

## 緑内障における視神経乳頭の脆弱性に関連する *CDKN2B-AS1* 上のバリエーションの同定について

平成 24 年 3 月 21 日  
京都府立医科大学  
ゲノム医科学  
視覚機能再生外科学

この度、本学ゲノム医科学及び視覚機能再生外科学で進めてきた研究「緑内障における視神経乳頭の脆弱性に関連する *CDKN2B-AS1* 上のバリエーションの同定」の論文が科学雑誌「PLoS ONE」に掲載されましたので、お知らせします。

同研究は、緑内障のうち、日本人に多いタイプの発症のリスクを高める遺伝子変異を特定し、この遺伝子変異を調べることで緑内障の発症リスクを診断して緑内障の早期発見及び早期治療に資することが期待されます。

### 記

#### ○研究代表者

ゲノム医科学 教授 田代 啓  
視覚機能再生外科学 教授 木下 茂

○論文名: Common variants in *CDKN2B-AS1* associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in Japanese.

○論文名(日本語): 緑内障における視神経乳頭の脆弱性に関連する *CDKN2B-AS1* 上のバリエーションの同定

○著者: 中野正和<sup>1,\*</sup>, 池田陽子<sup>2,\*</sup>, 徳田雄市<sup>1,\*</sup>, 不破正博<sup>1</sup>, 大見奈津江<sup>1</sup>, 上野盛夫<sup>2</sup>, 今井浩二郎<sup>2</sup>, 足立博子<sup>1</sup>, 景山正明<sup>1</sup>, 森和彦<sup>2</sup>, 木下茂<sup>2</sup>, 田代啓<sup>1,\*</sup> 共筆頭著者.

○所属: 京都府立医科大学大学院・<sup>1</sup>ゲノム医科学, <sup>2</sup>視覚機能再生外科学

○掲載誌: PLoS ONE; Research Article, published 12 Mar 2012  
10.1371/journal.pone.0033389

## ○研究概要:

昨今の日本の高齢社会において、高齢者が生き生きと長く社会参画し、社会に貢献することは、社会にとっても本人にとっても大きな意義のあることである。働くことを希望する高齢者が働こうとするとき問題になるのが、社会参加を不可能にする怪我のもととなる目や耳や筋力のおとろえである。

緑内障は視神経の変性を伴い発症し、我が国において目が見えなくなる原因の第1位の眼疾患である。日本人の大規模な疫学調査によると、40歳以上の有病率は約5%で2型糖尿病と同程度に高く、70歳台になると約8%にまで増加することから、長寿社会を迎える本邦にとっては深刻な疾患である。現時点で緑内障による失明を防止する方法は、発症早期に緑内障を発見し眼圧降下剤による点眼治療等の対処療法を開始する以外にはない。しかし、緑内障の自覚症状は乏しいので89%の患者は発見されずに放置されている。将来、緑内障の発症リスクのある者を選別する簡便な血液検査（ゲノム診断）を人間ドックや住民健診や職場健診に組み込むことで緑内障の早期発見が可能となる。本研究は、その実現のために不可欠な基礎的研究成果である。

本研究では、緑内障の発症機序の解明やゲノム診断法の開発に有用であることが期待される緑内障患者に特有な一塩基の配列の違い（バリエント）を同定するために、客観性の高いゲノムワイド関連解析を実施した。まず、2005年以来京都府立医科大学附属病院でインフォームド・コンセントを得て収集している4,600例を越す臨床検体の中から選別した総計2,126検体について、アフィメトリクス社のDNAマイクロアレイを用いて906,600個のバリエントのジェノタイプを決定した。次に、現時点で最高の診断技術を駆使して緑内障の主病型である広義原発開放隅角緑内障症例（疾患群）と非緑内障症例（対照群）を厳選し、高精度なジェノタイプデータを取得後に相関解析を実施した。さらに、疾患群を眼圧の高い群（高眼圧緑内障例）と低い群（正常眼圧緑内障例）の2群に分けて相関解析を実施した。ゲノムワイド関連解析の結果、ヒト染色体上の9p21.3領域に存在する *CDKN2B-AS1* 上に厳格なことが知られるボンフェローニ補正を超える有意なバリエントが集中的に同定された。

この結果は、*CDKN2B-AS1* 上のバリエントが緑内障を引き起こす視神経の脆弱性に関与することを我々が世界で初めて示したことを意味する。 これまでに9p21.3領域は、心疾患や糖尿病を始めとする複数の多因子疾患とも関連することが報告されている。本研究で同定されたバリエントは、正常眼圧緑内障患者の診断マーカーになるだけでなく、正常眼圧緑内障の発症機序の解明と治療法開発に向けた糸口になる可能性がある。