

ために次の条件を満足させるものは何かと考  
えた。1. 眼科外来数の減少が先・重症化も  
しくは進行抑制の効果が先に出現。2. GDP  
との相関から経済活動にリンクした事象。3.  
発症抑制効果（口腔）と重症化抑制効果（炎  
症抑制）を併せ持つ事象。4. 日本特有の内  
容であること。5. 減少時期との矛盾がない  
こと。この条件にあてはまるものとして 飲  
料自動販売機の普及と砂糖含有飲料から茶系  
飲料へのシフトを考えた。なぜなら、1. 海  
外の自販機はチケットなどが主流で飲料自販  
機は日本独自の文化を形成している、2. 砂  
糖は口腔ストレプトコッカスに利用され、作  
られたグルカンはその定着を促進する一初発  
BD増加を説明、3. 熱い飲料から冷たい飲  
料のシフトはHSP発現を抑制—進行抑制、4.  
茶系飲料は抗菌と抗炎症作用を有する。この  
普及は進行抑制に関与、5. 自販機市場は  
GDPと相関（表2）。実際、回帰分析を行っ  
てみると全国BD（発症年患者数）と自販機台数  
は強く相関した（表3、 $P < 0.01$ ）。

#### D. 考察

経済活動の指標であるGDPとの相関を調べ  
るに至った発想は日本に特化したものとして  
飲料自動販売機が日本全国至るところに存在  
するが海外ではほとんど見かけないことに関  
連性があるかもしれないと考えたからである。  
実際、飲料自販機の台数はGDPと相関した。  
しかし、北大眼科新規患者数の変化はGDPや  
道内総生産とは逆相関している。一見矛盾す  
ることを説明するのに自販機との関連性は興  
味深い現象であった。GDPあるいはベーチェッ  
ト病発病人数（発症時）と自動販売機の設置  
台数は有意に相関し、特に飲料販売機との相  
関が強かった。さらに、1970年以降を考  
えると飲料として砂糖入り飲料から茶系飲料への  
シフトがある。ベーチェット病の増加と減少

を説明し、口腔ストレプトコッカスとの関連  
性を示す根拠を提供するかもしれない。なお、  
砂糖は口腔フローラに強い影響を与える一方、  
茶系飲料は抗菌と抗炎症作用を持つ。概念図  
を図2に示した。他疾患を含めての解析をさ  
らに進めたい。

トルコや韓国では日本とは異なり、患者数  
の増加や重症化などが問題となっている。  
GDPの国際比較を行うとその推移は日本で鈍  
化しており、トルコ、韓国、中国では順調な  
伸びを示している（図3）。経済発展に伴う行  
動や食生活の変化がベーチェット病の発症増  
加や重症化をもたらすとすれば、日本を除く  
ハイリスクの国々では現状が継続する可能性  
がある。

日本に特化したベーチェット病患者の減少  
と軽症化を探るというテーマはどこから手  
をつけてよいかわからぬまま、暗中模索の中  
で過去のデータベースや資料を解析すること  
からはじめた。気象データからは説明できる結  
果を見出せなかった。唯一、歯科疾患実態調  
査でのブラッシングとの関連性を示せたのみ  
であった。このことは日本人の生活に関連し  
た大きな変化を探すきっかけとなっている。  
本研究であらたに飲料自販機の普及と茶系飲  
料へのシフトが日本に特化したベーチェッ  
ト病患者の減少と軽症化に関与することを示  
した。

#### E. 結論

ベーチェット病と経済活動およびそれに伴  
う自販機の普及は口腔フローラに影響を与え、  
発症抑制や軽症化に影響を与えたことが示唆  
された。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表

13. Isogai E, Isogai H, Takahashi K, Okumura K, Savage PB. Ceragenin CSA-13 exhibits antimicrobial activity against cariogenic and periodontopathic bacteria. *Oral Microbiol Immunol*, 24, 170-172, 2009
14. Isogai E, Isogai H, Takahashi K, Kobayashi-Sakamoto M, Okumura K Antimicrobial activity of three tick defensins and four mammalian cathelicidin-derived synthetic peptides against Lyme disease spirochetes and bacteria isolated from the midgut. *Exp Appl Acarol*, 49(3), 221-228, 2009
15. Susuki K, Koga M, Hirata K, Isogai E, Yuki N. A Guillain-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol*, 256, 1899-1905, 2009
16. Kawahara M, Tajima T, Torii H, Yabutani M, Ishii J, Harasawa M, Isogai E, Rikihisa Y. *Ehrlichia chaffeensis* infection of sika deer, Japan. *Emerging Infect Dis*, 15, 1991-1993, 2009

2. 国際学会発表

1. Isogai E, Isogai H, Okumura K, Savage PB. Inhibitory effect of cationic-steroid-antibiotics on biofilm formation by *Streptococcus mutans*. 9<sup>th</sup> World Congress on Preventative Dentistry, Phuket, Thailand, 2009.
2. Isogai H, Isogai E, Mulu A, Kasso A, Diro E, Tekleselassie H, Nishikawa T. *Candida* species isolated from HIV-infected persons in Ethiopia.

9<sup>th</sup> World Congress on Preventative Dentistry, Phuket, Thailand, September, 2009.

3. Kobayashi-Sakamoto M, Isogai E, Hirose K, Peid P, Chiba I, Holen I. Osteoprotegerin-mediated cytoskeletal reorganization in microvascular endothelium, 87<sup>th</sup> IADR, Miami, Florida, April 1-4, 2009

H. 知的財産権の出願、登録状況  
なし

表1. 1955-2004年および1970-2004年の各種疾患人数（発症年度）と実質GDPの相関

疾患名	1955-2004年におけるGDPとの相関			1970-2004年におけるGDPとの相関 (人口補正)		
	重相関 r	補正 r <sup>2</sup>	P 値	重相関 r	補正 r <sup>2</sup>	P 値
ベーチェット病	0.9503	0.8909	2.51-E05	0.9170	0.8409	0.0036
多発性硬化症	0.9346	0.8576	7.41-E05	0.9129	0.8335	0.0041
重症筋無力症	0.9424	0.8724	4.48-E05	0.9058	0.8206	0.0050
全身性エリテマトーデス	0.9783	0.9517	9.46-E07	0.9599	0.9214	0.0006
再生不良性貧血	0.8866	0.7592	0.0006	0.8504	0.7231	0.0153
サルコイドーシス	0.9123	0.8114	0.0002	0.8978	0.8062	0.0061
筋萎縮性側索硬化症	0.7469	0.5027	0.0131	0.7275	0.5293	NS
強皮症	0.9617	0.9156	8.95-E05	0.9337	0.8717	0.0021
皮膚筋炎および多発性筋炎	0.9313	0.8507	8.97-E05	0.9150	0.8372	0.0039
特発性血小板減少性紫斑病	0.9011	0.7884	0.0004	0.8860	0.7850	0.0079
結節性動脈周囲炎	0.8540	0.6956	0.0017	0.8321	0.6923	0.0200
潰瘍性大腸炎	0.9154	0.8177	0.0002	0.8991	0.8084	0.0059
ビュルガー病	0.8384	0.6658	0.0024	0.6335	0.2816	NS
天疱瘡	0.9133	0.8133	0.0002	0.9006	0.7734	0.0057
脊髄小脳変性症	0.9194	0.8259	0.0002	0.8751	0.7190	0.0099
クローン病	0.9495	0.8893	2.67-E05	0.9377	0.8552	0.0018
難治性肝炎のうち劇症肝炎	0.5376	0.2001	NS	0.5231	0.1284	NS
悪性関節リウマチ	0.9364	0.8615	6.62-E05	0.8625	0.6926	0.0125
進行性核上性麻痺	0.7602	0.5251	0.0107	0.7493	0.4737	NS
大脳皮質基底核変性症	0.7121	0.5071	0.0209	0.6993	0.3868	NS
パーキンソン病	0.8625	0.7118	0.0013	0.8292	0.6252	0.0211
アミロイドーシス	0.7732	0.5475	0.0087	0.7565	0.4868	0.0490
後縦靭帯骨化症	0.9165	0.8400	0.0002	0.9037	0.7801	0.0005
ハンチントン病	0.8392	0.6672	0.0024	0.7722	0.5155	0.0419
モヤモヤ病	0.9240	0.8356	0.0001	0.9001	0.7721	0.0057
ウェゲナー肉芽腫症	0.9007	0.7877	0.0004	0.8829	0.7356	0.0085
突発性拡張型心筋症	0.8630	0.7128	0.0013	0.8546	0.6763	0.0143
多系統萎縮症	0.8339	0.6574	0.0027	0.8164	0.6000	0.0251
表皮水疱症	0.6027	0.2836	NS	0.5390	0.1486	NS
膿疱性乾癬	0.9832	0.9626	3.38-E07	0.9669	0.9218	0.0004
広範脊柱管狭窄症	0.9109	0.8084	0.0002	0.8965	0.7644	0.0062
原発性胆汁性肝硬変	0.9127	0.8121	0.0002	0.9061	0.7852	0.0049

