

# Molecular analyses of diurnal variation of intraocular pressure and effectiveness pf glaucoma medical treatment

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/30244">http://hdl.handle.net/2297/30244</a>

## 【総説】

## 眼圧日内変動と緑内障薬物治療への反応性の分子レベルでの解明

## Molecular analyses of diurnal variation of intraocular pressure and effectiveness of glaucoma medical treatment

金沢大学大学院医学系研究科脳医学専攻視覚科学  
(眼科学)

櫻井 真由美, 東出 朋巳, 杉山 和久

わが国の緑内障の有病率は、疫学調査(多治見スタディー)の結果から、40才以上の5%と報告され、日本人の主な失明原因となっている<sup>1)</sup>。緑内障は、患者本人も自覚せずに進行していることが多く、医療機関にかかる時には、すでに視野障害がかなり進行している場合も多い。最も大きなリスクファクターは眼圧が高いことであるので、眼圧を下げるための多くの薬物治療、手術が行われているが、根治する治療方法はいまだない。

緑内障には原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障、続発緑内障(開放および閉塞隅角)、発達緑内障があるが、緑内障全体の約8割は原発開放隅角緑内障(広義)である。また、原発開放隅角緑内障の中で、眼圧が常に低い(21mmHgを超えない)緑内障を正常眼圧緑内障という。日本人の多くは正常眼圧緑内障であるが、この場合も治療法は眼圧をより下げることであることが、米国を中心とした大規模な臨床試験で示されている<sup>2)</sup>。眼圧は、人では一般に、昼間に高く、夜低い日内変動を示す。また、日内変動以外にも、日々変動、季節変動などもある。眼圧の日内変動には個人差があり、日内変動幅の大きさも緑内障の進行に関与すると報告されている。また、診療時間帯以外の時間帯に眼圧上昇を認める症例もしばしば存在する。我々は、従来から患者の日内変動パターンや最も高い眼圧などの情報を得るため、患者の2日間の眼圧を3時間ごとに測定する眼圧日内変動測定検査を行っているが、これは患者のみならず、スタッフにとっても負担が大きい。また、多くの緑内障患者には、眼圧下降薬を処方するが、思うように眼圧下降が見られないことが稀ではない。そこで我々は、眼圧の日内変動のメカニ

ズムの解明、また、眼圧日内変動や緑内障薬物治療の個人差について、分子生物学的に解析した。

## 1 時計遺伝子による眼圧日内変動の支配

ウサギ、ラット、マウス、チキン、マーモセットの眼圧は、12時間明暗サイクル下で二相性の変動パターンを示すことが知られている。また、ウサギ、ラットにおいては、それらの眼圧変動パターンが24時間恒暗条件下でも保たれることから、眼圧の日内変動も体内時計とかわりがあると考えられている<sup>3)</sup>。近年、生体内の様々な生理的現象や生物の行動の概日リズムが、視交叉上核を中枢とした体内時計の制御を受けていることがわかってきた。その中枢時計の核となる時計遺伝子として、*Period*遺伝子や*Cryptochrome*遺伝子、*Clock*、*Bmal1*、*Casein Kinase*、*Dec1*、*Dec2*等が見つかっており、転写と翻訳の促進と抑制のフィードバックループにより時を刻むというメカニズムが明らかになりつつある。*Cryptochrome1*、*Cryptochrome2*遺伝子をダブルノックアウトしたマウス(*Cry-deficient* (*Cry1<sup>-/-</sup>Cry2<sup>-/-</sup>*))については行動や体温調節などの概日リズムが完全に無くなる<sup>4)</sup>。そこで、我々はこの*Cry-deficient*マウスについて眼圧の日内変動の有無を調べ、正常なマウスと比較した<sup>5)</sup>。

実験動物は*Cry-deficient*マウスと正常なマウスとしてC57BL/6Jマウス(wild type)を用いた。全てのマウスは、2週間以上12時間明暗サイクル(Circadian Time (CT) 0からCT12までを明、CT12からCT24までを暗)で飼育し、24時間恒暗条件のマウスは、眼圧測定開始の24時間前から暗条件下で飼育した。眼圧日内変動測定は、3時間ご

