

H15年度研究発表会資料

厚生労働科学研究
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

脳卒中・虚血性心疾患
臨床と地域疫学のアプローチの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸
とした発症機序の解明に関する研究

平成16年2月26日(木)
主任研究者 友池 仁博

研究計画と達成状況

平成14年 平成15年 平成16年

広報・講演会
吹田市連立子
倫理委員会
施設内研究懇
談会

プラットフォーム形成

コホート集団
アンケート調査
基本健診
疾患関連遺伝子

臨床情報とゲノムデータの統合

脳卒中と虚血性心疾患
臨床と地域疫学のアプローチの
プラットフォーム化

目的

脳卒中と虚血性心疾患の発症に関
連する高リスクを地域住民、コ
ホート集団、疾患発症者を対比す
ることによって見出し、発症と
予防における基本原理を明らかに
する。効果的かつ定量的なエ
ビデンスを基に、プラットフォームを基軸とした予防を目指す。

吹田市住民健診
基本健診
アンケート調査
56,445名(64%)

コホート集団
アンケート調査
基本健診
疾患関連遺伝子

NCVC
入院患者群
アンケート調査
臨床情報
疾患関連遺伝子

351092名

DVTに対する凝固制御因子欠乏症の寄与

因子	頻度 (%)	推定人数
プロテインC欠乏症	0.4517 (0.13%)	190/4517 (4.2%)
アンチロビン欠乏症	0.7108 (6.5%)	374/108 (2.8%)
プラスミゲン欠乏症	0.95 (0.25%)	10.62 (0.25%)

地域一般住民 (7/4517) (0.15%) (4.2%)
 DVT患者群 (7/108) (6.5%) (2.8%)
 オッズ比 (95%信頼区間) P値
 (17.25-157.9) (12.5-14.8) (0.0001) (<0.0001) (0.02)

岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)

Connexin37(GJA4) gene polymorphism is associated with myocardial infarction

遺伝子型	頻度 (%)	推定人数
EMM127/m2	0.58 (19%)	10,000
EMM127/m1	0.38 (13%)	20,000
EMM127/n	0.04 (1%)	10,000
EMM127/m2	0.01 (0.3%)	10,000
EMM127/m1	0.01 (0.3%)	10,000
EMM127/n	0.01 (0.3%)	10,000
EMM127/m2	0.01 (0.3%)	10,000
EMM127/m1	0.01 (0.3%)	10,000
EMM127/n	0.01 (0.3%)	10,000

岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)

凝固制御因子欠乏症の推定人数 (日本人の人口 127,000,000)

因子	頻度 (%)	推定人数
プロテインS欠乏症	1.12%	1,422,400
プロテインC欠乏症	0.13%	165,100
アンチロビン欠乏症	0.15%	190,500
プラスミゲン欠乏症	4.29%	5,448,300
ADAMTS13P475S変異	10.0%	12,700,000

岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)

期待される成果

- ・ 遺伝子と疾患を同じくする個人間の生活習慣、疾病との関連性を定量的に評価する
- ・ 生活習慣病に対する個人への予防と治療を具体的に提案する
- ・ 脳卒中、冠動脈性心疾患の原因と生活習慣との関係(メカニズム)を特定する
- ・ 遺伝子診断法、予防法、有効な薬剤等の開発

岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)
 岡山大学医学部血液学講座 (岡山県岡山) (090-261-0811)

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの

プラットフォーム化と分子疫学を機軸とした発症機序の解明に関する研究

分担研究報告書

分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門部長

研究要旨

発症 1 週間以内の脳血管障害患者を対象として、生活習慣アンケート調査と遺伝子解析のための血液採取を行った。開始 4 か月の時点でのエントリー可能症例は 106 例であった。その内訳は、脳梗塞 73 例、脳出血 20 例、一過性脳虚血発作 12 例、その他 1 例であった。現時点で 41 症例の同意を取得した。来年度中には共同研究者と合わせて 500 例を越える脳卒中患者の登録が見込まれ、共同研究者により収集された地域住民および虚血性心疾患患者のデータを用いて、心血管疾患危険因子の関連遺伝子、および若年者脳卒中関連遺伝子などについて、生活習慣要因と合わせて解析を行う予定である。

A. 研究目的

脳卒中の発症機序を解明するため、生活習慣および遺伝子多型について、健常者や他疾患患者との比較研究を行う。

B. 研究方法

対象は、2003 年 11 月以降に国立循環器病センター内科脳血管部門に入院した、発症 1 週間以内の脳血管障害患者である。インフォームド・コンセントの得られた患者に対して、生活習慣アンケート調査と遺伝子解析のための血液採取を実施した。患者本人からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合、親族から取得した。来年度には共同研究者により収集された地域住民および虚血性心疾患患者のデータと合わせて、脳血管障害の遺伝的要因と生活習慣要因、およびその交互作用に関する症例対象研究を実施する予定である。2004 年 3 月時点における途中経過を報告する。

（倫理面への配慮）

説明を十分に行い、文書により同意を得た。遺伝情報と個人識別情報とを匿名化し、連結は情報管理者のみが可能となるように管理した。本研究は平成 14 年度に国立循環器病センター

倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究成果

現時点（4 か月間）におけるエントリー可能症例は 106 例であった。その内訳は、脳梗塞 73 例、脳出血 20 例、一過性脳虚血発作 12 例、その他 1 例であった。このうち、現時点で脳卒中臨床病型が確定し、詳細な臨床データが得られている 63 例（年齢 68 ± 11 [36-93] 歳、男性 68%）についてみると、臨床病型別頻度は一過性脳虚血発作 16%、アテローム血栓性脳梗塞 10%、ラクナ梗塞 16%、心原性脳塞栓症 16%、その他の脳梗塞 22%、脳出血 21%であった。脳卒中家族歴のあるものは 28%であり、再発例は 30%であった。危険因子では高血圧が 85%、喫煙 33%、糖尿病 43%、心房細動 20%、高脂血症 43%であった。入院時 NIH Stroke Scale スコアは中央値 5（0-27）、退院時 modified Rankin Scale スコアは中央値 1（0-5）であった。現時点で 41 症例の同意を取得した。