重症急性膵炎	0.4531	0.1059	NS	0.4390	0.0313	NS
特発性大腿骨頭壊死症	0.8172	0.6263	0.0039	0.8073	0.5821	0.0281
混合性結合組織病	0.8979	0.7819	0.0004	0.8804	0.7300	0.0089
原発性免疫不全症候群	0.8912	0.7685	0.0005	0.7538	0.4818	NS
特発性間質性肺炎	0.7518	0.5109	0.0121	0.7403	0.4577	NS
網膜色素変性症	0.6149	0.2538	NS	0.6149	0.2538	NS
プリオン病	0.5048	0.1617	NS	0.5048	0.1617	NS
原発性肺高血圧症	0.7890	0.5753	0.0067	0.7777	0.5259	0.0395
神経線維腫症 I	0.5943	0.2724	NS	0.2624	-0.1174	NS
神経線維腫症 II	0.9571	0.9055	1.41-E05	0.9107	0.7952	0.0043
亜急性硬化性全脳炎	0.8626	0.7120	0.0013	0.8196	0.6061	0.0240
バッド・キアリ症候群	0.8105	0.6141	0.0045	0.7845	0.5385	0.0367
特発性慢性肺血栓栓塞症	0.7365	0.4853	0.0151	0.7198	0.4218	NS
ライソゾーム病	0.6103	0.2940	NS	0.1245	-0.1814	NS
副腎白質ジストロフィー	0.9032	0.7927	0.0003	0.8900	0.7506	0.0072

a. E05: X 10<sup>-5</sup>, E07: X 10<sup>-7</sup>

表 2. 自販機台数と名目 GDP との相関

	重相関r	補正r <sup>2</sup>	P値
清涼飲料水	0.9168	0.8087	0.0037
飲料	0.9031	0.7786	0.0053
総数	0.8737	0.7161	0.0102

表 3. 全国BD(発症年患者数) と自販機台数との相関

	重相関r	補正r <sup>2</sup>	P値
清涼飲料水	0.9166	0.8081	0.0037
飲料	0.8740	0.7166	0.0101
総数	0.9150	0.8048	0.0039

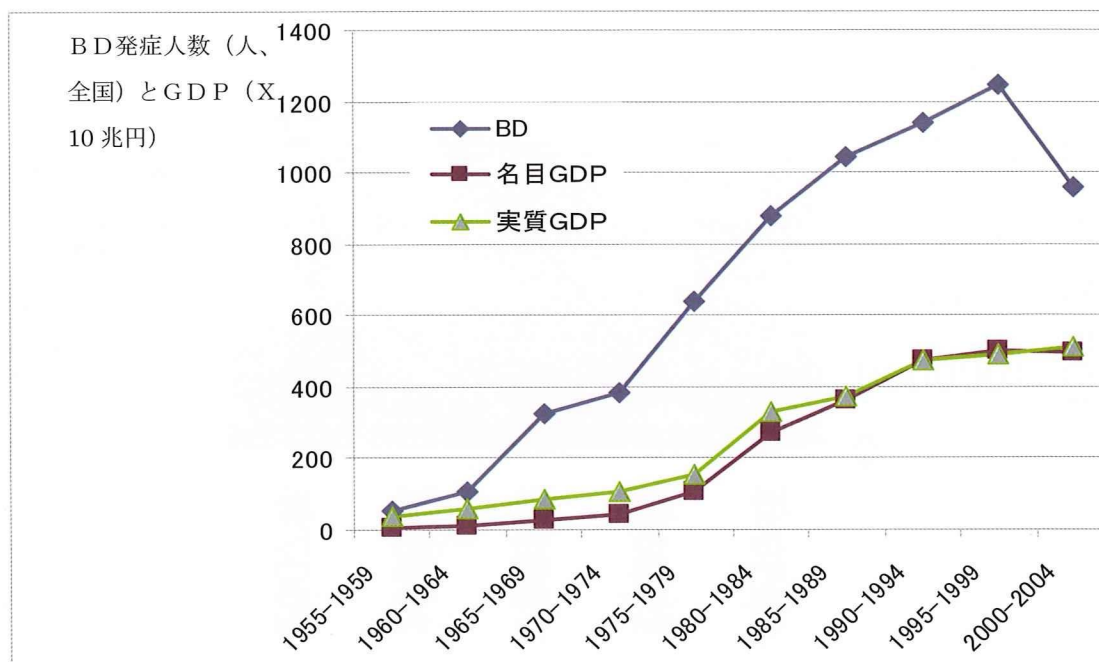


図1. BD発症人数（人、全国）とGDP（X10兆円）  
 1955-1970：広い範囲での病気の認識期、1970-1990：増加期、1990-現在：減少・軽症化

