

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462731

研究課題名(和文)ゲノムワイド関連解析に立脚したベーチェット病関連遺伝子の中央アジア多民族解析

研究課題名(英文)Multiethnic analysis of Behcet disease and its associated genes in Central Asia

研究代表者

北市 伸義(KITAICHI, NOBUYOSHI)

北海道医療大学・個体差医療科学センター・教授

研究者番号：40431366

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ロシア、カザフスタン、キルギスタンで医療講演と患者診察を行い、ロシアやカザフスタンにもベーチェット病患者がいることを明らかにした。

特にロシア南部、黒海とカスピ海に挟まれたコーカサス地方出身者にベーチェット病患者が多く、中でも少数民族であるダゲスタン人、アゼルバイジャン人、チェチェン人、アルメニア人に多く見られた。臨床症状は日本人など他の民族と類似していた。

HLA class I も検討し、他民族と同様に HLA-B51 陽性者が多かった。ただし、それらの民族の健常者における HLA-B51 の正確な保有率は不明である。

研究成果の概要(英文)：I delivered special lectures about Behcet disease in Russia, Kazakhstan, and Kyrgyzstan, then made a diagnosis there. We understand that there are some Behcet patients in Russia and Kazakhstan. Most of the patients in Russia are not Russian but the minority groups of Dagestani, Azerbaijani, Chechen, and Armenian. All of these 4 ethnic groups are Turki living in Caucasus region between Black Sea and Caspian Sea. Their clinical features are similar to those in other countries including Japan.

HLA Class I analysis showed that the frequency of HLA-B51 is high among the patients compared with healthy people. However, the exact frequency of HLA-B51 gene in healthy population is still unknown.

研究分野：眼科学

キーワード：ベーチェット病 中央アジア 遺伝子 ゲノム

1. 研究開始当初の背景

我が国の3大ぶどう膜炎原因疾患はベーチェット病、サルコイドーシス、原田病(VKH病)である。とりわけベーチェット病は若年者に多発し、失明率が高い難病である。しかし、北米や南米、北欧、サハラ以南のアフリカには見られず、もっぱら古代シルクロード沿いに多発する。ベーチェット病は最初に指定された厚労省特定疾患であり、それ以来内因と外因の両面から研究が進められ、日本の研究は常に世界をリードしてきた。申請者が国際眼炎症学会/国際ぶどう膜炎研究会の調査として行った研究でもやはりシルクロード地域が多かったが、近年はドイツやイギリスでも増加しており、人種・民族により臨床像が異なることを明らかにした(Kitaichi N et al. Br J Ophthalmol, 2007)(Kitaichi N et al. Br J Ophthalmol, 2009)。ベーチェット病の最多発国はトルコである。中央アジアにはトルコ人と起源を同じくする遊牧系民族の末裔が多数存在するにもかかわらず、アラル海～カスピ海～黒海周辺地域は、引き続き データのない空白地域 として今日に至っている。

2. 研究の目的

ベーチェット病は古代のシルクロード沿いに多発地域が偏在しているが、旧ソ連圏での分布は未知である。本研究の目的はこれまでの空白地域である、ロシア人、中央アジア、カフカス地方諸民族を中心にベーチェット病臨床像と遺伝子多型を検討し、あわせて東アジア、地中海周辺諸民族とは異なる独自のトルコ系民族における遺伝子背景についても検討することである。

3. 研究の方法

(1)ロシア国内医療事情を理解し、モスクワのロシア国立リウマチ疾患研究所との協力体制を構築。ロシア科学アカデミーと国際

共同研究をおこなう。

(2)ベーチェット病患者を出身民族や遺伝背景を含め、臨床所見を集積、解析する。日本など他民族との比較検討も行う。

(3)DNA サンプルを精製し、従来から指摘されている HLA 領域を検討する。

(4)我々のゲノムワイド関連解析で得られた知見を元に他の候補遺伝子を民族ごとに解析する。

4. 研究成果

ロシアにもベーチェット病患者が存在した。ロシア医科学アカデミーと共同で患者診察および250名分の患者記録を調査した。その結果、患者総数の23.2%は白人のロシア人、21.6%はダゲスタン人、12.8%はアゼルバイジャン人、14.4%はアルメニア人、8.8%はチェチエン人であった。すなわち57.6%の患者が黒海とカスピ海にはさまれた山岳地帯であるカフカス地方の民族であった。

臨床症状では、ベーチェット病の4主症状の発現頻度は他国の既報と類似していた。HLA-B51 遺伝子は患者群では63.0%、一方健常者では20.7%の保有率であり、患者群で有意に頻度が高かった。これも他民族での結果と同様であった。しかしHLA-A26 遺伝子の保有率には差がなかった。

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6件)

Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Mizuki N, Ota M, Inoko H, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N. HLA-B*51 carrier is susceptible to ocular symptoms of Behcet's disease and its association becomes stronger towards east along Silk Road - a literature survey. Ocul Immunol Inflamm, 査読有 in press.

Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Horie Y, Kase S, Namba K, Ohno S, Ishida S, Kitaichi N. Serial frequencies and clinical features of uveitis in Hokkaido, Japan. Ocul Immunol Inflamm, 査読有 in press

Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behcet's disease in Russia. Clin Rheumatol. 査読有 34: 2015, pp 321-327

Namba K, Goto H, Kaburaki T, Kitaichi N, Mizuki N, Asukata Y, Fujino Y, Meguro A, Sakamoto S, Shibuya E, Yokoi K, Ohno S. Current Aspects of Ocular Behçet's Disease in Japan. Ocul Immunol Inflamm. 査読有 23: 2015, pp 1-23

Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, Ohno S, Kitaichi N, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Takeda A, Ishibashi T, Yawata K, Iwahashi C, Mochizuki M, Sugita S, Goto H, Takamoto M, Nakahara H, Kondo Y, Shibuya E, Kimura I. Behçet's disease ocular attack score 24: Evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. Jpn J Ophthalmol. 査読有 54: 2014, pp120-130

Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide

association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. Ann Rheum Dis. 査読有 72: 2013, pp 1510-1516

〔学会発表〕(計 5 件)

Kitaichi N. Therapy options of Behcet disease. Symposia & Courses: Therapy options and healthcare cost of uveitis. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) 2016: Taipei, Taiwan; 2016/3/25

Kitaichi N. Behcet's disease. Kazakh Eye Research Institute Seminars: Astana, Kazakhstan; 2015/9/21

Kitaichi N, Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Namba K, Ohno S, Ishida S. Changes of frequencies and clinical features of uveitis in Japan, Uveitis Workshop 2015: Cebu, Philippines; 2015/5/16

Kitaichi N. Fluorescein angiography. Symposium: Imaging in Behçet's disease. Uveitis Workshop 2015. Cebu, Philippines; 2015/5/15

Kitaichi N. Uveitis - from bench to clinic. 2nd Eurasian Congress of Rheumatology: Moscow, Russia; 2014/5/23

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北市 伸義 (KITAICHI, Nobuyoshi)
北海道医療大学・個体差医療科学センタ

ー・教授

研究者番号：400431366

(2) 研究分担者

南場 研一 (NAMBA, Kenichi)

北海道大学・病院・講師

研究者番号：70333599

(3) 連携研究者

()

研究者番号：