

2009. 10. 11
5. 池田陽子、森和彦、上野盛夫、成瀬繁太、松田彰、今井浩二郎、中野正和、八木知人、大見奈津江、不破正博、田代啓、木下茂. 原発開放隅角緑内障の疾患マーカー解析. 第63回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 9
 6. 上野盛夫、池田陽子、今井浩二郎、森和彦、木下茂. 京滋地区における過去3年間の緑内障薬物処方パターンの変化の検討. 第20回日本緑内障学会、沖繩、2009. 11. 13
 7. 池田陽子、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、八木知人、大見奈津江、徳田雄市、不破正博、田代啓、木下茂. 原発開放隅角緑内障の疾患マーカーSNP s 解析. 第20回日本緑内障学会、沖繩、2009. 11. 13-15
 8. 今井浩二郎、森和彦、池田陽子、上野盛夫、木村健一、木下茂. 血液生化学データによる落屑緑内障と全身疾患との関連性の検討. 第20回日本緑内障学会、沖繩、2009. 11. 13-15
 9. 高橋佳奈子、池田陽子、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、近藤衣里、木下茂. 網膜神経線維層厚解析装置による原発開放隅角緑内障の長期経過観察. 第20回日本緑内障学会、沖繩、2009. 11. 13-15
 10. 吉村彰紘、池田陽子、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、近藤衣里、高橋佳奈子、木下茂. 原発開放隅角緑内障の視神経乳頭形状解析装置による長期経過観察例の検討. 第20回日本緑内障学会、沖繩、2009. 11. 13-15
 11. 田中寛、森和彦、古泉英貴、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、木下茂. スペクトラルドメインOCT深部強調画像法による眼圧変動に伴う脈絡膜厚変化の検討. 第20回日本緑内障学会、沖繩、2009. 11. 13-15
 12. 岩間亜矢子、森和彦、成瀬繁太、池田陽子、木下茂. Icare手持ち眼圧計による眼圧自己測定の可能性の検討. 第20回日本緑内障学会、沖繩、2009. 11. 13-15
 13. 吉川晴菜、池田陽子、外園千恵、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、木下茂. 小児先天角膜混濁症例の

- 眼圧、臨床所見とUBM所見の関係. 第20回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
14. 近藤衣里、森和彦、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、木下茂. 緑内障患者に対するプロスタグランジン製剤単独療法とチモロール/ドルゾラミド併用療法の比較検討. 第20回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
15. 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. 角膜移植後に合併した緑内障に対する術式別長期手術成績の検討. 第32回日本眼科手術学会総会、兵庫、2009. 1. 23-25
16. 池田陽子、森和彦、成瀬繁太、松田彰、今井浩二郎、木村健一、丸山悠子、木下茂. 前房メンテナー使用一時的眼内レンズ縫着併用繊維柱帯切除術症例の臨床背景と眼圧経過. 第32回日本眼科手術学会総会、兵庫、2009. 1. 23-25
17. 丸山悠子、森和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田彰、木村健一、今井浩二郎、木下茂. 隅角癒着解離術における手術用ダブルミラー隅角鏡の有用性の検討. 第32回日本眼科手術学会総会、兵庫、2009. 1. 23-25
18. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、横井則彦、中野正和、谷口孝純、八木知人、徳田雄市、不破正博、田代啓、木下茂. Stevens-Johnson症候群と EP 3 遺伝子多型の関連ならびに EP 3 機能の解析. 第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 9. -12
19. 外園千恵、上田真由美、関山英一、八木知人、不破正博、田代啓、木下茂. 急性期 Stevens-Johnson 症候群の涙液および血清中サイトカインの網羅的定量. 第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 9. -12
20. 上田真由美、外園千恵、横井則彦、稲富勉、木下茂. プロスタグランジン E 2 受容体サブタイプ EP 3 の眼表面上皮における発現. 第 113 回日本眼科学会総会、東京、2009. 4. 16. -19
21. 伴由利子、吉田祐介、上田真由美、横井則彦、木下茂. Toll-like receptor 3 刺激によるヒト角結膜