## 自販機の普及および茶系飲料のブーム

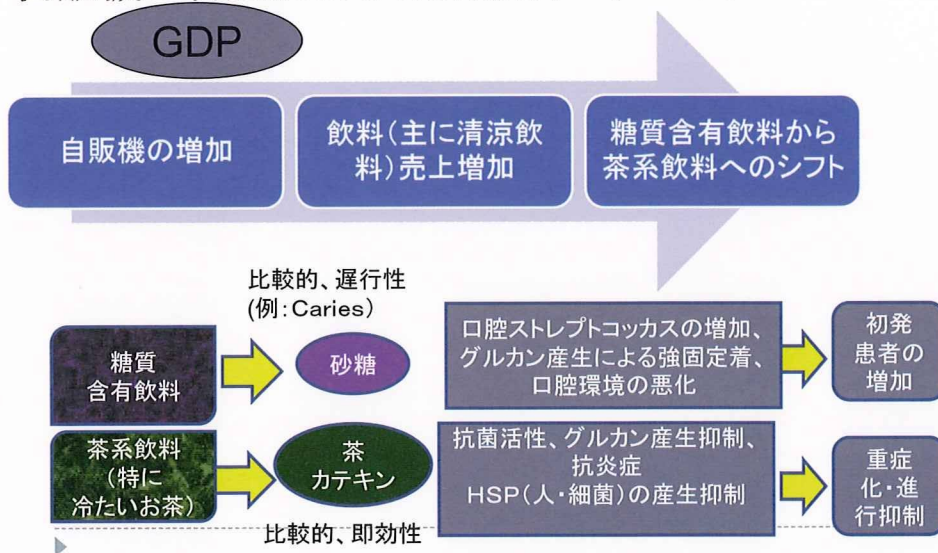


図2. 自販機の普及および茶系飲料のブームと  
 ベーチェット病との関連

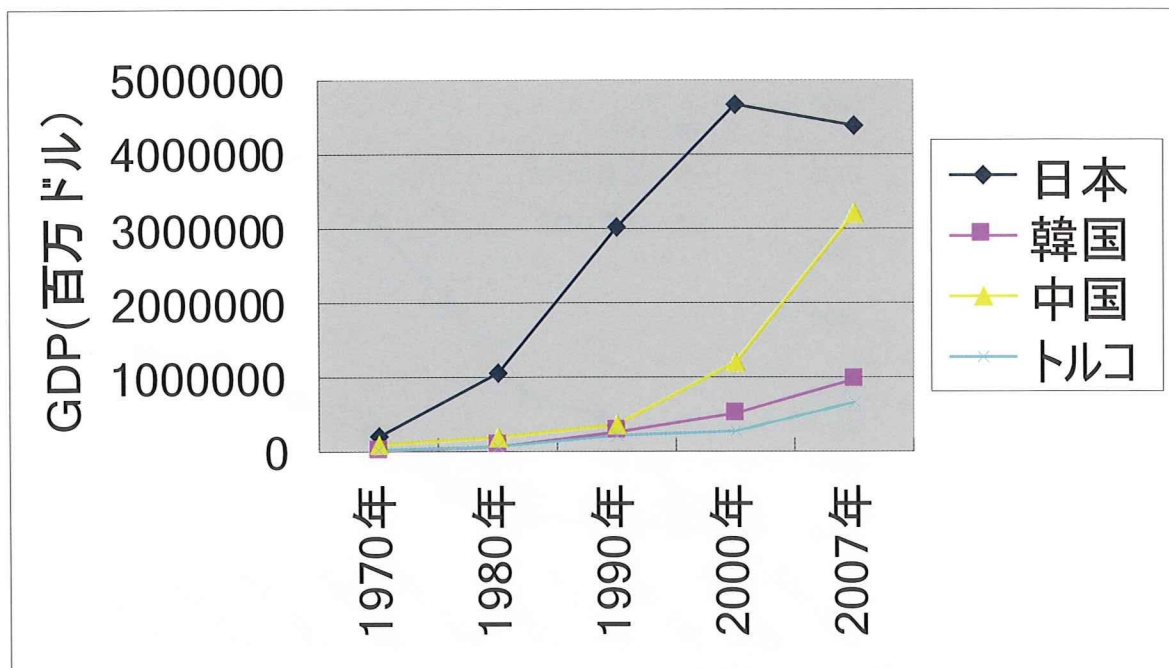


図3. 各国GDPの比較

SNA (System of National Account) に従い、各種の既存統計を加工することにより推計されるので、同一レベルでの国際比較が可能

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

全ゲノム網羅的SNP解析によるベーチェット病の感受性遺伝子の同定

分担研究者 水木信久 横浜市立大学医学部眼科学教室  
研究協力者 目黒 明<sup>1)</sup> 太田正穂<sup>2)</sup> 塩田朋子<sup>1)</sup> 河越龍方<sup>1)</sup>  
南場研一<sup>3)</sup> 大野重昭<sup>4)</sup> 岳野光洋<sup>5)</sup> 石ヶ坪良明<sup>5)</sup>  
杉田直<sup>6)</sup> 望月學<sup>6)</sup> 猪子英俊<sup>7)</sup>

- 1) 横浜市立大学医学部眼科学 2) 信州大学医学部法医学  
3) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学 4) 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学  
5) 横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学 6) 東京医科歯科大学医学部眼科学  
7) 東海大学医学部分子生命科学

研究要旨

ベーチェット病は人種を超えてHLA-B51抗原と顕著に相関することが知られているが、本病発症にはHLA-B51対立遺伝子以外の他の遺伝子も関与している可能性が示唆される。そこで我々は全染色体を網羅する約50万個のSNP (Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K Array Set) を用いて、ゲノムワイドな相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を行うことにより、HLA-B51対立遺伝子以外の本病感受性遺伝子の同定を試みた。日本人ベーチェット病患者574例および健常者671例を対象としたGWASを完了し、HLA領域以外に本病と有意に相関する複数の遺伝子領域を見出した。最も顕著な有意性を示した2領域に位置する遺伝子は免疫応答に直接関与する遺伝子であり、ベーチェット病の有力な疾患感受性遺伝子であることが示唆された。

A. 研究目的

ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す原因不明の難治性疾患である。本病は内的遺伝因子の関与のもとに何らかの外的環境因子が作用して発症する多因子疾患と考えられている。内的遺伝因子としてHLA-B51抗原との顕著な相関が知られているが、本病発症にはHLA-B51対立遺伝子以外の他の遺伝子も関与している可能性が示唆される。そこで我々は全染色体を網羅する約50万個のSNPを用いてゲノムワイドな相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を

行うことにより、HLA-B51対立遺伝子以外の他の本病感受性遺伝子の同定を試みた。

B. 研究方法

日本人ベーチェット病患者574例および健常者671例を対象にAffymetrix社のGeneChip Human Mapping 500k Array Setを用いて相関解析を行う。解析方法はAffymetrix社のプロトコルを準拠して行う。本研究では偽陽性のSNPを除外するため、クオリティーコントロール (SNP callが95%以上、マイナーアレル頻度が5%以上、健常者におけるハーディー

ワインバーグ平衡がP値0.001以上)を満たすSNPのみを統計解析の対象とする。また、本GWASは患者および健常者を各々2集団(1st stage、2nd stage)に分けて相関解析を行い、両方のstageで有意性を示すSNPのみを陽性とする。

(倫理面への配慮)

全ての血液提供者に対して研究の目的、研究の期間と方法、予測される効果及び危険性、協力しない場合であっても不利益を受けないこと、研究への参加に同意した場合であっても、随時これを撤回できること等を十分説明し、インフォームドコンセントを得た上で研究に参加して戴いた。得られた個人情報は連結匿名化の上、本研究に関わらない個人情報管理者により厳重に管理されている。

### C. 研究結果

本研究では2段階のGWASを行った(図1)。1st stageでは患者312例、健常者329例を対象に、2nd stageでは患者262例、健常者342例を対象に500,568個のSNPのジェノタイプピングを行った。各々のstageでクオリティコントロールを満たした322,091個、317,429個のSNPについて統計解析を行った結果、両stageにおいてHLA領域で最も顕著な相関が認められた(図2)。HLA領域以外では、1st stageで2,862個、2nd stageで2,721個のSNPにおいてP値0.01未満の有意性が認められ、これらのうち、58個のSNPが1stと2ndの両stageでP値0.01未満を示した。58個のSNPから偽陽性のSNPをさらに除外するため、各々のSNPの連鎖不平衡領域でクラスターを形成した相関が見られるかを検討し、19領域に位置する28個のSNPを最終的な陽性SNPとして検出した(図1、表1)。最も強い相関を示した第1番染色体の2領域(SNP1\_1-3およびSNP1\_4領域)を対象に、追加のSNPを設定してfine mappingを

行った結果、各々の遺伝子領域で最も顕著に相関するSNPを同定した(図3)。

### D. E. 考察と結論

全染色体を網羅する約50万個のSNPを用いたGWASにより、HLA領域以外に位置するベーチェット病感受性遺伝子領域を同定した。最も顕著な有意性を示した2領域(SNP1\_1-3およびSNP1\_4領域)に位置する遺伝子は免疫応答に直接関与する遺伝子であり、ベーチェット病の有力な疾患感受性遺伝子であることが示唆された。今後、別集団の患者および健常者を対象にGWASで得られた有意な相関の再現性を検討するとともに、同定した遺伝子領域内の全ての塩基配列のダイレクトシーケンシングを行い、本病の発症に最も顕著に相関・作用するSNPの特定を行う。

