



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 4 年 1 月 28 日

岡 山 大 学

### 植物ゲノム解析手法を初めてヒト疾患「斜視」に応用！

#### ◆発表のポイント

- ・ 遺伝統計学は植物から生まれた科学であり、明快で優れた遺伝モデルが存在し、植物では環境と遺伝の双方が関係する形質の解析が行われています。
- ・ 岡山大学資源植物科学研究所のオオムギ（大麦）遺伝解析の専門家の佐藤和広教授の研究室で稼働している二倍体植物用に開発された量的形質遺伝子座解析の手法をヒト多因子疾患である「斜視」に初めて応用しました。
- ・ 各遺伝子に対応するゲノム DNA の領域（エクソン）のみの配列を次世代シーケンサで決める全エクソーム解析を行い、一塩基変化の分布状態を 22 対の染色体全体で描画しました。
- ・ 内斜視患者群と外斜視患者群での差を 1 枚の図で表すことができ、ヒト多因子疾患の解析に役立つ新しい研究手法になると期待されます。

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域（医）生体機能再生再建医学分野（眼科）の松尾俊彦教授、同大学院ヘルスシステム統合科学研究科の張菁菁研究員、岡山大学病院眼科の濱崎一郎講師、岡山大学資源植物科学研究所の佐藤和広教授は、二倍体植物用に開発された量的形質遺伝子座解析の手法をヒト多因子疾患である「斜視」に初めて応用しました。

岡山大学資源植物科学研究所は、全国の共同利用・共同研究拠点「植物遺伝資源・ストレス科学研究拠点」になっていて、2015 年 4 月から実施した共同研究「植物ゲノム多様性解析手法のヒト疾患（斜視）多型解析への応用」（申請者：松尾俊彦、課題番号 2743）の成果です。

本研究成果は、2021 年 12 月 27 日、スイスの科学誌「Life」に掲載されました。ヒトの多因子疾患を解析する新たな手法になると期待されます。

#### ◆研究者からのひとこと

2014 年から佐藤和広先生に教えてもらいながら進めた研究がやっと完成しました。当時大学院生であった張研究員と松尾が倉敷の資源植物科学研究所に電車に乗って通いました。研究所のまわりには研究用の大麦の畑が広がっている美しい風景です。植物研究が盛んな岡山の地の利を活かして、斜視のようなヒト多因子疾患の解明を進めていきたいと思いをします。



松尾 教授



張 研究員



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

斜視とは両眼の視線がずれている状態をいい、視線の方向によって斜視の程度（斜視角）が変わらない「共同性斜視」と、視線の方向によって斜視の程度が変わる「麻痺性（非共同性）斜視」の2種類に大きく分類されます。「共同性斜視」には内斜視、外斜視、上下斜視があり、さらに内斜視には様々な病型があり、その表現型は多彩です。

「共同性斜視」は遺伝要因と環境要因が関与する多因子疾患の代表です。「共同性斜視」の遺伝的背景については、まだ疾患感受性遺伝子の候補が見つかった段階です。斜視関連遺伝子の解明は多彩な表現型をもつ斜視の診断精度向上に繋がると期待され、さらに斜視では「両眼視異常」という「大脳機能異常」がみられるので、その関連遺伝子は脳科学的視点からも興味深いと考えられています。なお単に「斜視」と言う場合は「共同性斜視」を指します。

ヒト多因子疾患は動物モデルでの検証が難しいのが現状です。ヒト全エクソーム解析（whole exome sequencing）は、癌組織の網羅的遺伝子検索や希少先天疾患の遺伝子特定には威力を発揮していますが、多因子疾患では必ずしも明確な結果が得られていません。そこで、植物で機能している全ゲノム解析手法をヒトの多因子疾患である斜視の遺伝解析に応用するため、2015年から、岡山大学資源植物科学研究所のオオムギ（大麦）の遺伝解析が専門の佐藤和広教授と共同研究を始めました。

