

パーキンソン病患者と健常人のほぼ中間の値を示した。パーキンソン病患者大脳皮質の POSTD mRNA 相対値は健常人のそれよりも有意に低下していた。また、アルツハイマー病患者脳よりも有意に多かった。

ALDH2 の神経細胞死との関連を直接検証する目的で PC12 細胞の ALDH2 活性欠損株を樹立した。ついて、4-ヒドロキシ-2-ノネナール (4-HNE) にたいする生存維持効果を調べた。4-HNE は脂質の過酸化によって生じるアルデヒド誘導体で、アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患で患者脳に蓄積することから知られ、細胞内で多くの蛋白を修飾することで細胞死を誘導する。親株である PC12 細胞や正常な活性型 ALDH2 遺伝子を導入した株は 10 μ M の 4-HNE 添加 2 時間後でも約 90 % の細胞が生存していたのに対し、ALDH2 活性欠損株では 30-40 % 程度の細胞のみが生存しているだけであった。欠いて、4-HNE が蓄積する要因となる酸化ストレスにたいする抵抗性を調べた。アンチマインオン A により酸化ストレスを与えると ALDH2 活性欠損株では 4-HNE の細胞内蓄積が促進され、親株や活性型遺伝子導入株と比べて顕著な細胞死が引き起こされた。

ADH2 の多型については、脳室拡大、脳萎縮、前頭葉萎縮、側頭葉萎縮、脳室拡大は、男女において差を認めなかった。しかしラクナ梗塞は男性では低活性群の頻度が高かった ($p=0.0021$)。脳梗塞でも同様に男性では低活性群の頻度が高かった ($p=0.0032$)。しかし女性ではラクナ梗塞、脳梗塞いずれでも差は認めなかった。

トランスフェリンの多型 C2 型の女性が閉眼時の身体の前の揺れ等が、変異をもつ者が有意に強くなっていましたか、差はわずかだった。SOD2 (スーパーオキシドシスムターゼ) 遺伝子多型では、ミトコンドリア移行シグナルのアミノ酸変異を伴う遺伝子多型をもつ女性には脳萎縮、脳室拡大が見られた。また、白血球数、血小板数、DHEA-S、PON が高値であった。

D 考察と結論

DLST と ALDH2 遺伝子多型は いずれの結果もパーキンソン病患者ではアルツハイマー病患者と健常人の中間の値を示した。DLST と ALDH2 遺伝子多型によってパーキンソン病患者でも酸化ストレスが上昇していることが示唆された。

パーキンソン病発症における酸化ストレスの関与を明らかにすることで、パーキンソン病の危

険因子を明らかにできるものと思われる。ミトコンドリアは細胞内で最も活性酸素を産生するオルガネラであり この活性酸素を除去する SOD2 の多型で脳萎縮や脳室拡大が見られた。さらに不飽和脂肪酸が活性酸素によって酸化され、過酸化脂質が生じる。この過酸化脂質から派生する脂質アルデヒド 4-HNE は、高度な細胞毒性を持つために速やかな解毒機構が必要となる。4-HNE はパーキンソン病やアルツハイマー病患者脳での蓄積が報告されている。この 4-HNE を無毒化する機構の一端はミトコンドリアでは ALDH2 が担っている。実際に PC12 細胞の ALDH2 活性欠損株は 4-HNE にたいして脆弱であり、過酸化脂質を誘導する酸化ストレスに対しても同様に脆弱であった。ADH2 は 4-HNE を基質としてこれを還元し無毒化することから可能な酵素であり、ADH2 の活性低下が脳梗塞などの危険因子となりうることを示した今回の多型解析は、ADH2 が ALDH2 と共に 4-HNE の解毒に関与している可能性を強く示唆するものである。

E 結論

パーキンソン病の進行過程で酸化ストレスによって生じる活性酸素や脂質アルデヒドなどが細胞死を促進する。今回の研究で これら除去する機構に関与する一連のミトコンドリア蛋白についての多型がパーキンソン病の危険因子となりうることを示すことができた。

G 研究発表

1 論文発表

1 Yasukawa T, Suzuki T, Ishii N, Ueda T, Ohta S, Watanabe K Defect in Modification at the Anticodon Wobble Nucleotide of Mitochondrial tRNA^{Leu} with the MERRF Encephalomyopathy Pathogenic Mutation FEBS Lett 2000, 467 175-178

2 Yasukawa T, Suzuki T, Suzuki Ta, Ueda T, Ohta S, Watanabe K Modification Defect at Anticodon Wobble Nucleotide of Mitochondrial tRNAs^{Leu}(UUR) with Pathogenic mutations of Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes J Biol Chem 2000, 275 4251-4257

3 Shimokata H, Yamada Y, Nakagawa M, Okubo R, Saito T, Funakoshi A, Miyasaka K, Ohta S, Tsujimoto G, Tanaka M, Ando F, Nuno N Distribution of Geriatric Disease-Related genotypes in the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study

