

PRESS RELEASE

2018年2月19日  
理化学研究所  
日本医療研究開発機構  
東北大学

## 開放隅角緑内障に関わる新たな7遺伝子領域を同定

### —1万5,000人の緑内障患者のゲノム解析から病因の解明へ—

#### 要旨

理化学研究所（理研）統合生命医科学研究センターの久保充明副センター長、統計解析研究チームの鎌谷洋一郎チームリーダー、秋山雅人リサーチアソシエイト、志賀由己浩研究生、東北大学医学部眼科学分野の中澤徹教授、西口康二准教授らの共同研究グループ<sup>\*</sup>は、日本人の主な失明原因である開放隅角（ぐうかく）緑内障についてアジア最大のゲノムワイド関連解析（GWAS）<sup>[1]</sup>を実施し、発症に関わる7カ所の感受性遺伝子領域を同定しました。

緑内障は視神経が障害を受ける眼疾患で、日本人の失明原因の第一位となっています。日本人における緑内障の有病率は5.0%であり<sup>注1)</sup>、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の遺伝要因の大部分は解明されていませんでした。

今回、共同研究グループは、開放隅角緑内障の発症に関わる遺伝要因を明らかにするため、バイオバンク・ジャパン<sup>[2]</sup>で収集された日本人の開放隅角緑内障患者3,980名と対照群18,815名を対象に、ヒトゲノム全体に分布する約600万個の一塩基多型（SNP）<sup>[3]</sup>のGWASを行いました。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、独立した二つの日本人集団（患者：3,398名、対照群：17,570名）で再現性を検証しました。その結果、新たに7カ所の遺伝子領域（*FNDC3B*、*ANKRD55-MAP3K1*、*LMX1B*、*LHPP*、*HMGA2*、*MEIS2*、*LOXL1*）が発症に影響することが分かりました。また、これらの遺伝子領域について、他の人種（患者：8,357名、対照群：38,100名）における発症リスクへの影響を検証したところ、二つのSNPがアジア系人種で、四つのSNPがヨーロッパ系人種でも発症に寄与していると考えられました。さらに、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>[4]</sup>を行ったところ、上皮成長因子受容体シグナル<sup>[5]</sup>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、過去に開放隅角緑内障との関与が報告されている7形質について、遺伝学的相関<sup>[6]</sup>の評価を行いました。その結果、開放隅角緑内障は2型糖尿病や心血管病と遺伝的背景を共有していることが明らかになりました。これは、生まれつき開放隅角緑内障になりやすい人が、これらの疾患になりやすいことを示しています。

本成果は、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できます。

本研究は、英国の科学雑誌『*Human Molecular Genetics*』掲載に先立ち、オンラ



イン版（2月14日付け：日本時間2月14日）に掲載されました。

本研究は、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」の支援のもと行われました。本研究で使用したサンプルは、バイオバンク・ジャパン、東北大学眼科を中心とした緑内障学会遺伝子研究班、京都大学眼科、九州大学眼科、日本多施設共同コホート研究（JMICC Study）<sup>[7]</sup>、多目的コホート研究（JPHC Study）<sup>[8]</sup>、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構および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。

注1) Iwase A et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*, 2004.

## ※共同研究グループ

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 久保 充明 （くぼ みちあき）

統計解析研究チーム

チームリーダー 鎌谷 洋一郎 （かまたに よういちろう）

リサーチアソシエイト 秋山 雅人 （あきやま まさと）

研究生 志賀 由己浩 （しが ゆきひろ）

（東北大学医学部 眼科学分野 非常勤講師）

客員主管研究員 高橋 篤 （たかはし あつし）

（国立循環器病研究センター研究所 病態ゲノム医学部 部長）

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）

東北大学医学部

眼科学分野

主任教授 中澤 徹 （なかざわ とおる）

助教 佐藤 孝太 （さとう こうた）

視覚先端医療学寄付講座

准教授 西口 康二 （にしぐち こうじ）

## 1. 背景

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、日本人の失明原因第一位となっています。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ます。緑内障の主要な病型である開放隅角緑内障がどのように発症するかは明らかでない点が多いものの、多因子疾患<sup>[9]</sup>であり、遺伝要因と環境要因が発症に関わることが分かっています。

これまで、開放隅角緑内障についてのゲノム解析は、ゲノムワイド関連解析（GWAS）という手法を中心に行われ、発症に関連する遺伝子領域が15カ所同定されてきました。しかし、これらの領域の多くはヨーロッパ系人種を対象として同定されたものであり、アジア系人種の遺伝要因の大部分は解明されていませんでした。日本の開放隅角緑内障患者を対象としたGWASは、過去に理研を中心としたグループが実施した、3,000人規模の報告<sup>注2)</sup>がこれまでで最大のもの

のでした。そこで、共同研究グループは、発症に影響する新たな遺伝要因を同定するために、アジア最大の GWAS を試みました。

注 2) Osman W et al. A genome-wide association study in the Japanese population confirms 9p21 and 14q23 as susceptibility loci for primary open angle glaucoma. *Hum. Mol. Genet.*, 2012

## 2. 研究手法と成果

本研究では、開放隅角緑内障の発症のしやすさに関わる遺伝的要因を明らかにするため、バイオバンク・ジャパンの開放隅角緑内障患者 3,980 名と日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) および多目的コホート研究 (JPHC Study) の対照群 18,815 名を対象に、ゲノム全体に分布する約 600 万個の一塩基多型 (SNP) を対象に GWAS を行いました。

さらに、この GWAS で開放隅角緑内障に強い関連が認められた SNP の中から 33 個を選抜し、東北大学を中心とした日本緑内障学会遺伝子研究班 (JGS-OG)<sup>[10]</sup>、京都大学、九州大学、東北メディカル・メガバンク機構<sup>[11]</sup> およびバイオバンク・ジャパンによって集められた、別の 2 集団 (患者: 3,398 名、対照群: 17,570 名) で再現性を検証しました。その結果、新たに *FNDC3B*、*ANKRD55-MAP3K1*、*LMX1B*、*LHPP*、*HMGA2*、*MEIS2*、*LOXL1* の 7 カ所の遺伝子領域が開放隅角緑内障と関連があることが分かりました (表 1、図 1)。

表 1 日本人開放隅角緑内障患者に関連のある新たな遺伝子領域の解析結果

遺伝子領域	P 値	オッズ比
<i>FNDC3B</i>	$7.6 \times 10^{-10}$	1.12
<i>ANKRD55-MAP3K1</i>	$5.7 \times 10^{-11}$	1.13
<i>LMX1B</i>	$4.3 \times 10^{-12}$	1.21
<i>LHPP</i>	$1.2 \times 10^{-8}$	1.11
<i>HMGA2</i>	$2.7 \times 10^{-8}$	1.11
<i>MEIS2</i>	$4.6 \times 10^{-8}$	1.14
<i>LOXL1</i>	$3.8 \times 10^{-12}$	1.13

日本人で実施した、GWAS と再現性検証の統合解析 (メタ解析) の結果を示している。統合解析とは、別々の解析から得られた統計量を集約し、統合する統計学的手法。GWAS と P 値は、偶然にそのようなことが起こる確率のことで統計学的有意差を示す指標。数値が低いほど有意水準が高いことを表す。オッズ比は、ある事象の起こりやすさについて二つの群で比較したときの違いを示す統計学的尺度の一つ。

