

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

老化及び老年病関連遺伝子同定を目指した  
遺伝疫学研究  
(H15-長寿-005)

平成15年度～16年度 総合研究報告書  
平成17 (2005) 年3月

主任研究者

三木哲郎 (愛媛大学医学部老年医学講座)

分担研究者

近藤郁子 (愛媛大学医学部環境遺伝学講座)

## 目 次

I. 総合研究報告

老化及び老年病関連遺伝子同定を目指した遺伝疫学研究

愛媛大学医学部老年医学講座・教授 三木哲郎

-----3

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----19

III. 研究成果の刊行物・別刷

-----21

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）  
総合研究報告書

## 老化及び老年病関連遺伝子同定を目指した遺伝疫学研究

主任研究者 三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座教授

### 研究要旨

本研究では、老化及び老年病関連遺伝子の同定を目的とした遺伝疫学研究を行った。その結果、GNAS1 遺伝子 rs7172 多型および ALDH 遺伝子 rs671 多型が、飲酒量、あるいはそのマーカーである GGT (gamma-glutamyl transpeptidase) との交互作用をもって血圧上昇/高血圧発症と相関していることが再現性をもって確認された。また、晩発性アルツハイマー病の発症については POU2F1 遺伝子および FGF1 遺伝子が有意なリスクファクターとなることが示された。これらの成績は、テーラーメイド医療/予防の実現を通じ健康長寿の実現に大きく貢献するものと期待される。

三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座・教授  
近藤郁子 愛媛大学医学部衛生学講座・教授

### A. 研究目的

本研究では、生活習慣病および老年病に係る遺伝要因を探索し、ひいては老化の予防・遅延を達成することで、長寿科学の発展と健康余命の確保に貢献することを目的とする。

生活習慣病の発症には、複数の遺伝因子と環境因子とが交絡して関与している。このうちライフスタイルなどの環境因子と生活習慣病、あるいは脳卒中や心疾患などとの関連については多くのエビデンスが蓄積されてきた。しかし、その反面で遺伝因子との関連については、未だ多く検討の余地が残されている。今後、遺伝因子に関する多くの知見が集約され、環境因子との交絡を踏まえて疾患発症との関連を明確化することが、健康余命を確保する上で重要であろう。

その一方で、ADL や QOL を低下させ、ひいては要介護状態を招く晩発性アルツハイマー病 (LOAD; Late Onset Alzheimer's Disease) も、高齢者の健康余命を確保する上で克服すべき疾患である。LOAD の遺伝的リスクファクターとしては、アポリポタンパク質 E の多型が知られている。しかし、LOAD も多因子疾患であることから、さらなる遺伝/環境因子の解明と、それに続く予防医学の実現、治療方法の確立が期待されている。

そこで本研究では、生活習慣病のうち最も有病

率の高い高血圧と、LOAD とに着目し、感受性遺伝子解析を行った。

このような疾患感受性遺伝子解析は、欧米を中心として展開されてきた。しかし、疾患の原因遺伝子やある遺伝子の対立遺伝子頻度が、人種間で異なることはしばしば観察されており、この点から、日本人独自のデータの蓄積は必須である。

世界的観点からみた本研究の特徴・意義を示す。

- 1) 老年病・生活習慣病の解析のため、アイスランドでは約 28 万人、英国では約 50 万人の遺伝子バンク計画が進行しているが、日本人を対象とした研究は皆無である。ある疾患の原因遺伝子やある遺伝子の対立遺伝子頻度が、白人と比べて全く異なることはしばしば観察されており、この点から、日本人独自のデータの蓄積は必須である。本研究は日本人を対象とした、大規模な遺伝疫学研究の最先端である。
- 2) ヒトゲノム解析は急速に進行しつつあり、今年度中にも全塩基配列が決定されると予想される。今後は、この成果を基盤としたポストゲノム解析を展開し、可及的速やかに生活習慣病と老年病の責任遺伝子を同定していく必要がある。そのためには、まず解析対象者を確保し、その医療情報をデータベース化しておくことが必要である。また、高速かつ安価に遺伝子を解析するシステムや、得られた遺伝子情報の解析技術も必要とされる。本研究は、優れたデータベースと、解析技術における秀でた能力を有する点で、世界的に見ても第一級である。

## B. 研究方法

高血圧感受性遺伝子の探索では、疾患の発症に複数の遺伝因子と複数の環境因子とが相互に関与することを考慮し、一般地域集団および人間ドック受診者を対象とした長期縦断遺伝疫学研究を進める。一方、高次脳機能障害に関する検討では、剖検脳組織を用いた遺伝子発現解析と、晩発性アルツハイマー病と診断された380例、および同数の健常高齢者とからなるケース/コントロール研究とを中心に展開する。具体的な方法等は以下の通りである。

### 【一般地域集団サンプル】

対象となるコホートは、愛媛県下に設定済みである。具体的には、高齢化率が50%を越えている瀬戸内海の島嶼部A村と、人口移動の少ない山間部のB町（高齢化率32%）とした。いずれも、遺伝的に隔離された集団が多く、それぞれの由来が異なることは既知である。これらコホートから、疫学研究と遺伝子解析研究の同意が得られたA村住民370人、B村住民3160人、計3530人が調査研究対象である。

本集団において、収集したデータは以下の通りである。対象者個人について、一般住民健診のデータは、10年前より毎年度収集している。加えて、ベースライン調査の時点では、既往歴や生活習慣などについて、より詳細に把握した。それぞれの具体的な項目を以下に示す。

#### 1) 一般住民健診項目

身体組成	身長・体重
血圧	安静時血圧
血液生化学検査	赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・中性脂肪・総コレステロール・HDLコレステロール・血糖・糖化ヘモグロビン・GOT・GPT・ $\gamma$ -GTP・クレアチニン・尿酸・総タンパク質・乳酸脱水素酵素・アルカリフォスファターゼ
心電図	
生活習慣	喫煙・飲酒

#### 2) ベースライン調査項目

現病・既往歴	高血圧・糖尿病・高脂血症・心筋梗塞・狭心症・脳卒中・骨粗鬆症・痛風
家族歴	高血圧・糖尿病

加えて、循環器疾患の中間形質として動脈壁硬化に着目し、頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT; Intima-media thickness）や脈波伝搬速度（PWV;

Pulse Wave Velocity）、Augmentation Index の測定を行った。

上記とは別に、兵庫県下の一般病院において、人間ドック受診者を対象にサンプル収集を行った。本研究の趣旨に同意の得られた821例を調査対象とした。血圧、アルコール摂取量、および血液生化学検査値等の臨床情報は、人間ドック受信時のものを利用した。