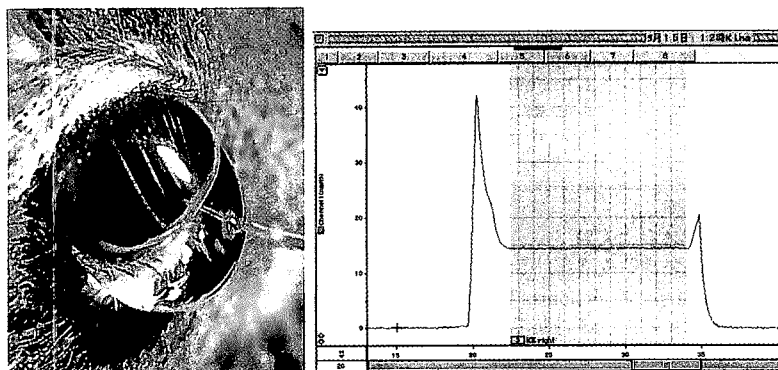


図1. マイクロニードル法による眼圧測定写真  
角膜の表面に生理食塩水を滴下してから、マウスの前房にマイクロニードルを刺入する。眼圧測定時の波形は、最初のスパイクは刺入時に発生するもので、プラトー部分10秒以上を平均したものを測定データとした。後のスパイクはマイクロニードルを引き抜く際のもので引き抜いた後は基線がゼロにもどる。

との8ポイント (CT0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21) で行った。全身麻酔下において、圧トランスデューサとブリッジアンプを介してコンピューターに接続したガラス製のマイクロニードルを対象眼の角膜から前房内に刺入するマイクロニードル法<sup>3)</sup>(図1)にて眼圧を測定した。眼圧変動の有意性については、ANOVAとScheffe testにて解析した。グループ間の同時刻の眼圧の比較はMann-Whitney U Testで行った。

wild typeマウスは、明暗条件下では明期眼圧より暗期眼圧が有意に高値となる二相性の眼圧変動を示し(図2)、この眼圧の日内変動は、恒暗条件下でも保たれていた(図3)。一方Cry-deficientマウスにおいては、明暗及び恒暗どちらの条件下でも有意な眼圧日内変動は認められなかった(図2, 3)。明暗条件下では明期のCT3, 6, 9でwild typeマウスに対してCry-deficientマウスの眼圧が有意に高く、暗期のCT15で有意に低かった(図2)。恒暗条件下では暗期の時刻であるCT12, 15, 18においてwild typeマウスに対してCry-deficientマウスの眼圧が有意に低くなっていた(図3)。

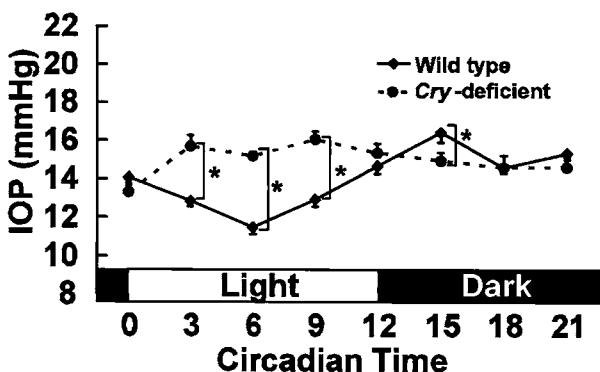


図2. 明暗条件下での眼圧日内変動 (Cry-deficient vs. wild-type) 明暗条件下ではwild-typeマウス (n=23) は二相性の眼圧変動を示したが、Cry-deficientマウス (n=10) では眼圧の有意な変動は起こらなかった。\* $P<0.05$ 。グラフは平均±標準誤差で示す。(文献5より転載)

