

平成 22 年 4 月 23 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)

研究期間： 2007 ~ 2010 年度

課題番号： 19592003

研究課題名 (和文) 難治性内因性ぶどう膜炎再発機序に関する分子遺伝学的検討

研究課題名 (英文) Molecular genetic analysis of recurrence in endogenous uveitis

研究代表者

北市 伸義 (KITAICHI NOBUYOSHI)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号： 40431366

研究代表者の専門分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：遺伝子、分子遺伝学、臨床、ベーチェット病、Vogt-小柳-原田病

## 1. 研究計画の概要

本研究ではぶどう膜炎における人類普遍の疾患感受性遺伝子や予後に影響を与える遺伝子を検索する。なかでも再発に特に注目しており、ぶどう膜炎を再発しやすい疾患としにくい疾患、再発しやすい患者としにくい患者を分子遺伝学的に検討する。

## 2. 研究の進捗状況

## (1) 検体収集と臨床経過の把握

DNA を採取するとともに、十分な臨床経過を把握することが鍵となる。疾患としてみればベーチェット病は95%以上が再発性であり、一方Vogt-小柳-原田病は70%が単発性である。今回のプロジェクトでは再発しやすい「疾患」感受性に関わる遺伝子を探るという切り口と、再発しやすい「個体」の遺伝子背景を明らかにするという切り口があり、膨大な症例の臨床経過を事前に確実に把握する。地味な作業であるが、この作業が最終結果を左右するポイントであると考え、世界14カ国のベーチェット病臨床データをはじめとした大規模臨床調査を行い、解析が終了したいくつかの結果は既に英文原著論文として発表した。

## (2) 点突然変異と遺伝子多型頻度の検討

各民族の健常者における様々な遺伝子多型頻度がインターネットで公開されている。神経ペプチドや炎症性サイトカインの全配列の中からぶどう膜炎患者にのみみられる遺伝子的特徴、あるいはぶどう膜炎が再発した患者にのみみられる特徴を探す。既にいく

つかの変異が見つかり、英文原著論文として発表した。

## (3) 研究方法

① 臨床症状の把握は国際ぶどう膜炎スタンディグループと国際ベーチェット病学会の協力を得て行なった。英文で作成した同一調査シートを用いて経験豊富な同学会メンバーによる直接記入方式で回答を得た。解析は研究代表者がコンピュータを用いて行なった。患者の出身民族は各国医療機関での自己申告によった。

② 遺伝子解析は国内外の研究協力者から提供された DNA を主にダイレクトシーケンシング法、1塩基多型解析 (SNPs) 法、マイクロサテライト法で解析した。

## 3. 現在までの達成度

## ② おおむね順調に進展している

## (理由)

本研究の最重要点は疾患の診断、病型、病期、病勢、民族、予後などの臨床データの正確な把握である。ここに不確実性があると以後の遺伝子解析結果の信頼度が担保されない。そのために国内外からの検体と臨床情報を十分に収集し、引き続き遺伝子多型の解析を開始した。現在ほぼ計画書に記載した通りのタイムスケジュールで解析が進んでいる。

## 4. 今後の研究の推進方策

研究計画書に従って解析を進め、最終的に原著論文として発表する予定である。

5. 代表的な研究成果  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 71 件)

1. Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Iwata D, Chams H, Ohno S. Low prevalence of juvenile-onset Behcet's disease with uveitis in East/South Asian people. *Br J Ophthalmol* 93: 1428-1430, 2009.
2. Horie Y, Meguro A, Ota M, Kitaichi N, Katsuyama Y, Takemoto Y, Namba K, Yoshida K, Song YW, Park KS, Lee, EB, Inoko H, Mizuki N, Ohno S. Association of TLR4 polymorphism with Behcet disease in Korean population. *Rheumatology* 48: 638-642, 2009.
3. Horie Y, Kitaichi N, Yoshida K, Katsuyama Y, Yoshida K, Miura T, Ota M, Asukata Y, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Evaluation of PTPN22 polymorphisms and Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese patients. *Mol Vis* 15: 1115-1119, 2009.
4. Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Chams H, Iwata D, Ohno S. Ocular features of Behcet's disease: An international collaborative study. *Br J Ophthalmol*. 91:1579-82, 2007.

[学会発表] (計 34 件)

1. 受賞講演. Low prevalence of juvenile-onset Behcet's disease with uveitis in East/South Asian people. 2<sup>nd</sup> International Uveitis & 3<sup>rd</sup> Asia-Pacific Intraocular Inflammation Symposium. Chongqing, China, 2009年11月6日

[図書] (計 6 件)

1. 北市伸義 (分担執筆)  
治療薬ハンドブック 2010(じほう・東京)  
高久史磨監修、堀正二、菅野健太郎、門脇孝、乾研一、林昌洋編集著、  
総ページ数 1435、2010年1月

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: ぶどう膜炎の予防及び/または治療のための医薬

発明者: 北市伸義

権利者: 北海道大学・興和

種類: 特許権

番号: 特願 2008-323057 号

出願年月日: 平成 20 年 12 月 19 日

国内外の別: 国内

[その他]

(1) 当該研究期間の主な受賞歴

平成 21 年 11 月: アジア太平洋内眼炎症研究会 (シンガポール) 最高貢献賞若手研究者賞

平成 21 年 5 月: アメリカ視覚眼科学研究協会 (ARVO、アメリカ) Alcon 研究賞

平成 21 年 4 月: 日本眼科学会総会座長賞

平成 20 年 2 月: 高桑栄松賞 ほか

(2) 新聞報道等計 28 件

1. 平成 22 年 1 月 29 日

北海道医療新聞

「北市助教 ベーチェット病ぶどう膜炎 14 カ国を疫学調査 診断基準等活用へ」