### 【LOAD サンプル】

晩発性アルツハイマー病の検体は、大阪大学・福祉村病院・愛媛大学とが収集した380例とした。健常対照群（380例）は、吹田市高齢クラブ連合会から協力を得た。

### 【DNA の調整】

対象者の高分子量DNAは末梢血由来白血球より抽出済みである。全てのDNAは、その一部をDOP-PCR法で200倍に増幅済みであり、当面の多型解析には十分供与しうる量を確保した。

### 【遺伝子解析システムの整備】

遺伝子多型の解析においては、既に高速かつ安価にタイピング可能なシステムを構築済みである。本システムは、TaqManプローブ法によるもので、通常の作業では、1日あたり12,000タイピングが可能である。1タイピングに必要なDNA量は約1ng、単価は約40円と、現在の技術レベルを鑑みると、極めて高い水準にあるといえる。なお、本システムに用いた機器は以下の通りである。

#### ● 試料ハンドリング

ベックマン・コールター社製  
Biomeck FX (96連チップ) × 1台  
Biomeck 2000 (8連チップ) × 1台

#### ● PCR

アプライド・バイオシステムズ社製  
GeneAmp9700 (384well 2枚) × 10台  
GeneAmp9700 (96well 1枚) × 6台

#### ● 検出

アプライド・バイオシステムズ社製  
ABI Prism 7900HT × 1台

### 【高血圧感受性遺伝子解析】

アルデヒド脱水素酵素遺伝子（ALDH2; 12q24.2）、およびGタンパク質 $\alpha$ サブユニット遺伝子（GNAS1; 20q13.2-q13.3）をターゲットとした。

アルデヒド脱水素酵素遺伝子多型（ALDH2; rs671）の失活型（2型）はアルコール不耐性の原因遺伝子であり、日本人の約半数は2型キャリアである。また、過度の飲酒が高血圧のリスクと

なることが知られている。これより、日本人では ALDH2 遺伝子多型がアルコール摂取と関連して高血圧の発症に関与していると考えられた。

G タンパク質  $\alpha$  サブユニット遺伝子 (GNAS1; rs7172) は、 $\beta$  アドレナリン受容体からの刺激を細胞内に伝える上で重要な Gs タンパク質をコードしている。近年、T393C 多型と高血圧との関連が報告されており、我々も起立性低血圧との相関を報告した。飲酒は、そのメカニズムの一部として、 $\beta$  アドレナリン受容体-Gs タンパク質系を介して血圧上昇を来していると考えられており、T393C 多型と高血圧発症との関連が期待される。

遺伝子多型は、末梢血より抽出した DNA を鋳型とした TaqMan プローブ法で解析した。用いたプライマー/プローブの塩基配列を以下に示す。

#### ALDH2; rs671

Probe1 FAM- AGGCATACACTAAAAGTG -MGB  
 Probe2 VIC- TACTACTGAAGTGAAAAC -MGB  
 Primer1 GGAGTGGCCGGGAGTTG  
 Primer2 CAGCAGGTCCACACTCACA

#### GNAS1; rs7172

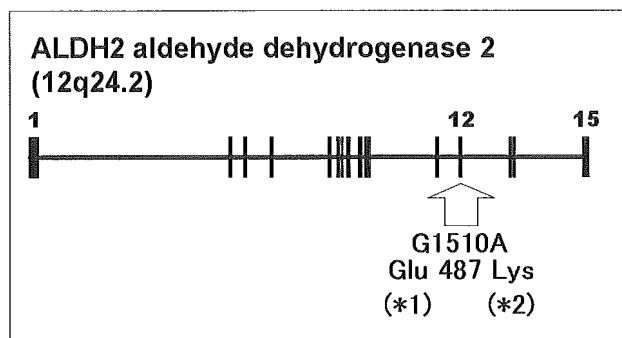
Probe1 FAM- CACTCAGGATGTAGT -MGB  
 Probe2 VIC- CACTCAGAATGTAGT -MGB  
 Primer1 CCTGACCGCTTTGCTAAATCA  
 Primer2 AAGTCAAAGTCAGGCACGTTCA

GNAS1 T393C 多型の解析では、PCR-RFLP 法も併用した。用いたプライマー/プローブの塩基配列を以下に示す。PCR で増幅される産物は 345 bp であり、制限酵素 FokI により C アレルなら 263 bp と 82 bp に切断される。切断片長は、5 % のアガロースゲルを用いた電気泳動法により分析した。

#### GNAS1; rs7172

5'-CTC CTA ACT GAC ATG GTG CAA-3'  
 5'-TAA GGC CAC ACA AGT CGG GGT-3'

なお、ALDH2 多型では、既報に従い 1510 番目の塩基が G (Glu) の場合を 1 型 (\*1)、A (Lys) の場合を 2 型 (\*2) とした。



#### 【LOAD 感受性遺伝子解析】

LOAD 感受性遺伝子解析では、候補遺伝子アプローチを行うとともに、剖検脳組織を用いた発現解析も行った。

候補遺伝子アプローチで解析した遺伝子を表 1 に示した。JSNP データベースから、ゲノム・ワイドに疾患感受性が想定される 200 遺伝子を選択した。各遺伝子について、マイナーアレル頻度が最も高い、あるいは機能的関与が示唆される一塩基対多型 (SNP) を 1 つ選択した。このうち TaqMan プローブ法で解析が可能であった 97 SNP を解析対象とした。遺伝子多型の解析は TaqMan プローブ法で行った。

上記とは別に、近年、老人斑周囲の活性型アストロサイトで発現が亢進していることから LOAD との関連が注目されている繊維芽細胞成長因子 (Fibroblast Growth Factor : FGF1) 遺伝子多型について、別に収集した LOAD 100 例と健常対照群 106 例のゲノム DNA を用いて解析した。解析は、プロモーター領域にある-1385A/G 多型について、PCR-RFLP 法により行った (図 1)。同時に APOE 遺伝子多型も解析した。

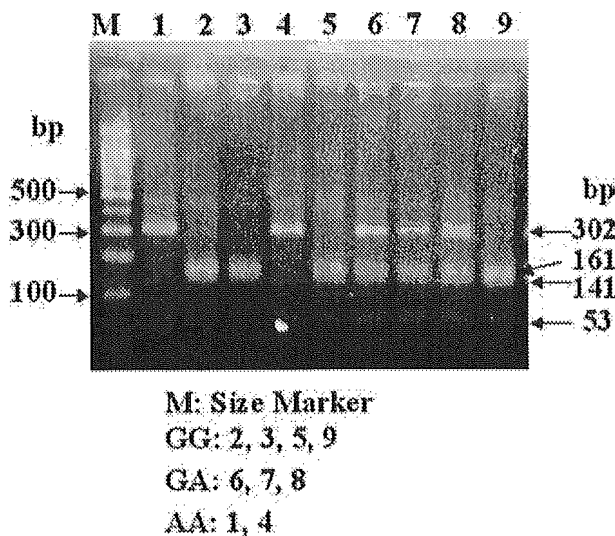


図 1 FGF1 遺伝子-1385A/G 多型の解析結果

遺伝子発現解析は、LOAD 初期 (Braak stage III) と病理診断された剖検脳の海馬及び頭頂皮質組織より RNA を抽出し、マイクロアレイを用いて行った。遺伝子多型の解析は TaqMan プローブ法で行い、LOAD 患者群 376 例と年齢を一致させた健常群 376 例を対象としたケース/コントロール間で頻度を比較した。

