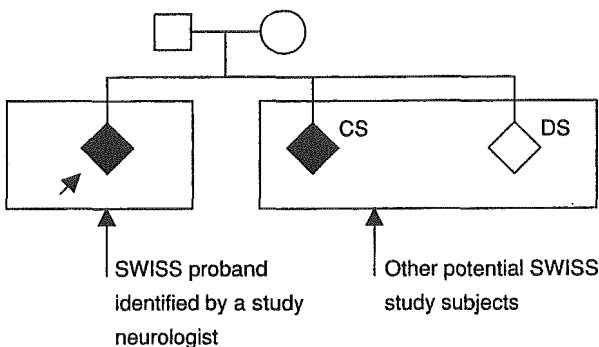


図② 脳卒中感受性遺伝子同定のためのゲノムワイドスキャン (Gretarsdottir S *et al.*, 2002<sup>15</sup>) より引用)  
 約1,000の多型マーカーを使用。各フレームは染色体を示す。5番染色体に高いピークがみられる。後にこの座位にPDE4D遺伝子の存在が判明した。



図③ SWISSにおける家系図と解析対象者 (Meschia JF *et al.*, 2002<sup>17</sup>) より引用)  
 ◆は脳卒中患者, ◇は非患者を示す。  
 CS: concordant sibling, DS: discordant sibling

一致するのか、はてまた候補遺伝子アプローチでこれまで検討されてきた遺伝子が浮かび上がってくるのか、その結果が興味深い。

### おわりに

このように多数の遺伝子変異や多型と脳血管障害との関連が報告されているが、いまだにこれらの遺伝子診断

で日常の診療に役立っているものはない。遺伝的血栓性素因は一見明確なようだが不明な点も多く、プロテインC欠乏症やアンチトロンビン欠乏症など明らかな血栓性素因を有していても、血栓を起こす人と起こさない人がいるのはなぜか？交絡因子は何か？他の遺伝因子か環境因子か？など、解決すべき点が多く残されている。しかし遺伝的マーカー → 遺伝子産物の機能 (intermediate phenotype) → 疾患、と相互の関連が実験的に裏付けされれば、ここで述べた血栓性素因遺伝子の網羅的検索によって得られた情報が、脳血管障害の予防とテーラーメイド医療に貢献することは間違いない。

### ●文献●

- 1) O'Donnell CJ *et al.*: Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study. *Circulation* 103: 3051-3056, 2001
- 2) Yamada Y *et al.*: Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 347: 1916-1923, 2002
- 3) 松原由美子ほか: 脳卒中と血栓性素因の分子遺伝学. 分子脳血管病 1: 375-381, 2002
- 4) Zama T *et al.*: Low prevalence of activated protein C

- resistance and coagulation factor V Arg506 to Gln mutation among Japanese patients with various forms of thrombosis and normal individuals. *Int J Hematol* **65** : 71-78, 1996
- 5) Isshiki I *et al* : Frequencies of prothrombin 20210 G/A mutation may be different among races-Studies on Japanese populations with various forms of thrombotic disorders and healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* **9** : 105-106, 1998
  - 6) Oguchi S *et al* : Genotype distribution of the 46C/T polymorphism of coagulation factor XII in the Japanese population : absence of its association with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Haemost* **83** : 178-179, 2000
  - 7) Ishii K *et al* : Activated factor XII levels are dependent on factor XII 46C/T genotypes and factor XII zymogen levels, and are associated with vascular risk factors in patients and healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* **11** : 277-284, 2000
  - 8) Weiss EJ *et al* : A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* **334** : 1090-1094, 1996
  - 9) Murata M *et al* : Coronary artery disease and polymorphisms in a receptor mediating shear stress-dependent platelet activation. *Circulation* **96** : 3281-3286, 1997
  - 10) Sonoda A *et al* : Association between platelet glycoprotein Ib  $\alpha$  genotype and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* **31** : 493-497, 2000
  - 11) Reiner AP *et al* : Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women. *Stroke* **31** : 1628-1633, 2000
  - 12) Harrap SB *et al* : Genome-wide linkage analysis of the acute coronary syndrome suggests a locus on chromosome 2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **22** : 874-878, 2002
  - 13) Broeckel U *et al* : A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nat Genet* **30** : 210-214, 2002
  - 14) Ozaki K *et al* : Functional SNPs in the lymphotoxin- $\alpha$  gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* **32** : 650-654, 2002
  - 15) Gretarsdottir S *et al* : Localization of a susceptibility gene for common forms of stroke to 5q12. *Am J Hum Genet* **70** : 593-603, 2002
  - 16) Gretarsdottir S *et al* : The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet* **35** : 131-138, 2003
  - 17) Meschia JF *et al* : The Siblings With Ischemic Stroke Study (SWISS) protocol. *BMC Med Genet* **3** : 1-12, 2002

---

むらた・みつる

村田 満 慶應義塾大学医学部内科講師

1956年、東京都生まれ。

1981年、慶應義塾大学医学部卒業、慶應義塾大学病院研修医(内科学専攻)。1983年、東京都済生会中央病院内科専修医。1985年、慶應義塾大学医学部内科助手。1989年、米国カリフォルニア州スクリップス研究所リサーチアソシエイト。1992年、慶應義塾大学医学部内科助手。1995年、星薬科大学非常勤講師(～現在)。1997年、慶應義塾大学医学部中央臨床検査部主任医師(兼任、～現在)。1998年、慶應義塾大学医学部内科専任講師(血液感染リウマチ、～現在)。専門は、血液学、止血血栓学。研究テーマは、血小板。

---