[PRESS RELEASE]

2025年11月28日

京都府公立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

原発閉塞隅角緑内障に関連する新たなゲノム領域の同定

～屈折異常に関連するバリアントと組み合わせた発症リスク予測法の開発に成功～

本研究成果のポイント
○国際共同研究のもと、UKバイオバンク[1)]由来の原発閉塞隅角緑内障[2)]患者1,564検体、非緑内障健常者439,185検体を用いた大規模なゲノムワイド関連解析[3)]を実施した
○ヨーロッパ系の白人７集団およびアジア人14集団を用いた人種別の解析を行うと共に、人種を超えた21集団によるメタ解析[4)]を実施し、新規のバリアント[5)]を同定した
○白人の原発閉塞隅角緑内障患者の発症には眼軸長[6)]の短さや屈折異常[7)]（遠視）などの眼の形質が寄与していることが明らかになった
○屈折異常に関連するバリアントとの統合解析を実施した結果、原発閉塞隅角緑内障に関連するバリアントを新たに134領域から同定することができた
○統合データに基づくポリジェニックリスクスコア[8)]を構築し、別の白人集団（EPIC-Norfolk Eye Study[9)]）に対して発症リスクの予測を試みた結果、高い判別能を示した

京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 教授 田代　啓、視覚機能再生外科学 教授 外園千恵、京都府立医科大学 寄附講座 感覚器未来医療学講座 教授 木下　茂らの研究グループは、日本人検体を含むアジア人検体のバリアントデータの取得・解析に多大な貢献をしたことで原発閉塞隅角緑内障に関連する新たなゲノム領域を同定することに成功し、本件に関する論文が科学雑誌『Nature Communications』に2025年11月14日付で掲載されました。

本研究では、国際共同研究のもと原発閉塞隅角緑内障患者と非緑内障健常者由来のゲノムDNAを用いて大規模なゲノムワイド関連解析を実施しました。その結果、原発閉塞隅角緑内障患者に関連する新たなゲノム領域が同定されると共に、白人患者においては眼軸長や屈折異常といった眼の形質が発症に関与していることが示唆されました。また、屈折異常に関連するバリアントを組み合わせて取得したデータによりポリジェニックリスクスコアを構築し発症リスクを予測したところ、高い判別能を示す結果が得られました。

本研究成果は、原発閉塞隅角緑内障の高精度な発症リスク予測法の開発やバリアントを起点とした発症メカニズムの解明につながることが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名　Nature Communications 発表媒体　■ オンライン速報版　□ ペーパー発行　□ その他 雑誌の発行元国　英国 掲載日　2025年11月14日 URL　https://www.nature.com/articles/s41467-025-64949-z
論文情報	論文タイトル 英語：GWAS for primary angle-closure glaucoma identifies loci related to ocular biometry and morphology （日本語：原発閉塞隅角緑内障のゲノムワイド関連解析により、眼の形質に関連するゲノム領域と共通する領域が同定される） 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 田代　啓 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 中野正和 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 大見奈津江 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 徳田雄市 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 田中雅深 京都府立医科大学 寄附講座 感覚器未来医療学講座 木下　茂 京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 外園千恵 京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 森　和彦 京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 上野盛夫 京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 池田陽子 他　国際共同研究メンバー　24施設28名 責任著者 英国国立保健医療研究所 Robert N. Luben

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

緑内障は目の内部の圧力（眼圧）が主要な要因として網膜神経節細胞が傷害され、視機能障害が不可逆的に進行するため最終的には失明に至る疾患で、我が国における中途失明原因の第１位である。緑内障の標準的な治療法は眼圧降下薬の点眼治療である。しかし、眼圧下降により緑内障の病期の進行の抑制はできるものの、緑内障を治癒させる治療法は存在しない。日本人の大規模な疫学調査（多治見スタディ）によると、40歳以上の有病率は約５％（病型別にみると原発開放隅角緑内障が3.9%、原発閉塞隅角緑内障は0.6%を占める）と高く、70歳台では有病率が10%にも上昇することから、超高齢社会を迎えている我が国にとっては深刻な疾患である。従って、緑内障の発症メカニズムの解明を起点とした分子標的薬の創生による根治療法の開発が切望されている。

