

に対して解析を行い、新たに予測診断率を得る。これが「予測診断率評価」のプロセスになる。基本的にこの工程で、初期集団よりも全体的に診断率が向上している事になる。

以上の過程を「終了条件」を満たすまで繰り返す。この繰り返しを世代 (Generation) と呼ぶ。本プロジェクトでは、予測診断率がより高いものに更新された後、一定期間更新されなければ繰り返しを打ち切る様にしている。

以上が EDA の大まかな流れになる。繰り返しの中で、各 SNP の確率分布は予測診断精度を向上させる方向に徐々に改善されるため、次第に診断に有用な SNP が浮かび上がり、組合せが固定されてくる。一方で、あくまで改善されるものは“確率”であるため、例え 90% であってもある解候補からは漏れたり、逆に 10% でも選ばれたりする事がある。従って、一見固定化されつつある組み合わせに対しても、途中で予想外の SNP の取捨選択が起きる事があり、特定の組合せの時のみ診断精度を上げる SNPs など、非常に幅広い組合せの探索を行える。

実際に組合せ最適化を行った結果

を、図.8 の B、C に示す。組合せ最適化は GWAS 集団を学習に用いつつもそのパターンの過学習を避けるため、Custom への予測診断率が上がる方向で最適化を行った。また解析には、安定的に解を求める事のできる LDA を用いた。B では、横軸が世代を表し、世代を重ねる毎に予測診断率が向上している様子が解る。

また使用 SNP 数が途中の 30~35 世代付近で少なくなっている事から、ある時点では SNP 数を減らした方が改善した事が解る。(図.8 B、赤矢印の範囲参照) これは、それ以前の組合せ探索過程で、余分な SNPs が含まれていたために精度が落ちていたか、もしくはより高い精度で判別できる異なる組合せを見つけた事が要因と考えられる。何れの場合にせよ、多種多様な組合せを探索している事が見て取れる。

また最終的な解を示した C を見れば、GWAS 集団への診断精度は若干落ちているものの、Custom 集団への予測診断精度では Accuracy のみならず Sensitivity、Specificity の全てで 7 割を超える結果になっている。つまり、

異なる実験条件で得たデータに対して、特に偏りを生じさせることなく、全てで安定的に7割の診断率を達成した事になる。これは、広く一般的な診断を実践する上で、非常に有意義な結果になったと考えられる。

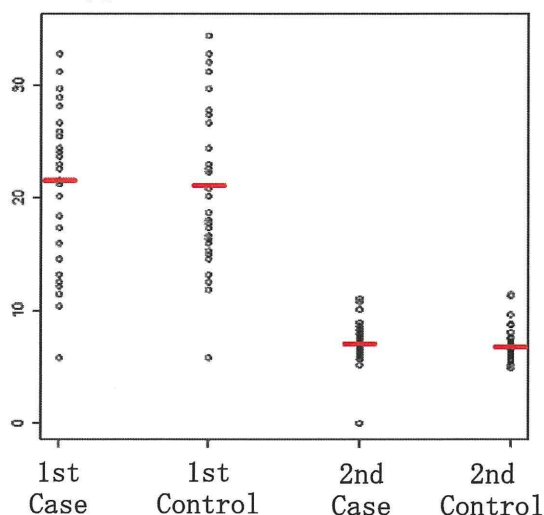
またこの様な組合せ最適化は、別途数値変換やスクリーニングを行った手法が、一度結果を算出した後に追加して行っても良い結果を導く事が解った。組合せ最適化は計算時間がかかるので、何度も繰り返すのは非効率的である。従って、研究途中の検証・検討の段階では特にこの様な手法を意図せずに行い、後から追加実験として組合せ最適化を行う様にすれば、効果的かつ効率的に研究を進められる。

(4) サイトカインデータ変換

研究内容の項目でも述べた様に、変形プロテオミクス法により得られた血中サイトカイン濃度データには、表. 2に示す 1st と 2nd の 2 つの集団がある。また、両 Stage のサイトカイン測定日、及び測定項目は異なっており、これが原因と思われるサイトカインデータの傾向の違いも存在する。その

具体例を図. 9 に示す。

図. 9 サイトカインデータの一例濃度 (pg/ml)



この図は、実際に測定したサイトカイン濃度データの内1項目について、1st と 2nd の各 Stage、及び Case (緑内障群) と Control (健常対照群) の計4群に分けてプロットしたものであり、赤線は各群の平均値を示す。これを見れば解る様に、1st と 2nd の Stage 間では明らかに異なる分布をしていると考えられる。おそらく、このまま何らかの解析手法でパターンの学習とテストを繰り返しても、失敗するだろう事は容易に想像がつく。

従って、サイトカインデータに対して数値変換を行う目的は、ジェノタイプデータの解析時と同様、異なる実験

データ間の差異に左右されずに、解析手法を評価できる様にする事にある。ただし、ジェノタイプデータは高々数種類の値のみで構成される「離散値」であったのに対して、サイトカインデータは「連続値」であり、図の様に非常に幅広く分布している事が見て取れる。このためジェノタイプデータと同様の正規化法は不可能である。

この様なサイトカインデータに対する、広く一般的に用いられている様な正規化法は未だに存在しない。そこで本プロジェクトは独自のサイトカインデータ標準化法を考案する事にした。通常、図の様な連続値の分布に対する正規化法としては、各データを標準正規分布に従う値に変換する「Z変換」がある。通常、Z変換は以下の式②で表される。

$$M(i, j) = \frac{C(i, j) - m(j)}{s(j)} \quad (\text{式②})$$

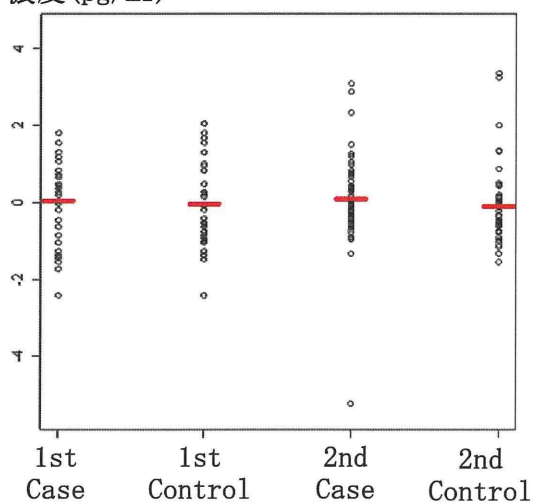
- ・ i は検体、 j はサイトカイン番号
- ・ $C(i, j)$ は各サイトカインデータ
- ・ $m(j)$: サイトカイン j の平均値
- ・ $s(j)$: サイトカイン j の標準偏差
- ・ $M(i, j)$ は正規化後の値

この式②により、各データはサイトカイン毎に、平均値 $m(j)$ 、標準偏差 $s(j)$ の標準正規分布に従う。ここで標準正規分布は全て平均が0、標準偏差が1である事から、Stage 毎にZ変換を行えば、総じて一つの標準正規分布として扱える可能性が考えられる。

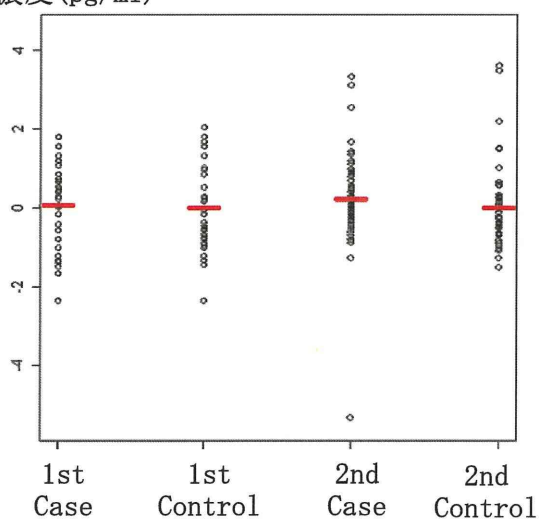
ただし、Z変換時に際して計算に使用する平均値、及び標準偏差の値には注意が必要である。サイトカインの特性から考えると、Case の濃度値は Control と異なると考えられる。つまり、各 Stage の全検体を用いて平均値を算出する場合、その様な差が適切に反映されない可能性がある。一方、Case に比べて Control は、各 Stage でもある程度似た傾向を持つと期待される。つまり各 Stage 間の Control の差は、そのまま実験条件等によって生じた差と考えられるので、Stage 毎の Control のみで算出した平均値と標準偏差を Z 変換に用いた方が良いと思われる。実際に図.9 と同じサイトカインデータに対して、2通りのZ変換を行った結果を図.10 に示す。

図.10 サイトカインデータの Z 変換後の分布例

A. Stage 毎に全検体で平均値・標準偏差を算出した場合
濃度 (pg/ml)



B. Stage 毎に Control 検体のみで平均値・標準偏差を算出した場合
濃度 (pg/ml)



これらの結果より図.9 と似た分布をしつつも、1st・2nd 両 Stage 共に 0 付近を中心とする分布に揃ってお

り、赤線が示す平均値の位置も近い所にある事が解る。またこの例では A と B の間にはほとんど差が生じてはいないが、これは Case と Control 間の差が小さい場合であったからだと考えられる。しかし、汎用性を考慮すると、Control のみを用いた方が良い場合も想定される事から、B で示された方法を最終的に採用すべきかと思われる。

これらの結果より、本プロジェクトでのサイトカインデータは、各 Stage の Control 検体のみによる平均値と標準偏差を用いた独自の Z 変換により標準化したものを採用する。

(5) サイトカインデータ解析方法

(4) で決定した方法を用いて、独自標準化したサイトカイン濃度データに対して、各種解析法のスクリーニングを行った。ただし、ジェノタイプデータの時に行った同様のアプローチとは異なる点が 2 つある。

1 つ目は欠損値やエラー値の扱い方である。ジェノタイプデータ時は乱数や正規化した値を検討し、最終的に補正して欠損値を埋める方法を採用

した。これは、欠損値補正に用いるデータとして、検体数が多いことでアレル頻度を用いた補正手法にある程度信頼が置ける事と、用いる SNP 数が多いので、例え数個程度の欠損値が生じても影響を十分に補えることが挙げられる。その証拠として、実際に前述の手法で欠損値を補正した内容を用いた論文が複数報告されている。また、補正する対象が数種類程度の離散値である事から、比較的補正が容易であるという点がある。

しかしサイトカインデータでは、まず検体数・項目数が共に少ないため、同様の欠損値補正法を用いる事は、基本的に難しい。また、補正対象が連続値であり、ある程度の範囲内である事を除けば、取り得る値は無数に存在する。従って、サイトカイン濃度データでは、基本的にエラー等による欠損値の補正は不可能である。本プロジェクトでは、検量線を用いた濃度算出以前の蛍光度等を利用した欠損値補正等も試してはみたものの、特に注目すべき程の改善は見られなかった。よって、サイトカインデータに関しては、無理な欠損値補正を行い、余計なバイアス

等を生じさせる様な事をするよりも、欠損値を持つ検体はその都度除き、より診断に有用なパターン抽出を第一の目標として作業を進める。このため、解析によって使用するサイトカインの項目を変えた場合、使用可能な検体数に多少の差異が出る事がある。