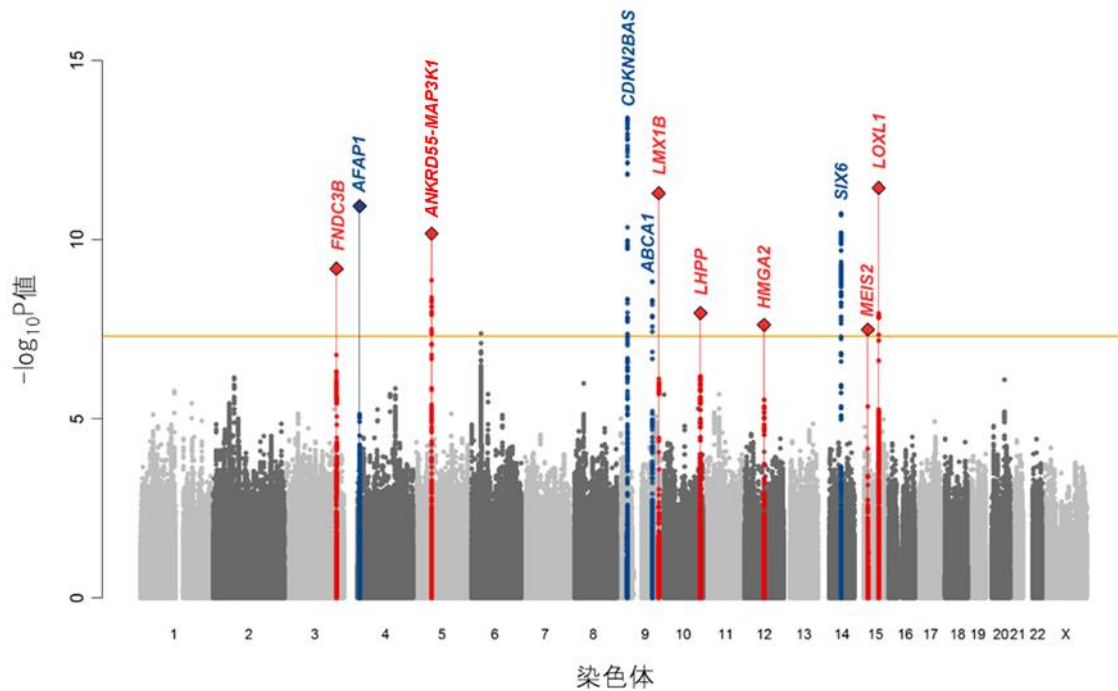


図1 日本人開放隅角緑内障患者の遺伝解析結果

X軸に染色体数、Y軸に各SNPの $-\log_{10}P$ 値を示している。統計学的に関連が認められた遺伝子領域はオレンジのラインより上にあるものである。新たに関連が認められた領域を赤で、先行研究で報告のある領域は青で示している。

次に、新たに同定された7カ所の遺伝子領域について、非日本人アジア系（患者：1,008名、対照群：591名）、ヨーロッパ系（患者：5,008名、対照群：35,472名）、アフリカ系（患者：2,341名、対照群：2,037名）人種における解析結果と比較検討を行いました。その結果、二つのSNPが非日本人アジア系人種で、四つのSNPがヨーロッパ系人種で発症に寄与していることが示されました。

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の眼組織における発現について、RT-PCR法<sup>[12]</sup>を用いて検討しました。その結果、すべての候補遺伝子について、緑内障の病因と関連が強い網膜<sup>[13]</sup>あるいは線維柱帯組織<sup>[13]</sup>で発現が認められました。これは、今回新たに同定された遺伝子が緑内障の病態に関与することを裏付けています。

次に、GWASで関連が示された遺伝子の特徴を明らかにするために、パスウェイ解析を実施しました。その結果、上皮成長因子受容体シグナルに関する遺伝子群が発症に関与することが示されました。過去の生物学研究では、本パスウェイが、網膜神経節細胞の発生や軸索の成長などに関与することや、緑内障への関与が報告されている他のパスウェイを調節することが報告されていることから、これは、開放隅角緑内障の病因論において重要であることを裏付けています。

さらに、GWASの結果を用いて、過去の観察研究で開放隅角緑内障と関連があると報告されていたBMIや血圧といった形質について、遺伝的背景の共有を確認するために、LD score regression法<sup>[14]</sup>を用いて、遺伝学的相関を検証しまし

た。ここでは、理研でこれまでに実施した、七つの形質について実施したバイオバンク・ジャパンの GWAS の結果が用いられました。その結果、開放隅角緑内障は 2 型糖尿病や心血管病と遺伝的背景を共有していることが明らかになりました（表 2）。これは、生まれつき開放隅角緑内障になりやすい人が、これらの疾患になりやすいことを示しています。

表 2 開放隅角緑内障との遺伝学的相関

形質	解析に用いられた人数 (疾患群/対象群)	遺伝学的相関 $r_g$ (標準誤差)	P 値
Body mass index (肥満の指標)	158,284	0.03 (0.06)	0.64
拡張期血圧	126,296	0.05 (0.09)	0.54
収縮期血圧	126,280	0.14 (0.08)	0.08
慢性腎臓病	142,394 (8,586/133,808)	0.09 (0.14)	0.53
<b>虚血性脳卒中</b>	43,550 (16,256/27,294)	0.27 (0.13)	0.04
<b>心筋梗塞</b>	41,364 (12,494/28,870)	0.20 (0.08)	0.02
<b>2 型糖尿病</b>	65,702 (36,832/28,870)	0.27 (0.07)	$2.0 \times 10^{-4}$

開放隅角緑内障は、BMI（肥満の指標）、拡張期血圧、収縮期血圧、慢性腎臓病、虚血性脳卒中、心筋梗塞、2 型糖尿病の七つの形質のうち、虚血性脳卒中、心筋梗塞、2 型糖尿病と遺伝的背景を共有していることが分かった。

