



# Coding Variant I62V in the Complement Factor H Gene Is Strongly Associated with Polypoidal Choroidal Vasculopathy

近藤, 直士

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2009-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4671

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004671>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	近藤 直士
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4671 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Coding Variant I62V in the Complement Factor H Gene Is Strongly Associated with Polypoidal Choroidal Vasculopathy(ポリープ状脈絡膜血管症の発症リスクには補体 H 因子の遺伝子多型 (I62V) が強く関連する)

審 査 委 員

主 査	教 授	饗場 篤
	教 授	藤澤 正人
	教 授	松尾 雅文

## 研究の目的及び概要

ポリープ状脈絡膜血管症 polypoidal choroidal vasculopathy (以下 PCV) は、脈絡膜血管に由来する枝状の異常血管網とその先端のポリープ状病巣を特徴とし、高齢者の黄斑部網膜に出血性・滲出性変化を来す疾患である。日本では病型分類上、PCV は加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (以下 AMD) のうち脈絡膜新生血管を特徴とする滲出型 AMD の特殊型に分類されている。AMD は、欧米諸国や日本における成人の失明や視力低下の主原因となっている疾患であり、特に滲出型 AMD の視力予後は不良である。滲出型 AMD (脈絡膜新生血管) と PCV には、自然経過や視力予後、治療に対する反応性など様々な相違点があり、両者を区別する事は臨床的に重要であるとともに、PCV の本質的病態が脈絡膜新生血管であるのか否かが議論の的となっている。PCV の頻度には大きな人種差があり、我が国では PCV の疾患頻度が高く、日本における AMD の約半数を占めている。一方、白人では PCV の疾患頻度は少ない (AMD の約 10%)。

近年、CFH (complement factor H: 補体 H 因子)、ARMS2 (Age-related maculopathy susceptibility 2)、CFB (complement factor B)、C3 (complement component 3) などの AMD 感受性遺伝子がヨーロッパ系集団を主たる対象とした欧米のゲノム研究によって次々と同定された。このうち、ARMS2 遺伝子多型は PCV においても強い遺伝的危険因子であることが最近の研究によって明らかとなった。一方、ARMS2 以外の AMD 感受性遺伝因子と PCV との関連は十分に検証されていない。それぞれの AMD の病型は異なった臨床的特徴を有しており、個々の病型において異なる遺伝因子が関与している可能性がある。実際、ごく最近の我々の研究によって、elastin 遺伝子の多型が PCV に特異的な遺伝的危険因子として同定された。日本人 AMD の約半分を占める PCV の遺伝的背景を解明することが我が国における AMD の遺伝的背景を理解するうえで重要であると考え、現在我々は PCV における遺伝因子の探索を行っている。本研究の目的は、AMD 感受性遺伝子の一つである CFH と PCV との関連性を検証することである。

## 対象と方法

症例-対照関連解析を用いて疾患遺伝子解析を行った。症例、対照ともに日本人を対象とした。PCV 患者 130 例と対照 173 例の末梢血から DNA を抽出し、TaqMan PCR 法を用いて SNP をタイピングした。白人 AMD において非常に強い遺伝的危険因子である rs1061170 (Y402H) を含む 12 個のタグ SNP を解析し、網羅的に CFH の遺伝子多型を解析した。疾患と各 SNP との関連は、アレル頻度を用いた分割表検定 ( $\chi^2$  検定) により評価した。偽陽性を避けるため、多重性を考慮した  $P < 0.0058$  を有意水準とした。単一 SNP 関連解析に加え、ハプロタイプ関連解析やロジスティック回帰分析を行い、多角的に関