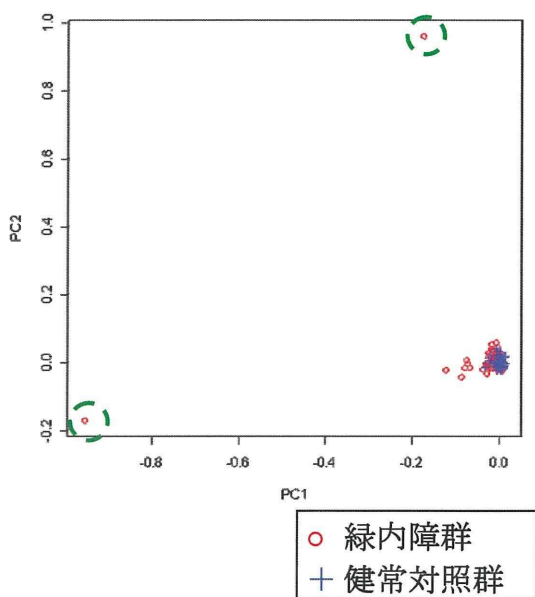
ジェノタイプデータ時とのアプローチにおける2つ目の違いは、スクリーニングする解析手法の内容である。既に我々は、ジェノタイプデータについて多数の解析手法を試し、多くのノウハウを得ている。従って、それら全てサイトカインデータへの解析手法に用いるのは非効率であると考え、一部を厳選して解析を行う事にした。

解析手法のアプローチとしては、ジェノタイプデータ時と同様の方針で行う。すなわち、1st でパターンを学習を行い、2nd のデータを以ってテストを行い、その予測診断精度より、各解析手法が適しているかを判断する。

まず、PCA で全データを俯瞰してみた。これは、全データのバラつきや緑内障群と健常対照群の分布の差異を視覚的に捉えるためには有効な手段であると考えられる。最初に、1st

と 2nd に共通する全 11 項目を用いて、欠損値が 1 つでもある検体を除いたデータで行った解析結果より、第 1・第 2 主成分を用いた 2 次元でプロットしたものを図.11 に示す。

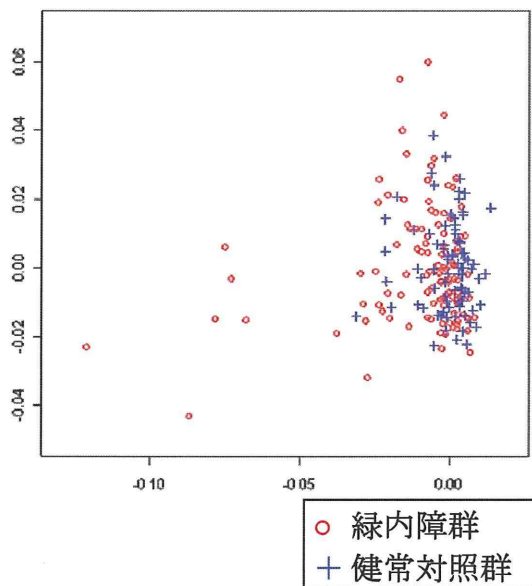
図.11 サイトカインデータ・PCA 結果



この図より、Control の全検体と Case の大半が右下隅に固まってしまっている一方、Case 内の数検体のみが非常に離れて分布している事が解る (図.11 の緑点線内参照)。この原因は Control を基にした正規化をしているため、PCA の結果が Control との差のみが強調された狭い範囲に分布してしまった可能性が考えられる。そこで大半の検体が集まっている部分