- of Aging (NILS-LSA) *J Epidemiol* 2000, 10 supplement S46-S55
- 4 Kamino K, Nagasaka K, Imagawa M, Yamamoto H, Yoneda H, Ueki A, Kitamura S, Namekata K, Miki T, Ohta S Deficiency in Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase Increases the Risk for Late-Onset Alzheimer's Disease in the Japanese Population *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 273 192-196
- 5 Yasukawa T, Hino T, Suzuki T, Watanabe K, Ueda T, Ohta S A pathogenic point mutation reduces stability of mitochondrial mutant tRNA^{Leu} *Nucl Acids Res* 2000, 28(19) 3779-3784
- 6 Hatanaka Y, Kamino K, Fukuo K, Mistuda N, Nishiwaki-Ueda Y, Sato N, Satoh T, Yamamoto H, Yoneda H, Imagawa M, Miki T, Ohta S, Oghihara T Low density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and risk for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population *Clinical Genet* 2000, 58 319-323
- 7 Ohsawa, I, Takamura, C, and Kohsaka, S Fibulin-1 binds the amino-terminal head of β -amyloid precursor protein and modulates its physiological function *J Neurochem* 2001, 76 1411-1420
- 8 Yasukawa, T, Suzuki, T, Ishii, N, Ohta, S, Watanabe, K Wobble modification defect in tRNA disturbs codon-anticodon interaction in a mitochondrial disease *EMBO J* 2001, 20(17) 4794-4802
- 9 Nomiyama, T, Tanaka, Y, Hattori, N, Nishimaki, K, Nagasaka, K, Kawamori, R, Ohta, S Accumulates a Somatic Mutation in Mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients *Diabetologia* 2002, 45 1577-1583
- 10 Yamada, Y, Ando, F, Nuno, N, Ohta, S, Shimokata, H Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density of the femoral neck in elderly Japanese women *J Mol Med* 2002, 80 452-460
- 11 Harada, H, Nagai, H, Ezura, Y, Yokota, T, Ohsawa, I, Yamaguchi, K, Ohue, C, Tsuneizumi, M, Mikami, I, Terada, Y, Yabe, A, Emi, M Down-regulation of a novel gene, DRLM, in human liver malignancy from 4q22 that encodes a NAP-like protein *Gene* 2002, 296 171-177
- 12 Nakano, K, Tanabe, M, Nakagawa, S, Ohta, S, Matuda S Isolation and sequence analysis of the rat dihydrolipoamide succinyltransferase gene *DNA Seq* 2002, 363-367
- 13 Suzuki, Y, Taniyama, M, Muramatsu, T, Ohta, S, Atsumi, Y, Matsuoka, K Influence of Alcohol Intake and Aldehyde Dehydrogenase 2 Phenotype on Peripheral Neuropathy of Diabetes *Diabetes Care* 2003, 26 249
- 14 Suzuki, Y, Taniyama, M, Muramatsu, T, Ohta, S, Atsumi, Y, Matsuoka, K Diabetic Vasculopathy and Alcohol Tolerance Trait in Type 2 Diabetes *Diabetes Care* 2003, 26 246-247
- 15 Ohsawa, I, Nishimaki, K, Yasuda, C, Kamino, K, Ohta, S Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases vulnerability to oxidative stress in PC12 cells *J Neurochem* 2003, 84, 1110-1117
- 16 Yasukawa, T, Suzuki, T, Ohta, S, Watanabe, K Wobble modification defect suppresses translational activity of tRNAs with MERRF and MELAS mutations *Mitochondrion* 2003, (in press)
- 17 Suzuki, Y, Kuriyama, S, Taniyama, M, Muramatsu, T, Ohta, S, Atsumi, Y, Murata, C, Matsuoka, K Maternal Inheritance of Diabetes is associated with Inactive ALDH2 Genotype in Diabetics with Renal Failure in Japanese *Diabetes Res Clin Pr* 2003, (in press)
- 18 Suzuki, Y, Matsuura, N, Suzuki, S, Muramatsu, T, Taniyama M, Ohta, S, Higuchi, S, Tsukahara, M, Atsumi, Y, Matsuoka, K Aldehyde Dehydrogenase 2 Genotype in Type 1 Diabetes Mellitus *Diabetes Res Clin Pr* 2003, (in press)
- 19 Suzuki, Y, Morinaga, S, Ohta, S, Tomonari, H, Atsumi, Y, Matsuoka, K Normal Pancreatic Construction in a Case of MELAS associated with tRNA^{Leu}(UUR) mutation at position 3243 Normal Pancreatic Construction in a Case of MELAS associated with tRNA^{Leu}(UUR) mutation at position 3243 *Excerpta Medica Ltd* (2003), (in press)

2 学会発表

- 1 Ohta, S, Ohsawa, I, Nishimaki, K, Kamino, K Deficiency in a Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase Increases the Risk for Alzheimers Disease by Feeble protection against the Oxidative Stress *Euromut5 (The Fifth European Meeting on Mitochondrial Pathology)* (Venice, Italy), 2001 9
- 2 Yasukawa, T, Suzuki, T, Watanabe, K, Ohta, S Wobble modification defect suppresses translational activity of tRNAs with MERRF and MELAS mutations *Euromut5 (The Fifth European Meeting on*

Mitochondrial Pathology) (Venice, Italy), 2001 9

3 Ohsawa, I, Nishimaki, K, Yasuda, C, Kamino, K, Ohta, S Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase is a risk factor of Alzheimer's disease and affects on neuronal vulnerability against oxidative stress in PC12 cells The International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (Stockholm, Sweden), 2002 7 20-25

4 Ohta, S Deficiency in Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase is a Risk for Late-onset of Alzheimer's disease in the Japanese population by Increasing Vulnerability to Oxidative Stress The Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, (Seoul, Korea), 2003 2 5-6

5 太田成男 ミトコントリア異常とその意義 第41回日本神経学会総会、2000 5

6 太田成男 ミトコントリア tRNA 遺伝子の体細胞変異の蓄積-多検体解析 第73回日本生化学会大会、2000 10

7 太田成男 ミトコントリアの糖尿病への関与 (ミトコントリアの多彩な役割) 第37回インスリン研究会、2002 2

8 渡辺公綱、安川武宏、鈴木 勉、太田成男 ミトコントリア病の原因となるミトコントリア変異 tRNA の異常特性 第24回日本分子生物学会年会 2001 12

9 太田成男 ミトコントリアと生きる 生体の時間秩序発現機構 秩序/無秩序の科学合同研究会、2002 1

10 野見山 崇 田中 逸、服部信孝、河盛隆造、太田成男 糖尿病患者におけるミトコントリア DNA 体細胞変異蓄積の検討 第75回日本生化学会大会、2002 10

11 大澤郁朗、西槇貴代美 安田知永、紙野晃人、水坂恵子 安藤富士子、新野直明、下方浩史 太田成男 ミトコントリア型アルテヒト脱水素酵素欠損と関連疾患 第75回日本生化学会大会 2002 10

12 太田成男 ミトコントリア研究の展望 (PART1&2) 日本生物物理学会40回年会プレントンホウム 2002 10

13 紙野晃人、太田成男 三木哲郎 晩期発症型アルツハイマー病 (LOAD) におけるミトコントリア型アルテヒト脱水素酵素 (ALDH2) 欠損の遺伝的関連と発症年齢に対する影響 第41回日本神経学会総会、2000 5

14 安川武宏、鈴木 勉 上田卓也 太田成男、渡辺公綱 変異ミトコントリア tRNA 修飾欠損

に起因するミトコントリア病の分子機構の解明 第2回RNA学会年会、2000 7

15 杉本 泉、安川武宏、鈴木 勉 林 純一 太田成男、渡辺公綱 ミトコントリア病に見られる変異ミトコントリア tRNA の解析 第2回RNA学会年会、2000 7