我々はこれまでに緑内障の主要な病型(原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障および落屑緑内障)に対するゲノムワイド関連解析を実施し、緑内障の発症に関連する多数のバリアントを同定することにより遺伝的要因の解明を進めてきた。2016年には国際

共同研究のもとアジア人検体を主とした原発閉塞隅角緑内障の大規模なゲノムワイド関連解析を実施し、関連する８つのゲノム領域を同定する成果を挙げている（Khorら，Nat. Genet.，48：556-562，2016）。

本研究では、ヨーロッパ系の白人検体を主とした原発閉塞隅角緑内障の大規模なゲノムワイド関連解析を実施することによって、原発閉塞隅角緑内障の病因・病態の人種差や特徴の解明を目指した。

2 研究内容・成果の要点

本研究では、国際共同研究のもと、UKバイオバンク由来のデータもしくは各国各施設での倫理委員会の承認とインフォームドコンセントを取得し収集した原発閉塞隅角緑内障患者（ケース）および非緑内障健常者（コントロール）の血液検体由来のゲノムDNAを用いて大規模なゲノムワイド関連解析および複数の検体集団によるメタ解析を実施した。さらには、同定されたバリアントと眼の形質との関連性を検討し、関連が認められた形質を規定するバリアントとの統合解析を実施した。さらには統合解析データをもとにポルジェニックスコアを構築し、別集団を用いた発症リスク予測の判別能の評価を試みた。

探索ステージにおいては、UKバイオバンク（ヨーロッパ系白人集団）由来のケース・1,564検体およびコントロール・439,185検体由来のデータに基づくゲノムワイド関連解析を実施した。その結果、５つの有意なゲノム領域が同定され、このうち２領域がアジア人と共通であった。また、白人に固有な領域には虹彩や肌、髪の色を決めるメラニンの合成に関与する*HERC2*遺伝子や虹彩の形態や色に関連する*SEMA3A*遺伝子が含まれていた。さらに６つの白人集団（豪州、ブラジル、イタリア、フィンランド、英国、米国）を加えた７集団でのメタ解析（ケース・3,183検体およびコントロール・773,214）を実施した結果、10領域を同定することができた（図１・上段）。この中には、屈折異常や眼軸長の短さに関連する*LAMA2*や*DENND1A*遺伝子が含まれていた。

