

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

多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリ  
ソースバンクおよびデータベース構築と遺伝子・遺伝子産物網  
羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉田 輝彦

平成17（2005）年4月

## 目 次

I. 総括研究報告		
多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリソースバンクおよびデータベース構築と遺伝子・遺伝子産物網羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明		
吉田 輝彦	-----	1
II. 分担研究報告		
1. 痴呆のバイオバンク構築とゲノム・トランスクリプトーム解析		
後藤 雄一	-----	5
2. がんのバイオバンク構築とゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析		
山田 哲司	-----	8
3. 糖尿病関連疾患のバイオバンク構築とゲノム解析		
安田 和基	-----	11
4. 高血圧関連疾患のバイオバンク構築とゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析		
友池 仁暢	-----	13
5. 喘息等免疫異常関連疾患のバイオバンク構築とゲノムトランスクリプトーム・プロテオーム解析		
斎藤 博久	-----	15
6. メディカルバイオリソースバンクにおける薬物応答情報の取り扱いと解析		
澤田 純一	-----	17
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	20

多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリソースバンク及びデータベース構築と  
遺伝子・遺伝子産物網羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明

主任研究者 吉田 輝彦 国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部長

研究要旨：臨床試料の分子情報解析を出発点とする疾患研究の推進による、診断・治療・予防の標的分子の同定を目的として、初年度は特にそのために必要な高効率遺伝子・遺伝子産物網羅的解析の基盤となる各疾患・薬剤の特性に対応した施設内バイオリソースバンクと疾患ゲノム・プロテオームデータベースのモデル構築を、最終目標である疾患横断的多施設連携研究を想定しつつ開始した。5疾患計2800例以上の新規症例・試料等の登録収集を行うとともに、様々な研究費で過去に収集された試料等の集積・統合を図った。実際の疾患研究においては、アルツハイマー脳で特異的に発現が上昇している遺伝子を同定した。血清プロテオーム解析により、食道がんの放射線化学療法の奏効性を90%以上の確率で予測可能なシステムを開発した。糖尿病罹患同胞対解析により、日本人に固有と思われる11p13-p12付近への連鎖を見出した。IL-6遺伝子多型と血圧の関連、アディポネクチン遺伝子多型と血清アディポネクチン値及びインスリン抵抗性との関連、SLC12A3遺伝子欠失とGitelman症候群との関連を明らかにした。アレルギー疾患患者由来炎症組織固有に発現する遺伝子約200種類と、LPSやステロイドにより発現の制御を受ける遺伝子群を同定した。現在処方されている薬物の約半数の代謝に関与するCYP3A4を含め、4種の薬物代謝酵素遺伝子について、日本人のハプロタイプ構造と頻度を明らかにした。

分担研究者

後藤 雄一	国立精神・神経センター神経研究所 部長
山田 哲司	国立がんセンター研究所 部長
安田 和基	国立国際医療センター研究所 部長
友池 仁暢	国立循環器病センター 院長
斎藤 博久	国立成育医療センター研究所 部長
澤田 純一	国立医薬品食品衛生研究所 部長

A. 研究目的

本研究では、痴呆、がん、糖尿病、高血圧、喘息等の疾患の革新的な診療・予防法確立に貢献することを最終目的として、遺伝子及び遺伝子産物網羅的な解析技術を駆使し、疾患の発生・進展、薬物治療に関する分子経路の解明を行う。特に、そのために必要な研究基盤の確立として、疾患及び創薬ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析に至適化され、高度な科学性・倫理性を備えた多施設連携型のバイオリソースバンク及び、個々の疾患あるいは薬物応答関連分子経路探索に特化した、施設内データベースのモデルを構築する。急速に高齢化社会を迎えつつある我が国において、厚生労働行政の観点からも本研究が対

象とする5疾患の対策の重要性は論を待たない。ヒトゲノム研究がポストシーケンス時代に入り、遺伝子及び遺伝子産物とその相互作用を網羅的に把握しつつ新しい治療・診断・予防法開発の分子標的を体系的かつ強力で探索、臨床試験で検証していくことが可能になりつつある。このように重要な契機を迎えつつある一方、ヒト遺伝子・遺伝子産物は有限であり、知的所有権化を巡って激しい国際競争が展開されている。その中で、①ヒト遺伝子・遺伝子産物に関する標準的知識の体系化、②連携や一部拠点化により効率化・高速化されたゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析体制、③質の高い病理・薬理学的情報を含む診療情報、生活習慣・環境情報等と連結され、遺伝子・遺伝子産物網羅的解析を含む研究利用への技術的・倫理的対応がなされているヒト由来試料バンク、④解析結果の一部を広く共有し、新たな仮説創出に役立つ疾患データベース等を、日本人集団について確立することが必要とされている。特に③については、我が国の疾患ゲノム・プロテオーム研究の基盤として、早急に多施設連携に対応できる研究組織とシステムの基本構築を行い、継続的に維持し、かつ最終的には全国的な展開を目指すことが求められている。本研究はこの構想の出発点の一つとなることを目指す。

## B. 研究方法

各疾患・薬剤応答性研究毎に以下のとおり。

①痴呆：国立精神・神経センター武蔵病院及び筑波大学病院において、症例収集を進めた。医薬品医療機器総合機構（当事）の「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」担当施設で共同利用しているシステム SNP2000 を用いて個人情報の匿名化と、臨床情報のデータベース化を進めた。また、国立病院機構厚潟病院及び東京都老人総合研究所から供与された、アルツハイマー病患者脳と正常対照者脳を用いてオリゴヌクレオチドマイクロアレイ（Affymetrix GeneChip）による解析を行い、定量的 PCR 法で確認した。

②がん：SNP2000 システム使用を含め、痴呆と同様の方法で難治がんの代表である膵がん罹患者に説明を行い、末梢血試料と膵がんに関連する診療情報・生活習慣情報を収集した。また、術前放射線化学療法を実施した食道がんの治療前の血清に SELDI-MS（Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry）法に精密質量分析機を用いた独自のプロテオーム解析を施行、治療の奏効性予知の可能性を検討した。