D. 考察

本研究により、脳卒中の発症機序を分子レベルで解明することができ、これにより、新しい解析法、予防法、有効な薬剤等の開発に貢献で

きるものと期待される。

来年度中には共同研究者と合わせて500例を越える脳卒中患者の登録が見込まれ、心血管疾患危険因子の関連遺伝子、および若年者脳卒中関連遺伝子などについて、生活習慣要因と合わせて解析を行う予定である。

E. 結論

本研究は、脳卒中におけるテーラーメイド医療に貢献するものと思われた。今後の症例集積が必要である。

F. 健康危険情報：なし。

G. 研究発表

【英語論文】

1. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T: Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003; 89: 278-283
2. Yokota C, Kuge Y, Inoue H, Tagaya M, Kito G, Susumu T, Tamaki N, Minematsu K: Post-ischemic cyclooxygenase-2 expression is regulated by the extent of CBF reduction in non-human primates. *Neurosci Lett*. 2003; 341, 37-40.
3. Yokota C, Inoue H, Kuge Y, Abumiya T, Tagaya M, Hasegawa Y, Ejima N, Tamaki N, Minematsu K: Cyclooxygenase-2 expression associated with spreading depression in a primate model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003; 23, 395-398.
4. Minematsu K: MR imaging in acute stroke. In: Abe K (ed): *Molecular Mechanism and Epocal Therapeutics of Ischemic Stroke and Dementia*. International Congress Series 2003; 1252: 309-314

【日本語論文】

1. 横田千晶, 峰松一夫: 脳血管障害の分類と疫学. 小林祥泰(編). 脳血管障害を探る. 2003;

3-8. 永井書店, 大阪.

2. 峰松一夫: 脳梗塞, 一過性脳虚血発作と心房細動. 小林祥泰(編). 脳卒中データバンク. 2003; 32-33. 中山書店, 東京.
 3. 峰松一夫: 脳卒中患者に対するスタチン療法の適応と限界. 峰松一夫(編). 脳卒中診療のコツと落とし穴 2003; 158-159. 中山書店, 東京.
 4. 峰松一夫: 急性期治療-脳梗塞超急性期治療-. 小林祥泰 (編). 循環器 New Trends シリーズ6 脳血管障害-急性期治療から予防まで-. メジカルレビュー社, 東京. 2003; pp.53-60
- H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

厚生労働科学研究費（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

脳卒中の発症に関与する遺伝学的要因の解明に関する研究

分担研究者 成富 博章 国立循環器病センター

研究協力者 宮下 光太郎 国立循環器病センター

研究要旨：脳卒中の遺伝的要因を研究すべく、その具体的方法と検索すべき遺伝子の種類を検討した。受持医が予め informed consent のための説明をさせてもらえるかどうか口頭で問い、承諾を得たものに対して、リサーチナースが説明し文書による承諾を得て、遺伝子検索のための採血を行うこととした。その結果、昨年 11 月より半年間に対象となった 65 例の患者のうち、約 8 割の患者から検体を採取しえた。検討すべき遺伝子多型は、病態の解明の点および治療的側面を考慮し決定する予定であるが、具体的な遺伝子検索は、数百検体集まった時点でいっきに処理が行われる手はずである。

A.研究目的

循環器疾患に占める脳卒中の割合が、欧米諸国にくらべ本邦ではその約 3 倍と多いことはよく知られている。一方、脳卒中の外的な要因は、高血圧、糖尿病、高脂血症などの危険因子、および喫煙、過度の飲酒、運動不足、過労を含むストレスなどであり、根本的には本邦と欧米諸国でさほどの差異はないと思われる。昨年は、これらの背景を含む患者のデータベースの構築について、報告した。本年は、内的要因として重要な、患者の遺伝学的素因の研究に関する具体的方法と検索すべき遺伝子の種類について検討した。

B.研究方法

予防検診部との協議によって、脳卒中（脳梗塞、脳出血を含む）で入院した全ての患者ないし家族に対して、「脳血管障害・虚血性心疾患の生活習慣アンケートおよび遺伝子解析のご協力をお願い」と題するパンフレットと関連したアンケート記入用紙を渡し、informed consent のための説明をさせてもらえるかどうか口頭で問うた。それによって、説明を聞いてもよいと回答した患者ないし家族のもとに、後刻予防検診部のリサーチナースが出向いて、説明し、納得が得られた際には、文書による承諾を得て、遺伝子検索のための採血を行うこととした。

採血された検体は、個人情報に関する事項が漏洩しないよう適切に処理して、遺伝子検索については、国立循環器病センター研究所病因部（宮田部長）にすべて依頼する方式とした。な

お、遺伝子検索における人手と試薬などの経費について最大の効率をあげるべく、数百検体集まった時点で処理が行われることとなった。

（倫理面への配慮）

患者血液の遺伝子検索に関しては、研究代表者である友池病院長が申請者となって、当院の倫理審査委員会に答申し、承認をうけている。その手順を遵守して、患者血液の検体を取り扱うものであり、その限りにおいては特段の問題はないと考える。

C.研究結果

平成 15 年 11 月下旬より平成 16 年 3 月までの間、脳血管障害のため入院した患者に関して、脳血管障害に関する病歴の明確な患者を対象として、本人ないし家族に口頭で説明した例は 65 例であり、うち 59 例（91%）が informed consent のための説明に同意した。さらに、文書による informed consent を得て血液の検体採取しえたのは、59 例中 52 例（93%）であった。

