

200400047A

厚生労働科学研究研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

ゲノム網羅的疾患遺伝子探索に基づく疾病対策・創薬推進のための
基盤的研究に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 坂本 裕美

平成17(2005)年 4月

目 次

I. 総括研究報告書	
ゲノム網羅的疾患遺伝子探索に基づく疾病対策・創薬推進のための 基盤的研究に関する研究	
坂本 裕美	1
II. 分担研究報告	
1. 痴呆対策・創薬推進のための疾患遺伝子探索における 遺伝子・診療情報解析に関する研究	
金澤 一郎	8
2. 糖尿病対策・創薬推進のための疾患遺伝子探索における 遺伝子・診療情報解析に関する研究	
春日 雅人	10
3. 高血圧対策・創薬推進のための疾患遺伝子探索における 遺伝子・診療情報解析に関する研究	
三木 哲郎	12
4. 気管支喘息等免疫・アレルギー性疾患対策・創薬推進の ための疾患遺伝子探索における遺伝子・診療情報解析に関する研究	
斉藤 博久	14
5. ゲノム網羅的気管支喘息等免疫・アレルギー性疾患関連 遺伝子探索のための基盤的 SNP 解析に関する研究	
玉利 真由美	16
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	20
IV. 研究成果の刊行物・別刷	(別添)

ゲノム網羅的疾患遺伝子探索に基づく疾病対策・創薬推進のための基盤的研究

主任研究者 坂本 裕美 国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部室長

研究要旨：ミレニアム・ゲノム・プロジェクト疾患遺伝子チームが対象疾患として取り組む痴呆・がん・糖尿病・高血圧・喘息の疾患関連遺伝子探索の一部として、ゲノム全域に分布する遺伝子周辺の日本人標準 SNP (JSNP) 約 10 万箇所のスクリーニングが採択され、本研究はそのゲノム網羅的アプローチにおける二次スクリーニングを担当する。本年度は初年度に引き続き、一次スクリーニングと同様の 96-plex PCR/Invader 法を用いて、理化学研究所（理研）と国立がんセンターを解析拠点とし、喘息は理研で、残り 4 疾患はがんセンターが担当した。がんセンターで独自に策定した方式で喘息以外の 4 疾患のタイピングデータの品質検査を実施し、基礎統計解析データと共に各疾患サブチームに結果を報告した。喘息については、同様に理研が直接、喘息サブチームに報告した。具体的には、5 疾患各 188 人ずつ計 940 名の約 10 万箇所の一次スクリーニングの結果から、昨年度設定した共通の条件式を用いて純粋に遺伝統計学的に、各疾患毎に約 3,000 箇所の SNP を選択し、各疾患それぞれ一次スクリーニングとは別の対象集団に対して二次スクリーニングを行った。その内訳は、症例群 752 人、対照群 752 人を原則とした。実験を前倒しで進め、最終的に当初の予定を上回る痴呆 2,592 個、がん 2,496 個、糖尿病 2,992 個、高血圧 2,643 個、喘息 3,033 個について二次スクリーニングのためのタイピングを行い、タイピングの品質検査の結果、痴呆 2,492 個、がん 2,052 個、高血圧 2,386 個、糖尿病 2,730 個、喘息約 2,800 個について、十分な品質の二次スクリーニングのタイピングデータを得た。その結果を各疾患サブチームにおいて評価・検討した結果、少なくとも痴呆では 30 個、がんでは 2 個、糖尿病では 171 個、高血圧では 92 個の SNP が、喘息では 15 個の連鎖不平衡ブロックがまず選択され、次の段階の解析に進められた。その結果、一部の疾患における三次スクリーニング等により、疾患罹患と有意な相関を示す SNP が既に複数個ずつ同定されている。本研究の成果は各疾患サブチームにおける診療情報等を加味した高度解析や遺伝子機能解析等と組み合わせられて、従来の研究戦略では同定できなかったような新しい疾患関連遺伝子の同定につながると期待される。

分担研究者

金澤 一郎 国立精神・神経センター 総長
春日 雅人 神戸医大学大学院 教授
三木 哲郎 愛媛大学医学部 教授
斎藤 博久 国立成育医療センター 部長
玉利真由美 理化学研究所 研究員

A. 研究目的

本研究では、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトにおいて推進される痴呆・がん・糖尿病・高血圧・喘息の疾患関連遺伝子研究の一部として、遺伝子網羅的にその周辺の SNP のタイピング作業を行い、相関解析に必要な遺伝子解析データ及び診療情報の集計・データベース化、それらの情報の基礎的な統計学的解析を行うことを目的とする。ヒトゲノムの全塩基配列解読の進捗に伴い、多遺伝子疾患の本態解明の契機が高まる中、我が国においては、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトが 5 年計画として平成 12 年度から開始され、「疾患遺伝子」チームにより、厚生労働行政上重要性・緊急性が高い上記 5 疾患を標的とした研究事業が展開された。ヒト遺伝子の約半数については機能の予測がつかず、残りの半数についても従来の知見は極めて断片的である現状を考えると、今日の疾患関連遺伝子の探索においては、個々の研究者の発想に基づく仮説検証型の候補遺伝子アプローチと平行して、それを補完する方法論として、ゲノム・遺伝子網羅的に統計学手法を用いて相関解析を行う戦略が必要である。本研究はそのゲノム網羅的アプローチにおける主に二次スクリーニングの部分について、①二次スクリーニング対象となる各疾患の症例群・対照群の DNA 試料の調整、②二次スクリーニングの対象 SNP の選択、③理研と共同で解析拠点を構成し、理研が開発した技術を用いて行う SNP の高速大量タイピング、④そのデータの品質管理とデータベース化・基礎解析、⑤取りまとめ機関である国立研究所を通しての各疾患サブチームへの報告、を行う。

本研究の成果は、各疾患サブチームにおける診療情報等を加味した高度解析や遺伝子機能解析等と組み合わせられて、従来の研究戦略では同定できなかったような新しい疾患関連遺伝子の同定に貢献することが期待される。さらに、その成果の一部は、倫理的諸問題を十分考慮しつつ「疾患データベース」として提供できるように検討を進めることにより、間接的にも、国内外で展開される様々な疾患や治療法・診断法の選択等に関する研究の基盤として活用され、国民の保健・医療・福祉の向上に貢献することを目指す。

B. 研究の方法

JSNP によるゲノムスキャンの第一種及び第二種の過誤を適切にバランスし、かつ研究期間・必要 DNA 量・コストの面から最も効率が良く、達成可能な方法として、二段階スクリーニング法を採択し、一次スクリーニングと同様に理化学研究所（理研）で開発された 96-plex PCR/Invader 法により、理化学研究所（理研）と国立がんセンターを解析拠点とし、一次スクリーニングで抽出された SNP をさらに絞り込むために行う二次スクリーニングを下記の通り実施した。

サンプルは主として昨年度、分担研究者が各疾患毎に一次スクリーニングのサンプルとは独立に二次スクリーニングで必要とする約 1600 サンプルを適切な登録条件を設定して収集し、DNA を調整したものを使用した。痴呆・がん・糖尿病・高血圧は、752 名の症例と同数の対照群につき国立がんセンターで、喘息は小児喘息 470 例、成人喘息 470 例、対照群 564 例につき理研でタイピングを行った。二次スクリーニング対象 SNP の選択としては、一次スクリーニングで得られる各疾患のアレル頻度と JSNP のアレル頻度の比較、後者に Hardy-Weinberg 平衡を仮定して行う遺伝子型頻度の比較、各疾患対他の 4 疾患の比較アレル頻度・遺伝子型頻度の比較から、それぞれオッズ比及びその p 値を求めて適切な条件式を各疾患毎に設定し、上位約 3,000 箇所の SNP を共通の条件式

に従って純粋に遺伝統計学的に、遺伝子の annotation 等の情報によらずに選抜したものを
用いた。一次スクリーニングとは異なり、二次タイ
ピングで解析する約 3,000 箇所の SNP は各疾患
毎に異なるので、はるかに少ない母数から効率の
良い 96-plex PCR の組み合わせを考慮しつつ、解
析をおこなった。

タイピングデータの品質管理と基礎解析、各疾
患サブチームの研究者への報告に関しては、解析
結果をデータベース化して確実に管理し、タイピ
ング欠落サンプル数や、Hardy-Weinberg 平衡から
のずれ等を基に、タイピングデータの品質検査法
を以下のように考案し、サブチームに報告すべき
タイピングデータを選出した。

二次スクリーニングにおいては各疾患とも症
例で 384 穴カード 2 枚、対照で 384 穴カード 2 枚
を使用するが、以下の 5 通りの組み合わせについ
てアレル頻度の差を検定した。

- 1) 二次症例の一枚目対二次症例の二枚目
- 2) 二次対照の一枚目対二次対照の二枚目
- 3) 二次対照対一次の他疾患
- 4) 二次の対照対 JSNP の公開アレル頻度
- 5) 二次の症例対一次の症例

タイピングセンターからサブチーム取りまとめ
機関である国研への報告では、上記品質管理項目
に加えて、以下のアレル頻度での 2x2 検定を行い、
オッズ比とその p 値を報告した。

- 6) 二次の症例対対照
- 7) 二次の症例対 JSNP の公開アレル頻度
- 8) 一次+二次の症例対二次の対照

この他、症例-対照間の粗オッズ比の計算等の
基本統計解析を行い、取りまとめ機関である国研
を通して各サブチームに結果を報告した。

(倫理面への配慮) 平成 13 年 4 月施行の「ヒ
トゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を
遵守し、各施設の倫理審査委員会による研究計画
の審査と機関の長の承認を受けて実施すること

で、試料等提供者のプライバシー及び人権の保護
に努めるとともに、得られた研究成果を広く社会
に還元することで研究の意義を明らかにしてい
く。

C. 研究結果

二次スクリーニングの対象 SNPs の選択につい
ては、昨年度検討し、最終的に一次スクリーニ
ングのデータが確定した約 90,000 個の SNPs から、
痴呆は 2,592 個、がんは 2,496 個、糖尿病は 2,992
個、高血圧は 2,643 個、喘息は 2,266 個の SNPs
を選択した。なお、気管支喘息は炎症性疾患であ
るため、慢性胃炎を背景に発症の見られる胃がん、
また血管炎を示す糖尿病については除外し、対照
疾患をアルツハイマー病、高血圧の 2 疾患とした
選択も行った結果、新たに有意差を示す SNP が認
められたため、それらを含め合計 3,033 SNP のタ
イピングを行った。これらの選択された SNP に関
しては、新たに 96-plex PCR を組んで Invader 法
によりタイピングを行い、上記のタイピングデー
タの品質管理に記載した方法でタイピングの品
質検査を行った。十分なデータの信頼性を達成で
きなかつた SNP については再度実験を繰り返すか、
または異なる 96-plex の組み合わせに入れた。そ
の結果、タイピングの歩留まりは最終的に 9 割程
度であった。

本研究で得られたミレニアム・ゲノム・プロジ
ェクトの JSNP ゲノムスキャンの二次スクリー
ニングデータは、各疾患サブチームにより評価・検
討された。少なくとも痴呆では 30 個、がんでは 2
個、糖尿病では 171 個、高血圧では 92 個の SNP
が、喘息では 15 個の連鎖不平衡ブロックが、次
の段階の解析に進められることが選択されてい
る。糖尿病と高血圧に関しては一部の三次スクリ
ーニングの解析結果を得、それぞれ三次スクリ
ーニングでも疾患罹患と有意な相関を示す SNP が 4
個ずつ同定されている。

