隅角緑内障患者における遺伝要因の民族集団差の大部分は解明されていませんでした。

今回、国際共同研究グループは、開放隅角緑内障の発症に関わる新たな遺伝要因を明らかにするため、多民族集団の開放隅角緑内障患者 34,179 名と対照群 349,321 名（ヨーロッパ系民族集団：患者 23,963 名、対照群 306,942 名、アジア系民族集団：患者 6,935 名、対照群 39,588 名、アフリカ系民族集団：患者 3,281 名、対照群 2,791 名）を対象に、ヒトゲノム全体に分布する一塩基多型（SNP）のゲノムワイドメタ解析を行いました。その結果、127 カ所の遺伝子領域が開放隅角緑内障との関連を示し、そのうち 44 カ所は今回新たに発見されたものでした（図 1）。さらに、開放隅角緑内障と強い関連が認められた SNP について、独立したヨーロッパ系民族集団（患者：43,254 名、対照群：1,771,118 名）を解析した結果、これらの遺伝子領域が開放隅角緑内障に関係していることを再確認できました。また、これらの遺伝子領域の多くが、眼圧<sup>\*5</sup>、垂直 Cup/Disc 比<sup>\*6</sup>、網膜神経線維層厚<sup>\*7</sup>といった緑内障の指標と関連することが明らかとなりました。さらに、開放隅角緑内障の発症に関わる遺伝要因の民族集団ごとの違いを明らかにするため、ヨーロッパ系民族集団で開放隅角緑内障と強い関連が認められた SNP について、他の民族集団における発症リスクへの影響を検証したところ、両者の間に高い相関が見られました（図 2）。これは、多くの開放隅角緑内障の発症に寄与する SNP の影響度が民族集団に共通していることを示しています。さらに、開放隅角緑内障と関連が示された遺伝子の特徴を明らかにするため、パスウェイ解析<sup>\*8</sup>を行ったところ、コラーゲン形成、血管系の発達、脂質結合および輸送に関する遺伝子群が発症に影響している可能性を突き止めました。さらに、本研究から開放隅角緑内障の病態に影響することが疑われた候補遺伝子を標的とする薬剤について検証した結果、網膜疾患やアルツハイマー病、虚血性心疾患を対象に、既に使用されているあるいは治験が実施されている薬剤が有用である可能性が明らかとなりました。

本研究で使用したアジア系民族集団のサンプルの大部分（患者：5,246 名、対照群：32,795 名）は、バイオバンク・ジャパン、東北大学眼科、東北大学東北メディカル・メガバンク機構において収集されたものです。また、東北大学でのゲノムワイド遺伝子型データの取得には、ジャポニカアレイ<sup>®\*9</sup>が用いられました。

この成果は今後、緑内障の病態解明と個別化医療の一助となる可能性が期待されます。本研究は、オンライン科学誌「Nature Communications」（2月24日付け：日本時間2月24日午後7時）に掲載されました。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構センター・オブ・イノベーションプログラム「さりげないセンシングと日常人間ドックで実現する理想自己と家族の絆が導くモチベーション向上社会創生拠点」、文部科学省科学研究費基盤研究（B）（課題番号：26293372）および日本医療研究開発機構の「オーダーメイド医療の実現プログラム」の支援を受けて行われました。また、本研究の成果は、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業で進められている、「失明回避を目指す開放隅角緑内障の遺伝的リスク予測に関する研究開発」（研究代表者：秋山 雅人）で、日本人集団を対象とした開放隅角緑内障のリスク予測法の開発にも活用される予定です。