を拡大したものを、図.12 に示す。

図.12 PCA 結果・拡大版

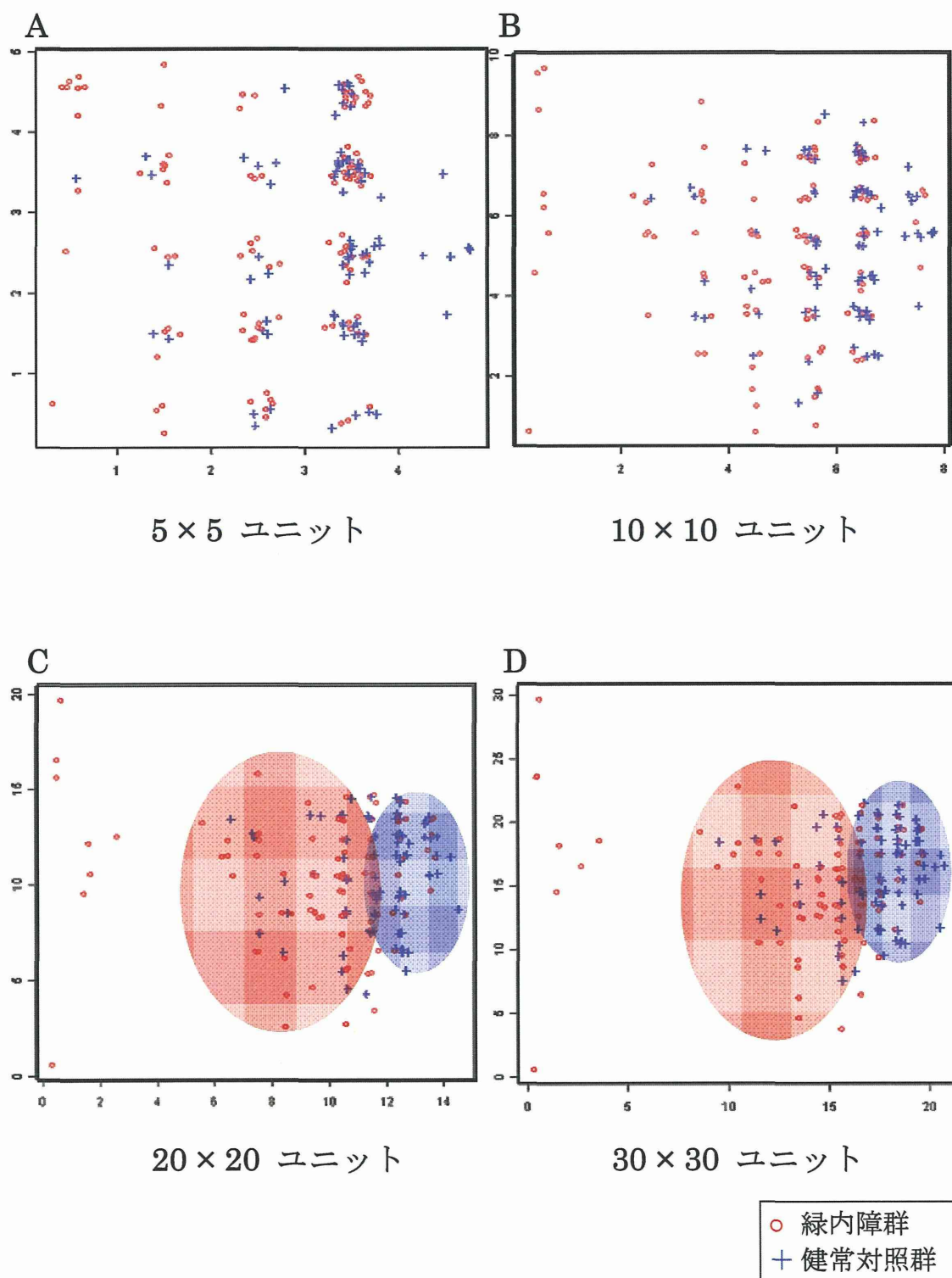


この図より、全体的に非常に狭い範囲に分布してはいるものの、Case と Control の間には差がある事が解る。従って、今後は Case と Control 間の小さい差を効果的に判別する手法を探る事とする。

ジェノタイプデータの時には PCA、SOM 共に明確な判別は出来なかったものの、異なる挙動を示した事から、解析の可能性が広がった。そこで同様にサイトカインデータに関して、同じ計算条件で SOM による解析を試し、図.13 にそれらの結果をまとめた。

この図より、ジェノタイプデータの

図.13 SOM を用いたサイトカインデータの解析結果



時とは異なり、少数の検体が離れている点、それに比較して大多数の検体が一箇所に集中する点で、SOMはPCAと似た傾向を示している。特にCとDは図.12に近い形をしており、各検体間の類似性や差異を同様に捉えている事が示唆される。ただ集中している部分では、図中に薄色で示した範囲の様にCaseとControlの集中部分が微妙にずれていると考えられ、PCAよりも分離している模様である。

以上の結果をまとめると、一見似た傾向がある様に思われるCaseとControlのデータだが、PCAに比べて人工知能的な解析手順を含んでいるSOMの方が、2群の差をより強調して分離できる様である。

従って、ジェノタイプデータ時に試した手法の内、単純な統計解析手段を踏んでいるLDAやMahalanobis距離を用いた解析は適していないと考えられる。またDTやNBCも、それぞれ分岐や確率といった離散値に適した手法であるので、連続値、特にこのサイトカインデータの様な差の小さいものに関しては、同様に適していないものと推察される。

以上の理由により、以降はジェノタイプデータの解析時に最も有用だったSVMを中心に検証する。また組合せ最適化等を組合わせた時に良い成績を出したLDAに関しても、改善の余地があるものとして、合わせて検証していく。さらに、サイトカインの項目数がジェノタイプのSNPsに比べて少ない事から、必要があれば項目を絞る試みも同時に行う。

まず1stの検体に対してLDAを用いてパターンを学習し、2ndのデータでテストを行った結果を表.8にまとめた。なお、この時解析に用いた検体はエラーを持つものを除いているため、表.2に記載してある検体数よりは少なくなっている。

表.8 サイトカインデータ・LDA結果

Stage	集団	+	-	Sensitivity / Specificity
1st	Case	32	6	84.21%
	Control	9	25	73.53%
Accuracy				79.17%
2nd	Case	26	46	36.11%
	Control	9	43	82.69%
Accuracy				55.65%
All	Case	58	52	52.73%
	Control	18	68	79.07%
Accuracy				64.29%

この結果より、学習に用いたデータに対する検証としてのテストでは8割近い判別が出来ているものの、2nd に対する予測診断率は 55%に留まり、特に Sensitivity に関しては 5 割を切るという悪い結果になっている。しかし Control 検体に対する Specificity は十分高い事から、LDA 及びサイトカインデータが全く解析に適していない訳ではないと考えられる。ただジェノタイプデータの時の様に、1st の検体数が Case と Control 間でそれほど差が無いため、どちらか片方の集団を過学習している可能性は低いと思われる。

そこで解析に使用するサイトカインデータの項目数を、11 項目から t 検定等の基本的な統計解析で有意と判断された 4 項目に絞り込んだ。そのデータを用いた LDA の解析結果を表. 9にまとめた。

表. 9 の結果を表. 8 のものと比較すると、Sensitivity が 5 割台にまで回復しており、予測診断率は 6 割台に達している。この様に解析に使用するサイトカインの項目を絞り込めば、診断精度が改善する余地はあると考えられ

る。ただし、先の PCA・SOM の結果を見る限り、Case と Control 間の差は小さいために容易に改善できるものではなく、ジェノタイプデータ解析時の経験より LDA での解析精度はこの程度が限界と思われる。

表. 9 サイトカインデータ・LDA 結果
(4 項目に絞り込んだ場合)

