

緑内障と遺伝子

①原発開放隅角緑内障の原因遺伝子

東北大学医学部医学系研究科眼科学教室 非常勤講師 志賀由己浩



はじめに

緑内障の主要病型である原発開放隅角緑内障 (primary open angle glaucoma : POAG) は遺伝要因が発症に関与することが知られており、遺伝要因の解明は病態理解や治療法の開発に貢献すると期待されます。

POAG の遺伝背景には2つのパターンがあります (図1)。1つ目は、ある1つの遺伝子 (原因遺伝子) の変異により POAG を発症するタイプで、頻度が1%未満の稀な変異 (希少変異) によって引き起こされます。若年発症の POAG と診断されるものが多く、メンデル遺伝形式に従う家族内集積がみられます。

2つ目は、POAG の大部分のタイプであり、遺伝的影響度が少ない多数の一塩基多型 (single nucleotide

polymorphism : SNP) が累積して疾患リスクを高めていると考えられているものです。近年ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study : GWAS) という手法が用いられ、POAG に関連する SNP が次々と明らかとなってきました。

本稿では全2回にわたって、遺伝背景のパターン別に緑内障における分子遺伝学研究の代表報告をまとめ、それぞれの臨床的意義について考えてみたいと思います。今回は代表的な POAG 原因遺伝子であるミオシリン遺伝子、オプティニューリン遺伝子および TBK1 遺伝子に関する最新の知見を紹介したいと思います。

ミオシリン遺伝子 (MYOC)

ミオシリン遺伝子 (Myocilin : MYOC) は、常染色体優性遺伝形式で発症がみられる緑内障家系を解析した結果、1997年にPOAGの原因遺伝子として発見されました<sup>1)</sup>。MYOC 変異は若年発症で高眼圧を伴う POAG に比較的多くみられ、成人発症の POAG では3~5%に MYOC 変異を認めたと報告されています。

欧米において最も高い変異は Gln368Ter 変異です。Souzeau らは、Gln368Ter 変異を含む MYOC 変異を有するキャリアー73例を、先行して遺伝子検査が施行され眼科検査を行った群30例 (遺伝子群) と通常診療で POAG と診断された群43例 (臨床群) に分類し、緑内障の重症度と診断時年齢を比較しました<sup>2)</sup>。その結果、遺伝子群は初診時に83%が「非罹患」、17%が「緑内障疑いあり」であったのに対し、臨床群では44%が「疑いあり」、28%が「緑内障」、28%が「進行緑内障」でした。また遺伝子群は初診時に臨床群より有意に若く (40.6歳 ± 12.5歳 vs.

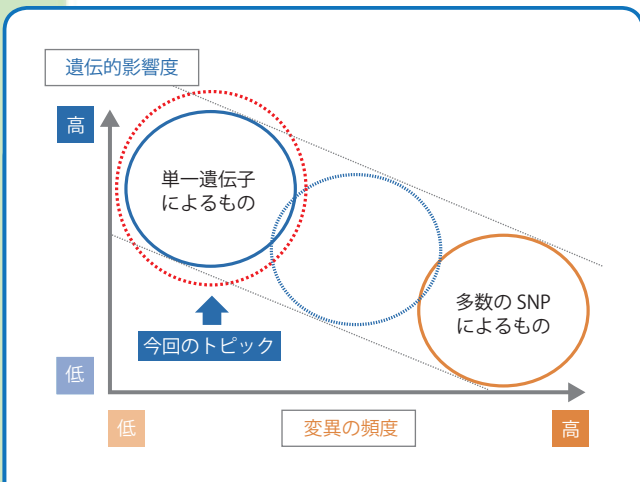


図1 POAGにおける遺伝背景のパターン

SNP : 一塩基多型