連性を検証した。

## 結果

単一 SNP 関連解析では、解析した 12 個の SNP のうち、7 個が PCV と有意な関連を示した。最も強い関連を示した SNP は、CFH のエクソン 2 に位置する rs800292 (I62V) で、この SNP の G アレルは対照群に比し PCV 群で有意に頻度が高かった ( $P = 1.7 \times 10^{-7}$ 、オッズ比 2.58 [95%信頼区間: 1.80-3.69])。rs1061170 (Y402H) は PCV とは有意な関連を示さなかった ( $P = 0.077$ )。ハプロタイプ関連解析においても統計学的に有意な関連が CFH の全領域にわたって検出された (omnibus  $P = 1.6 \times 10^{-5}$ )。複数の SNP が PCV 発症リスクと有意な関連を示したため、conditional logistic regression analysis を用いて第一義的に疾患リスクに関連する SNP の同定を試みた。その結果、rs800292 が検出された全ての統計学的関連性を担う多型であり、その他の有意な関連は rs800292 との連鎖不平衡により生じたものであることが明らかになった。

## 考察

補体は自然免疫に関わる一連の血清タンパクであり生体防御に機能する。補体 H 因子は、補体の反応系を制御する因子で、過度な補体反応を防ぎ自己補体による傷害から自己細胞を保護している。

多数の研究結果から、AMD の病態には炎症が深く関与していると考えられている。これまでの病理学的検討にて、PCV の病巣周囲に T 細胞や B 細胞、マクロファージの浸潤が観察されており、PCV の病態においても炎症が重要な役割を有していると推測されていた。CFH の遺伝子多型が PCV の疾患リスクに強く関連するという本研究の知見は、PCV の成因における炎症の重要性を裏付けている。

本研究の統計学的検討から、補体 H 因子の遺伝子多型のうち、rs800292 が PCV の疾患リスクに最も強く寄与することが明らかとなった。rs800292 は CFH のエクソン 2 に位置しており、62 番目のアミノ酸をイソロイシン (I) からバリン (V) に置換させる多型であることから、補体 H 因子タンパク質の機能や構造変化を引き起こす可能性がある。したがって、rs800292 は PCV の病態上重要な役割を果たす遺伝子多型であると推測できる。実験的な機能解析による病態との関連づけが今後の課題であり、それを見出すことができれば、PCV の病因・病態解明の進展に大きく貢献できると思われる。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第2009号	氏 名	近藤 直士
論 文 題 目 Title of Dissertation	ポリープ状脈絡膜血管症の発症リスクには補体H因子の 遺伝子多型(I62V)が強く関連する  Coding Variant I62V in the Complement Factor H Gene Is Strongly Associated with Polypoidal Choroidal Vasculopathy		
審 査 委 員 Examiner	主 査 饗 場 篤 Chief Examiner 副 査 蔭 澤 王 人 Vice-examiner 副 査 松 尾 雅 文 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

ポリープ状脈絡膜血管症 polypoidal choroidal vasculopathy (以下 PCV) は、脈絡膜血管に由来する枝状の異常血管網とその先端のポリープ状病巣を特徴とし、高齢者の黄斑部網膜に出血性・滲出性変化を来す疾患である。日本では病型分類上、PCV は加齢黄斑変性 age-related macular degeneration (以下 AMD) のうち脈絡膜新生血管を特徴とする滲出型 AMD の特殊型に分類されている。AMD は、欧米諸国や日本における成人の失明や視力低下の主原因となっている疾患であり、特に滲出型 AMD の視力予後は不良である。滲出型 AMD (脈絡膜新生血管) と PCV には、自然経過や視力予後、治療に対する反応性など様々な相違点があり、両者を区別する事は臨床的に重要であるとともに、PCV の本質的病態が脈絡膜新生血管であるのか否かが議論的となっている。PCV の頻度には大きな人種差があり、我が国では PCV の疾患頻度が高く、日本における AMD の約半数を占めている。一方、白人では PCV の疾患頻度は少ない (AMD の約 10%)。