検討すべき課題として、病態の解明の点から、脳血管障害の病型（脳梗塞、TIA、解離および脳出血など）による各種遺伝子多型の相違、脳主幹動脈の動脈硬化指標（内膜中膜複合体（IMT）、plaque score など）と各種遺伝子多型との対比、大脳深部白質病変の程度による各種遺伝子多型の相違などである。治療的側面からは、ワーファリン感受性の相違、脳血管性痴呆の有無と程度による各種遺伝子多型の相違、機能予後や再発と各種遺伝子多型の関連性などである。さらに、各種遺伝子多型の交互作用

についても注目していきたい。

D. 考案

当院での倫理委員会での承認から実際の遺伝子検索のための血液検体採取の開始まで半年以上の時間を要したが、それについては検体の保管と個人情報保護の手立てを厳格にすべく種々の手続きをとったことが大きな要因であった。また、当初は急性期からの入院例を連続で全例採血する方針としたが、入院後すぐに研究目的の採血をお願いすることは患者や家族の心証を著しく損なうと思われ、ましてや重症例や進行例ではその懸念がさらに増大すると考えられた。そのため、急性期をほぼ脱した時期に、受持医が時期をみてまず informed consent の説明を聞いてもらえるか否かを打診するようにしたが、約1割の患者は拒否された。そしてリサーチナーズの説明時点でも拒否する例があり、遺伝子検索のための採血の同意取得率は全体の8割程度であった。拒否した患者では、過去の同意を得ないまま遺伝子の検索をしたとして問題となった吹田スタディを持ち出す者や遺伝という言葉自体に拒否反応を示す者などが多かった。やはり、このような遺伝子検索が個人情報の保護のもとに厳格に行われていること、得られた結果の医学上の貢献度などを啓蒙していくべきことを痛感した。

次に、具体的な遺伝子検索結果については平成16年度の報告に譲るとして、本年はどのような遺伝子を検索する意義があるのか以下に具体的に述べる。なお、既存の報告をまとめた表を提示する。

1) RAA (Rnin - Angiotensin - Aldosterone) 系遺伝子

(a) ACE 多型: アンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子は chromosome 17q23 に存在し以下の2型が知られている。

I/D polymorphism... I allele = *alu* repeat (287bp) in intron 16 of ACE gene (+)

D allele = the absence of above insertion, higher serum ACE activity

頸動脈 IMT との関連 (meta-analysis) に關して、23 の報告をメタ解析した (Stroke 2003;34:1634-1639) と、DD 型は II 型より人種(白人およびアジア人種)を超えて IMT 肥厚と関連することが明らかとなった。また、DD 型はラクナ梗塞発症と関連していた。DD 型ないし D allele は高血圧患者の白質病変と関連するとの報告 (Hypertension 2002; 39[part 2]:343-347) もある。DD 型は白人種(Caucasian)と日本人で心

血管疾患と関連する (J Hypertens 1997;15:1579-1592) が、香港の中国人では関連がないらしい (Clin Exper Hypertens 2000;22:87-97)。

(b) AGT 多型: Angiotensinogen(AGT)遺伝子には M235T と T174M の点変異による遺伝子多型が知られている。M233T は中等度以上の高血圧と関連する (homo では OR 1.70, hetero では OR 1.38) (J Hypertension 1998;16:37-44)。ただ、高血圧と関連するのは Caucasian でのみ (J Hypertens 1998;17:9-17) らしい。

(c) AGT1R 多型: Angiotensin II Receptor Type 1 (AGT1R)は血管平滑筋、副腎に多く存在し、アンジオテンシン II の血管収縮作用および salt-conserving action を調整する。A1166C の点変異あり。A1166C 変異は白人種(Caucasian)と日本人で高血圧と動脈硬化に関連する (Lancet 1994;344:910-913) との報告としない (J Hypertens 1996;14:S26, S30) との報告がみられ、未だ結論は明確でない。

以上を踏まえると、RAA 系遺伝子変異(含、交互作用)と臨床病型、重症度や機能予後の関係を調べることにより、現在降圧剤として急速に普及しているアンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬 (ARB) が降圧効果のみでなく脳神経保護作用を有する機序の一端が解明できるかもしれない。さらに、脳卒中の治療と予防のための服薬の有用性が理論的に裏付けられる可能性もある。

2) MTHFR 多型: methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)は、

5,10-methylenetetrahydrofolate を 5-methyltetrahydrofolate(*)へ不可逆的に変換する酵素である。

この反応で生じた(*)が、ホモシステイン(Hcy)からメチオニンへ変化する際のメチル基のドナーとなる。

一方、Hcy 高値は動脈硬化の独立した危険因子とみなされてきている。MTHFR 遺伝子には C677T の点変異のあるものを T 型、ないものを C 型と呼ぶ。これまでの報告によれば、無症候性脳梗塞は MTHFR TT 型で、TC+CC 型に比べて有意に多い。60 歳以上に限ると中等度以上進行した白質病変の頻度は、やはり TT 型で、TC+CC 型に比べて有意に多かった (国立長寿科学研究所 (加齢の縦断研究) および愛媛大からの報告。Stroke 2003;34:1130-1135)。

3) apoE 多型: アポ蛋白 E(apoE)の遺伝子には e2, e3, e4 の3種類あることはよく知られている。e4 は孤発性アルツハイマー病 (AD) の遺伝子素因として重要で、これまで多くの報告がなされ、

AD の危険因子としてほぼ確立している。一方、血管性痴呆でも関与するとの論文も多いが、AD ほど明確ではない。主な報告によると、e4 保有によって、総頸動脈 IMT 肥厚が生じ、さらに e4 保有と総頸動脈 IMT 肥厚が相加的に作用して認知機能低下が生じる (JAMA 1999;282:40-46)。また、e4 の保有者はアテローム血栓症梗塞のリスクが高かった (Stroke 2000; 31: 1299-1306)。apoE は侵襲を受けた際の中枢神経系の反応を調整する作用を有し、一般に e2>e3>e4 の順に抗侵害作用を示す (JCBFM 1998;18:465-471)。