③糖尿病：ゲノム・家族歴・生活習慣など、病因の研究に必要な試料等と、血清・尿・診療情報など、病期の定義に必要な試料等とを、統一された手順で収集を開始した。特に過去の情報は、本人記入でなく、専門知識を有する研究担当者による聞き取り調査を行った。これら試料等に対し、ゲノム多型及びプロテオーム解析等を行った。

④高血圧：吹田健診集団において高血圧関連疾患に関わる生活習慣調査や内分泌系等の特殊検査を充実させた。高血圧候補遺伝子を選択し、塩基配列再解析により日本人の主な遺伝的多型・変異を収集、機能的な意味のある多型・変異や、頻度の高い多型に関して、吹田検体約 2000-4000 検体を用いて遺伝型を解析した。表現型と遺伝型の対比を行い、データベース化を進めた。

⑤喘息：各種炎症細胞・免疫細胞固有の遺伝子発現プロファイルを Affymetrix GeneChip を用いて解析した。また、アレルギー性鼻炎を合併した鼻ポリープ、および正常対照者由来の鼻粘膜組織より組織を採取し、同様に GeneChip を用いてトランスクリプトームを解析した。

⑥薬剤応答性：薬物応答に関与する候補遺伝子の情報解析方法を検討するため、連鎖不平衡の指標として  $r^2$  値の解析を SNPalyze (Dynacom) により、ハプロタイプ解析を LDSUPPORT (Kitamura Y. et al., 2002) により行った。

## C. 研究結果

各疾患・薬剤応答性研究毎に以下のとおり。

①痴呆：痴呆関連疾患及び対照群を計 194 例、

新たに登録した。また、アルツハイマー脳で発現が増強している遺伝子をマイクロアレイを用いて網羅的に探索し、1個の遺伝子を同定した。

②がん：膵がん罹患患者67名に説明を行い、61名から同意を得た。提供を受けた末梢血試料はEBウイルスでB細胞を株化した。株化の成功率は約70%であった。また、42例の食道がん治療前の血清試料を収集し、プロテオーム解析を行った。機械学習法等による判別器を構築し、検証セット15例中14例において（判別正解率93.3%）で化学放射線療法の奏効性を判別することが可能であることが分かった。

③糖尿病：既取得試料も含め、ゲノム/血清を得ている糖尿病患者約800名、対照約350名、同一患者の教育入院前後の血清ペア25名、網膜症患者の硝子体液15例、などの試料及び付随する糖尿病関連背景情報や臨床データを本研究において集積した。また、末梢血Bリンパ球株化細胞としては、およそ糖尿病25名、対照20名を樹立した。これらの試料等を活用して52個の糖尿病候補遺伝子の解析を行い、合計700の多型を同定した。また、罹患同胞対102組を用いた全ゲノム連鎖解析を行い、11p13付近に連鎖を見出した。この領域には、PAX6のほか、機能的に糖尿病に関与しうる遺伝子が存在していた。

④高血圧：新たに2500検体の収集を行った。高血圧関連特殊検査として、頸部超音波検査や、血清レニン活性・アルドステロン濃度測定等を行った。候補遺伝子8種類の解析を行い、IL6遺伝子多型と血圧の関連、アディポネクチン遺伝子多型と血清アディポネクチン及びインスリン抵抗性との関連、SLC12A3遺伝子欠失とGitelman症候群との関連等を明らかにした。

⑤喘息：アレルギー疾患患者由来炎症組織にて顕著に発現が上昇していた773個の遺伝子から免疫系細胞由来ではなく、炎症組織固有に発現する遺伝子約200種類を同定した。また、抗アレルギー体質誘導効果があるLPS刺激により、発現が変動する遺伝子群を見出し、MAPキナーゼや

NFkBを含む信号伝達系の関与を示唆した。またステロイドにより抑制を受ける遺伝子群も同定した。

⑥薬剤応答性：薬物代謝酵素CYP1A2、UGT2B4、UGT2B7、CYP3A4につき、蓄積していた日本人遺伝子多型情報を基に連鎖不平衡解析及びハプロタイプ解析を行った。CYP1A2の33種の多型から31種のハプロタイプが推定された。このうち頻度0.01以上のものは8種であり、全てアミノ酸置換を伴わない\*1の亜型であった。UGT2B4では16種の多型から20種のハプロタイプが推定され、頻度0.01以上のものは10種、全てアミノ酸置換を伴わない\*1の亜型であった。UGT2B7では21種の多型から13種のハプロタイプが推定され、頻度0.01以上のものは7種、このうちアミノ酸置換を含むもの3種を含んでいた。CYP3A4では28種のハプロタイプが推定され、このうち頻度0.01以上のものは4種であった。約80kb以内の近傍に存在するCYP3A7とCYP3A5と併せて、これら3遺伝子は1つのハプロタイプブロック内にあると考えられた。

#### D. 考察

各疾患とも、国立高度医療センター及びその共同研究機関の特長を活かした、それぞれの疾患の特性に応じた高度な診療情報が収集され、基本的に共通かつ互換性のあるシステムで個人情報保護し、診療情報・生活習慣情報をデータベース化した。これら疾患に特化した施設内バイオバンクを、当初から多施設連携・疾患横断型解析の視点で構築することの波及効果は大きく、様々な共同研究等を通して、分子情報に基づく合理的な診断・治療・予防の個別化や、革新的な疾患対策の標的分子・分子経路の同定につながると考えられる。個別研究成果としても、たとえば食道がんの予知医療に直接貢献する知見が、臨床試料等の蓄積と、新たに開発したプロテオーム解析系・統計学的処理の組み合わせにより得られたことは、本研究が構想する研究の流れが今後ますます重要

かつ有用であることを示している。また、現在処方されている薬物の約半数の代謝に関与する最も重要なチトクロム P450 分子種である、CYP3A4 について、日本人のハプロタイプ構造と頻度を明らかにした。今後各ハプロタイプと酵素活性との関係を確定することができれば、臨床上、大変有用な情報になると考えられる。