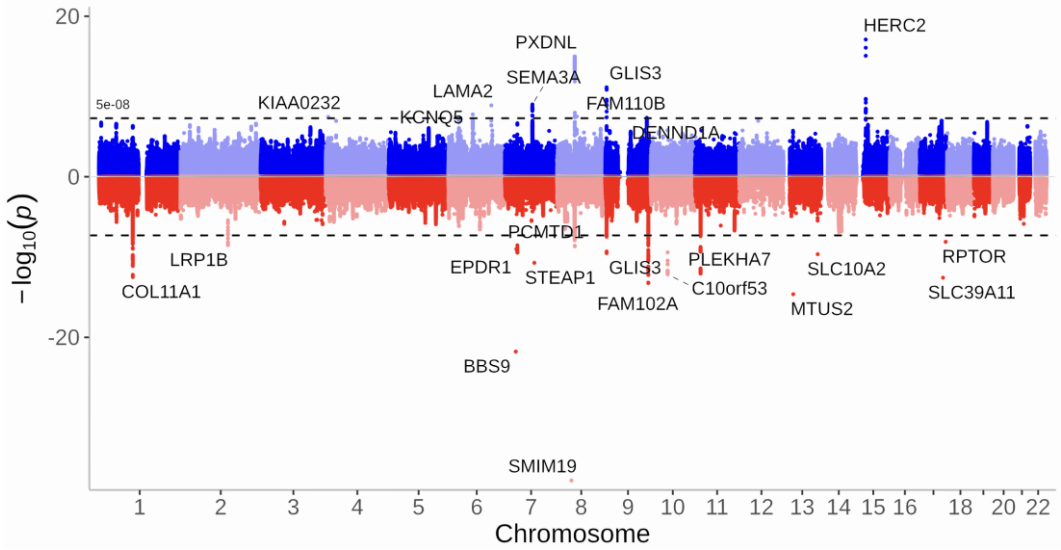

図１．ヨーロッパ系白人の７集団（上段）とアジア人の14集団（下段）による原発閉塞隅角緑内障に関連するバリアントのメタ解析

さらに、アジア人の14の集団（日本、韓国、中国、香港、インド、シンガポール１・２、ベトナム、マレーシア、インドネシア、ミャンマー、ペルー、フィリピン、タイ）によるメタ解析（ケース・6, 034検体およびコントロール・15, 071）を実施した（図１・下段）上で、最終的には人種を超えた白人７集団とアジア人14集団を統合したメタ解析（ケース・9, 217検体およびコントロール・788, 285検体）を実施した結果、新たに12領域を同定することができた（図２）。

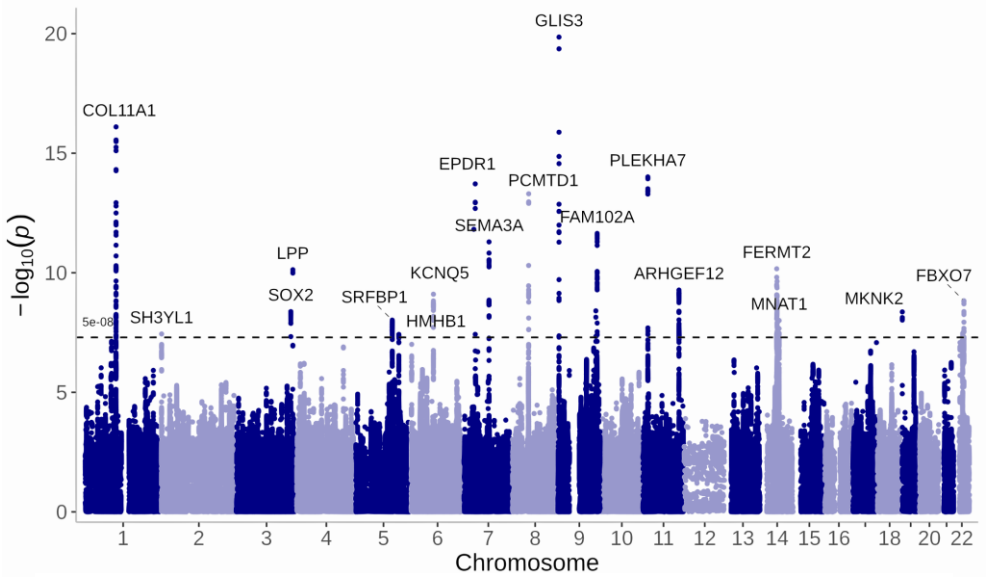

図２．ヨーロッパ系白人とアジア人の総計21集団（下段）による
原発閉塞隅角緑内障に関連するバリアントのメタ解析

以上の結果から、原発閉塞隅角緑内障には人種を超えて共通するバリアントだけでなく、それぞれの人種に固有なバリアントが存在することが明らかになった。また、同定されたバリアントの中には眼の形質と共通するバリアントも存在することが明らかになった。

次に、白人集団において同定されたバリアントの中に眼の形質と関連するバリアントが含まれていたことから、メンデルランダム化解析[10]により両者の関連性を詳細に検討した。その結果、白人患者においては眼軸長の短さと屈折異常（遠視）が原発閉塞隅角緑内障の発症に寄与していることが明らかになった（図３）。

