

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590382

研究課題名(和文) 多民族の強度近視患者を対象としたゲノムワイドな相関解析

研究課題名(英文) Genome-wide association study of high myopia using multiple ethnic groups

研究代表者

野村 直子 (NOMURA, Naoko)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：40537205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、多民族(日本人、台湾人、中国人、中国系シンガポール人)の強度近視患者を対象としたゲノムワイドな相関解析(genome-wide association study: GWAS)を実行し、全ての民族集団において共通に強度近視の発症リスクと有意な相関性を示す2箇所の遺伝子領域を同定した。本研究で見出された遺伝情報は、強度近視の発症メカニズムおよび強度近視の病態の解明につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed a genome-wide association study (GWAS) of high myopia using multiple ethnic groups (Japanese, Taiwanese, Chinese, Chinese Singaporean) and identified two genetic loci showing a significant association with the risk of high myopia in all ethnic groups. Our genetic findings may lead to clarify a pathogenic mechanism of high myopia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：近視 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢化社会の到来とともに、その長い人生の中で生活の質 (QOL: quality of life) が問われる時代になっており、視覚機能の維持は個人差なく極めて重要視されるものであると考えられる。近視は眼軸の延長と水晶体の屈折力の変化により、網膜への結像が障害される眼疾患である。近視の中で、眼軸長の異常な延長を示す強度近視は、網膜剥離や黄斑下出血、緑内障、網膜変性症などの基礎疾患となり、重篤な視力障害を引き起こす。本邦における強度近視の有病率は世界の水準にある。このような眼疾患の予防、治療に当たっては、個人における継続的な生活習慣の改善および疾患の早期発見が極めて重要であり、疾患の予防および治療に先立った疾患の発症要因の十分な解明が必要とされる。

(2) しかしながら、多因子遺伝性疾患であると考えられる強度近視の発症を左右する危険因子 (疾患感受性遺伝子) は未だ明確に決定されておらず、疾患の予防および適切な治療は遅々として進展していない。したがって、強度近視の疾患感受性遺伝子を網羅的に同定し、強度近視の迅速な遺伝子診断法を確立することは、患者本人にとっても私たち医療従事者にとっても非常に意義のあることである。

2. 研究の目的

(1) 私達の研究グループは、複数の医療施設の協力のもとに収集した日本人の強度近視患者検体を対象として、Affymetrix 社の Human Mapping GeneChip 500K Array Set (ゲノム全域を網羅する 500,568 個の SNPs (single nucleotide polymorphisms: 一塩基多型)) を用いて、GWAS (genome-wide association study: ゲノムワイド関連解析) を行ってきた。平成 22 年度までに、患者 500 検体以上および健常者 500 検体以上について GWAS 解析が完了しており、日本人の強度近視と有意な相関性を示す SNPs を網羅的に同定している。

(2) したがって、本研究では新たな日本人集団および海外人種集団を対象に、GWAS で得られた結果の追認試験 (再現性の検討: replication study) を行い、人種を超えて強度近視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) 平成 22 年度までに完了している日本人集団を対象とした強度近視の GWAS (一次スクリーニング) で得られた結果 (有意性を示した約 900 個の SNPs) を対象に、新たな日本人集団 (強度近視患者 500 検体、健常者 4,700 検体) を用いて再現性の検討を実行する (二次スクリーニング)。

(2) 新たな日本人集団を用いた二次スクリーニングにおいて有意性を示唆する SNPs を対象に、台湾人集団 (強度近視患者 300 検体、健常者 300 検体) および中国人集団 (強度近視患者 300 検体、健常者 300 検体) を用いて再現性の検討を実行する (三次スクリーニング)。

(3) 三次スクリーニングまでに得られた結果を確固たるものにするため、三次スクリーニングにおいて有意性を示唆する SNPs を対象に、新たな日本人集団 (強度近視患者 430 検体、健常者 450 検体) および中国系シンガポール人集団 (強度近視患者 200 検体、健常者 900 検体) を用いてさらなる再現性の検討を実行し、人種を超えて強度近視の発症リスクと相関を示す疾患感受性 SNP を同定する (四次スクリーニング)。

(4) 再現性の検討における SNPs のジェノタイプング (遺伝子型判定) は、TaqMan アッセイ法により行い、患者・健常者間でアリル頻度差を示す SNPs の検索 (相関解析) を実行する。TaqMan アッセイ法は、Applied Biosystems 社のプロトコールに準拠して行う。

4. 研究成果

(1) 日本人集団を対象とした強度近視の GWAS (一次スクリーニング) において有意な相関を示した約 900 個の SNPs を対象に、新たな日本人集団を用いて相関解析 (二次スクリーニング) を実行した結果、114 個の SNPs が新たな日本人集団においても有意な相関 (再現性) を示した。

(2) 二次スクリーニングにおいて、有意性を示した 114 個の SNPs を対象に、台湾人集団および中国人集団を用いて相関解析 (三次スクリーニング) を実行した結果、2 個の SNPs が依然として相関の傾向を示した。

(3) 三次スクリーニングにおいて、有意な傾向を示した 2 個の SNPs 対象に、新たな日本人集団および中国系シンガポール人集団を用いて相関解析 (四次スクリーニング) を実行した結果、両 SNPs ともに、有意な相関を示した。