#### E. 結論

環境要因を踏まえた疾患遺伝子及びその産物の体系的解析に基づく疾患研究を推進するために必要な基盤形成に着手するとともに、個別の疾患・分子に関する成果も得られた。本研究で収集・整理される試料及び情報を活用した各種ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析により、医療の個別化の指標となる分子プロファイルが見出されるとともに、診断・治療・予防の新たな標的となりうる分子及び分子経路が同定され、高齢化社会において重要な生活習慣病克服に貢献することが期待される。

#### F. 健康危険情報

無し。

#### G. 研究発表

別添 5 の通り。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

・整理番号：A45201H 特願 2005-034248

（提出日：平成 17 年 2 月 10 日）

発明の名称「アルツハイマー病の治療薬または予防薬のスクリーニング方法、およびアルツハイマー病を診断する方法、アルツハイマー病発症の危険度を予測する方法」

##### 2. 実用新案登録

無し。

##### 3. その他

無し。

痴呆のバイオバンク構築とゲノム・トランスクリプトーム解析

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所部長

研究要旨：痴呆のバイオバンク構築については、平成16年度は、正常対照者17名、アルツハイマー病／アルツハイマー型痴呆例63例、血管性認知症（VD）2例の追加登録を行った。これにより、アルツハイマー病／アルツハイマー型痴呆症例の総数は1178例、正常対照者は2329例となった。また、平成16年度の計画にあったアルツハイマー病の病型に、VD及び混合型の登録を進め、それぞれ63例、49例の登録が終了した。アルツハイマー病患者(AD)脳と正常対照者(non-AD)脳、それぞれ16例と15例を用いた GeneChip 解析及び定量的 PCR 法による、AD 脳で発現の上昇している遺伝子を1個同定した。

A. 研究目的

痴呆、がん、糖尿病、高血圧、喘息等の疾患の革新的な診療・予防法確立に貢献することを最終目的として、遺伝子及び遺伝子産物網羅的な解析技術を駆使し、疾患の発生・進展、薬物治療に関する分子経路の解明を行う。特に、そのために必要な研究基盤の確立として、疾患及び創薬ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析に至適化され、高度な科学性・倫理性を備えた多施設連携型のバイオリソースバンク及び、疾患・薬物応答関連分子経路探索用疾患データベースのモデルを構築する。

当センターでは、痴呆、特にアルツハイマー病患者の臨床情報と試料の収集とデータベースの構築を行う。

B. 研究方法

1. 血液からの DNA 試料とデータベース

国立精神・神経センター武蔵病院及び筑波大学病院（共同研究機関）において、倫理委員会で承認された説明文書、同意文書を用いたインフォームド・コンセントの後、個人情報を含む臨床情報をミレニアム研究で用いているデータベ

ースである SNP2000 に入力し、ランダムな英数字のラベルを発行し匿名化させ、DNA 試料を管理保存した。

2. トランスクリプトーム解析

国立病院機構犀潟病院及び東京都老人総合研究所（ともに共同研究施設）から供与された、アルツハイマー病患者(AD)脳と正常対照者

(non-AD) 脳、それぞれ16例と15例のうち、AD 脳（前頭葉）7例、non-AD 脳（前頭葉）3例を材料にして、GeneChip 解析を行った。その結果、発現の変化している遺伝子について、定量的 PCR 法で解析した。

（倫理面への配慮）

1. 国立精神・神経センター倫理委員会で承認を受けた説明文書を用いて、主治医が診断、検体保存、研究利用について説明し、同意文書に署名をしていただいた試料を用いた。

2. 犀潟病院の剖検脳については、国立精神・神経センター倫理委員会で承認を受けた説明文書と同意文書の使用を、犀潟病院倫理委員会で再度承認を得て、遺族から再同意をとった。東京都老人総合研究所の脳については、東京都老人総合研究所での書式で同意を得たものを共同

研究として供与していただいた。

### C. 研究結果

#### 1. アルツハイマー病患者の DNA 試料数とデータベース

	正常対照者	AD/ ATD	VD	Mix
H16 年度	17	63	2	0
総数	2329 病院：806 利根町： 1513	1178	61	49

AD：アルツハイマー病

ATD：アルツハイマー型認知症

VD：血管性認知症

Mix：AD と VD の混合と考えられる症例

平成 16 年度は、正常対照者 17 名、アルツハイマー病/アルツハイマー型痴呆例 63 例、血管性認知症 (VD) 2 例の追加登録を行った。これにより、アルツハイマー病/アルツハイマー型痴呆症例の総数は 1178 例、正常対照者は 2329 例となった。また、今年度の計画にあったアルツハイマー病以外の病型も収集するというので、VD 及び混合型の登録を進め、それぞれ 63 例、49 例の登録が終了した。

#### 2. トランスクリプトーム解析

AD 脳 9 例、non-AD 脳 (筋萎縮性側索硬化症) 3 例の GeneChip 解析により、AD 脳で non-AD 脳より発現が強かった遺伝子が 14 個、発現のより低かった遺伝子が 3 個見いだされた。さらに、別の AD 脳 7 例、non-AD 脳 (正常対照者) 脳 10 例を加えた解析を行ったところ、上記遺伝子のうち、有意な差が認められた遺伝子は AD 脳で発現が強かった 1 個の遺伝子に絞られた。

### D. 考察

#### 1. アルツハイマー病患者の登録数は 1100 を超

え、また、主に患者の配偶者である正常対照者が 800、利根町 (65 歳以上) の正常対照者が 1500 余りの計 2300 例の DNA 試料と情報がデータベース化された。この数は、さらに新しい痴呆関連遺伝子の同定に十分な数であると考ええる。

また、新たに血管性認知症の症例を蓄積することで、この病態に関わる遺伝子、もしくは、アルツハイマー病の発症や進行に関わる血管性の因子の研究も開始できる状況になった。

2. AD 脳と non-AD の発現解析により、AD の病因や病態に関わっている可能性の高い蛋白質が同定できた (特許申請中)

### E. 結論

1. 痴呆データベースに、患者群 1100 例、正常対照者 2300 例を登録した。また新たに血管性認知症の症例を 60 例、混合型を 49 追加でき、今後の研究の基盤となる。

