

を2002年10月17日に得たが、その後、本研究班の班会議において、人体の暴露量測定には尿や毛髪、または子宮内膜症の検査に必須の腹水も有効な試料となる可能性が示されたことから、再度変更申請を行い、伊医倫02-053号の承認を2002年11月27日に得ている。

一方この研究について、本大学医学部では情報管理、遺伝カウンセリングの体制も十分備えて万全を期している。

## C. 研究成果

### 1. 遺伝的多型箇所の検索

子宮内膜症候補遺伝子である *ESR1* 遺伝子、*CYP1A1* 遺伝子、*AHR* 遺伝子の各遺伝子について、遺伝的多型箇所をデータベースおよび文献検索によって調べた。*ESR1* 遺伝子については、280Kb の比較的広大なゲノム領域にわたり、現在までのところ340個のSNPと7個のマイクロサテライトが存在する。また、*CYP1A1* 遺伝子および *AHR* 遺伝子については、それぞれ約6kbと49.5kbのゲノム領域に24個および8個のSNPが存在するが、両遺伝子ともにマイクロサテライトは存在していなかった。SNPに関しては、その対立遺伝子頻度の情報が全てのSNPについて明らかにされていないため、遺伝的多型マーカーとして有用であると予想される Minor allele frequency の高い遺伝マーカーを実際に実験的に調べる必要性がある。そこで、上記の検索によって検出されたSNPについてランダムにいくつかのSNPについて対立遺伝子頻度を求めることとした。

### 2. PCRプライマーおよびPCR条件の設定

遺伝的多型の解析方法を確立するために、a)DNA抽出方法、b)PCRプライマーの設定とPCR条件の決定、c)PCR産物の抽出方法、d)Sequencing方法の決定を行った。DNAの抽出方法については、0.4mlの末梢血試料をカートリッジ（キアゲン社）を使用してDNAの調製を行った。このようにして抽出されたゲノムDNAは次ぎのPCR反応条件に適当なDNA濃度および品質を保っていた。PCRプライマーは、SNP箇所を挟み込む形で設定してその増幅DNA断片が1.5kb以下になるように設計された。PCR反応条件は、94°C 30sec、56-60°C 40sec、72°C 1minのサイクルを30回繰り返すことで標的DNA断片の増幅を確認できた（表1）。また、近接するSNP箇所については1つのPCR断片の中に複数のSNPが含まれるようにPCRプライマーを設定し、多型解析の効率化を図った（表2.4.6中の黒太線部分が増幅DNA断片を示す）。PCR増幅断片を含むPCR産物には、PCRプライマーおよびdNTPs（デオキシ3リン酸）が含まれているため、これらをExonuclease IおよびShrimp Alkaline Phosphataseによって除去し、1/100量をSequencing反応に使用した。

### 3. DNA多型解析

DNA多型の解析方法が確立されたSNPについて、その対立遺伝子頻度を求め遺伝的多型マーカーとしての有用性を検討した。患者群5名、対照群11名について、子宮内膜症候補遺伝子内に検出された遺伝的多型箇所のうちランダムにいくつかのSNPを選択して、塩基配列の決定を行った。その結果、*ESR1* 遺伝子

についてはSNP27箇所中18箇所において多型性が確認された。さらに、多型が確認されたこれらのSNPについてMinor allele frequencyを算出したところ、多型マーカーとして有用であると予想されるMinor allele frequencyが0.2以上のSNPを13箇所を確認した(表2)。同様に、*CYP1A1* 遺伝子についてはSNP33箇所中8箇所において多型性が確認され、Minor allele frequencyが0.2以上のSNPは4箇所存在していた(表4)。また、*AHR* 遺伝子についてはSNP7箇所中1箇所において多型性が確認され、このSNPはMinor allele frequencyが0.2以上を満たしていた(表6)。

さらに、上記3遺伝子について各SNPの対立遺伝子頻度から遺伝子型頻度を求めた。その結果、allele frequency>0.2を満たしていたほとんどのSNPについて、ヘテロ接合性が0.2以上であった(表3、5、7)。

#### D. 考察

現在までのところ、内分泌かく乱化学物質が関与する疾患の遺伝的要因については不明な部分が多く、各疾患の発症および病態を捕らえるまでには至っていない。本研究は、このような疾患に関与する遺伝子を科学的根拠に基づき選定し、その遺伝的関与を詳細に解析するという点で独創的な研究であると考えられる。現在までに行われてきた疾患感受性遺伝子の解析は、その遺伝子の翻訳領域を中心とした解析が中心であった。これはそれまで、ヒトのゲノム情報の不完全さが原因であ

り、そのため大変低い対立遺伝子頻度を対象とした解析により実際にはその疾患に重要な遺伝子多型を見逃してしまう可能性があった。

しかしながら、現在ではヒトのゲノム情報を簡単迅速に入手することが可能となり、疾患感受性遺伝子の遺伝的解析においてもその遺伝子領域全体を高密度な遺伝的多型マーカーを用いて網羅的に解析することが可能となった。このようなことから、高度な多型性を示す遺伝マーカーを高密度に設定し、疾患との感受性を解析することにより、より信頼性の高い解析結果と評価が可能であると予想される。本研究において、見出された高度な多型性を示す遺伝マーカーは本疾患との関係を詳細に解析するだけでなく、今後の疾患感受性遺伝子の遺伝的解析においても重要な知見をもたらすことは間違いないと期待される。

しかしながら、ヒトゲノム上には約3万から3万5000個の遺伝子が存在すると予想されており、未だその機能が明らかにされている遺伝子は半数もない。このようなことから、本研究において選定した3個の候補遺伝子以外にも多くの遺伝子が内分泌かく乱化学物質や感受性に関与している可能性も考えられ、さらに候補遺伝子の選定を行うことが必要であろう。

#### E. 結論

今年度の主な成果は下記の通りである。

1. 昨年度までに見い出された遺伝的多型箇所に加えて、さらに高密度な多型マーカーを候補遺伝子領域に設定するために、多型情報の検索を行い、子宮内膜症候補遺伝子領域に新たに

多型箇所を見い出した。また、*ESR1*、*AHR* 遺伝子については遺伝的多型マーカーとして高度な多型性を示すことが予想されるマイクロサテライトについてもそのゲノム上の位置を明らかにした。

2. *ESR1*、*CYP1A1*、*AHR* 遺伝子について、多型箇所を増幅する PCR 系とそれに続く塩基配列の決定システムをそれぞれ 8、2、5 遺伝子座について確立した。
3. 上記 3 遺伝子について、患者群 5 名、対照群 11 名を用いた DNA 多型解析の結果、Minor allele frequency が 0.2 以上の多型性を示す多型箇所を *ESR1*、*CYP1A1*、*AHR* 遺伝子について、それぞれ 13、4、1 箇所見い出した。これらの多型箇所は、今後の相関解析において有用な遺伝マーカーとして期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 発表論文
2. 学会発表

