

- Hamuro J, Kinoshita S. Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. World Ophthalmology Congress (WOC). Hong Kong, 2008. 7.29.
7. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kinoshita S. Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome in Japanese. 2008 American Academy of Ophthalmology, (AAO) Atlanta, GA, USA. 2008. 11. 10.
8. 森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、今井浩二郎、木村健一、外園千恵、木下 茂. 線維柱帯切除術後濾過胞感染例の治療経過ならびに危険因子. 第 31 回日本眼科手術学会総会、横浜、2008.2.1
9. 上田真由美、外園千恵、稲富 勉、羽室淳爾、木下 茂: Stevens-Johnson 症候群における IL13/IL4R シグナル遺伝子多型の関与、第 32 回角膜カンファレンス、千葉、2008.2.28
10. 今井浩二郎、森 和彦、松田 彰、池田陽子、成瀬繁太、中野正和、谷口孝純、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. 日本人落屑緑内障集団における LOXL1 遺伝子の患者対照相関研究. 第 112 回日本眼科学会総会、横浜、2008.4.17
11. 上田真由美、外園千恵、稲富 勉、徳永勝士、屋部登志雄、木下 茂: 日本における Stevens-Johnson 症候群の HLA classI ならびに classII 解析、第 112 回日本眼科学会総会、横浜、2008. 4.18
12. 奥島健太郎、外園千恵、成瀬繁太、森 和彦、池田陽子、松田 彰、木下 茂. 線維柱帯切除術における縫合糸微小感染巣の細菌学的検査. 第 112 回日本眼科学会総会、横浜、2008.4.17-19
13. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下 茂. 京滋地区を中心とした緑内障検診による緑内障有病率. 第 112 回日本眼科学会総会、横浜、2008.4.17-19
14. 森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下茂. Linear crossing laser sturelysis (線状横断式レーザー切

- 糸術) の有用性の検討. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12
15. 松田 彰、今井浩二郎、森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、木下 茂. 細胞外マトリックス Tenascin-C と落屑緑内障. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12
16. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下 茂. 正常者眼球形状の年代別検討. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.13
17. 木村健一、森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木下 茂. 正常者におけるプラトー虹彩形状疑いの割合の検討. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.13
18. 成瀬繁太、森 和彦、池田陽子、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下 茂. アイケア手持眼圧計による健常者の眼圧自己測定. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12-13
19. 今井浩二郎、池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、木村健一、木下 茂. 各種緑内障眼における屈折値および眼軸長の正常者との比較検討. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12-13
20. 森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、中野正和、谷口孝純、八木和人、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. カスタムチップによる原発開放隅角緑内障のゲノム SNPs 解析. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.24
21. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、中野正和、谷口孝純、八木和人、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. アフィメトリクス 500K チップによる原発開放隅角緑内障全ゲノム SNPs 解析. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.23
22. 高岡真帆、高橋純子、池田陽子、森 和彦、斎田孝彦、木下 茂. 多発性硬化症網膜神経線維層厚の検討: 病型、視神経炎既往の有無との相関. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.24
23. 小嶋健太郎、安原 徹、米田一仁、森 和彦、木下 茂、小森秀樹. 濾過胞感染に伴う眼内炎に対する

- 硝子体手術の検討. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.24
24. 上田真由美、外園千恵、稲富 勉、木下 茂. 候補遺伝子アプローチによる Stevens-Johnson 症候群の遺伝子多型解析. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008. 10. 25. 松田 彰、森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、今井浩二郎、木下 茂. 遺伝子多型とその機能相関研究の方法論. 第 62 回日本臨床眼科学会、眼科 DNA チップ研究会、東京、2008.10.23
25. 上田真由美、外園千恵、稲富 勉、木下 茂. Stevens-Johnson 症候群の遺伝子発現解析ならびに遺伝子多型解析. 第 62 回日本臨床眼科学会、眼科 DNA チップ研究会、東京、2008. 10. 23.

