

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09773

研究課題名(和文) 甲状腺眼症の個別化医療を目的としたゲノムワイド関連解析

研究課題名(英文) Genome-wide association analysis for personalized medicine in thyroid eye disease

研究代表者

田邊 美香 (Tanabe, Mika)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90621293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：これまで甲状腺眼症に関連する網羅的遺伝子検索は行われていない。今回、我々は甲状腺眼症の網羅的遺伝子解析を行い、患者個人にあった治療を提供できるようにすることを目的とした。九州大学眼科で、甲状腺機能亢進症があり甲状腺眼症発症している群(A群)の採血を行い、福岡大学 内分泌・糖尿病内科で甲状腺機能亢進症があり甲状腺眼症非発症群(B群)の採血を施行した。外部委託先にて全期間で、A群130検体、B群46検体の遺伝子測定を行った。遺伝子測定後、バイオバンク・ジャパンで取得されたバセドウ病患者における遺伝子データと臨床情報を用いた解析により結果の再現性などについて検証を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甲状腺眼症の網羅的遺伝子解析を行うことで、ステロイド治療に対する個人差を規定する治療感受性遺伝子を同定することで、ステロイド反応不良が予測される症例については別の治療を提案するなど、患者個人にあった治療を提供できるようになる。

また、現在、欧米では、甲状腺眼症に対する生物学製剤も認可されており、現在本邦でも臨床試験が行われており、今後の治療発展が目覚ましい疾患と考える。甲状腺眼症患者の遺伝子解析を行うことは、今後薬剤の治療対象を決定する上でも重要な情報になることが予想される。

研究成果の概要(英文)：An exhaustive gene search related to Thyroid eye disease (TED) has not been conducted. In this study, we aimed to perform a comprehensive genetic analysis of TED to identify treatment sensitivity genes that define individual differences in response to steroid treatment, so that we can provide individualized treatment for each patient.

Blood samples were taken at the Department of Ophthalmology, Kyushu University, for patients with hyperthyroidism and TED (Group A), and at the Department of Endocrinology and Diabetes, Fukuoka University, for patients with hyperthyroidism and without TED (Group B). During the entire period, 130 Group A and 46 Group B samples were genotyped.

We will apply to Biobank Japan for use of the data, and if approved, we plan to verify the reproducibility of the results by analyzing the genotype data and clinical information on patients with Graves' disease obtained from the Biobank.

研究分野：Ocular oncology

キーワード：Thyroid eye disease exhaustive gene search

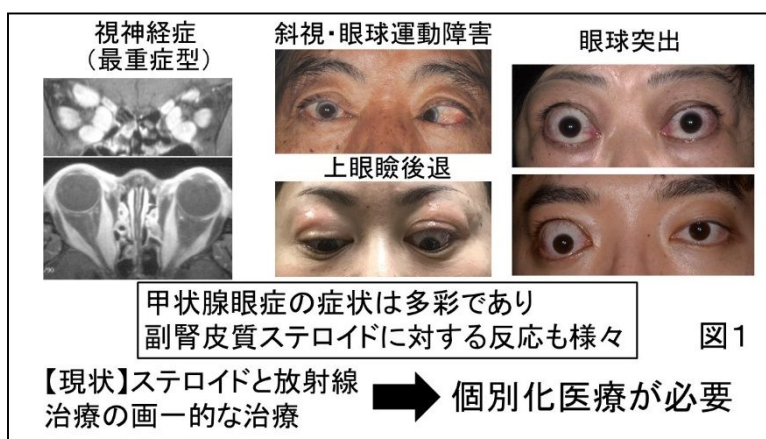
### 1. 研究開始当初の背景

甲状腺眼症は甲状腺機能亢進症の約 50%に合併する後眼窩組織の自己免疫疾患であり、上眼瞼後退、眼瞼・結膜の発赤、腫脹、涙腺腫大による涙液分泌低下、球後の脂肪組織増加や外眼筋腫大による眼球突出や眼球運動障害、視力低下など、多彩な症状を呈する。その発症には、遺伝因子や環境因子の関与が示唆され、甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSH 受容体) が自己抗原と考えられているが、インスリン様成長因子 1 など複数の抗原の関与も報告されており、発症のメカニズムは未だ不明な点が多い。