遺伝統計は植物から生まれた科学であり、明快で優れた遺伝モデルが存在し、さらに植物では環境と遺伝の双方が関係する形質の解析が行われています。

#### <研究成果の内容>

内斜視と外斜視の遺伝的背景がどうか二倍体植物用に開発された量的形質遺伝子座解析法を使って明らかにしました。

内斜視患者 20 人、外斜視患者 20 人、家系内正常者 20 人のゲノム DNA を混ぜた 3 群（内斜視群、外斜視群、正常者群）を作成し、それぞれ全エクソーム増幅を行い、次世代シーケンサで塩基配列を決定しました。一塩基多型（SNP）毎に全読み中の変化読みの比率を SNP index と定義し、2 群間での SNP index の差  $\Delta$ （SNP index）を算出しました。遺伝子座間を 200 個の N で連結した連続配列を各染色体で作成し、 $\Delta$ （SNP index）を描画しました。

読み深度などの基準を満たした全染色体の約 100,000 個の SNP のうち  $\text{SNP index} \geq 0.3$  の基準に達した約 50,000 個の SNP を解析対象としました。内斜視群と正常者群を比較した  $\Delta$ （SNP index）の傾向線、外斜視群と正常者群を比較した  $\Delta$ （SNP index）の傾向線を、第 1 染色体から順番に 50 個の SNP 毎に Wilcoxon signed rank test を使って比較すると、有意に異なる領域が同定されました（図）。

植物手法を応用しヒト全染色体の  $\Delta$ （SNP index）を初めて描出し全染色体について  $\Delta$ （SNP index）を比較すると有意に異なっていたことから、内斜視と外斜視は異なる遺伝的背景を持つと考えられます。