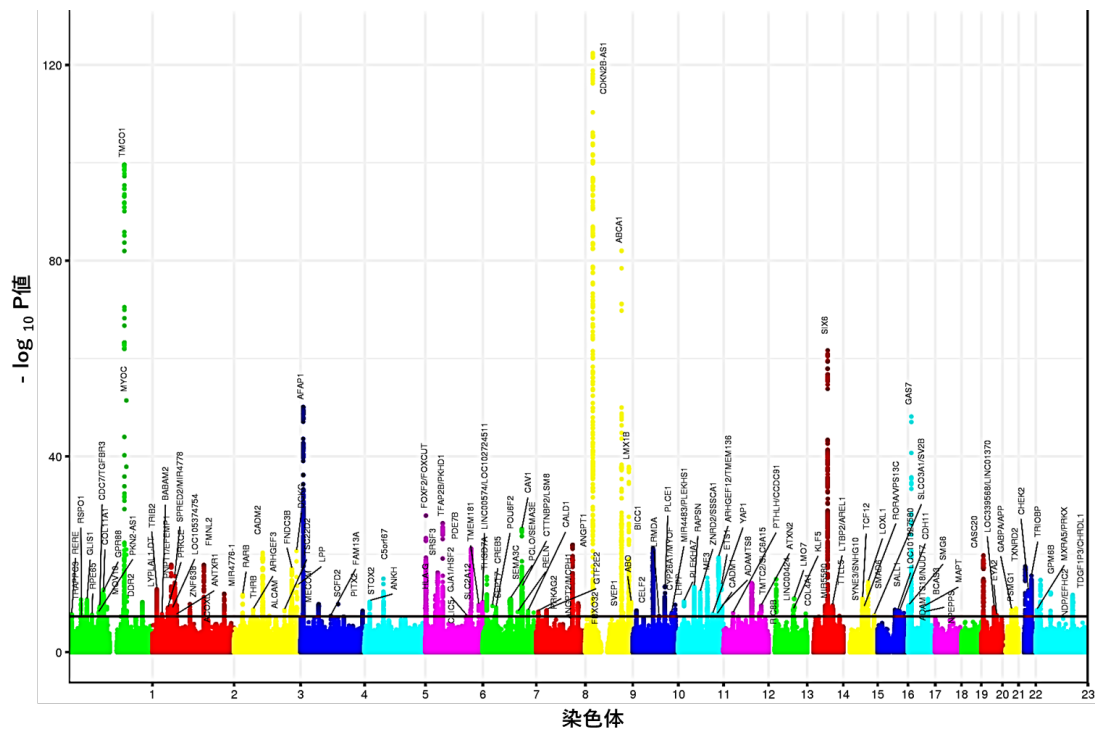


図1. 多民族集団における開放隅角緑内障患者の遺伝解析結果

X軸にSNPの染色体位置、Y軸に各SNPの $-\log_{10}P$ 値を示した図（マンハッタン・プロット）で、上に行くほど開放隅角緑内障との関連が強い。多民族集団（患者34,179名、対照群349,321名）の遺伝解析の結果、統計学的に有意な関連が認められた遺伝子領域は黒のラインより上にあるものである。

