

令和元年6月18日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11297

研究課題名(和文)ユーラシア大陸内陸部多民族におけるベーチェット病関連遺伝子の解析

研究課題名(英文)Analysis of Behcet's disease and the associated genes in Central Asian countries

研究代表者

北市 伸義 (KITAICHI, NOBUYOSHI)

北海道医療大学・予防医療科学センター・教授

研究者番号：40431366

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究計画は(1)ユーラシア大陸内陸部にも本病患者が存在するか、(2)いるとすればその臨床症状は本邦のそれと類似しているのか、(3)疾患関連遺伝子は同じか、などが大きな柱である。

成果：(1)アゼルバイジャン人、アルメニア人、チェチェン人、ダゲスタン人、ロシア人、カザフスタン人、モンゴル人の患者の存在を確認した。(2)その臨床症状は我が国の患者とよく類似していた。特にモンゴルには多数の患者が存在することが確認された。(3)疾患関連遺伝子では最も関連が強いHLA-B51は諸外国の患者でもみられた。現在関連遺伝子の解析を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベーチェット病は古代シルクロード沿いに多発地域が偏在する。途中の中央アジアやモンゴル、カフカス地方は未調査の空白地域であるが、この地域でも患者が存在することを明らかにした。またその臨床像は日本人と同様であった。疾患関連遺伝子 HLA-B51 は東へ行くほど眼症状との関連が強くなり、またアレルギー症状と逆相関した。失明率の高い難病の重症化あるいは軽症化のメカニズム、生活環境や衛生状態と発症との関連に医学的手がかりを得た。さらに調査対象諸国の医師に本病の診断法などを伝え、ディスカッションを通じて、これらの国々の医療水準の向上にもいくばくか貢献できたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The topics of this project are following, (1) presence or absence of Behcet's disease in internal region of Eurasian continent, (2) if presence, the symptoms are similar or different from Japanese patients, and (3) the patients have same disease associated genes or not compared to other countries.

Behcet's patients were observed in Azerbaijani, Armenian, Chechen, Dagestan, Russian, Kazakh, and Mongolian. We saw many Behcet's patients in Mongol particularly. Their clinical symptoms are similar to those of Japanese patients. Some of them have HLA-B51, that is the most associated gene. However, the prevalence of the gene is still unknown in those countries among healthy population. Gene analysis is now in progress.

研究分野：眼科学

キーワード：ベーチェット病 中央アジア

1. 研究開始当初の背景

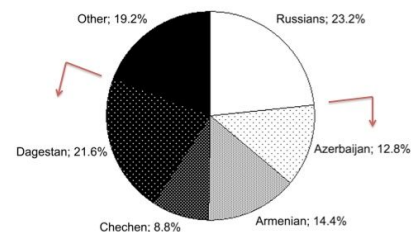
我が国の3大ぶどう膜炎原因疾患はベーチェット病、サルコイドーシス、フォクト-小柳-原田病である。とりわけベーチェット病は若年者に多発し、失明率が高い難病である。しかし、北米や南米、北欧、サハラ以南のアフリカには見られず、もっぱらユーラシアの北緯30°から45°の古代シルクロード沿いに多発する。ベーチェット病は最初に指定された厚生労働省特定疾患であり、内因と外因の両面から研究が進められ、日本の研究は常に世界をリードしてきた。申請者らが国際眼炎症学会/国際ぶどう膜炎研究会の調査として行った研究でもやはりシルクロード地域が多かったが、人種・民族により臨床像が異なることを明らかにした(Kitaichi 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とイランである。ユーラシア大陸内陸部にはトルコ系遊牧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である。

<我々研究チームの成果>

疾患関連遺伝子：厚生労働省特定疾患であるベーチェット病は、申請者らを含む日本のぶどう膜炎研究の一大成果として原因遺伝子が解明された(Mizuki N, et al: Nat Genet. 2010)。ゲノムワイド遺伝子関連解析(GWAS)により、HLA class I 領域(HLA-B*51とA*26) interleukin (IL)10、IL23R/IL12RB2の領域が強く相関していることを明らかにした。

世界的空白地域への挑戦：申請者らはこの3年間、ロシア医科学アカデミーと共同で、まずロシアでのベーチェット病臨床像を検討した。その結果、ロシアにも同病が存在すること、しかし民族背景を調べると、白人ロシア人は少なく、その多くがカフカス地方出身者であった(Lennikov A et al. Clin Rheumatol 2015)。しかもこれらアゼルバイジャン、アルメニア、チェチェン、ダゲスタンの4民族は、いずれもロシア国内人口のわずか1%程度の少数民族で、すべてトルコ系遊牧民族の末裔である(右図)。