直接的に関与する発表はないので省略する。

#### II. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

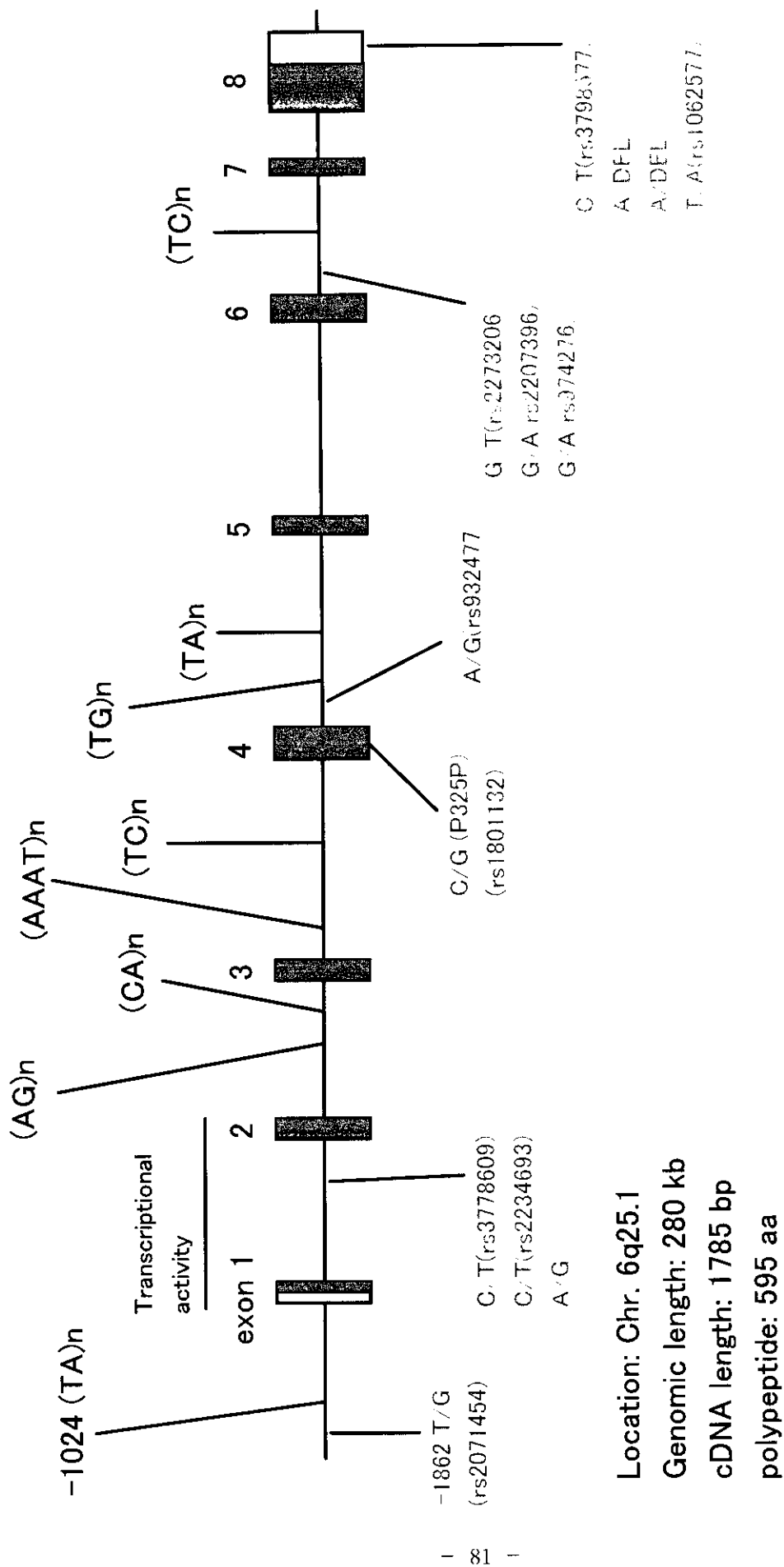


図1. *ESR1* 遺伝子のゲノム構造と遺伝的多型マーカーの位置

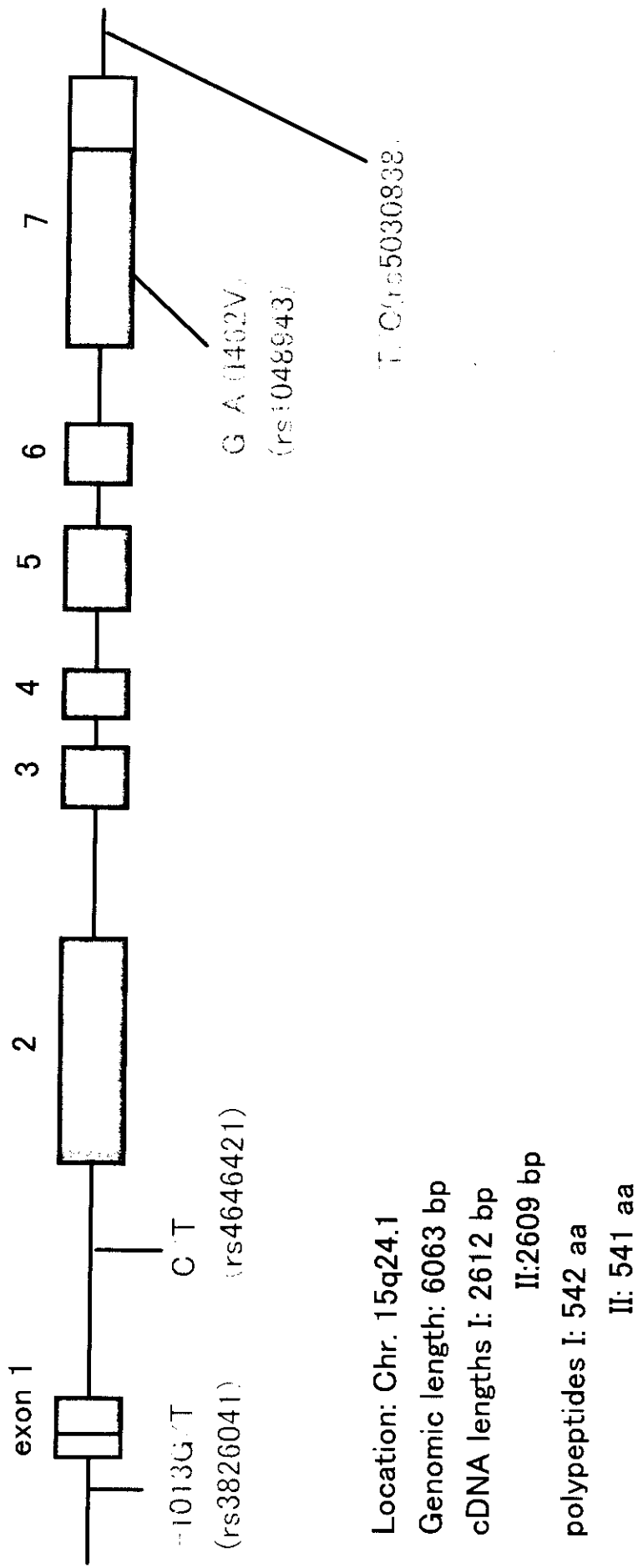
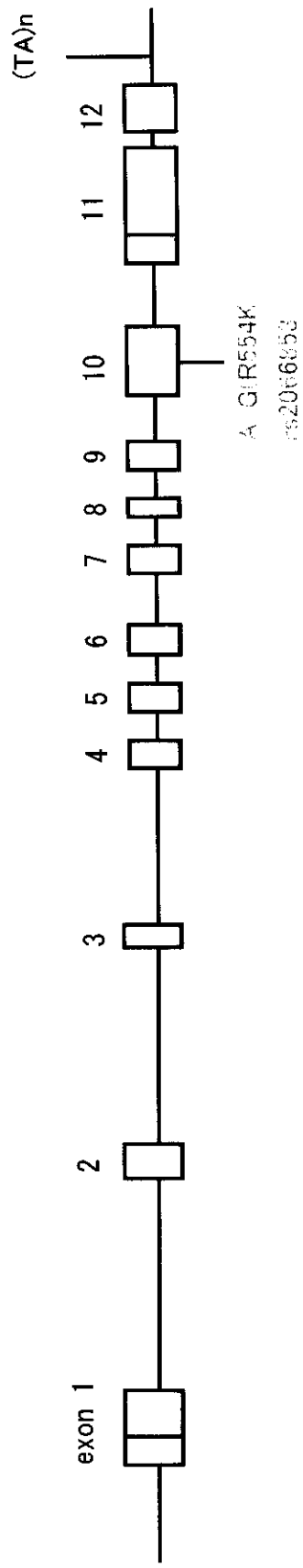


図2. *CYP1A1* 遺伝子のゲノム構造と遺伝的多型マーカーの位置



Location: Chr.7p15  
 Genomic length: 49.5 kb  
 cDNA length: 5496 bp  
 polypeptide: 848 aa

図3. *AHR* 遺伝子のゲノム構造と遺伝的多型マーカーの位置

表 1. PCRおよびSequencing用プライマーの配列

GENE	Location	Forward sequences (5' to 3')	Reverse sequences (5' to 3')	sequencing primer (5' to 3')	product (bp)	annealing temperature (°C)
ESR1	promoter	CATTCATCCAGCGCTGTGCAGTAG	CCTGTAGGATACAGACACTAGCCAG		339	56
	intron 1	GCTCCTGAAG GATAATTGCC AC	ATAACCTGGT AAGCCAGGCT GC		557	60
	intron 1	CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCATTCTCC	TCTTTCTGCGACCCCTGGCTCGATTATCTGA	GCTGGGCTCAAACACAG	1374	56
	exon 4	TTCCACCCTGTGTTTCAGGGA	AGCTGCGCTTCGCATTCTAC		375	56
	intron 4	GGAACTCTA AGGTTGCAGG AC	CGGAGAGGAG TTCTATGCAT CTG		592	60
	intron 4	AAGCATGTGA AGGAGCAACA GTAG	AGCAACCACT TCTGCCATTG		512	60
	intron 6	GAATGTGAAC CCTTTCATGT CTTG	TGGAGCCTGGAATTGGTCAC		600	60
	exon 8-3'UTR	GCTCTACTTTCATCGCATTCCCTTGC	GGCCAAATTGTAGGAACACAGCTGTC		1371	58
	3' UTR	GGCTTCTCTGGTATGTCCTTG	GTCTTTCTTCTCTAGAACTGAAG	TTGGTAAAGCAAAAATTAGCTGCC	1257	56
	3' UTR	TTGATCACATTAAGGGTGTCTCACCTTG	ATTGTTTACAGGTGCTCGAGCATC	TCCAGAACAGAAITACTACATTTC	1020	56
CYP1A1	promoter	ACATTGGATTCTTGACTCCACACTCCTTGC	TTGATTGGCAGAGCACAGAAATCCGG	GCTGCCTCTATTATGGCACTTC	1045	56
	intron 1	TTATTCTGCTCTCTGTGTAACCTG	AATGAGGCTCAGAGAAGGTAAGTAAC		833	56
	exon 2	CTCTGTCACTTCTGTCTGGTATTCTG	CATGCTCTGACCATTACTGATGAG		319	56
	exon 3-5	ACCTGGATGGAGAGGTAGCTCTG	TGTGGTCCGGAGTAAGATCAGTAACAG		56	56
	exon 7	AGCAAACTGCAGCCAGATCA	TCAGAGATGCAGAGGAAAGGC		636	56
	3' UTR	TGCAGCTGCGCTCTTAGGTGCTTGAGAG	CCTGGTGCCTGGATATGTGCCACTC		601	56
	3' flanking region	AAAAAATTAGCCGGGTGTGGT	CTGTGTTGGGTTTTACTGTAGGGA	GGGAGGAAAGAGGAGGTAGC	709	56
	exon 10	GTACTTCAAGTACTGCAC	AGCCAAGGACTGTTGCTGTT	GATAACTGCACCCGATGG	801	56
	3' UTR	AATTACATATACTACAGTCAAGATAG	ATATACATCTAGAGTGTATAGGTAG	CGGAGTGGTGGTACCCGCTAC	741	56
	3' UTR	CCTGGCAATAGACCAGCTCCGTC	TATAACTGTATACTGATTGTCATC	TAGACCAGAGGCTTAGATTAACTC	401	56
				450	56	

表2. ESR1 遺伝子のSNPタイプピング

内臓症 stage	スコア	筋腫	promoter rs2071454	intron 1 rs378609	intron 1 rs2234693	intron 1 rs4134644	exon 4 rs932477	intron 4 rs273204	intron 6 rs207396	intron 6 rs974276	ex8 rs228480	3'-UTR rs3020385	3'-UTR rs3798757	3'-UTR rs2982901
C1			T/T	C/C	C/T	A/A	A/G	A/G	A/A	A/G	G/G	G/G	C/T	C/C
C2			G/G	T/T	C/C	A/A	A/G	A/G	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	C/C
C3			T/T	C/C	C/T	A/A	A/G	A/G	A/G	A/G	G/G	G/G	T/T	C/C
C4			G/T	C/T	C/C	A/G	A/G	A/G	A/G	A/G	G/G	G/G	T/T	C/C
C5			N.D.	N.D.	C/T	A/G	G/G	N.D.	N.D.	N.D.	G/G	G/G	C/T	C/C
C6			T/T	C/C	T/T	A/A	A/G	A/G	A/A	G/G	G/G	G/G	T/T	C/C
C7			G/G	T/T	C/C	A/A	A/G	A/G	A/G	G/G	G/G	G/G	C/T	C/C
C8			T/T	C/C	T/T	A/A	A/G	A/G	A/G	G/G	G/G	G/G	T/T	C/C
KK1		-	T/T	C/C	T/T	A/A	A/G	A/G	A/A	G/G	A/G	G/G	C/T	C/C
KK2	138	-	G/T	C/T	C/C	G/G	A/G	A/G	A/A	G/G	A/G	G/G	C/T	C/C
KK3		-	T/T	C/C	T/T	A/A	A/G	A/G	A/A	G/G	A/G	G/G	C/C	C/C
KK4		-	T/T	C/C	C/C	A/G	A/G	A/G	A/G	G/G	G/G	G/G	T/T	C/C
KK5	24	-	G/T	C/T	C/C	A/A	A/G	N.D.	N.D.	N.D.	A/G	A/G	C/C	C/C
KK6	42	米粒大のmyoma	T/T	C/C	T/T	A/A	A/G	A/G	A/A	A/G	G/G	G/G	C/C	C/C
KK7	6	-	T/T	C/C	T/T	A/A	A/G	A/G	A/G	A/G	A/G	G/G	C/T	C/C
KK8	52	5mm大のmyoma	N.D.	G/T	C/C	G/G	A/G	N.D.	N.D.	N.D.	A/A	G/G	C/C	C/C
Minor allele frequency			0.25	0.27	0.44	0.28	0.31	0.27	0.35	0.23	0.19	N.P.	0.44	N.P.

Amplicon

内臓症 stage	スコア	筋腫	3'-UTR rs3798758	3'-UTR rs3020386	3'-UTR rs2747648	3'-UTR rs3020387	3'-UTR rs272029	3'-UTR rs3020388	3'-UTR rs3020389	3'-UTR rs1062577	3'-UTR rs3798757		
C1			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	A/T	A/G	C/C	
C2			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	C/C	
C3			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	A/A	
C4			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	A/T	G/G	C/C	
C5			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	A/T	G/G	C/C	
C6			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	A/G	C/C	
C7			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	A/T	G/G	C/C	
C8			C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	A/T	G/G	C/C	
KK1		-	C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	C/C	
KK2	138	-	C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	C/C	
KK3		-	C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	C/C	
KK4		-	A/A	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	A/A	G/G	C/C	
KK5	24	-	C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	C/C	
KK6	42	米粒大のmyoma	C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	C/C	
KK7	6	-	G/A	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	A/T	G/G	C/C	
KK8	52	5mm大のmyoma	C/C	A/DEL	T/T	G/G	G/G	G/G	G/G	T/T	G/G	C/C	
Minor allele frequency			0.08	0.50	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	0.25	0.06	0.03	0.06

Amplicon

: Minor allele frequency > 0.2  
 N.D. : not determine  
 N.P. : not polymorphic



### 表3. ESR1 遺伝子におけるSNPの遺伝子型頻度

dbSNP	Locations	Substitutions	Amino acid change	Genotypes	Patients		Normals	
					Ht. obs	Ht. obs	Ht. obs	Ht. obs
rs2071454	promoter	GTC		TT	2	7		
				T/G	2	1	0.500	0.100
				GG	0	2		
rs3778609	intron 1	GCG		CC	2	7		
				C/T	3	1	0.600	0.100
				TT	0	2		
rs2234693	intron 1	CTG		TT	2	5		
				T/C	1	2	0.200	0.182
				CC	2	4		
	intron 1	TAG		AA	3	7		
				A/G	0	3	0.000	0.273
				GG	2	1		
rs1801132	exon 4	CCG	Pro	CC	3	2		
				C/G	1	5	0.200	0.455
			Pro	GG	1	4		
rs932477	intron 4	TGT		GG	3	3		
				G/A	2	8	0.400	0.727
				AA	0	0		
rs 2273206	intron 6	TGT		GG	2	5		
				G/T	1	4	0.333	0.400
				TT	0	1		
rs2207396	intron 6	CGT		GG	0	2		
				G/A	1	4	0.333	0.400
				AA	2	4		
rs974276	intron 6	AGA		GG	1	6		
				G/A	2	4	0.667	0.400
				AA	0	0		
rs2228480	ex8	ACA	Thr	AA	1	0		
				A/G	3	1	0.600	0.091
			Thr	G/G	1	10		
rs3798577	3'-UTR	CIT		TT	0	6		
				T/C	2	4	0.400	0.364
				CC	3	1		
	3'-UTR	AAA		AA	0	0		
				A/DEL	5	11	1.000	1.000
				DELDEL	0	0		
3'-UTR	TTI		TT	0	0			
			T/DEL	5	11	1.000	1.000	
			DELDEL	0	0			
rs1062577	3'-UTR	CAT		AA	0	1		
				A/T	1	5	0.200	0.455
				TT	4	5		