4) NOP 多型: NADPH oxidase p22 PHOX(NOP)遺伝子には、C242T 点変異を有する T 型と、有さない C 型に分けられる。

NADPH oxidase system は、好中球や Mp の superoxide 形成に重要であり、脳の虚血性障害において重要な役割を果たすと考えられている。膜に存在し、5つの PHOX の構成員からなる。このうち、p20 PHOX は血管平滑筋に発現し、上記の多型を示す。T 型を有することが冠動脈疾患や脳梗塞のリスクとなりえるとの報告あり。(Stroke 2000; 31: 936-939) 脳梗塞でも主幹動脈病変による脳梗塞との関連が強いらしい。

5) eNOS 多型: endothelial NO synthase(eNOS) 遺伝子は chromosome 7 の NOS 3 遺伝子上にある。

Glu298Asp (exon 7 の点変異) による多型が知られ、頸動脈 IMT 肥厚を有する群で Asp298 を homozygote として持つ例が多く、carotid plaque を有する危険性が、Asp298 を heterozygote として持つ群に比べ約 3 倍であり、他の危険因子とは独立した因子とみなされた (Stroke 2001;32:735-740)。

6) Metalloproteinase 多型: matrix metalloproteinase (MMP) は細胞外 matrix を吸収し、また、動脈硬化に関与する点で重要な酵素系である。MMP-1(1G/2G)と MMP-3(5A/6A) の遺伝子 promoter 多型が知られる。MMP-3 の 6A/6A 遺伝子型が内頸動脈肥厚ないし plaque と関連し、6A/6A と 2G/2G を合わせると、ICA 狭窄の危険因子として 3 倍高くなる (Stroke 2002; 33: 2408-2412)。また、クモ膜下出血と MMP 遺伝子型の関連性は明らかでなかった (Stroke 2001; 32:2198-2202)。

7) 血小板 GPIIb/IIIa 多型: Glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) の α 鎖) における T145M 変異の有無による多型が知られている。脳卒中患者において 145Met (T/M と M/M) を有する頻度が有意に高かった。統計的に Met-allele は脳卒中の独立した危険因子と見なされる可能性が指摘された (Stroke 2000;

31: 493-497)。

8) PON1 多型: 血清 Paraoxonase (PON) 1 は、lipid peroxidation の産物を加水分解し LDL の酸化を抑制する HDL-associated esterase である。Gln(Q)192Arg(R) と Leu(L)55Met(M) の 2 箇所起因する多型が知られている。若年の非致死性脳虚血患者において PON1 192RR 型および R allele を有する頻度が control 群に比して有意に高く、独立した危険因子と見なしえた (Stroke 2002; 33: 1459-1464)。

9) LPL 多型: LPL 遺伝子は chromosome 8p22 に存在する。この遺伝子多型のうち、Ser447Stop 点変異が存在すると HDL cholesterol が増加し、中性脂肪が減少することが知られているが、この変異はアテローム血栓性脳梗塞の危険性を低下する因子となる可能性が示唆されている (Stroke 2001; 32: 1481-1486)。

10) 5-HTT 多型: serotonin transporter(5-HTT) 遺伝子の変異。5-HTT は SSRI の primary action site である。5-HTTLPR(5-HTT gene-linked polymorphic-region)において、long (l) variant と short (s) variant が存在し、転写活性において l は s の 2 倍活性が高い。健常者において s variant の保有者は l variant を homozygote として有する例より、高い不安症の傾向が身られる (Science 1996;274:1527-1531)。5-HTTLPR はうつ病(major depression)と関与するとの報告 (Arch Gen Psychiatry 2000;57:729-738) としないとする報告 (Kunugi ら、日本からの報告 Mol Psychiatry 1997;2:457-462) があり結論は出ていない。ll 型を有する患者は、SSRI のひとつである fluoxetine に対する反応が、s allele 保有者より良好である (Mol Psychiatry 2002;7:1115-1119)。

5-HTTLPR について、脳卒中後うつ状態の患者では解析されていないので、是非検討したい。

E. 結論

倫理委員会での承認を経て、検体の保管と個人情報保護の手立てを確立し、平成 15 年 11 月下旬より、遺伝子検索のための検体採取が始まった。現時点では、入院患者の 8 割前後から文書による informed consent を得られているが、この割合を下回らないように患者に働きかけていきたい。

なお、具体的な遺伝子検索は、数百検体集まった時点でいっきに処理が行われる手はずのため、現時点ではデータはない。検討すべき遺伝子多型は、病態の解明の点および治療的側面を考慮し、決定する予定である。また、各種遺

伝子多型の交互作用についても検討したい。

F.健康危険情報

特に無い。

G.研究発表

1.論文発表

【英語論文】 8編

- 1) Kajimoto K, Moriwaki H, Yamada N, Hayashida K, Kobayashi J, Miyashita K, Naritomi H: Cerebral hemodynamic evaluation using perfusion weighted MR imaging: comparison with PET values in chronic occlusive carotid disease. *Stroke* 2003; 34:1662-1666.
- 2) Oomura M, Yamawaki T, Yasumura Y, Oe H, Moriwaki H, Miyashita K, Naritomi H: Association of cardiomyopathy due to autonomic nervous impairment with Miller Fisher syndrome. *JNNP* 2003; 74:687-691.
- 3) Kandori A, Oe H, Miyashita K, Ohira S, Naritomi H, Chiba Y, Ogata K, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K: Magneto-encephalographic measurements of neural activity during period of vertigo induced by cold caloric stimulation. *Neurosci Res* 2003; 46:281-288.
- 4) Kondo K, Yamawaki T, Nagatsuka K, Miyashita K, Naritomi H: Reversible stenosis of major cerebral arteries demonstrated by MRA in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Neurol* 2003; 250:995-997.
- 5) Otani R, Kazui S, Tomimoto H, Minematsu K, Naritomi H: Clinical and radiographic features of lobar cerebral hemorrhage: hypertensive versus non-hypertensive cases. *Intern Medicine* 2003; 42:576-580.
- 6) Naritomi H, Nagatsuka K, Miyashita K, Oe H: Effects of aging on hypothermic neuroprotection in acute stroke. *InternCongress Series* 2003; 1252:103-108.
- 7) Hiroki M, Miyashita K, Yoshida H, Hirai S, Fukuyama H: Central retinal artery Doppler flow parameters reflect the severity of cerebral small-vessel disease. *Stroke* 2003;34:e92-e94
- 8) Todo K, Moriwaki H, Higashi M, Kimura K, Naritomi H: A small pulmonary arteriovenous malformation as a cause of recurrent brain embolism. *AJNR*, 2003, in press.

【日本語論文】 17編

- 1) 森脇博, 成富博章: 慢性期脳梗塞の再発予防 降圧薬の選択. *Clinical neuroscience* 2003; 21: 57-59.
- 2) 斉藤こずえ, 成富博章: 若年性脳梗塞と頭痛. *Medical Practice* 2003; 20:1011-1013.
- 3) 成富博章: 脳梗塞超急性期の治療ストラテジー. 低体温療法を中心に. *Geriat Med* 2003; 41:643-647.
- 4) 宮下光太郎, 成富博章: 症候性けいれん: 主に卒中後けいれんについて. *総合リハ* 2003; 31:961-968.
- 5) 成富博章: 脳梗塞の慢性期治療の展望: 内科的治療. *治療学* 2003; 37: 935-938.
- 6) 成富博章: 脳保護療法 (脳保護薬, 低体温療法). *救急・集中治療* 2003;15:1331-1338.
- 7) 山田健太郎, 成富博章: 脳血管障害 (くも膜下出血を除く) と頭痛. *神経治療学* 2003; 20: 29-36.
- 8) 成富博章: 脳卒中後うつ状態に対する対応. *総合臨床* 2003; 52: 3067-3068.
- 9) 山田健太郎, 成富博章: 脳梗塞に伴う頭痛. 「頭痛診療のコツと落とし穴」, 坂井文彦編集, 中山書店, 東京, 2003; 80-81.
- 10) 成富博章: 脳保護療法. 心原性脳塞栓症, 医学書院, 山口武典監修, 153-158, 2003
- 11) 山田健太郎, 成富博章: 大動脈炎症候群に合併する脳卒中. 脳卒中診療のコツと落とし穴, 峰松一夫編集, 中山書店, 2003; 77.
- 12) 梶本勝文, 成富博章: 末梢性めまいと脳幹, 小脳梗塞. 脳卒中診療のコツと落とし穴, 峰松一夫編集, 中山書店, 2003; 104-105.
- 13) 成富博章: 急性期脳梗塞に対する低体温療法. *成人病と生活習慣病* 2003; 33:349-353.
- 14) 成富博章: 低体温療法は有用か. *脳と循環* 2003; 8:119-122.
- 15) 成富博章: 脳梗塞 急性期の治療 低体温療法. *神経内科* 2003; 58 (suppl.3): 294-300.
- 16) 宮下光太郎, 成富博章: 脳梗塞急性期の特殊療法. *medicina* 2003; 40: 1173-1175.
- 17) 藤堂謙一, 成富博章: 冬場に発症しやすい脳出血を防ぐには. *Expert Nurse* 2003; 19: 12-14.

2.学発表会

- 1) Naritomi H, Oe H, Kandori A, Yamada N, Miyashita K, Tsukada K: Interhemispheric neural conduction time estimated by auditory-evoked magnetic fields is prolonged correlating with the degree of cognitive

- dysfunction in elderly subjects with unstable gait. 21st International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function, Calgary, Canada, 2003
- 2) Moriwaki H, Kajimoto K, Yamada N, Hayahsida K, Hayashi T, Miyashita K, Naritomi H: Longitudinal changes of perfusion MRI parameter for evaluation of cerebral hemodynamics: comparison with PET values in chronic occlusive carotid disease. 21th International Symposium on cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function, Calgary, Canada, 2003
 - 3) Kajimoto K, Moriwaki H, Hayashida K, Miyashita K, Naritomi H: Long-term outcome in patients with the misery perfusion due to major cerebral artery occlusion. 21th International Symposium on cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function, Calgary, Canada, 2003
 - 4) Oe H, Kandori A, Ohira S, Miyashita K, Date H, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K, Naritomi H: Directional abnormality of temporal neuronal electrical currents estimated by auditory magnetic fields in chronic dizziness is normalized by anticonvulsants in association with symptomatic amelioration. 21th International Symposium on cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function, Calgary, Canada, 2003
 - 5) Yamada K, Yamawaki T, Moriwaki H, Miyashita K, Nagatsuka K, Naritomi H: Cervicocerebral Arterial Dissection with Ischemic Onset Preferably Affects the Posterior Circulation in Japanese Patients, Asia Pacific Scientific Forum: New Discoveries in Cardiovascular Disease and Stroke: Bench to Bedside to Community, Honolulu, Hawaii, USA
 - 6) Moriwaki H, Uno H, Nagakane Y, Nagatsuka K, Hayashida K, Miyashita K, Naritomi H: Losartan, an Angiotensin II Receptor Antagonist, Preserves the Cerebral Blood Flow in Hypertensive Patients with a History of Stroke. 28th ASA international Stroke Conference, Phoenix, USA, 2003
 - 7) Kobayashi J, Moriwaki H, Yamagami H, Yamada N, Hayashida K, Miyashita K, Naritomi H: Significance of intermittent signal loss of major cerebral arteries on magnetic resonance angiography. 28th ASA international Stroke Conference, Phoenix, USA, 2003
 - 8) Taguchi A, Matusyama H, Soma H, Naritomi H: Transplantation of endothelial progenitor cells following focal cerebral ischemia prevents brain damage through neovascularization. 28th ASA international Stroke Conference, Phoenix, USA, 2003
 - 9) Yamada K, Moriwaki H, Oe H, Miyasita K, Nagatsuka K, Yamawaki T, Naritomi H, Krieger D: Discrepancy of Brain and Systemic Temperature with Local Helmet Cooling in Acute Stroke Patients, Neurocritical care 2003, Cleveland, OH, USA
 - 10) Yamada K, Yamawaki T, Moriwaki H, Miyashita K, Nagatsuka K, Naritomi H: Headache in cerebral artery dissection with ischemic stroke, 11th Congress of the International Headache Society, Roma, Italy
 - 11) Yamawaki T, Yamada K, Nagano K, Saito K, Nagatsuka K, Naritomi H: The prevalence of migraine in embolic stroke patients with patent foramen ovale, 11th Congress of the International Headache Society, Roma, Italy
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無い。

脳梗塞への関与が示唆されている遺伝子

遺伝子	中間形質、想定されるメカニズム
methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)	ホモシステイン濃度↑→動脈硬化促進、酸化ストレス亢進
Endothelial NO synthase (eNOS)	NO 産生↓→rCBF↓、動脈硬化促進、酸化ストレス亢進
Apoprotein (a)	動脈硬化促進、線溶系抑制
Apoprotein E subtype	頸動脈の動脈硬化、痴呆、神経修復
Paraoxonase 1	酸化ストレス亢進
Platelet activating factor acetylhydrolase	凝固線溶系機能異常
NADPH oxidase p22Phox	酸化ストレス亢進
CD14	動脈硬化促進
Angiotensinogen (AGT)	AGT 濃度↑→AngiotensinII (局所) 濃度↑ (→高血圧)
Angiotensin converting enzyme (ACE)	ACE 活性↑→AngiotensinII (局所) 濃度↑ (→高血圧)
Angiotensin II type I receptor (AGT1R)	AngiotensinII 機能亢進
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	凝固線溶系機能異常
Thrombomodulin	凝固線溶系機能異常
Prothrombin	凝固線溶系機能異常
Glycoprotein Ib α	凝固線溶系機能異常
Factor XIII	凝固線溶系機能異常
α· adducing	高血圧
G·protein β3 subunit	高血圧

厚生労働科学研究費（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究
分担研究報告書

虚血性心疾患の遺伝要因に関する研究

分担研究者 野々木 宏 国立循環器病センター心臓血管内科

研究協力者 野口 輝夫 国立循環器病センター心臓血管内科

研究要旨：虚血性心疾患の発症機序の解明に系統的に解析し、疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。質の高い臨床情報と遺伝型との解析により循環器疾患の素因遺伝子の同定を試みた。

A. 研究目的

虚血性心疾患の発症機序の解明を、データマイニング法、バイオインフォーマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、両疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

虚血性心疾患の患者に説明と同意を行い、質の高い臨床情報(生活習慣情報を含む)の収集とデータベース化を行った。これらと遺伝型の分散分析をすることにより循環器疾患の素因遺伝子の同定も行った。(倫理面への配慮)個人情報 は特定の者が管理することにより、個人情報の管理を徹底する。個人情報や遺伝情報、臨床情報を、独立したコンピューターシステムにより厳重に管理し、匿名化された番号のみによって取り扱われる。

C. 研究結果

虚血性心疾患合併患者の臨床情報として以下の項目との関連を調査した。(項目総数: 130)冠動脈危険因子(高血圧、糖尿病、喫煙、肥満、高脂血症)合併の有無、虚血性心疾患との関

係(PTCA,ステント、CABG など)、運動耐容能との関係(CPXの諸データ)、予後との関係(入院歴など)、リモデリングとの関係(心カテ、UCG)、生理活性物質との関係(BNP, CNP, angiotensinII など)、再狭窄との関係(投薬、QCA 関連項目)、心エコーによる心室径(超音波診断装置を随用する)、安静時代謝量(呼気ガス代謝モニターを使用する)、冠動脈造影像(画像表示装置を使用する)、呼吸中枢機能(携帯用パルスオキシメーターを使用する)

D. 考察

循環器疾患の素因遺伝子の同定から、以下の結論が得られた。まず、日本人の心筋梗塞の発症に lymphotoxin-alfa (LTA) 遺伝子の遺伝子多型が有意に関与していること。第2にconnexin37の遺伝型が心筋梗塞の発症に影響を与えていることが確認された。

E. 結論

connexin37およびlymphotoxinA遺伝子の遺伝型が虚血性心疾患に関連する遺伝子多型であり、今後もさらに検索していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Iwanaga Y, Mannami T, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Association analyses between polymorphisms in the GJA4 gene cluster and myocardial infarction in Japanese. *Thromb. Haemostat.* 2003; 90: 1226-1227.

2. Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, Terashima M, Tsutsumi Y, Mannami T, Yasui N, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin- α gene and myocardial infarction in s Japanese population. *Atherosclerosis.* 2004;172:197-198

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

現在のところなし

2. 実用新案登録

現在のところなし

3. その他

現在のところなし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究
分担研究報告書

分担研究者 北風 正史 国立循環器病センター 心臓血管内科

研究協力者 橋村 一彦 国立循環器病センター 心臓血管内科

研究要旨

脳血管障害と虚血性心臓病は我国の3大死因であり、受療率でも悪性新生物の3倍にも及ぶ。また、訪問看護利用者の3人に1人が脳血管疾患で、循環器全体では利用者の過半数にもなり、両疾患の予防が極めて重要である。これらの成因に動脈硬化が関与しているが疾病の発症機序は良く分かっていない。脳血管障害と虚血性心臓病に共通するリスクファクターは世界的に広く認められているが欧米での虚血性心疾患発症率は脳血管障害の数倍であるのに対し、我が国では脳血管障害の方が3倍近く高い。なぜこのような差が生じるのかは未だ解明されていない。本研究は国立循環器病センターでの高いデータ精度を持つ多数の症例と分子疫学を基本にした系統的な解析によって、予防やテーラーメイド医療に役立つ発症機序の解明を行うのが目的である。

A. 研究目的

本研究の第一の目的は脳血管障害と虚血性心疾患について患者のデータベースと地域住民の健診、調査データベースを同じプラットフォームの上に作成する。対象者は三省指針に準拠して登録し、個人情報管理を行う。第二の目的は地域住民に対応する断面研究と脳血管障害や虚血性心疾患に対応する症例対象研究を、個人の特定を非連結とした地域データベースから厳密な基準で選び、臨床情報、生活習慣、遺伝子、分子情報について対比検討する。第三の目的は、発症機序の解明をデータマイニング法、バイオインフォマティクス、システムアナリシスの多

次元から系統的に行い、精度と定量性に優れた効果を得る。これらを実現するために国立循環器病センターの集検部、病院（心臓血管部門、脳血管部門など）、研究所（病因部、栄養疫学）、運営部（調査課）、吹田市医師会が緊密な連携の下に3ヵ年かけて共同研究を実施する。

B. 研究方法

地域住民の生活習慣調査：吹田市の基本健康診査受診予定者に基本健康診査案内とともに生活習慣アンケートを送付する。受信者には生活習慣アンケートを返却する。生活習慣と基本健診との相関解析を実施する。脳血管障害、虚血性心疾患の遺伝要因と生活習慣要

因の交互作用に関する症例対象研究：
性年齢階層別に無作為抽出された健診
受診者の一部を対象に、インフォーム
ドコンセントを実施し、生活習慣病と
遺伝子多型との関係を解析する。今回
の目的は脳血管障害と虚血性心疾患に
共通する危険因子に対応する血液検査
項目、遺伝子多型の項目を選び決定す
ること。(倫理面への配慮)本研究が対
象とする血液サンプル等に付随する国
立循環器病センターの個人情報、提
供を受けたセンターの個人情報管理者
が管理、保護する(連結可能匿名化)。
吹田市医師会の基本健康診査と生活習
慣アンケートの個人情報は、吹田市個
人情報保護条例に遵守して、吹田市医
師会の個人情報管理者が管理、保護す
る。

C. 研究結果

センター脳内科および心臓血管内科よ
り両科に共通するであろう血液検査、
遺伝子多型を選択した。

D. 考察

本年は3年計画の2年目であり、研究
計画の推進、倫理的配慮などの諸手続
き、パイロット研究の実施などを行っ
た。

E. 結論

国立循環器病センターで治療を受けた
虚血性心疾患患者についての臨床情報
と遺伝子多型情報のデータベース化を
図り、生活習慣の面から、より効果的
かつ定量的な予防法を確立するための
研究を実施中である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

現在のところ無し。

2. 実用新案登録

現在のところ無し。

3. その他

特記事項無し。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究
分担研究報告書

脳卒中および心筋梗塞感受性遺伝子に関する研究

分担研究者 宮田敏行 国立循環器病センター研究所

研究要旨

脳梗塞や心筋梗塞といった血栓症の遺伝的背景を明らかにし、これら動脈閉塞症の予防や予知に資するため、一般住民の凝固因子・凝固制御因子・線溶因子の活性を大規模に測定し、欠乏症の頻度を明らかにした。また遺伝子多型のタイピングを開始した。

A. 研究目的

脳梗塞と心筋梗塞は動脈閉塞性疾患であり、これら疾患の発症は血栓形成が引き金となる。血栓形成は凝固亢進状態から生じるが、凝固亢進状態は、凝固制御因子の欠乏、線溶因子の欠乏、凝固因子の増加に起因する。そこで、動脈閉塞症の遺伝的背景を明らかにすることを目的として、一般住民を対象に易血栓を招来する凝固制御因子および線溶因子の欠乏症の頻度を、活性を測定することにより求めた。また、一般住民を対象に、血中のプロトロンビン量を測定した。これらの血中の凝固関連因子の活性値をデータベース化し、プラットフォーム化することにより、分子疫学的手法を用いて、動脈閉塞症の解析の基盤を確立した。

B. 研究方法

国立循環器病センター集団検診部が収集した一般住民約 4,500 名を対象に、プラスミノゲン、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビン、プロトロンビンの活性を測定した。プラスミノゲン活性はストレプトキナーゼで活性化し合成基質を用いて測定した。プロテインC活性はプロテインC活性化酵素で活性化し合成基質を用いて行った。プロテインSは活性化プロテインCのコファクター活性を活性化部分トロンボプラスチン時間として測定した。アンチトロンビンはヘパリン依存性のトロンビン阻害活性を測定した。プロトロンビン活性は蛇毒由来カリノアクチベーター（明治薬科大学森田隆司教授から恵与された）で活性化し合成基質を用いて測定した。遺伝子多型のタイピングはタックマン法を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に従う。

C. 研究結果

国立循環器病センターで、疫学集団研究と血栓研究が連動し同じプラットフォームにて進める研究として、日本人の一般住民を対象として凝固制御因子および線溶因子の活性を測定した。表1にプロテインS、プロテインC、アンチトロンビンのそれぞれの活性と性と年齢の相関を示した。いずれの活性も性差を示し、年齢に対する負の相関が男性で強く見られた。次に各因子の欠乏症の頻度を求めた（表2）。その結果、プラスミノゲン異常症 3.87%（4517名中に 175名の異常症）、プラスミノゲン欠損症（I型）0.42%（4517名中に 19名の欠損症）、アンチトロンビン欠乏症 0.15%（4517名中に 7名の欠乏症）、プロテインC欠乏症 0.13%（4517名中に 6名の欠乏症）、プロテインS欠乏症 1.12%（男性 1252名中に 14名の欠乏症、女性はホルモンなどの影響が出るので除外した）を同定した。これらのうち、アンチトロンビンとプロテインCの欠乏症は静脈血栓症の危険因子であることが判明した。（表3）。一方、プラスミノゲン欠乏症の頻度は、静脈血栓症患者での頻度に比べて差は見出せなかった。

プロトロンビンは 759名の活性を測定した。プロトロンビン遺伝子中に Arg5Gly, Thr165Met, Arg436Glu の3つのミスセンス変異に加えて、A19911G変異を同定しているが、これらの遺伝子多型のタイピングを一般住民および脳卒中患者を対象に行った。

D. 考察

一般住民を対象に、プラスミノゲン、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの各欠乏症の頻度を求めた。これらの頻度を欧米で求められている頻度と比較した（表2）。その結果、プラスミノゲン欠乏症とプロテイン

S欠乏症の頻度が、日本人一般住民で高いことが明らかとなった。これは、Plasminogen Tochigi 変異 (Ala601Thr 変異) と Protein S Tokushima 変異 (Glu155Lys 変異) が日本人に集積して見られるのに対し、これらは欧米人には存在しないためだと考えられた。これらの遺伝子レベルの解析は現在進めている。一方、アンチトロンビン欠乏症とプロテインC欠乏症の頻度は日本人と欧米人で差は見られなかった。

日本人の総人口を 12,700 万人として、これらの欠乏症の頻度推定が正しいとすると、欠乏症のキャリアーは全国で 700 万人を超す (表 4)。プラスミノゲン欠乏症は血栓症のリスクではなかったため、それを除き、血栓症のリスクとなる欠乏症患者だけに絞っても 170 万人程度と推定された。このように極めて多くの日本人が血栓症のリスクに晒されていると予想された。欧米では凝固第 V 因子 Leiden 変異が一般住民の数%に見られ、血栓症のリスクとして広く認識されている。日本人では Protein S Tokushima 変異が血栓症のリスクになる可能性が考えられた。

欧米の研究では、プロトロンビン G20210A 変異により血中プロトロンビン量が増加し血栓症のリスクを高めると報告されている。私達は日本人一般住民を対象に血中プロトロンビン量を測定し、さらにプロトロンビン遺伝子多型をタイピングした。日本人には G20210A 変異は存在しないので、今後、データを解析し、遺伝子多型とプロトロンビン量の相関を明らかにする予定である。

E. 結論

易血栓性を示す欠乏症の頻度を日本人の一般住民を対象に求めた。本データは日本人の血栓症発症の基礎データとなる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. A. Okamoto, T. Sakata, T. Mannami, S. Baba, Y. Katayama, H. Matsuo, M. Yasaka, K. Minematsu, H. Tomoike, and T. Miyata. Population-based distribution of

plasminogen activity, and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in Japanese: The Suita Study. *J. Thromb. Haemost.*, 1, 2397-2403, 2003.

2. T. Sakata, A. Okamoto, T. Mannami, S. Baba, H. Matsuo, H. Tomoike, T. Miyata. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J. Thromb. Haemost.*, 2, 528-530, 2004.
3. T. Sakata, A. Okamoto, T. Mannami, H. Tomoike, T. Miyata. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *J. Thromb. Haemost.*, in press, 2004.
4. N. Ogasawara, Y. Kijima, S. Ike, Y. Nakagawa, T. Takagi, T. Hata, E. Suehisa, T. Kawasaki, T. Miyata. Hereditary protein S deficiency with recurrent history of myocardial infarction: A case report. *Jpn. Circulation J.* 67, 166-168. 2003
5. 坂野史明、宮田敏行. 特集 肺血栓梗塞症をめぐる話題 凝固制御因子欠乏症と血栓症 THE LUNG perspectives, 11:2, 69-73, 2003

2. 学会発表

1. T. Sakata, T. Mannami, A. Okamoto, K. Kario, Y. Katayama, T. Miyata: Assessment of diagnostic procedures, ratio method and posterior probability method, for protein C deficiency using protein C and antithrombin activities. XIXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, UK. 平成 15 年 7 月
2. 阪田敏幸、岡本章、万波俊文、友池仁暢、宮田敏行: 地域住民を対象にしたプロテインC, プロテインS, アンチトロンビンの活性と生理的因子との関連. 第 26 回日本血栓止血学会学術集会、平成 15 年 11 月
3. 宮田敏行: プラスミノゲン Tochigi 変異とフォンビルブランド因子切断酵素多型. 第 44 回日本脈管学会総会 シンポジウム、平成 15 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1

プロテインS, プロテインC, アンチトロンビンの血中量の平均値と性および年

齢との相関

凝固制御因子	平均値 (%)		性差 (P値)	年齢に対する相関係数	
	男性	女性		男性	女性
プロテインS	92.6	82.9	<0.0001	-0.366##	0.044
プロテインC	117.8	126.3	<0.0001	-0.240##	0.153#
アンチトロンビン	103.1	108.7	<0.0001	-0.274##	-0.034

#P<0.001, ##P<0.0001

表 2

日本人と欧米人における血栓性因子欠乏症の頻度の比較

		一般住民	静脈血栓症患者
プラスミノゲン 欠乏症(%)	日本人	4.29	2.8
	欧米人	0.3-0.5	n.d.
アンチトロンビン	日本人	0.15	5.6