#### 【データベース】

調査対象者の臨床情報ならびに遺伝情報を格納するデータベースは既に構築済みである。情報は、データベースシステムが無作為かつランダムに発生した匿名化コードをキーに格納する。格納

したデータは、ローカルエリアネットワーク経由で、クライアント PC から参照・ダウンロード可能である。ユーザーインターフェースは html 形式としたため、クライアント PC からは、ブラウザ経由での操作が可能である。一般的な横断データの検索・抽出に加え、縦断データについても同様に操作可能であり、高い利便性が確保されている。

#### 【データ解析】

生活習慣病、あるいは老年病に関する遺伝疫学的解析には、遺伝-環境相互作用を十分に加味することが必要となる。この点を見据え、上記の通り、既に経年的かつ多岐にわたる環境因子データを収集済みである。遺伝因子については、高速な解析システムを用いることで、迅速かつ正確に把握することができる。加えて、両者の相互作用を

加味した解析については、世界的にみても有用な知見を多く集積済みである。

#### 【倫理面への配慮】

本研究計画は、愛媛大学医学部倫理審査委員会にて承認済みである（「長寿者となるための環境要因と遺伝要因の研究」「生活習慣病と動脈硬化性疾患の発症要因の探索」「老人性痴呆の発症要因の探索」 平成 14 年 9 月 12 日付）。

対象者（あるいはその親族）には、事前に十分な主旨説明の上、書面にて同意書を得た。個人情報、所定の手続きに則って匿名化し管理している。これらはヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守したものであり、本研究における倫理面への配慮は十分であると判断した。

表 1 解析した遺伝子多型

シンボル	遺伝子名	JSNP ID
ADPRT	ADP-ribosyltransferase	IMS-JST028055
AGTRL1	Angiotensin Receptor-like 1	IMS-JST031818
AKR1B10	aldo-keto reductase family 1, member B10	IMS-JST088884
AKR1C2	aldo-keto reductase family 1, member C2	IMS-JST072266
AKR1D1	aldo-keto reductase family 1, member D1	IMS-JST064573
AQP9	aquaporin 9	IMS-JST028289
ARHGEF10	Rho guanine nucleotide exchange factor 10	IMS-JST089795
ASIC4	putative acid-sensing ion channel	IMS-JST108107
ATP10C	ATPase, Class V, type 10C	IMS-JST080237
ATP1B2	ATPase, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, beta 2 polypeptide	IMS-JST003139
ATP2B2	ATPase, Ca <sup>++</sup> transporting, plasma membrane 2	IMS-JST002799
ATP2C1	ATPase, Ca <sup>++</sup> transporting, type 2C, member 1	IMS-JST030375
ATP5G2	ATP synthase, H <sup>+</sup> transporting, mitochondrial F0 complex	IMS-JST006999
ATP6VOA1	ATPase, H <sup>+</sup> transporting, lysosomal V0 subunit a isoform 1	IMS-JST057776
ATP6V1D	ATPase, H <sup>+</sup> transporting, lysosomal 34kD, V1 subunit D	IMS-JST113191
BAT2	HLA-B associated transcript 2	IMS-JST029160
BAT3	HLA-B associated transcript 3	IMS-JST047123
BCAR1	breast cancer anti-estrogen resistance 1	IMS-JST094882
CAPN11	calpain 11	IMS-JST110497
CAPON	C-terminal PDZ domain ligand of neuronal nitric oxide synthase	IMS-JST103318
CARPX	Carbonic anhydrase-related protein 10	IMS-JST003026
CASP8	8, apoptosis-related cysteine protease	IMS-JST124663
CASR	calcium-sensing receptor	IMS-JST163599
CAST	Cd3-epsilon-associated Protein; Antisense to ERCC-1	IMS-JST017227
CD244	natural killer cell receptor 2B4	IMS-JST106307
CDH17	cadherin 17, LI cadherin	IMS-JST063530
CDH3	cadherin 3, type 1, P-cadherin	IMS-JST050593
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	IMS-JST018388
CHGA	chromogranin A	IMS-JST113148
CLCA1	chloride channel, calcium activated, family member 1	IMS-JST046987
CLCA2	chloride channel, calcium activated, family member 2	IMS-JST120311
CLCA3	chloride channel, calcium activated, family member 3	IMS-JST045742
CLCN1	chloride channel 1, skeletal muscle	IMS-JST046472
CLDN16	claudin-16	IMS-JST129402

表1 解析した遺伝子多型 (続き)

シンボル	遺伝子名	JSNP ID
CLIC3	chloride intracellular channel 3	IMS-JST045741
CLIC6	chloride intracellular channel 6	IMS-JST005161
COL18A1	collagen, type XVIII, alpha 1	IMS-JST016806
COL4A1	collagen, type IV, alpha 1	IMS-JST062253
COL9A1	collagen, type IX, alpha 1	IMS-JST051278
CPT2	carnitine palmitoyltransferase II	IMS-JST071163
CPVL	carboxypeptidase, vitellogenic-like	IMS-JST001917
CSEN	calsenilin	IMS-JST108601
DRD2	dopamine receptor D2	IMS-JST003331
E2IG3	putative nucleotide binding protein, estradiol-induced	IMS-JST040761
EHF	ets homologous factor	IMS-JST190858
EPHX1	epoxide hydrolase 1, microsomal	IMS-JST106601
EPHX2	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	IMS-JST064974
ERCC1	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency	IMS-JST054062
ESR1	synaptic nuclei expressed gene 1b	IMS-JST006939
F5	coagulation factor V	IMS-JST104788
FGF2	fibroblast growth factor 2	IMS-JST099352
FRDA	Friedreich ataxia	IMS-JST070759
FREB	Fc receptor homolog expressed in B cells	IMS-JST071831
GHR	growth hormone receptor	IMS-JST079116
GP6	glycoprotein VI	IMS-JST061075
GPR37_1	G protein-coupled receptor 37	IMS-JST089141
GPR37_2	G protein-coupled receptor 37	IMS-JST010700
GRP3	guanine nucleotide exchange factor for Rap1	IMS-JST026463
HAPT_HP	haptoglobin	IMS-JST090094
HD_IT15	huntingtin	IMS-JST007212
HFE	hemochromatosis	IMS-JST035225
HLA-DMB	major histocompatibility complex, class II	IMS-JST007088
HNF4G	hepatocyte nuclear factor 4, gamma	IMS-JST067948
HPS_HPS1	Hermansky-Pudlak syndrome 1	IMS-JST050625
HSD17B3	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 3	IMS-JST178931
HSD17B7	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 7	IMS-JST123218
HTR5A	5-hydroxytryptamine receptor 5A	IMS-JST013852
IFNGR2	interferon gamma receptor 2	IMS-JST005184
IL12RB1	interleukin 12 receptor, beta 1	IMS-JST063134
IL15RA	interleukin 15 receptor, alpha	IMS-JST050218
IL1B	interleukin 1, beta	IMS-JST017197
IL1R1	interleukin 1 receptor, type I	IMS-JST037791
IL1RAP	interleukin 1 receptor accessory protein	IMS-JST129384
IL1RL1	interleukin 1 receptor-like 1	IMS-JST085631
KCNMB3L	potassium large conductance calcium-activated channel	IMS-JST017007
KCNMB4	potassium large conductance calcium-activated channel	IMS-JST138777
KCNN1	potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel	IMS-JST026510
KCNN3	potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel	IMS-JST065895
KIAA0792	KIAA0792 gene product	IMS-JST045360
KRTHA2	keratin, hair, acidic	IMS-JST007093
LASP1	LIM and SH3 protein 1	IMS-JST012740
LHX2	LIM homeobox protein 2	IMS-JST002426
LIPA_LAL	lipase A, lysosomal acid, cholesterol esterase	IMS-JST023631
MCLC	Mid-1-related chloride channel 1	IMS-JST065080
MLN64	steroidogenic acute regulatory protein related	IMS-JST118226
MPP2	membrane protein, palmitoylated 2	IMS-JST113850

