慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor
Sub Title	緑内障とエンドセリンA受容体の遺伝子多型との関連
Author	戸坂, 果林(Tosaka, Karin)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor
(緑内障とエンドセリンA受容体の遺伝子多型との関連)

戸坂　果林

内容の要旨

【緒言】緑内障は失明原因の第２位であり、世界における患者数は約7000万人と推定されている。緑内障は眼圧上昇が主な危険因子ではあるが病態生理は未だ不明で、眼圧による視神経の機械的な圧迫だけでなく、循環障害による虚血や、遺伝的要因、加齢や近視など様々な因子が関与することが明らかになり、多因子疾患として認識されるようになってきている。また、加齢とともに有病率が増加するため、早期発見と根本的治療が患者の視機能維持のために期待されている。緑内障発症の危険因子や進行する危険因子を発症前に捉えることができれば、緑内障治療に有益な情報となりうる。これらの危険因子の同定は疫学的調査だけでは限界があるため、危険因子を緑内障感受性遺伝子多型として捉え、緑内障との関連を検索することは重要と思われる。

【目的】エンドセリン-1（ET-1）は主に血管内皮細胞で産生され、ET-A受容体やET-B受容体を介して強力な血管収縮作用を有しており、眼圧や眼循環に影響を及ぼすと考えられている。近年、緑内障の病態への関与が示唆されており、本研究では、ET-1（*EDN1*）およびET-A受容体（*EDNRA*）、ET-B受容体（*EDNRB*）の遺伝子多型と緑内障の関連を解析し検討した。

【対象および方法】正常対照224例、原発開放隅角緑内障（広義）（OAG）426例（原発開放隅角緑内障（狭義）；POAG176例、正常眼圧緑内障；NTG250例）を対象とし、Invader法を用いて*EDN1*（K198N、+138ins/del、T4124C、T-1370G）、*EDNRA*（A-231G、H323H（C/T）、C+70G、C+1222T）、*EDNRB*（L277L(G/A)）の９つの遺伝子多型を解析後、case-control studyを行った。また、各遺伝子多型による臨床型（診断時年齢、最高眼圧、視野スコア）の比較を行った。統計学的解析にはχ^2検定およびMann-WhitneyのU検定を用い、さらにロジスティック回帰分析を行い、有意水準は５％未満とした。

【結果】case-control studyでは、ロジスティック回帰分析により年齢補正を行うと、いずれの遺伝子多型においても正常対照とOAG間で有意差はなかった。臨床型に関しては、NTGにおいて*EDNRA*/C+70G多型のGG型が視野障害の進行と有意な関連があった（p＝0.014；Mann-WhitneyのU検定、p＝0.027；ロジスティック回帰分析）。

【結論】*EDNRA*/C+70G多型はNTGの危険因子と関連がある可能性が示唆された。

論文審査の要旨

緑内障は多因子疾患として認識されるようになってきており、危険因子を緑内障感受性遺伝子多型として捉え、検索することは重要と思われる。本研究では、強力な血管収縮作用を有し、眼圧や眼循環に影響を及ぼして緑内障の病態への関与が示唆されているエンドセリン-1（ET-1）に注目し、ET-1（*EDN1*）およびET-A受容体（*EDNRA*）、ET-B受容体（*EDNRB*）の遺伝子多型と緑内障の関連を検討した。９つの遺伝子多型におけるcase-control studyでは正常対照と原発開放隅角緑内障（広義）(OAG）間で、χ^2検定にて*EDN1*（K198N、+138ins/del）、*EDNRA*（C+1222T）の３多型において有意差があったものの、ロジスティック回帰分析により年齢補正を行うと、いずれの遺伝子多型においても有意差はなかった。臨床型に関しては、正常眼圧緑内障（NTG）において*EDNRA*/C+70G多型のGG型が視野障害の進行と有意な関連があった。以上より、*EDNRA*/C+70G多型はNTGの危険因子と関連がある可能性が示唆された。

審査では、まずcase-control studyにおける年齢補正についての質疑がなされ、本研究では正常対照とOAG間で年齢に有意差があり、論文査読者の指摘により年齢補正を行い、いずれの遺伝子多型においても有意差はなかったと結論したと回答された。しかしながら年齢は交絡因子ではなく、年齢補正をすると過補正になる可能性が高い。また逆に緑内障は加齢が関与するため全く年齢を考慮しなくていいわけではなく、この点については論文には記されていないが、年齢補正をしたときのオッズ比としなかったときのオッズ比の間に本来のオッズ比があるのではないかと考察する、と具体例を挙げながら説明された。加えて、それ以前のサンプリングの段階でpopulation stratificationやage matchingに配慮がなされるべきであったと回答された。次いで、ET-1やその受容体と緑内障の危険因子の関連の程度についての質問がなされ、in vitro、in vivoとも多数の報告による傍証があるようにかなり有力だと考えられるが、本研究で検討した多型の機能については現段階で不明である。よって危険因子として強い断定は難しいが、多型による受容体の感度の違いなどが推測されると回答された。さらに、多型の機能が明らかとなればより説得力があるのではないかとの助言がなされた。最後に、ET-1およびその受容体は全身に認められるものであり、緑内障と全身性疾患の関連についての質問がなされた。これに対し、緑内障は危険因子として高血圧、夜間低血圧、動脈硬化、血管収縮などがあり、眼局所だけでなく全身性の血管動態の異常、循環不全も関与している可能性があると回答された。

以上のように、本研究ではさらに検討されるべき課題を残しているものの、緑内障感受性遺伝子を検索するきっかけとして有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　眼科学　坪田　一男
分子生物学　清水　信義　　衛生学公衆衛生学　武林　亨
病理学　岡田　保典
学力確認担当者：北島　政樹、清水　信義
審査委員長：清水　信義

試問日：平成17年10月31日