厚生労働省科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)

分担研究報告書

臨床データ、サンプル収集と解析

研究分担者 森 和彦

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 講師

研究要旨

緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクスデータによる診断アルゴリズムを構築して診断支援・強化を全体の目的とする研究のうち、原発開放隅角緑内障（広義）に関連する遺伝子マーカーの探索のために緑内障症例および正常コントロール例に対して血液サンプルの収集を行うとともに、種々の臨床機器を用いた緑内障精密検査を行い、緑内障性視神経障害の有無ならびに程度に関して臨床データの解析を行った。なお緑内障症例は京都府立医大緑内障専門外来に受診中の患者から、正常コントロール例は緑内障正常ボランティア健診事業受診者の中から選択し、いずれも十分なインフォームドコンセントとともに書面による同意を得た。ボランティア健診事業では緑内障専門外来におけるものと同等の緑内障精密検査を行い、正常者の中でもランク分けを行った。今年度末の時点で、最終的に原発開放隅角緑内障（広義）1028例、正常コントロール例1144例のゲノムサンプルならびに臨床データを収集することができた。

A 研究目的

日本人集団における原発開放隅角緑内障（広義）に関連する遺伝子マーカーの探索を目的としたゲノムワイド相関解析とその確認試験を実施するため、疾患サンプルとしての緑内障症例、ならびに正常コントロール例の血液サンプルの収集を行うとともに、種々の臨床機器を用いた緑内障精密検査を行い、緑内障性視神経障害の有無ならびに程度に関して臨床データ解析を行うことを目的とする。

B 研究方法

京都府立医科大学附属病院眼科、緑内障専門外来を通院中の原発開放隅角緑内障（広義）患者の中から、十分なインフォームドコンセントを行った後に書面による同意を得ることができた患者を本研究に組み入れた。緑内障病型の診断基準は、日本緑内障学会による緑内障診療ガイドライン、日本緑内障学会が主体となり岐阜県多治見市で行われた緑内障疫学調査（多治見スタディ）、およびヨーロッパ緑内障学会の緑内障判定基準に準拠して行った。また正常コントロール例に

ついては当院における緑内障正常ボランティア健診事業受診者の中から選択し、緑内障専門外来におけるものと同等の緑内障精密検査を行い、正常者の中でもランク分けを行った。正常ボランティア健診事業における緑内障精密検査内容は、視野検査としてFDTスクリーナー（マトリックス、カールツァイスメディテック社）、ハンフリー視野計プログラムSITA fast（カールツァイスメディテック社；視野異常出現時）、レフ、ケラト、ノンコンタクトトノメーター（ニデック社）、視神経乳頭形状解析検査としてHRT-II（ハイデルベルグエンジニアリング社）、GDxVCC（カールツァイスメディテック社）、無散瞳眼底写真（トプコン社）、細隙灯顕微鏡による前後眼部検査を施行した。視野異常検出症例ならびに眼圧が21mmHgを超えた症例に対しては、2次検査として緑内障専門医がゴールドマン圧平眼圧計での眼圧測定ならびに隅角検査を行った。これらのすべての検査結果をもとに、複数の緑内障専門医が独立して緑内障の有無を判定した。さらに視神経乳頭の形状を基に、独自に作成した

分類により正常コントロールのランク分けを行った。さらに本研究に参加した正常コントロール例および原発開放隅角緑内障（広義）患者に対し、臨床的背景因子を探る目的で問診表を記入してもらい、緑内障家族歴、緑内障診断時年齢、眼既往症、全身合併症、睡眠時間、飲酒・喫煙を含む生活習慣などを調査した。

C 研究結果

今年度末までに収集できた血液ならびに臨床サンプル数は、原発開放隅角緑内障患者（狭義）460例（男性244例、女性216例、平均年齢 57.7 ± 19.4 歳）、正常眼圧緑内障患者568例（男性256例、女性312例、平均年齢 56.9 ± 20.0 歳）であった。また次年度以降の検討に向けて、原発閉塞隅角緑内障患者173例（男性39例、女性134例、平均年齢 65.1 ± 15.7 歳）、落屑緑内障患者129例（男性75例、女性54例、平均年齢 75.1 ± 9.8 歳）のサンプルを収集することができた。正常コントロール例としては、1324例（男性512例、女性812例、平均年齢 52.7 ± 18.1 歳）の血液サンプルを獲

得し、視神経乳頭形状を基にしたランク分けの結果から明らかに正常と分類されたものは、1144例（男性436例、女性708例、平均年齢 51.1 ± 18.8 歳）であった。

D 考察

今年度末までに収集できた原発開放隅角緑内障（広義）患者の平均年齢に比して、正常コントロール例の平均年齢は有意に低かった。緑内障診断時年齢を基にした場合には両群間に有意差がなくなるが、可能な限り両群間の年齢差をなくすためにも正常ボランティアにはより高齢者の参加を募っていく必要があると考えられた。