- 培養上皮のバリア機能の変化.
第 113 回日本眼科学会総会、東京、
2009. 4. 16. -19
22. 外園千恵、上田真由美、中村隆宏、
稲富勉、木下茂. Stevens-Johnson
症候群 (SJS) に対する羊膜を用い
た結膜囊再建術. 第 32 回日本
眼科手術学会総会、神戸、
2009. 1. 23. -25
23. 徳田雄市、池田陽子、八木知人、
田中雅深、不破正博、大見奈津江、
中野正和、谷口孝純、吉井健悟、
森和彦、景山正明、長崎生光、木
下茂、田代啓. ゲノムワイド関連
解析による緑内障疾患関連候補遺
伝子の探索. 第82回日本生化学
会大会、神戸、2009. 10. 24
24. 田中雅深、池田陽子、八木知人、
徳田雄市、不破正博、大見奈津江、
中野正和、谷口孝純、森和彦、吉
井健悟、景山正明、木下茂、田代
啓. 疾患関連マーカーSNPs 同定
のためのケースコントロール解析
に供するイルミナカスタムチップ
による SNP ジェノタイピング最適
化. 第 82 回日本生化学会大会、
神戸、2009. 10. 24

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

分担研究者 森 和彦

京都府立医科大学医学研究科 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様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)1279例、正常コントロール例1565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。正常コントロール症例については前年度より高齢者を募集し、前年度よりも高齢の正常症例を収集できた。

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）、また新たに追加検査として前房隅角解析のvisante（カールツァイスメディテック社）、眼軸測定としてIOLマスター（カールツァイスメディテック社）、網膜神経線維層厚解析としてフリードメインの3DOCT（トプコン社）の3つを検査に組み入れた。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、独自に作成したクライテリア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、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前年度に引き続き調査した。

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としては、原発開放隅角緑内障患者（狭義）528例（男性286例、女性242例、平均年齢 64.4 ± 13.0 歳）、正常眼圧緑内障患者751例（男性325例、女性426例、平均年齢 61.29 ± 14.5 歳）であ

る。また今後の検討に向けて、原発閉塞隅角緑内障患者271例（男性63例、女性208例、平均年齢 70.2 ± 9.9 歳）、落屑緑内障患者153例（男性85例、女性68例、平均年齢 75.4 ± 8.6 歳）のサンプルを収集することができた。また正常コントロール例としては、1565例（男性582例、女性983例、平均年齢 53.7 ± 15.7 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、1292例（男性472例、女性820例、平均年齢 53.4 ± 15.5 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若かった。緑内障診断時年齢を基準と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、募集要項の年齢を50歳以上とした。

E 結論

今年度末において、原発開放隅角緑内障（広義）1279例、原発閉塞隅角緑内障271例、落屑緑内障153例、正常ボランティア1565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

特になし

G 研究発表

1 論文発表

1. Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, Yagi T, Fuwa M, Omi N, Tokuda Y, Tanaka M, Yoshii K, Kageyama M, Naruse S, Matsuda A, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 4;106(31):12838-12842.

2. Nakano M, Ikeda Y, Yagi T, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Reply to Rao et al.: Appropriate study design for genome-wide association study replication to identify variants modestly associated with complex traits. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 2009; 106(44):125-126.

3. 森 和彦. 森式直立型手術用ゴニオレンズ(森ゴニオレンズ)眼科手術(0914-6806)22 巻 3 号 Page349-351(2009. 07)
4. 森 和彦. 【続発緑内障は変わった!】 角膜移植後の緑内障はこう治す(解説/特集) あたらしい眼科(0910-1810)26 巻 3 号 Page317-321(2009. 03)

2 学会発表

1. 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. 緑内障病型別緑内障家族歴の比較. 第 113 回日本眼科学会総会、東京、2009. 4. 16

2. 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Hospital based 緑内障検診による若年者緑内障有病率. 第 113 回日本眼科学会総会、東京、2009. 4. 16
3. 森 和彦. カスタムチップによる原発開放隅角緑内障のゲノムSNP s 解析. 第 113 回日本眼科学会総会、東京、2009. 4. 17
4. 上野盛夫、佐々木美帆、丸山和一、池田陽子、森 和彦、木下茂. 高眼圧により上方視神経部分低形成 (SSOH) 様の視神経乳頭変化をきたした一例. 第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 11
5. 池田陽子、高橋順子、森 和彦、永田真帆、上野盛夫、斎田孝彦、木下 茂. 多発性硬化症の病型別網膜神経線維厚減少量の検討. 第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 11
6. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、中野正和、八木知人、大見奈津江、不破正博、田代 啓、木下 茂. 原発開放隅角緑内障の疾患マーカー解析 第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 9
7. 中村 誠、狩野 廉、森 和彦、大鳥安正. 初心者のための緑内障診断基礎トレーニング 関西緑内障道場編. 第 63 回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 10
8. 森 和彦. 落屑緑内障治療における問題点. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13
9. 森 和彦. 角膜移植後の続発緑内障. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 15
10. 上野盛夫、池田陽子、今井浩二郎、森 和彦、木下 茂. 京滋地区における過去 3 年間の緑内障薬物処方パターンの変化の検討. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13
11. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、八木知人、大見奈津江、徳田雄市、不破正博、田代 啓、木下 茂. 原発開放隅角緑内障の疾患マーカーSNP s