2. AD 脳で発現の上昇している遺伝子を同定した。

### F. 健康危険情報

特に無し。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・後藤雄一、ミトコンドリア機能異常と変性性痴呆との関連、日本臨床 62 巻増刊号「痴呆症学 (3)」、220-223,2004

#### 2. 学会発表

(国内学会)

・梅村賢、山下宣之、有馬邦正、朝田隆、巻渕隆夫、村山繁雄、後藤雄一、高坂新一、金澤一郎、木村英雄：アルツハイマー型痴呆患者の前頭葉皮質における遺伝子発現の解析、第 27 回日本神経科学大会/第 47 回日本神経化学大会合同大会、大阪、9.22、2004

(国際学会)

・Mimaki M, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Novel mtDNA G3242A and G3244A mutations adjacent to a common A3243G mutation. The 52th Meeting of

American Society of Human Genetics, Toronto, Canada,  
10.27, 2004

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

整理番号：A45201H 特願 2005-034248

（提出日：平成 17 年 2 月 10 日）

発明の名称「アルツハイマー病の治療薬または  
予防薬のスクリーニング方法、およびアルツ  
ハイマー病を診断する方法、アルツハイマー  
病発症の危険度を予測する方法」

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

がんのバイオバンク構築とゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析

分担研究者 山田哲司 国立がんセンター研究所化学療法部部長

研究要旨：がん患者における放射線化学療法の応答関連分子経路解明を解明し、治療効果を予測できる診断方法を確立することを目的とする。術前放射線化学療法を実施した進行食道がん42例の治療前の血清をもちいたプロテオーム解析と機械学習を行うことで、化学放射線療法の奏効性を判別することが可能であるか検討した。

#### A. 研究の目的

進行食道癌に対しては手術療法だけでは限界があり、術前化学放射線療法が新たな治療戦略として近年脚光をあびている。しかし実際の治療成績の向上がみられたのは治療効果が有効の症例に限られ、残りの症例には術前化学放射線療法による予後改善の効果はなく、そればかりか嘔気、口内炎、白血球低下など様々な副作用を引き起こし、さらには手術の時機を逃す可能性などの不利益しかもたらさない。このため放射線化学療法を行う症例を治療前に選別することが必要である。本研究はがん患者における放射線化学療法の応答関連分子経路解明を解明し、効果を予測できる診断方法を確立することを目的として研究を行った。

#### B. 研究方法

術前放射線化学療法を実施した病期ⅡないしⅣの進行食道がん42例（有効例25例と無効例17例）の治療前の血清をもちいて、SELDI-MS (Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry)法に精密質量分析機を用いた独自のプロテオーム解析を行うことで、術前治療の奏効性が血清で予測できるかを検討した。27例を学習セットとして機械学習を行い有効例と無効例を識別できるタンパク質発現パターン同定

し、検証セット15例を判別した。

#### （倫理面への配慮）

本研究は倫理審査委員会で研究によって提供者の不利益が生じない事を確認し、医学上の貢献予測が審査され、承認された上で行われている。対象とする研究材料は担当医により説明を受け、同意のもとに採取され、連結可能匿名化の後、連番の番号などで管理され、氏名、患者ID番号など個人情報やそれが関連付けられるような情報が記載されていない容器に分注後、凍結保存されている血清を用いた本研究で用いる検体は血清のみであり、通常の临床上必要な採血に際し、10 mLの採血管を追加するのみで可能である。従って、身体的な危険や負担はほとんどないと考えられる。担当医師の判断で10 mLでも身体的な影響が予測される場合、当然本研究の対象としては除外する。本研究で解析するのは血中のペプチドとタンパク質のみであり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に定められている生殖細胞系のゲノム・遺伝子情報は含まれない。

#### C. 研究結果

SELDI-MS法に精密質量分析機を用い、非常に再現性の良いタンパク質発現解析を可能とした。さらに得られた質量と発現量を、独自に開発し

た解析ソフトウェアをもちいて support vector machine、neural network、fuzzy neural network などのアルゴリズムで統計解析するシステムを構築した。SELDI-MS 法に精密質量分析機を用いて、血清プロテオームを解析した。27例(有効例15例と無効例12例)を学習セットとして機械学習を行い同定した有効例と無効例を識別できるタンパク質発現パターンを用いて、検証セット15例を検討したところ、14例(判別率93.3%)で化学放射線療法の奏効性を判別することが可能であることが分かった。

#### D. 考察

治療奏効性の予測研究にマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析研究は国内外で行われているが、今までのプロテオーム解析技術では網羅性が低く、タンパク質の発現解析は殆ど行われていない。近年発展したプロテオーム解析技術の内、血清や血漿のような複雑度の高いサンプルのタンパク質発現パターンを解析する手段として SELDI-MS 法が注目されている。SELDI-MS 法を用いてがんの早期診断をめざした研究は国内外で行われているが、治療奏効性の予測が可能であるかについては知見がない。放射線化学療法の効果の期待できる症例を選別し、治療による副作用を未然に防ぐ医療のオーダーメイド化を実現することが期待される。これは食道がん術前治療に限らず、化学放射線療法を受けるすべてのがん患者にとって大きな恩恵となることが期待される。

#### E. 結論

治療前の血清のプロテオーム解析は放射線化学療法の奏効性予測に有用である可能性を見出した。今後症例数を増やし、検討を行う。

#### F. 健康危険情報

無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Yamada T, et al. Proteomic study of human hepatocellular carcinoma using two-dimensional difference gel electrophoresis with saturation cysteine dye. *Proteomics*, in press.

Naishiro Y, Yamada T, et al. Morphological and transcriptional responses of untransformed intestinal epithelial cells to an oncogenic beta-catenin protein. *Oncogene*, in press.

Hara T, Honda K, Ono M, Naito K, Hirohashi S, Yamada T. Identification of two serum biomarkers of renal cell carcinoma by surface-enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry. *J. Urology*, in press.