### 3. 今後の期待

本研究において、日本人の開放隅角緑内障患者に関わる遺伝子領域が明らかとなりました。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できます。

また、開放隅角緑内障が 2 型糖尿病、心筋梗塞や虚血性脳卒中などの心血管病と遺伝的背景を共有していることが明らかになったことから、全身の状態と開放隅角緑内障の関係性についての理解が進み、今後の予防医学研究に貢献すると期待できます。

さらに、本研究で解析した GWAS の統計量データは、科学技術振興機構 (JST) バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) を通じた公開を予定しており、今後世界中の研究者が活用可能となることで、開放隅角緑内障の遺伝要因のさらなる解明に貢献すると期待されます。

## 4. 論文情報

<タイトル>

Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma.

<著者名>

Yukihiro Shiga\*, Masato Akiyama\*, Koji M. Nishiguchi, Kota Sato, Nobuhiro Shimozawa, Atsushi Takahashi, Yukihide Momozawa, Makoto Hirata, Koichi Matsuda, Taiki Yamaji, Motoki Iwasaki, Shoichiro Tsugane, Isao Oze, Haruo Mikami, Mariko Naito, Kenji Wakai, Munemitsu Yoshikawa, Masahiro Miyake, Kenji Yamashiro, Japan Glaucoma Society Omics Group: Kenji Kashiwagi, Takeshi Iwata, Fumihiko Mabuchi, Mitsuko Takamoto, Mineo Ozaki, Kazuhide Kawase, Makoto Aihara, Makoto Araie, Tetsuya Yamamoto, Yoshiaki Kiuchi, Makoto Nakamura, Yasuhiro Ikeda, Koh-Hei Sonoda, Tatsuro Ishibashi, Koji Nitta, Aiko Iwase, Shiroaki Shirato, Yoshitaka Oka, Mamoru Satoh, Makoto Sasaki, Nobuo Fuse, Yoichi Suzuki, Ching-Yu Cheng, Chiea Chuen Khor, Mani Baskaran, Shamira Perera, Tin Aung, Eranga N. Vithana, Jessica N. Cooke Bailey, Jae H.Kang, Louis R. Pasquale, Jonathan L. Haines, NEIGHBORHOOD consortium, Janey L. Wiggs, Kathryn P. Burdon, Puya Gharahkhani, Alex W. Hewitt, David A. Mackey, Stuart MacGregor, Jamie E. Craig, R. Rand Allingham, Micheal Hauser, Adeyinka Ashaye, Donald L. Budenz, Stephan Akafo, Susan E.I. Williams, Yoichiro Kamatani, Toru Nakazawa, Michiaki Kubo

<雑誌>

*Human Molecular Genetics*

<DOI>

10.1093/hmg/ddy053

## 5. 補足説明

### [1] ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

疾患や身長・体重などの量的な形質に影響があるゲノム上のマーカーを、網羅的に検索する手法。2002年に、理研が世界に先駆けて報告を行っており、以降、さまざまな疾患や量的形質に関連するゲノムマーカーの同定に貢献している。GWASは Genome-wide association study の略。

### [2] バイオバンク・ジャパン

日本人集団 27 万人を対象とした、世界最大級の疾患バイオバンク。オーダーメイド医療の実現プログラムを通じて実施され、ゲノム DNA や血清サンプルを臨床情報とともに収集し、研究者へのデータ提供や分譲を行っている。

### [3] 一塩基多型 (SNP)

ゲノムの個人間の違いのうち、集団での頻度が 1%以上存在するものを遺伝的多型と呼び、代表的なものとして、A、C、T、G からなるヒトゲノム塩基配列上の 1 カ所の違いが一塩基多型と定義される。SNPは Single Nucleotide Polymorphism の略。

#### [4] 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、MAGENTA というソフトウェアを用いて解析を行った。

#### [5] 上皮成長因子受容体シグナル

細胞の増殖や遊走などさまざまな細胞機能に関わる、上皮成長因子とその受容体の結合によって下流に伝達されるシグナル。

#### [6] 遺伝学的相関

二つの形質の遺伝的な背景がどの程度類似しているかを、定量的に評価する手法。本研究では、LD スコア回帰（LD score regression）という手法により、全ゲノムの情報を用いて遺伝学的相関の評価を行った。