16 金森崇、西槇貴代美、紙野晃人、太田成男 DLST 遺伝子がアルツハイマー病に關与する分子機構 第19回日本痴呆学会、2000 9

17 太田成男、紙野晃人 西槇貴代美 ミトコントリア ALDH2 酵素活性欠損とアルツハイマー病 第19回日本痴呆学会、2000 9

18 日野成実、安川武宏、鈴木勉 渡辺公綱、太田成男、上田卓也 乳児致死性心筋症由来点変異をもつミトコントリア tRNA^{Leu} の異常な不安定性の解析 第23回日本分子生物学会年会 2000 12

19 安田知永、西槇貴代美、紙野晃人 太田成男 ミトコントリア型アルテヒト脱水素酵素欠損型の神経細胞死誘導 第23回日本分子生物学会年会、2000 12

20 金森崇 西槇貴代美、紙野晃人、高田威一郎、桑原知子、藁科雅岐、多比良和誠、太田成男 sDLST (C 端側 DLST) による神経細胞死の防御とアルツハイマー病への関与 第23回日本分子生物学会年会、2000 12

21 田邊貞理子、中野恭子 中河志朗、太田成男、松田貞幸 ヒト DLST 遺伝子の多型について 第23回日本分子生物学会年会、2000 12

22 紙野晃人、西槇貴代美、太田成男、武田雅俊 日本人 APOE-ε4 キャリヤーにおける APOE-ε4 対立遺伝子量 ミトコントリア型アルテヒト脱水素酵素欠損性のアルツハイマー型老年痴呆発症リスク効果 第16回日本老年精神医学会、2001 6

23 安川武宏、鈴木勉 太田成男、渡辺公綱 変異ミトコントリア tRNA 修飾欠損に起因するミトコントリア病の分子機構 第3回RNA学会年会 2001 8

24 杉本 泉、安川武宏 石井徳江、鈴木 勉 林 純一 太田成男、渡辺公綱 ミトコントリア病の原因変異ミトコントリア tRNA をもつ細胞の呼吸回復 第24回日本分子生物学会年会、2001 12

25 大澤郁朗、西槇貴代美、安田知永 紙野晃人、太田成男 ミトコントリア型アルテヒト脱水素酵素 ALDH2 欠損による細胞死の促進 第24回日本分子生物学会年会、2001 12

26 大澤郁朗 西槇貴代美 安田知永 紙野晃人、太田成男 アルツハイマー病における ALDH2 の

役割と酸化ストレス 第一回日本ミトコントリア研究会年会、2002 1

27 太田成男 アルツハイマー病の危険因子としてのミトコントリアアルデヒト脱水素酵素欠損 第 17 回老年期痴呆研究会、2002 7

28 太田成男 ミトコントリア遺伝子と疾患 第 12 回遺伝医学セミナー、2002 9

29 金森 崇、西槇貴代美、麻生定光、太田成男 DLST 遺伝子の C 末端領域蛋白 POSTD の役割 第 2 回日本ミトコントリア研究会年会、2002 12

H 知的財産権の出願 登録状況

1 特許取得

1 遺伝子導入疾患モデル動物 (出願予定)

2 遺伝子多型解析による疾患危険度の判定 (出願予定)

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム 再生医療等研究事業）
分担研究報告書

脳血管障害危険因子としての起立性低血圧の遺伝的要因に関する研究
分担研究者 三木哲郎 愛媛大学老年医学教授

研究要旨 起立性低血圧に対する遺伝的要因をレニン・アンジオテンシン系および交感神経系のコンポーネントの遺伝子多型から検討した。J-SHIP 参加の 415 名を対象とした。ACE I/D 多型、AGT M235T 多型、AT1R A1166C 多型はいずれも起立性血圧変化とは関連性なかった。GNAS1 T393C 多型、GNB3 C825T 多型は、起立性血圧変化と関連し、GNAS1 CC 多型、GNB3 TT+TC 多型は、起立性低血圧を呈する症例の比率が有意に高く、他の要因で補正後も起立性低血圧の独立した危険因子であることが認められた。

A 研究目的

起立性低血圧は、日常よく遭遇する異常であり、ふらつきや転倒、骨折の危険因子として認識されている。しかし、起立性低血圧は、認知機能障害や無症候性ラクナとの存在と関連しており、将来の脳血管障害の発症や死亡に対しても有意な危険因子となることか報告されている。起立性低血圧は、起立後 3 分以内に収縮期血圧が 20mmHg 以上あるいは拡張期血圧が 10mmHg 以上低下する状態と定義されている。起立性低血圧の頻度は、加齢と共に増加するか、我が国の一般地域住民を対象とした検討では、10%前後と報告されている。

起立性低血圧に関連する要因としては、年齢以外に、高血圧、喫煙、高脂血症、糖尿病など、心血管危険因子と密接に関連することか報告されて

いる。しかし、起立性低血圧に関連する遺伝的要因に関する検討はこれまで報告がない。脳血管障害や認知機能低下などの危険因子である起立性低血圧の遺伝的要因が明らかになれば、脳血管障害の危険因子特異的な予防的なアプローチが可能になると考えられる。

J-SHIP 研究は、1998 年より愛媛県下の 4 つのコホートにおいて、動脈硬化・高血圧、痴呆、社会医学、医療経済など多方面にわたり、縦断・横断的な検討を行っているコホート研究である。J-SHIP 研究参加者を対象として、起立性低血圧の遺伝的要因を明らかにすることを目的とし、起立性低血圧に対する候補遺伝子的なアプローチ研究を行った。

B 研究方法

J-SHIP 参加者のうち、高血圧以外の心血管疾患の既往や徴候かない 50 歳以上の住民 415 名を対象とした。

血圧は、10 分間以上安静の後に臥位にて 5 分以上の間隔で 2 回測定し、その平均値を血圧前値とした。起立 1 分後および 3 分後に血圧を測定し、前値からの最大の収縮期血圧変化を起立性血圧変化として求めた。収縮期血圧が 20mmHg 起立により低下した場合を起立性低血圧と定義した。

候補遺伝子は、血圧調節に重要な役割をしているレニン・アンジオテンシン系および交感神経系要素の遺伝子多型を検討した。

レニン・アンジオテンシン系 アンジオテンシン変換酵素 (ACE 遺伝子) I/D 多型、アンジオテンシノーゲン (AGT) M235T 多型、アンジオテンシン II-1 型受容体 (AT1R) A1166C 多型
交感神経系 G 蛋白 α サブユニット (GNAS1) 遺伝子 T393C 多型、G 蛋白 β 3 サブユニット (GNB3) 遺伝子 C825T 多型