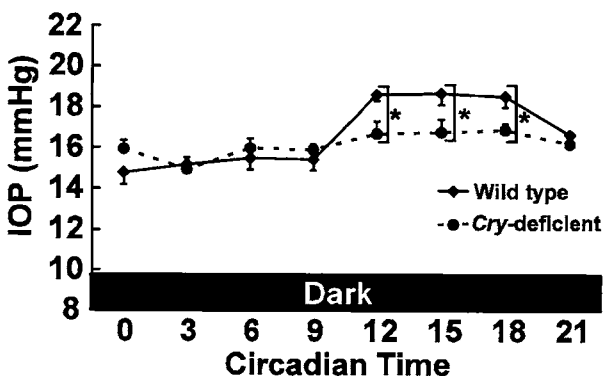


図3. 恒暗条件下での眼圧日内変動 (Cry-deficient vs. wild-type) 恒暗条件下でもwild-type (n=13) マウスは二相性の眼圧変動を示したが、Cry-deficientマウス (n=10) では眼圧の有意な変動は起こらなかった。\* $P<0.05$ 。グラフは平均±標準誤差で示す。(文献5より転載)

これらの結果から、眼圧の日内変動は時計遺伝子によって発振される中枢時計による制御を受けて生じていることが示された。

## 2 緑内障患者の眼圧日内変動と交感神経受容体遺伝子多型

夜行性であるウサギの眼圧は、マウスと同様、日中低く夜間高い日内変動を示す。Braslowらは片側の頸部交感神経節前線維を部分切除することにより、夜間の眼圧上昇が抑制されることを示した<sup>6)</sup>。Yoshitomiらは $\beta$ 遮断薬点眼により夜間の房水産生は低下したが昼間の房水産生量には変化がなく、 $\beta$ 受容体を介した房水産生量の変動が夜間の眼圧上昇に関与していると報告した<sup>7)</sup>。これらのことから、眼圧日内変動には交感神経が関与していると考えられている。

眼圧日内変動は中枢時計によって作り出され、交感神経を介して眼圧変動が生じる可能性がある。交感神経受容体には、 $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ が知られており、 $\alpha 1$ 受容体には $\alpha 1A$ ,  $\alpha 1B$ ,  $\alpha 1D$ ,  $\alpha 2$ 受容体には $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$ ,  $\alpha 2C$ ,  $\beta$ 受容体には $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ が知られている。そこで、眼圧日内変動と $\alpha$ ,  $\beta$ 受容体遺伝子多型との間に関連があるかどうかを、正常眼圧緑内障患者において検討した<sup>8)</sup>。

無治療の92人の正常眼圧緑内障患者を対象とした(表1)。両眼の眼圧を2日間、6時から24時まで3時間ごとにゴールドマン平眼圧計により測定し、より視野障害の進行した眼の眼圧について、2日間の同一時刻の眼圧値を平均し、各時刻の眼圧値とした。眼圧日内変動の測定の結果、8名は眼圧が $\geq 21$ mmHgを超えることがあった。解析した遺伝子多型は、 $\alpha 1A$ のR347C,  $\alpha 2A$ のG-1297C, R365R,  $\alpha 2B$ のDel 301-303, G391G,  $\alpha 2C$ のDel 322-325, A332A,  $\beta 1$ のS49G, R389G,  $\beta 2$ のT-47C, T-20C, R16G, Q27E, L84L, R175R,  $\beta 3$ のW64Rの16ヶ所で、主にダイレクトシーケンスによって遺伝子型をタイプングした。 $\alpha 2B$ のDel 301-303とG391G,  $\beta 2$ のT-47CとT-20Cについては、遺伝子型が一致していたため同一の多型として解析した。

表1. 対象の背景

特徴	値
年齢 (才)	49.4±12.9 (22~79)
性別 (男性/女性)	53/39
対象眼 (右/左)	39/53
平均眼圧 (mmHg)	14.8±2.1 (10.8~20.3)
最高眼圧 (mmHg)	16.7±2.4 (12.0~22.0)
最低眼圧 (mmHg)	12.9±2.2 (8.5~18.5)
眼圧変動幅 (mmHg)	3.8±1.5 (1.5~10.0)
MD値 (dB)	-9.0±6.2 (-29.18~1.15)
角膜厚 ( $\mu$ m)	540.5±30.5 (464.0~616.0)
眼灌流圧 (mmHg)	44.1±6.9 (33.2~69.5)
収縮期血圧 (mmHg)	120.0±14.3 (91.7~173.3)
拡張期血圧 (mmHg)	72.8±8.9 (55.2~106.2)
心拍数	69.0±8.4 (49.2~94.3)