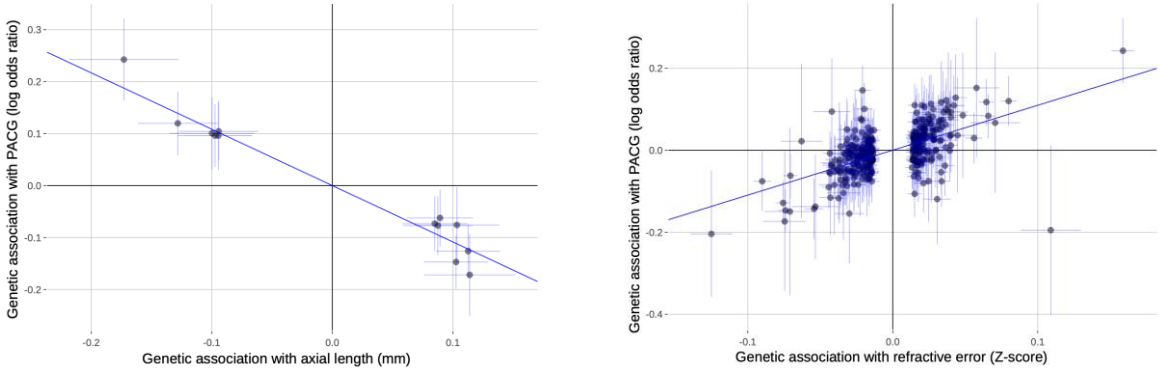

図３．白人患者の発症と眼軸長（左）および屈折異常（右）との関連性.
発症には眼軸長の短さと遠視が関連していることが示唆された.

以上の結果、原発閉塞隅角緑内障の発症と屈折異常との関連性が示唆されたことから、Multi-trait analysis of GWAS (MTAG) [11] により屈折異常に関連するバリアントデータとの統合解析を実施した。その結果、統計学的検出力の向上により原発閉塞隅角緑内障に関連するバリアントとして総計134領域から同定することができた。

そこで、統合して取得したバリアントデータに基づくポリジェニックリスクスコア[8]を構築し、別の白人集団（EPIC-Norfolk Eye Study[9]）に対して発症リスクの予測を試みた（図４）。その結果、健常者のスコア（Ｑ１）に対して高スコア群（Ｑ５）におけるオッズ比が9.81を示したことから、高い判別能を有するポリジェニックリスクスコアが構築できたと考えられた。

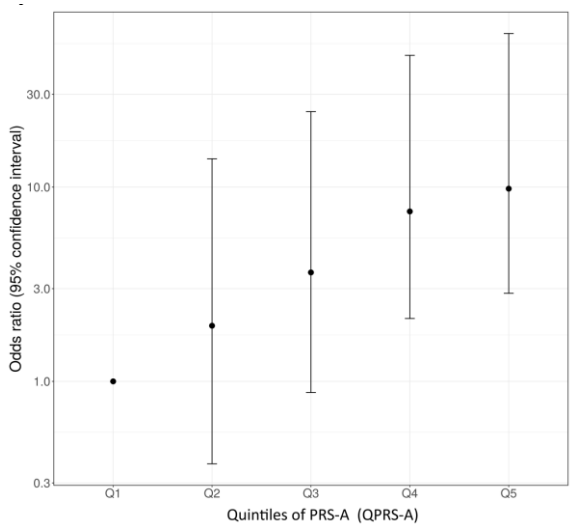

図４．ポリジェニックスコアによる別集団の判別.スコアを５つに等分（Ｑ１～Ｑ５）した際のオッズ比を示す.