Stage	集団	+	-	Sensitivity / Specificity
1st	Case	25	13	65.79%
	Control	9	25	73.53%
	Accuracy			69.44%
2nd	Case	36	36	50.00%
	Control	12	40	76.92%
	Accuracy			61.29%
All	Case	61	49	55.45%
	Control	21	65	75.58%
	Accuracy			64.29%

続いて SVM によるサイトカインデータの解析を行った。SVM の解析の内 RBF に関しては、ジェノタイプデータの解析時にはその膨大なデータ量のために行えなかった「Grid Search」を実施した(図.14)。これは、RBF を用いた SVM 解析において、必要とされる γ (gamma) と Cost という 2 つのパラメータに対して、自動的

図.14 サイトカインデータに対する SVM の Grid Search 結果

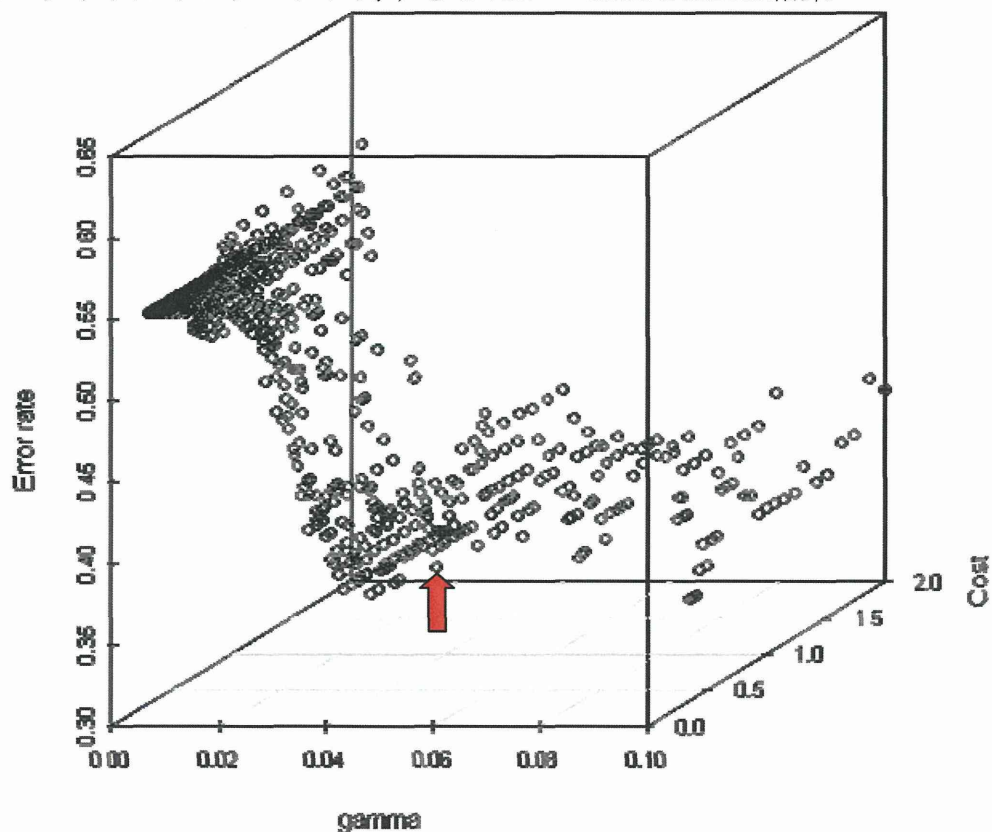


表.10 サイトカインデータに対する SVM の解析結果

Stage	集団	11 項目				4 項目				
		+	-	Sensitivity / Specificity	Accuracy	+	-	Sensitivity / Specificity	Accuracy	
Polynomial	1st	Case	37	1	97.37%	76.39%	37	1	97.37%	68.06%
		Control	16	18	52.94%		22	12	35.29%	
	2nd	Case	45	27	62.50%	54.84%	53	19	73.61%	58.06%
		Control	29	23	44.23%		33	19	36.54%	
	All	Case	82	28	74.55%	62.76%	90	20	81.82%	61.73%
		Control	45	41	47.67%		55	31	36.05%	
RBF	1st	Case	33	5	86.84%	80.56%	29	9	76.32%	73.61%
		Control	9	25	73.53%		10	24	70.59%	
	2nd	Case	29	43	40.28%	50.81%	44	28	61.11%	62.10%
		Control	18	34	65.38%		19	33	63.46%	
	All	Case	62	48	56.36%	61.73%	73	37	66.36%	66.33%
		Control	27	59	68.60%		29	57	66.28%	

に最適な値を探索するプログラムである。ただし、最適パラメータの探索は網羅的に行われるため、Grid Search の実行には非常に時間がかかるが、サイトカインデータのサイズ程度が実用的であるため、これを用いた。図は、前述の 2 つのパラメータを一定間隔で徐々に変化させた時、学習データへの誤判定割合がどうなるかを網羅的にプロットしたものである。従って、ここで用いる RBF では、誤判定率が最も小さい時のパラメータ（図.14 中の赤矢印の点）を使用することとした。

Grid Search により得た最適パラメータを用いた RBF、及び Polynomial の 2 種類のカーネル関数を使った SVM で、サイトカインデータを解析した時の結果を表.10 に示す。

この結果より、4 項目を用いた場合の RBF カーネル関数を用いた SVM が、最も高い予測診断率を出している事が解った。これは、ジェノタイプデータの解析と同じ傾向の結果であり、非常に興味深い。従って、これらの結果を元に、サイトカインデータを統合させる仕組みを構築する。

(6) 統合的診断アルゴリズム

これまでに述べたジェノタイプデータ、及び血中サイトカイン濃度データの各解析結果を元に、両データの相乗効果を反映させる統合的診断アルゴリズムを検討した。

本プロジェクトでは、基礎検討段階で多重ロジスティック回帰分析など多変量解析の結果が思わしく無かった事と、遺伝的要因が深く関与するジェノタイプデータと、環境的要因が関与するサイトカインデータの統合という意味を鑑みた、新たなアプローチを模索した。ただし、最終的に本プロジェクトが開発に至り、有用な結果を出すに至ったその統合的診断アルゴリズムの詳細は、現在論文投稿中である。ここでは、その統合的診断アルゴリズムの概要を説明する。

まず、最終的に統合的診断アルゴリズムが使用した検体について説明する。これはサイトカインの解析に用いたものと同じ検体により構成され、同様に 1st と 2nd の 2 群を用意した。また既に説明した通り (B.研究方法 (4) を参照)、これらは GWAS 集団の構成員でもあるため、全てジェノタイプと

サイトカインの両データを持っている。そしてこれまでの各種検証事項と同様の手順で、1st に対する緑内障群と健常対照群のパターン学習結果を以って、2nd の各検体の予測診断を行い、その精度を評価するという流れで、試験及び検証を行っている。

次に使用したデータについて説明する。まず SNPs については、前述の検証結果を踏まえ、165 SNPs からさらに絞り込んで数十 SNPs 程度とした。この理由は、1 つには特に寄与の大きいと思われる SNPs を抽出する事で予測診断精度を向上させつつ、偽陽性を招く様なノイズとなりうる SNPs を取り除いた結果である。もう 1 つの理由は、LDA などの一部解析手法では行列計算の性質や制限の関係上、変数の数が多過ぎると計算精度の低下を招く事である。本プロジェクトにおいて、統合的診断アルゴリズム用に使用可能な検体は前述の 1st と 2nd からなる検体数が上限となり、特にパターン学習に用いる 1st は 84 検体に限られるため、前述の行列計算の制限に抵触し易くなってしまう。よって、これを回避するためには解析に使用する SNPs

の数を少なくする必要がある、前述の通り減らす事になった。

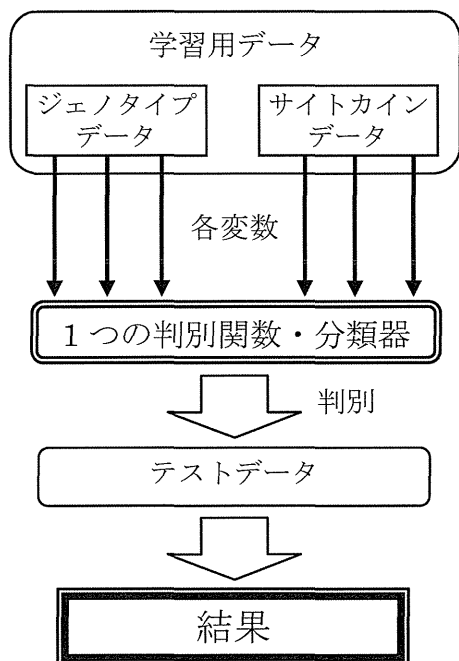
一方のサイトカインデータについては、項目数が少ない事もあり前述の行列計算で問題になる事はない。従って、C.研究成果（5）で検討を重ねた結果を元に、解析に使用するサイトカインの項目、及び解析手法を選別する。

統合的診断アルゴリズムの全体の流れは図.15 に示す通りである。この図は従来一般的な手法と合わせて表記してある。

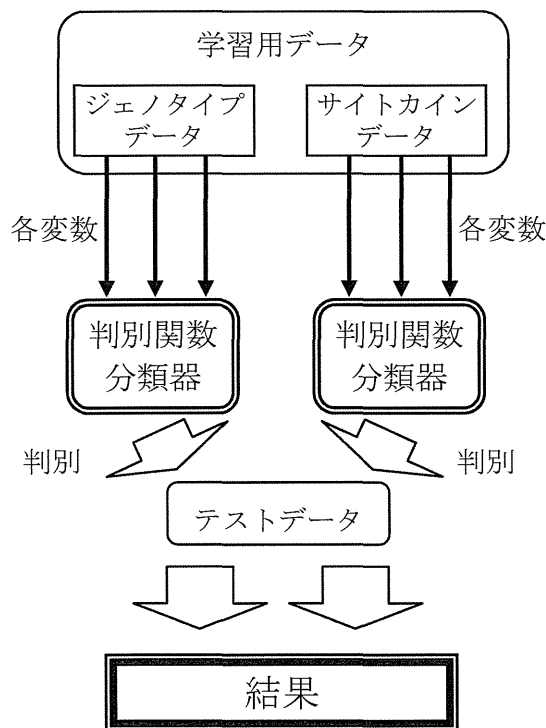
本プロジェクトで扱うデータの様に学習用データに複数の形質が存在する様な場合、一般的には多重ロジスティック回帰分析に代表される様な多変量解析を用いる。この様な手法では図中 A.で示した様に各変数に何らかの重みを付けた上で、形質の違いに関わらず複数の変数を 1 つの判別関数や分類器にまとめて学習する。

図.15 統合的診断アルゴリズム概要

[A. 一般的な方法]



[B. 統合的診断アルゴリズム概要]



そしてその結果を各検体のテストデータに対して適用し、結果を出力する。このAのような場合、全体の流れが単純である事から実験系の構築が容易である事と、考慮すべき判別関数や分類器が1つで済む利点がある。ただし、特徴の異なるデータが存在する場合、それらの違いを1つの関数等で表現しきる事は難しい。また検体によっては、異なる特徴同士が相互作用して発症に関与している場合と、片方の特徴のみが疾患に関与している場合が考えられるため、両方の場合を捉えられる仕組みを考慮する必要がある。

これに対して図中.Bで示した本プロジェクトの統合的診断アルゴリズムは学習用データを単純に一まとめにする解析ではなく、各データに対して一定の評価基準を設け、最終的に統合し診断結果を出力する方針を採用している。例えば、これまでに検討してきた様な各種解析手法の中から、ジェノタイプ、サイトカイン各々に対して適した解析手法を用いれば、それぞれの判別能力については一定の水準が保たれる。これは1つの関数に全てまとめてしまう多重ロジスティック

回帰分析等に対して、各データの特徴が十分に生かせるために有利と考えられる部分である。

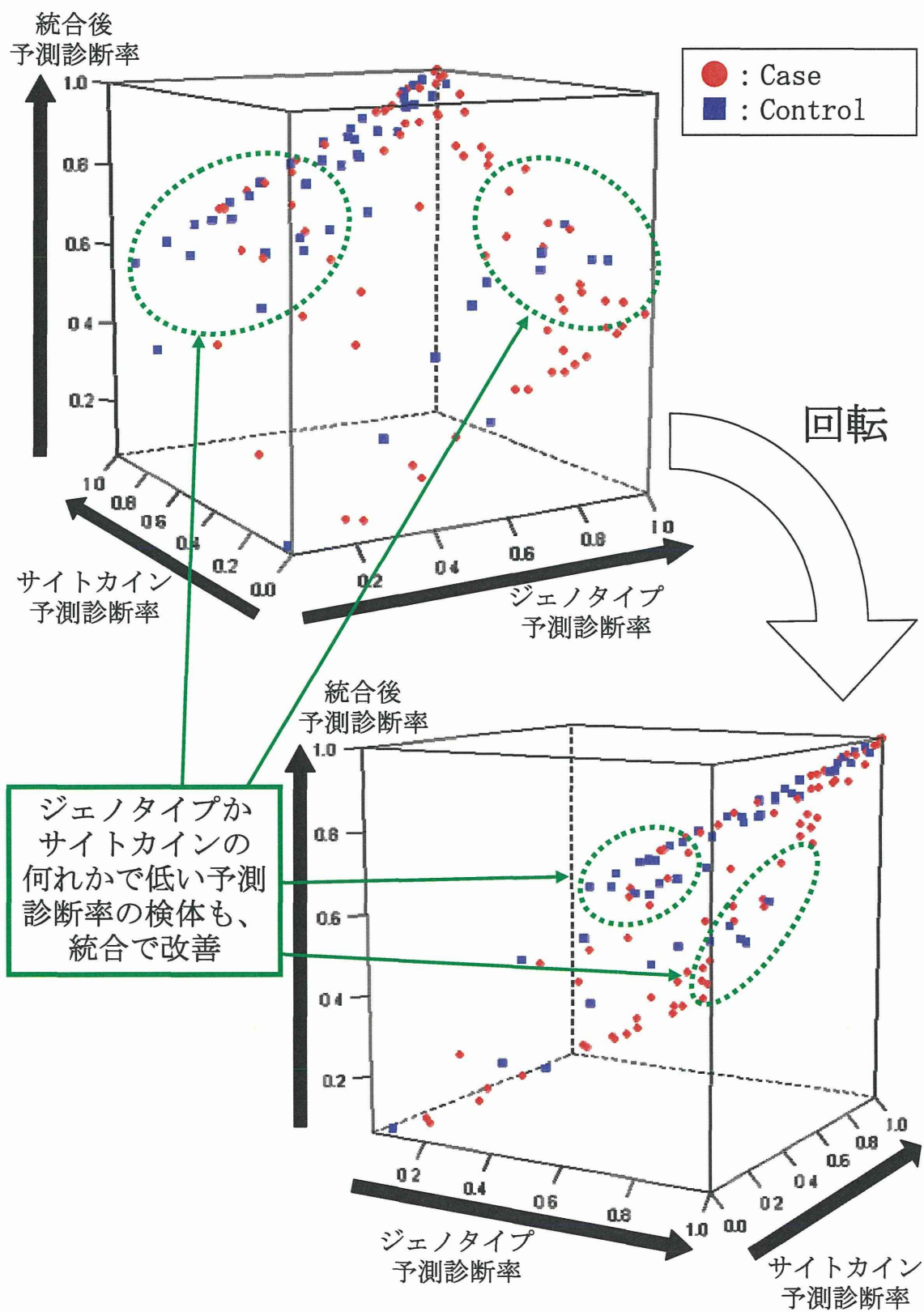
また相互作用に対する解析能力も優れていると思われる。例えばジェノタイプのみが発症リスクとなっている検体の場合、ジェノタイプデータによる予測診断率が十分に高くなると考えられるため、サイトカインデータの成績が多少悪くても、最終的に正しく診断できる可能性が高い。逆に両データ間の相互作用が疑われる場合も双方の予測診断精度が共に十分に高くなると期待されるため、総じて予測診断率は高くなるはずである。この様に本研究では、異なる特徴を持つデータに対して無理に一まとめにするのではなく、途中の過程で一度分けてから統合する方式を採用している。

この統合的診断アルゴリズムを実際に使用した際の検討結果の 1 例を図.16 に示す。この図は各検体に対してジェノタイプ、サイトカイン各データを用いた場合の予測診断率と、それらを統合した場合の予測診断率を 3次元空間にプロットしたものであり、位置関係をより解り易くするために「統

合後予測診断率」の軸を中心に回転させた図を 2 つ描いている。これを見れば解る様に、多くの検体が統合後に診断率の向上を達成していることが解る。また統合後の予測診断率が多少低い検体に関しても、ジェノタイプ、サイトカインの各々である程度の判別が出来ているものもある。これは単純な統合の効果のみに注目しているのではなく、何れか一方のデータでも診断できる可能性のある検体に対しては、アルゴリズムが積極的に判断している事の表れと推測される。