無症候性脳梗塞に対するその他の危険因子として、性別、年齢、血圧、血糖、LDL コレステロール、BMI を評価した。統計解析は、SPSS を用いて行った。

倫理面への配慮 当研究参加者に対しては、三省合同の倫理指針に基づき、十分なインフォームドコンセントのもと、文書にて同意を得ている。

C 結果

対象者の特徴を表 1 に示す。

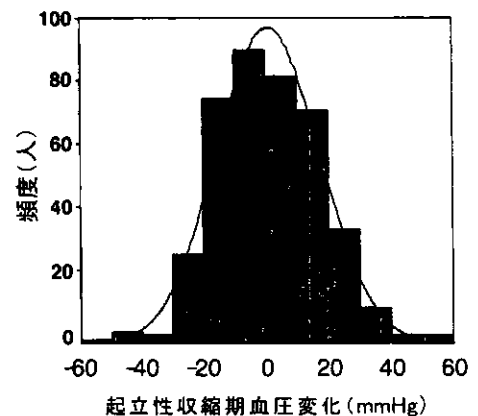
起立後の収縮期血圧変化は、0mmHg を中心とした正規分布を示した。38 名 (9.2%) が起立性低血圧を呈した (図 1)。

表 1 対象の臨床的特徴

性別	(男/女)	120/295
年齢	(歳)	70.5 \pm 9.0
降圧薬治療患者	(%)	24.8
喫煙者	(%)	9.4
Body Mass Index	(kg/m ²)	23.0 \pm 3.1
収縮期血圧	(mmHg)	138 \pm 23
拡張期血圧	(mmHg)	76 \pm 11
心拍数	(回/分)	68 \pm 10
収縮期血圧起立変化	(mmHg)	0.8 \pm 16
拡張期血圧起立変化	(mmHg)	7.7 \pm 8.9
心拍数起立変化	(回/分)	7.9 \pm 7.3

平均値 \pm 標準偏差

図 1 起立性収縮期血圧変化ヒストグラム



各遺伝子多型毎の起立性の収縮期
 血圧の変化を表2に示す。

レニン・アンジオテンシン系各遺伝
 子多型間において、起立による収縮期
 血圧変化、拡張期血圧変化、心拍数血
 圧変化には有意差を認めなかった。一
 方、GNAS1 遺伝子多型間には、起立性
 収縮期血圧変化に有意な差が認めら
 れ、特に、TT 群と TC+CC 群間には
 p=0.008 の有意な差が認められた。

表2 遺伝子多型間の起立性血圧、心
 拍数変化

ACE		II (177)	ID (187)	DD (51)	P
dSBP (mmHg)		101±15	101±17	292±17	0.546
dDBP (mmHg)		704±9.2	773±8.5	103±9.5	0.077
dHR (b p m)		757±7.6	782±7.2	963±6.2	0.364
AGT		MM (24)	MT (143)	TT (248)	P
dSBP (mmHg)		315±20	120±16	102±16	0.470
dDBP (mmHg)		535±8.5	813±9.2	775±8.9	0.374
dHR (b p m)		584±8.5	883±7.0	760±7.3	0.178
AT1R		AA (371)	AC (39)	CC (5)	P
dSBP (mmHg)		076±16	232±18	470±7.0	0.639
dDBP (mmHg)		752±8.9	963±9.6	94±8.3	0.346
dHR (b p m)		777±7.5	925±5.9	69±3.3	0.546
GNAS1		TT (135)	TC (203)	CC (77)	P
dSBP (mmHg)		121±16	228±17	361±16	0.026
dDBP (mmHg)		775±9.9	815±8.4	667±8.6	0.469
dHR (b p m)		792±7.2	803±7.9	759±5.6	0.929
GNB3		CC (85)	CT (193)	TT (137)	P
dSBP (mmHg)		392±15	059±17	094±17	0.106
dDBP (mmHg)		846±8.2	717±9.9	81±8.1	0.462
dHR (b p m)		916±5.9	737±8.0	776±7.0	0.246

表3 遺伝子多型間の起立性低血圧の
 頻度

ACE		II	ID	DD	P
正常		165	165	47	0.242
起立性低血圧		12	22	4	
AGT		MM	MT	TT	P
正常		22	127	228	0.581
起立性低血圧		2	16	20	
AT1R		AA	AC	CC	P
正常		338	34	5	0.559
起立性低血圧		33	5	0	
GNAS1		TT	TC	CC	P
正常		123	191	63	0.011
起立性低血圧		12	12	14	
GNB3		CC	CT	TT	P
正常		83	173	121	0.020
起立性低血圧		2	20	16	

各遺伝子多型間の起立性低血圧者
 の頻度を表3にまとめる。G 蛋白遺伝
 子多型である GNAS1 および GNB3 遺伝
 子はいずれも起立性低血圧の出現頻
 度と有意な関係が認められた。

起立性低血圧に関連するその他の
 要因で補正を行った結果を表4に示す。
 起立性低血圧を説明変数としたロシ
 ッス・ティソクスステップワイス解析
 において、GNAS1 および GNB3 遺伝子多型
 は、収縮期血圧前値と共に、起立性低
 血圧の有意な説明変数となった。他の
 要因である年齢、性別、BMI、LDL コレ
 ステロール、血糖、および降圧薬の使
 用は有意な要因とはならなかった。

降圧薬の使用は、起立性低血圧とは
 有意な関係を認めなかった。降圧薬非
 服用者 (n=312) に限定して解析した場
 合でも、GNAS1 の多型間には起立性の
 収縮期血圧変化に有意な差が認めら
 れた (TT+CT 1198 ± 15.6 mmHg、CC
 364 ± 15.6 mmHg、P=0.032)。また

降圧薬非服用者に限定したロシッス・ティックステップワイス解析においても、GNAS1 および GNB3 遺伝子多型は、収縮期血圧前値と共に、起立性低血圧の有意な説明変数となった。

D 考察

起立性低血圧の遺伝的要因を候補遺伝子的に検討した。解析したのは、血圧調節に重要な役割を演じているレニン・アンジオテンシン系と交感神経系の遺伝子群である。このうちレニン・アンジオテンシン系の ACE、AGT、AT1R の遺伝子間では差がなかった。