平均±標準偏差 (文献8より転載)  
1人は角膜厚, 5人は眼灌流圧, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数の値を欠いている。

各多型の遺伝子型と、日内平均眼圧、最高眼圧、最低眼圧、眼圧変動幅について解析した(表2)。 $\alpha 2B$ のDel 301-303では、Insertion/Insertion (I/I)の日内平均眼圧(15.5±2.4 mmHg)はDeletion (D)キャリアー(14.4±1.9 mmHg)より有意に高く( $P=0.017$ )、最高眼圧や最低眼圧も有意に高かった( $P=0.038$ ,  $P=0.046$ )。 $\alpha 2C$ のDel322-325では、I/Iの日内平均眼圧(14.6±2.1 mmHg)はDキャリアー(15.9±2.2 mmHg)より有意に低く( $P=0.037$ )、最高眼圧も有意に低かった( $P=0.029$ )。 $\beta 1$ のS49Gでは、A/Aの日内平均眼圧(15.1±2.2 mmHg)はGキャリアー(14.0±1.8 mmHg)より有意に高く( $P=0.023$ )、最高眼圧や最低眼圧も有意に高かった( $P=0.019$ ,  $P=0.014$ )。各多型の遺伝子型と一日の眼圧変動幅については、有意な差はなかった。

次に、眼圧の日内変動曲線について解析した。全対象における眼圧の日内変動曲線(図4A)は、12時に最高眼圧、24時に最低眼圧を示し、反復測定分散分析により、有意な日内変動がみられた。この変動は、従来の報告によく合致していた。各多型の遺伝子型において日内変動曲線について反復測定分散分析を行うと、 $\alpha 2B$ のDel 301-303( $P=0.017$ )、 $\beta 1$ のS49G( $P=0.024$ )のメジャーホモと $\alpha 2C$ のDel 322-325( $P=0.040$ )のマイナーキャリアーは、それぞれ他の遺伝子型に比べて、眼圧変動パターン

は同じだったが、眼圧レベルが有意に高かった(図4B~D)。この3つの多型では、いくつかの時刻で遺伝子型により平均眼圧に有意な差が認められた。他の多型では、遺伝子型による眼圧の日内変動曲線に有意な差はなかった。

以上のように、正常眼圧緑内障患者において、 $\alpha 2B$ 受容体遺伝子のDel 301-303、 $\alpha 2C$ のDel322-325、 $\beta 1$ のS49Gにおいて、遺伝子型と日内の平均、最高、最低眼圧の間に有意な関連が認められた。しかし眼圧変動幅においては関連が見られなかった。また、眼圧の日内変動曲線の解析から、正常眼圧緑内障患者において交感神経受容体遺伝子の多型が日内変動の眼圧レベルに影響を与える可能性が示唆された。

### 3 ラタノプロストによる眼圧下降作用の個人差

緑内障治療薬として、プロスタグランジン関連薬、交感神経 $\beta$ 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬等、作用機序の異なる薬物が用いられる。現在の第一選択薬としては眼圧下降作用の最も強いプロスタグランジン関連薬が多く用いられているが、予想外に眼圧が下降しない症例をしばしば経験する。プロスタグランジン関連薬であるラタノプロストにおいても、ノンレスポンスの存在が示唆されているが、その原因は明らかではない。