表1 解析した遺伝子多型 (続き)

シンボル	遺伝子名	JSNP ID
MYBPC1	myosin binding protein C, slow type	IMS-JST013448
MYBPH	myosin binding protein H	IMS-JST023474
MYH13	myosin, heavy polypeptide 13, skeletal muscle	IMS-JST074649
MYO1D	NN	IMS-JST024934
NCOA6	nuclear receptor coactivator 6	IMS-JST144025
NCOR2	nuclear receptor co-repressor 2	IMS-JST074242
NDUFV2	NADH dehydrogenase flavoprotein 2	IMS-JST072515
NEDD4L	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4	IMS-JST040119
NF1	neurofibromin 1	IMS-JST036252
NOTCH3	Notch homolog 3	IMS-JST019567
NR2E3	subfamily 2, group E, member 3	IMS-JST140766

C. 研究結果

していることが示された。

【高血圧感受性遺伝子解析～ALDH2 多型】

ALDH2 遺伝子多型の分布は\*1/\*1; 1814 (66.9%), \*1/\*2; 786 (29.0), \*2/\*2; 110 (4.1%)であった。

ALDH2 遺伝子多型と血圧との関連は、男性においてのみ有意であり、1型の遺伝子対を持つ対象で有意に高い血圧値を示した。各群での高血圧者数も、同様に1型で高頻度であった。また、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、血糖、尿酸などの血液生化学マーカーも、男性でのみ1型で高値を示した(表2・3)。

ALDH2 遺伝子多型とアルコール摂取量(日本酒換算)とは、明らかな相関が認められ、(\*1/\*1; 1.16±1.0, \*1/\*2; 0.50±0.7, \*2/\*2; 0.02±0.1合/日, p<0.001)、従来の報告通り、本遺伝子多型が日本人におけるアルコール摂取量を規定

表2 ALDH2 遺伝子多型と対象者の背景 (男性)

	ALDH2 多型			p
	*1/*1 (671)	*1/*2 (326)	*2/*2 (49)	
年齢 (歳)	59±14	61±14	58±14	0.137
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24±3.0	23±3.0	24±3.3	0.142
SBP (mmHg)	140±20	136±21	136±24	0.031
DBP (mmHg)	84±12	82±12	82±11	0.010
総コレステロール (mg/dl)	189±35	193±33	200±37	0.015
HDL コレステロール (mg/dl)	59±15	56±16	50±11	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	136±120	116±70	126±70	0.016
GOT (mg/dl)	28±15	24±12	22±6.3	<0.001
GPT (mg/dl)	27±18	21±14	23±11	<0.001
$\gamma$ GTP (mg/dl)	75±78	42±50	31±18	<0.001
グルコース (mg/dl)	105±30	99±21	102±29	0.009
尿酸 (mg/dl)	6.1±1.5	5.8±1.3	5.3±1.1	<0.001
喫煙 (非喫煙/中止/現喫煙)	252/164/254	127/79/120	19/7/23	0.514
飲酒 (飲まない/ときどき/毎日)	27/149/495	72/131/124	40/9/0	<0.001
高血圧者の頻度 (%)	458 (58.4)	173 (46.6)	25 (42.9)	<0.001
降圧薬の服用 (%)	231 (25.6)	81 (20.2)	10 (18.4)	0.116

多項ロジスティック回帰分析の結果、年齢・BMI・喫煙・飲酒量とともに ALDH2 遺伝子多型は、男性でのみ高血圧に対する有意なリスクファクターであることが示された(表4)。いずれの解析においても ALDH2 遺伝子 rs671 多型とアルコール摂取量との相互作用は有意な説明変数とはな

らなかった。

以上の解析結果より、ALDH2 遺伝子 1 型多型は、男性においてのみ、アルコール摂取量と関連し、高血圧の有意なリスクファクターとなることが示唆された。



【高血圧感受性遺伝子解析～GNAS1 多型】

高血圧発症と GNAS1 多型の相関を表 5 に示した。その結果、高血圧と遺伝子多型とに有意な相関 (p=0.046) が認められ、T アレルがリスクであることが示された。

アルコール摂取量との交互作用を検討した成績では (表 6)、エタノール摂取量 25g/日未満の群において有意差が認められ (p=0.0084)、高血圧群で T アレルの頻度が高かった。

表 3 ALDH2 遺伝子多型と対象者の背景 (女性)

	ALDH2 多型			p
	*1/*1 (991)	*1/*2 (394)	*2/*2 (48)	
年齢 (歳)	63±12	63±12	62±11	0.932
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23±3.3	23±3.5	23±2.8	0.223
SBP (mmHg)	137±23	137±24	141±22	0.406
DBP (mmHg)	79±12	80±12	82±13	0.146
総コレステロール (mg/dl)	208±33	211±33	219±31	0.049
HDL コレステロール (mg/dl)	64±15	65±16	64±16	0.711
中性脂肪 (mg/dl)	105±54	106±59	110±52	0.744
GOT (mg/dl)	23±8.0	22±8.0	21±5.2	0.189
GPT (mg/dl)	18±10	18±10	17±9.1	0.538
γ GTP (mg/dl)	28±52	26±29	23±13	0.572
グルコース (mg/dl)	97±19	100±32	97±14	0.076
尿酸 (mg/dl)	4.5±1.1	4.3±1.1	4.2±0.9	0.010
喫煙 (非喫煙/中止/現喫煙)	961/10/20	380/3/11	47/0/1	0.841
飲酒 (飲まない/ときどき/毎日)	570/347/74	311/75/8	48/0/0	<0.001
高血圧者の頻度 (%)	576 (52.3)	233 (52.3)	33 (58.3)	0.711
降圧薬の服用 (%)	293 (25.4)	134 (29.4)	17 (27.1)	0.312

