

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592033

研究課題名 (和文) 緑内障の原因遺伝子の検索

研究課題名 (英文) Research for genes associated with glaucoma

研究代表者

蕪城 俊克 (KABURAKI TOSHIKATSU)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00280941

研究成果の概要 (和文)：

正常眼圧緑内障の疾患感受性遺伝子を検索する目的で、600 例以上の正常眼圧緑内障患者から採血を行い、DNA サンプルを抽出した。収集した緑内障患者 DNA 検体のうち、約 280 検体について、マイクロアレイを用いたゲノムワイドの SNP タイピングを行い、ケースコントロール関連解析を行った。さらに別の約 320 検体を用いて SNP タイピングを行った結果、正常眼圧緑内障に関連性の深い 1 つの遺伝子領域を見出した。

研究成果の概要 (英文)：

To identify the susceptible genes for normal tension glaucoma (NTG), we collected blood samples from more than 600 Japanese patients with NTG and extracted DNA. We performed genome-wide association study with DNA microarray using 280 samples from NTG patients and 560 healthy controls as the 1st screening. Moreover, the 2nd screening and replication study were performed using the independent case and control sets. As the results, we found a gene locus that might be closely associated with the susceptibility of NTG.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			

総 計	3, 600, 000	1, 080, 000	4, 680, 000
-----	-------------	-------------	-------------

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、眼科学

キーワード：眼遺伝学、緑内障、遺伝子、ゲノムワイド、関連解析

1. 研究開始当初の背景

緑内障は、眼圧を最大の危険因子として、慢性進行性に網膜神経節細胞と視神経線維が変性・脱落する難治性疾患であり、我が国の成人視覚障害者手帳交付原因の第一位の疾患である。我が国の緑内障の特徴は、眼圧上昇を伴わない開放隅角緑内障（正常眼圧緑内障, normal tension glaucoma, NTG）が約70%と非常に高い事である。緑内障の原因究明、新しい治療法への応用を目指して、緑内障の疾患感受性遺伝子を探索する研究が近年行われてきた。しかし、これまでに行われてきた研究は標的遺伝子を絞って緑内障群と健常者で有意差があるかを調べる候補遺伝子研究であり、ゲノムワイドに遺伝子を探索するものではない。その為、全く新規の原因遺伝子を発見できる確率は低いものであった。

2. 研究の目的

本研究では、日本人に多い NTG 患者から遺伝子研究への協力の同意を得た上で血液サンプルの提供を受け、ゲノムワイドに約 90 万個の SNP を解析できるマイクロアレイを用いて遺伝子解析を行う事で、新規の緑内障感受性遺伝子を探索する事を目標とする。

3. 研究の方法

NTG 患者約 600 例の DNA サンプルと健常人約 1200 人の DNA サンプルを用いて、遺伝子解析を行った。まず、約半数のサンプルを用いてゲノム全体をカバーするようデザインされたマイクロアレイ（Affymetrix 社 Genome-wide Human SNP Array 6.0）を用いてゲノムワイド関連解析を行った。さらに残りのサンプルの一部を用いて 2 次スクリーニングを行い、有意に関連のあった SNP については、さらに再現性確認のため、1 次、2 次スクリーニングとは独立したサンプルセットで関連解析を行った。

4. 研究成果

NTG 患者 280 例、健常人 600 例にマイクロアレイを用いたゲノムワイドに遺伝的関連解析を行った。その結果、関連の強い候補遺伝子を選び出し、残りのサンプルを用いて、2 次スクリーニングを行った。その結果、統計学的に有意な関連を認めた遺伝子領域を見出した。さらに、異なるケース・コントロールサンプルを用いて、関連解析を行った結果、再現性が確認された。

5. 主な発表論文等

（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 12 件）

- 1) Kaburaki T, Takamoto M, Araki F, Fujino Y, Nagahara M, Kawashima H, Numaga J. Endogenous Candida albicans infection causing subretinal abscess. Int Ophthalmol. 30(2):203-206; 2010、査読有
- 2) Kaburaki T, Araki F, Takamoto M, Okinaga K, Yoshida A, Numaga J, Fujino Y, Kawashima H. Best-corrected visual acuity and frequency of ocular attacks during the initial 10 years in patients with Behçet's disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 248(5):709-714, 2010、査読有
- 3) Kaburaki T, Takamoto M, Numaga J, Kawashima H, Araie M, Ohnogi Y, Harihara S, Kuwata S, Takeuchi F. Genetic Association of HLA-A*2601 with Ocular Behçet's Disease in Japanese Patients. Clin Exp Rheumatol. 28(Suppl. 60):S39-S44, 2010、査読有
- 4) 玉島順子、蕪城 俊克、高本 光子、沖永貴美子、沼賀 二郎、藤野 雄次郎、川島秀俊：東京大学眼科における近年のぶどう膜炎統計（2004～2006 年）. 臨床眼科

64(1):85-90, 2010、査読有

5) Kaburaki T, Koshino T, Kawashima H, Numaga J, Tomidokoro A, Shirato S, Araie M.