表2. アドレナリン受容体遺伝子多型と日内眼圧

遺伝子多型	遺伝子型	人数 n=92(8)	平均眼圧	P値 †	最高眼圧	P値 †	最低眼圧	P値 †	眼圧変動幅	P値 †
$\alpha 1A$ R347C (C/T)	C/C	75 (6)	14.8±2.1	0.856	16.7±2.4	0.873	12.8±2.1	0.903	3.9±1.4	0.411
	T carriers	17 (2)	14.7±2.4		16.6±2.3		12.9±2.6		3.7±1.9	
$\alpha 2A$ G-1297C (G/C)	G/G	49 (5)	15.1±2.2	0.165	17.0±2.4	0.166	13.0±2.4	0.379	4.0±1.8	0.825
	C carriers	43 (3)	14.5±2.0		16.3±2.2		12.6±1.8		3.7±1.1	
R365R (C/A)	C/C	40 (2)	14.8±2.2	0.990	16.8±2.3	0.760	12.7±2.4	0.588	4.1±1.7	0.321
	A carriers	52 (6)	14.8±2.1		16.6±2.4		13.0±2.0		3.7±1.4	
$\alpha 2B$ Del 301-303 (I/D) (G391G)	I/I	33 (5)	15.5±2.4	0.017*	17.4±2.6	0.038*	13.5±2.5	0.046*	3.9±1.7	0.928
	D carriers	59 (3)	14.4±1.9		16.3±2.1		12.5±1.9		3.8±1.4	
$\alpha 2C$ Del 322-325 (I/D)	I/I	78 (6)	14.6±2.1	0.037*	16.5±2.3	0.029*	12.7±2.1	0.093	3.8±1.3	0.943
	D carriers	14 (2)	15.9±2.2		18.0±2.2		13.8±2.5		4.2±2.4	
A332A (G/A)	G/G	68 (4)	14.8±2.0	0.859	16.6±2.3	0.713	12.8±2.0	0.662	3.9±1.7	0.490
	A carriers	24 (4)	14.9±2.5		16.9±2.5		13.0±2.6		3.8±1.0	
$\beta 1$ S49G (A/G)	A/A	65 (6)	15.1±2.2	0.023*	17.1±2.4	0.019*	13.2±2.3	0.014*	3.9±1.6	0.726
	G carriers	27 (2)	14.0±1.8		15.8±2.2		12.1±1.5		3.7±1.4	
R389G (C/G)	C/C	54 (3)	14.7±2.0	0.395	16.5±2.3	0.332	12.6±1.9	0.142	3.9±1.7	0.952
	G carriers	38 (5)	15.0±2.3		17.0±2.5		13.3±2.5		3.7±1.3	
$\beta 2$ T-47C (T/C) (T-20C)	T/T	72 (6)	14.9±2.0	0.611	16.7±2.3	0.871	13.0±2.1	0.381	3.8±1.5	0.198
	C carriers	20 (2)	14.6±2.5		16.6±2.5		12.5±2.5		4.2±1.5	
R16G (A/G)	A/A	23 (2)	14.9±1.8	0.908	16.6±2.2	0.751	12.8±2.0	0.815	3.8±1.6	0.627
	G carriers	69 (6)	14.8±2.2		16.7±2.4		12.9±2.2		3.9±1.5	
Q27E (C/G)	C/C	77 (6)	14.8±2.1	0.591	16.6±2.4	0.440	12.9±2.1	0.979	3.8±1.5	0.207
	G carriers	15 (2)	15.1±2.4		17.1±2.4		12.9±2.5		4.3±1.6	
L84L (G/A)	G/G	36 (3)	14.7±2.1	0.658	16.5±2.3	0.486	12.6±2.3	0.317	3.9±1.6	0.866
	A carriers	56 (5)	14.9±2.1		16.8±2.4		13.0±2.1		3.8±1.5	
R175R (C/A)	C/C	36 (3)	14.7±2.1	0.658	16.5±2.3	0.486	12.6±2.3	0.317	3.9±1.6	0.866
	A carriers	56 (5)	14.9±2.1		16.8±2.4		13.0±2.1		3.8±1.5	
$\beta 3$ W64R (T/C)	T/T	63 (6)	14.7±2.2	0.402	16.7±2.5	0.765	12.7±2.3	0.341	3.9±1.6	0.576
	C carriers	29 (2)	15.1±2.0		16.8±2.1		13.2±2.0		3.6±1.3	

平均±標準偏差、カッコ内は一度でも21mmHgを超えた患者の人数を表す。

(文献8より転載)

† Student's *t*-test. ‡ Mann-Whitney U test. \* $P<0.05$ .