表 4 本態性高血圧と ALDH2 遺伝子多型

	男性		女性	
	オッズ比	p	オッズ比	p
年齢 (歳)	1.07 (1.06-1.09)	<0.001	1.11 (1.10-1.13)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.21 (1.15-1.28)	<0.001	1.19 (1.14-1.24)	<0.001
喫煙	1.34 (0.98-1.83)	0.065	1.67 (0.67-4.18)	0.276
飲酒量 (合/日)	1.34 (1.14-1.5)	<0.001	1.35 (0.85-2.15)	0.208
ALDH2 遺伝子多型				
*1*1	1.00		1.00	
*1*2+*2*2	0.62 (0.46-0.85)	0.002	1.14 (0.87-1.49)	0.336

表 5 GNAS1 遺伝子多型と高血圧者の頻度

遺伝子多型	遺伝子頻度		p	オッズ比
	健常群 (n=1609)	高血圧群 (=699)		
TT	500 (31%)	238 (34%)		
TC	776 (48%)	342 (49%)		
CC	333 (21%)	119 (17%)	0.046	1.27 (1.01-1.60)
アレル				
T	1776 (55%)	818 (59%)		
C	1442 (45%)	580 (41%)	0.036	1.15 (1.01-1.30)

表6 高血圧に対する GNAS1 遺伝子多型とアルコール摂取量との交互作用

	遺伝子頻度		p	オッズ比
	健常群 (n=1609)	高血圧群 (=699)		
エタノール摂取量 25g/日未満				
TT+TC	897 (79%)	367 (85%)	0.0084	1.49 (1.11-2.00)
CC	244 (21%)	67 (15%)		
エタノール摂取量 25g/日以上				
TT+TC	379 (81%)	213 (80%)	0.84	0.96 (0.66-1.41)
C	89 (19%)	52 (20%)		

そこで、得られた結果を、別に収集した人間ドック由来のサンプルを用いて検証した。

対象者の臨床背景および T393C 多型の頻度を、正常血圧/高血圧群ごとに示した (表7・8)。高血圧者および正常血圧者ともに、遺伝子多型の頻度は Hardy-Weinberg 平衡に則っていた。しかし、正常血圧者と高血圧者とで遺伝子多型の頻度に差はなかった。

そこで次に、高血圧に対する GGT と T393C 多型との交互作用について検討した (図2)。その結果、両者の交互作用は統計学的な有意差を示し (p= 0.033)、これは他の交絡因子を調整した上でも維持された (p= 0.0025)。さらに、GGT を4

分位として検討した場合でも、GGT と T393C 多型の交互作用は有意であった (p=0.0013)。

図3、図4には、同様に収縮期血圧または拡張期血圧を従属変数とした場合の解析結果を示した。一般線形分析を用いた解析から、緩やかながら拡張期血圧とには有意な相関を認め (p=0.049)、この相関は共変量を調整しても有意であった (p=0.0027)。

収縮期血圧との関連は、単相関では有意差を認めなかったものの (p=0.198)、共変量を調整することで有意差を示した (p=0.011)。さらに、GGT の4分位による検討でも収縮期血圧 (p=0.0011)、拡張期血圧 (p=0.0041) とともに有意な相関を示した (表9)。

表7 解析対象者の臨床的背景

	正常血圧者 (554人)	高血圧者 (267人)	p値
性別(男性%)	78.3	89.0	< 0.001
年齢(歳)	52.8±8.6	57.4±8.4	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6±2.9	23.9±2.9	< 0.001
収縮期血圧(mmHg)	115.1±11.6	143.9±16.6	< 0.001
拡張期血圧(mmHg)	72.2±8.9	88.9±9.9	< 0.001
総コレステロール(mg/dl)	197.7±31.2	202.9±37.1	NS
HDL コレステロール(mg/dl)	54.2±14.6	52.1±14.1	NS
中性脂肪(mg/dl)	116.3±80.9	151.6±129.2	< 0.001
血糖(mg/dl)	101.2±17.0	105.7±18.5	< 0.001
AST(U/l)	23.3±26.0	25.1±14.3	NS
ALT(U/l)	20.9±32.8	21.4±14.9	NS
GGT(U/l)	31.3±34.8	43.3±45.4	NS

BMI ; body mass index、AST ; aspartate aminotransferase、ALT ; alanine aminotransferase、GGT ; gamma-glutamyl transpeptidase.

表 8 GNAS1 遺伝子多型ごとの高血圧者頻度

	正常血圧	高血圧	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)
TT (%)	187 (33.8)	87 (32.6)		
TC (%)	254 (45.8)	126 (47.2)		
CC (%)	113 (20.4)	54 (20.2)	0.954	1.01 (0.70-1.45)
T (%)	628 (56.7)	300 (56.2)		
C (%)	480 (43.3)	234 (43.8)	0.849	0.98 (0.79-1.21)

表 9 rs7172 多型ごとの GGT と血圧および血糖値との関連

	多型 (人数)	共変量	p 値 (回帰)	p 値 (交互作用)
SBP (mmHg)	TT+TC (654)	0.05	0.037	
	CC (167)	0.10	0.006	0.198
DBP (mmHg)	TT+TC (654)	0.03	0.003	
	CC (167)	0.09	0.003	0.049
FPG (mg/dl)	TT+TC (654)	5.59	<0.001	
	CC (167)	5.58	<0.001	0.998