Initial trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma with inactive uveitis. Eye 23(7):1509-17, 2009、査読有
6) Asukata Y, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Inoko H, Ohno S, Mizuki N. Lack of association between toll-like receptor 4 gene polymorphisms and sarcoidosis-related uveitis in Japan. Mol Vis. ;15:2673-82, 2009、査読有

7) 蕪城俊克: 眼科医のための先端医療(第106回) ベーチェット病ぶどう膜炎に対する抗 TNF- α 抗体療法. あたらしい眼科 26(10):1369-1371; 2009、査読無

9) 蕪城俊克: 膠原病・免疫・アレルギー疾患 Behcet 病. カレントセラピー 27(10): 876-879; 2009、査読無

9) 蕪城俊克, 藤野雄次郎: ぶどう膜炎関連緑内障の病因. あたらしい眼科 26(3):305-310; 2009、査読無

10) 蕪城俊克: ぶどう膜炎の最近の治療. 眼科 2008; 50(4):435-443、査読無

11) 大島由莉, 蕪城俊克, 藤村茂人, 川畑仁人, 吉田淳, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 川島秀俊: ステロイド大量療法とワーファリンによる厳密な抗凝固療法を行った網膜血管閉塞を伴う全身性エリテマトーデス網膜症の2例. 臨床眼科 2008; 62(3):399-405、査読有

12) 蕪城俊克: 特集「ぶどう膜炎検査の正しい使い方」 頭部CT, MRI. あたらしい眼科2008; 25(11):1505-1510、査読無

〔学会発表〕(計 25 件)

1. 沖永貴美子, 蕪城俊克, 高本光子, 中原

久恵, 藤野雄次郎, 沼賀二郎, 川島秀俊, 松原正男, 新家 眞: ヘルペスウイルスおよびサイトメガロウイルスによる虹彩炎の臨床像. 第 114 回日本眼科学会総会. 2010.4.15 名古屋

2. 蕪城俊克: 教育講演「サブスペシャリティーサンデー ぶどう膜炎診療の進歩」4. 生物製剤の使い方. 第 114 回日本眼科学会総会. 2010.4.18 名古屋

3. 田中理恵, 蕪城俊克, 高本光子, 中原久恵, 沖永貴美子, 吉田 淳, 沼賀二郎, 辻英貴: 視力予後不良であった結核性後部強膜炎の1症例. 第 44 回日本眼炎症学会. 2010.7.9 東京

4. 吉田 淳, 蕪城俊克, 沖永貴美子, 高本光子, 中原久恵, 藤野雄次郎, 沼賀二郎, 川島秀俊: ベーチェット病難治性ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ投与治療の評価. 第 44 回日本眼炎症学会. 2010.7.9 東京

5. 6. 中原久恵, 蕪城俊克, 高本光子, 田邊樹郎, 吉田 淳, 沖永貴美子, 沼賀二郎, 安藤一彦, 藤野雄次郎: 近年の東京大学眼科におけるぶどう膜炎初診患者の原因別頻度. 第 64 回日本臨床眼科学会. 2010.11.11 神戸

7. 澤村裕正, 蕪城俊克, 臼井智彦, 高本光子, 田邊樹郎, 坂田 礼, 相原 一, 天野史郎: サイトメガロウイルス虹彩炎の再発回数の検討. 第 64 回日本臨床眼科学会. 2010.11.12 神戸

8. 蕪城俊克, 高本光子, 沼賀二郎, 川島秀俊, 新家 眞, 針原伸二, 桑田昇司, 大野木由加, 竹内二士夫: ベーチェット病ぶどう膜炎と HLA-A26. 第 64 回日本臨床眼科学会. 2010.11.11 神戸