- 解析. 第 20 回日本緑内障学会、
沖縄、2009. 11. 13-15
12. 今井浩二郎、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、木村健一、木下茂. 血液生化学データによる落屑緑内障と全身疾患との関連性の検討. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
13. 高橋佳奈子、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、近藤衣里、吉村彰紘、木下 茂. 網膜神経線維層厚解析装置による原発開放隅角緑内障の長期経過観察. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
14. 吉村彰紘、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、近藤衣里、高橋佳奈子、木下 茂. 原発開放隅角緑内障の視神経乳頭形状解析装置による長期経過観察例の検討. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
15. 田中 寛、森 和彦、古泉英貴、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、木下 茂. スペクトラルドメイン OCT 深部強調画像法による眼圧変動に伴う脈絡膜厚変化の検討. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
16. 岩間亜矢子、森 和彦、成瀬繁太、池田陽子、木下 茂. Icare 手持ち眼圧計による眼圧自己測定の可能性の検討. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
17. 吉川晴菜、池田陽子、外園千恵、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、木下 茂. 小児先天角膜混濁症例の眼圧、臨床所見と UBM 所見の関係. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
18. 近藤衣里、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、木下 茂. 緑内障患者に対するプロスタグランジン製剤単独療法とチモロール/ドルゾラミド併用療法の比較検討. 第 20 回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
19. 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. 角膜移植後に合併した緑内障に対する術式別長期手術成績の検討. 第 32 回日本眼科手術学会総会、兵庫、

2009. 1. 23-25

20. 池田陽子、森 和彦、成瀬繁太、松田 彰、今井浩二郎、木村健一、丸山悠子、木下 茂. 前房メンテナー使用一時的眼内レンズ縫着併用繊維柱帯切除術症例の臨床背景と眼圧経過. 第32回日本眼科手術学会総会、兵庫、2009. 1. 23-25

21. 丸山悠子、森 和彦、池田陽子、成瀬繁太、松田 彰、木村健一、今井浩二郎、木下 茂. 隅角癒着解離術における手術用ダブルミラー隅角鏡の有用性の検討. 第32回日本眼科手術学会総会、兵庫、2009. 1. 23-25

22. 徳田雄市、池田陽子、八木知人、田中雅深、不破正博、大見奈津

江、中野正和、谷口孝純、吉井健悟、森 和彦、景山正明、長崎生光、木下 茂、田代 啓. ゲノムワイド関連解析による緑内障疾患関連候補遺伝子の探索. 第82回日本生化学会大会、神戸、2009. 10. 24

23. 田中雅深、池田陽子、八木知人、徳田雄市、不破正博、大見奈津江、中野正和、谷口孝純、森 和彦、吉井健悟、景山正明、木下茂、田代 啓. 疾患関連マーカーSNPs同定のためのケースコントロール解析に供するイルミナカスタムチップによるSNPジェノタイピング最適化. 第82回日本生化学会大会、神戸、2009. 10. 24

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

分担研究者 田代 啓

京都府立医科大学医学研究科 ゲノム医科学 教授

研究要旨

SNPのジェノタイピングデータと血中サイトカインの変形プロテオミクスデータを統合した診断アルゴリズムを構築して、緑内障の診断を支援、強化することを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の同定実験と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857例のゲノムDNAについてカスタムチップハイブリダゼーション実験を完了し、さらに718例の全ゲノム解析と857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、緑内障群827例対コントロール群748例についてカイ2乗検定を実施した。その結果、信頼性の高い6個のマーカーSNPsを同定することができた(PNAS. 2009;106(31):12838-12842)。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緑内障群とコントロール群に有意差を認め、これらを緑内障血中マーカータンパク質と定義した。