自己免疫性甲状腺疾患の遺伝因子としては、TSH 受容体遺伝子多型や CTLA-4、PTPN22、CD40 遺伝子などの免疫調節分子の遺伝子多型が報告されている。CD4+CD25+ 制御性 T 細胞 (Treg) はナイーブ T 細胞から Th1 細胞への分化を調節し、免疫寛容や免疫恒常性に重要な役割を演じており、自己免疫性甲状腺疾患発症への関与が示唆されている。

現在、甲状腺眼症の治療には副腎皮質ステロイド薬の全身投与 (ステロイドパルス療法) が最も広く用いられている。各種サイトカインの働きを抑制し、繊維芽細胞の増殖を抑制するとされている。ステロイドパルス療法は、一般的に視神経障害、外眼筋肥厚に最も有効であり、斜視には一部有効、眼球突出にはあまり効果がないとされているが、炎症の鎮静効果には一定の効果はみられるが、その効果を維持できるものは 66%に過ぎず、効果に乏しい症例もある<sup>1)</sup>。一方、長期ステロイド使用による副作用は多く、ステロイド抵抗性の予測に関しては有用な遺伝因子については報告されていない。

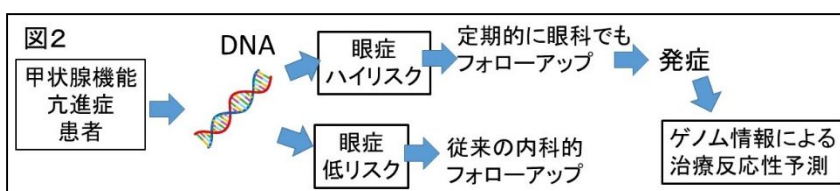
これまでの研究で、喫煙や甲状腺機能異常は甲状腺眼症の増悪因子とされている。また TSH 受容体抗体 (TRA b) が治療への反応や治療経過予測に相関していることも示唆されているが、甲状腺眼症発症の予測因子になりうるかは明らかにされていない<sup>2)</sup>。甲状腺眼症に対しては、後眼窩組織への細胞浸潤が下火になり線維芽細胞が線維化してしまってからでは治療効果が得られにくくなるため、活動期の早期治療介入が重要である。網羅的ゲノム解析によってリスクの高い患者を選別できれば、眼症発症前からのフォローアップにより早期発見・早期治療につながる考えた。



### 2. 研究の目的

これまで甲状腺眼症に関連する因子として、臨床的には甲状腺機能異常、喫煙、TRA b、TSA b が挙げられているが、甲状腺眼症に関連する網羅的遺伝子検索は行われていない。甲状腺眼症は、炎症のターゲットが外眼筋の症例もあれば、眼瞼症状が主体の症例、眼窩脂肪組織増生が主体の症例があるが、このような眼症の臨床的特徴に関連する因子は過去に報告がない。

今回、我々は甲状腺眼症の網羅的遺伝子解析を行うことで、ステロイド治療に対する個人差を規定する治療感受性遺伝子を



同定することで、ステロイド反応不良が予測される症例については別の治療を提案するなど、患者個人にあった治療を提供できるようにすることを目的とする(図2)。

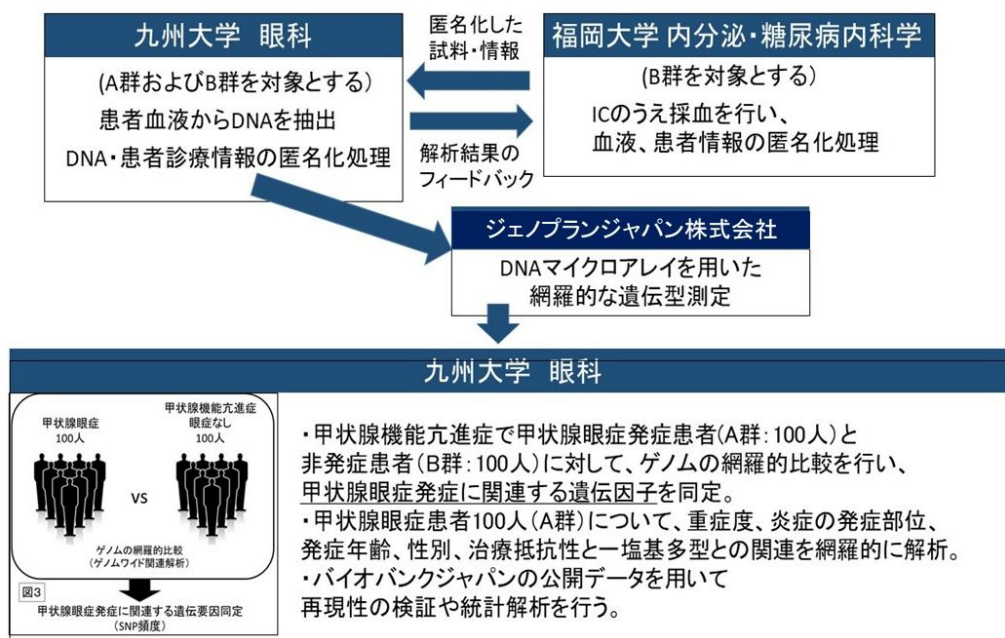
#### 参考文献:

- 1) Hart RH et al. *J Ocul Pharmacol Ther.*2005
- 2) Marius N et al. *Thyroid.* 2010

### 3. 研究の方法

- (1) 本研究は、九州大学 眼科および福岡大学 内分泌・糖尿病内科で行う。甲状腺機能亢進症があり甲状腺眼症発症している群(A群)は九州大学 眼科で採血、データ収集を行う。甲状腺機能亢進症があり甲状腺眼症非発症群(B群)の採血、データ収集は、九州大学 眼

- 科および福岡大学 内分泌・糖尿病内科の両方で行う。
- (2) 両施設で患者に別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について、診療を行う医師が文書にて同意を得る。
  - (3) 同意の上収集された血液(5ml)から、九州大学眼科にてDNAの抽出を行う。
  - (4) 福岡大学病院 内分泌・糖尿病内科で、同意の上収集された血液(5ml)および臨床情報は、福岡大学病院で匿名化処理が行われた後に、九州大学眼科へ手渡しで送付され、九州大学眼科にて血液からDNAの抽出を行う。
  - (5) 臨床情報(年齢性別等のベースライン情報、現病歴、既往歴、家族歴、問診情報、行われた治療法、再発など治療後の経過情報等)を診療録より抽出し、九州大学病院メディカル・インフォメーションセンターに連結可能匿名化処理を依頼する。
  - (6) 抽出したDNAは、外部委託先であるジェノプランジャパン株式会社に送付されDNAマイクロアレイを用いた網羅的な遺伝型測定が実施される。また、得られた変異情報の確認のため、サンガー法やTaqMan法などを用いることもある。
  - (7) 以上により得られたゲノム情報・臨床情報を統合し、解析担当機関である九州大学眼科にてゲノム解析を実施する。
  - (8) また、バイオバンク・ジャパンにデータ利用申請を行い、承認されればバイオバンクで取得されたバセドウ病患者における遺伝型データと臨床情報を用いた解析により結果の再現性などについて検証を行う。