ラタノプロストはプロスタグランジンF<sub>2α</sub> (FP) レセプターに対する選択性が高く、主にFPレセプターに作用して眼圧下降を引き起こす。ラタノプロストによるFPレセプターの活性化が、マトリックスメタロプロテアーゼを増加させ、毛様体のコラーゲンや細胞外マトリックスの分解を引き起こし、その結果ぶどう膜強膜流出路からの房水流出量が増加して眼圧が下降すると考えられている。

また、マウスでFPレセプター遺伝子をノックアウトすると、ホモ接合体ではラタノプロスト点眼による眼圧下降作用が見られないことから、FPレセプターがラタノプロストの眼圧下降作用に不可欠であることが示された<sup>9)</sup>。したがって、FPレセプター遺伝子が、ラタノプロスト点眼に対する眼圧下降作用を規定している可能性が考えられる。近年、薬物治療における治療効果や副作用の個人差が遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) と関連していることが明らかになりつつある。そこで、我々はラタノプロストによる眼圧下降作用がFPレセプターのSNPと関連があるかどうかを、健常人において解析した<sup>10)</sup>。

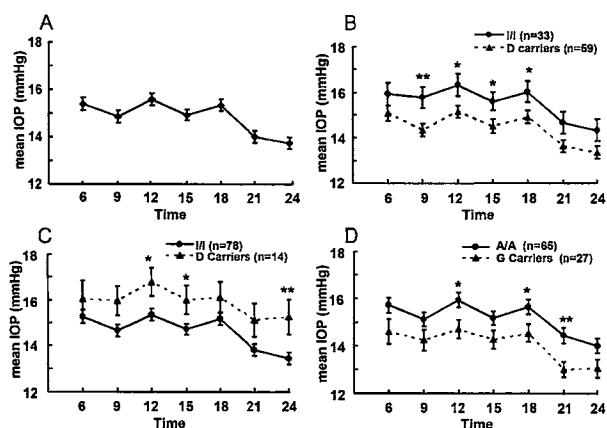


図4. 交感神経受容体遺伝子多型と眼圧の日内変動曲線  
全対象 (A),  $\alpha$ 2B-ADRのDel 301-303 (B),  $\alpha$ 2C-ADRのDel 322-325 (C),  $\beta$ 1-ADRのS49G (D). カッコ内に対象の人数を示した。各時刻における検定にはStudent's *t*-testを用いた。グラフは平均±標準誤差で示す。I=insertion, D=deletion。  
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ . (文献8より転載)

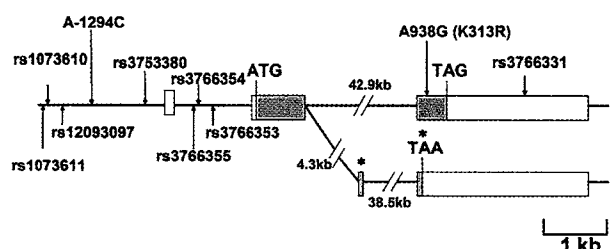


図5. FPレセプター遺伝子の構造とSNPの位置  
それぞれのSNPをNCBI (<http://www.ncbi.nih.gov/SNP>)のrsナンバーにより表示した。エクソンを□で表し、アミノ酸をコードしている領域を■で示した。alternative splicingによりコードされる部分と翻訳終止点を\*で示した。(文献10より転載)

100人の健常被験者 (男性82人, 女性18人) を対象に, 0日目の9時, 13時半, 18時にゴールドマン圧平眼圧計で両眼の眼圧を測定した。1日目より毎朝9時に片眼に0.005%ラタノプロストを7日間点眼した。反対眼を対照眼とした。7日目に0日目と同様に両眼の眼圧を測定した。各時刻の眼圧下降率 (%) =  $\{(T_{pre} - T_{post}) - (C_{pre} - C_{post})\} / T_{pre} \times 100$  (Tは点眼側, Cは非点眼側, “pre”は0日目, “post”は7日目の眼圧を表す) を求め, 3つの時刻の平均を平均眼圧下降率 (%  $\Delta$  IOP) とした。

FPレセプター遺伝子に10個のSNPが見出された (図5)。この10個のSNPに関して被験者の遺伝子型をタイピングし, % $\Delta$  IOPとの関係を解析したところ (表3), rs3753380と% $\Delta$  IOPの間に有意な関連が見られた。CCホモの% $\Delta$  IOPは $20.3 \pm 1.5\%$  (平均±標準誤差) であるのに対し, CTヘテロ+TTホモでは $15.6 \pm 1.2\%$  ( $P = 0.0316$ )であった。7日目の平均眼圧値は, CCホモの点眼側では $10.9 \pm 0.3$  mmHgであるのに対し, CTヘテロ+TTホモでは $12.0 \pm 0.3$  mmHg ( $P = 0.0097$ ) と有意な差があった (表4)。

