

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592554

研究課題名(和文) 視神経炎の疾患感受性遺伝子の研究

研究課題名(英文) Study of susceptible gene for optic neuritis

研究代表者

蕪城 俊克 (Kaburaki, Toshikatsu)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00280941

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：視神経炎の発症に関連する疾患感受性遺伝子を調べる目的で、視神経炎患者73例から病歴の聴取とDNAサンプルの提供を受けた。これらのうち51例について、DNAマイクロアレイ(Axiom Genome-Wide Human DNA Array)を用いてSNPのタイピングを行い、健康人419例のSNP多型データとの間でゲノムワイド関連解析を行った。その結果、第2染色体短腕、第4染色体短腕、第9染色体短腕、第9染色体短腕、第16染色体長腕、第17染色体短腕の領域に $p=10^{-10}$ 程度の弱い相関性をもつ、感受性遺伝子の候補領域が見出された。

研究成果の概要(英文)：To examine the susceptible gene for optic neuritis, we collected the clinical data and DNA samples from 73 cases with optic neuritis. We examined SNP types using DNA microarray (Axiom Genome-Wide Human DNA Array) in 51 cases and performed genome wide association analysis to compare with the SNP data of 419 healthy volunteers. Consequently, we found several candidate genes for optic neuritis near the region of short arm in chromosome 2 (C2orf61), short arm in chromosome 4 (RAB28, KCNIP4), short arm in chromosome 9 (GLDC, HAUS6, FAM154A), long arm in chromosome 16 (CBLN1) and short arm in chromosome 17 (CANG4), that have weak association for optic neuritis.

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：眼遺伝学 視神経炎 疾患感受性遺伝子 ゲノムワイド関連解析

## 1. 研究開始当初の背景

難治性眼炎症疾患の一つである視神経炎は、視神経を主座として単独に発症する場合(特発性、虚血性など)と、多発性硬化症(MS)、視神経髄膜炎(Neuromyelitis optica: NMO、Devic病とも呼ばれる)自己免疫疾患などに合併して発症する場合がある。しかし、視神経炎が全身症状に先行する場合も多い為、発症時点ではこれらの鑑別診断が困難であることが多い。ステロイド維持量などの治療方針が原因によって異なるため、この鑑別は重要であり、発症早期から視神経炎の病型を分類するための良い疾患マーカーが求められている。また、視神経炎に対する標準的治療としてステロイドパルス療法が行われるが、無効例及び再発性・難治性で視力予後不良の症例も少なくない。このため、視神経炎の病因の解明、さらなる良い治療法の開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

視神経炎は免疫学的な原因による疾患と推測されており、その発症、進行には免疫遺伝学的な因子の関与が推測される。疾患感受性遺伝子には人種による遺伝的多様性があることから、我が国の患者での研究を行う必要がある。本研究は、視神経炎の分子生物学的な発症機序を明らかにするために視神経炎の疾患感受性遺伝子を検索することを目的とする。

## 3. 研究の方法

東京大学附属病院眼科および関連病院に通院中の視神経炎患者について、問診および診療録から病歴調査を行う。対象患者に関しては、病歴調査研究への協力の同意を得た上で、東京大学附属病院研究倫理委員会の承諾を得た調査表に従って、発症年齢、罹病期間、再発歴、視力の変化、治療歴、既往疾患などについて問診あるいは診療録から調査する。

また、頭部MRI、蛍光眼底造影、視野検査、血液検査などの結果から、視神経炎の病型を決定する。可能な限り多くの患者にこの調査を行い、視神経炎の病型別頻度、病型別の視力予後など、臨床像の特徴を検討する。視神経炎患者の血液サンプルからDNAを抽出し、DNAマイクロアレイ(Axiom Genome-Wide Human DNA Array)を用いて解析し一塩基多型(SNP)のタイピングを行った。これらと、東京大学医学部人類遺伝学教室が保有する健常人のDNAマイクロアレイのSNP多型データを用い、Quality control filterをpassした約42,700か所のSNPについてゲノムワイド関連解析を行う。

## 4. 研究成果

2014年3月31日までに、視神経炎患者73例から病歴の聴取とDNAサンプルの提供を受けた。73症例の内訳は、男性18例、女性55例、平均年齢 $48.2 \pm 14.8$ 才であった。両眼性が28例、片眼性が45例であった。視神経炎の病型としては多発性硬化症に伴うもの11例、視神経脊髄炎に伴うもの14例、ADEM1例、自己免疫性視神経炎(抗AQP4抗体陽性視神経炎を含む)23例、特発性24例であった。血清中抗Aquaporin抗体陽性は73例中23例(32%)に認められた。経過中に34例に再燃が認められ、1年以上経過観察できた50例における視神経炎の再発頻度は平均 $0.49 \pm 0.45$ 回/年であった。

これらの視神経患者のうち51例のDNAサンプルを、DNAマイクロアレイ(Axiom Genome-Wide Human DNA Array)を用いて解析し一塩基多型(SNP)のタイピングを行った。これらと、東京大学医学部人類遺伝学教室が保有する健常人419例のDNAマイクロアレイのSNP多型データを用い、Quality control filterをpassした約42,700か所のSNPについてゲノムワイド関連解析を行った。第2染色体短腕(C2orf61)、第4染色体短腕(RAB28、