9. 福田玲奈, 田邊樹郎, 澤村裕正, 河田美貴子, 蕪城俊克, 天野史郎, 辻英貴, 小島孚

允：硝子体手術による生検が診断に有用であった肺癌原発の視神経転移性腫瘍の 1 例。第 64 回日本臨床眼科学会。2010.11.12 神戸

10. 相原由季子、宮井尊史、蕪城俊克、柳靖雄、白矢智靖、藤村茂人、川島秀俊、天野史郎：ステロイド局所および全身投与が奏効した後部強膜炎 3 症例。第 64 回日本臨床眼科学会。2010.11.11 神戸

11. 蕪城俊克：ベーチェット病ぶどう膜炎の臨床像と活動性の評価。第 64 回日本臨床眼科学会。2010.11.11 神戸

12. 蕪城俊克：ベーチェット病に対する抗サイトカイン療法。第 60 回日本アレルギー学会。2010.11.26 東京

13. 蕪城俊克、玉島順子、高本光子、沖永貴美子、沼賀二郎、川島秀俊、藤野雄次郎：ベーチェット病ぶどう膜炎治療薬の副作用頻度。第 113 回日本眼科学会総会。2009.4.16 東京

14. 大友一義、蕪城俊克、重枝崇志、高本光子、新家眞：感染性髄膜炎に合併した虹彩炎の一例。第 43 回日本眼炎症学会。2009.7.10 大阪

15. 蕪城俊克、中原久恵、高本光子、沖永貴美子、吉田 淳、藤野雄次郎、沼賀二郎、川島秀俊：ベーチェット病眼症の活動性の定量化の試み。第 63 回日本臨床眼科学会。2009.10.9 博多

16. 沖永貴美子、蕪城俊克、高本光子、中原久恵、藤野雄次郎、沼賀二郎、川島秀俊、松原正男、新家眞：片眼性の眼圧上昇を伴う肉芽腫性虹彩炎の原因ウイルス頻度。第 63 回日本臨床眼科学会。2009.10.9 博多

17. Kaburaki T, Takamoto M, Numaga J, Kawashima H, Araie M, Ohnogi Y, Harihara S, Kuwata S, Takeuchi F: Possible Genetic Association of HLA-A*2601 and B*39 with

Ocular Behçet's Disease in Japan. 75th American college of Rheumatology 2009.10.18 Philadelphia, USA

18. Kaburaki T: Recent cases of ocular Behçet's disease in Japan. Korea-Japan Joint symposium of Behçet's Disease 2009.11.13 Seoul, Korea

19. 玉島順子、荒木章之、高本光子、藤村茂人、蕪城俊克、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎：近年の東京大学眼科におけるぶどう膜炎初診患者の原因別頻度。第 112 回日本眼科学会総会。2008.4.17 東京

20. 荒木章之、蕪城俊克、高本光子、吉田淳、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎、新家眞：ぶどう膜炎続発緑内障に対するチモプトール XE とキサラタンの比較試験。第 112 回日本眼科学会総会。2008.4.18 東京

21. 蕪城俊克：「後眼部疾患」ぶどう膜炎診療の進歩 日本におけるぶどう膜炎の動向。第 112 回日本眼科学会総会。2008.4.20 東京

22. 蕪城俊克：ぶどう膜炎 新しい病態理解とその治療法。第 112 回日本眼科学会総会。2008.4.20 東京

23. 沖永貴美子、蕪城俊克、高本光子、荒木章之、藤野雄次郎、沼賀二郎、川島秀俊：免疫健全者にみられたクリプトコッカス眼内炎の 1 症例。第 42 回日本眼炎症学会。2008.7.4 博多

24. 高本光子、蕪城俊克、玉島順子、沖永貴美子、藤村茂人、川島秀俊、沼賀二郎、藤野雄次郎：東大眼科で近年経験したサイトメガロウイルス網膜炎の検討。第 62 回日本臨床眼科学会総会。2008.10.23 東京

25. 蕪城俊克：TNF α 標的療法 現状と今後の展望。シンポジウム「眼感染症・炎症性疾患に対する新しい治療。」第 62 回日本臨床眼科学会総会。2008.10.24 東京。

[図書] (計 0 件)
[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者 蕪城 俊克 (KABURAKI
TOSHIKATSU)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 00280941

(2) 研究分担者 新家 眞 (ARAIE MAKOTO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号 : 00092122

徳永 勝士 (TOKUNAGA KATSUSHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 40163977

馬淵 昭彦 (MABUCHI AKIHIKO)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号 : 80312312

沼賀 二郎 (NUMAGA JIRO)

東京都高齢者研究・福祉振興財団 東京

都老人総合研究所・研究員

研究者番号 : 30189352

(3) 連携研究者 なし