表3. FPレセプター遺伝子におけるSNPの遺伝子型と平均眼圧下降率 ( $\Delta$  % IOP)

SNP ID	Major homo	Minor carrier	<i>P</i>
rs1073611	17.5 ± 1.0 (86)	21.4 ± 2.9 (14)	0.295
rs1073610	17.5 ± 1.0 (86)	21.4 ± 2.9 (14)	0.295
rs12093097	17.9 ± 1.1 (88)	19.7 ± 2.5 (12)	0.494
A-1294C	17.6 ± 1.0 (90)	22.3 ± 2.9 (10)	0.173
rs3753380	20.3 ± 1.5 (52)	15.6 ± 1.2 (48)	0.0316
rs3766355	19.6 ± 2.4 (25)	17.6 ± 1.0 (75)	0.362
rs3766354	17.5 ± 1.3 (57)	18.8 ± 1.6 (43)	0.791
rs3766353	16.8 ± 1.3 (46)	19.2 ± 1.4 (54)	0.263
A938G	18.0 ± 1.0 (96)	19.8 ± 2.5 (4)	0.712
rs3766331	18.6 ± 1.2 (74)	16.7 ± 1.8 (26)	0.512

( )内は人数 平均±標準誤差 (文献10より転載)  
*P*: Mann-Whitney U test

表4. rs3753380の遺伝子型による特徴

遺伝子型	CC	CT+TT	<i>P</i>
人数 (女性)	52 (10)	48 (8)	0.74
年齢 (才)	24.3 ± 0.3	24.3 ± 0.4	1
点眼側眼圧			
0日目 (mmHg)	13.7 ± 0.3	14.3 ± 0.3	0.16
7日目	10.9 ± 0.3	12.0 ± 0.3	0.0097
非点眼側眼圧			
0日目	13.2 ± 0.3	13.9 ± 0.3	0.11
7日目	13.2 ± 0.3	13.8 ± 0.3	0.17
点眼側角膜厚 ( $\mu$ m)	557.2 ± 4.8	558.5 ± 4.0	0.84

平均±標準誤差 (文献10より転載)  
*P*: Student's *t*-test

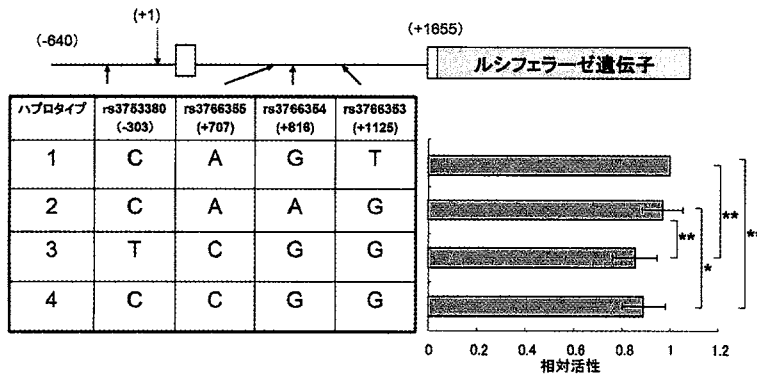


図6. FPレセプター遺伝子SNPの各ハプロタイプによるレポーターアッセイ

上：それぞれのSNPの位置とレポーター（ホタルルシフェラーゼ）遺伝子の構造。下：各ハプロタイプを持つクローンの相対ルシフェラーゼ活性（ホタルルシフェラーゼ活性はトランスフェクションの効率を補正するため、ウミシイタケルシフェラーゼ活性で補正した。さらに相対ルシフェラーゼ活性はハプロタイプ1の活性を1として算出した。値は平均±標準偏差で、15回の独立実験を行った後 Student's t-testを行った。\* $P<0.02$ , \*\* $P<0.01$ 。（文献10より転載）