近年、CFH (complement factor H: 補体 H 因子)、ARMS2 (Age-related maculopathy susceptibility 2)、CFB (complement factor B)、C3 (complement component 3) などの AMD 感受性遺伝子がヨーロッパ系集団を主たる対象とした欧米のゲノム研究によって次々と同定された。このうち、ARMS2 遺伝子多型は PCV においても強い遺伝的危険因子であることが最近の研究によって明らかとなった。一方、ARMS2 以外の AMD 感受性遺伝因子と PCV との関連は十分に検証されていない。それぞれの AMD の病型は異なった臨床的特徴を有しており、個々の病型において異なる遺伝因子が関与している可能性がある。実際、ごく最近の我々の研究によって、elastin 遺伝子の多型が PCV に特異的な遺伝的危険因子として同定された。日本人 AMD の約半分を占める PCV の遺伝的背景を解明することが我が国における AMD の遺伝的背景を理解するうえで重要であると考え、現在我々は PCV における遺伝因子の探索を行っている。本研究の目的は、AMD 感受性遺伝子の一つである CFH と PCV との関連性を検証することである。

対象と方法

症例-対照関連解析を用いて疾患遺伝子解析を行った。症例、対照ともに日本人を対象とした。PCV 患者 130 例と対照 173 例の末梢血から DNA を抽出し、TaqMan PCR 法を用いて SNP をタイピングした。白人 AMD において非常に強い遺伝的危険因子である rs1061170 (Y402H) を含む 12 個のタグ SNP を解析し、網羅的に CFH の遺伝子多型を解析した。疾患と各 SNP との関連は、アレル頻度を用いた分割表検定 ( $\chi^2$  検定) により評価した。偽陽性を避けるため、多重性を考慮した  $P < 0.0058$  を有意水準とした。単一 SNP 関連解析に加え、ハプロタイプ関連解析やロジスティック回帰分析を行い、多角的に関連性を検証した。

結果

単一 SNP 関連解析では、解析した 12 個の SNP のうち、7 個が PCV と有意な関連を示した。最も強い関連を示した SNP は、CFH のエクソン 2 に位置する rs800292 (I62V) で、この SNP の G アレルは対

照群に比し PCV 群で有意に頻度が高かった ( $P = 1.7 \times 10^{-7}$ , オッズ比 2.58 [95%信頼区間: 1.80-3.69])。rs1061170 (Y402H) は PCV とは有意な関連を示さなかった ( $P = 0.077$ )。ハプロタイプ関連解析においても統計学的に有意な関連が *CFH* の全領域にわたって検出された (omnibus  $P = 1.6 \times 10^{-5}$ )。複数の SNP が PCV 発症リスクと有意な関連を示したため、conditional logistic regression analysis を用いて第一義的に疾患リスクに関連する SNP の同定を試みた。その結果、rs800292 が検出された全ての統計学的関連性を担う多型であり、その他の有意な関連は rs800292 との連鎖不平衡により生じたものであることが明らかになった。

## 考察

補体は自然免疫に関わる一連の血清タンパクであり生体防御に機能する。補体 H 因子は、補体の反応系を制御する因子で、過度な補体反応を防ぎ自己補体による傷害から自己細胞を保護している。多数の研究結果から、AMD の病態には炎症が深く関与していると考えられている。これまでの病理学的検討にて、PCV の病巣周囲に T 細胞や B 細胞、マクロファージの浸潤が観察されており、PCV の病態においても炎症が重要な役割を有していると推測されていた。*CFH* の遺伝子多型が PCV の疾患リスクに強く関連するという本研究の知見は、PCV の成因における炎症の重要性を裏付けている。本研究の統計学的検討から、補体 H 因子の遺伝子多型のうち、rs800292 が PCV の疾患リスクに最も強く寄与することが明らかとなった。rs800292 は *CFH* のエクソン 2 に位置しており、62 番目のアミノ酸をイソロイシン (I) からバリン(V)に置換させる多型であることから、補体 H 因子タンパク質の機能や構造変化を引き起こす可能性がある。したがって、rs800292 は PCV の病態上重要な役割を果たす遺伝子多型であると推測できる。実験的な機能解析による病態との関連づけが今後の課題であり、それを見出すことができれば、PCV の病因・病態解明の進展に大きく貢献できると思われる。

本研究は、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)について、その遺伝因子を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった PCV と補体 H 因子の遺伝子多型の連関について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。