### O. 健康危険情報

特記事項なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

19. The NTG Genetic Study Group of Japanese Glaucoma Society. Genome-wide association study of normal tension glaucoma: common variants in SRBD1 and ELOVL5 contribute to disease susceptibility. *Ophthalmology* 2009, in press.
20. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N: Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2009 Aug 13. [Epub ahead of print]



21. Albuquerque RJ, Hayashi T, Cho WG, Kleinman ME, Dridi S, Takeda A, Baffi JZ, Yamada K, Kaneko H, Green MG, Chappell J, Wilting J, Weich HA, Yamagami S, Amano S, Mizuki N, Alexander JS, Peterson ML, Brekken RA, Hirashima M, Capoor S, Usui T, Ambati BK, Ambati J: Alternatively spliced vascular endothelial growth factor receptor-2 is an essential endogenous inhibitor of lymphatic vessel growth. *Nat Med* 2009; 15(9): 1023-1030.
22. Tomiyama R, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Nishide T, Uemoto R, Iijima Y, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of the association between TLR2 gene polymorphisms and Behcet's disease in Japanese patients. *Human Immunol* 2009; 70(1): 41-44.
23. Nishizaki R, Ota M, Inoko H, Meguro A, Shiota T, Okada E, Mok J, Oka A, Ohno S, Mizuki N: New susceptibility locus for high myopia is linked to the uromodulin-like 1 (UMODL1) gene region on chromosome 21q22.3. *Eye* 2009; 23(1): 222-229.
24. Horie Y, Meguro A, Ota M, Kitaichi N, Katsuyama Y, Takemoto Y, Namba K, Yoshida K, Song YW, Park KS, Lee EB, Inoko H, Mizuki N, Ohno S: Association of TLR4 polymorphisms with Behcet's disease in a Korean population. *Rheumatology* 2009; 48(6): 638-642.
25. Kamio Y, Meguro A, Ota M, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of the association between the GLC3A locus and normal tension glaucoma in Japanese patients by microsatellite analysis. *Clinical Ophthalmol* 2009; 3: 183-188.
26. Nakamura K, Ota M, Meguro A, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Association of microsatellite polymorphisms of the GPDS1 locus with normal tension glaucoma in the Japanese population. *Clinical Ophthalmol* 2009; 3: 307-312.
27. Asukata Y, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Inoko H, Ohno S, Mizuki N: Lack of association between toll-like receptor 4 gene polymorphisms and sarcoidosis-related uveitis in Japan. *Mol Vis* 2009; 15: 2673-2682.
28. Nakamura J, Meguro A, Ota M, Nomura E, Nishide T, Kashiwagi K,

Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Association of toll-like receptor 2 gene polymorphisms with normal tension glaucoma. Mol Vis 2009; 15: 2905-2910.

H. 知的財産権の出願、登録状況  
特記事項なし。

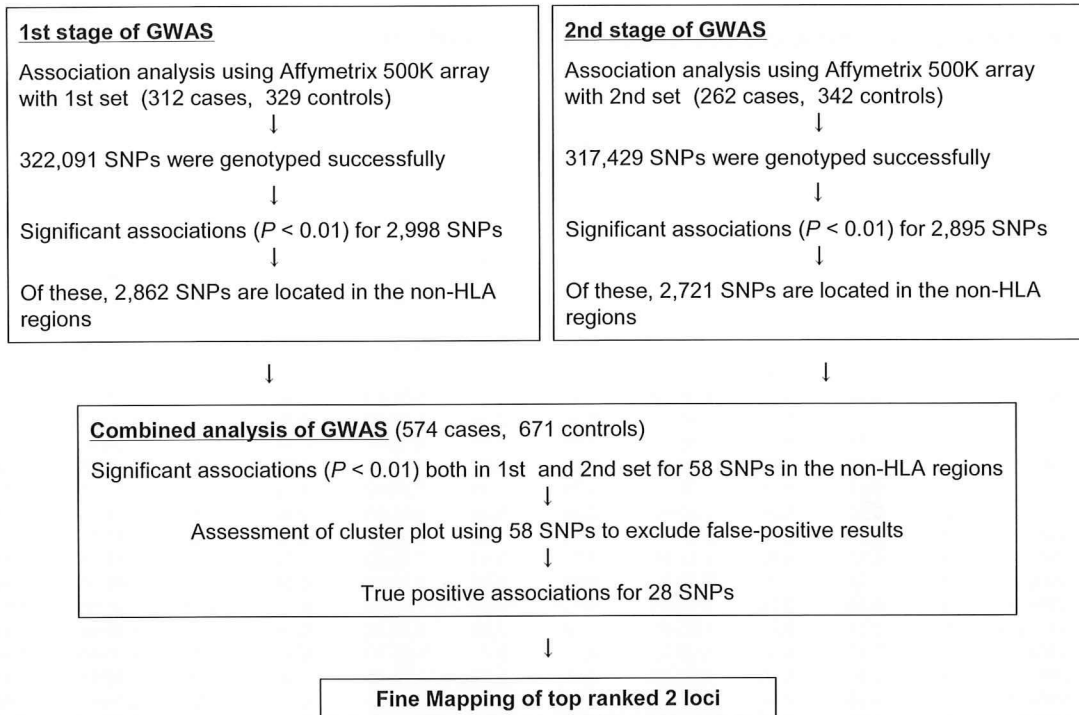


図1. 本GWASの流れ

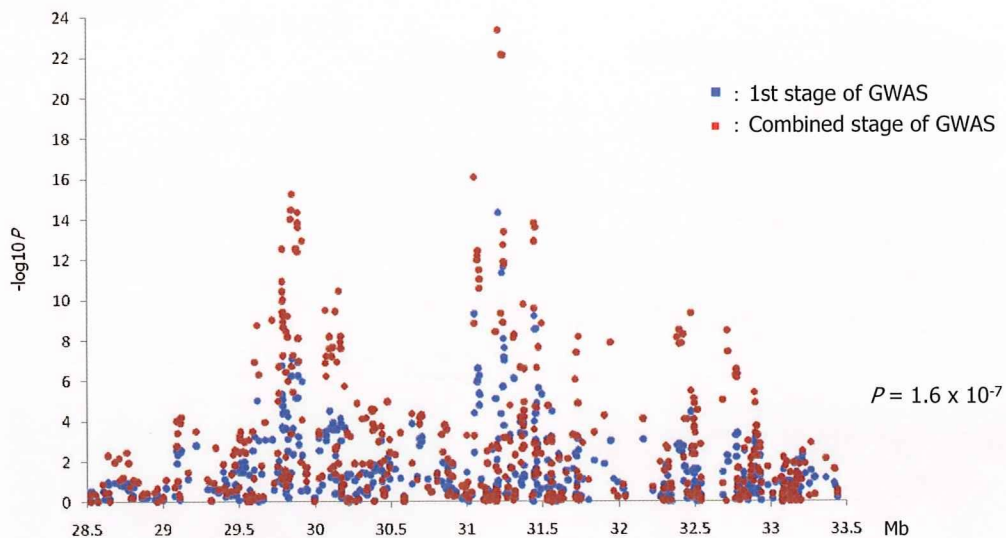


図2. 本GWASにおけるHLA領域との相関

表1. 1st stageおよび2nd stageの両GWASでP<0.01を示す28個のSNP

SNP ID	Chr.	1st stage			2nd stage			Combined stage			OR for minor allele
		MAF		P	MAF		P	MAF		P	
		Cases N=312	Cont. N=329		Cases N=262	Cont. N=342		Cases N=574	Cont. N=671		
SNP1_1	1	0.55	0.45	1.9E-04	0.57	0.46	1.6E-04	0.56	0.45	1.4E-07	1.54
SNP1_2	1	0.55	0.44	2.2E-04	0.57	0.46	1.9E-04	0.56	0.45	1.9E-07	1.53
SNP1_3	1	0.55	0.44	2.4E-04	0.57	0.47	9.6E-04	0.56	0.45	3.2E-07	1.52
SNP1_4	1	0.22	0.32	1.0E-04	0.24	0.32	1.7E-03	0.23	0.32	5.8E-07	0.63
SNP2_1	2	0.33	0.23	2.9E-05	0.30	0.24	9.8E-03	0.32	0.23	1.2E-06	1.56
SNP6_1	6	0.30	0.40	1.5E-04	0.31	0.40	2.5E-03	0.31	0.40	1.3E-06	0.66
SNP10_1	10	0.16	0.23	2.9E-03	0.15	0.23	5.0E-04	0.15	0.23	5.7E-06	0.62
SNP6_2	6	0.16	0.23	2.1E-03	0.16	0.24	9.7E-04	0.16	0.23	6.6E-06	0.63
SNP12_1	12	0.51	0.41	6.2E-04	0.48	0.40	6.1E-03	0.50	0.41	1.0E-05	1.44
SNP12_2	12	0.51	0.41	8.0E-04	0.48	0.41	6.3E-03	0.50	0.41	1.3E-05	1.43
SNP11_1	11	0.27	0.19	6.9E-04	0.26	0.19	6.1E-03	0.26	0.19	1.3E-05	1.53
SNP4_1	4	0.48	0.39	9.4E-04	0.48	0.39	4.5E-03	0.48	0.39	1.3E-05	1.43
SNP11_2	11	0.29	0.37	3.8E-03	0.26	0.35	8.3E-04	0.28	0.36	1.4E-05	0.68
SNP1_5	1	0.27	0.19	2.0E-03	0.25	0.18	3.5E-03	0.26	0.18	1.5E-05	1.54
SNP11_3	11	0.26	0.19	1.4E-03	0.26	0.19	5.6E-03	0.26	0.19	2.2E-05	1.51
SNP5_1	5	0.44	0.35	9.8E-04	0.42	0.35	9.9E-03	0.43	0.35	2.8E-05	1.42
SNP4_2	4	0.52	0.43	1.6E-03	0.51	0.43	7.7E-03	0.51	0.43	3.4E-05	1.41
SNP6_3	6	0.16	0.23	2.8E-03	0.15	0.22	4.2E-03	0.16	0.22	3.8E-05	0.65
SNP4_3	4	0.10	0.16	7.1E-03	0.11	0.18	2.6E-03	0.11	0.17	4.0E-05	0.61
SNP12_3	12	0.14	0.21	2.9E-03	0.13	0.19	3.7E-03	0.14	0.20	4.1E-05	0.64
SNP2_2	2	0.13	0.20	3.0E-03	0.15	0.21	6.6E-03	0.14	0.20	4.4E-05	0.64
SNP4_4	4	0.10	0.15	9.3E-03	0.10	0.17	1.7E-03	0.10	0.16	4.5E-05	0.61
SNP2_3	2	0.18	0.12	4.8E-03	0.16	0.11	5.4E-03	0.17	0.12	5.5E-05	1.60
SNP12_4	12	0.16	0.23	2.6E-03	0.15	0.21	6.7E-03	0.16	0.22	6.5E-05	0.66
SNP12_5	12	0.40	0.32	4.5E-03	0.39	0.31	9.7E-03	0.39	0.32	1.1E-04	1.39
SNP6_4	6	0.45	0.53	5.5E-03	0.43	0.51	6.6E-03	0.44	0.52	1.4E-04	0.73
SNP5_2	5	0.12	0.18	6.5E-03	0.09	0.14	4.7E-03	0.11	0.16	1.6E-04	0.63
SNP6_5	6	0.50	0.43	7.4E-03	0.52	0.45	8.7E-03	0.51	0.44	2.1E-04	1.35

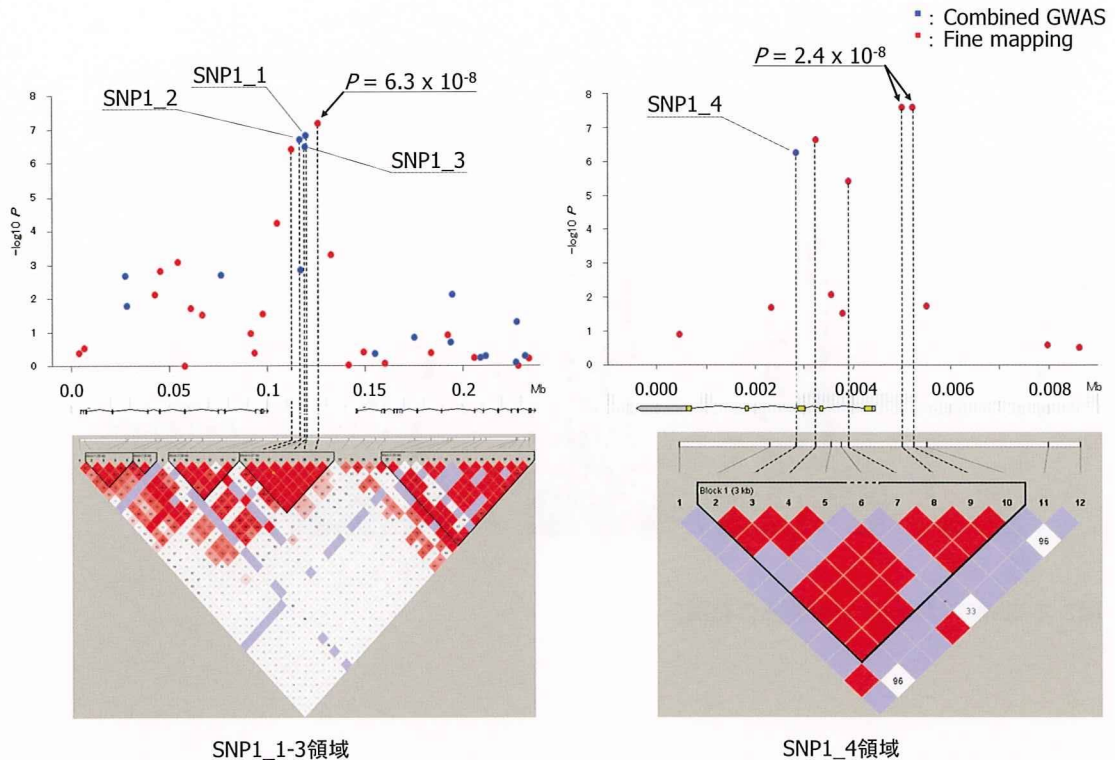


図3. SNP1\_1-3およびSNP1\_4領域における相関

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ベーチェット病感受性領域のSNP関連解析から病態解明

研究分担者	猪子 英俊	東海大学医学部分子生命科学教室
研究協力者	倉田 里穂	東海大学医学部分子生命科学教室
	中岡 博史	東海大学医学部分子生命科学教室
	細道 一善	東海大学医学部分子生命科学教室
	斉藤 卓磨	東海大学医学部分子生命科学教室
	田嶋 敦	東海大学医学部分子生命科学教室
	椎名 隆	東海大学医学部分子生命科学教室
	井ノ上 逸朗	東海大学医学部分子生命科学教室
	目黒 明	横浜市立大学医学部眼科学教室
	水木 信久	横浜市立大学医学部眼科学教室