## PRESS RELEASE

### <社会的な意義>

斜視は、大脳機能である「両眼視機能」の異常と捉えることができ、斜視遺伝子候補の発見は、両眼視に関与する大脳機能を解明することを意味すると期待されています。

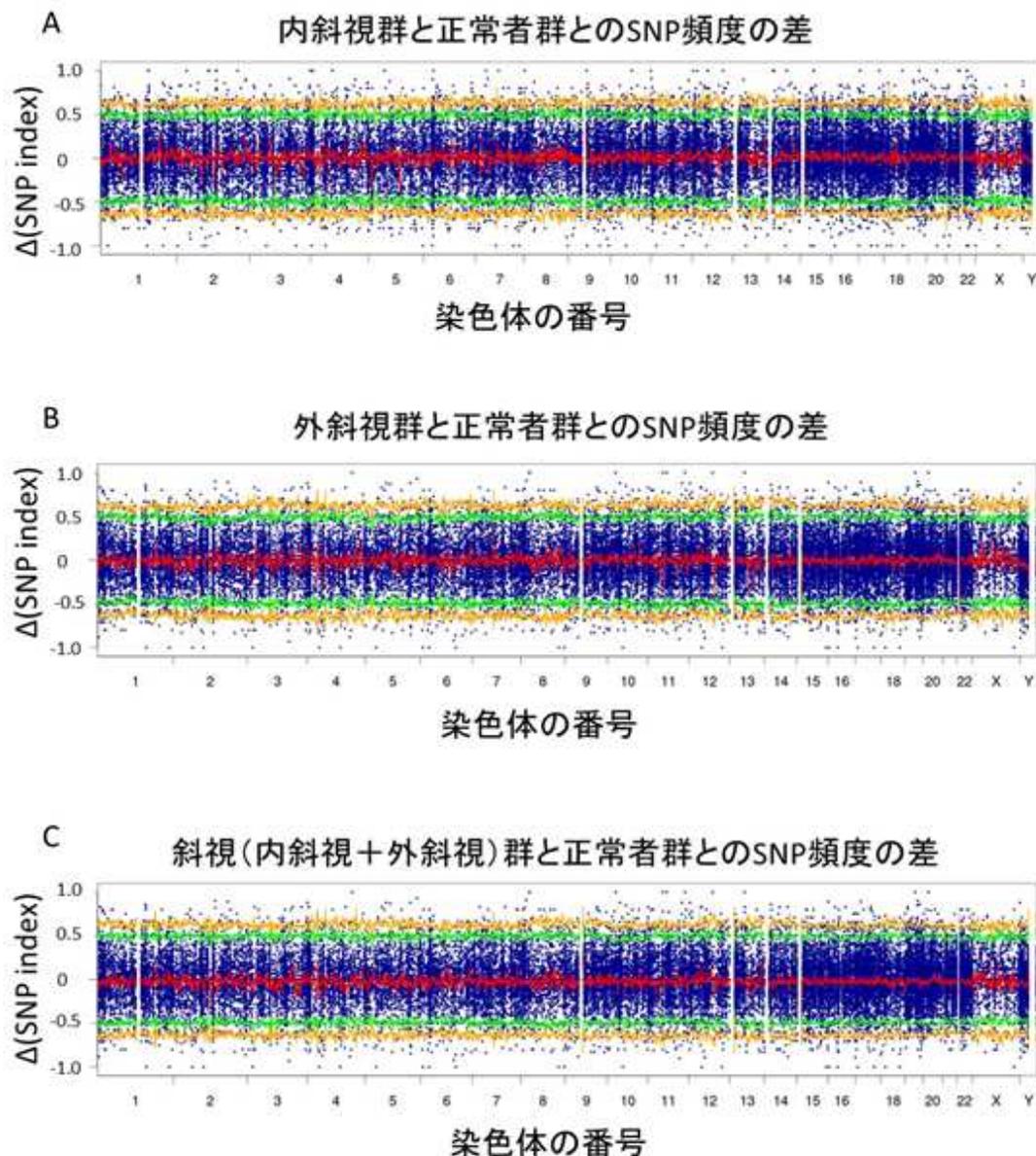


図. 染色体全体を見渡した一塩基多型 (SNP) の頻度の分布

一塩基多型 (SNP) 毎に全読み中の変化読みの比率を SNP index と定義し、2 群間での SNP index の差  $\Delta(\text{SNP index})$  を算出し、染色体全体 (横軸の数字は染色体番号) で描画しています。上段から順に、A は内斜視群と正常群の比較、B は外斜視群と正常群の比較、C は斜視群 (内斜視群 + 外斜視群) と正常群の比較です



## PRESS RELEASE

### ■論文情報

論文名：Whole exome-sequencing of pooled genomic DNA samples to detect quantitative trait loci in esotropia and exotropia of strabismus in Japanese.

掲載誌：Life

著者：Jingjing Zhang, Toshihiko Matsuo, Ichiro Hamasaki, Kazuhiro Sato

D O I : <https://doi.org/10.3390/life12010041>

U R L : <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/1/41>

### ■研究資金

本研究は、岡山大学資源植物科学研究所（共同利用・共同研究拠点「植物遺伝資源・ストレス科学研究拠点」）において2015年4月から2016年3月まで実施した共同研究「植物ゲノム多様性解析手法のヒト疾患（斜視）多型解析への応用」（申請者：松尾俊彦、課題番号2743）に基づいて行いました。

### ■補足論文

#### <斜視の候補遺伝子の論文>

論文名：MGST2 and WNT2 are candidate genes for comitant strabismus susceptibility in Japanese patients.

掲載誌：PeerJ

著者：Jingjing Zhang, Toshihiko Matsuo

D O I : 10.7717/PeerJ3935

U R L : <https://peerj.com/articles/3935/>

#### <斜視の遺伝子座を発見した論文>

論文名：Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus.

掲載誌：Investigative Ophthalmology and Visual Science

著者：Sherin Shaaban, Toshihiko Matsuo, Hirotake Fujiwara, Emi Itoshima, Takashi Furuse, Satoshi Hasebe, Qingrun Zhang, Jurg Ott, Hiroshi Ohtsuki

D O I : 10.1167/iovs.08-2437

U R L : <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2185297>

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

（岡山大学病院眼科）

教授 松尾俊彦



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。