Idogawa M, Yamada T, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) is a component of the oncogenic T-cell factor-4 (TCF-4)/ $\beta$ -catenin complex. *Gastroenterology*, in press

Nitori N, Ino Y, Nakanishi Y, Yamada T, et al. Prognostic significance of Tissue Factor in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, in press.

Seike T, Kondo T, Fujii K, Okano T, Yamada T, et al. Proteomic signatures for histological types of lung cancer. *Proteomics*, in press

Honda K, Yamada T, et al. Actinin-4 increases cell motility and promotes lymph node metastasis of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2005 Jan;128(1):51-62.

Seike M, Kondo T, Fujii K, Yamada T, et al. Proteomic signature of human cancer cells. *Proteomics*, 2004 Sep;4(9):2776-88.

Yokoo H, Kondo T, Fujii K, Yamada T, et al. Proteomic signature corresponding to alpha fetoprotein expression in liver cancer cells. *Hepatology*, 2004 Sep;40(3):609-17.

Honda K, Yamada T, et al. Alternative splice variant of actinin-4 in small cell lung cancer. *Oncogene*, 2004 Jul 1;23(30):5257-62.

Liu QY, Lei JX, LeBlanc J, Sodja C, Ly D, Charlebois C, Walker PR, Yamada T, et al. Regulation of DNaseY activity by actinin-alpha4 during apoptosis. *Cell Death Differ*, 2004 Jun;11(6):645-54.

山田哲司. プロテオミクスの現状と将来. *Modern Media (モダンメディア)*、2004年10月 50巻10号、227-232頁

山田哲司、他. MDR1は $\beta$ -cateninとTCF4転写複合体の標的遺伝子である. *分子消化器病*、2004年12

本田一文、山田哲司. 難治がんの早期診断マーカーの探索. 検査と技術、2005年2月 33巻2号、172-174頁

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)  
無し。

## 2. 学会発表

The 95th annual meeting, American Association for Cancer Research. Proteomic analysis of the T-cell factor (TCF)-4/beta-catenin transcriptional complex. Idogawa M, Yamada T, et al.. March 2004, Orland, FL.

The 95th annual meeting, American Association for Cancer Research. Expression of actinin-4 enhances cell motility and mediates lymphatic spread of colorectal cancer. Honda K, Yamada T, et al. March 2004, Orland, FL.

The 24th International Symposium of the Sapporo Cancer Seminar Foundation. Pharmacogenomics in Cancer Chemotherapy: Recent Advances in ABC Transporters and Genome Analyses. Yamada T, et al. Suppression of Intestinal Polyposis in Mdr1-deficient ApcMin/+ Mice. June 22, 2004, Sapporo

AACR Special Conference in Cancer Research. Advances in Proteomics in Cancer Research. Idogawa M, Yamada T, et al. Proteomic Analysis of the molecular composition of the  $\beta$ -catenin and TCF-4 (T-cell factor-4) transcriptional complex. October 6, 2004, Sonesta Beach Resort Key Biscayne, Key Biscayne, Florida, USA

HUPO 3<sup>rd</sup> Annual World Congress. October 25-27, 2004, Beijing International Convention Center (BICC). Kondo T, Fujii K, Yokoo H, Yamada T, et al. Proteomics of lymphoid neoplasms proteome-mining for 2D gel. Mol. Cell. Proteomics Vol. 3, No.10. Oct. S33, 2004

HUPO 3<sup>rd</sup> Annual World Congress. October 25-27, 2004, Beijing International Convention Center (BICC). Yokoo H, Kondo T, Okano T, Yamada T, et al. Proteomic Signature Corresponding to Early Intrahepatic Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. Mol. Cell. Proteomics Vol. 3, No.10. Oct. S119, 2004

HUPO 3<sup>rd</sup> Annual World Congress. October 25-27, 2004, Beijing International Convention Center (BICC). T. Yamada, et al. Cancer Proteomics Project of National Cancer Center in Japan. Mol. Cell. Proteomics Vol. 3, No.10. Oct. S170, 2004

HUPO 3<sup>rd</sup> Annual World Congress. October 25-27, 2004, Beijing International Convention Center (BICC). Okano T, Kondo T, Kakisaka T, Yamada T, et al. Serum proteomics of lung cancer by multi-dimensional liquid chromatography and gel electrophoresis. Mol.

糖尿病関連疾患のバイオバンク構築とゲノム解析

分担研究者 安田 和基 国立国際医療センター研究所 代謝疾患研究部長

研究要旨：糖尿病の「病因」及び「病期」の研究に必要なパネル、具体的にはゲノム、プロテオーム、臨床情報（生活習慣含む）をそろえたパネルを作成した。52の候補遺伝子で700SNPを同定した。また日本人特有と思われる疾患感受性座位を染色体11番短腕に同定した。

A. 研究目的

当センターでは分担している糖尿病は、その「成因」に遺伝的側面、環境因子の双方が強く関与し、かつ同一個人でも「病期」により全くことなる臨床像、治療反応性を示す。しかも生活習慣の西洋化に伴い急増しており、「予備軍」を含めると1,500万人以上と推定されているが、現時点では良好な血糖コントロールを得るには専門医でも試行錯誤を必要とする。また不十分なコントロールでは、さまざまな合併症を生じ、生命予後やQOLに大きく影響するだけでなく、医療経済上も大きな問題となっている。

そこで、これまで進められてきた、ミレニアムプロジェクト、メディカルフロンティアやプロテオームファクトリーなどの研究の成果や方法論を基盤として、これらを統合して疾患全体を解析し、画期的な診断／治療法の確立に役立てる。特に、多因子疾患解析のモデルケースとなるように、臨床試料や臨床情報の収集に普遍性をもたせ、近縁疾患や他の生活習慣病解析に応用可能なバイオリソースバンクを構築する。

B. 研究方法

糖尿病については、「病因」の研究に必要な情報（ゲノム、家族歴、発症年齢、合併疾患、生活習慣）と「病期」の定義に必要な情報（血清、尿、硝子体液などの試料、臨床データ）とを、一定の