研究要旨

成因に遺伝要因が関与することが知られているベーチェット病は、自己免疫疾患であることから主要組織適合性抗原（HLA）領域が候補として解析されてきた。日本人集団ではすでに遺伝子要因として *HLA-B51*, *-A26* が報告されている。しかしながら、*-B51*, *-A26* の両アレルとも陰性の患者が約30%もいることから、*-B51*, *-A26* が決定的な要因ではなく、他の発症感受性遺伝子存在の可能性が予想された。

HLA領域におけるマイクロサテライト解析により *HLA-A* から *-E* の間に有意な相関を示す領域が存在する。この領域を網羅するSNPについて関連解析を行い、ベーチェット病感受性SNPを14個見出した。さらに多重回帰分析により、*HLA-B51*, *-A26* と独立してベーチェット病の感受性を有する2 SNPsを見出した。

A. 研究目的

ベーチェット病は自己免疫疾患であることから主要組織適合性抗原（HLA）領域を候補として解析されてきた。*HLA-B51* はトルコ、モロッコ、アイルランド、韓国など様々な地域で相関することが報告されている世界共通因子である。日本人集団では *HLA-A26* と相関することも報告されている。

しかしながら、本研究で用いた日本人患者の *HLA-B51*, *HLA-A26* 陽性率は約48%、約35%（健常者においては16%、22%）であ

り、*HLA-B51*, *HLA-A26* の両アレルとも陰性の患者は約29%（健常者では約66%）であった。このことから、*HLA-B51*, *HLA-A26* が決定的な要因ではなく、他にも発症感受性遺伝子が存在する可能性が予想された。

HLA領域におけるマイクロサテライト解析により *HLA-A* から *HLA-E* の間に有意な相関を示す領域があることから、この候補領域のSNPを網羅的に解析することで、新規ベーチェット病感受性遺伝子の同定を試みた。

## B. 研究方法

### 1. 検体

本研究で患者群の検体は平成19年度に報告された「ゲノムワイドなマイクロサテライトによる相関解析を用いたベーチェット病の感受性遺伝子の探索に関する研究」に用いたベーチェット病患者384人のゲノムDNA、健康者群の検体は本研究室保有の日本人健康者384人のゲノムDNAを用いた。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントを書面にて取得し、個人情報には匿名化され本研究に関与しない個人情報管理者により厳重に管理されている。

### 2. ターゲットSNP選定と遺伝子型決定法

HapMap計画の日本人データベースを用い、HLA領域におけるマイクロサテライト解析により有意な相関を示す *HLA-A* から *HLA-E* の領域 (約350kb) に位置するハプロタイプを代表するSNPより、Quality Control (QC) として連鎖不平衡値 ( $r^2$ ) が0.9以上、マイナーアレル頻度が5%以下を除外し、ターゲットSNPを135 SNPsに絞った。SNPの遺伝子型決定にはBeadXpress (illumina社) を用い、BeadStudio 3 Genotyping Module (illumina社) によってデータの変換およびアレル決定を行った。

### 3. クオリティーコントロール法

擬陽性を防止するために、クオリティーコントロール(QC)によりデータセットをフィルタリングした。QCにはPLINKを用い、検体については、遺伝子型の欠失が5%以上の検体を除外した。SNPについては、遺伝子型の欠失が5%以上、マイナーアレル頻度が1%以下、ハーディーワインバーク平衡(HWE)検定のP値が $1.0 \times 10^{-3}$ 以下のSNPを除外した。

### 4. 解析法

QCで残った、患者382検体、健康者382検体、129SNPsについて、HWE検定、カイ二乗検定、フィッシャーの正確検定をPLINKを用いて行い、各SNPがベーチェット病と関連するか否かについて、有意水準をボンフェローニの補正により $0.05/129 = 3.8 \times 10^{-4}$ として検討した。

ベーチェット病と関連したSNPについて、*HLA-B51*、*HLA-A26*を交絡因子としてロジスティック回帰分析をSASを用いて行った。

ロジスティック回帰分析で有意差が認められたSNPから効果の高いSNPを見出すためにステップワイズ・ロジスティック回帰分析をSASを用いて行った。

## C. 研究結果

HWE検定、カイ二乗検定、フィッシャーの正確検定により、ベーチェット病と関連する14SNPsを見出した。また、*HLA-B51*、*HLA-A26*を調整したロジスティック回帰分析により、相関が認められた14 SNPsすべてに有意差が認められた (表1)。このことにより、どれも *HLA-B51*、*HLA-A26*とは関係なくベーチェット病と関連することが示唆された。

ステップワイズ・ロジスティック回帰分析では、*TRIM31*の上流に位置するrs9261365と*TRIM39*のエキソン8に位置するrs2074474の2SNPsが残った (表2)。

## C. 考察

ステップワイズ・ロジスティック回帰分析で残った2SNPsはどちらもTRIM (tripartite motif-containing) スーパーファミリーに属する遺伝子に位置している。*TRIM*は生物学的プロセスの幅広い範囲で自然免疫として関与している。

ベーチェット病の病因の有力な仮説として、何らかの細菌やウイルスの感染が関与して、免疫系の異常活性が起こることによる自己免疫疾患という説があるが、それに関連するような報告もされている。例えば、TRIM5 $\alpha$ とTRIM22はHIV-1のキャプシド構造を直接認識してHIV感染を妨げる<sup>1,2</sup>。TRIM21の変異がシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデスに関与する<sup>3</sup>。TRIM8がsuppressor of cytokine signalling 1 (SOCS1)と相互作用し、パスウェイ下流にあるIFN $\gamma$ のシグナルを抑制することなどが報告されている<sup>4</sup>。

TRIM31はTRIM5 $\alpha$ 、TRIM21、TRIM22と、TRIM39はTRIM8と同じドメイン構造を持つ。これらのことから、TRIM31とTRIM39はベーチェット病の病因に何らかの関わりがある可能性が示唆された。

(参考文献)

- 1, Sayah, D.M., et al., Cyclophilin A retrotransposition into TRIM5 explains owl monkey resistance to HIV-1. *Nature*, 2004. 430(6999): p. 569-73.
- 2, Barr, S.D., J.R. Smiley, and F.D. Bushman, The interferon response inhibits HIV particle production by induction of TRIM22. *PLoS Pathog*, 2008. 4(2): p. e1000007.
- 3, Ben-Chetrit, E., et al., A 52-kD protein is a novel component of the SS-A/Ro antigenic particle. *J Exp Med*, 1988. 167(5): p. 1560-71.
- 4, Toniato, E., et al., TRIM8/GERP RING finger protein interacts with SOCS-1. *J Biol Chem*, 2002. 277(40): p. 37315-22.