D. 考察

各疾患約 2,500~3,000 SNP の二次タイピングを実施した結果について、各疾患サブチーム毎に検討を加え、それぞれの選択基準で次の機能解析や 3 次スクリーニングに付すべき遺伝子複数個が同定されてきた。痴呆では、選ばれた 30 SNP のコードしている遺伝子の中には、アミロイドベータ蛋白質の輸送に関わる蛋白質、タウ蛋白質、記憶に関わるものが報告されている酵素や神経伝達物質受容体をコードしている遺伝子が含まれ、アルツハイマー病に強い関連性のある SNP が同定されたことを示している。がんにおいて得られた少なくとも 2 つの SNP に関しては、特定のがんとの関わりの報告はあるが胃がんと結びつけられた報告はなく、候補遺伝子アプローチでは得られなかった情報でもあり、今後の機能解析が期待される。糖尿病では二次スクリーニングにおいて有意差が認められた 171 SNP のうち 67 SNP に関して、別パネル（患者・対照 672 検体）の三次スクリーニングの結果が得られ、その中から、4 SNP で二次の結果と一致して有意な結果を得ており、2 型糖尿病の候補遺伝子として新たな知見が得られつつある。高血圧では、二次スクリーニングで 92 個の有意な SNP を得、更に三次スクリーニングを行った結果、有力な SNP を 4 個得、周辺 SNP 等についても検討を行って行く予定である。喘息に関しては 17 SNPs, 15 連鎖不平衡ブロックを同定した。この内最も相関の高い SNP を含む一個の遺伝子は小児、成人喘息ともに高い相関を示しており、喘息の病態に広く関わっている可能性がある。さらにこの遺伝子は第 20 染色体長腕に位置し、Hutter らの罹患同胞対解析にてスキンプリックテスト陽性に連鎖を認めた領域に位置する。この遺伝子の機能は未知であるが、PI 3kinase を活性化する刺激によって活性化されることが判明しており、PI3 kinase が関係するシグナル伝達や炎症反応に関与する可能性がある。

E. 結論

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトにおけるゲノム網羅的 JSNP 解析の一次スクリーニングの約 90,000 個の SNP タイピングデータから、5 疾患共通の二次スクリーニング用 SNP 選抜条件式を設定し、当初の予定を上回る、各疾患それぞれ約 2,500~3,000 個の SNP を選択・タイピングし、そのタイピングデータの品質検査と基礎的統計学的解析を行い、各疾患サブチームに報告した。それらの結果は各疾患サブチームにより評価・検討され、三次スクリーニングや機能解析等の次の段階の研究への基礎的データを提供した。その結果、少なくとも痴呆では 30 個、がんでは 2 個、糖尿病では 171 個、高血圧では 92 個の SNP が、喘息では 15 個の連鎖不平衡ブロックがまず選択され、次の段階の解析に進められている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Liu Y, Yoshimura K, Hanaoka T, Ohnamni S, Ohnami S, Kohno T, Yoshida T, Sakamoto H, Sobue T, Tsugane S. Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples. *J. Hum. Genet.* (2005) 50:62-68
- 2) Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature* 427(6977):801, 2004
- 3) Nakayama T, Fujii Y, Suzuki K, Kanazawa I, Nakada T. The primary motor area for voluntary diaphragmatic motion identified by high field fMRI. *J. Neurol* 251(6) 730-735, 2004
- 4) Yamamoto M, Abe M, Ji JJ, Wu Z, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Association

- of a GNAS1 Gene Variant with Hypertension And Diabetes Mellitus. Hypertension Res. 2004;27:919-924
- 5) Tachibana-Iimori R, Tabara Y, Kusuhara H, Kohara K, Kawamoto R, Nakura J, Tokunaga K, Kondo I, Sugiyama Y, Miki T. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19:375-80.
- 6) Zhang J, H, Kohara K, Yamamoto Y, Nakura J, Tabara Y, Fujisawa M, Katagi R, Miki T. Genetic predisposition to neurological symptoms in lacunar infarction. Cerebrovasc Dis. 2004;17:273-9.
- 7) Nakajima T, Iikura M, Okayama Y, Matsumoto K, Uchiyama C, Shirakawa T, Yang X, Adra CN, Hirai K, Saito H. Identification of granulocyte subtype-selective receptors and ion channels by using a high-density oligonucleotide probe array. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(3):528-535.
- 8) Hirota T, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Hasegawa K, Takahashi N, Shimizu M, Sekiguchi H, Kokubo M, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Kishi F, Suzuki Y, Saito H, Nakamura Y, Shirakawa T, Tamari M. Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma. J Hum Genet. 49 370-375 2004
- 9) 遺伝子多型と喘息 Asthma Frontier 3 ; 29-37 2004
- 10) SNP (一塩基多型) アレルギーの臨床 北陸館 アレルギーの臨床 24 ; 643-647 2004
- 11))SNPs を用いた気管支喘息関連遺伝子の解明 日本小児アレルギー学会誌 18;2 164-167 2004
- 12) ADAM33 をめぐって 分子呼吸器病 2004. 8:3 p97-99
- 13) ロイコトリエンと遺伝子多型 アレルギー・免疫 11 ; 16-23 2004
- 14) 日本人喘息患者における ADAM33, TGFb 遺伝子多型を含む最近の研究結果 アレルギー科 17 ; 364-373 2004
- 15) 遺伝子多型と喘息遺伝子 -喘息の個別化医療をめざして International Review of Asthma 7 ; 54-63 2005
- 16) Hirota T, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Hasegawa K, Takahashi N, Shimizu M, Sekiguchi H, Kokubo M, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Kishi F, Suzuki Y, Saito H, Nakamura Y, Shirakawa T, Tamari M: Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma. J Hum Genet. 49 :370-375 (2004)
- 17) Kamada F, Suzuki Y, Shao C, Tamari M, Hasegawa K, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Chiba Y, Aoki Y, Kure S, Taamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. Genes Immun. 7:540-547 (2004)
- 18) Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Yamasaki A, Kamada F, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Tamura G, Matsubara Y, Shirakawa T, Suzuki Y: Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. Hum Genet. 115:295-301 (2004)
- 19) Cheng L, Enomoto T, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Akahoshi M, Matsuda A, Dake Y, Doi S, Enomoto K, Yamasaki A, Fukuda S, Mao XQ, Hopkin JM, Tamari M, Shirakawa T: Polymorphisms in ADAM33 are associated with allergic rhinitis due to Japanese cedar pollen. Clin Exp Allergy. 34:1192-201 (2004)

20) Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, Aoki Y, Kure S, Yang X, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Karahashi M, Saito S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J Hum Genet.* 49:115-22, (2004)

21) Akahoshi M, Obara K, Hirota T, Matsuda A, Hasegawa K, Takahashi N, Shimizu M, Nakashima K, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Higashi N, Taniguchi M, Enomoto T, Mao XQ, Nakashima H, N. Adra CN, Nakamura Y, Tamari M, Shirakawa T. A functional promoter polymorphism in the TBX21 gene is associated with aspirin-induced asthma *Hum Genet.* in press (2005)

2. 学会発表

1) Liu W, Wang Y, Wada E, Murata M, Wada K, Kanazawa I. Rescue of the HD model mouse by siRNA technology: Silencing the huntingtin expression in vitro and in vivo. *The Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, 10. 24, 2004*

2) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Randomized, double-blind study of zonisamide with placebo in advanced Parkinson's disease. *8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Rome, Italy) 6. 14-17, 2004*

3) 星野将隆, 田川一彦, 奥田智博, 植田弘子, 村田美穂, 小柳清光, 新井信隆, 水谷俊雄, 金澤一郎, Wanker E. E, 岡澤 均: ハンチントン病におけるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)変化の検討. 第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日

4) 田川一彦, 星野将隆, 奥田智博, 村田美穂, 金澤一郎, Eric Wanker, 岡澤 均: 変異型ハンチンチ

ン(mhtt)によるHsp70の小脳神経細胞に特異的な発現誘導. 第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日

5) The American Society of Hypertension 19th Annual Scientific Meeting New York, USA, May18-22, 2004

6) Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and pulse pressure in a large Japanese general population. Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Yamada Y, Miki T, Shimokata H

7) Genetic risk factor for the susceptibility for chronic Chlamydia Pneumoniae infection: J-SHIP study. Kohara K, Tabara Y, Abe M, Tachibara R, Nakura J, Miki T

8) 第27回日本高血圧学会総会 平成16年10月7日-9日 宇都宮

9) Catalase 遺伝子 (CAT) のプロモータ領域 C-844T 遺伝子多型と日本人高血圧との関連性. 安部道子・名倉潤・金京姫・呉志紅・山本美由紀・田原康玄・茂木正樹・小原克彦・三木哲郎

10) 斎藤博久. アレルギー・アトピー性疾患における遺伝子発現 第126回日本医学会シンポジウム「アレルギー・アトピー性疾患」6月24日, 2004.

11) 第16回日本アレルギー学会 春期臨床大会 群馬県民会館

シンポジウム2 ゲノム解析の臨床応用

特別講演2 環境と遺伝の相互作用、粘膜免疫をめぐって

12) 第54回日本アレルギー学会総会 パシフィコ横浜 (横浜市西区みなとみらい)

シンポジウム5 アレルギー関連遺伝子 2. アレルギー関連遺伝子-本邦の状況

13) Annual Meeting The American Society of Human Genetics 2004. Toronto, Canada.

A large-scale case control study for bronchial asthma

14) The 13th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience Genome Analysis and

Medicine Hotel Okura Tokyo, Tokyo, Japan
A large-scale case control study for bronchial
asthma

15) 第3回 気道アレルギー疾患シンポジウム
江陽グランドホテル 気管支喘息の遺伝要因

16) The 8th Guest Symposium on Asthma and
Allergy 阪急電鉄本社「エコルテ・ホール」
感染とアレルギー、自然免疫とリモデリング
自然免疫関連遺伝子の遺伝子多型

17) 第7回多摩アレルギー懇話会 吉祥寺第一ホ
テル 遺伝子多型を利用した気管支喘息へのアプ
ローチ

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特許出願番号：2003-136477

発明の名称：ハンチントン病遺伝子の発現抑制

発明者：金澤一郎，他5名

特許出願人：科学技術振興事業団

出願年月日：平成15年5月15日

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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

痴対策・創薬推進のための疾患遺伝子探索における遺伝子・診療情報解析

分担研究者 金澤一郎 国立精神・神経センター総長

研究要旨：ミレニアムゲノムプロジェクト疾患関連遺伝子研究における、アルツハイマー病等痴呆の疾患サンプルについて、ゲノム全域に分布する遺伝子周辺の SNP 解析を行う。現在までのところ、10万個 SNP の1次スクリーニングを完了し、さらに、オッズ比及び p 値に基づいて上位2000 SNP について2次スクリーニングを行い、上位30個の疾患関連 SNP を同定した。本研究によって同定された疾患関連遺伝子 SNP を応用することによってアルツハイマー病の早期診断が可能と成り、治療法の確立にもつながる成果をあげることが期待できる。

A. 研究目的

アルツハイマー病 DNA サンプル及びコントロールサンプルをそれぞれ1000例収集し、がんセンターとの共同研究により、ホールゲノム10万 SNP のタイピングを行う。

B. 研究方法

収集した血液サンプルから DNA を調整し、ホールゲノムスクリーニングについては、がんセンターとの共同研究で、96-plexPCR/Invader 法により疾患188検体について10万 SNP のタイピングを行う。解析を行った SNP から、オッズ比及び p 値に基づき、上位2000 SNP を選択し、2次スクリーニングを行う。

（倫理面への配慮）

文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した倫理審査で承認され、研究を実施している。

C. 研究結果

平成17年2月現在で、ホールゲノム1次スクリーニングは全て終了し、2次スクリーニングも

約80%が終了した。オッズ比及び p 値に基づいて、疾患関連30 SNP を同定した。

D. 考察

ホールゲノムスクリーニングによって同定された SNP のコードされている遺伝子の中には、記憶に関わることが報告されている酵素や神経伝達物質受容体をコードしているものが含まれ、アルツハイマー病に強い関連性のある SNP が同定されたことを示している。国際的に見て、アルツハイマー病の血液サンプル1000検体および、コントロールサンプル1000検体を用いたホールゲノム10万個の痴呆関連遺伝子 SNP スクリーニングは現在までに報告されているものでは最大級である。本研究によって同定された疾患関連遺伝子 SNP を応用することによってアルツハイマー病の早期診断が可能と成り、その社会的意義は大きい。