E 結論

今年度において、原発開放隅角緑内障（広義）1028例、原発閉塞隅角緑内障173例、落屑緑内障129例、正常ボランティア1324例の血液サンプルならびに臨床データを収集することができた。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

1 論文発表

1. Mori K, Imai K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Hirota-Takeshita H, Nakano M, Taniguchi T, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S. LOXL1 genetic polymorphisms are associated with exfoliation glaucoma in the Japanese population. *Mol Vis.* 2008. 14(6): 1037-40
2. Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Effects of switching from topical beta-blockers to latanoprost on intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008. 24(2): 230-34
3. Yamamura K, Mori K, Hieda O, Kinoshita S. Anterior segment optical coherence tomography findings of acute angle-closure glaucoma in Vogt-Koyanagi-

Harada disease. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2008. 52(3): 231-2

2 学会発表

1. Mori K, Ikeda Y, Naruse S, Matsuda A, Imai K, Kimura K, Kinoshita S. Combined Goniosynchiolysis with Double-Mirror Goniolens and Cataract Extraction in Treatment of Primary Angle Closure/Glaucoma, 2008 Annual meeting of European Glaucoma Society (EGS), Berlin, Germany, 2008. 6.1-6.
2. Ikeda Y, Mori K, Naruse S, Matsuda A, Imai K, Kimura K, Kinoshita S. Distribution of Optic Nerve Disc Size and Rim Area in Normal Japanese Subjects, 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, USA. 2008.4.29.
3. Imai K, Mori K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Nakano M,

- Taniguchi T, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S. A case-control study of the Loxl1 gene in Japanese exfoliation glaucoma patients. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, USA, 2008.5.1.
4. Naruse S, Ikeda Y, Mori K, Matsuda A, Kinoshita S. Comparison of systemic hemodynamic-related factors between patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. 2008 Annual Meeting of American Academy of Ophthalmology (AAO), Atlanta, GA, USA. 2008.11.9.
 5. 森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、今井浩二郎、木村健一、外園千恵、木下 茂. 線維柱帯切除術後濾過胞感染例の治療経過ならびに危険因子. 第31回日本眼科手術学会総会、横浜、2008.2.1
 6. 森 和彦. 「緑内障・視神経」緑内障治療の最近の流れ 緑内障手術の基本的考え方. 第112回日本眼科学会総会、横浜、2008.4.20
 7. 今井浩二郎、森 和彦、松田 彰、池田陽子、成瀬繁太、中野正和、谷口孝純、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. 日本人落屑緑内障集団における LOXL1 遺伝子の患者対照相関研究. 第112回日本眼科学会総会、横浜、2008.4.17
 8. 奥島健太郎、外園千恵、成瀬繁太、森 和彦、池田陽子、松田 彰、木下 茂. 線維柱帯切除術における縫合糸微小感染巣の細菌学的検査. 第112回日本眼科学会総会、横浜、2008.4.17-19
 9. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下 茂. 京滋地区を中心とした緑内障検診による緑内障有病率. 第112回日本眼科学会総会、横浜、2008.4.17-19
 10. 森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下 茂. Linear crossing laser sturelysis (線状横断式レーザー切糸術) の有用性の検討. 第19回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12

11. 森 和彦. 角膜移植眼に対する緑内障手術. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.13
12. 松田 彰、今井浩二郎、森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、木下 茂. 細胞外マトリックス Tenascin-C と落屑緑内障. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12
13. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下 茂. 正常者眼球形状の年代別検討. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.13
14. 木村健一、森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木下 茂. 正常者におけるプラトー虹彩形状疑いの割合の検討. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.13
15. 成瀬繁太、森 和彦、池田陽子、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、木下 茂. アイケア手持眼圧計による健常者の眼圧自己測定. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12-13
16. 今井浩二郎、池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、木村健一、木下 茂. 各種緑内障眼における屈折値および眼軸長の正常者との比較検討. 第 19 回日本緑内障学会、大阪、2008.9.12-13
17. 森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、中野正和、谷口孝純、八木和人、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. カスタムチップによる原発開放隅角緑内障のゲノム SNPs 解析. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.24
18. 森 和彦、大鳥安正、杉山哲也、中村 誠、狩野 廉. 関西緑内障道場 隅角のみかた 1000 本ノック[中級向]. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.24
19. 相原 一、森 和彦、大鳥安正、東出朋巳、国松志保、奥山幸子. 視神経と視野をまとめて勉強しよう！その 2 - 緑内障学会研修委員会企画[中級向]. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.26
20. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、中野正和、谷口孝純、八木和人、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. アフィメトリクス 500K チップによる原発開