#### P. 結論

HLA-B51, HLA-A26とは独立してベーチェッ

ト病の感受性を有する2SNPsを見出し、TRIM31とTRIM39がベーチェット病と関連することが示唆された。

#### Q. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yonezawa T, Kurata R, Hosomichi K, Kono A, Kimura M, Inoko H: Nutritional and Hormonal Regulation of Uncoupling Protein 2. *IUBMB Life*. 61:1123-1131, 2009.
2. Yonezawa T, Kurata R, Kimura M, Inoko H: PKC Delta and Epsilon in Drug Targeting and Therapeutics. *Recent Patents on DNA & Gene Sequences*, Bentham Science Publishers. 23:96-101, 2009.
3. Mano S, Endo TA, Oka A, Ozawa A, Gojobori T, Inoko H: Detecting linkage between a trait and a marker in a random mating population without pedigree record. *PLoS ONE* 4: e4956, 2009.
4. Hinohara K, Nakajima T, Yasunami M, Houda S, Sasaoka T, Yamamoto K, Lee BS, Shibata H, Tanaka-Takahashi Y, Takahashi M, Arimura T, Sato A, Naruse T, Ban J, Inoko H, Yamada Y, Sawabe M, Park JE, Izumi T, Kimura A. Megakaryoblastic leukemia factor-1 gene in the susceptibility to coronary artery disease. *Hum Genet*. 2009 Jun 10. [Epub ahead of print]
5. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H,

- Kulski JK: The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 54: 15-39, 2009.
6. Tomiyama R, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Nishide T, Uemoto R, Iijima Y, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of the association between Toll-like receptor 2 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *Hum Immunol* 70: 41-44, 2009.
  7. Kulski JK, Shigenari A, Shiina T, Hosomichi K, Yawata M, Inoko H: HLA-A allele associations with viral MER9-LTR nucleotide sequences at two distinct loci within the MHC alpha block. *Immunogenetics* 61: 257-270, 2009.
  8. Ohtsuka M, Kimura M, Tanaka M, Inoko H: Recombinant DNA technologies for construction of precisely designed transgene constructs. *Curr Pharm Biotechnol.* 10: 244-251, 2009.
  9. Shichi D, Ota M, Katsuyama Y, Inoko H, Naruse TK, Kimura A: Complex divergence at a microsatellite marker C1\_2\_5 in the lineage of HLA-Cw/-B haplotype. *J Hum Genet* 54: 224-229, 2009.
  10. Tabeta K, Shimada Y, Tai H, Ishihara Y, Noguchi T, Soga Y, Takashiba S, Suzuki G, Kobayashi T, Oka A, Kobayashi T, Yamazaki K, Inoko H, Yoshie H: Assessment of chromosome 19 for genetic association in severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 80:663-671, 2009.
  11. Ohtsuka M, Warita T, Sakurai T, Watanabe S, Inoko H, Sato M: Development of CRTEIL and CETRIZ, Cre-loxP-based systems, which allow change of expression of red to green or green to red fluorescence upon transfection with a cre-expression vector. *J Biomed Biotechnol.* 2009: 985140, Epub 2009.
  12. Horie Y, Meguro A, Ota M, Kitaichi N, Katsuyama Y, Takemoto Y, Namba K, Yoshida K, Song YW, Park KS, Lee EB, Inoko H, Mizuki N, Ohno S: Association of TLR4 polymorphisms with Behcet's disease in a Korean population. *Rheumatology* 48: 638-642, 2009.
  13. Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H: Identification of MICA as a Susceptibility Gene for Pulmonary Mycobacterium avium Complex Infection. *J Infect Dis* 199: 1707-1715, 2009.
  14. Kongmaroeng C, Romphruk A, Ruangwerayut R, Paupairoj C, Leelayuwat C, Inoko H, Romphruk A: HLA-B\*15 subtypes in Burmese population by sequence-based typing. *Tissue Antigens.* 2009.



15. Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Kato S, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y:HLAmismatch combinations associated with decreased risk of relapse: Implications for molecular mechanism. *Blood* 113: 2851-2858, 2009.
  16. Ikamio M, Meguro A, Ota M, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of the association between the GLC3A locus and normal tension glaucoma in Japanese patients by microsatellite analysis. *Clin Ophthalmol* 3: 183-188, 2009.
  17. Nakamura K, Ota M, Meguro A, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Association of microsatellite polymorphisms of the GPDS1 locus with normal tension glaucoma in the Japanese population. *Clin Ophthalmol* 3: 307-312, 2009.
  18. Nakabayashi K, Komaki G, Tajima A, Ando T, Ishikawa M, Nomoto J, Hata K, Oka A, Inoko H, Sasazuki T; Japanese Genetic Research Group for Eating Disorders (JGRED), Shirasawa S: Identification of novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese by a genome-wide association analysis with microsatellite markers. *J Hum Genet* 54: 531-537, 2009.
  19. Romphruk AV, Romphruk A, Naruse TK, Raroengjai S, Puapairoj C, Inoko H, Leelayuwat C: Polymorphisms of NKG2D ligands: diverse RAET1/ULBP genes in northeastern Thais. *Immunogenetics*. 61: 611-617, 2009.
  20. Averdam A, Petersen B, Rosner C, Neff J, Roos C, Eberle M, Aujard F, Münch C, Schempp W, Carrington M, Shiina T, Inoko H, Knaust F, Coggill P, Sehra H, Beck S, Abi-Rached L, Reinhardt R, Walter L: A novel system of polymorphic and diverse NK cell receptors in primates. *PLoS Genet* 5:e1000688, Epub 2009.
2. 学会発表
11. Riho Kurata, Hirofumi Nakaoka, Atsushi Tajima, Takuma Saito, Kazuyoshi Hosomichi, Takashi Shiina, Akira Meguro, Nobuhisa Mizuki, Hidetoshi Inoko, Ituro Inoue. SNP association study of Behcet's disease to unravel the genetic susceptibility and pathoetiology. THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS 59th Annual Meeting. Honolulu, Hawaii. October 2009.
  12. 倉田里穂, 中岡博史, 田嶋敦, 齊藤卓

磨, 細道一善, 椎名隆, 目黒明, 水木信久, 井ノ上逸朗, 猪子英俊、ベーチェット病感受性領域のSNP関連解析から病態解明、日本人類遺伝学会第54回大会、9月2009年

13. 倉田里穂, 中岡博史, 田嶋敦, 斉藤卓磨, 細道一善, 椎名隆, 目黒明, 水木信久, 井ノ上逸朗, 猪子英俊、ベーチェット病感受性領域のSNP関連解析、第8回生体機能研究会、8月2009年

H. 知的財産権の出願、登録状況

17. 特許取得

発明の名称：緑膿菌に対する新しいペプチド抗菌剤

①発明者：猪子英俊、良原栄策

②出願日：2009年7月25日

③出願人：東海大学、ジェノダイブファーマ

④国内出願番号：2009-000095

18. 実用新案登録

特記事項なし

19. その他

特記事項なし

表2. ステップワイズ・ロジスティック回帰分析

	DF	F	OR	95%CI
HLA-A*24	1	5.0 × 10 <sup>-4</sup>	2.06	1.47 - 2.89
HLA-U*31	1	7.3 × 10 <sup>-6</sup>	2.94	1.11 - 8.20
rs2231985	1	5.3 × 10 <sup>-4</sup>	1.35	1.30 - 1.58
rs2024414	1	1.2 × 10 <sup>-4</sup>	0.91	0.78 - 1.08