#### 4. 研究成果

外部委託先にて、2021年10月に、A群59検体、B群37検体、計96検体、2023年2月にA群71検体、B群9検体、計80検体の網羅的な遺伝型測定を施行した。全期間で、A群130検体、B群46検体の遺伝子測定を行った。目標数は甲状腺眼症100名、甲状腺機能亢進症かつ甲状腺眼症なし100名の計200名としており、A群は達成されているが、B群は検体不足であり引き続き検体採取を施行し、遺伝型測定を行う。その後、バイオバンク・ジャパンにデータ利用申請を行い、承認されればバイオバンクで取得されたバセドウ病患者における遺伝型データと臨床情報を用いた解析により結果の再現性などについて検証を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanabe M, Yoshikawa H, Yuichi Yamada, Yoshinao Oda, Sonoda KH	4. 巻 10
2. 論文標題 A case of primary orbital solitary fibrous tumor with lung metastases 41 years after initial treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orbit	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/01676830.2021.1954665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oda T, Kikuchi K, Togao O, Baba S, Mizoguchi M, Tanabe M, Itoi M, Yamamoto H, Ishigami K, Hiwatashi A	4. 巻 16
2. 論文標題 Alveolar soft part sarcoma of the orbit: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case reports.	6. 最初と最後の頁 3766-3771
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.radcr.2021.09.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Swathi K, Carol L S, Nathalie C, Francis LM, Guillermo C, Hans EG, Yoshikawa H, Ido Didi F, Jesse LB, John DM, Kahaki K, M Ashwin R, Manoj P, Tanabe M, Furuta M, Natalia G, Patricia Chevez-Barrios, Patricia S, Ralph CE Jr, Riffat R, Rosdali Diaz C, Sadia S, Sandra S, Shahar F, Suzuki S, Tatiana LU, Xunda Ji	4. 巻 140
2. 論文標題 Defining High-Risk Retinoblastoma: A Multicenter Global Survey	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA ophthalmology.	6. 最初と最後の頁 30-36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamaophthalmol.2021.4732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hongo T, Yamamoto H, Tanabe M, Yasumatsu R, Kuga R, Miyazaki Y, Jiromaru R, Hashimoto K, Tateishi Y, Sonoda KH, Nakagawa T, Oda Y	4. 巻 0
2. 論文標題 High-risk HPV-related Squamous Cell Carcinoma in the Conjunctiva and Lacrimal sac: Clinicopathologic Characteristics and Diagnostic Utility of p16 and Rb Immunohistochemistry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol.	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PAS.0000000000001857	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakisaka S, Tanabe M, Imayama S, Zeze N, Yamana K, Yoshikawa H, Sonoda KH	4. 巻 8
2. 論文標題 Two Cases of Angiosarcoma with Persistent Unilateral Eyelid Swelling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ocul Oncol Pathol.	6. 最初と最後の頁 16-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakasaki T, Yasumatsu R, Tanabe M, Yoshikawa H, Jiromaru R, Hashimoto K, Matsuo M, Fujimura A, Nakagawa T	4. 巻 37(3)
2. 論文標題 Lacrimal Sac Tumors: A Single-institution Experience, Including New Insights	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 in Vivo	6. 最初と最後の頁 1219-1225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.13198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 白根茉莉子, 田邊美香, 吉川洋, 高木健一, 長谷川英一, 若崎高裕, 末藤大明, 園田康平	4. 巻 125
2. 論文標題 急速増大を来した涙嚢部脂腺癌の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 117-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 関瑛子, 田邊美香, 村上大輔, 空閑太亮, 門田英輝, 山元英崇, 藤井裕也, 舩津治彦, 秋山雅人, 吉川洋, 園田康平	4. 巻 126
2. 論文標題 眼窩に発生した炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本眼科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 820-826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 The treatment of Thyroid Eye Disease: Current situation and challenges (甲状腺眼症に対する治療の現状と課題)
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 眼窩疾患で生じる流涙症の診断・治療
3. 学会等名 第75回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 眼形成手術の考え方
3. 学会等名 第14回東北眼科フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 日常診療に役立つ眼腫瘍の基本
3. 学会等名 第71回山口眼科手術懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 眼窩疾患で生じる流涙症の診断・治療
3. 学会等名 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 眼窩内炎症疾患の診かた
3. 学会等名 FUKUOKA OPHTHALMIC SEMINAR
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 眼科医が見逃したくない甲状腺疾患
3. 学会等名 日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 脈絡膜腫瘍の画像診断
3. 学会等名 日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田邊美香
2. 発表標題 涙道造影CT
3. 学会等名 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 田邊美香	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 376
3. 書名 臨床眼科 増刊号 疾患別眼科診療ガイド	

1. 著者名 田邊美香	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 262
3. 書名 眼科グラフィック	

1. 著者名 田邊美香	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 277
3. 書名 眼科鑑別診断実力アップQ&A	



1. 著者名 田邊美香	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 345
3. 書名 眼科疾患 最新の治療	

1. 著者名 田邊美香	4. 発行年 2022年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 150
3. 書名 OCULISTA	

1. 著者名 田邊美香	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 271
3. 書名 眼科鑑別診断実力アップQ&A	

1. 著者名 田邊美香	4. 発行年 2023年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 90
3. 書名 OCULISTA	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	秋山 雅人  (Akiyama Masato)  (10757686)	九州大学・医学研究院・講師    (17102)	
研究分担者	田邊 真紀人  (Tanabe Makito)  (60707305)	福岡大学・医学部・非常勤講師    (37111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関