

201128193A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病バイオマーカー
の開発に関する研究

平成 23 年度 研究報告書

研究代表者 水木 信久

平成 24 年 5 月

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

ベーチェット病バイオマーカーの開発に関する調査研究
平成 23 年度（2011 年度）研究報告書

目次

I. 総括研究報告

ベーチェット病バイオマーカーの開発に関する調査研究……………水木 信久…………	1
---	---

II. 分担研究報告

自己抗体スクリーニング……………河越 龍方…………	7
---------------------------	---

新規疾患感受性遺伝子多型解析……………目黒 明…………	11
および疾患感受性遺伝子と臨床像の相関解析	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	15
--------------------------	----

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

ベーチェット病バイオマーカーの開発に関する調査研究

研究代表者 水木信久

横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学教授

研究要旨

ベーチェット病(Behçet's disease)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炎症性疾患であり、口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍の4症状を主症状とする。青壮年期に多く発症し、長期間にわたって再発と寛解を繰り返すため、本病により重度の視力障害を来す患者は少なくなく、今なお失明率の高い疾患である。

未だ詳細な原因については解明されておらず、ベーチェット病に特異的で、なおかつ侵襲性の少ない検査法についても存在しない。本研究班は、ベーチェット病を対象として、新たなバイオマーカーを開発し、EBMに基づいたオーダーメイド医療を実現可能にすることを目的にする。臨床検体を用いることによって、1. 疾患特異的自己抗体の検索、2. 疾患感受性遺伝子多型の検索、3. 疾患感受性遺伝子と臨床像の相関解析を総合的に行った。個々の研究で新規の結果を得ることができた。今後のベーチェット病バイオマーカー開発研究の礎となりうる基礎的データを得ることができた。

A. 研究目的

ベーチェット病は再発を繰り返す難治性の疾患である。近年になり炎症性サイトカインである TNF α に対する抗体医薬が開発され、ベーチェット病に使われ始めている。抗 TNF α 抗体は、他の治療薬で効果不十分であった難

治性ベーチェット病患者に対しても非常に有効であるという結果が出ており、劇的に患者 QOL を向上させた。しかし、投薬を続けるうちに発作が再燃しやすい、抗 TNF α 抗体の効果が弱いといった症例が存在する事が

わかっている。よって、その他の適切な治療薬へ早期に切り替える為の、客観的指標が必要である。また、鑑別診断の時点で困難を極めることも多く、簡便で確実な診断指標も望まれている。しかし現在のところ、臨床で使えるようなベーチェット病におけるバイオマーカーとして確実な指標は存在しない。ベーチェット病患者群では人種を越えて、ヒト主要組織適合抗原の特定のタイプである HLA-B51 の保有頻度が顕著に高いことが知られている。しかし HLA-B51 を保有していてもベーチェット病を必ずしも発症しないことから、ベーチェット病は、HLA-B51 と、他の何らかの外的環境要因あるいは他の内的遺伝素因が共に働いて発症する多因子疾患と考えられている。また、HLA-B51 は現在のところ、“それ自体の保有の有無が、投薬治療の有効性や病勢の予測における判断材料となる”ということは示されておらず、参考として補助診断に用いられているのみである。そこで、新たなベーチェット病バイオマーカーが開発され、EBM に基づいたオーダーメイド医療を実現可能にする必要がある。本研究課題では、ベーチェット病血液検体に対し、様々な方法を用いて解析することにより、臨床の現場で使用できる、有用な疾患特異的バイオマーカーを見出すことを目的としている。具体的には、ベーチェット病患者における疾患特異的自己抗体検索、新規疾患感受性遺伝子多型検索、さらに HLA も含めた疾患感受性遺伝

子と臨床像の相関解析も行い、多面的に検討をする。それによりベーチェット病の病勢把握や、患者各個人の疾患予後および薬剤感受性等を予測できるようにすることを目的とする。

B. 研究方法

疾患特異的自己抗体検索

多くの自己免疫疾患では、特異的自己抗体価が上昇している可能性があり、ベーチェット病でも同様のことが考えられる。しかしこれまで、網羅的に自己抗体を検出することには技術的な面より限界があった。今回、研究協力者の愛媛大学工学部無細胞生命科学センター澤崎達哉らが最近開発した、高感度で高効率な抗体スクリーニングシステムを使い、ベーチェット病特異的に上昇している血清中抗体を網羅的に検索した。対照として健康人検体、他の自己免疫性疾患の検体を用いて同様のアッセイを行った。

新規疾患感受性遺伝子多型検索

一塩基多型(SNP : Single Nucleotide Polymorphism)を指標とした全ゲノム関連解析(GWAS : Genome Wide Association Study)は、マイクロアレイの技術を用いた全ゲノム領域をカバーする技術で、疾患原因遺伝子研究において強力な威力を発揮し、様々な疾患に対しての研究がなされてきている。我々は、ベーチェット病に関して GWAS を行い、複数のベーチェット病疾患感受性遺伝子を同定し、最近発表した(Mizuki *et al.* Nature

Genetics.:42(8):703-6, 2010)。

本研究課題では、海外他施設との共同で、多民族多検体に対し、さらに GWAS 研究を押し進めた。

疾患感受性遺伝子と臨床像の相関解析

前述の GWAS により IL23R/IL12RB2 および IL10 の 2 遺伝子領域の SNP がベーチェット病の発症と強く関係していることがわかっている。そこで今回我々は、日本人ベーチェット病患者の上記遺伝子領域遺伝子多型および HLA 多型と、臨床像との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、横浜市立大学医学部倫理委員会により承認され(承認番号 B110303015, A090528007, A09052814, B090312015)、臨床研究に関する倫理指針と学内の倫理委員会で定めた規準を遵守している。全ての血液および情報提供者に対して、研究の意義・目的・使用法等を説明し、同意を得た上で行っている。個人情報に関しては連結可能匿名化とし、番号割り付けの上個人情報管理者 1 名がそれを管理するようにし、決して情報が漏出しないように配慮している。万が一参加後参加協力者が離脱を申し出た場合には速やかに検体の廃棄をし、除外をすることとしている。平成 24 年 5 月現在、本研究課題において倫理面の問題は生じていない。

C. 研究結果

詳細については分担研究報告書に記載をする。

疾患特異的自己抗体検索

ベーチェット病患者血清中に 13 種類の、あるタンパク質に対する自己抗体が、コントロール群に比べ 3 倍以上の高値を示した。そのうち 2 種類に関しては 15 倍以上の高値を示した。

新規疾患感受性遺伝子多型検索

トルコ人および日本人ベーチェット病における新規 GWAS 解析により、4 遺伝子領域に新たな遺伝子多型を認めた。そのうちのひとつである HLA 関連蛋白 X においては HLA-B51 との間で、エピスタティックで非常に強い関連(遺伝子座間相互作用)を認めた ($P=9 \times 10^{-4}$)。

疾患感受性遺伝子と臨床像の相関解析

ベーチェット病不全型群に比し、完全型の患者群においては、疾患感受性遺伝子である IL23R/IL12RB2 および IL10 の遺伝子多型のうち、IL10 遺伝子多型を保有する率が有意に高かった ($P < 0.001$)。しかし IL23R/IL12RB2 遺伝子多型と HLA 多型は臨床症状との関連については認められなかった。

D. 考察

上記のようにベーチェット病バイオマーカーとなりうる有望な候補項目を幾つか見出した。しかし、これら同志の関連性についてはまだ確認をとっておらず、今後の検討課題である。また、遺伝子多型研究以外には他民族ベ

ーチェット病における再現性を確認しておらず、他民族での replication study が、今後の課題である。

E. 結論

ベーチェット病の疾患特異的自己抗体検索、新規疾患感受性遺伝子多型検索、疾患感受性遺伝子と臨床像の相関解析を行った。今回のプロジェクトでは当初の課題として、まず期間内にしっかりとした基礎データ蓄積を目標として掲げた。各研究において期間内に数種類の有望なバイオマーカー候補を見出すことができた。これらの結果が得られたことより、上記目標はある程度達成できたといえる。しかし今後、この度得られた結果を確かなものにするためにさらに多検体で検証していく必要がある。

バイオマーカーの発見から臨床応用までには少なくとも 10 年という長い時間を要すると一般的に言われている。なるべく早い将来に臨床応用へつなげることができるよう、計画的に研究を進めていく。最終的には患者個人個人に応じた適切な治療法の選択や予後予測に繋がられることを目標にしていく。本研究課題は 1 年計画であるが、さらに他の競争的研究資金を獲得し、実際に使用可能なバイオマーカーとして確立していくために計画を続行していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末、「平成 23 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

1. 水木信久：ベーチェット病の治療（抗 TNF α 治療）. 第 115 回日本眼科学会総会，東京，2011.5
2. 竹内正樹，目黒明，河越龍方，樋口亮太郎，望月學，大野重昭，水木信久：IL23R/IL12RB2, IL10 遺伝子多型および HLA 多型とベーチェット病の臨床像との関連. 第 115 回日本眼科学会総会，東京，2011.5
3. 飛鳥田有里，安藤澄，澁谷悦子，石原麻美，中村聡，林清文，水木信久：ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療効果の検討. 第 3 回神奈川眼科学会，横浜，2011.5
4. 上田和子，飛鳥田有里，佐藤理一郎，安藤澄，竹内正樹，遠藤和人，澁谷悦子，西田朋美，石原麻美，林清文，中村聡，水木信久：ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療効果の検討. 第 65 回日本臨床眼科学会，東京，2011.10
5. 澁谷悦子，安藤澄，木村育子，飛鳥田有里，石原麻美，西田朋美，中村聡，林清文，水木信久：横浜

- 市大附属病院眼科における近年のぶどう膜炎の疫学的検討。
第 65 回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
6. 水木信久, 目黒明, 河越龍方 : ゲノム研究が拓く眼科医療の未来 – Bench to Bedside –. 第 65 回日本臨床眼科学会 眼科 DNA チップ研究会, 東京, 2011.10
7. Nobuhisa Mizuki, Akira Meguro : Genome-wide association studies on multifactorial ocular disease. 52nd annual meeting of the Ophthalmologic Society of Taiwan, Taipei, 2011.11
8. Nobuhisa Mizuki, Akira Meguro Manabu Mochizuki, Shigeaki Ohno, Hidetoshi Inoko : Molecular Genetics of Behçet's disease. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, Goa, 2011.11
9. Nobuhisa Mizuki, Akira Meguro Yuri Asukata, Masaki Takeuchi, Shigeaki Ohno, Manabu Mochizuki, Hidetoshi Inoko : Behçet's disease : Role of Regulatory T cells in disease remission. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, Goa, 2011.11
10. Akira Meguro, Mami Ishihara, Masao Ota, Shin-ichiro Morimoto, Manabu Mochizuki, Hidetoshi Inoko, Shigeaki Ohno, Nobuhisa Mizuki : BTNL2 and ANXA11 Gene polymorphisms in Japanese patients with sarcoidosis. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, Goa, 2011.11
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
（出願中 2 件）
1. 発明者：水木信久
発明の名称：ベーチェット病罹患リスクの判定方法
出願番号：特願 2010-151357
2. 発明者：水木信久
発明の名称：ベーチェット病罹患リスクの判定方法
出願番号：PCT/JP2011/65166
WO2012/002529
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

分担研究報告

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

ベーチェット病自己抗体スクリーニング

研究分担者 河越龍方

横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学助教

研究要旨

多くの自己免疫疾患においては、血清中の自己抗体価が上昇していることが予想される。しかし自己抗体の網羅的検索によるプロファイリングを行うことは、技術上の問題から難しいものであった。本分担研究では、研究協力者の澤崎らが近年開発した高感度で効率的な抗体スクリーニングシステムを応用し、ベーチェット病患者血清中で特異的に上昇している抗体を網羅的に検索した。このようなシステムを用いた網羅的自己抗体スクリーニングの報告はなされておらず、世界に先駆けた試みである。本研究期間である平成23年度内に、ベーチェット病に特異的である可能性のある自己抗体を検出することができた。今後この結果をさらに発展させていく予定である。

A. 研究目的

多くの自己免疫疾患において、自己を
してしまう認識する自己抗体が作ら
れている可能性がある。一般的に血清
中自己抗体の検出目的では、ELISA
法が用いられる。しかし、スクリー
ニング目的に、数千種類のタンパク質を
精製し実用化することは現実的には
難しい。また、未精製タンパク質を用
いた反応を行うと非常にバックグラ

ンドが高くなり、信頼性の高いデータ
を得ることが容易ではない。大規模な
自己抗体プロファイリングを行うた
めの、新しい高感度な抗原抗体反応を
検出する技術が必要とされていた。
愛媛大学工学部無細胞生命科学研究
センター澤崎達哉らは小麦胚芽を用
いて大量かつ高精度にタンパク合成
を行う技術を以前開発し、様々な分野

に応用している。その技術応用の一つとしてプロテインアレイの構築がある。1) 目的のタンパクだけを特異的にビオチンでラベル化し、ビオチン化タンパクのみを検出するという方法を用いて反応の特異性を劇的に高める、2) 簡便で高感度なおかつ液相化タンパクを検出できる AlphaScreen 法を用いる、3) 自動分注機を使用し煩雑性を解決する、といった技術上の改善により大規模自己抗体スクリーニングが可能なプロテインアレイ系を構築した(Matsuoka *et al.* *J Proteome Res.* ;9(8):4264-73, 2010)。本手法は、既存の SEREX 法などと比べ、i) 完全長のタンパク質を用いることができる ii) 大量の大腸菌ゲノムコンタミネーションがないといった優れた特性を持つアッセイ法である。本分担研究ではこの方法を用いて、ベーチェット病患者の血清中自己抗体の網羅的スクリーニングを行った。

B. 研究方法

ベーチェット病 2 例(眼が炎症主体の症例と腸管炎症主体の症例)、Vogt-小柳-原田病 4 例、視神経炎 2 例、さらに対照として健常者 3 例の血清を用いて上記プロテインアレイを行い、疾患によって特異的な抗体の上昇を認めるか、特徴的な抗体上昇パターンを示すかなど、疾患別に結果を差異化できるかを検討した。

患者血清は横浜市立大学医学部付属病院を受診した患者から十分な説明

と同意のもと血清を頂き、検体として用いた。健常者血清としては、本研究の趣旨を理解し賛同したボランティアのものを用いた。

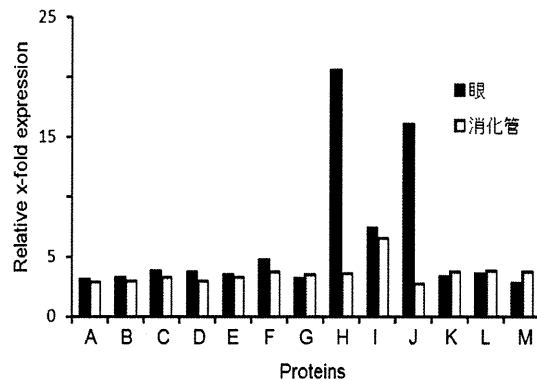
実験及び解析は、横浜市立大学視覚器病態学の研究分担者である河越が、愛媛大学工学部無細胞工学センターにおいて研究協力者である澤崎とともに施行した。

(倫理面への配慮)

総括研究報告に既述のように、本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会により承認され(ぶどう膜炎および視神経炎における原因抗体検索研究, 承認番号: B110707051), 臨床研究に関する倫理指針と学内の倫理委員会で定めた規準を遵守して行っている。平成 24 年 5 月現在、本研究課題において倫理面の問題は生じていない。

C. 研究結果

図1.



ベーチェット病患者 2 検体において、健常者検体と比べ、上記図 1 のような

結果を得た(相対比)。上記 13 種類のタンパク質に対する自己抗体が、コントロール群に比べ 3 倍以上の値を示した。他の疾患および健常者コントロール群において上記タンパク質に対する自己抗体の産生は認められなかったため、これらがベーチェット病において特異的に産生されるものである可能性がある。検体は眼病変主体のもの、消化管病変主体のものであるが、上記のように同様のタンパク質に対して抗体が産生されていることが分かった。図 1 の H および J のタンパクに対する抗体においては腸管炎症症例に比し、眼炎症症例において 4 倍以上の非常に高値を示した。

D. 考察

炎症が主に眼主体の患者検体と、消化管主体の患者検体において同様の上昇傾向を示したことは大変興味深い現象で、ベーチェット病がその病型に関わらず、やはり同一の疾患であるということを示唆している。H および J のタンパク質における、腸管炎症症例と眼炎症症例における差異は、これが、病勢を反映しているのか、病型の差を反映しているのか、或いは個人差によるものなのかは今後検体数を増やし確認していく必要がある。今後、血管型や神経型など死亡率の高い特殊型ベーチェット病に関しても検体を集め、同様の傾向がみられるか、あるいは他の特異的な自己抗体が認められるかを検証していく必要がある。

今回発見したベーチェット病患者血清中自己抗体は、今回施行した他の炎症疾患血清中には認められなかった。これらがベーチェット病に特異的であることを証明するために、他の様々な炎症性疾患についても解析していく必要がある、現在血清採取を続けている。また、他施設とも連携して検体を入手して、当初の目標症例数達成を目指す。

E. 結論

ベーチェット病の自己抗体研究を行った。バイオマーカーの候補となりうる 13 種類の新規自己抗体をベーチェット病患者血清中に見出すことができた。

ベーチェット病検体に関しては、現在 16 検体採取済みであり、これらに関しても今後アッセイを行っていく予定である。

また、今回明らかになった自己抗体がベーチェット病においてどのように関与しているかを、今後マウスを用いた機能解析により明らかにしていく予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末。「平成 23 年度研究成果の刊行

に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

1. 河越龍方：ベーチェット病疾患関連遺伝子の機能解析. 第3回神奈川県眼科学会, 横浜, 2011.5
2. 竹内正樹, 目黒明, 河越龍方, 樋口亮太郎, 望月學, 大野重昭, 水木信久：IL23R/IL12RB2, IL10 遺伝子多型および HLA 多型とベーチェット病の臨床像との関連. 第115回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5
3. 水木信久, 目黒明, 河越龍方：ゲノム研究が拓く眼科医療の未来－Bench to Bedside－. 第65回日本臨床眼科学会 眼科 DNA チップ研究会, 東京, 2011.10

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

新規疾患感受性遺伝子多型解析

および疾患感受性遺伝子と臨床像の相関解析

研究分担者 目黒 明

横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学特任講師

研究要旨

ベーチェット病においては、人種を超えて、HLA-B 抗原のひとつの型である HLA-B51 抗原を保有する割合が顕著に増加していることが以前より知られている。ベーチェット病は、世界的には地中海沿岸諸国、中近東、東アジアといった北緯 30 度から北緯 45 度付近のシルクロード沿いに多発する疾患である。これらの国々では、HLA-B51 抗原陽性頻度自体が高いことが報告されている。よって、HLA-B51 を保有していてもベーチェット病に罹患することの方が稀であり、他の遺伝的素因が疾患形成に関与していることが疑われる。最近我々は、新たなベーチェット病疾患感受性遺伝子として HLA-A26, IL23R-IL12RB2, IL10 を報告した。本研究では、ベーチェット病患者を対象とした遺伝子解析を継続発展させ、ゲノム上に散在する本病の疾患感受性遺伝子のさらなる同定を試みた。また、以前同定した疾患感受性遺伝子である IL23R-IL12RB2 および IL10 遺伝子多型、および HLA-B51, HLA-A26 とベーチェット病の臨床像との関連について検討した。

A. 研究目的

ベーチェット病の発症原因に関しては、以前より HLA-B51 を代表とした遺伝的な関与が疑われてきた。しかしそれだけでは発症の説明がつかず、未だにそのメカニズムについては明らかとなっていない。近年我々は、第 6

染色体の HLA 領域を詳細に解析した。その結果、HLA-B 遺伝子領域からテロメア側(染色体末端側)に約 1000kb 離れた HLA-A 遺伝子領域が、HLA-B 遺伝子領域とは独立して、ベーチェット病と相関していることがわかってきた。そして、HLA-A 抗原のひとつの型である HLA-A26 抗原が、HLA-B 抗原とは連鎖しないで独立に本病と相関していることがわかってきた (Meguro *et al.*: Ann Rheum Dis. 69:747-54, 2010)。さらに我々は最近、日本人ベーチェット病を対象としたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) を行い、ベーチェット病の疾患感受性遺伝子として IL23R-IL12RB2 および IL10 を同定している (Mizuki *et al.*: Nature Genetics. 42(8):703-6, 2010)。本研究課題では、遺伝学的研究の結果を診断や予後予測などに使えるバイオマーカーに応用すべく、得られている GWAS データの再検証を行うとともに、新規トルコ人検体を用いて、ベーチェット病の発症に関与する遺伝子のさらなる同定を試みた。また、上記 IL23R-IL12RB2 および IL10 の 2 遺伝子領域遺伝子多型と、HLA-B51 および HLA-A26 に関して、ベーチェット病の臨床像との関連についても検討した。

B. 研究方法

新規遺伝子多型検索

トルコ人ベーチェット病患者 1200 名

以上の GWAS と、ほぼ同数の別のトルコ人ベーチェット病患者検体に対し再現性の確認 (replication study) を行った。また、再現性の確認の際には日本人集団約 1300 人においても解析を行った。

Affymetrix 社の GeneChip Human Mapping 500k Array Set を用いて GWAS を行った。解析方法は Affymetrix 社のプロトコールに準拠して行った。本 GWAS では、集団の階層化またはホモ接合過剰を示す検体を除外した上で、Quality Control (QC) (SNP call rate 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 を対象に統計解析を行った。

疾患関連遺伝子とベーチェット病の臨床像との関連についての検討

日本人ベーチェット病患者 612 名の IL23R-IL12RB2, IL10 遺伝子多型および HLA 型とベーチェット病の重症度、発症年齢について検討した。

(倫理面への配慮)

総括研究報告に既述のように、本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会により承認され(ベーチェット病の原因遺伝子マッピング, 承認番号: A090528007), 臨床研究に関する倫理指針と学内の倫理委員会で定めた規準を遵守して行っている。平成 24 年 5 月現在、本研究課題において倫理面の問題は生じていない。

C. 研究結果

新規遺伝子多型検索

新規 4 遺伝子領域における遺伝子多型が、ベーチェット病発症と相関を認めた。そのうちの HLA 関連遺伝子 X においては、HLA-B51 との間にエピスタティックな相互作用を認めた ($p=9 \times 10^{-4}$)。現在本研究結果は Nature Genetics 誌に投稿中であり、詳細についてはまた論文 accept 後に発表していく。

疾患関連遺伝子とベーチェット病の臨床像との関連についての検討

ベーチェット病完全型の患者群では、不全型群に比して IL10 リスクアレルを有する患者が有意に多かった ($n=442$, $p<0.001$)。IL23R-IL12RB2 遺伝子多型および HLA 多型と症状の関連は認められなかった。発症年齢との検討では HLA-A26 陽性患者では陰性患者に比して有意に発症年齢が遅かった ($n=396$, $p<0.05$)。

IL23R-IL12RB2, IL10 遺伝子多型および HLA-B51 と発症年齢との関連はみられなかった。現在本研究結果に関して投稿準備中である。

D. 考察

新規遺伝子多型検索研究においても、疾患関連遺伝子とベーチェット病の臨床像との関連についての検討においても、新たな研究結果が得られた。これらが実際の生体内でどのように働き、ベーチェット病の病態形成に関わっているのかを今後検討する必要

がある。

E. 結論

新規 GWAS の結果、IL23R-IL12RB2 および IL10 の他に、ベーチェット病に関わる遺伝子を 4 種類同定した。臨床像との関連について検討した結果、IL10 遺伝子多型はベーチェット病の重症度に大きく関与することが示唆された。

今回のこれら結果を総合して、今後ベーチェット病の予後予測や薬剤感受性等のバイオマーカーに応用できるかを検討していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

巻末「平成 23 年度研究成果の刊行に関する一覧表」に記載

2. 学会発表

1. 竹内正樹, 目黒明, 河越龍方, 樋口亮太郎, 望月學, 大野重昭, 水木信久: IL23R/IL12RB2, IL10 遺伝子多型および HLA 多型とベーチェット病の臨床像との関連. 第 115 回日本眼科学会総会, 東京, 2011.5
2. 水木信久, 目黒明, 河越龍方: ゲノム研究が拓く眼科医療の未来 - Bench to Bedside -. 第 65 回

- 日本臨床眼科学会 眼科 DNA チップ研究会, 東京, 2011.10
3. Nobuhisa Mizuki, Akira Meguro : Genome-wide association studies on multifactorial ocular disease. 52nd annual meeting of the Ophthalmologic Society of Taiwan, Taipei, 2011.11
4. Nobuhisa Mizuki, Akira Meguro, Manabu Mochizuki, Shigeaki Ohno, Hidetoshi Inoko : Molecular Genetics of Behçet's disease. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, Goa, 2011.11
5. Nobuhisa Mizuki, Akira Meguro, Yuri Asukata, Masaki Takeuchi, Shigeaki Ohno, Manabu Mochizuki, Hidetoshi Inoko : Behçet's disease : Role of Regulatory T cells in disease remission. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, Goa, 2011.11
6. Akira Meguro, Mami Ishihara, Masao Ota, Shin-ichiro Morimoto, Manabu Mochizuki, Hidetoshi Inoko, Shigeaki Ohno, Nobuhisa Mizuki : BTNL2 and ANXA11 Gene polymorphisms in Japanese patients with sarcoidosis. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, Goa, 2011.11
7. 目黒明 : 眼炎症性疾患の分子遺伝学的解析. 第 116 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
(出願中 2 件)
1. 発明者 : 水木信久
発明の名称 : ベーチェット病罹患リスクの判定方法
出願番号 : 特願 2010-151357
2. 発明者 : 水木信久
発明の名称 : ベーチェット病罹患リスクの判定方法
出願番号 : PCT/JP2011/65166
WO2012/002529
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

平成 23 年度研究成果の刊行に関する一覧表

平成23年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
水木信久	感受性遺伝子からみたベ ーチェット病の発症機序	澤 充	眼科	金原出版	東京	2011	317-336
水木信久	Behçet病の疾患感受性遺 伝子	宮坂信之	炎症と免疫	先端医学社	東京	2011	477-486

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, Ito N, Nishide T, Mizuki N	Infliximab Monotherapy Versus Infliximab and Colchicine Combination Therapy in Patients with Behçet's Disease.	Ocular Immunology and Inflammation	20(3)	193-7	2012
Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S.	Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behçet's disease in a Korean population.	Rheumatology	51(6)	983-6	2012
Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N.	Clinical Course before and after Cataract and Glaucoma Surgery under Systemic Infliximab Therapy in Patients with Behçet's Disease.	Case Report Ophthalmology	2(2)	189-92	2011
Sada T, Ota M, Katsuyama Y, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Okada E, Ohno S, Inoko H, Mizuki N.	Association analysis of Toll -like receptor 7 gene polym orphisms and Behçet's dise ase in Japanese patients.	Human Immunology	72(3)	269-72	2011
Kurata R, Nakaoka H, Tajima A, Hosomichi K, Shiina T, Meguro A, Mizuki N, Ohno S, Inoue I, Inoko H.	TRIM39 and RNF39 are associated with Behçet's disease independently of HLA-B*51 and -A*26.	Biochemical and Biophysical Research Communication	401(4)	533-7	2011
Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H.	Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci.	Nature Genetics	42(8)	703-6	2010

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

ペーチェット病バイオマーカー
の開発に関する調査研究

平成 23 年度 研究報告書

発行 平成 24 年 5 月 31 日
厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
ペーチェット病バイオマーカー
の開発に関する調査研究
研究代表者 水木 信久
横浜市金沢区福浦 3-9
横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
電話 (045) 787-2683