ある個人の眼圧下降薬に対する反応性が予測できるかどうかを調べるため、ラタノプロストに対する反応性を% $\Delta$ IOPによって、ローレスポンド（10%未満）、ミディアムレスポンド（10%以上25%未満）、ハイレスポンド（25%以上）に分類した。その結果、ローレスポンドは19人、ミディアムレスポンドは60人、ハイレスポンドは21人だった。この3群とFPレセプターの各SNPの遺伝子型について $\chi^2$ 検定を行った。その結果、ハイレスポンドと他の群の間で、rs3753380においてCC対CT+TT ( $P=0.013$ , オッズ比3.82), rs3766355においてAA対AC+CC ( $P=0.033$ , オッズ比2.95) で有意な関連があり、また、ローレスポンドと他の群の間でrs3766355においてCC対AA+AC ( $P=0.019$ オッズ比3.48) が有意に関連していた。つまり、rs3753380がCC, rs3766355がAAであるとハイレスポンドになりやすく、rs3766355がCCだとローレスポンドになりやすいという結果だった。

眼圧下降作用と関連性のあったFPレセプター遺伝子の2つのSNP (rs3753380, rs3766355) は翻訳開始点より上流に位置している。また、これらの近傍にあるrs3766354とrs3766353とは強く連鎖しており、これら4つのSNPのハプロタイプの組み合わせは4種類で全体の95%を占めていた。そこで、この4種のハプロタイプについて、-640から+1655までの領域の遺伝子をホタルルシフェラーゼ遺伝子に組み込み、レポーターアッセイを行った。ルシフェラーゼ活性は、rs3766355にCがあるハプロタイプで低下していた(図6)。この結果は、 $\chi^2$ 検定の結果 (rs3766355がCCであるとローレスポンドになりやすくなること) と一致していた。また、rs3753380と% $\Delta$ IOPの間に有意な関連が見られたこと、rs3753380がTであるとrs3766355がCであることなどから、rs3753380のTとrs3766355のCがラタノプロストの反応性を低下させている可能性が示唆された。

薬剤応答性の遺伝的要因として、薬剤受容体のSNPが関与する可能性がある。これは薬剤応答性の個人差と考えられるが、各々の緑内障治療薬について受容体などのSNPと薬剤の応答性(眼圧下降作用)が明らかになれば、あらかじめ個人の特定のSNPを調べるにより、その

人がどの緑内障治療薬に対して反応する(レスポンド)のかをあらかじめ予測することができる。これによって、各個人に最適な治療薬を早期に提供する緑内障治療薬のテーラーメイド医療が実現する可能性があると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society: The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 111: 1641-1648, 2004.
- 2) Collaborative normal-tension glaucoma study group: The effectiveness intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126: 498-505, 1998.
- 3) Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN: Twenty-four-hour pattern of mouse intraocular pressure. *Exp Eye Res* 77: 681-686, 2003.
- 4) Nagashima K, Matsue K, Konishi M, Iidaka C, Miyazaki K, Ishida N, et al: The involvement of Cry1 and Cry2 genes in the regulation of the circadian body temperature rhythm in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R329-R335, 2005.
- 5) Maeda A, Tsujiya S, Higashide T, Toida K, Todo T, Ueyama T, et al: Circadian Intraocular pressure phythm is generated by clock genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 4050-4052, 2006.
- 6) Braslow and Gregory: Adrenergic decentralization modifies the circadian rhythm of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1730-1732, 1987.
- 7) Yoshitomi and Gregory: Ocular adrenergic nerves contribute to control of the circadian rhythm of aqueous flow in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 523-528, 1991.
- 8) Gao Y, Sakurai M, Takeda H, Higashide T, Kawase K, Sugiyama K: Association between genetic polymorphisms of adrenergic receptor and diurnal intraocular pressure in Japanese normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 117: 2359-2364, 2010.
- 9) Crowston JG, Lindsey JD, Aihara M, Weinreb RN: Effect of latanoprost on intraocular pressure in mice lacking prostaglandin FP receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 3555-3559, 2004.
- 10) Sakurai M, Higshide T, Takahashi M, Sugiyama K: Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2 $\alpha$  receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 114: 1039-1045, 2007.