A 研究目的

SNPs判定チップによるジェノタイプピ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取得し、それらのデータに基づいてケースコントロール解析を行い、緑内障マーカーSNPsおよび緑内障マーカーサイトカインを同定することを目的とする。

B 研究方法

(1) ジェノタイプピングデータ

緑内障症例とコントロールを合わせた総計718例を用いた全ゲノム解析結果に基づいて設計し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実施した。分担研究者の森らが21年4月以降に新たに検査と採血を行って収集した300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抽出を継続した。全ゲノム解析と別集団のカスタムチップ解析結果をMantel-Haenszel法にて統合してメタレベル解析を行う。

(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法にて緑内障血中マーカータンパク質を同定する。

C 研究成果

(1) ジェノタイプピングデータ

21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300例以上の緑内障症例とコントロールについて細胞株化とゲノムDNA抽出を行った。これらの全ゲノム解析とは別集団の857例のゲノムDNAを用いてイルミナ社製のカスタムチップハイブリダイゼーション実験を行い、ジェノタイプピングデータを取得した。取得した857例の別集団カスタムチップ解析結果と718例の全ゲノム解析結果をMantel-Haenszel法により統合して、総計緑内障群827例対コントロール群748例についてカイ2乗検定を実施した。その結果、信頼性の高い6個のマーカーSNPsを同定することができた。

(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た結果、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緑内障群とコントロール群に有意差を認めた。以上の結果から、これら4種類のサイトカインを緑内障血中マーカータンパク質として定義した。

D 考察

SNPsのジェノタイプ（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、同定したマーカーSNPsの信頼性の向上と血中濃度測定結果の再現性確認を進めていく必要がある。一方、今回得られた6個の緑内障マーカーSNPsと4個の緑内障血中マーカータンパク質を用いて、それぞれの診断力をロジスティック回帰分析などによって判定する予備的検討を行い、統合アルゴリズムの開発も進めていく。

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取得した。それらの基礎データについて、ケースコントロール解析を実施し、6個の緑内障マーカーSNPsおよび4個の緑内障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

当該なし

G 研究発表

1 論文発表

1. Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, Yagi T, Fuwa M, Omi N, Tokuda Y, Tanaka M, Yoshii K, Kageyama M, Naruse S, Matsuda A, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2009;106(31): 12838-12842.
2. Nakano M, Ikeda Y, Yagi T, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Reply to Rao et al.: Appropr

iate study design for genome-wide association study replication to identify variants modestly associated with complex traits. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2009;106(44):125-126.

2 学会発表

1. 徳田雄市、池田陽子、八木知人、田中雅深、不破正博、大見奈津江、中野正和、谷口孝純、吉井健悟、森和彦、景山正明、長崎生光、木下茂、田代啓. ゲノムワイド関連解析による緑内障疾患関連候補遺伝子の探索. 第82回日本生化学会大会、神戸、2009. 10. 24
2. 田中雅深、池田陽子、八木知人、徳田雄市、不破正博、大見奈津江、中野正和、谷口孝純、森和彦、吉井健悟、景山正明、木下茂、田代啓. 疾患関連マーカーSNPs同定のためのケースコントロール解析に供するイルミナカスタムチップによるSNPジェノタイピング最適化. 第82回日本生化学会大会、神戸、2009. 10. 24
3. 池田陽子、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、八木知人、大見奈津江、徳田雄市、不破正博、田代啓、木下茂. 原発開放隅角緑内障の疾患マーカーSNPs解析. 第20回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
4. 池田陽子、森和彦、上野盛夫、成瀬繁太、松田彰、今井浩二郎、中野正和、八木知人、大見奈津江、不破正博、田代啓、木下茂. 原発開放隅角緑内障の疾患マーカー解析. 第63回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 9
5. 池田陽子、森和彦、上野盛夫、今井浩二郎、八木知人、大見奈津江、徳田雄市、不破正博、田代啓、木下茂. 原発開放隅角緑内障の疾患マーカーSNPs解析. 第20回日本緑内障学会、沖縄、2009. 11. 13-15
6. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、横井則彦、中野正和、谷口孝純、八木知人、徳田雄市、不破正博、田代啓、木下茂. Stevens-Johnson症候群とEP 3 遺伝子多型の相関ならびにEP 3 機能の解析. 第63回日本臨床眼科学会、福岡、2009. 10. 9. -12