フォーマットで収集する。特に過去の情報は、本人記入でなく専門知識を有するCRC又はドクターによる「聞き取り」により収集する。

収集するパネルとしては、

(1) 患者／対照集団

(2) 同一患者の入院前後

(3) 合併症患者（腎症マーカーのための尿、動脈硬化性マーカーのための血清、白内障、網膜症に対する房水、硝子体液）の3つである。

これらに対し（ア）既にミレニアムプロジェクトで得られた遺伝因子をタイピング、（イ）ミレニアムプロジェクトで解析しきれなかった候補遺伝子や他民族で報告された遺伝因子のタイピングとその意義の研究、このうち（ウ）プロテオーム解析による新たな診断・治療・病態マーカーの同定（プロテインチップシステム及び2-DE、同定はLC-MS/MSなど）、（エ）これらの情報と臨床情報とを合わせた多因子解析を行う。

（ウ）については、一部試料をプロテオームファクトリーにも送付するので、そのデータも活用する。

また以上の臨床試薬を用いた実験を補うために、適宜培養細胞株を用いた機能実験（プロモータ解析を含む）を行う。

（倫理面への配慮）

本研究では、臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従う。平

成 16 年 6 月に国立国際医療センターにおける倫理審査委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

(1) ミレニアムプロジェクト及びプロテオームファクトリー用として別々に検体を収集されていたが、そのインフラ（臨床情報収集フォーマットや院内の採血、検体処理システム）を活用して、検体収集を行うこととした。既取得試料も含め、ゲノム/血清を得ている糖尿病患者約 800 名、対照約 350 名、同一患者の教育入院前後の血清ペア 25 名、網膜症患者の硝子体液 15 例、などを収集しており、いずれも糖尿病の解析に必要な背景情報や臨床データを収集している。不死化細胞については、糖尿病 25 名、対照 20 名ほどを樹立した。

(2) これらを活用して糖尿病候補遺伝子の SNP 解析を行った。52 の候補遺伝子（表 1）について合計 700 の SNP（挿入・欠失を含む）を同定した。

(3) 新たな候補分子を得る目的で、糖尿病罹患同胞対 102 組を用いた全ゲノム連鎖解析を行った（文献 1）。大変興味深いことに分担研究者（安田）が以前中心的に関与した連鎖解析の既報

（Mori Y et al Diabetes 2002）とほぼ同一の部位（11p13 付近）に連鎖が再現した。この領域は他民族で報告がなく日本人独自の糖尿病遺伝子が存在する可能性がある。この領域では PAX6 のほか、機能的に糖尿病に関与しうる分子もいくつか存在し、今後解析が期待される。

(4) 入院患者血清及び網膜症患者の硝子体液について、プロテインチップを用いた予備的条件検討を行った。

### D. 考察

これまで疾患関連の大型プロジェクトとして、ミレニアムプロジェクト（平成 12 年度～16 年度）、メディカルフロンティア（平成 13 年度～16 年度）、プロテオームファクトリー（平成 15 年度～19 年度）が進められており、糖尿病については、それぞれ遺伝因子解析、環境因子や病態の分子メカニ

ズムの解析、病期や合併症に対応する蛋白質マーカーの解析、が行われている。しかしこれらを統合した病態の解析は行われていないのが現状である。

これに対して、海外ではゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどの解析は盛んであり、それぞれ地域ベースや家系ベースで大規模なパネルで研究されていること、詳細な臨床情報、特にインスリン分泌や抵抗性など、一部侵襲的検査も含めて一般検査で行わないデータも集めているなどの特徴があるが、やはりこれらを統合した解析はされていない。科学としては、さまざまな「オーム」を統合して表現型を理解する「フェノーム」という概念が提唱されているが、今回構築しつつあるパネル及び解析情報は、こうした多元的な解析を疾患研究の場で実現するために貴重なものと考えられる。

### E. 結論

ゲノム、プロテオーム、臨床情報を完備したパネルを収集した。糖尿病の成因及び病期について、これまで個別で研究されてきた、基礎的な分子の性質、疾患関連遺伝因子や生活習慣との関係、及び時間軸との関係が、総合的にとらえるために非常に有用と思われる。

### F. 健康危険情報

無し。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Nawata H, Shirasawa S, Nakashima N et al ; Genome-wide linkage analysis of type 2 diabetes mellitus reconfirms the susceptibility locus on 11p13-p12 in Japanese. J Hum genet 49:629-634,2004.

#### 2. 学会発表

特に無し。

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

無し。

高血圧関連疾患のバイオバンク構築とゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析

分担研究者 友池 仁暢 国立循環器病センター病院長

研究要旨：新たに 2500 検体の収集を行った。高血圧関連の特殊生理・内分泌検査や生活習慣調査を行い、高血圧関連疾患研究に特化した基盤的データベースとしての。候補遺伝子 8 種類に関し、シーケンス、変異の収集を行い、遺伝型と表現型の対比を行った。IL6 遺伝型と血圧の関連、アディポネクチン遺伝子と血清アディポネクチンに相関がありインスリン抵抗性に関与すること、SLC12A3 の機能喪失によるジテルマン症候群の頻度が高く、低血圧の重要な原因であることなどを明らかにした。

A. 研究目的

高血圧の素因遺伝子を同定すること。ひとつの素因遺伝子の関与は小さく、たとえ数千人を対象として得られた結果であっても統計的検定力には欠ける。後のメタ解析のために整ったデータベースを作成する。

B. 研究方法

高血圧候補遺伝子を選択し、96人以上を用いてシーケンスを行い日本人に存在する主な遺伝的変異の収集を行う。次に、機能的な意味のある変異、頻度の高い変異に関して、吹田サンプル約2から4千検体を用いて遺伝型を決定する。次いで表現型と遺伝型の対比を行い、データベース化する。これとは別に、吹田サンプルを用いた健診において生活習慣の調査、特殊検査（ホルモンなど）を充実させる。

C. 研究結果

平成16年度中に新たに2500検体の収集を行った。特殊検査として、頸部エコー検査、生活習慣調査を行い、血清サンプルを用いて、レニン活性・アルドステロン濃度など特殊なホルモン測定を行った。候補遺伝子8種類に関し、シーケンス、変異の収集を行い、遺伝型と表現型の対比を行っ