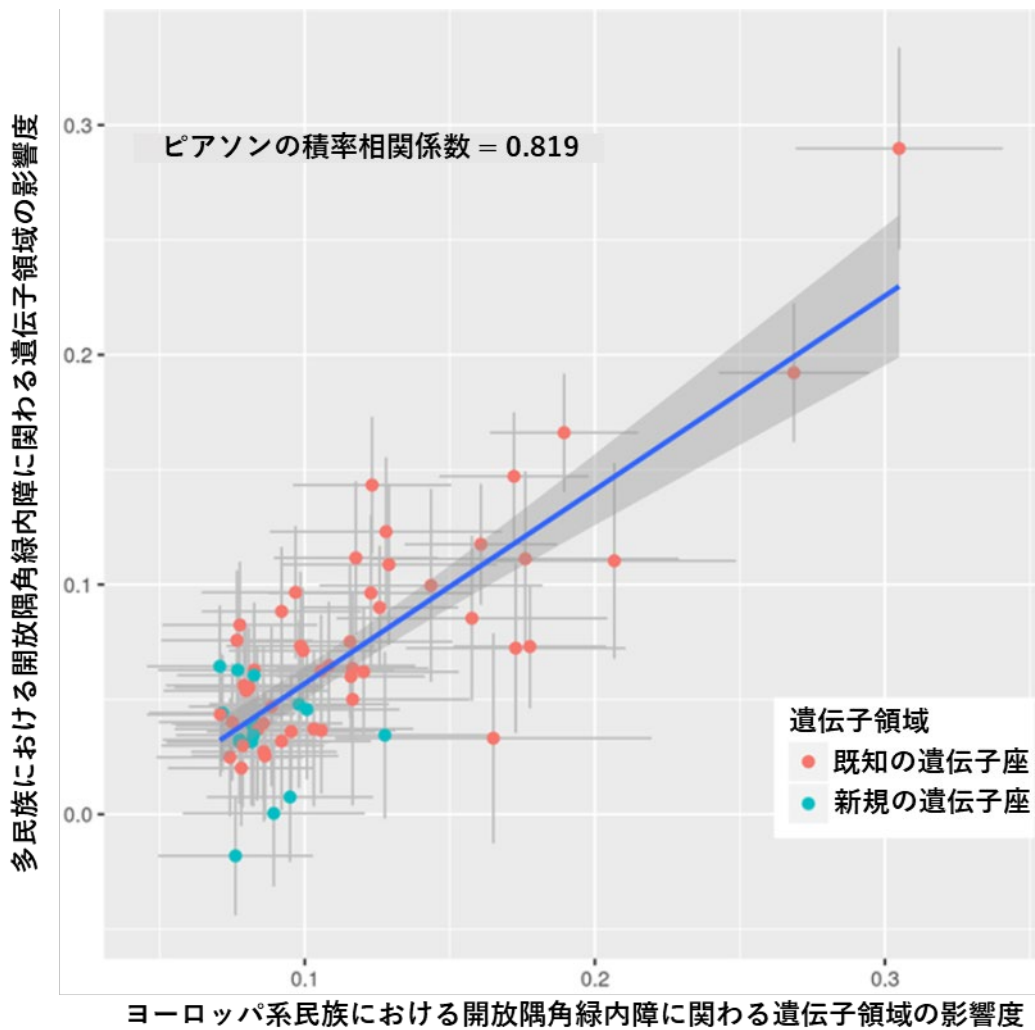


図 2. 民族集団間における開放隅角緑内障に関わる遺伝要因の影響度の相関

X 軸にヨーロッパ系集団（患者 16,677 名、対照群 199,580 名）、Y 軸に多民族集団（アジア系：患者 6,935 名、対照群 39,588 名、アフリカ系：患者 3,281 名、対照群 2,791 名、ヨーロッパ系：患者 7,266 名、対照群 107,362 名）の遺伝解析の結果、統計学的に関連が認められた各 SNP の影響度を対数オッズ比で示している。先行研究で報告のある領域は赤で、新たに関連が認められた領域を青で示している。ヨーロッパ系民族集団および多民族集団における、各 SNP の効果量の 95%信頼区間を灰色で示した水平線と垂直線で示している。両者の線形回帰直線および 95%信頼区間を青線、灰色の影付きで示している。

【論文題目】

English Title: Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries.

日本語タイトル：ゲノムワイドメタ解析により多民族集団間で一致した効果のある 127 の開放隅角緑内障の遺伝子座位を同定

著者：世界 14 カ国から 81 名

日本からの代表的な貢献者：

理化学研究所 統合生命医科学研究センター 副センター長（研究当時）

久保 充明（くぼ みちあき）

理化学研究所 生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム チームリーダー

桃沢 幸秀（ももざわ ゆきひで）

東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻複雑形質ゲノム解析分野 教授

東京大学医科学研究所 連携教授

鎌谷 洋一郎（かまたに よういちろう）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 機構長、医化学分野 教授

山本 雅之（やまもと まさゆき）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム遺伝統計学分野 教授

理化学研究所 革新知能統合研究センター 遺伝統計学チーム チームリーダー

田宮 元（たみや げん）

九州大学大学院医学研究院

眼病態イメージング講座 講師

秋山 雅人（あきやま まさと）

東北大学大学院医学系研究科 眼科学分野

主任教授

中澤 徹（なかざわ とおる）

非常勤講師

志賀 由己浩（しが ゆきひろ）

大学院生

橋本 和軌（はしもと かずき）

【用語説明】

- \*1 開放隅角緑内障(かいほうぐうかくりよくないしょう) : 眼球の角膜と虹彩が接する部分である隅角が広いもの(正常所見)の、視神経乳頭と網膜神経線維層に緑内障に特徴的な形態変化を有するもの。緑内障の主要な病型である。日本人の 40 歳以上の緑内障の有病率は 5.0%であり、開放隅角緑内障は最多の 3.9%を占めることが疫学調査より明らかになっている。
- \*2 ゲノムワイドメタ解析: 疾患や身長などの量的な形質に影響があるゲノム上のマーカーを、網羅的に検索する方法(ゲノムワイド関連解析(GWAS))で実施された複数の研究結果を統合し、解析を行う手法。
- \*3 遺伝的座位: 染色体やゲノム上の、なんらかの遺伝子、もしくは多型などのマーカーが存在する位置のこと。
- \*4 一塩基多型(SNP): ゲノム配列において、ある領域で DNA の塩基配列が一塩基のみ個人間で異なる多様性のこと。
- \*5 眼圧: 目の中の圧力のこと。目の中で一定量の水(房水)が作られ、それと同じ量が目から流れ出ていくことで、眼圧は一定に保たれている。房水の流れが悪くなると、眼圧が上昇し、視神経が障害を受ける。そのため、高い眼圧は緑内障の最大の危険因子である。
- \*6 垂直 Cup/Disc 比: 緑内障の進行に従い、脳からの視神経の神経線維が眼球に入っていく部分である視神経乳頭部のくぼみが拡大する。垂直 Cup/Disc 比は、視神経乳頭陥凹の最大垂直径と最大垂直視神経乳頭径との比のことで、緑内障では高値となるため、緑内障診断の指標として用いられる。
- \*7 網膜神経線維層厚: 網膜は眼底一面に広がっている薄い膜状の組織で、光や色を感じるのに重要なたくさんの神経細胞(視細胞)とそれにつながる神経線維から構成される。カメラのフィルムに例えられる。緑内障では網膜神経線維層が薄くなることが知られており、緑内障診断の指標となる。
- \*8 パスウェイ解析: GWAS で得られた SNP の統計情報を用いて、生物学的に特定の機能を持つ遺伝子群が GWAS の対象となった形質(疾患)に影響しているかを検証する手法。本研究では、MAGMA というソフトウェアを用いて解析を行った。
- \*9 ジャポニカアレイ®: 日本人集団のもつ一塩基多型(SNP)を高精度で取得できる SNP アレイ。で多型性を示す SNP を効率的に解析するためのツール。東北大学東北メディカル・メガバンク機構が構築した「日本人全ゲノムリファレンスパネル」をもとに社会実装した。

**【お問い合わせ先】**

**（研究に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科眼科学分野

教授 中澤 徹（なかざわ とおる）

電話：022-717-7294

Eメール：ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp

**（取材に関すること）**

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

広報戦略室長

長神 風二（ながみ ふうじ）

電話：022-717-7902

FAX：022-717-7923

Eメール：pr@megabank.tohoku.ac.jp