7. 外園千恵、上田真由美、関山英一、
八木知人、不破正博、田代啓、木
下茂. 急性期Stevens-Johnson症
候群の涙液および血清中サイトカ
インの網羅的定量. 第63回日本臨
床眼科学会、福岡、2009.10.9.-1
2

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 チップで取得したジェノタイピングデータと血中サイトカイン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。本研究では、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関係を総合的に考慮する診断アルゴリズムの構築に向けての基礎検討を行なった。

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を目的とする。

ン (SVM : Support Vector Machine)

を用いた分析を行った。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)、パラメータとして、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

B 研究方法

本研究では、サポートベクターマシ

を行い、サイトカイン濃度については、 $C=1$ 、 $\gamma=1/\text{入力ユニット数}$ を用いた。また、本法のデータと比較するために、線形判別分析も同時に実施した。

(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、ケースとコントロールの2値のパターン分類を行った。ジェノタイピングデータは、Mantel-Haenszel テストのP値を基に選択した172個のSNPsを用いた。ただし、欠損データは、アレル頻度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基に、ケースとコントロールの2値のパターン分類を行った。検体は、ケース73例とコントロール52例を用いた。サイトカインは、IL-8、MIG、MIP-1 α 、Eotaxinの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560例(ケース280例、コントロール280例)を選んで学習させ、2009

年7月に報告したイルミナ社製カスタムチップデータに更に検体数を追加した総計1040例(ケース521例、コントロール519例)を用いて分析した。その際、ケースとコントロールの検体数が同程度になるように配慮した。その結果、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%という結果が得られた。

(2) サイトカインデータ

分析は、ランダムにケース26例、コントロール26例を選んで学習させ、残りのデータ(ケース47例、コントロール26例)の分析を実施した。その結果、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62.19%、線形判別分析では63.84%という結果が得られた。

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

の構築を引き続き目指す。

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

なし

G 研究発表

1 論文発表

1. Nagasaki I, Kawakami T, Hara Y, Ushitaki, F: The Borsuk-Ulam theorem in a real closed field, Far East J. Math. Sci. (FJMS). 2009;33:113-124.
2. Nagasaki I: A note on the existence problem of isovariant

maps between representation spaces, Studia Humana et Naturalia. 2009 ; 43: 33-42.

2 学会発表

1. 長崎生光, Isovariant maps from free G -manifolds to representation spheres, RIMS 研究集会「変換群論の新たな展開」, 2009. 京都
2. Nagasaki I, Isovariant maps from free G -manifolds to representation spheres, Bratislava Topology Symposium, 2009. Bratislava, Slovakia
3. 牛瀧文宏, 長崎生光, On isovariant Hopf type theorems, 第36回変換群論シンポジウム, 2009. 大阪

[Ⅲ]

研究成果の刊行に関する一覧表

研究代表者 木下 茂

1. Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, Yagi T, Fuwa M, Omi N, Tokuda Y, Tanaka M, Yoshii K, Kageyama M, Naruse S, Matsuda A, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;4;106(31):12838-12842.
2. Nakano M, Ikeda Y, Yagi T, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Reply to Rao et al.: Appropriate study design for genome-wide association study replication to identify variants modestly associated with complex traits. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2009;106(44):125-126.
3. Ueta M, Matsushita M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K. Identification of a novel HLA-B allele, HLA-B*5904. Tissue Antigens. 2009;73:612-614.
4. Takayama T, Kondo T, Kobayashi M, Ohta K, Ishibashi Y, Kanemaru T, Shimazu H, Ishikawa F, Nakamura T, Kinoshita S, Nakamura K. Characteristic morphology and distribution of bone marrow derived cells in the cornea. The Anatomical Record. 2009;292:756-763.
5. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Kinoshita S. Prostaglandin E receptor subtype EP3 in conjunctival epithelium regulates late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:466-471.
6. Ueta M, Uematsu S, Akira S, Kinoshita S. Toll-like receptor 3 enhances late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1189-1189.
7. Ueta M, Sotozono C, Takahashi J, Kojima K, Kinoshita S. Examination of staphylococcus aureus on the ocular surface of patients with catarrhal ulcers. Cornea. 2009;28(7):780-782.