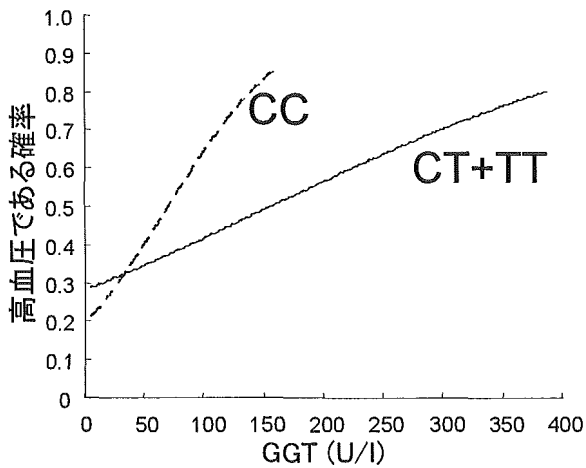


図 2 高血圧に対する GGT と GNAS1 T393C 多型との交互作用

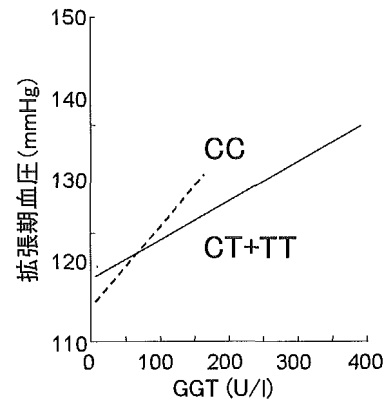


図 3 収縮期血圧に対する GGT と GNAS1 T393C 多型との交互作用

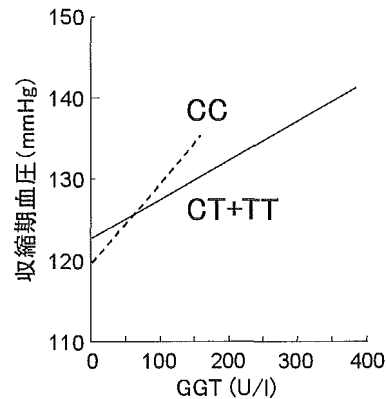


図 4 拡張期血圧に対する GGT と GNAS1 T393C 多型との交互作用

【LOAD 関連遺伝子解析】

候補遺伝子アプローチで解析した 97SNP のうち、技術的に遺伝子型の決定が困難であった 8SNP を除いた統計結果を表 10 に示した。

から、3つの遺伝子座で統計学的な有意差が認められた (CAST;  $p=0.036$ , COL9A1;  $p=0.045$ , IL1RAP;  $p=0.036$ )。しかし、いずれの遺伝子座も統計学的有意性は弱く、LOAD と明確な関連があるとは言い難かった。

アレル頻度、遺伝子型頻度に基づいた統計解析

表 10 本年度解析した 89SNP の統計結果

Symbol	アレル頻度		遺伝子型頻度			Genotype	p	
	A	B	AA	AB	BB		Allele	Trend
ADPRT	0.421	0.579	0.194	0.453	0.352	0.990	0.938	0.940
AGTRL1	0.382	0.618	0.156	0.452	0.392	0.256	0.217	0.227
AKR1B10	0.423	0.577	0.171	0.503	0.326	0.669	0.629	0.624
AKR1C2	0.344	0.656	0.110	0.468	0.422	0.940	0.742	0.738
AKR1D1	0.451	0.549	0.202	0.499	0.300	0.616	0.352	0.350
AQP9	0.332	0.668	0.129	0.408	0.464	0.328	0.124	0.139
ARHGEF10	0.372	0.628	0.136	0.472	0.392	0.964	0.832	0.831
ASIC4	0.311	0.690	0.094	0.433	0.473	0.630	0.424	0.421
ATP10C	0.366	0.635	0.143	0.446	0.412	0.123	0.858	0.860
ATP1B2	0.379	0.621	0.143	0.473	0.385	0.371	0.886	0.886
ATP2B2	0.384	0.616	0.148	0.471	0.381	0.101	0.556	0.557
ATP2C1	0.361	0.639	0.138	0.446	0.416	0.547	0.594	0.600
ATP5G2	0.355	0.645	0.133	0.446	0.422	0.997	0.938	0.939
ATP6VOA1	0.468	0.532	0.227	0.482	0.291	0.802	0.764	0.767
ATP6V1D	0.405	0.595	0.177	0.455	0.368	0.294	0.252	0.265
BAT2	0.577	0.423	0.334	0.485	0.181	0.692	0.656	0.657
BAT3	0.593	0.407	0.355	0.476	0.169	0.763	0.507	0.510
BCAR1	0.361	0.639	0.133	0.456	0.412	0.421	0.196	0.198
CAPN11	0.338	0.662	0.122	0.432	0.446	0.545	0.755	0.759
CAPON	0.406	0.594	0.157	0.499	0.344	0.870	0.963	0.962
CARPX	0.468	0.532	0.217	0.501	0.282	0.834	0.928	0.928
CASP8	0.313	0.688	0.105	0.414	0.480	0.288	0.423	0.431
CASR	0.481	0.520	0.258	0.445	0.297	0.253	0.768	0.780
CAST	0.499	0.501	0.269	0.460	0.271	0.036	0.087	0.099
CD244	0.433	0.567	0.194	0.478	0.328	0.128	0.079	0.083
CDH17	0.477	0.523	0.224	0.506	0.270	0.861	0.601	0.599
CDH3	0.422	0.579	0.171	0.502	0.328	0.236	0.983	0.982
CFTR	0.384	0.617	0.147	0.473	0.380	0.791	0.965	0.965
CHGA	0.360	0.641	0.128	0.463	0.409	0.750	0.983	0.983
CLCA1	0.540	0.461	0.279	0.521	0.200	0.417	0.546	0.535
CLCA3	0.425	0.575	0.164	0.522	0.314	0.510	0.778	0.771
CLDN16	0.525	0.475	0.264	0.523	0.213	0.434	0.535	0.525
CLIC3	0.420	0.580	0.161	0.518	0.321	0.740	0.884	0.880
CLIC6	0.377	0.623	0.138	0.479	0.383	0.366	0.181	0.177
COL18A1	0.402	0.598	0.179	0.445	0.376	0.934	0.958	0.959
COL4A1	0.490	0.510	0.248	0.484	0.268	0.260	0.797	0.800
COL9A1	0.415	0.585	0.167	0.496	0.337	0.104	0.045	0.043
CPT2	0.446	0.555	0.218	0.455	0.327	0.335	0.394	0.412
CPVL	0.395	0.605	0.171	0.448	0.381	0.797	0.552	0.564
DRD2	0.534	0.466	0.275	0.518	0.207	0.316	0.763	0.758
E2IG3	0.507	0.493	0.241	0.531	0.228	0.162	0.097	0.086
EHF	0.489	0.511	0.246	0.485	0.269	0.377	0.822	0.825
EPHX1	0.509	0.491	0.261	0.498	0.242	0.549	0.303	0.304

表 10 本年度解析した 89SNP の統計結果 (続き)