KCNIP4(Kv channel interacting protein 4))、第 9 染色体短腕 (GLDC(glycine dehydrogenase decarboxylating))、第 9 染色体短腕(HAUS6(HAUS augmin-like complex, subunit 6), FAM154A(Family With Sequence Similarity 154, Member A))、第 16 染色体長腕(CBLN1(Cerebellin 1))、第 17 染色体短腕 (CACNG4(Calcium channel, Voltage dependent Gamma subunit 4))の領域に Chi 二乗検定で  $p=10^{-4} \sim 10^{-6}$  程度の弱い相関性をもつ、感受性遺伝子の候補領域が見出された。まだサンプル数が少なく、Bonferroni 補正後の有意差は付いていない。今後、さらに多くの視神経炎患者のサンプルを集め、解析を継続する予定である。

#### 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 10 件)

1. Kaburaki T, Zhang Q, Jin X, Uchiyama M, Fujino Y, Nakahara H, Takamoto M, Otomo K, Niimi M. Effects of Japanese herbal medicine Sairei-to on murine experimental autoimmune uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251(12):2733-9, 2013.
2. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(2):120-30
3. Yotsumoto S, Meguro A, Ishihara M, Uemoto R, Ota M, Morimoto S, 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):234-6.

4. Takamoto M, Kaburaki T, Mabuchi A, Araie M, Amano S, Aihara M, Tomidokoro A, Iwase A, Mabuchi F, Kashiwagi K, Shirato S, Yasuda N, Kawashima H, Nakajima F, Numaga J, Kawamura Y, Sasaki T, Tokunaga K. Common variants on chromosome 9p21 are associated with normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2012;7(7):e40107.

5. Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. 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):7109-15

6. 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 population. *Mol Vis*. 2011 Mar 15;17:731-6.

7. Ninomiya T, Sawamura H, et al. (他 2 名) Multisynaptic inputs from the medial temporal lobe to V4 in macaques. *PLoS One*.7:e52115, 2012. (査読有)

8. Ninomiya T, Sawamura H, et al. (他 2 名) Segregated pathways carrying frontally derived top-down signals to visual areas MT and V4 in macaques. *J Neurosci*.32:6851-6858, 2012

9. Louthrenoo W, Kasitanon N, Wichainun R, Wangkaew S, Sukitawut W, Ohnogi Y, Nakaue N, Kuwata S, Takeuchi F. Association of HLA-DRB1\*15:02 and DRB5\*01:02 allele with the susceptibility to systemic sclerosis in Thai patients. Rheumatol Int. 2013;33(8):2069-77.

10. Okamoto K, Tokunaga K, (Mabuchi A他12名、7番目) Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. Nat Genet. 43:459-63, 2011.

〔学会発表〕(計 10件)

1. 蕪城俊克. サブスペシャリティーサンデー ぶどう膜炎の診断の進歩. 第117回日本眼科学会総会. 2013.4、東京
2. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Ito T and ocular Behçet disease research group of Japan. Novel Scoring System of Ocular Disease Activity in Behçet's Disease. 3<sup>rd</sup> International ocular Behçet's Disease Study Group, 2013. 4, Kaohsiung, Taiwan
3. Kaburaki T, Jing XY, Uchiyama M, Takamoto M, Nakahara H, Kawashima H, Amano S, Niimi M. Intratracheal Administration of Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein Peptide Suppress Murine Experimental Autoimmune Uveitis. 2013 meeting of Association of research in Vision and Ophthalmology, 2013.5, Seattle, USA
4. 蕪城 俊克. 「炎症性眼疾患における免疫抑制療法」非感染性ぶどう膜炎における治療戦略. 第47回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
5. 小野久子、蕪城俊克、高本光子、大友一義、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. 感染性内眼炎における網

膜血管炎の頻度. 第47回日本眼炎症学会、2013.7、大阪

6. 蕪城 俊克. ランチョンセミナー「ぶどう膜炎の活動性定量化に向けた新たな指標」BOS24 を用いたインフリキシマブ前後のベーチェット病ぶどう膜炎の評価. 第47回日本眼炎症学会、2013.7、大阪

7. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井 慶. 新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアの評価の再現性の検討. 第47回日本眼炎症学会、2013.7、大阪

8. 蕪城 俊克. ぶどう膜炎の画像診断. 瀬戸内眼科コロシウム、2013.10、広島

9. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井 慶、水木信久、大黒伸行、ベーチェット眼症研究グループ. ベーチェット病眼発作スコア24によるインフリキシマブ治療前後の疾患活動性の評価. 第67回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜

10. 松田 彩、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療における抗インフリキシマブ抗体の検討. 第67回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜

〔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

蕪城 俊克 (KABURAKI, Toshikatsu)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：280941

### (2) 研究分担者

澤村 裕正 (SAWAMURA, Hiromasa)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：70444081

### (3) 連携研究者

竹内 二士夫 (TAKEUCHI, Fujio)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：70154979

### (4) 連携研究者

徳永 勝士 (TOKUNAGA Katsushi)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：40163977

### (5) 連携研究者

馬淵 昭彦 (MABUCHI, Akihiko)  
東京大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：80312312