

CLINICAL SUMMARY

IMI 近視遺伝学レポート

Milly Tedja MD

IMI Committee Member

Department of Ophthalmology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Caroline Klaver MD, PhD

IMI Committee Chair

Department of Ophthalmology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Department of Ophthalmology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

前書き

本レポートは、現在の近視における遺伝学と将来の研究の方向性について詳述する。遺伝的要因と環境要因の両方が一般的な屈折異常（特に近視）発生に影響を与える可能性があり、大規模な全ゲノム関連研究（Genome-wide association studies, GWAS）の導入により、近視に関連する屈折異常遺伝子の研究が活発になっている。

主な調査結果

近視を含む屈折異常は、多くの一般的な遺伝的要因と環境的要因（近距離での作業、屋外時間）との間の複雑な相互作用によって引き起こされる。現在、屈折異常と近視についてほぼ 200 の遺伝子座が解明されており、これらのほとんどは低リスクですが、一般人口でよく見られる。解明された遺伝子にはさまざまな機能があり、すべての網膜層は発現部位となり、シナプス伝達、細胞接着、カルシウムイオン結合、カチオンチャネル活性、細胞外マトリックス成分に作用する。多くは光依存性であり、細胞周期と成長経路に関連している。GWAS メタ分析は近視の発達のための光依存した網膜から強膜へのシグナル伝達カスケードの存在を解明し、病理学システムを制御に関わっていると思われる分子を確定している。

80 年前、Sir Duke-Elder は「近視の遺伝的傾向」を認識した最初の学者であり、双子を対象とした研究は、屈折異常は高い遺伝率（90%）を有していることを示したが、これは他の家族研究間で大きく異なり、もっとも低いもので 10%である。一般人口では、屈折率の変動のわずか 5~35%が遺伝によって説明できるとされている。遺伝的リスクスコア（形質に寄与するすべての遺伝子によって決定

されるリスク)に基づく遺伝的リスクが高い人は、遺伝的リスクが低い人よりも最大40倍の近視発症のリスクがある。

近年、Consortium for Refractive Error And Myopia (CREAM) と個人のゲノム会社23andMe がさらに多くの遺伝的変異を特定し、それらの調査結果を組み合わせにより、屈折異常に関連する61の一般的な変異は、分散の8%を説明可能であると報告されている。これは、近視の近年の有病率増加は環境的要因が重要な役割を果たしていることをさらに示唆している。

ゲノム環境全体の相互作用研究 (Genome-environment-wide interaction studies、GEWIS) により、遺伝子環境相互作用が明らかになった。すなわち、高い遺伝的リスクを有し、高度教育を受けた人々は、近視のリスクがはるかに高いとされている。これまでのところ、ヨーロッパ人とアジア人の近視の遺伝的リスクが大きく異なることを示唆する強力な証拠が不足している。近年の近視有病率の世界的な上昇は、遺伝的要因による可能性は低いですが、近視の度数は遺伝的要因によるものである可能性がある。

他の全身性または眼の異常に伴う二次性近視は強い遺伝的根拠があり、一般的に単遺伝子性 (単一の遺伝子に関与または制御される) である。症候性近視を引き起こすほとんどの遺伝子は、若干の重なりがあるにもかかわらず、一般的な近視の型との関係性は (現在) 確認されていない。

近視遺伝学にさらに光を当てるために、全エクソームシーケンス (Whole-exome sequencing、WES)、全ゲノムシーケンス (Whole-genome sequencing、WGS)、メンデルランダム化 (Mendelian randomization、MR)、およびエピジェネティクスも使用されている。

結論

近視の遺伝学、遺伝疫学、およびエピジェネティクスに関する研究は発展し続けており、近視の発生に関与する新たな分子に関する豊富な知見を提供している。ただし、屈折異常の表現型の分散の大部分はまだ説明されていない。そのため、最新の技術的進歩、マルチソースの研究集団、環境ゲノム学、およびシステム生物学を使用したゲノムをより深く探究する大規模な研究が不可欠である。さらに、これらの大規模な研究結果の統合を目的としたビッグデータ分析も必要である。病理学的メカニズムの知識と個人的リスクファクターの特定法の発展は、患者管理が改善を導き、最終的に、近視による合併症と視覚障害の予防が期待されている。

参照文: Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, et al. IMI - Myopia Genetics Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M89-M105. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

備考: 以下のAcknowledgement (礼状) は原作者の意向を尊重するため、原文のままである。

IMI委員会メンバーのリスト、本レポートのオリジナルとIMI白書は<https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>にて閲覧可能である。

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Myopia Genetics Report, and the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Nicole Liu for her professional assistance in this summary. The publication cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

連絡先:

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org

翻訳者 (Translator) :

吉岡奈由太

Nayuta Yoshioka

BOptom, FAAO, PhD

Lecturer, School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia.