

- 解析, 第66回日本臨床眼科学会. 京都. 2012.10.25-28
7. 森 和彦、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、中野正和、徳田雄市、佐藤隆一、足立博子、田代 啓、木下茂. 原発開放隅角緑内障の1000Kチップによる全ゲノム関連解析、第66回日本臨床眼科学会. 京都. 2012.10.25-28
8. 吉井健吾、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、丸山悠子、吉川晴菜、中野正和、大見奈津江、徳田雄市、田代 啓、木下 茂. 原発開放隅角緑内障患者における血液生化学データの解析. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.28-30
9. 足立博子、丸山悠子、米田一仁、丸山和一、木下 茂、中野正和、田代 啓. 網膜における血管新生に関連する遺伝子の網羅的発現解析. 第59回日本生化学会近畿支部例会. 京都. 2012.5.19
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
1. Kinoshita S, Tashiro K, Nakano M, Yagi T, Mori K, Ikeda Y, Taniguchi T, and Kageyama M. Method for determination of progression risk of glaucoma. US Patent No: US2011/02071222522597.
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（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

緑内障総合的診断アルゴリズムの強化・至適化研究

分担研究者 長崎 生光

京都府立医科大学大学院 医学研究科 統計学 教授

研究要旨

我々は、広義原発開放隅角緑内障（広義POAG）に関連する塩基配列の違い（バリエント）のジェノタイプデータ（離散変数）と末梢血中のサイトカイン量（連続変数）を組み合わせることによって緑内障の発症リスクを予測する統合的分子診断法のプロトタイプを既に開発し報告している。本研究では、緑内障バリエントデータに基づくゲノム診断法と末梢血中の疾患バイオマーカー測定値に基づく血液診断法の両面の精度を向上させることにより、本診断法の確立と実証を目指す。今年度は、分担研究者の田代・中野・田中が実施している緑内障SNPやcopy number variant（CNV）のジェノタイプ情報および緑内障患者に特有な白血球mRNAの発現プロファイル情報を今後統合するための基盤整備と統計解析手法の予備検討を実施した。次年度以降新規データが取得でき次第、随時統合解析の検討を重ね本診断法の強化・至適化を図っていく予定である。

A. 研究目的

緑内障統合的分子診断法の確立と

実証に向けて、緑内障患者に特有なジェノタイプ情報および末梢血中のバイオマーカーの精度の向上を図り、診断法の強化・至適化を図る。

B. 研究方法

本研究では、CNVデータおよびヘテロ接合性欠失（LOH）データについて、緑内障患者に特有なバリエーション解析の予備検討を実施した。

(1) CNVデータ

CNVデータの解析には、non-parametric test（Mann-Whitney's U test および Kruskal-Wallis test）を用いた。また、データ比較のために、parametric test（t-test およびANOVA）も同時に実施した。

(2) LOHデータ

LOHについては non-parametric test（X-test および Cochran-Armitage test）を行った。また、データ比較のために、LHD testも同時に実施した。

（倫理面への配慮）

本研究では患者由来の臨床情報と

ゲノム情報を取り扱うので、関連する倫理と法令を遵守しながら実行する。

C. 研究結果

GWASにより取得した広義POAG SNPデータ、CNVデータ、カスタムチップSNPデータより構成されるジェノタイプデータと緑内障患者に特有な白血球mRNAの発現変動データを統合するための専用サーバーの構築を完了した。また本年度取得したデータを一部抽出し、データ統合に向けた統計学的解析の予備検討を実施した。CNV解析については、1以上の整数値データを使用し、ケース、コントロールの2値のパターン分類を行った。LOH解析については、0もしくは1の整数値データを使用し、ケース、コントロールの2値のパターン分類を行った。いずれも予備解析として、98検体のケース、98検体のコントロールをランダムに抽出して実行した。

D. 考察

我々が既に開発している緑内障統合的診断法のプロトタイプから更にバリエーションデータや血中バイオマーカーデータの精度を向上させることにより、緑内障発症リスクの診断力が飛躍的に向上することが期待される。

E. 結論

より精度の向上したゲノム診断法と血液診断法を統合するための基盤整備を完了し、予備検討を実施した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokuda Y, Yagi T, Yoshii K, Ikeda Y, Fuwa M, Ueno M, Nakano M, Omi N, Tanaka M, Mori K, Kageyama M,

Nagasaki I, Yagi K, Kinoshita S, and Tashiro K. An approach to predict the risk of glaucoma development by integrating different attribute data. SpringerPlus, 1: 41, 2012.

2. 長崎生光、牛瀧文宏. On Borsuk-Ulam groups 「変換群の幾何の展開」. 数理解析研究所講究録, 1816: 36-43, 2012.

3. Nagasaki, I. Homotopy classification of maps from a closed manifold to the complement of a subspace arrangement. Studia Humana et Naturalia, 46, 2012, in press.

2. 学会発表

1. 長崎生光、牛瀧文宏. ボルスクウラム群について. RIMS研究集会「変換群の幾何の展開」, 京都, 2012. 5. 29.
2. Nagasaki, I. On the existence

and non-existence of
isovariant maps between
representation spaces.
Geometry of Manifolds and
Group Actions, Gdansk,
Poland, 2012. 9. 7.

3. Nagasaki, I. The isovariant
Borsuk-Ulam theorem and its
related topics.
Symposium: Structures and
Symmetries on Manifolds,
那覇, 2013. 3. 12. 発表予定.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

広義原発開放隅角緑内障におけるコピー数の違いのバリエント（CNV）の解析

分担研究者 田中 光一

東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究部 分子神経科学 教授

研究要旨

我々は、広義原発開放隅角緑内障（広義POAG）に関連する塩基配列の違い（バリエント）のジェノタイプ情報と末梢血中のサイトカイン量や白血球のmRNA発現量等の測定値とを組み合わせた緑内障統合的分子診断法の確立を目指している。本研究では、これまで1塩基の違い（SNP）に限定していたジェノタイプ情報の精度を高めるため、広義POAGに関連するコピー数の違いのバリエント（copy number variant, CNV）の同定を試みる。我々は既に、SNP情報に基づく広義POAGのゲノムワイド関連解析（GWAS）を完了していることから、同一マイクロアレイに搭載されている全ゲノムにわたるCNV解析用専用のプローブデータを同時取得している。そこで本年度は、CNVデータに基づく相関解析を実施するための基盤整備として、大規模な計算と高精度な解析を実施するための専用PC環境や専用サーバーの構築を行った。次年度以降、本サーバーを活用することによって、CNVおよびヘテロ接合性欠失（LOH）の有無の解析を実施する予定である。また、緑内障は進行性の神経変性疾患であるため、特にグルタミン酸トランスポーターに着目したCNV解析も実施していき

たいと考えている。

A. 研究目的

緑内障統合的分子診断法の確立に向けたジェノタイプ情報の精度の向上のため、広義POAGに関連する copy number variant (CNV) の同定を試みる。

B. 研究方法

我々が実施し、既に完了している広義POAGについてのSNPデータに基づくGWASでは、100万SNPが搭載されているアフィメトリクス社のマイクロアレイ (GeneChip SNP6.0) を用いた。本アレイにはCNV解析用の専用プローブも搭載されていることから、上記GWASで取得した広義POAG群833例および対照群686例について、全ゲノムにわたるCNV解析を実施する。まず、CNVデータの取得には同社の Genotyping Console 4.1.1を用いることから、本プログラムが円滑に稼働するPC環境を整備した。加えて、

取得したデータをもとにCNVおよびヘテロ接合性欠失 (LOH) の有無の同定を実施するための大容量計算が可能な解析サーバーを構築した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者由来の臨床情報とゲノム情報を取り扱うので、関連する倫理と法令を遵守しながら実行する。

C. 研究結果

CNVデータ解析に向けたプログラム稼働環境および大容量計算に必要な専用サーバーの構築を完了した。テストデータを用いた試運転を終え、大規模解析の負荷に耐えられることも検証済みである。

D. 考察

最近、種々の疾患とCNVとの関連性が明らかにされていることから、本サーバーを活用することによって、

広義POAGに関連するCNVの同定が期待される。また、これまでに緑内障との関連性が示唆されているグルタミン酸トランスポーターに着目したCNV解析も実施することによって、緑内障の発症機序の解明に向けた端緒となることが期待される。

E. 結論

CNVの大規模解析に必須なPC環境および解析サーバーの基盤整備を完了した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi H, Eguchi Y, Fukuchi-Nakanishi Y, Takeya M, Nakagata N, Tanaka K, Vance J.E, and Tanihara H. A potential therapeutic function of apolipoprotein E-containing

lipoproteins for normal tension glaucoma. *J. Biol. Chem.* 287: 25395-25406, 2012.

2. 田中光一. 精神神経疾患におけるグルタミン酸トランスポーターの役割. *細胞工学*, 31: 580-585, 2012.

2. 学会発表

1. 白寧、相田知海、林秀樹、行方 和彦、原田高幸、田中光一. NMDA受容体NR2Dサブユニットと相互作用する蛋白質Dock3の同定と機能解析. 第35回日本神経科学大会 名古屋, 2012.9.18 (Poster).
2. 田中光一. 精神神経疾患におけるグルタミン酸トランスポーターの役割, シンポジウム「分子標的トランスポーター」 第85回日本生化学会大会福岡国際会議場. 2012.12.15.
3. Tanaka, K. The role of glutamate transporters in the

pathogenesis of glaucoma. The 7th international symposium of the Institute network, June 15, 2012. Tohoku University, Sendai Japan.

4. Tanaka, K. Genetic animal models of neuropsychiatric disorders. International Summer program 2012, 28 Aug., 2012, Tokyo Medical & Dental University, Tokyo, Japan.

Canada で特許査定となる
(2012年10月15日).

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. Tanaka, K. and Harada, T.
Mouse deficient in glutamate transporter GLAST function.
European Patent No:
1619248. EUで特許査定となる
(2012年6月13日).
2. Tanaka, K. and Harada, T.
Mouse deficient in glutamate transporter GLAST function.
Canadian Patent No: 2522597.

厚生労働科学研究費補助金

(障害者対策総合研究事業)

分担研究報告書

緑内障臨床データサンプル取得と臨床データ蓄積

分担研究者 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

2009年に我々は、全ゲノムにわたる50万個の一塩基配列の違い（SNP）を解析するゲノムワイド関連解析（GWAS）を実施し、広義原発開放隅角緑内障（広義POAG）に関連するSNPを報告した。更に、2012年にはこれらのジェノタイプデータと緑内障患者の末梢血中のサイトカイン量とを組み合わせた緑内障統合的分子診断法のプロトタイプを開発し報告した。これらの解析に用いた臨床サンプルは京都府立医科大学附属病院緑内障専門外来および正常スクリーニング外来で緑内障専門医により、精密な検査、診断を行い、遺伝子研究に対しての書面による同意を得たものである。また血液サンプルを得るのみならず、これらの患者の眼圧、視野など様々な臨床データを、カスタマイズしたソフトに入力し、更新している。

- A. 研究目的 に向けたジェノタイプ情報の精度の
緑内障統合的分子診断法の確立 向上のため、広義POAGに関連する

臨床サンプル取得、その診断、および臨床データの取得、入力管理を行う。

B. 研究方法

我々は10年以上前から、緑内障専門外来の患者のデータベースを構築し、専用カスタマイズしたソフトを用いて患者の臨床データを入力、管理している。緑内障専門外来では視力、眼圧、隅角、視野などの基本的な緑内障検査以外にも緑内障精密機器（3D-OCT、無散瞳眼底カメラ、GDx、HRT-II、マトリックス、ペンタカム、ビサンテ、スペキュラ、眼軸など）を実施し、緑内障の正確な診断および詳細な経過観察を行っている。また正常スクリーニング外来ではボランティアで参加を募集し、参加者に対して緑内障専門外来と同様の精密な診察及び検査を行い正常、緑内障疑い、緑内障に分類し、さらに正常は視神経乳頭の形状からさらに三段階にグレード分類（super normal, fairly normal, normal）し、

より確かな正常を解析に用いることができるようにしている。

（倫理面への配慮）

本研究では患者由来の臨床情報とゲノム情報を取り扱うので、関連する倫理と法令を遵守しながら実行する。

C. 研究結果

GWASの結果、ヒト染色体上の9p21.3領域に存在するCDKN2B-AS1上にボンフェローニ補正を超える有意なSNPが集中的に同定された。次に、広義POAG群を眼圧の高いHPG群330例と正常範囲のNPG群503例の2群に分けた相関解析を実施した結果、広義POAGのGWASで検出されたSNPと同一のCDKN2B-AS1上のSNPがNPG群でのみ有意に検出された。

D. 考察

現在のGWASの世界的傾向としては多施設により多くの症例を集めて

解析しているが、我々は1施設によって症例を集めていること、また質の高い緑内障サンプルおよび正常サンプルを収集できていることから、症例数は少なくとも、ボンフェローニ補正を超える有意なGWAS結果を出せたと考えている。この統計学的検出力の高いGWASを新たに実施したことにより、広義POAGに非常に強い相関を示すSNPを同定することに成功したことから、緑内障の統合的分子診断法の精度の向上に寄与することが期待される。

E. 結論

これらのSNPはNPG群に特異的であったことから、NPGとHPGを識別することが可能な有用なSNPが同定されたと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokuda Y, Yagi T, Yoshii K, Ikeda Y, Fuwa M, Ueno M, Nakano M, Omi N, Tanaka M, Mori K, Kageyama M, Nagasaki I, Yagi K, Kinoshita S, and Tashiro K. An approach to predict the risk of glaucoma development by integrating different attribute data. SpringerPlus 1: 41 2012.
2. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, Fuwa M, Omi N, Ueno M, Imai K, Adchi H, Kageyama M, Mori K, Kinoshita S, and Tashiro K. Common variants in CDKN2B-AS1 associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in Japanese. PLoS ONE 7: e33389 2012.
3. 森 和彦. 隅角癒着解離術 眼手術学 6 緑内障 298-301, 文光堂, 2012.
4. 池田陽子、森 和彦. 繊維柱帯切

- 除術 角膜移植後 眼手術学6 緑内障 163-168, 文光堂, 2012.
5. 吉川晴菜、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、木下 茂. 3種類の緑内障視野進行判定プログラムの比較検討. あたらしい眼科. 29(6):840-843, 2012
6. 中野正和、池田陽子、森 和彦. 緑内障セミナー. 「緑内障 Genome-Wide Association Study 最新の知見: 2. 次世代シーケンサーをいかに活用するか」 あたらしい眼科. 29: 355-357, 2012
7. 池田陽子、中野正和、森 和彦. 緑内障セミナー, 「緑内障 Genome-Wide Association Study 最新の知見: 1. どう見て、どう考えるか」 あたらしい眼科. 29: 209-210, 2012
8. 森 和彦. 隅角癒着解離術 眼手術学6 緑内障 298-301, 文光堂, 2012.
9. 森 和彦. トラベクロトミー①② 新ES NOW 眼科手術のトラブルシューティング 124-129, MEDICAL VIEW, 2012.
10. 多田香織, 森 和彦. 緑内障術後 (ステロイド、抗菌薬、眼圧下降薬など) 眼科 薬物療法 (眼科. 54.No.10) , 1326-1331, 金原出版, 2012.
11. 丸山悠子、池田陽子、森 和彦. 目のまわりの病気とその治療. アトピー性皮膚炎: ステロイド緑内障に対する緑内障手術後に生じた濾過胞感染からの眼内炎. Visual Dermatology. Vol. 12.(2) 150-151, 2013
2. 学会発表
1. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, Fuwa M, Omi N, Adachi H, Ueno M, Mori K, Kinoshita S, and Tashiro K. Common genetic variants of primary open-angle glaucoma in Japanese population. 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San

- Francisco (Nov. 6-10, 2012).
2. Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Imai K, Nakano M, Fuwa M, Yoshii K, Yagi Y, Tokuda Y, Tashiro K, and Kinoshita S. Association of risk alleles of glaucoma marker SNPs with morphological characters of the optic disc. 10th Congress of the European Glaucoma Society (EGS) Copenhagen Denmark (June.18-22,2012).
 3. Mori K, Ikeda Y, Ueno M, Imai K, Nakano M, Tokuda Y, Omi N, Adachi H, Tashiro K, and Kinoshita S. Genome-wide association study on primary open-angle glaucoma with a 1000K gene chip. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology Florida (May 6-10 2012).
 4. Maruyama Y Mori K Yoshikawa H Ikeda Y Ueno M Tada K Kinoshita S, Effects of long-term topical prostaglandin therapy on central corneal thickness,10th Congress of the European Glaucoma Society (EGS) Copenhagen Denmark (June.18-22,2012).
 5. Yoshikawa H, Ueno M, Ikeda Y, Oya T, Mori K, Kinoshita S. Lipid peroxidation in aqueous humor obtained from primary open-angle glaucoma patients and pseudoexfoliative glaucoma patients. 10th Congress of the European Glaucoma Society (EGS) Copenhagen Denmark (June.18-22,2012).
 6. Ueno M, Sasaki M, Maruyama K, Ikeda Y, Mori K, Kinoshita S. A case of superior segmental optic hypoplasia(SSOH)-like change of the optic disc induced

- by transient ocular hypertension. 10th Congress of the European Glaucoma Society(EGS).Copenhagen Denmark(June.18-22,2012).
7. Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Yoshikawa H, Maruyama Y, Kinoshita S. Evaluation of Optic Disc Morphology with HRT-II of Middle-Age or Older Japanese Normal Subjects. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Chicago, IL, USA, (Nov.10-14,2012)
8. Maruyama Y, Mori K, Yoshii H, Yoshikawa H, Ikeda Y, Ueno M, Tashiro K, Kinoshita S. Analysis of Hematological and Biochemical Data in Primary Open - Angle Glaucoma Patients. Asia Pacific Glaucoma Congress. Bali, Indonesia (Dec.7-9,2012).
9. Mori K, Ikeda Y, Ueno M , Maruyama Y, Yoshikawa H, Kinoshita S. Surgical Procedure For Secondary Angle - Closure Glaucoma Due To Soemmering's Ring. Asia Pacific Glaucoma Congress. Bali, Indonesia (Dec.7-9,2012).
10. Ishida G, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Maruyama Y, Yoshikawa H, Kato Y, Kinoshita S. Evaluation Of Optic - Nerve Disc Size In Normal Japanese Subjects. Asia Pacific Glaucoma Congress. Bali, Indonesia (Dec.7-9,2012).
11. Kato Y, Tada K, Ikeda Y, Mori K, Ueno M, Maruyama Y, Yoshikawa H, Ishida G, Kinoshita S. Evaluation Of Age - Related Morphological Change Of The Anterior Chamber In Japanese Normal Subjects. Asia Pacific Glaucoma Congress. Bali, Indonesia

(Dec.7-9,2012).

12. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、今井浩二郎、中野正和、徳田雄市、大見奈津江、佐藤隆一、田代 啓、木下 茂. CDKN2B-AS1の病型別原発開放隅角緑内障全ゲノム関連解析.第66回日本臨床眼科学会. 京都.2012.10.25-28
13. 森 和彦、池田陽子、上野盛夫、今井浩二郎、中野正和、徳田雄市、佐藤隆一、足立博子、田代 啓、木下 茂. 原発開放隅角緑内障の1000Kチップによる全ゲノム関連解析.第66回日本臨床眼科学会. 京都.2012.10.25-28
14. 吉井健吾、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、丸山悠子、吉川晴菜、中野正和、大見奈津江 徳田雄市、田代 啓、木下 茂. 原発開放隅角緑内障患者における血液生化学データの解析. 第23回日本緑内障学会.金沢. 2012.9.28-30
15. 加藤浩晃、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、木下 茂. 癍痕結膜症

例に対するテノン囊前転を併用した線維柱帯切除術の検討. 第35回日本眼科手術学会総会.名古屋.

2012.1.27-29

16. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、吉川晴菜、丸山悠子、多田香織、木下 茂. 円蓋部基底濾過胞再建術施行症例の臨床的検討と早期手術成績. 第35回日本眼科手術学会総会.名古屋.2012.1.27-29
17. 吉川晴菜、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、丸山悠子、多田香織、木下 茂. ProgressorRの局所トレンド解析による進行判定の検討. 第116回日本眼科学会総会.東京. 2012.4.5-8
18. 糸井素啓、上野盛夫、池田陽子、吉川晴菜、丸山悠子、森 和彦、木下 茂. EDI-OCTを用いた篩状板の解析.第82回京都府立医科大学同窓眼科集談会ならびに明交会総会.京都.2012.9.22
19. 中山知倫、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、吉川晴菜、丸山悠子、

- 木下 茂. 屈折変化に伴う視神経乳頭形状解析上の問題点の検討. 第82回京都府立医科大学同窓眼科集談会ならびに明交会総会. 京都. 2012.9.22
20. 加藤浩晃、森 和彦、上野盛夫、池田陽子、山崎俊秀、木下 茂. 眼内レンズ縫着術を併用した線維柱帯切除術の術後成績. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.29
21. 丸山悠子、丸山和一、森 和彦、吉川晴菜、池田陽子、上野盛夫、木下 茂. ポスナーシュロスマン症候群における角膜内皮細胞密度と観血的治療. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.29
22. 吉川晴菜、上野盛夫、池田陽子、丸山悠子、大矢友子、森 和彦、木下 茂. 緑内障患者における前房水中の酸化ストレスマーカーとしての4-hydroxy2nonenalの検討. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.28-30
23. 津崎さつき、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、丸山悠子、吉川晴菜、高橋純子、奥田玲子、木下 茂. 緑内障専門クリニックにおける受診患者背景の検討. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.28-30
24. 上野盛夫、池田陽子、吉川晴菜、丸山悠子、森 和彦、木下 茂. 白内障手術併用線維柱帯切除術による眼軸長の変動. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.28-30
25. 中川紘子、稲富 勉、森 和彦、池田陽子、上野盛夫、木下 茂. 緑内障術後水疱性角膜症に対する角膜内皮移植術の臨床成績. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.28-30
26. 高橋純子、池田陽子、森 和彦、上野盛夫、丸山悠子、吉川晴菜、木下 茂. 正常者における加齢に伴う視神経乳頭形状変化の検討. 第23回日本緑内障学会. 金沢. 2012.9.28-30
27. 加藤浩晃、森 和彦、上野盛夫、池田陽子、山崎俊秀、木下 茂.

- 円蓋部基底繊維柱帯切除術における術後早期眼圧と中期予後の検討. 第36回日本眼科手術学会. 福岡. 2013.1.25
28. 森 和彦、池田陽子、上野盛夫、吉川晴菜、丸山悠子、木下 茂. Suture trabeculotomyや Canaloplastyにおけるシュレム管貫通症例の検討. 第36回日本眼科手術学会.福岡.2013.1.25
29. 池田陽子、森 和彦、上野盛夫、吉川晴菜、丸山悠子、加藤浩晃、山崎俊秀. 当院における過去10年間の緑内障手術症例の検討. 第36回日本眼科手術学会.福岡. 2013.1.25
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
1. Kinoshita, S., Tashiro, K., Nakano, M., Yagi, T., Mori, K., Ikeda, Y., Taniguchi, T., and Kageyama, M. Method for determination of progression risk of glaucoma. US Patent No: US2011/02071222522597.
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（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

既知の緑内障関連SNPの検証および白血球mRNAの網羅的発現解析の基盤整備

分担研究者 中野 正和

京都府立医科大学大学院 医学研究科 ゲノム医科学 助教

研究要旨

我々は、独自に開発した緑内障統合的分子診断法の実用化に向けて、広義原発開放隅角緑内障（広義POAG）に関連する塩基配列の違い（バリエント；この内、特に一塩基の違いをSNPと略す）に基づくジェノタイプデータと末梢血中のサイトカイン量や白血球のmRNA発現量等の測定データの両面の精度の向上を目指している。本研究では、これまでに報告されている文献から厳選した緑内障に関連するSNPを搭載したカスタムチップを構築し、我々の検体集団での有意性を検証することによって、緑内障統合的分子診断法に有用な候補SNPの抽出を試みる。そこで、我々が収集した広義POAG群約500例と対照群約500例から構成される2セットの検体集団についてカスタムチップによりデータを取得し相関解析を実施した。その結果、1遺伝子上の数個のSNPが弱いながらも相関を示した（ $P < 0.05$ ；論文投稿準備中）。従って、次年度以降にこれらのSNPが我々の診断法に応用可能かどうか検証していきたいと考えている。一方、末梢血中の白血球由来のmRNAの網羅的発現解析の実施に向けて、本年度は我々が保管する5,000例以上のRNAサンプルの内、一部を溶解してRNAの品質

を検証した。電気泳動法やcDNA化後のRT-PCR実験での検証の結果、約4.5年前に抽出したtotal RNAであっても十分に使用できる品質を保持していることが判明した。次年度以降、長期間にわたり保管しているこれらのRNAを用いて網羅的発現解析を実施していきたいと考えている。

A. 研究目的

既報の緑内障関連SNPについて、我々の集団における有意性を検討する。また、末梢血中の白血球の網羅的発現解析に向けた基盤を整備する。

B. 研究方法

1) 既報の緑内障関連SNPの検討

緑内障に関連することが報告されているSNPを搭載したイルミナ社のカスタムチップ（約600 SNP/24遺伝子）を作製し、広義POAG群約500例と対照群約500例から構成される2セットの検体集団について、データ取得後に相関解析を実施した。

2) 末梢血中白血球由来mRNAの網羅的発現解析に向けた基盤整備

我々が保管する5,000例以上のRNA

サンプルの内、一部を溶解してRNAの品質を電気泳動法およびcDNA化後のRT-PCRにより検証した。

（倫理面への配慮）

本研究では患者由来の臨床情報とゲノム情報を取り扱うので、関連する倫理と法令を遵守しながら実行する。

C. 研究結果

1) 既報の緑内障関連SNPの検討

既報の緑内障に関連する1遺伝子上の数個のSNPが弱いながらも相関を示した（ $P < 0.05$; 論文投稿準備中）。

2) 末梢血中白血球由来mRNAの網羅的発現解析に向けた基盤整備

約4.5年前に抽出したtotal RNAであっても、電気泳動法、RT-PCR法い