

機関番号：22701

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592052

研究課題名 (和文) 全ゲノムを対象とした網膜格子状変性感受性遺伝子の
マイクロサテライトマッピング研究課題名 (英文) Genome-wide association study of lattice degeneration of
the retina using 23,465 microsatellite markers

研究代表者

伊藤 典彦 (ITO NORIHIKO)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：80264654

研究成果の概要 (和文)：網膜格子状変性の疾患感受性遺伝子を網羅的に同定するため、日本人網膜格子状変性患者 574 検体および日本人健常者 608 検体を対象に、全染色体を網羅する 23,465 個のマイクロサテライトマーカーを用いてゲノムワイドな遺伝子スクリーニングを行い、網膜格子状変性と有意に相関する疾患感受性遺伝子を同定した。

研究成果の概要 (英文)：To identify susceptibility genes for lattice degeneration of the retina, we performed a genome-wide association study using a comprehensive set 23,465 microsatellite markers in 574 Japanese cases and 608 controls, and identified the disease-associated gene for the disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
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：ゲノムワイド相関解析、マイクロサテライト、SNP、網膜格子状変性

1. 研究開始当初の背景

(1) 網膜格子状変性とは、眼球の赤道部から周辺部網膜において、鋸状縁と平行に走る紡錘形の境界不鮮明な菲薄化した網膜変性のことであり、外部衝撃や加齢により変性巣の周縁に網膜裂孔や網膜剥離を形成することもある。網膜格子状変性は特定の遺伝要因のもとに何らかの環境要因が関与して発症する多因子性遺伝疾患であると考えられているが、未だ本疾患の疾患感受性遺伝子の特定には至っていない。

(2) 多因子疾患の感受性遺伝子同定の戦略

として、全染色体を対象としたゲノムワイドな解析は、予測を超えた領域に存在する遺伝子の同定も可能であり、多因子疾患の遺伝学的解析において非常に有効な戦略である。

(3) したがって、ゲノムワイドに遺伝子解析を行うことで、網膜格子状変性の疾患感受性遺伝子を網羅的に同定できると考えられる。

2. 研究の目的

全染色体を網羅するように設定された 23,465 個の多型マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイドな遺伝子スクリー

ニングを遂行することにより、網膜格子状変性と真に相関する疾患感受性遺伝子を網羅的に同定する。

3. 研究の方法

(1) 網膜格子状変性と有意に相関する疾患感受性候補領域を絞り込むため、日本人網膜格子状変性患者294検体および日本人健常者294検体を対象に全染色体を網羅する23,465個の多型マイクロサテライトマーカーを用いてゲノムワイドな相関解析を行った。迅速な疾患感受性候補領域の絞り込みのため、3段階のpooled DNAスクリーニングを系統的に実行した。

(2) (1) のゲノムワイドな相関解析により絞り込まれた疾患感受性候補領域について、追加の日本人集団（患者280検体、健常者314検体）を用いての詳細なマイクロサテライト多型解析およびSNP（single nucleotide polymorphism: 一塩基多型）解析を行い、網膜格子状変性と真に相関する疾患感受性遺伝子を同定する。

4. 研究成果

網膜格子状変性と有意に相関する1遺伝子を見出した。今後、同定した遺伝子の解析を進めることで、網膜格子状変性発症のメカニズムを解明するだけでなく、発症に影響を与える環境要因の特定が期待される。

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28件）

1. Ito R, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Uemoto R, Nomura E, Nishide T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Investigation of Association between TLR9 Gene Polymorphisms and VKH in Japanese Patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(3):202-205.
2. Yasumura R, Meguro A, Ota M, Nomura E, Uemoto R, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Investigation of the association between SLC1A3 gene polymorphisms and normal tension glaucoma. *Mol Vis* 2011;17:792-796.
3. Sato M, Kawagoe T, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Toll-like receptor 2 (TLR2) gene polymorphisms are not associated with sarcoidosis in the Japanese. *Mol Vis* 2011;17:731-736.
4. Sada T, Ota M, Katsuyama Y, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Okada E, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association analysis of Toll-like receptor 7 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese. *Hum Immunol* 2011;72(3):269-272.
5. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42(8):703-706.
6. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):747-754.
7. Meguro A, Inoko H, Ota M, Mizuki N, Bahram S, Writing Committee for the Normal Tension Glaucoma Genetic Study Group of Japan Glaucoma Society. Genome-wide association study of normal tension glaucoma: common variants in SRBD1 and ELOVL5 contribute to disease susceptibility. *Ophthalmology* 2010;117(7):1331-1338.
8. Suzuki M, Meguro A, Ota M, Nomura E, Kato T, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Genotyping HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles in Japanese patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis* 2010;16:1874-1879.
9. Kurata R, Nakaoka H, Tajima A, Hosomichi K, Shiina T, Meguro A, Mizuki N, Ohno S, Inoue I, Inoko H. TRIM39 and RNF39 are associated with Behçet's disease independently of