(4) 本研究で同定された 2 個の SNPs がそれぞれ位置する遺伝子は、強度近視の発症において重要な役割を担っていることが推測される。

(5) 今後、より詳細に遺伝子解析を進めるとともに、遺伝子の機能解析を行うことで、同定した遺伝子の介する強度近視の発症メカニズムの解明が期待される。さらに、同定した遺伝情報をもとに強度近視感受性遺伝子

の機能を抑制する分子標的薬の開発が期待され、その臨床的意義は非常に高いと考えられる。

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 18 件)

Yoshida M, Meguro A, Okada E, Nomura N, Mizuki N. Association study of fibroblast growth factor 10 (FGF10) polymorphisms with susceptibility to extreme myopia in a Japanese population. *Mol Vis* 2013;19:2321-2329. (査読有)
<http://www.molvis.org/molvis/v19/2321/mv-v19-2321.pdf>

Yoshida M, Meguro A, Yoshino A, Nomura N, Okada E, Mizuki N. Association study of IGF1 polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese population. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2057-2062. (査読有)
DOI: 10.2147/OPHT.S52726.

Meguro A, Mizuki N (他 106 名、77 番目、78 番目) Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error. *Am J Hum Genet* 2013;93(2):264-277. (査読有)
DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.016.

Kanemaki N, Tchandre KT, Imayasu M, Kawarai S, Sakaguchi M, Yoshino A, Itoh N, Meguro A, Mizuki N. Dogs and Humans Share a Common Susceptibility Gene SRBD1 for Glaucoma Risk. *PLoS One* 2013;8(9):e74372. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0074372.

Meguro A, Mizuki N (他 28 名、2 番目、30 番目) Association study of genetic variants on chromosome 7q31 with susceptibility to normal tension glaucoma in a Japanese population. *Eye (Lond)* 2013;27(8):979-983. (査読有)
DOI: 10.1038/eye.2013.123.

Mizuki N, Meguro A (他 24 名、4 番目、12 番目) Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(20):8134-8139. (査読有)
DOI: 10.1073/pnas.1306352110.

Yotsumoto S, Meguro A, Ishihara M, Uemoto R, Ota M, Morimoto SI, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Investigation of the Association Between Toll-like Receptor 9 Gene Polymorphisms and Sarcoidosis in Japanese Patients. *Ocul Immunol*

Inflamm 2013;21(3):234-236. (査読有)
DOI: 10.3109/09273948.2012.756114.

Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, Takeuchi M, Uemoto R, Kawagoe T, Nomura E, Asukata Y, Ishioka M, Iwasaki M, Fukagawa K, Konomi K, Shimazaki J, Nishida T, Mizuki N. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol Vis* 2013;19:845-851. (査読有)

<http://www.molvis.org/molvis/v19/845/mv-v19-845.pdf>

Mizuki N, Meguro A (他 22 名、4 番目、21 番目) Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013;45(2):202-207. (査読有)
DOI: 10.1038/ng.2520.

Meguro A, Mizuki N (他 18 名、11 番目、12 番目) Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1510-1516. (査読有)
DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200288.

Meguro A, Kawagoe T, Mizuki N (他 21 名、3 番目、5 番目、24 番目) Genetic Characterization and Susceptibility for Sarcoidosis in Japanese Patients: Risk Factors of BTNL2 Gene Polymorphisms and HLA Class II Alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):7109-7115. (査読有)
DOI: 10.1167/iovs.12-10491.

Meguro A, Kawagoe T, Mizuki N (他 14 名、1 番目、11 番目、17 番目) Common variants in the COL4A4 gene confer susceptibility to lattice degeneration of the retina. *PLoS One* 2012;7(6):e39300. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0039300.

Meguro A, Mizuki N (他 28 名、5 番目、22 番目) Genetic variants on chromosome 1q41 influence ocular axial length and high myopia. *PLoS Genet* 2012;8(6):e1002753. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pgen.1002753.

Meguro A, Mizuki N (他 15 名、2 番目、17 番目) Lack of association between IL10 polymorphisms and sarcoidosis in Japanese patients. *Mol Vis* 2012;18:512-518. (査読有)

<http://www.molvis.org/molvis/v18/a56/mv-v18-a56-sakuyama.pdf>

Kawase K, Allingham RR, Meguro A, Mizuki N, Roos B, Solivan-Timpe FM, Robin AL, Ritch R, Fingert JH. Confirmation of TBK1 duplication in

normal tension glaucoma. *Exp Eye Res* 2012;96(1):178-180. (査読有)
DOI: 10.1016/j.exer.2011.12.021.
Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Kawagoe T, Meguro A, Okada E, Mizuki N. Factors associated with enlargement of chorioretinal atrophy after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(7):989-997. (査読有)
DOI: 10.1007/s00417-011-1921-4.
Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet's disease in a Korean population. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):983-986. (査読有)
DOI: 10.1093/rheumatology/ker444.
Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Meguro A, Okada E, Mizuki N. Anatomical and functional changes of retina following subretinal injection of high-speed fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(3):447-450. (査読有)
DOI: 10.1007/s00417-011-1800-z.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 直子 (NOMURA, Naoko)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号: 40537205

(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

目黒 明 (MEGURO, Akira)
横浜市立大学・医学研究科・特任講師
研究者番号: 60508802

河越 龍方 (KAWAGOE, Tatsukata)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号: 20564800