#### [7] 日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study）

名古屋大学が中心となり日本各地で実施される地域住民コホート研究および医療施設受診者コホート研究を統合した疫学研究であり、体質を考慮したがんを含む生活習慣病の予防対策に必要な基礎資料を提供することを目的として行われている（主任研究者は名古屋大学大学院医学系研究科予防医学の若井 建志教授）。詳細は <http://www.jmicc.com/> 参照。

#### [8] 多目的コホート研究（JPHC Study）

「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」（主任研究者は国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 津金 昌一郎センター長）において、全国 11 保健所と国立がん研究センター、国立循環器病研究センター、大学、研究機関、医療機関などとの共同研究として行われている。詳細は <http://epi.ncc.go.jp/jphc/> 参照。

#### [9] 多因子疾患

環境要因と遺伝的要因とが合わさって発症する疾患。糖尿病、高血圧、リウマチ、痛風、高脂血症、悪性腫瘍など日常的にみられる多くの疾患が該当する。

#### [10] 日本緑内障学会遺伝子研究班（JGS-OG）

東北大学中澤徹教授を中心とする、緑内障の病態解明、治療効果の改善を目的に大学・研究機関横断的な共同研究プロジェクトとして 日本緑内障学会内に設置された学会主導研究グループ。詳細は <http://www.ryokunaisho.jp/> 参照。

主なメンバーは以下の通り。

山梨大学眼科（柏木 賢治、間渕 文彦）、東京医療センター感覚器センター分子生物学研究部（岩田 岳）、東京大学眼科（相原 一、高本 光子）、尾崎眼科（尾崎 峯生）、岐阜大学眼科（川瀬 和秀）、公立学校共済組合関東中央病院（新家 眞）

#### [11] 東北メディカル・メガバンク機構

東日本大震災の被災地を含む地域で長期健康調査を行い、被災地の健康状態の改善及び、遺伝的要因・環境的要因を考慮した次世代型医療・予防の確立を目標とした組織。日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受け、東北大学東北メディカル・メガバン



ク機構と岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構とが連携して事業を実施している。詳細は <http://www.megabank.tohoku.ac.jp/>、<http://iwate-megabank.org/> 参照。

[12] RT-PCR 法

タンパク質をコードする遺伝子を選択的に増幅したり、少量しか存在しない mRNA を増幅して解析に使用したりすることができる遺伝子発現解析の手法。RT-PCR は Reverse transcription and polymerase chain reaction の略。

[13] 網膜、線維柱帯組織

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。線維柱帯は眼球の角膜と虹彩が接する部分にある網目状の組織で、房水によって運ばれる老廃物を濾過し、眼圧値を正常に維持する重要な働きを持つ。

[14] LD score regression 法

ゲノム上の多くの遺伝的変異が形質に関わるという仮定（ポリジェニックモデル）において、SNP 毎に計算されるその周辺に存在する SNP との相関情報(LD score)と GWAS で観察された統計量の関係性を利用して、GWAS の特徴をさまざまな観点で定量化することができる手法。本研究では形質間の遺伝学的背景の共有を定量化する目的で用いられた。

6. 発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせ下さい

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 久保 充明 (くぼ みちあき)

統計解析研究チーム

リサーチアソシエイト 秋山 雅人 (あきやま まさと)

研修生 志賀 由己浩 (しが ゆきひろ)

TEL : 045-503-9553 (秋山) FAX : 045-503-9552 (秋山)

E-mail : michiaki.kubo@riken.jp (久保)、 masato.akiyama@riken.jp (秋山)、

yukihiro.shiga@riken.jp (志賀)

東北大学医学部 眼科学分野

主任教授 中澤 徹 (なかざわ とおる)

視覚先端医療学寄付講座

准教授 西口 康二 (にしぐち こうじ)

TEL : 022-717-7294 (中澤) FAX : 022-717-7298

E-mail : ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp (中澤)、 nishiguchi@oph.med.tohoku.ac.jp (西口)





志賀 由己浩



秋山 雅人

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当  
TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715  
E-mail : ex-press@riken.jp

東北大学 医学部 広報室  
TEL : 022-717-7891 FAX : 022-717-8187  
E-mail : pr-office@med.tohoku.ac.jp

日本医療研究開発機構 (AMED)  
基盤研究事業部 バイオバンク課  
TEL : 03-6870-2228  
E-mail : kiban-kenkyu@amed.go.jp