- HLA-B*51 and -A*26. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;401(4):533-537.
10. Suzuki M, Noda K, Kubota S, Hirasawa M, Ozawa Y, Tsubota K, Mizuki N, Ishida S. Eicosapentaenoic acid suppresses ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis. *Mol Vis* 2010;16:1382-1388.
 11. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, Ikezawa Z, Kuwana M. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R80.
 12. Murakami K, Meguro A, Ota M, Shiota T, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Analysis of microsatellite polymorphisms within the GLC1F locus in Japanese patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis* 2010;16:462-466.
 13. Albuquerque RJ, Hayashi T, Cho WG, Kleinman ME, Dridi S, Takeda A, Baffi JZ, Yamada K, Kaneko H, Green MG, Chappell J, Wilting J, Weich HA, Yamagami S, Amano S, Mizuki N, Alexander JS, Peterson ML, Brekken RA, Hirashima M, Capoor S, Usui T, Ambati BK, Ambati J. Alternatively spliced vascular endothelial growth factor receptor-2 is an essential endogenous inhibitor of lymphatic vessel growth. *Nat Med* 2009;15(9):1023-1030.
 14. Nakamura K, Ota M, Meguro A, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association of microsatellite polymorphisms of the GPDS1 locus with normal tension glaucoma in the Japanese population. *Clin Ophthalmol* 2009;3:307-312.
 15. Kamio M, Meguro A, Ota M, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Investigation of the association between the GLC3A locus and normal tension glaucoma in Japanese patients by microsatellite analysis. *Clin Ophthalmol* 2009;3:183-188.
 16. 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 polymorphisms with Behçet's disease in a Korean population. *Rheumatology* 2009;48(6):638-642.
 17. Tomiyama R, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Nishide T, Uemoto R, Iijima Y, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Investigation of the association between Toll-like receptor 2 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *Hum Immunol* 2009;70(1):41-44.
 18. Nakamura J, Meguro A, Ota M, Nomura E, Nishide T, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association of toll-like receptor 2 gene polymorphisms with normal tension glaucoma. *Mol Vis* 2009;15:2905-2910.
 19. 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* 2009;15:2673-2682.
 20. Nishizaki R, Ota M, Inoko H, Meguro A, Shiota T, Okada E, Mok J, Oka A, Ohno S, Mizuki N. New susceptibility locus for high myopia is linked to the uromodulin-like 1 (UMODL1) gene region on chromosome 21q22.3. *Eye* 2009;23(1):222-229.
 21. Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association of the toll-like receptor 4 gene polymorphisms with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(5):725-727.
 22. Shibuya E, Meguro A, Ota M, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H,

- Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with normal tension glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(10):4453-4457.
23. Kamiishi T, Itoh Y, Meguro A, Nishida T, Sasaki S, Nanba K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Four-digit allele genotyping of HLA-A and HLA-B genes in Japanese patients with Behçet's disease. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2008;112(5):451-458.
24. Hayashi T, Yamagami S, Tanaka K, Yokoo S, Usui T, Amano S, Mizuki N. A mouse model of allogeneic corneal endothelial cell transplantation. Cornea 2008;27(6):699-705.
25. Hayashi T, Ishioka M, Ito N, Kato Y, Nakagawa H, Hatano H, Mizuki N. Bilateral herpes simplex keratitis in a patient with chronic graft-versus-host disease. Clin Ophthalmol 2008;2(2):457-459.
26. Asukata Y, Ishihara M, Hasumi Y, Nakamura S, Hayashi K, Ohno S, Mizuki N. Guidelines for the diagnosis of ocular sarcoidosis. Ocul Immunol Inflamm 2008;16(3):77-81.
27. Nomura N, Nomura M, Mizuki N, Hamada J. Rac1 mediates phorbol 12-myristate 13-acetate-induced migration of glioblastoma cells via paxillin. Oncol Rep 2008;20(4):705-711.
28. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. Arthritis Res Ther 2008;10(1):R16.

[学会発表] (計 1 件)

1. Meguro A, Ideta H, Ota M, Ideta R, Inoko H, Mizuki N. Genome-wide association study of lattice degeneration of the retina using 23,465 microsatellite markers. Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress 2011, Sydney, Australia, March, 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 典彦 (ITO NORIHIKO)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号：80264654

(2) 研究分担者

水木 信久 (MIZUKI NOBUHISA)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：90336579

(3) 連携研究者

大野 重昭 (OHNO SHIGEAKI)
北海道大学・医学研究科・特任教授
研究者番号：50002382

猪子 英俊 (INOKO HIDETOSHI)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：10101932