た。IL6 遺伝型と血圧の関連、アディポネクチン遺伝子と血清アディポネクチンに相関がありインスリン抵抗性に関与すること、SLC12A3 の機能喪失によるジテルマン症候群の頻度が高く、低血圧の重要な原因であることなどを明らかにした。得られた遺伝型と表現型を対比したデータベースの作成を進めている。

D. 考察

高血圧糖尿病といったありふれた疾患の場合、ひとつの素因遺伝子の関与の程度は小さく、ひとつの集団での結果だけでは統計的検定力に欠ける。複数の集団での確認が必要であるが、現実問題として一度に行うことは不可能である。複数の研究者が独立して行った解析結果を総合してメタ解析を行うのがひとつの方法であるが、そのためには今回得られた結果をデータベース化し、公開する必要がある。また、そういった意義も大きいと判断される。

E. 結論

いくつかの遺伝型と表現型の間に相関関係が観察されたが、真実か否かの判断は、別の集団で確認されるかによる。その意味からも、ネガティブも含めたデータベース構築の意義は大きい。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ono K et al. J. Hypertens. 2004; 22:103-109.

Shioji et al. J. Hum. Genet. 2004; 49: 109-114.

Takiuchi et al. Atherosclerosis. 2004; 173: 301-307.

Ono K et al. Atherosclerosis. 2004; 173: 315-319.

Shioji et al. J. Hum. Genet. 2004; 49: 141-147.

Shioji et al. Hypertens. Res. 2004; 27: 31-37

Tago N et al. Hypertens. Res. 2004; 27: 327-331.

Iwai N et al. J. Hypertens. 2004; 22: 1119-1126.

Iwai N et al. Kidney. Int. 2004; 66: 935-944.

Kokubo Y et al. Circ J 2005; 69:138-142.

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

喘息等免疫異常関連疾患のバイオバンク構築とゲノムトランスクリプトーム・プロテオーム解析

分担研究者 斎藤 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：アレルギー疾患患者由来炎症組織にて著しく上昇した 73 個の遺伝子のうち、約半数以上の遺伝子は炎症細胞に特異的であることを見いだした。そして、炎症組織固有に発現する遺伝子約 200 種類を同定した。

#### A. 研究目的

喘息等アレルギー疾患は臓器の炎症が主体の疾患であり、炎症組織を調べることのみにより得られる情報は少ない。しかし、炎症組織では著しい炎症細胞の浸潤が認められる。したがって、組織全体のトランスクリプトームやプロテオームを解析した場合、解析結果において発現増加した遺伝子が実際に炎症組織固有の遺伝子発現の増加によるものなのか、炎症細胞数の増加による見かけ上の増加であるのか判断が困難である。本研究では、Hierarchical Clustering 解析などの手法をもちいアレルギー炎症組織固有の創薬標的遺伝子を同定することにある。

#### B. 研究方法

われわれは炎症の各種炎症細胞、免疫細胞、組織固有細胞を培養し、それぞれの細胞固有のトランスクリプトームを Affymetrix 社の GeneChip をもちいて解析した。また、アレルギー性鼻炎を合併した鼻ポリープ、および正常対照者由来の鼻粘膜組織より組織を採取し、同様に GeneChip をもちいてトランスクリプトームを解析した。

（倫理面への配慮）

全ての試料は採取施設において連結可能匿名化を行ったため、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一切存在しなかった。

#### C. 研究結果

Hierarchical Clustering 解析によりアレルギー疾患患者由来炎症組織にて著しく上昇した 773 個の遺伝子のうち、約半数以上の遺伝子は炎症細胞に特異的であることを見いだした。そして、炎症組織固有に発現する遺伝子約 200 種類を同定した。また、抗アレルギー体質効果のあることが知られている LPS 刺激により誘導される遺伝子群に関与するシグナル伝達系を明らかにする事を目的として解析したところ、MAPK 阻害剤及び NF-kappa B 阻害剤により特異的に抑制を受ける遺伝子群及び共通に抑制を受ける遺伝子群が見いだされた。またステロイドにより抑制を受ける遺伝子群も同定された。

#### E. 結論

今後、これらのアレルギー疾患炎症組織固有の遺伝子についてさらに詳細に機能解析を行い、創薬標的となりうる遺伝子を同定する予定である。LPS シグナルにおいて、発見された MAPK 阻害剤及び NF-kappa B 阻害剤特異的に抑制される遺伝子群は今後の創薬開発の指標として有用であると思われた。

#### F. 健康危険情報

無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kato A, Ogasawara T, Homma T, Saito H, Matsumoto K: lipopolysaccharide-binding protein critically regulates lipopolysaccharide-induced IFN-alpha/beta signaling pathway in human monocytes. *J Immunol.* 2004 ;172(10):6185-6194.

Homma T, Kato A, Hashimoto N, Batchelor J, Yoshikawa M, Imai S, Wakiguchi H, Saito H, Matsumoto K. Corticosteroid and cytokines synerg-istically enhance functional TLR2 expression in human respiratory epithelial cells. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2004;31(9):463-469.

### 2. 学会発表

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

無し。

### 2. 実用新案登録

無し。

### 3. その他

今後、創薬関連分子の発見が期待される。

メディカルバイオリソースバンクにおける薬物応答情報の取り扱いと解析

分担研究者 澤田純一 国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長

研究要旨：薬物応答・副作用発現を規定する各種薬物動態関連分子のうち、これまでに蓄積した4種の遺伝子の多型解析データを用いた連鎖不平衡解析及びハプロタイプ解析を行い、データベース入力のためのモデルとなるハプロタイプ情報を取得した。

A. 研究目的

本研究は痴呆、がん、糖尿病、高血圧、喘息等の高齢者主要疾患の革新的な診療・予防法確立に貢献することを目標とし、そのために必要な研究基盤として的高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリソースバンク及び疾患・薬物応答関連分子経路探索用疾患データベースをモデル構築することを目的とする。当分担研究では薬物応答関連情報及び薬物応答に関与する遺伝子の情報解析方法及び加工方法の検討を担当している。これらをメディカル・バイオリソースバンク及びデータベースに取り込むことを通じて、上記高齢者主要疾患に対する画期的薬物治療法開発への基盤情報を提供することを目的とする。