- 放隅角緑内障全ゲノムSNPs解析.
第 62 回日本臨床眼科学会、東京、
2008.10.23
21. 高岡真帆、高橋純子、池田陽子、
森 和彦、斎田孝彦、木下 茂.
多発性硬化症網膜神経線維層厚の
検討：病型、視神経炎既往の有無
との相関. 第 62 回日本臨床眼科学
会、東京、2008.10.24
22. 小嶋健太郎、安原 徹、米田一仁、
森 和彦、木下 茂、小森秀樹.
濾過胞感染に伴う眼内炎に対する
硝子体手術の検討. 第 62 回日本臨
床眼科学会、東京、2008.10.24
23. 松田 彰、森 和彦、池田陽子、
成瀬繁太、今井浩二郎、木下 茂.
遺伝子多型とその機能相関研究の
方法論. 第 62 回日本臨床眼科学会、
東京、2008.10.23

厚生労働省科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)

分担研究報告書

ゲノム解析、変形プロテオミクス解析

研究分担者 田代 啓

京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 教授

研究要旨

緑内障診断SNPチップと変形プロテオミクスデータによる診断アルゴリズムを構築して診断支援・強化を全体の目的とする研究のうち、診断SNPチップ作製のためのマーカーSNPs同定実験と、cytometric bead array 法を応用して29種類のサイトカインの血漿中濃度を同時測定する変形プロテオミクスデータ取得実験を分担して実行した。全ゲノム解析とは別集団の約1000例のゲノムDNAについてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を完了して、さらに718例の全ゲノム解析と約1000例の別集団カスタムチップ解析結果をMantel-Haenszel法で統合して緑内障症例800対コントロール例800についてカイ2乗検定で解析して172個の原発開放隅角緑内障関連マーカーSNPsを同定した。一方、変形プロテオミクスの手法では、125例について29種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定を試みて11種類のサイトカインの同時測定に成功し、そのうち4種類のサイトカインで疾患群とコントロール群に有意差を認め、原発開放隅角緑内障関連マーカータンパク質として同定した。

A. 研究目的

SNPs 判定チップによるジェノタイプングデータと変形プロテオミクスによる血漿中多種類サイトカイン濃度同時測定データを得てその基礎データについてケースコントロール解析を行って、原発開放隅角緑内障関連マーカーSNPsを同定することと原発開放隅角緑内障関連マーカーサイトカイン同定することを目的とした。

B. 研究方法

(1) ジェノタイプングデータ

本研究開始前の718例による全ゲノム解析結果に基づいて設計していたイルミナ社製カスタムチップのハイブリダイゼーション実験を行った。平成20年4月以降に分担研究者の森らが新たに検査と採血を行って収集した200例以上の緑内障症例とコントロール症例について細胞株化とゲノムDNA抽出を行いつつ、全ゲノム解析とは別集団の約1000例のゲノムDNAについてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を行った。その約1000例の別集団カスタムチップ解析結果をMantel-Haenszel法にて

718例の全ゲノム解析結果と統合してメタレベル解析を行った。

(2) サイトカインデータ

変形プロテオミクスの手法では125例について29種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定をビーズとフローサイトメトリー装置を用いるcytometric bead array system法にて試みて原発開放隅角緑内障関連血中マーカータンパク質を同定した。

C. 研究成果

(1) ジェノタイプングデータ

イルミナ社製カスタムチップのハイブリダイゼーション実験を行った。平成20年4月以降に分担研究者の森らが新たに検査と採血を行って収集した200例以上の緑内障症例とコントロール症例について細胞株化とゲノムDNA抽出を行った。全ゲノム解析とは別集団の約1000例のゲノムDNAについてカスタムチップハイブリダイゼーション実験を行った。その約1000例の別集団カスタムチップ解析結果をMantel-Haenszel法にて718例の全ゲノム解析結果と統合して

緑内障症例 800 以上対コントロール例 800 以上としてカイ 2 乗検定を行って 172 個の原発開放隅角緑内障関連マーカー-SNPs を同定した。

(2) サイトカインデータ

変形プロテオミクスの手法にて、125 例について 29 種類のサイトカインの血漿中濃度同時測定を試みて 11 種類のサイトカインの同時測定に成功し、そのうち 4 種類のサイトカインで疾患群とコントロール群に有意差を認め、原発開放隅角緑内障関連血中マーカータンパク質として同定した。