ロシア患者の民族背景



白人ロシア人は1/4以下

半数以上(57.6%)はアゼルバイジャン人、アルメニア人、チェチェン人、ダゲスタン人などカフカス地方の民族

<中央アジア(トルコ)系諸民族では?>

HLA-B*51は日本人を皮切りに、韓国、台湾、ラオス、クウェート、イスラエル、トルコ、ギリシア、イタリア、チュニジア等で疾患との関連が報告されている。申請者らは、韓国人でも日本人と同様、特にHLA-B*5101が極めて強く相関していることを報告した(Horie Y et al: Rheumatology, 2012)。また、HLA-A*26は日本人と韓国人で関連が報告されている。2010年に明らかにしたIL10、IL12R/23RB2は日本人とトルコ人での解析結果である。さらに我々はTLR4との関連も報告した(Horie Y et al. Rheumatology, 2009)が、カフカス地方、中央アジアでのこれらの遺伝子多型は不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでの空白地域である、カフカス地方、中央アジア諸民族を中心に、ベーチェット病臨床像と遺伝子背景について詳細に検討することである。

3. 研究の方法

- (1) ロシア医科学アカデミー、カザフ国立眼科センター、キルギス政府・国立民族病院、モンゴル国立医科大学との協力体制を構築
- (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
- (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
- (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

4. 研究成果

研究計画に則って各国の主要医療機関および政府機関と連携して現地へ赴いた。

(1) ロシア、カザフスタン、キルギスタン、モンゴル、ネパール等を調査した。アゼルバイジャン人、アルメニア人、チェチェン人、ダゲスタン人、ロシア人、カザフスタン人、モンゴル人の患者の存在を確認した。

(2) その臨床症状は我が国の患者とよく類似していた。特にモンゴルには多数の患者が存在することが確認された。(3) 疾患関連遺伝子では最も関連が強い HLA-B51 は諸外国の患者でもみられた。ただし、これまで対象諸国の一般健常者における同遺伝子の保有率調査がされておらず、現時点で明らかではないため、疾患関連遺伝子の保有率が健常者と正確に比較できない。現在関連遺伝子の解析を進めている。

最終年度には日本国外務省・大使館の協力も得てネパールとキルギスタン(2度目)を訪問した。医療機関、医育機関などを調査した。現地で新たな国際共同研究の申し込みがあり、本研究は今後さらに参加国が広がっていくものと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計14件、英文原著論文のみ)

1. Gonzalez G, Yawata N, Aoki K, Kitaichi N. Challenges in management of epidemic keratoconjunctivitis with emerging recombinant human Adenoviruses. *J Clin Virol*. 2019; 1-9
2. Uraki T, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ohno S, Kitaichi N, Ishida S. Cyclosporine and prednisolone combination therapy as a potential therapeutic strategy for relentless placoid chorioretinitis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019; 87-91
3. Ohno T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA, Takeda A, Fukuhara T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Mizuki N. Association Study of ARMC9 Gene Variants with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018 Nov 5:1-7. doi: 10.1080/09273948.2018.1523438.
4. Kase S, Namba K, Kanno-Okada H, Onozawa M, Hidaka D, Iwata D, Mizuuchi K, Fukuhara T, Fukuhara J, Kitaichi N, Matsuno Y, Ishida S. Immunohistochemical and Immunocytochemical Analyses in Patients with Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018 Oct 18:1-9. doi: 10.1080/09273948.2018.1533984.
5. Maeda-Yamamoto M, Nishimura M, Kitaichi N, Nesumi A, Monobe M, Nomura S, Horie Y, Tachibana H, Nishihira J. A Randomized, Placebo-Controlled Study on the Safety and Efficacy of Daily Ingestion of Green Tea (*Camellia sinensis* L.) cv. "Yabukita" and "Sunrouge" on Eyestrain and Blood Pressure in Healthy Adults. *Nutrients*. 2018 May 6;10(5). pii: E569. doi: 10.3390/nu10050569.
6. Harada F, Morikawa T, Lennikov A, Mukwaya A, Schaupper M, Uehara O, Takai R, Yoshida K, Sato J, Horie Y, Sakaguchi H, Wu CZ, Abiko Y, Lagali N, Kitaichi N. Protective effects of oral astaxanthin nano-powder against ultraviolet-induced photokeratitis in mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1956104. doi: 10.1155/2017/1956104. Epub 2017 Sep 28.
7. Higashi K, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Tsuneoka H, Keino H, Okada AA, Takeda A, Fukuhara T, Mashimo