以上の事から、本プロジェクトは目標としていたジェノタイプデータとサイトカインデータによる統合的診断アルゴリズムを構築できたと考えられる。

図.16 統合アルゴリズムの結果例



D. 考察

まずジェノタイピングデータについては、その膨大な量のデータを扱える状態にするまでに多大な労力を要したが、その結果、非常に多くの解析手法やそのノウハウを得る事ができた。それらは今後、本プロジェクトが保有している各種検体データに対する他の解析への応用が期待される。

また解析の過程で、診断への寄与が大きい SNP やその組合せが見えて来た。それらは現在、ここには盛り込まれなかったデータにおいて追試中であり、今後統合アルゴリズムの精度向上に役立つものと考えられる。

サイトカインデータの解析については、先行していたジェノタイプデータの解析のノウハウを流用できたため、効率的かつ効果的に進める事ができた。

最後に、統合的診断アルゴリズムについては、比較的新しい解析手法を応用しつつ、斬新なものを構築する事ができたために、論文化して投稿する共に、将来的な実用化が期待される。

E. 結論

ジェノタイプとサイトカインという、異なる性質を持った2種類のデータに対して、各々に有用な解析手法や知見を蓄積しつつ、それらを統合して診断するアルゴリズムの構築に成功した。

F. 健康危険情報

当該なし

< 5. 落屑緑内障の発症マーカーSNPを同定について >

A. 研究目的

落屑緑内障は、POAG との鑑別が必要で、特にゲノム診断の必要性がある疾患単位である。血液検査で鑑別を可能にするための発症リスク判定チップ作製に必要なマーカーSNP 同定のために、落屑緑内障症例を収集し、アフメトリクス社製の DNA アレイである 1000K チップを用いた解析を実施する。

B. 研究方法

落屑緑内障症例は、POAG 症例と同

様、本学倫理委員会承認のもと倫理を遵守して、本学附属病院とバプテストアイクリニックと御池眼科池田クリニックで収集した。それらの症例より得たゲノム DNA サンプルは、1000K チップを用いたハイブリダイゼーション実験に使用され、得られたデータは、落屑緑内障との関連解析に用いられる。対照群は、原発開放隅角緑内障の対照群と同様に、分担研究者・森ら 3 名の緑内障専門医による精密診断で緑内障陰性と判定された例である。

C. 研究成果

落屑緑内障約 200 症例と、そのジェノタイプデータを収集した。なお、このジェノタイプデータについては、アフィメトリクス社による 1000K チップ用クラスタリングアルゴリズムで、現在精度向上のための計算中である。この計算は、同クラスタリングアルゴリズムとしては、世界でも有数、日本では最大規模の症例数なので、統計学的検出力の高い解析が可能になる。その一方で、非常に計算時間がかかり、現在もなお進行中である。

D. 考察

ジェノタイピング結果と、それに基づく統計解析の結果次第では、日本人に固有な落屑緑内障マーカーが得られると期待できる。特に、近年欧米で落屑緑内障マーカーを報告したアイスランドの研究報告で行われた全ゲノム解析の症例数はわずか 76 例であり、今回の我々はその約 3 倍に及ぶため、検出力の見地からも日本人固有の落屑緑内障マーカーが得られることが大いに期待できる。

また、今後 POAG と同様にサイトカインデータを取得することで、統合アルゴリズムへの応用が期待される。これは、落屑緑内障への診断能力の向上のみならず、同アルゴリズムの汎用性を実証する事にも繋がる。従って本研究は、統合アルゴリズムがより多くの疾患に対し有効な診断手段となり得るかを検証するためにも重要である。

E. 結論

血液検査による落屑緑内障リスク判定に向けた基礎的研究が進展した。

F. 危険情報

当該なし

G. 研究発表

研究代表者 木下 茂

論文

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* 14(6):1037-1040,2008
2. Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Effects of Switching from Topical β -Blockers to Latanoprost on Intraocular Pressure in Patients with Normal-Tension Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 24(2):230-234,2008
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* 52(3):231-232,2008
4. Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Katoh N, Yamamoto M, Takeda K, Akira S, Kinoshita S. Stat6-independent tissue inflammation occurs selectively on the ocular surface and perioral skin of IkappaBzeta^{-/-} mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49(8):3387-3394,2008
5. 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. *Mol Vis.* 17:14:550-555,2008
6. 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*. 92(7):989-993.,2008
7. 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*. 49(5):1809-1813,2008
8. 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*. 92(3):411-416,2008
9. 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*.29(27):3729-3737,2008
10. 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 defined bioadhesive.*Biomaterials*. 29(19):2923-2931,2008
11. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, Kinoshita S. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes.*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 49(12):5319-5324,2008
12. Yoshida Y, Ban Y, Kinoshita S. Tight Junction Transmembrane Protein Claudin Subtypes Expression and Distribution in Human Corneal and Conjunctival Epithelium.*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 50(5):2103-2108,2008
13. 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*. 1(7):368-373,2008
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.ステレオ視神経乳頭陥凹解析における臨床経験による差の検討.あたらしい眼科 25(5):741-744,2008
15. 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*. 123(2):466-471,2009
16. 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*. 106(31):12838-12842,2009
17. 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*. 106(44):125-126,2009
18. Ueta M, Matsushita M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K. Identification of a novel HLA-B allele, HLA-B*5904. *Tissue Antigens*. 73:612-614,2009
19. Takayama T, Kondo T, Kobayashi M, Ohta K, Ishibashi Y, Kanemaru T, Shimazu H, Ishikawa F, Nakamura T, Kinoshita S, Nakamura K.