D. 考察

SNPs 解析結果 (遺伝的体質) と血漿中サイトカイン濃度 (病態と遺伝的体質の両方が反映されている可能性がある) の両方のデータを統合的に解析する前提として、症例数追加による今回同定したマーカー-SNPs とマーカータンパク質のさらなる信頼性向上が次年度以降も重要である。しかし一方、今回得られた 172 個の原発開放隅角緑内障関連マーカー-SNPs と 4 個の原発開放隅角緑内障関連血中マーカー

タンパク質を用いて、それぞれの診断力を判定することと、統合的診断アルゴリズム開発の生データとして供することは可能である。

E. 結論

SNPs 判定チップによるジェノタイプングデータと変形プロテオミクスによる血漿中多種類サイトカイン濃度同時測定データを得てその基礎データについてケースコントロール解析を行って、172 個の原発開放隅角緑内障関連マーカー-SNPs を同定することと 4 個の原発開放隅角緑内障関連マーカーサイトカインを同定することに成功した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 中野正和、米田一仁、木下 茂、田代 啓. 眼科領域におけるアレイ解析の動向. 遺伝子医学MOOK, 2008.1:271-276
2. Sekiyama E, Matsuyama Y, Higo D, Nirasawa T, Ikegawa M,

- Kinoshita S, Tashiro K. Applying Magnetic Bead Separation / MALDI-TOF Mass Spectrometry to Human Tear Fluid Proteome Analysis. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*. 2008; 1(7): 368-373
3. Mori K, Imai K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Hirota-Takeshita H, Nakano M, Taniguchi T, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S. LOXL1 genetic polymorphisms are associated with exfoliation glaucoma in the Japanese population. *Molecular Vision*. 2008; 14(6):1037-40
- 2 学会発表
1. 八木知人(研究協力者). 全ゲノム解析による眼疾患のアプローチ. 第62回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.23
2. 森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、中野正和、谷口孝純、八木和人、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. カスタムチップによる原発開放隅角緑内障のゲノムSNPs解析. 第62回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.24
3. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、中野正和、谷口孝純、八木和人、大見奈津江、田代 啓、木下 茂. アフィメトリクス500Kチップによる原発開放隅角緑内障全ゲノムSNPs解析. 第62回日本臨床眼科学会、東京、2008.10.23

厚生労働科学研究補助金（感覚器障害研究事業）

分担研究報告書

統合的診断アルゴリズム開発に関する研究

研究分担者 長崎生光

京都府立医科大学医学部医学科数学 教授

研究要旨

緑内障診断 SNP チップと変形プロテオミクスデータによる診断支援・強化を目的としたアルゴリズムの構築を目指している。我々の取り組むデータは、大量で複雑な特徴空間に分布すると考えられ、単独では判別能力に限界があると考えられる。本研究において、ジェノタイピングデータと血中サイトカイン濃度データの間を総合的に考慮する診断アルゴリズム構築の検討を行なった。

A. 研究目的

ジェノタイピングデータと血中サイトカイン濃度データのそれぞれについてパターン分類を行い、診断アルゴリズム構築に向けての基礎データ結果を得ること。

B. 研究方法

本報告では、サポートベクターマシン (SVM: Support Vector Machine)

を用いた分析を行なった。SVM は、高次元の仮説空間で線形的なアプローチで学習を行うシステムである。分析に用いた SVM はソフトマージン分類法で、カーネル関数は RBF (Radial Basis Function)、パラメータは、ジェノタイピングデータについては、グリッドリサーチによるパラメータ推定を行い、サイトカイン濃度では、 $C=1$, $\gamma=1/\text{入力ユニット数}$ を用いた。

また、比較として、線形判別分析の結果を用いた。

(1) ジェノタイピングデータ

0, 1 または 2 の離散データを使用し、Case と Control の 2 値のパターン分類を行う。SNPs は、Mantel-Haenszel Test P-value を基に 172 項目を用いた。ただし、欠損データは、Allele Frequency に基づくランダム補正 (0, 1 または 2) を行った。

(2) サイトカインデータ

血中サイトカイン濃度データを使用し、Case (Progress POAG) と Control の 2 値のパターン分類を行った。使用検体は、Progress POAG (n=73) と Control (n=52) であった。