E. 結論

当初の計画通り、ホールゲノム10万個の1次スクリーニングは完了し、2次スクリーニングも約80%が終了した。今後、早期診断法、治療法

の確立につながる成果をあげることが期待できる。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwata A, Maruyama M, Akagi T, Hashikawa T, Kanazawa I, Tsuji S, Nukina N.: Alpha-synuclein degradation by serine protease neurosin: implication for pathogenesis of synucleinopathies. Hum. Mol. Genet. 12: 2625-2635, 2004

2) Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. Nature 427(6977):801, 2004

3) Kawahara Y, Ito K, Sun H, Ito M, Kanazawa I, Kwak S. GluR4c, an alternative splicing isoform of GluR4, is abundantly expressed in the adult human brain. Brain Res Mol Brain Res 127: 150-155, 2004

4) Hitoshi S, Seaberg RM, Kosciuk C, Alexson T, Kusunoki S, Kanazawa I, Tsuji S, van der Kooy D. Primitive neural stem cells from the mammalian epiblast differentiate to definitive neural stem cells under the control of Notch signaling. Genes Dev 18: 1806-1811, 2004

2. 学会発表

1) Liu W, Wang Y, Wada E, Murata M, Wada K, Kanazawa I. Rescue of the HD model mouse by siRNA technology: Silencing the huntingtin expression in vitro and in vivo. The Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, 10. 24, 2004

2) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Randomized, double-blind study of zonisamide with placebo

in advanced Parkinson's disease. 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Rome, Italy) 6. 14-17, 2004

3) 星野将隆, 田川一彦, 奥田智博, 植田弘子, 村田美穂, 小柳清光, 新井信隆, 水谷俊雄, 金澤一郎, Wanker E. E, 岡澤 均: ハンチントン病におけるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)変化の検討. 第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日

4) 田川一彦, 星野将隆, 奥田智博, 村田美穂, 金澤一郎, Eric Wanker, 岡澤 均: 変異型ハンチンチン(mhtt)によるHsp70の小脳神経細胞に特異的な発現誘導. 第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特許出願番号: 2003-136477

発明の名称: ハンチントン病遺伝子の発現抑制

発明者: 金澤一郎, 他5名

特許出願人: 科学技術振興事業団

出願年月日: 平成15年5月15日

2. 実用新案登録

とくになし

3. その他

とくになし

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

糖尿病対策・創薬推進のための疾患遺伝子探索における遺伝子・診療情報解析

分担研究者 春日 雅人 神戸大学大学院医学系研究科糖尿病代謝・消化器・腎臓内科教授

研究要旨：ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの疾患遺伝子・糖尿病サブチームでは、2型糖尿病疾患感受性遺伝子の同定を目標に、ゲノム網羅的 SNP 解析を多段階スクリーニング法で行っている。そのために、糖尿病を専門とする全国 11 の施設を中心に“糖尿病コンソーシアム”を形成し、検体・臨床情報収集を行った。H16 年度は 2 次スクリーニングの結果返却がほぼ全て終了し、さらに別パネルで有意な結果を再現した 4SNP の結果を得ており、2 型糖尿病の候補遺伝子として新たな知見が得られつつある。

A. 研究目的

我が国における糖尿病患者の急増は憂慮すべき問題であり、その遺伝素因を明らかにすることは糖尿病の発症予防や新しい治療法の開発に多大の貢献をする。ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの疾患遺伝子・糖尿病サブチームでは、コンソーシアム全体でサンプル収集を行い、理化学研究所・がんセンターをタイピング拠点としたゲノム網羅的 SNP 解析により、2 型糖尿病疾患感受性遺伝子を同定することを研究目的とする。

B. 研究方法

ゲノム網羅的 SNP 解析 (10 万 SNP) を二段階スクリーニング法で行った後、さらに別パネルにおいて解析を行った。具体的には、糖尿病を専門とする全国 11 の施設を中心に“糖尿病コンソーシアム”を形成し、このコンソーシアムを基盤として、検体・臨床情報収集や SNP 解析結果と臨床情報の統合的解析、さらには遺伝子機能解析を行い 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子の同定に結びつける。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノムを用いた研究に際し、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に基づきコンソーシアム各施設の倫理審査委員会の審査、機関

の長の承認を得ている。検体収集に関しては、同指針に則りインフォームドコンセントを書面にて得ている。個人情報の保護のための匿名化を行い、漏洩防止のために十分な措置を講じていると考えている。

C. 研究結果

SNP 解析については、がんセンターで行われている 2 次スクリーニング (患者・対照 752 検体) が 2384SNP 終了し、171SNP が $P < 0.05$ であった。それらの SNP のうち、東京大学ヒト SNP 解析センターで行われている別パネル (患者・対照 672 検体) のタイピングにおいて 67SNP の結果が返却され、4SNP で 2 次の結果と一致して有意 ($P < 0.05$) な結果を得ている。

D. 考察

がんセンターでの 2 次スクリーニングについての結果返却もほぼ全て終了している。解析の進行に伴い有意な結果を得ており、2 型糖尿病の候補遺伝子として新たな知見が得られつつある。

E. 結論

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの疾患遺伝

子・糖尿病サブチームでは、ゲノム網羅的 SNP 解析の二次スクリーニングのための検体収集と試料の提出を終了しており、2 次スクリーニングから得られた結果を、さらに別パネルで再現した 4SNP の結果を得ている。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在のところなし

2. 学会発表

現在のところなし

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（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