- H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Mizuki N. Investigation of association between IL10 gene polymorphisms and Vogt-Koyanagi-Harada disease in a Japanese population. *Ophthalmic Genet.* 2017 Mar-Apr;38(2):187-189. doi: 10.3109/13816810.2016.1145698. Epub 2016 Apr 4.
8. 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-B51 carriers are susceptible to ocular symptoms of Behcet disease and the association between the two becomes stronger towards the east along the Silk Road: a literature survey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25: 37-40
 9. Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Horie Y, Kase S, Namba K, Ohno S, Ishida S, Kitaichi N. Serial observation and clinical features of uveitis in Hokkaido, Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(sup1):S15-S18. doi: 10.1080/09273948.2016.1184286. Epub 2016 Jul 20.
 10. Dong Z, Shinmei Y, Dong Y, Inafuku S, Fukuhara J, Ando R, Kitaichi N, Kanda A, Tanaka K, Noda K, Harada T, Chin S, Ishida S. Effect of geranylgeranylacetone on the protection of retinal ganglion cells in a mouse model of normal tension glaucoma. *Heliyon.* 2016 Oct 28;2(10):e00191. eCollection 2016 Oct.
 11. Horie Y, Kitaichi N, Hijioka K, Sonoda KH, Saishin Y, Kezuka T, Goto H, Takeuchi M, Nakamura S, Kimoto T, Shimakawa M, Kita M, Sugita S, Mochizuki M, Hori J, Iwata M, Shoji J, Fukuda M, Kaburaki T, Numaga J, Kawashima H, Fukushima A, Joko T, Takai N, Ozawa Y, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Ohno S. Ocular Behçet's disease is less complicated with allergic disorders. A nationwide survey in Japan. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Sep-Oct;34(6 Suppl 102):111-114. Epub 2016 Oct 25.
 12. Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Tagawa Y, Okada-Kanno H, Matsuno Y, Ishida S. Diagnostic efficacy of cell block method for vitreoretinal lymphoma. *Diagn Pathol.* 2016 Mar 17;11:29. doi: 10.1186/s13000-016-0479-1.
 13. Satoh M, Namba K, Kitaichi N, Endo N, Kitamei H, Iwata D, Ohno S, Ishida S, Onoé K, Watarai H, Taniguchi M, Ishibashi T, Stein-Streilein J, Sonoda KH, Van Kaer L, Iwabuchi K. Invariant natural killer T cells play dual roles in the development of experimental autoimmune uveoretinitis. *Exp Eye Res.* 2016 Dec;153:79-89. doi: 10.1016/j.exer.2016.10.003. Epub 2016 Oct 5.
 14. Tagawa Y, Namba K, Mizuuchi K, Takemoto Y, Iwata D, Uno T, Fukuhara T, Hirooka K, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2016 Apr;100(4):473-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306439. Epub 2015 Aug 10.

〔学会発表〕(計9件、国際招待講演のみ)

1. Kitaichi N. Behcet's disease. 14th South Asian Association for Regional Cooperation Academy of Ophthalmology. Kathmandu, Nepal, 2018,
2. Kitaichi N, Ohno S, Namba K. Noninfectious uveitis frequently seen in Asia. 14th South Asian Association for Regional Cooperation Academy of Ophthalmology. Kathmandu, Nepal, 2018,

3. Kitaichi N. Behcet ' s disease. 5th Central Asian Ophthalmology Conference. Cholponata, Kyrgyzstan, 2018,
4. Kitaichi N., Hamada S, Namba K., Kamimura D, Noda K, Kanda A, Iwata D, Mizuuchi K, Fukuhara T, Murakami M, Ohno S, Ishida S. Serum levels of epidermal growth factor ligands in patients with uveitis. Foursome Tokyo 2018: Tokyo, Japan, 2018
5. Kitaichi N. Namba K., Ohno S. Prevalence of allergic disorders in Behcet ' s disease - A nationwide survey. 8th Japan-Korea Behcet ' s Disease Joint Meeting: Yokohama, Japan; 2017
6. Kitaichi N. Ethnic variation and prognosis. Workshop on Ocular Behcet ' s Disease Study Group / Prognostic Factors of ocular Behcet ' s Disease. Global Ocular Inflammation Workshops (GOIW) : Bali, Indonesia; 2017
7. Kitaichi N. Prevalence of allergic disorders complicated with Behcet ' s disease - A nationwide survey in Japan. 2016 Autumn Meeting of Ophthalmological Society of Taiwan (TOS): Kaohsiung, Taiwan; 2016
8. Kitaichi N. Treatment in the biologic era. Scientific Session: Ocular behcet ' s disease. 17th International Conference on Behcet ' s Disease: Matera, Italy; 2016
9. Kitaichi N. Therapy options of Behcet ' s disease. Symposia & Courses: Therapy options and healthcare cost of uveitis. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APA0) 2016: Taipei, Taiwan; 2016

〔図書〕（計 1 件）

1. Kitaichi N., 他. Springer. Intraocular Inflammation.1609

〔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：
 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：
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：南場 研一

ローマ字氏名：NAMBA, Kenichi

所属研究機関名：北海道大学

部局名：大学病院

職名：講師

研究者番号(8桁): 70333599

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。