サイトカインは、変形プロテオミクス解析実験で得られた 4 項目を用いた。

ただし、欠損データのある検体は削除した。

C. 研究成果

(1) ジェノタイピングデータ

分析は、全ゲノム SNP 情報からランダムに n=560 [Case (n=280), Control (n=280)] を選んで学習し、イルミナ社製カスタムチップの n=1040 [Case (n=521), Control (n=519)] を用いた分析を行った。SVM と線形判別分析の 10 回の平均判別率はそれぞれ、SVM では 69.79%、線形判別分析では 68.26% が得られた。

(2) サイトカインデータ

分析は、ランダムに Case (Progress POAG); n= 26, Control; n= 26 を選んで学習し、残りのデータ Case (Progress POAG); n=47, Control; n= 26 の分析を行なった。SVM と線形判別分析の 10 回の平均判別率はそれぞれ、SVM : 62.19%、線形判別分析 : 63.84% が得られた。

D. 考察

分析結果より、SVM による判別関数を推測した。この結果を基にそれぞれの複雑な特徴空間からブートストラップ法などを用いて仮説を多数作り、その結果から集合体を構成することによって総合的診断アルゴリズムの構築を目指す。

E. 結論

ジェノタイピングデータと血中サイトカイン濃度データでのそれぞれの判別結果が得られた。

F. 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

1 論文発表

1. Nagasaki I, Ushitaki F: Isovariant maps from free C_n -manifolds to representation spheres, *Topology and its Applications* 2008.155, 1066-1076

2. Nagasaki I: Units of the Burnside ring that are not represented by linear G -spheres, *Studia Humana et Naturalia* 2008. 42, 19-24
- 2 学会発表
1. 長崎生光, Isovariant homotopy classes and multi degrees of isovariant maps, RIMS研究集会 「変換群の幾何とその周辺」, 2008. 京都
2. Nagasaki I, Classification of isovariant maps under a Borsuk-Ulamine quality, Conference on Algebraic and Geometric Topology, 2008. Gdansk, Poland
3. 長崎生光, On the isovariant Hopf theorem, 変換群論シンポジウム, 2008. 岡山

[III]

研究成果の刊行に関する一覧表

研究代表者 木下 茂

1. Mori K, Imai K, Matsuda A, Ikeda Y, Naruse S, Hirota-Takeshita H, Nakano M, Taniguchi T, Omi N, Tashiro K, Kinoshita S. LOXL1 genetic polymorphisms are associated with exfoliation glaucoma in the Japanese population. *Molecular Vision*. 2008. 14(6): 1037-40
2. Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Effects of switching from topical beta-blockers to latanoprost on intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008. 24(2): 230-34
3. Yamamura K, Mori K, Hieda O, Kinoshita S. Anterior segment optical coherence tomography findings of acute angle-closure glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2008. 52(3): 231-2
4. Sekiyama E, Matsuyama Y, Higo D, Nirasawa T, Ikegawa M, Kinoshita S, Tashiro K. Applying Magnetic Bead Separation / MALDI-TOF Mass Spectrometry to Human Tear Fluid Proteome Analysis. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*. 2008; 1(7): 368-373
5. 中野正和、米田一仁、木下 茂、田代 啓. 眼科領域におけるアレイ解析の動向. *遺伝子医学 MOOK*, 2008.1:271-276
6. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of combined IL-13/IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome accompanied by ocular surface complications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 May; 49(5): 1809-13

7. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R, JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008; 9(11): 1617-22
8. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of Fas ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 989-91
9. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, Mitsuishi Y, Kinoshita S. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Molecular Vision*. 2008 Mar 17;14:550-5.
10. Kojima K, Ueta M, Hamuro J, Hozono Y, Kawasaki S, Yokoi N, Kinoshita S. Human conjunctival epithelial cells express functional Toll-like receptor 5. *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar; 92(3): 411-6. Epub 2008 Jan 22.
11. Nakamura T, Sekiyama E, Takaoka M, Bentley AJ, Yokoi N, Fullwood NJ, Kinoshita S. The use of trehalose-treated freeze-dried amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Biomaterials*. 2008 Sep; 29(27): 3729-37. Epub 2008 Jun 10.
12. Takaoka M, Nakamura T, Sugai H, Bentley AJ, Nakajima N, Fullwood NJ, Yokoi N, Hyon SH, Kinoshita S. Sutureless amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction with a chemically