Symbol	アレル頻度		遺伝子型頻度			p		
	A	B	AA	AB	BB	Genotype	Allele	Trend
EPHX2	0.415	0.585	0.190	0.449	0.361	0.755	0.944	0.946
ERCC1	0.523	0.477	0.294	0.459	0.247	0.078	0.165	0.181
ESR1	0.319	0.681	0.106	0.426	0.468	0.961	0.863	0.864
F5	0.549	0.451	0.297	0.503	0.200	0.490	0.312	0.308
FGF2	0.460	0.540	0.214	0.491	0.294	0.464	0.596	0.598
FREB	0.508	0.492	0.258	0.500	0.242	0.823	0.607	0.607
GHR	0.415	0.585	0.181	0.468	0.351	0.235	0.313	0.321
GP6	0.431	0.569	0.193	0.476	0.331	0.983	0.887	0.888
GPR37_1	0.565	0.435	0.322	0.486	0.192	0.764	0.624	0.626
GPR37_2	0.548	0.452	0.301	0.495	0.204	0.752	0.847	0.847
GRP3	0.659	0.341	0.435	0.447	0.117	0.359	0.153	0.154
HAPT_HP	0.387	0.613	0.145	0.485	0.371	0.832	0.551	0.547
HD_IT15	0.585	0.415	0.339	0.492	0.169	0.973	0.833	0.832
HLA-DMB	0.539	0.461	0.286	0.505	0.209	0.130	0.518	0.514
HNF4G	0.415	0.585	0.176	0.479	0.345	0.459	0.903	0.904
HPS_HPS1	0.593	0.407	0.348	0.490	0.162	0.972	0.815	0.814
HSD17B3	0.576	0.424	0.333	0.486	0.181	0.156	0.807	0.808
HTR5A	0.417	0.583	0.177	0.481	0.343	0.936	0.951	0.951
IFNGR2	0.526	0.474	0.269	0.513	0.217	0.885	0.808	0.805
IL12RB1	0.413	0.587	0.178	0.471	0.351	0.895	0.655	0.659
IL15RA	0.442	0.558	0.197	0.490	0.313	0.110	0.053	0.054
IL1B	0.525	0.475	0.261	0.528	0.211	0.401	0.195	0.182
IL1R1	0.522	0.478	0.268	0.508	0.224	0.707	0.796	0.794
IL1RAP	0.420	0.581	0.180	0.480	0.340	0.036	0.109	0.111
IL1RL1	0.569	0.432	0.334	0.469	0.197	0.364	0.198	0.208
KCNMB4	0.412	0.588	0.171	0.481	0.348	0.853	0.870	0.870
KCNN1	0.300	0.700	0.092	0.417	0.491	0.359	0.173	0.175
KCNN3	0.531	0.469	0.288	0.487	0.226	0.677	1.000	1.000
KIAA0792	0.469	0.532	0.204	0.530	0.266	0.490	0.798	0.791
KRTHA2	0.576	0.424	0.341	0.471	0.189	0.470	0.649	0.655
LASP1	0.475	0.526	0.223	0.503	0.274	0.326	0.144	0.142
LHX2	0.516	0.484	0.268	0.496	0.236	0.401	0.177	0.178
LIPA_LAL	0.354	0.646	0.120	0.467	0.413	0.300	0.649	0.646
MCLC	0.449	0.552	0.204	0.490	0.307	0.197	0.432	0.434
MLN64	0.513	0.487	0.272	0.483	0.246	0.678	0.572	0.578
MPP2	0.331	0.669	0.118	0.426	0.456	0.163	0.053	0.058
MYBPC1	0.520	0.480	0.280	0.481	0.240	0.945	0.835	0.838
MYBPH	0.521	0.479	0.282	0.478	0.240	0.284	0.271	0.281
MYH13	0.495	0.505	0.246	0.497	0.257	0.926	0.838	0.838
MYO1D	0.493	0.508	0.249	0.486	0.264	0.441	0.792	0.795
NCOA6	0.408	0.592	0.179	0.458	0.363	0.939	0.852	0.855
NCOR2	0.455	0.546	0.212	0.486	0.303	0.582	0.549	0.553
NDUFV2	0.371	0.629	0.126	0.490	0.384	0.663	0.609	0.600
NF1	0.540	0.460	0.293	0.493	0.214	0.366	0.311	0.313
NOTCH3	0.495	0.505	0.235	0.520	0.246	0.435	0.840	0.837
NR2E3	0.344	0.656	0.116	0.455	0.429	0.095	0.563	0.561

表11 FGF1遺伝子 -1385A/G多型の頻度

	Genotype (frequency)				Allele (frequency)	
	AA	GA	GG	AA + GA	G	A
LOAD群	6 (0.06)	38 (0.38)	56 (0.56)	44 (0.44)	150 (0.75)	50 (0.25)
健常対照群	14 (0.13)	51 (0.48)	41 (0.39)	65 (0.61)	133 (0.63)	79 (0.37)
			*	**		***

\* p < 0.03 \*\* p < 0.02 \*\*\* p < 0.01.

表12 LOAD に対する APOE 遺伝子 E4 型と FGF1 遺伝子 GG 型の相対危険度

		LOAD	健常対照群	オッズ比 (95%信頼区間)
APOE	FGF1			
	non-GG	44	65	Reference
	GG	56	41	2.02 (1.16- 3.52)
E4-		52	90	Reference
E4+		48	16	5.19 (2.68- 10.1)
E4-	non-GG	17	58	Reference
E4-	GG	35	32	3.73 (1.81- 7.69)
E4+	non-GG	18	11	5.58 (2.21- 14.1)
E4+	GG	30	5	20.5 (6.88- 60.9)

一方、FGF1 遺伝子 -1385A/G 多型については、LOAD 群では G アレル (GG 遺伝子型) の頻度が有意に高値であった (p<0.02)。LOAD に対する GG 遺伝子多型のオッズ比は 2.02 であり、APOE4 のオッズ比 5.19 には及ばないものの統計学的有意差を示した。

遺伝子発現解析では、LOAD 初期脳の海馬で有意に発現が亢進又は低下していた遺伝子を複数個得た。このうち、発現量の変化が大きい順に 33 遺伝子を選択し、各遺伝子あたり 1 つの SNP を選出して相関解析を行った。

$\chi^2$  乗検定の結果、解析した 33 NP のうち遺伝子多型頻度で 9 SNP が、対立遺伝子頻度で 5 SNP が統計学的有意差を示した (p<0.05)。このうち POU2F1 (POU domain, class 2, transcription factor 1) 遺伝子で最も強い相関が見られた (p<0.0007)。

#### D. 考察

##### 【高血圧感受性遺伝子解析】

本研究では、高血圧をターゲットとし、感受性をもつと考えられる 2 遺伝子との関連をみた。同時に、これらの遺伝子は、生物学的にアルコール摂取の影響を受けることが考えられたので、飲酒習慣との交互作用についても検討した。

その結果、両遺伝子ともに、血圧値あるいは高血圧者の頻度とは、アルコール摂取を交絡因子として有意に相関した。加えて GNAS1 遺伝子多型については、別の集団サンプルでも有意性が検証され、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、GGT との交互作用をもって有意に相関していた。また、この相関は、従属変数を高血圧/正常血圧と定義した場合でも同等であり、GNAS1 遺伝子とアルコール摂取との関連が、血圧または高血圧発症に対し有意なリスクファクターになるといえる。