高血圧対策・創薬推進のための疾患遺伝子探索における遺伝子・診療情報解析

分担研究者 三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座教授

研究要旨：JSNP 2次スクリーニングで有意性の認められた 92 SNP について、別に収集した高血圧（619 例）/正常血圧（1406 例）サンプルを用いて 3 次スクリーニングを行った。その結果、相関解析によりポジティブな 4 SNPs を得た。有意水準は、対立遺伝子頻度で $p=0.003-0.04$ 、遺伝子多型頻度で $p=0.001-0.03$ レベルであった。今後、これら SNP の周辺領域を検討するとともに、当該遺伝子の機能性変化と血圧との関連についても検討していく予定である。

A. 研究目的

高血圧等循環器疾患感受性遺伝子を同定する目的で、ミレニアム・プロジェクトと連動して全ゲノムの網羅的探索を行ってきた。1 次スクリーニング（100,000 SNP）、および 2 次スクリーニング（2,000 SNP）によって候補領域を段階的に絞り込んできたが、それでもなおポジティブな SNP（オッズ比 1.3 以上、 p 値 0.05 以下）が 100 個程度存在した。そこで本研究では、独自に 3 次スクリーニングを実施し、候補領域のさらなる絞り込みを行うことを目的とした。

B. 研究方法

対象は、大阪府下で収集した一般地域住民由来のサンプルから、2 次スクリーニングと同様の基準で選抜した高血圧群（619 例）、正常血圧群（1406 例）とした。対象の選抜基準は以下の通りである。

高血圧群

性別 男女とも
年齢 発症時年齢が 30-59 歳
血圧値 収縮期血圧 160mmHg 以上 かつ/または
拡張期血圧 100mmHg 以上 あるいは
降圧薬服薬中
家族歴 両親あるいは兄弟に高血圧家族歴あり

正常血圧群

性別 男女とも
年齢 採血時年齢 50 歳以上
血圧値 収縮期血圧 130mmHg かつ
拡張期血圧 85mmHg 未満 かつ
降圧薬服用歴なし
家族歴 両親あるいは兄弟に高血圧家族歴なし

解析 SNP は、2 次スクリーニングの結果から、対立遺伝子頻度/優性モデル/劣性モデルのいずれかにおいて p 値が 0.05 以下であり、かつオッズ比が 1.3 以上を示した 102 SNP とした。このうち、TaqMan プローブ法で分析が可能であった 92 SNP について解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、愛媛大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において承認を得た上で、当該指針に準拠して行った。

C. 研究結果

2 次スクリーニングで有意性の認められた 92 SNP について、TaqMan プローブ法で解析した。相関解析の結果、対立遺伝子頻度および遺伝子多型頻度

で有意性を示したのは、4 SNPs であった。有意水準は、対立遺伝子頻度で $p=0.003\sim 0.04$ 、遺伝子多型頻度で $p=0.001\sim 0.03$ レベルであった。

D. 考察

3次スクリーニングを行うことで、有意性の強いマーカーを絞り込むことができた。しかし、一連のスクリーニングにおいて、解析対象としてきた SNP は、あくまでマーカーに過ぎない。そのため今回選別された SNP についても、遺伝子の機能的変化との関連について、さらなる検討が必要である。例えば、既存のデータベース等を活用し周辺領域の SNP について有意性を検証する、あるいは SNP と遺伝子の機能性変異との関連を検討すること等が必要となるであろう。また、スクリーニングでは疾患/対照法で検討してきたが、最終的には集団サンプルでの有意性についても検証していく必要がある。

E. 結論

JSNP 3次スクリーニングから高血圧感受性のある 4 SNP を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamamoto M, Abe M, Ji JJ, Wu Z, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Association of a GNAS1 Gene Variant with Hypertension And Diabetes Mellitus. Hypertension Res. 2004;27:919-924

2) Tachibana-Iimori R, Tabara Y, Kusuhashi H, Kohara K, Kawamoto R, Nakura J, Tokunaga K, Kondo I, Sugiyama Y, Miki T. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLC01B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase

inhibitors. Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19:375-80.

3) Zhang JH, Kohara K, Yamamoto Y, Nakura J, Tabara Y, Fujisawa M, Katagi R, Miki T. Genetic predisposition to neurological symptoms in lacunar infarction. Cerebrovasc Dis. 2004;17:273-9.

2. 学会発表

1) The American Society of Hypertension 19th Annual Scientific Meeting New York, USA, May18-22, 2004

2) Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and pulse pressure in a large Japanese general population. Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Yamada Y, Miki T, Shimokata H

3) Genetic risk factor for the susceptibility for chronic Chlamydia Pneumoniae infection: J-SHIPP study. Kohara K, Tabara Y, Abe M, Tachibana R, Nakura J, Miki T

4) 第27回日本高血圧学会総会 平成16年10月7日～9日 宇都宮

5) Catalase 遺伝子 (CAT) のプロモーター領域 C-844T 遺伝子多型と日本人高血圧との関連性. 安部道子・名倉潤・金京姫・呉志紅・山本美由紀・田原康玄・茂木正樹・小原克彦・三木哲郎

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

気管支喘息等免疫・アレルギー性疾患対策・創薬推進のための疾患遺伝子探索における 遺伝子・診療情報解析

分担研究者 齋藤 博久 国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部部長

研究要旨：気管支喘息に高い相関を示す遺伝子 X を同定した。さらに喘息関連
遺伝子の候補領域 (Ldblock) 15 個が同定された。

A. 研究目的

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトにおける喘息の疾患関連遺伝子の探索研究の一環として、遺伝子領域の SNP を網羅的にタイピングする事により、相関解析の基盤となる遺伝子解析データ及び診療情報の集計・データベース化、及びそれらの情報に対する情報・統計学的基礎解析を行う。

B. 研究方法

喘息関連遺伝子領域の SNP の網羅的タイピングに関しては共同研究者の理研遺伝子多型研究センター・アレルギー体質関連遺伝子研究チームの玉利真由美研究員が担当し、国立成育医療センター研究所では遺伝子解析データ及び診療情報の集計・データベース化、及びそれらの情報に対する情報・統計学的基礎解析を行った。

(倫理面への配慮)

全ての SNP 情報は試料等採取施設において連結可能匿名化を行った。したがって、理研および国立成育医療センター研究所においては個人を特定する情報は存在せず、匿名化試料のみを扱った。

C. 研究結果

小児喘息 ($P=0.000060$)、成人喘息 ($P=0.00053$) とともに発症への高い関与を示す 20q に存在する SNP を同定した。この領域は Hutter 派の罹患同胞対解析にてスキンプリックテスト陽性に連鎖を認めた領域である。周辺の SNPs を用いて、詳細な連鎖不平衡マップを作製したところ、この連鎖不

平衡ブロックには遺伝子 X のみ存在していた。さらにこの遺伝子は気管支に発現を認めた。現在、この遺伝子を喘息関連候補遺伝子として機能解析を行っている。この遺伝子は機能未知であるが、その構造から、PI3kinase のシグナル伝達に関する可能性が指摘されており、気道の慢性炎症である気管支喘息において重要な役割を果たす可能性がある。また 2 次スクリーニングを終了して $P<0.01$ の相関を示す、15Locus (LDblock) を同定した。この LDblock 内に気管支喘息関連遺伝子が含まれる可能性があり、今後の検討が必要である。本研究所の分担として、これらの遺伝子領域に関する機能解析を行っている。

E. 結論

遺伝子 X については気管支に発現している機能未知の遺伝子であり、喘息組織での発現や、siRNA を用いた機能抑制実験等、今後の機能解析が必要でと考えられた。今回同定された、その他の候補 15 個の LDblock についてはさらに SNPs を用いた詳細な相関解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakajima T, Iikura M, Okayama Y, Matsumoto K, Uchiyama C, Shirakawa T, Yang X, Adra CN, Hirai K, Saito H. Identification of

granulocyte subtype-selective receptors and ion channels by using a high-density oligonucleotide probe array. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(3):528-535.

2) Okumura S, Sagara H, Fukuda T, Saito H, Okayama Y. Fcepsilon RI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(2):272-279.

2. 学会発表

1) 斎藤博久. アレルギー・アトピー性疾患における遺伝子発現 第 126 回日本医学会シンポジウム「アレルギー・アトピー性疾患」6月24日, 2004.

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

候補領域にある遺伝子の多くは機能未知であり、特許取得が大いに期待される。

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

ゲノム網羅的気管支喘息等免疫・アレルギー性疾患関連遺伝子探索のための基盤的 SNP 解析

分担研究者 玉利 真由美

理化学研究所遺伝子多型研究センターアレルギー体質関連遺伝子研究チーム研究員

研究要旨:ゲノムワイドに配置された約 10 万 SNPs を用いて網羅的に症例対照
相関解析を行い、連鎖不平衡マップの手法を用いることにより、新規気管支喘
息関連遺伝子の同定を試み、その結果、1600 サンプルを用いた 2 次スクリー
ニングにより $p < 0.001$ の有意差を認める 17 個の SNPs を含む 15 カ所の候補
LDblock を同定した。

A. 研究目的

人口の 1%以上の頻度で存在する遺伝暗号の違いは遺伝子多型と定義され、それらが病気へのかかりやすさ、重症度、薬剤の副作用の出やすさ等に関与していると考えられている。SNP (Single Nucleotide Polymorphism) と言われる一塩基多型は、近年、高速に大量に低コストでタイピングする技術が確立され、喘息においてもその手法を用いてその病態の解明が進んでいる。喘息の発症や進展に関連する遺伝子多型が同定できれば、早期診断、早期予防に役立てることができる。またその遺伝子機能低下や機能促進によって喘息の病態にどのように関連するのか、機能解析を行うことにより、新たな治療薬の開発に貢献できる可能性がある。本研究ではゲノムワイドに配置された約 10 万 SNPs を用いて網羅的に症例対照相関解析を行い、連鎖不平衡マップの手法を用いることにより、新規気管支喘息関連遺伝子の同定を行い、治療予防に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

昨年度に引き続き気管支喘息 188 例につき、約 10 万 SNPs を Multiplex-PCR-Invader 法を用いて Genotyping 後 (1 次スクリーニング)、コントロ

ール群における Hardy-Weinberg 平衡を確認し、優性モデルおよび劣性モデル、さらにアレル頻度について χ^2 乗検定にて有意差検定を行った。このうち有意差 $p < 0.01$ のものについて、1 次スクリーニングのサンプルとは独立に収集された、1600 サンプル (コントロール 564 例、小児喘息 470 例、成人喘息 470 例) を用いて 2 次スクリーニングを行い、喘息関連 SNPs の同定を試みた。2 次スクリーニング後に最も高い相関を示した SNPs については、その SNP を含む遺伝子についての詳細な SNP の検索およびハプロタイプ解析、さらに抗体作製、遺伝子発現の検討、splicing variant の検討等の機能解析を行った。

その他の 2 次スクリーニング終了後に $p < 0.01$ の高い相関を示した 16SNPs、14LDblock については既知のタイピングデータより周辺の連鎖不平衡マップを作製した。さらにデータベースよりこの候補領域内に存在する SNPs を 2.5kb おきに選抜し、現在、1600 サンプルを用いて詳細な症例対照相関解析を行い候補遺伝子の同定を行っている。

(倫理面への配慮)

本研究のヒトの遺伝子解析研究はすべてヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 13 年 3 月 29 日)に準拠して行われ、理化学研究所倫

理委員会の承認のもと、行われている。

C. 研究結果

平成 15 年度では、高血圧、アルツハイマー病、糖尿病、胃癌の他 4 疾患との比較にて 2 次スクリーニング用の SNPs の選択を行ったが、対照疾患を、アルツハイマー病、高血圧に絞って検討を行ったところ新たに $p < 0.01$ の有意差を示した、1519SNPs が認められ、これらも加え合計 3033SNPs について 2 次スクリーニングを行った。その結果 $P < 0.01$ の相関を示す、17SNPs, 15Loci (LDblock) を同定した。この LDblock 内に気管支喘息関連遺伝子が含まれる可能性が考えられた。

最も相関の高い SNP は染色体 20q に存在する SNP であり、小児喘息 ($P=0.000060$)、成人喘息 ($P=0.00053$) とともに発症への高い関与を示した。周辺の SNPs を用いて、この SNP を含む連鎖不平衡マップを作製したところ、約 40kb の連鎖不平衡ブロックにこの SNP が存在し、その領域には遺伝子 X のみ存在していた。さらにヒト組織および、細胞株での発現量を検討したところ、遺伝子 X は気管支組織、およびヒト肺腺癌細胞株 A549 に高い発現を認めた。現在、この遺伝子を喘息関連候補遺伝子として抗体の作製、siRNA にてノックダウン等の機能解析を行っている。

他の喘息関連遺伝子を含むと考えられる 14 カ所 (2q31, 1p36, 22, 6p21.3, 9p13.2, 5q14, 3p13, 21q22.2, 13q34, 8q24.1, 2q33, 14q32.13, 1q24, 1q42) であった。この LDblock については、SNP database を利用し、それらの領域内において 2.5kb おきに SNPs を抽出し、Invader probe を作製し、1600 サンプルのタイピングを現在行っており、それら LD block 内における候補遺伝子の同定が期待される。

D. 考察

ゲノムワイドの網羅的解析からの気管支喘息関連遺伝子の単離はまだ世界的に報告はない。遺伝子 X は小児、成人喘息ともに高い相関を示してお

り、喘息の病態に広く関わっている可能性がある。さらに遺伝子 X は第 20 染色体長腕に位置する遺伝子であり、この領域は Hutter 派の罹患同胞対解析にてスキンプリックテスト陽性に連鎖を認めた領域である。

これまでの喘息またはアトピー形質(血清 IgE 値、skin prick test 等) について 11 報のゲノムワイド解析の報告があり、18 個の疾患関連遺伝子候補領域が同定されている。最も共通に同定された領域は 2q, 5q, 6p, 12q, 13q の 5 カ所である。今回同定された、LD block のうち、5 カ所 (2q31, 6p21.3, 5q14, 13q34, 2q33) がその共通に同定された領域内であった。

最も相関の高い SNPs を含む遺伝子 X は機能未知であるが、PI3kinase を活性化する刺激によって活性化される kinase であることが判明しており、PI3kinase のシグナル伝達に関与する可能性がある。

PI3kinase はマクロファージの遊走、貪食、活性酸素の産生に重要であり、気道の慢性炎症である気管支喘息において重要な役割を果たす可能性がある。

さらにこの遺伝子 X 産物は H2O2 刺激により活性が上昇することが明らかとなっている。オキシダントストレスは炎症細胞により産生されるほか、大気汚染や喫煙により気道内に増加することが明らかとなっており、気管支喘息の悪化要因として知られている。また近年、喘息患者の気道上皮は正常コントロールの気道上皮と比べ、オキシダントストレスの刺激により、よりアポトーシスを起こしやすいことが知られている。このことから気道上皮における遺伝子 X の機能についての解析が待たれる。

その他の候補領域 (LDblock) 14 カ所からはさらに新たな喘息関連遺伝子が同定されていくと考えられる。

E. 結論

気管支喘息に高い相関を示す遺伝子 X を同定した。

さらに喘息関連遺伝子の候補領域 (LD block) 15 個が同定された。遺伝子 X については気管支に発現している PI3kinase のシグナル伝達に関与する可能性のある機能未知の遺伝子であり、喘息組織での発現や、siRNA を用いた機能抑制実験等、今後の機能解析が必要と考えられた。今回同定された、その他の 14 カ所の LD block についてもさらなる詳細な解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ADAM33 をめぐって 分子呼吸器病 2004. 8; 3 p97-99
- 2) SNPs を用いた気管支喘息関連遺伝子の解明 日本小児アレルギー学会誌 18; 2 164-167 2004
- 3) SNP (一塩基多型) アレルギーの臨床 北陸館アレルギーの臨床 24 ; 643-647 2004
- 4) 遺伝子多型と喘息 Asthma Frontier 3; 29-37 2004
- 5) ロイコトリエンと遺伝子多型 アレルギー・免疫 11 ; 16-23 2004
- 6) 日本人喘息患者における ADAM33, TGF β 遺伝子多型を含む最近の研究結果 アレルギー科 17 ; 364-373 2004
- 7) 遺伝子多型と喘息遺伝子 -喘息の個別化医療をめざして International Review of Asthma 7 ; 54-63 2005
- 8) Onouchi Y, Onoue S, Tamari M, Wakui K, Fukushima Y, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Kishi F, Ouchi K, Terai M, Hamamoto K, Kudo F, Aotsuka H, Sato Y, Nariai A, Kaburagi Y, Miura M, Saji T, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A. :CD40 ligand gene and Kawasaki disease. Eur J Hum Genet. 12:1062-1068 (2004)
- 9) Kamada F, Suzuki Y, Shao C, Tamari M, Hasegawa K, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Chiba Y, Aoki Y, Kure S, Taamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. Genes Immun. 7:540-547 (2004)
- 10) Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Yamasaki A, Kamada F, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Tamura G, Matsubara Y, Shirakawa T, Suzuki Y: Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. Hum Genet. 115:295-301 (2004)
- 11) Cheng L, Enomoto T, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Akahoshi M, Matsuda A, Dake Y, Doi S, Enomoto K, Yamasaki A, Fukuda S, Mao XQ, Hopkin JM, Tamari M, Shirakawa T: Polymorphisms in ADAM33 are associated with allergic rhinitis due to Japanese cedar pollen. Clin Exp Allergy. 34:1192-201 (2004)
- 12) Hirota T, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Hasegawa K, Takahashi N, Shimizu M, Sekiguchi H, Kokubo M, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Kishi F, Suzuki Y, Saito H, Nakamura Y, Shirakawa T, Tamari M: Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma. J Hum Genet. 49 :370-375 (2004)
- 13) Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, Aoki Y, Kure S, Yang X, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Karahashi M, Saito S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. J Hum Genet. 49:115-22, (2004)
- 14) Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, Uno K,