:Minor allele frequency>0.2

表4. CYP1A1遺伝子のSNPタイプピング

内臓症 stage	新種	Promoter rs2472093	Promoter rs309595	Promoter rs2445619	Promoter rs2722296	Promoter rs4646417	Promoter rs2856832	Promoter rs3926042	Promoter rs3826041	Promoter rs4646418	intron 1 rs4646419	intron 1 rs4646420	intron 1 rs4646421	intron 1 rs4986895	intron 1 rs4986878	intron 1 rs2606344
C1		G/G	C/C	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	A9/A9	T/T	C/C	G/G	G/G	A/A
C2		G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
C3		G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
C4		G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
C5		G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/C	G/G	G/G	A/A
C6		G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/C	G/G	G/G	A/A
C7		G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/C	G/G	G/G	A/A
C8		G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/C	G/G	G/G	A/A
KK1	-	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	G/T	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
KK2	IV 138	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	G/G	G/G	A9/A9	T/T	T/T	G/G	G/G	A/A
KK3	-	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	G/G	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
KK4	-	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	G/T	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
KK5	III 24	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	G/T	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
KK6	IV 42	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	T/T	G/G	A9/A9	T/T	C/C	G/G	G/G	A/A
KK7	III 6	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	G/G	G/G	A9/A9	T/T	C/C	G/G	G/G	A/A
KK8	IV 52	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	G/G	G/G	G/G	A9/A9	T/T	C/T	G/G	G/G	A/A
Minor allele frequency		0.03	N.P.	0.03	N.P.	N.P.	N.P.	0.13	0.40	N.P.	N.P.	N.P.	0.31	N.P.	N.P.	N.P.

内臓症 stage	新種	ex2 rs4646422	ex2 rs2229150	ex3 rs4987133	ex5 rs2856833	exon 7 rs1799814	exon 7 rs1048943	exon 7 rs2278970	3' UTR rs2606346	3' UTR rs4986880	3' UTR rs4986881	3' UTR rs4986882	3' UTR rs1800031	3' UTR rs4986883	3' UTR rs4986884	3' flanking region rs5080838
C1		A/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	T/T
C2		G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
C3		G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/G	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
C4		G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/G	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
C5		G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/G	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
C6		G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
C7		G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
C8		G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
KK1	-	A/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/C
KK2	IV 138	G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/C
KK3	-	G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
KK4	-	A/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/G	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
KK5	III 24	A/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/G	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
KK6	IV 42	G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
KK7	III 6	G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/A	C/C	G/G	C/C	C/C	A/A	T/T	A/A	T/T	G/T
KK8	IV 52	G/G	C/C	T/T	C/C	C/C	A/G	C/C	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	G/T
Minor allele frequency		0.13	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	0.25	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	0.34

.: Minor allele frequency > 0.2  
 N.D.: not determine  
 N.P.: not polymorphic

# 表5. CYP1A1 遺伝子におけるSNPの遺伝子型頻度

dbSNP	Locations	Substitutions	Amino acid change	Genotypes	Normals Ht. obs	Normals	Patients Ht. obs	Normals Ht. obs
	Promoter	GGC		GG	10	5		
				G/T	1	0	0.00	0.09
				TT	0	0		
rs3809585	Promoter	CIC		CC	10	5		
		GGG		C/G	1	0	0.00	0.09
		GGG		GG	0	0		
rs3826042	Promoter	CGG		GG	9	3		
				G/A	1	1	0.20	0.10
		CAG		AA	0	1		
rs3826041	Promoter	GIC		TT	6	1		
				T/G	3	1	0.20	0.30
		GGC		GG	1	3		
rs4646421	intron 1	ACA		CC	4	2		
				C/T	7	2	0.40	0.64
		AIA		TT	0	1		
rs4646422	ex2	GGC	Gly	GG	8	4		
				G/A	3	1	0.20	0.27
		GAC	Asp	AA	0	0		
rs1048943	exon 7	ATT	Ile	AA	7	2		
				A/G	4	2	0.40	0.36
		GTT	Val	GG	0	1		
rs5030838	3' flanking region	CTG		TT	4	2		
		CCG		T/C	7	2	0.40	0.64
				CC	0	1		

: Minor allele frequency > 0.2

N.P.: not polymorphic

# 表6. AHR遺伝子のSNPタイプピング

	stage	内膜症	スコア	筋腫	exon 10	rs2066853	exon 10	rs4986926	3' UTR	rs4987097	3' UTR	rs1557737	3' UTR	rs1803080	3' UTR	rs1803079
C1	-				C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
C2					C/C	G/A	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
C3					C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
C4					C/C	A/A	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
C5					C/C	G/A	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
C6					C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
C7					C/C	G/A	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
C8					C/C	G/A	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
KK1	-			-	C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
KK2	IV		138	-	C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
KK3	-			-	C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
KK4	-			-	C/C	G/A	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
KK5	III		24	-	C/C	G/A	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
KK6	IV		42	米粒大のmyoma	C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
KK7	III		6	-	C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C	C/C	C/C	C/C
KK8	IV		52	5mm大のmyoma	C/C	G/G	G/G	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Minor allele frequency					N.P.	0.28	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.