B. 研究方法

連鎖不平衡解析はソフトウェア SNPalyze (Dynacom, Yokohama, Japan) により行い、 $r^2$  値で連鎖の強さを評価した。解析の結果を視覚的に表示するため、 $r^2$  値の大きさ( $0 \leq r^2 \leq 1$ )を10段階の青色の濃さで表すマクロをMS Excelを用いて開発し使用した。さらにハプロタイプ解析をソフトウェア LDSUPPORT(Kitamura Y. et al., Ann. Hum. Genet. 66: 183-193 (2002))により行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノムDNAを解析した遺伝子多型データを取り扱うものであり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研

究倫理審査委員会の承認のもとに行った。

C. 研究結果

今年度は薬物代謝酵素 CYP1A2, UGT2B4, UGT2B7, CYP3A4 (及び CYP3A5) につき、蓄積していた遺伝子多型情報を基に連鎖不平衡解析を行い、さらにハプロタイプ解析を行った。

1. CYP1A2

本チトクロム P450 分子種は、気管支拡張薬テオフィリンや抗不整脈薬メキシレチン等の多くの薬物の代謝に関与することが報告されている。連鎖不平衡解析の結果、本遺伝子は本遺伝子は1ブロックでハプロタイプを解析することが妥当と考えられた。検出した33種の多型を用いてハプロタイプ解析をした結果、31種のハプロタイプが推定された。このうち頻度0.01以上のものは8種であり、全てアミノ酸置換を伴わない\*1の亜型であった。Network解析の結果、比較的頻度の低いハプロタイプは、頻度の高い\*1A, \*1M, \*1Nハプロタイプから派生していることが示唆され、ハプロタイプのグループ化が可能と考えられた。

2. UGT2B4 及び UGT2B7

UGT2B4はグルクロン酸抱合酵素の一種であり、鎮咳薬コデインや $\alpha$ -遮断薬カルベジロールを代謝することが報告されている。連鎖不平衡解析の結果、本遺伝子は1ブロックでハプロタイプを解

析することが妥当と考えられた。検出した16種の多型を用いてハプロタイプ解析をした結果、20種のハプロタイプが推定された。このうち頻度0.01以上のものは10種であり、全てアミノ酸置換を伴わない\*1の亜型であった。

UGT2B7もグルクロン酸抱合酵素の一種であり、鎮痛薬モルヒネや $\alpha$ -遮断薬カルベジロールを代謝することが報告されている。連鎖不平衡解析の結果、本遺伝子は1ブロックでハプロタイプを解析することが妥当と考えられた。検出した21種の多型を用いてハプロタイプ解析をした結果、13種のハプロタイプが推定された。このうち頻度0.01以上のものは7種であり、このうちアミノ酸置換を含むものは3種であった。

UGT2B4遺伝子とUGT2B7遺伝子は比較的近位に(約360 kb離れて)存在しているが、2種の遺伝子の多型間に連鎖は見られず、それぞれ別のハプロタイプブロックであることが示唆された。

### 3. CYP3A4 (及びCYP3A5)

CYP3A4は、現在処方されている薬物の約半数の代謝に関与する最も重要なチトクロムP450分子種である。ハプロタイプ解析の結果、28種のハプロタイプが推定され、このうち頻度0.01以上のものは4種であった。最も頻度の高い多型IVS10+12G>Aを含むハプロタイプ群(\*1G, \*18B, \*16B等)は約80 kb離れたCYP3A5の野生型ハプロタイプ群(\*1E等、既報)と強い連鎖が認められた。また、両遺伝子の間に位置するCYP3A7の遺伝子多型(-425G>C)とCYP3A5\*1fハプロタイプとも強い連鎖が認められたことから、これら3遺伝子は1つのハプロタイプブロック内にあると考えられた。

### D. 考察

疾患や薬物応答性との相関解析をする場合、個々の遺伝子多型を用いて解析するよりも、多型同士の連鎖に基づいたハプロタイプの方がより強い相関を得られるという報告が近年多く存在

する。将来、ハプロタイプに基づいた遺伝子多型情報がデータベースに公開されれば、薬物応答性との相関解析に有用な基盤的情報を与えるものと考えられる。

特にCYP3A4, CYP3A5, CYP3A7が同じハプロタイプブロック内に存在することが示唆されたが、これら3遺伝子産物の基質特異性は類似していることが報告されている。従ってこれら3遺伝子の多型を1つのブロック内のハプロタイプとして分類し、これと酵素活性との関係を示すことができれば、大変有用な情報になると考えられた。

来年度以降は遺伝子内でブロック分けが必要なものにつきハプロタイプ解析を行い、モデル情報を取得すると共に、これらハプロタイプ情報をデータベースに取り込むための方法の検討を開始する予定である。

### E. 結論

情報解析及び加工のモデルとなるハプロタイプ情報を取得するため、薬物代謝酵素CYP1A2, UGT2B4, UGT2B7, CYP3A4 (及びCYP3A5)につき、蓄積していた遺伝子多型情報を基に連鎖不平衡解析を行い、さらにハプロタイプ解析を行って、1遺伝子-1ブロックの基本的なハプロタイプ情報、及び複数遺伝子にまたがるブロックハプロタイプ情報を得た。

### F. 健康危険情報

無し。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

A. Soyama, Y. Saito, N. Hanioka, K. Maekawa, K. Komamura, S. Kamakura, M. Kitakaze, H. Tomoike, K. Ueno, Y. Goto, H. Kimura, M. Katoh, K. Sugai, O. Saitoh, M. Kawai, T. Ohnuma, T. Ohtsuki, C. Suzuki, N. Minami, N. Kamatani, S. Ozawa and J. Sawada: Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 20, 24-33 (2005).

M. Saeki, Y. Saito, H. Jinno, T. Tanaka-Kagawa, A.