３ 今後の展開と社会へのアピールポイント

国際共同研究のもと、大規模ゲノムワイド関連解析を実施した結果、原発閉塞隅角緑内障に関連する新たなバリアントが同定され、人種による共通性と差異を見出すと共に、白人集団においては眼軸長の短さや屈折異常（遠視）との関連性を示すことが明らかになった。また、屈折異常に関連するバリアントとの統合解析の結果、新たに134領域を同定することに成功した。さらには、統合解析データに基づくポリジェニックスコアを構築することで、高い判別能を示す発症リスク予測法を確立することができた。

本研究成果は、同定されたバリアントを起点とした原発閉塞隅角緑内障の発症メカニズムの解明につながることが期待される。また、ポリジェニックスコアの構築に用いるバリアントデータのさらなる拡充を図ることで、より高精度な発症リスク予測法の開発につながることが期待される。

4 用語解説

1）UKバイオバンク
2006年に英国で開始された大規模なバイオバンク事業。血液や組織などの生体試料とそれらに付随する診療情報やゲノム情報などを本人の同意を得て収集し、長期にわたって保管・管理することで、遺伝要因や様々な環境要因が疾患に対して与える影響を解析する医学研究に利用できるようにする仕組み。

2）原発閉塞隅角緑内障
目の内部を循環している房水の排水口である隅角を、他の明らかな要因なく遺伝的背景や加齢により虹彩（茶目）が閉塞し、房水の排水が悪くなる結果、眼圧が上昇し発症する緑内障。

3）ゲノムワイド関連解析
何十万個ものオリゴヌクレオチドプローブ（20-30塩基から成るDNA断片）が基盤（チップ）やビーズ上に固相化されたDNAマイクロアレイを用いる。ヒトのバリアント（用語解説５参照）を検出する場合には、プローブ中にバリアントの配列の相補鎖を配置し、ヒトゲノム由来のDNA断片とプローブとの相補鎖形成の有無を検出することによって、その検体が有するバリアントを決定（ジェノタイピング）できる。このようにして網羅的に取得したジェノタイプデータを用いてケース・コントロール相関解析を実施することによって統計学的にケース（疾患）群に関連するバリアントを同定する一連の手法をゲノムワイド関連解析という。

4）メタ解析
複数の独立した研究のデータを統合し統計学的に分析する手法。データ数が増えることによって統計学的検出力が向上するので、信頼性の高い結果を得ることができる。

5）バリアント
生物どうしの個体差を規定する遺伝的な塩基配列の違いの総称をバリアントと呼ぶ。バリアントには、一塩基だけ異なるもの（本研究の解析対象）や数塩基から数千塩基にもおよぶ挿入や欠失、同じ配列が繰り返される回数の違いなどの種類がある。

6）眼軸長
眼球の最前面である角膜から眼の奥にある網膜までの長さのこと。一般的に、眼軸長が平均より長いと近視、短いと遠視の傾向がある。

7）屈折異常
眼に入った光が網膜上に正しく焦点を結ばないためにものがぼやけて見える状態のこと。主な種類には、近視（遠くが見えにくい）、遠視（近くが見えにくい）、乱視（ものが伸びたりぼやけたりする）がある。

8）ポリジェニックリスクスコア
多数のバリアント（用語解説５参照）の影響を合計して、特定の疾患に対する個人の遺伝的素因（疾患の発症リスク）を数値で評価する指標。

9）EPIC-Norfolk Eye Study
英国のノーフォーク地域に住む主に白人集団において行われている癌の追跡調査（European Prospective Investigation of Cancer, EPIC）に癌以外の慢性疾患の一つとして組み込まれた大規模な眼科研究。

10）メンデルランダム化解析
生活習慣などの他の背景因子の影響を回避し、疾患などと特定の要因との間の因果関係を推定するための統計学的解析手法。

11）Multi-trait analysis of GWAS (MTAG)
類似した形質に由来する複数のゲノムワイド関連解析（用語解説３参照）の要約統計量を組み合わせて解析することで、単一の形質を解析するよりも多くの関連領域を特定できる統計学的解析手法。

5 問い合わせ先

<広報に関すること>

事務局　企画課　企画広報係
電話：075-251-5804
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp