

Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for exudative age-related macular degeneration in the Japanese population

荒川, 聡
九州大学大学院医学系学府

<https://doi.org/10.15017/21724>

出版情報：九州大学, 2011, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：(C) 2011 Nature America, Inc.

論文内容の要旨

加齢黄斑変性 (AMD) は先進国での高齢者の中で、重篤な視力障害を及ぼす疾患の一つである。後期 AMD は滲出型と萎縮型の 2 つに大別され、欧米とアジアでは、この 2 つの病型の有病率は異なっている。滲出型 AMD はアジアで主な病型であり、脈絡膜血管からの異常血管により、再発性の滲出性変化や出血を引き起こす事が特徴的である。網膜色素上皮と脈絡膜の間の炎症や光受容体および網膜色素上皮のアポトーシスが AMD の進行に重要な役割を果たしていると考えられているが、明らかな病態は、完全には解っていない。過去のゲノムワイド関連解析 (GWAS) では、8 領域が AMD と関連のある遺伝子領域として同定されているが、多くの報告は欧米人での報告である。欧米とアジアで、AMD の病型が異なるにも関わらず、アジア人における AMD と関連のある遺伝子の情報は不十分である。

日本人での滲出型 AMD の遺伝的背景を調べるため、827 名の滲出型 AMD 患者群および 3323 名の対照群を用いて GWAS を行った。患者群および対照群の遺伝子型決定は、イルミナ HumanHap550 チップを対照群に、イルミナ Human610-Quad チップを患者群に用いた。厳格な精度管理を用い、両チップ上の常染色体上にある 457, 489 個の一塩基多型 (SNP) を用いて関連解析を行った。

GWAS では、2 領域がゲノムワイドに有意な関連レベル ($P < 5 \times 10^{-8}$) に到達した。その 2 領域は過去の GWAS で既に報告されているもので、ARMS2 遺伝子 (rs3750847, P 値 = 8.67×10^{-29}) および CFH 遺伝子 (rs800292, P 値 = 4.23×10^{-15}) であった。さらなる関連遺伝子領域を同定するため、709 名の滲出型 AMD 症例群および 15, 571 名の対照群を用いて追試研究を行った。GWAS および追試研究の結果、8 番染色体短腕上の rs13278062 (統合 P 値 1.03×10^{-12} オッズ比 0.73、95%信頼区間 0.67-0.80) および 4 番染色体長腕上の rs1713985 (統合 P 値 2.34×10^{-8} オッズ比 1.30、95%信頼区間 1.19-1.42) の 2 つの SNP がゲノムワイドレベルの有意な関連を認めた (Table 1)。2 つの候補領域について、GWAS での患者群および対照群を用い、詳細なタイピングを行ったが、rs13278062 より関連の強い SNP は認めなかった (Figure 1a)。Rs13278062 は LOC389641 遺伝子上に位置し、また、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー 10A (TNFRSF10A) 遺伝子の 397 ベース上流に位置していた。この TNFRSF10A は、腫瘍関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) 受容体の一つであり、別名 TRAILR1 と呼ばれている。GEO データベースによると、TRAILR1 は成人ヒト網膜色素上皮やマウス杆体細胞では発現しているが、LOC389641 の発現は認められていない。TRAIL と TRAILR1 の複合体はカスパーゼ 8 の活性を介してアポトーシスを誘導する。それに加え、この複合体は $\text{NF-}\kappa\text{B}$ の活性を介して、炎症性サイトカインの誘導や炎症促進を誘導する非アポトーシス経路を併せ持つ。過去の報告では、転写因子 AP1 は rs13278062 の近傍に結合し、TRAILR1 のメッセンジャー RNA の発現を直接制御すると報告されている。さらに rs13278062 の G アレルは T アレルに比べ、TRAILR1 の転写活性を 1.2 から 1.5 倍上昇させると報告されている。さらなる機能解析が必要だが、これらの結果から、TNFRSF10A 遺伝子は滲出型 AMD に関連する遺伝子であり rs13278062 は機能的に重要な候補 SNP であると推測される。

また、4 番染色体長腕に位置する rs1713985 が 2 番目に関連の強い AMD 関連 SNP であることを同定した。GWAS データにより得られた連鎖不平衡ブロックおよびマップから、rs1713985 は 57, 421 から 57, 611 メガベースの連鎖不平衡ブロック内に存在し、その領域には、REST、C4orf14、POLR2B、IGFBP7 の 4 つの遺伝子を含んでいた (Figure 1b)。同様に詳細なタイピングを行ったが、この領域の連鎖不平衡ブロックは広範囲であり、今回の解析では候補遺伝子を特定する事は出来なかった。今回の研究により、8 番染色体短腕の TNFRSF10A-LOC389641 遺伝子領域および 4 番染色体長腕の