DF, degree of freedom; OR, odds ratio; CI, confidence interval

表1. ベーチェット病との相関を示したSNP

Name	Position	Gene	Location (Protein)	M/m	MAF in cases	MAF in controls	HWE	Logistic regression analysis		
								OR	95% CI	P
rs1150742	30138810	PPP1R11	5'UTR	C/T	0.36	0.45	0.48	0.7	0.52 - 0.84	7.8 × 10 <sup>-4</sup>
rs11752321	30140290	ZNRD1	intron	C/G	0.04	0.09	0.55	0.5	0.31 - 0.82	3.9 × 10 <sup>-4</sup>
rs9281365	30158854	TRIM31	5'UTR	G/A	0.20	0.11	0.17	2.1	1.51 - 2.91	5.7 × 10 <sup>-4</sup>
rs2074478	30245842	TRIM15	intron	C/T	0.28	0.18	0.41	1.9	1.42 - 2.50	7.0 × 10 <sup>-4</sup>
rs1082278	30258040	FLJ45422	5'UTR	A/T	0.10	0.18	0.38	0.5	0.30 - 0.71	1.2 × 10 <sup>-3</sup>
rs10947081	30314638	FLJ45422	5'UTR	C/G	0.12	0.06	0.82	1.7	1.13 - 2.64	4.4 × 10 <sup>-3</sup>
rs962959	30334190	FLJ45422	5'UTR	G/C	0.34	0.44	0.40	0.7	0.51 - 0.83	3.1 × 10 <sup>-3</sup>
rs2518713	30336225	FLJ45422	5'UTR	T/A	0.34	0.46	0.55	0.8	0.45 - 0.73	8.4 × 10 <sup>-3</sup>
rs2428207	30337285	FLJ45422	intron	T/G	0.28	0.37	0.88	0.7	0.51 - 0.84	1.8 × 10 <sup>-3</sup>
rs2023478	30337438	FLJ45422	exon6 (Ala/Val)	C/T	0.34	0.46	0.41	0.8	0.47 - 0.76	2.2 × 10 <sup>-3</sup>
rs2518700	30339050	FLJ45422	exon7 (Cys/Tyr)	C/T	0.34	0.46	0.60	0.8	0.44 - 0.71	4.8 × 10 <sup>-3</sup>
rs3778264	30410579	TRIM39	intron	C/A	0.31	0.41	0.01	0.8	0.51 - 0.82	1.7 × 10 <sup>-3</sup>
rs2074474	30417487	TRIM39	exon8 (Synonymous, Pro)	T/C	0.34	0.46	0.80	0.8	0.45 - 0.73	1.5 × 10 <sup>-3</sup>
rs974963	30422548	PPP21	exon5 (Glu/Lys)	G/T	0.34	0.46	0.55	0.8	0.44 - 0.71	4.2 × 10 <sup>-3</sup>

M, major allele; m, minor allele; MAF, minor allele frequency; HWE, Hardy-Weinberg equilibrium; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

研究協力者 太田正穂 信州大学医学部法医学教室

ベーチェット病における疾患感受性候補遺伝子 *ROBO1* の SNP 解析

太田正穂：信州大学医学部法医学教室

勝山善彦：信州大学附属病院薬剤部

目黒明、水木信久：横浜市立大学大学院視覚器病態学

南場研一、大野重昭：北海道大学医学部視覚器病学

岡晃、猪子英俊：東海大学分子生命科学遺伝情報部門

研究要旨

全ゲノムレベルにおけるベーチェット病(BD)の疾患感受性遺伝子検索のために、我々はゲノム全領域を網羅するマイクロサテライトを用いてスクリーニングを行った。その結果、3番染色体3p12に位置するマイクロサテライトマーカーD3S0186iと有意な相関が見られ、その近傍の遺伝子 *ROBO1* を疾患感受性候補遺伝子と考えた。そこで、昨年度日本人のベーチェット病患者における *ROBO1* 遺伝子の疾患感受性について、遺伝子内に設定した14種類のSNPとの相関解析を行い、2個のSNPs間 (rs6779556-rs7653782) のハプロタイプに有意な相関(R. R. >6.7,  $p < 1.6 \times 10^{-6}$ ) を認めた。

今回、民族を変え、韓国人とトルコ人について *ROBO1* 遺伝子の疾患感受性を検討するために、日本人集団で調べた14種類のSNPsを用いて相関解析を行った。その結果、韓国人においては、rs333472との弱い相関(R. R. =2.00,  $p=0.01$ )が見られ、トルコ人においては、rs7623728で強い相関が見られた (R. R. =29.64,  $p=0.00037$ )。さらに3民族の連鎖不平衡ブロック構造について、健常者群と患者群と比較すると、日本人においては、rs6795556-rs7653782間で、韓国人ではrs333472-rs331147間で、トルコ人ではrs6784825-rs7623728間で相違が認められた。3民族において *ROBO1* 遺伝子と疾患感受性を示す結果が得られたことより、本遺伝子はベーチェット病発症機序に関与している可能性が示唆された。今後、*ROBO1* 遺伝子の機能解析が必要と考える。

A. 研究目的

ベーチェット病における疾患感受性遺伝子検索のため、我々はゲノム全領域を網羅するマイクロサテライトマーカー23,465個を用いて、疾患感受性遺伝子スクリーニングを行い幾つかの候補遺伝子を絞り込んだ。そのなかで疾患感受性を示したD3S0186iマイクロサテ

ライトの近接にある *ROBO1* (Roundabout) 遺伝子の疾患感受性について、昨年度14種類のSNPsによる相関解析を日本人ベーチェット患者で検討した。

今回民族を変えて、韓国人とトルコ人において *ROBO1* 遺伝子内に設けたSNPsが疾患感受性を示すか相関解析を行った。

## B. 研究方法

- ① 横浜市立大学附属病院眼科または北海道大学附属病院眼科で管理している韓国のベーチェット病患者117人、健常者139人とトルコのベーチェット病患者35人、健常者72人のDNAを解析に用いた。解析にあたり、使用するDNAは、提供者から同意を得たものを使用した。
- ② 解析に用いた*ROBO1*遺伝子内SNPsと型判定解析に用いたSNPsは、*ROBO1*遺伝子内約950 Kb間に一定の間隔で設定したものである。何れのSNPsも日本人におけるハップマップデータベースにて多型性を示したものを選出した。SNPsの遺伝子型判定は、ABI TaqMan SNP genotyping assay kitを用い、TaqMan Real Time PCR (7500 Real Time PCR System, ABI)で行った。
- ③ 統計解析は、 $\chi^2$  test, Fisher's exact test, Hardy Weinberg Equilibrium test, Linkage Disequilibrium(LD) analysis, Haplotype analysis (Haploview ソフト)を行った。

## C. 研究結果と考察

日本人ベーチェット病患者において*ROBO1*遺伝子内に設けた14種類のSNPs(図1)を用いた相関解析では、rs7653782と弱い抵抗性の相関(R.R.=0.45, p=0.01)を示した。また、LDブロック構造を患者群と対照群で比較すると、rs7653782-rs6795556間のLD値が両群で著しく異なっていた。この2つのSNPsの推定ハプロタイプ頻度を求め、相関解析を行うとマイナーハプロタイプTCとGTで強い相関( $P < 1.6 \times 10^{-6}$ , R.R. > 6.7)を示した。

これらの結果から、民族をかえて韓国のベーチェット病患者とトルコのベーチェット病患者について、同じ14種類のSNPsを用いて相

関解析を行った。その結果、韓国人患者では、rs333472との弱い相関(R.R.=2.00, p=0.01)が見られ(表1)、トルコ人においては、rs7623728で強い相関が見られた(R.R.=29.64, p=0.00037)(表2)。さらに3民族の連鎖不平衡ブロック構造について、健常者群と患者群と比較すると、日本人においては、rs6795556-rs7653782間で、韓国人ではrs333472-rs331147間で、トルコ人ではrs6784825-rs7623728間で相違が認められた。

神経の軸索を誘導する遺伝子Axon Guidance Receptor Gene (*ROBO1*)は、神経細胞接着分子のレセプターを制御している遺伝子と言われている<sup>1)</sup>。神経細胞接着分子レセプターファミリーの一員である*ROBO1*は、神経や癌における疾患との関連が報告されているが、未だその機能については不明ことが多い。今回、3民族において*ROBO1*遺伝子と疾患感受性を示す結果が得られたことより、本遺伝子はベーチェット病発症機序に関与している可能性が示唆される。今後、ベーチェット病において*ROBO1*分子が機能的にどのように関与しているか、感受性を示した*ROBO1*遺伝子内領域を中心に検討する必要があると思われる。

## D. 参考文献

- 1) Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, et al. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors. Cell 92:205-215, 1998.

## E. 健康危険情報

特記事項なし

## F. 論文発表