一方、G 蛋白関連遺伝子である GNAS1 および GNB3 遺伝子は、それぞれ CC 多型および T 保有者に起立性低血圧者の頻度が有意に多いことが示された。いずれの遺伝子多型も、これまでの検討では、安静時の交感神経活動性が亢進している可能性が報告されている。

起立性低血圧は、起立に伴い静脈血液が下肢静脈に貯留し、心臓への静脈還流が障害され、このため心拍出量の低下がおこる。正常であれば、圧受容器反射を介して、交感神経の活性化がおこり、血管収縮や心拍出量の増加を起こし、血圧低下が緩衝される。本研究では、遺伝子多型に伴う起立性低血圧発症のメカニズムまで言及することは出来ないが、GNAS1 および GNB3 遺伝子の CC 多型および T 保有者においては、普段から交感神経活動が亢進しており、起立に伴うさらなる交感神経の活性化が不十分になるのかも知

れない。

本研究では、降圧薬服用者も検討の対象とした。起立性血圧変化が降圧薬服用により影響を受けるか否かに関しては、一定した成績はない。本研究では、降圧薬服用者で起立性の血圧変動が大きいこともなく、起立性低血圧に対しても降圧薬の服用は危険因子としては、作用しなかった。降圧薬非服用者に限定した解析でも同様の結論が得られており、遺伝子多型と降圧薬服用との間に交互作用は存在しないと考えられる。

起立性低血圧が脳血管障害の危険因子となるメカニズムに関しても、未だ明確ではない。起立性低血圧と無症候性脳梗塞との関連性も報告されており、脳血管障害の結果として、起立性低血圧が発症しやすくなる可能性も否定出来ない。本研究で認められた遺伝子多型と起立性低血圧の関連性か、脳血管障害においても認められるか否かは、今後の検討課題である。

E 結果

G 蛋白遺伝子の GNAS1 および GNB3 遺伝子多型は、大規模な一般住民集団において、起立性低血圧と関連することか示された。この関係は、起立性低血圧に関連する他の要因で補正した後にも認められ、G 蛋白遺伝子多型は高齢者における起立性低血圧の独立した遺伝的な要因であると考えられる。

F 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Tabara Y Kohara K, Miki T
Polymorphisms of genes encoding sympathetic nervous system but not renin-angiotensin system as risk factors for orthostatic hypotension *J Hypertens* 2002 20 651-656
- 2) Tabara Y Kohara K, Ohnishi M Nakura J Miki T Gene for cost? *J Am Geriatr Soc* 2002 50 775-776
- 3) Kohara K Tabara Y Yamamoto Y Igase M Nakura J Miki T Genotype-specific association between circulating soluble cellular adhesion molecules and carotid intima-media thickness in community residents J-SHIP study *Hypertens Res* 2002,25 31-39
- 4) Matsubara-Tsutsui M Yasuda M Yamagata H Nomura T Taguchi K Kohara K, Miyoshi K Miki T Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia *Am J Med Genet* 2002,114 292-298
- 5) Kohara K Tabara Y Yamamoto Y Igase M Miki T Chlamydia pneumoniae Seropositivity is Associated with Increased Plasma Levels of Soluble Cellular Adhesion Molecules in Community-Dwelling Subjects J-SHIP study *Stroke* 2002 33 1474-1479
- 6) Yamamoto Y Kohara K Tabara Y Igase M Nakura J Miki T Plasma hepatocyte growth factor and the relationship between risk factors and carotid atherosclerosis *Hypertens Res* 2002 25 661-667
- 7) Abe M Nakura J Yamamoto M Jin JJ Wu Z Tabara Y Yamamoto Y Igase M Kohara K Miki T Association of GNAS1 gene variant with hypertension depending on smoking status *Hypertension* 2002 40 261-265
- 8) Kawamoto R Kohara K Tabara Y Miki T An interaction between systolic blood pressure and angiotensin-converting enzyme polymorphism on carotid atherosclerosis *Hypertens Res* 2002 25 875-880
- 9) Jin JJ Nakura J Wu Z Yamamoto M Abe M Tabara Y, Yamamoto Y Igase M Kohara K Miki T Association of endothelin-1 gene variant with hypertension *Hypertension* 2003 41 163-167
- 10) Kohara K Fujisawa M Ando F Tabara Y Niino N Miki T Shimokata H THFR Gene Polymorphism as Risk Factor for Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions in Japanese General Population NLS-LSA Study *Stroke* 2003 (in press)

2 学会発表

- 1) Tabara Y, Kohara K, Ohnishi M, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Miki T. Analysis of two components of carotid systolic arterial pressure: carotid forward systolic pressure and component of reflection pressure wave
- 2) Kohara K, Jiang YN, Igase M, Miki T, Hiwada K. Left ventricular geometry and local hemodynamic forces in carotid artery
- 3) Yamamoto Y, Kohara K, Tabara Y, Igase M, Ohnishi M, Nakura J, Miki T. Clinical evidence of protecting role of plasma hepatocyte growth factor for the development of atherosclerosis
- 4) Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Miki T. Chlamydia pneumoniae infection is associated with increased plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in community-dwelling subjects
- 5) Tabara Y, Kohara K, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Ohnishi M, Miki T. Polymorphism of MCP-1 gene is associated with plasma level of MCP-1 but not with carotid intima-media thickness

以上すべて第 19 回国際高血圧学会において発表(6月23-27日, プラハ)

- 6) Tabara Y, Kohara K, Ohnishi M, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Miki T. Orthostatic hypotension is associated with alteration of

reflection component of arterial pressure

以上は、第 56 回国心臓協会高血圧部会において発表(9月25-28日 オールラント)

H 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型の検討

分担研究者 中川 正 法 京都府立医科大学神経内科教授

研究要旨

日本人における動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型を明らかにする目的で、脳梗塞患者、健常者、長寿医療研究センター長期縦断研究(NII S-LSA)参加者の遺伝子多型解析を行い、臨床データとの比較検討を3年間にわたって行った。脳梗塞患者(CVD群)144名、脳梗塞患者と居住地域を同じくする健常者(健常者群)148名について、ACE遺伝子I/D多型、ミトコンドリアDNA(Mt)5178C/A多型、MTHFR遺伝子C677T多型、ecNOS遺伝子intron 4多型、prostaglandin遺伝子のリヒート配列多型、NADPH oxidase遺伝子C242T多型、paraoxonase-1(PON1)遺伝子Gln192Arg多型の検討を行った。長期縦断研究(NII S-LSA)参加者(長寿研群)2255名については、angiotensin II type I receptor(AGIR1)A1166C多型、ecNOS遺伝子G894T多型、ecNOS遺伝子intron 4(D/I)多型、Fibrinogen β -polypeptide chain(FGB)G-455A多型、Guanine nucleotide-binding protein β -3(GNB3)遺伝子C8251多型、 α -Adducin(ADD1)遺伝子Gly460T多型の検討を行った。CVD群でMt5178C(p=0.0054, OR 1.86)、MTHFR遺伝子I/I genotype(p<0.0001)が有意であった。長寿研群では、AGIR1(A1166C)多型、ecNOS遺伝子I/D多型、ecNOS遺伝子G894T多型、FGB G455A多型、ADD1遺伝子G460W多型と血圧、脳梗塞、MRI所見などとの関連が示唆された。この3年間の検討にて、いくつかの遺伝子多型と日本人における動脈硬化・脳血管障害との関連を示唆する所見が得られた。今後、長期追跡調査を行う中でその有用性をさらに明らかにして行く必要がある。

研究協力者

有銘 工 鹿児島大学医学部第三内科
大津隆一 藤元病院神経内科
大勝洋祐 大勝病院神経内科
松崎敏男 大勝病院神経内科
上方浩史 国立長寿医療研究センター疫学研究部
納 光弘 鹿児島大学医学部第三内科

A 研究目的

虚血性心疾患、高血圧に関連する種々の遺伝子多型が報告されているか(表1)、人種差もあり動脈硬化に関連した脳血管障害の発症に関与する日本人に優位な遺伝子多型については明らかなものは報告されていない。この3年間に、日本人における動脈硬化・脳血管障害に関連する遺伝子多型を明らかにする目的で、脳梗塞患者(CVD群)、脳梗塞患者と居住地域を同じくする健常者(健常者群)、長寿

医療研究センター長期縦断研究(NII S-LSA)参加者(長寿研群)の遺伝子多型解析を行い、臨床データとの比較検討を行った。

B 研究方法

脳梗塞患者(CVD群)144名(男性85名、女性59名)(表2)、脳梗塞患者と居住地域を同じくする性、年齢を一致させた健常者(健常者群)148名(男性85名、女性63名)について(表3)、

- 1) Angiotensin converting enzyme(ACE)遺伝子 I/D多型
- 2) ミトコンドリアDNA(Mt)5178C/A多型
- 3) MTHFR 遺伝子 C677T多型(Ala→Val)
- 4) ecNOS 遺伝子 intron 4 (4 repeats / 5 repeats)多型
- 5) prostaglandin 遺伝子のリヒート配列多型
- 6) NADPH oxidase p22 PHOX 遺伝子

C242T(His→Tyr)多型、

7) Paraoxonase-1 (PON1)遺伝子 Gln192Arg 多型の検討を行った。

表1 動脈硬化に関連する遺伝子多型

Guanine nucleotide-binding protein β -3 (GNB3) C825T
Endothelial constitutive nitric oxide synthase (eNOS) exon7 Glu298Asp, intron 4 (4/5 repeats)
Angiotensin-converting enzyme (ACE) intron 16 I/D
Mitochondrial DNA
Angiotensinogen (AGT)
Angiotensin II type I receptor (AGTR1)
Angiotensin II type II receptor (AGTR2)
α -adducin
Platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH)
Cytochrome p450 subfamily XIB polypeptide 2
11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II (11 β HSD2)
β -1-adrenergic receptor (ADRB1)
β -2-adrenergic receptor (ADRB2)
α -2-adrenergic receptor (ADRA1)
Paraoxonase-1 (PON1)
Superoxide dismutase 2 (SOD2)
Erythropoietin receptor (EPOR)
Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)
Fibrinogen A α polypeptidase (FGA)
Glucagons receptor (GCCR)
Paired box gene 2 (PAX2)
Flavin containing monooxygenase 3 (FMO3)
Integrin β -3 (ITGB3)
ATP-binding cassette subfamily C member 7
Fibrillin (FBN1)
Transthyretin (TTR)
Cholesteryl ester transfer protein (CETP)
Apolipoprotein E (APOE)
Cystathionine β -synthetase (CBS)
Fibrinogen β -polypeptide chain (FGB)
Apolipoprotein E (APOE)
Hypertension associated SA (SA) PstI
Glucocorticoid receptor (GCCR)

長寿研群 2255 名については、

- 1) angiotensin II type I receptor (AGTR1) A1166C 多型
- 2) ecNOS 遺伝子 G894T(Glu298Asp)多型
- 3) ecNOS 遺伝子 intron 4 (D/I)多型

4) Fibrinogen β -polypeptide chain (FGB)

G-455A 多型

5) Guanine nucleotide-binding protein β -3

(GNB3)遺伝子 C825T 多型

6) α -Adducin (ADD1) 遺伝子 Gly460Trp 多型

の検討を行った。

各遺伝子多型は、対象者より同意を得て採取した末梢血よりDNAを抽出し、SNPプレートまたはPCR-RFLPにて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立中部病院における倫理委員会および鹿児島大学医学部倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施した。対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

表2 CVD 群の病型分類

	男	女
アテローム血栓性	26	10
ラクナ梗塞	27	19
脳幹部梗塞	6	7
脳塞栓	17	14
分類不能	9	9

表3 CVD 群, 健常者群の年齢, 性別分布

年齢	CVD 群		健常者群	
	男	女	男	女
60-70	29	11	29	15
70-80	35	24	36	28
80-	20	22	20	20
平均	73.1	76.5	73.5	74.6

C 研究結果

CVD群と健常者群の検討

CVD 群で Mt5178C (p=0.0054, OR 1.86)、MTHFR 遺伝子 T/T genotype (p<0.0001) が有意であった。Paraoxinase 遺伝子 G/G genotype (p=0.065) がやや有意であった。ACE 遺伝子、ecNOS 遺伝子、prostacyclin 遺伝子、NADPH oxidase 遺伝子の各多型では、CVD 群との関連は認められなかった。

長寿研群の検討

- 1) AGTR1遺伝子A1166C多型では、AC/CC型の女性で心疾患 (p=0.066)、高血圧の既往 (p=0.046) が少なく、また、男性で心電図上のQ波異常が少なかった (p=0.004)。頭部MRI所見など他の所見との関連はなかった。なお、AGTR1のG2228AとC1424Gは全例で多型を認めなかった。
- 2) ecNOS遺伝子I/D多型では、頭部MRIにて女性ID/DD多型者に脳梗塞 (p=0.021) やラクナ塞 (p=0.015) が有意に認められた。
- 3) ecNOS遺伝子G894T多型では、Iアレルの頻度が1%以下であったため、GG群とGT+TT群の2群で比較検討を行った。脳卒中の既往が男性GI/TT多型群で少なく (p=0.032)、また、女性の前頭葉萎縮もGT/TT多型群で少なかった (p=0.019)。
- 4) GNB3遺伝子C825T多型では、有意な関連を示す所見はなかった。
- 5) IGBG-455A多型では、GA/AA多型で、男性の血小板促進因子活性 (PAF-ACT) 高値を示し (p=0.008)、女性の心電図で虚血性変化が多くみられた (p=0.053)。全体では頭部MRIにて前頭葉萎縮を示す例が多かった (p=0.031)。なお、血中フィブリノーゲン濃度には多型による差はなかった。
- 6) ADD1遺伝子G460W多型では、G/G genotypeの男性で血圧が高い傾向が見られた (p=0.0113)。

表4 CVD群と健常者群における mt5178C/A 多型

	5178C	5178A	Odds ratio
全例			
CVD群	89*	38	1.86
健常者群	164	130	
男性			
CVD群	54**	21	1.86
健常者群	97	70	
女性			
CVD群	35	17	1.84
健常者群	67	60	

*P=0.0054 **P=0.039

表5 CVD群とMTHFR遺伝子C677T多型

	CC	CT	TT	
CVD群	48	72	24	p<0.0001
健常者群	93	42	13	

表6 CVD群とPON1遺伝子Gln192Arg多型

	GG	GA	AA	
CVD群	21	52	68	p=0.065
健常者群	9	61	66	

表7 AGTR1 A1166C多型と女性の高血圧症

高血圧症	AA	AC/CC	
なし	606	118	
あり	342	46	P=0.046

表8 AGTR1A1166C多型と女性の心臓病

心臓病	AA	AC/CC	
なし	836	153	
あり	109	11	p=0.066

表9 AGTR1A1166C多型と男性の異常Q波

心電図異常	AA	AC/CC	
なし	869	181	
あり	76	4	p=0.004

表10 ecNOS G894T遺伝子多型と女性の前頭葉萎縮

前頭葉萎縮	GG	GT/TT	
なし	719	127	
あり	234	24	p=0.019

表11 ecNOS G894T遺伝子多型と男性の脳卒中

脳卒中	GG	GT/TT	
なし	927	38	
あり	162	1	p=0.032

表12 女性ecNOS ID/DD多型者とラクナ梗塞

ラクナ梗塞	II	ID/DD	
なし	792	231	
あり	46	25	p=0.015

表13 女性ecNOS ID/DD多型者と脳梗塞

脳梗塞	II	ID/DD	
なし	783	228	
あり	55	28	p=0.021

表14 FGB G-455A多型と前頭葉萎縮

前頭葉萎縮	GG	GA/AA	
なし	1181	367	
あり	455	178	p=0.031

表15 男性の血圧とADD1遺伝子G460W多型

ADD1	収縮期血圧	SE	
GG	124.1	1.3	p=0.0113
GW	120.9	0.85	
WW	119.3	1.1	

ADD1	拡張期血圧	SE	
GG	77.6	0.8	p=0.0008
GW	75.4	0.5	
WW	73.9	0.6	

表16 女性の血圧とADD1遺伝子G460W多型

ADD1	収縮期血圧	SE	
GG	119.9	1.3	p=0.9062
GW/WW	120.1	0.7	

ADD1	拡張期血圧	SE	
GG	73.1	0.8	p=0.6780
GW/WW	72.7	0.4	

D 考察

この3年間にCVD群と健常者群およびNILS-LSA参加者について、動脈硬化・脳血管障害に関連することか示唆されている遺伝子多型について検討した。MTHFR 677T アレル、MTHFR 遺伝子 677T アレル、PON1 遺伝子 G/G genotype と脳梗塞との関連が示唆された。これらの多型とCVDとの関連をより明らかにするためには、活性酸素の処理能力や血中ホルモン値、他の遺伝子多型、脳血管障害指標との関連について検討する必要がある。AGTR1、ecNOS、GNB3、FGB、ADD1の各遺伝子多型といくつかの臨床所見との関連が示唆されたか、欧米からの報告と異なる結果を示す遺伝子多型も認められた。日本人における動脈硬化・脳血管障害と関連する遺伝子多型を明らかにし、それを疾患の発症予防に役立てるためには、今後の縦断的調査の中で遺伝子多型の意味づけを明確にしていく必要があると考える。

E 結論

この3年間の検討にて、いくつかの遺伝子多型と日本人における動脈硬化・脳血管障害との関連を示唆する所見が得られた。今後、長期追跡調査を行う中でその有用性をさらに明らかにしていきたい。

F 健康危機情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

Kodama T, Nakagawa M, Arimura K, Koriyama C, Akiba S, Osame M Cross-sectional analysis of neurological findings among healthy elders Study in a remote island in Kagoshima, Japan Neuroepidemiol 21 36-43, 2002

Ohkubo R, Nakagawa M, Ikeda K, Kodama T, Arimura K,

Akiba S, Saito M, Ookatsu Y, Atsuchi Y, Yamano Y, Osame M. Cerebrovascular disorders and genetic polymorphisms: mitochondrial DNA5178C is predominant in cerebrovascular disorders. *J Neurol Sci* 198; 31-35, 2002

学会発表

[第43回 日本神経学会総会 2002.5 札幌]
有銘 T, 中川 正法, 大塚 隆一, 松崎 敏男,
納 光弘
脳血管障害に関連する遺伝子多型の検討

Ⅲ. 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	出版者名	出版地	出版年	ページ
Maruyama W, Yamada T, Washimi Y Kachi T, Yanagisawa N, Ando F, Shimokata H, Naoi M	Neural (R) salsolinol N- methyltransferase as a pathogenic factor of Parkinson's disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Kluwer Academic/ Plenum Publishers	New York	2002	277- 280
W Maruyama, A A Boulton, M B H Youdim, M Naoi	Anti-apoptotic function of propargylamines	T Nagatsu, T Nabeshima, R McCarty, D G Goldstein	Catecholamine research	Kluwer Academic/ Plenum Publisher	New York	2002	241- 244
M Naoi, W Maruyama	Models of Parkinson's disease	T Nagatsu, T Nabeshima, R McCarty, D G Goldstein	Catecholamine research	Kluwer Academic/ Plenum Publisher	New York	2002	479- 482

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Yamada Y, Fujisawa M, Ando F, Nino N, Tanaka M, Shimokata H	Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with blood pressure in Japanese individuals	J Hum Genet	47	243-248	2002
Kuzuwa M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Changes in Serum Lipid Levels During a 10-year Period in a Large Japanese Population: A Cross-sectional and Longitudinal Study	Atherosclerosis	162	313-320	2002
Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Nino N, Miki F, Shimokata H	TH1 R Gene Polymorphism as Risk Factor for Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions in Japanese General Population: NLS-ISA Study	Stroke		in press	2003
下方浩史, 安藤富士子	長期縦断研究からみた老年疾患の動向	日本老年医学全集雑誌	39(3)	275-279	2002
藤澤道子, 安藤富士子, 下方浩史	わが国における痴呆性疾患の疫学	クリニカ	29(3)	172-176	2002
下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子	老化 老年病の分子疫学	Molecular Medicine	39(5)	576-581	2002
下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子	疫学調査におけるMCI	Geriatric Medicine	20(3)	303-308	2002
藤澤道子, 安藤富士子, 下方浩史	高齢者臓器疾患は認知機能低下を招く	Geriatric Medicine	20(2)	241-245	2002
丸山和佳子	老化に伴うパミン神経細胞死	基礎老化研究	26	46-151	2002
丸山和佳子, 直井信	老化に伴うパミン神経の選択的細胞死の機序	生体の科学	53(5)	421-424	2002
丸山和佳子, 直井信	新しい神経保護療法の可能性	最新医学	57(2)	308-313	2002
Y Akao, W Maruyama S Shimizu, H Yi, Y Nakagawa, M Shamoto-Nagai, M B H Youdim, Y Tsujimoto, M Naoi	Mitochondrial Permeability Transition Mediates Apoptosis Induced By N-Methyl(R)salsolinol, An Endogenous Neurotoxin, and Is Inhibited by Bcl-2 and Rasagiline, N-Propargyl-1(R)-aminomdan	J Neurochem	82	82 913-923	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
M Tanaka, N Fuku, T Takeyasu, L-J Guo, R Hirose, M Kurata, H-J W Borgeld, Y Yamada, W Maruyama, Y Arai, N Hirose, Y Oshida, Y Sato, N Hattori, Y Mizuno, S Iwata, K Yagi	Golden Mean to Longevity Rareness of Mitochondrial Cytochrome b Variants in Centenarians but Not in Patients with Parkinson's Disease	J Neurosc Res	70	347-55	2002
M Naoi, W Maruyama, Y Akao, H Yi	Mitochondria determine the survival and death in apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, and neuroprotection by propargylamines	J Neural Transm	109	607-621	2002
Y Akao, W Maruyama, H Yi, M Shamoto-Nagai, M B H Youdim, M Naoi	An anti-Parkinson's disease drug, N-propargyl-1(R)-aminoindan (rasagiline), enhances expression of anti-apoptotic Bcl-2 in dopaminergic SH-SY5Y cells	Neurosci Lett	326	105-108	2002
W Maruyama, Y Akao, M C Carrillo, K Kitani, M B H Youdim, M Naoi	Neuroprotection by Propargylamines in Parkinson's Disease Suppression of Apoptosis and Induction of Pro-survival Genes	Neurotoxcol Teratol	24	675-682	2002
M Naoi, W Maruyama, Y Akao, H Yi	Dopamine-derived endogenous N-methyl-(R)-salsolinol, Its role in Parkinson's disease	Neurotoxcol Teratol	24	579-591	2002
W Maruyama, T Takahashi, M Youdim, M Naoi	The anti-parkinson drug, rasagiline, prevents apoptotic DNA damage induced by peroxyntrite in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells	J Neural Transm	109	467-481	2002
W Maruyama, T Ohya-Itto, M Shamoto-Nagai, T Osawa, M Naoi	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is translocated into nuclei through Golgi apparatus during apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in human dopaminergic SH-SY5Y cells	Neurosci Lett	321	29-32	2002
T Yamamoto, W Maruyama, Y Kato, H Yi, M Shamoto-Nagai, M Tanaka, Y Sato, M Naoi	Selective nitration of mitochondrial complex I by peroxyntrite Involvement in mitochondria dysfunction and cell death of dopaminergic SH-SY5Y cells	J Neural Transm	109	607-621	2002
W Maruyama, M Naoi	Cell death in Parkinson's disease	Journal of Neurology	Suppl 2 Vol 249	105-108	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
丸山和佳子 直井信、赤尾幸博	孤発性パーキンソン病のトパミン神経細胞死におけるミトコンドリアの役割	Progress in Medicine	22	2915-2918	2002
丸山和佳子、直井信	パーキンソン病におけるトパミン神経細胞死の機序に関する研究	Progress in Medicine	22	197-201	2002
Yamada Y, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, Sone T, Tanaka M, Yokota M	Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes	N Engl J Med	347	1916-1923	2002
Tanaka M	Mitochondrial genotypes and cytochrome b variants associated with longevity or Parkinson's disease	J Neurosci	249	11/11-11/18	2002
Ohsawa, I, Nishimaki, K, Yasuda, C, Kamino, K, Ohta, S	Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases vulnerability to oxidative stress in PC12 cells	J Neurochem	84	1110-1117	2003
Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki I	Association of endothelin-1 gene variant with hypertension	Hypertension	41	163-167	2003
Abe M, Nakura J, Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki I	Association of GNAS1 gene variant with hypertension depending on smoking status	Hypertension	40	261-265	2002
Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Miki I	Chlamydia pneumoniae Seropositivity is Associated with Increased Plasma Levels of Soluble Cellular Adhesion Molecules in Community-Dwelling Subjects I-SHIPP study	Stroke	33	1474-1479	2002
Tabara Y, Kohara K, Miki I	Polymorphisms of genes encoding sympathetic nervous system but not renin-angiotensin system as risk factors for orthostatic hypotension	Journal of Hypertension	20	651-656	2002