REST-C4orf14-POLR2B-IGFBP7 遺伝子領域が、日本人での滲出型 AMD に対する新たな関連遺伝子領域である事を示した。これらの遺伝子と滲出性 AMD の機序を明らかにするため、さらなる機能解析が必要である。

Table 1 Summary of the GWAS and replication study

SNP	Allele	Minor allele	Chr.	Chr. location	Gene	Study	No. of samples		MAF		Age and sex adjusted			
							Case	Control	Case	Control	P	OR	95% CI	P_{het}
rs13278062	T/G	T	8	23,138,916	TNFRSF10A- LOC389641	GWAS	827	3,323	0.417	0.343	2.46×10^{-6}	0.71	0.62-0.82	
						Replication	701	15,565	0.417	0.346	8.19×10^{-8}	0.74	0.66-0.82	
						Combined					1.03×10^{-12}	0.73	0.67-0.80	0.68
rs1713985	T/G	G	4	57,481,207	REST-C4orf14- POLR2B-IGFBP7	GWAS	827	3,323	0.333	0.286	9.03×10^{-5}	1.34	1.16-1.56	
						Replication	708	15,569	0.329	0.282	5.71×10^{-5}	1.27	1.13-1.43	
						Combined					2.34×10^{-8}	1.30	1.19-1.42	0.56

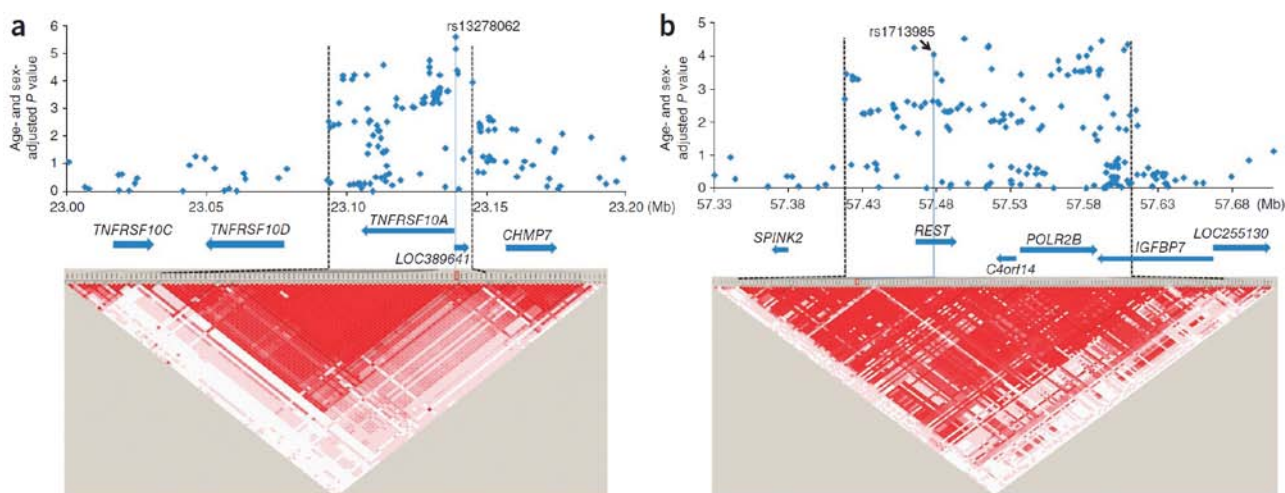


Figure 1. TNFRSF10A 遺伝子および REST-C4orf14-POLR2B-IGFBP7 遺伝子周囲の SNP と AMD との関連
 TNFRSF10A- LOC389641 領域 (a) および REST- C4orf14- POLR2B-IGFBP7 領域 (b) の連鎖不平衡マップおよび遺伝子地図。候補領域は黒点線の中の領域で示してある。詳細なタイピングは 8 番染色体、4 番染色体それぞれ、23.09 から 23.14 メガベース、57.42 から 57.61 メガベースの範囲で行った。青色の点は GWAS および詳細なタイピングにより得られた P 値の対数表示である。連鎖不平衡マップは GWAS で用いた症例群および対照群より描出した。青線はマーカー SNP (rs13278062 (a), rs1713985 (b)) の位置を示している。