: Minor allele frequency > 0.2

N.D.; not determine

N.P.; not polymorphic

表7. AHR遺伝子におけるSNPの遺伝子型頻度

dbSNP	Locations	Substitutions	Amino acid change	Genotypes	Patients Ht. obs	Normals	Patients Ht. obs	Normals Ht. obs
	exon 10	<u>GCT</u>	Pro	CC	5	11		
				C/T	0	0	N.P.	N.P.
		<u>ICT</u>	Ser	TT	0	0		
rs2066853	exon 10	<u>AGA</u>	Arg	GG	4	4		
				G/A	1	6	0.200	0.545
		<u>AAA</u>	Lys	AA	0	1		
rs4986826	exon 10	<u>GTT</u>	Val	GG	5	11		
				G/A	0	0	N.P.	N.P.
		<u>ATT</u>	Ile	AA	0	0		
rs4987097	3' UTR	<u>GAG</u>		AA	5	11		
				A/C	0	0	N.P.	N.P.
		<u>GCG</u>		CC	0	0		
rs1557737	3' UTR	<u>AGA</u>		GG	5	11		
				G/C	0	0	N.P.	N.P.
		<u>ACA</u>		CC	0	0		
rs1803080	3' UTR	<u>ACA</u>		CC	3	11		
				C/T	0	0	N.P.	N.P.
		<u>ATA</u>		TT	0	0		
rs1803079	3' UTR	<u>TCA</u>		CC	3	11		
				C/T	0	0	N.P.	N.P.
		<u>TTA</u>		TT	0	0		

:Minor allele frequency>0.2

N.P.: not polymorphic

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koichi Inoue, Migaku Kawaguchi, Fumio Okada, Natsuko Takai, Yoshihiro Yoshimura, Masakazu Horie, Shun-ichiro Izumi, Tsunehisa Makino, Hiroyuki Nakazawa	Measurement of 4-nonylphenol and 4- <i>tert</i> -octylphenol in human urine by column-switching liquid chromatography-mass spectrometry	<i>Analytica Chimica Acta</i>	486	41-50	2003
Inoue, H., Yuki, G., Yokota, H. and Kato S.	Bisphenol A Glucuronidation and Absorption in Rat Intestine	<i>Drug Metab Dispos</i>	31	140-144	2003
Daidoji T., Inoue H., Kato S., Yokota H.	Glucuronidation and excretion of nonylphenol in perfused rat liver.	<i>Drug Metab Dispos</i>	31	993-998	2003
Tadashi TSUKIOKA, Jun-ichi TERASAWA, Shouichiro SATO, Yoshiyuki HATAYAMA, Tsunehisa MAKINO, and Hiroyuki NAKAZAWA	Development of Analytical Method for Determining Trace Amounts of BPA in Urine Samples and Estimation of Exposure to BPA	<i>Journal of Environmental Chemistry</i>	14	57-63	2004
Tadashi TSUKIOKA, John BROCK, Sam GRAISER, Johnny NGUYEN, Hiroyuki NAKAZAWA, and Tsunehisa MAKINO	Determination of Trace Amounts of Bisphenol A in Urine by Negative-Ion Chemical-Ionization-Gas Chromatography/Mass Spectrometry	ANALYTICAL SCIENCES JANUARY	19	151-153	2003
Tadashi TSUKIOKA, Jun-ichi TERASAWA, Tetsuya YOSHIDA, Moritoshi SATO, Hiromichi FUJISHIMA, Hiroyuki NAKAZAWA, and Tsunehisa MAKINO	Analysis of Chlorobenzenes in Blood by Head Space SPME-GC/MS	<i>Journal of Environmental Chemistry</i>	Vol. 11 No. 3	517-523	2001

20031282

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。