従来の高血圧感受性遺伝子解析研究では、多くの場合、ポジティブ/ネガティブの成績が混在しており、一定の成果は得られていない。その原因

として、個々の遺伝子多型の寄与率が比較的弱いことが挙げられる。このような場合、別のサンプルで再現性が確認されることが、相関関係を立証する有用な根拠となる。その点、本成績が由来の異なる大規模2集団で検証されたことは、GNAS1遺伝子多型と高血圧との相関を立証する成果といえる。

今回検討した両遺伝子ともに、血圧値、あるいは高血圧者の頻度との相関は、アルコール摂取を加味することでより明確化された。このことは、第一に、生活習慣病の遺伝的背景を考える上で、環境因子を的確に加味することの必要性を示すものである。本成績は、これからの遺伝疫学研究において、重要な方法論を提示するものといえよう。

第二に、本成果は、将来的にテーラーメイド医療に貢献しうることが期待される。高血圧に対する遺伝子多型と飲酒量との交互作用は、飲酒量を減少した際の治療効果にも差異があることを示唆するものであり、適切な治療方法の選択に大きく寄与するものといえよう。さらに、遺伝子多型ごとの異なった生活指導や予防活動が、従来の画一的なそれより効果的であることは明白であり、この点で本成果は、予防医療の確立・実現にも大きく貢献しうることが期待される。

反面、本研究で提示したような遺伝-環境交互作用は、飲酒-ALDH2/GNAS1に限らない。高血圧だけをとり、肥満や喫煙、栄養素、運動など多くの環境因子が関与することは明白であり、ヒトゲノムとの多様な組み合わせが推察される。今後は、これら多様な遺伝-環境、あるいは遺伝-遺伝交互作用についてより詳細に検討し、疫学的にそのパワーを立証していくことが必要となる。

#### 【LOAD感受性遺伝子解析】

本研究では、ゲノム・ワイドに候補遺伝子を選択し、SNPをマーカーとしてLOADとの相関を検討した。その結果、解析した89SNPのうち、3SNPに統計学的な有意差が認められた。しかし、いずれもLOADとの相関は弱く、統計学的な補正を行うと、有意性があるとは言い難かった。

その一つの原因は、設定したSNPマーカーに偏りがあったことが考えられる。今後は、既報を元に、よりLOADに特化したマーカーを設定し、再検討する必要があると考えられた。また、ゲノムスキャンの成績から、既にLOADとの相関が報告されている第9、10、12染色体を中心としたアプローチも展開していく必要があると思われる。さらに、今回対象とした検体は、各群380例ずつであるが、統計学的パワーを考えると、対象者数の

増加も視野に入れる必要があるいえよう。

一方、FGF1遺伝子プロモーター領域の-1385A/G多型について検討した成績では、当該遺伝子多型とLOADとに有意な相関を認めた。本研究で用いたLOADサンプルは、病理学的所見からの裏付けを有するものであり、その点で得られた成績は信頼性が高いといえる。今後、さらなるサンプルの収集を行い、より統計学的パワーを増した検討を行う予定である。

遺伝子発現解析により見出された疾患候補遺伝子は従来強制発現系を用いての機能解析が行われてきた。しかしながら強制発現系を用いた方法では候補遺伝子が実際にヒトの疾患に関連しているかどうかは不明であった。そこで、これらの候補遺伝子が実際にヒトの疾患に関連しているかどうかを遺伝子多型による関連解析にて検討した。その結果高頻度で有意差が検出され、両者を組み合わせるのは疾患感受性遺伝子の検索・同定に有用な方法であると考えられた。

## E. 結論

GNAS1遺伝子およびALDH遺伝子はアルコール摂取と関連して血圧上昇あるいは高血圧発症に対する有意なリスクファクターとなることが再現性をもって確認された。またPOU2F1遺伝子がLOADのリスクファクターとなることが示唆された。これらの成果は、テーラーメイド医療/予防の実現に大きく貢献するとともに、老化の予防・遅延を達成することで、長寿科学の発展と健康余命の確保に貢献するものと期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Yamamoto M, Abe M, Jin JJ, Wu Z, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Association of GNB3 gene with pulse pressure and clustering of risk factors for cardiovascular disease in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Apr 9;316(3):744-8.
- Tabara Y, Kohara K, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Kondo I, Miki T. Polymorphism of the monocyte chemoattractant protein (MCP-1) gene is associated with the plasma level of MCP-1 but not with carotid intima-media thickness. *Hypertens Res.* 2003 Sep;26(9):677-83.
- Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M,

- Chen Y, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Bo X, Kohara K, Miki T. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. *Hypertens Res.* 2003 Jul;26(7):547-52.
- Wu Z, Nakura J, Abe M, Jin JJ, Yamamoto M, Chen Y, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Bo X, Kohara K, Miki T. Genome-wide linkage disequilibrium mapping of hypertension in Japan. *Hypertens Res.* 2003 Jul;26(7):533-40.
  - Chen Y, Nakura J, Jin JJ, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Bo X, Kohara K, Miki T. Association of the GNAS1 gene variant with hypertension is dependent on alcohol consumption. *Hypertens Res.* 2003 Jun;26(6):439-44.
  - Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki T. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension.* 2003 Jan;41(1):163-7.
  - Leonard H, Colvin L, Christodoulou J, Schiavello T, Williamson S, Davis M, Ravine D, Fyfe S, de Klerk N, Matsuishi T, Kondo I, Clarke A, Hackwell S, Yamashita Y. Patients with the R133C mutation: is their phenotype different from patients with Rett syndrome with other mutations? *J Med Genet* 2003;40:e52
  - Shimizu A, Asakawa S, Sasaki T, Yamazaki S, Yamagata H, Kudoh J, Minoshima S, Kondo I, Shimizu N. A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3-q24.1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;12;309:143-54.
  - 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
  - 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 (SLC01B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;19:375-80.
  - 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.
  - Akatsu H, Yamagata H, Chen Y, Miki T, Kamino K, Takeda M, Campbell W, Kondo I, Kosaka K, Yamamoto T and Okada H. TAFI polymorphisms at amino acids 147 and 325 are not risk factors for cerebral infarction. *Br J Haematology* 2004;127:440-447 15521922
  - Fukuda T, Yamashita Y, Nagamitsu S, Miyamoto K, Jin J, Ohmori I, Ohtsuka Y, Kuwajima K, Endo S, Iwai T, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Matsuishi T, Kondo I. Methyl-CpG binding protein 2 gene (MECP2) variations in Japanese patients with Rett syndrome: pathological mutations and polymorphisms. *Brain Dev.* 2005;27:211-7.
  - Yamagata H, Chen Y, Akatsu H, Kamino K, Ito J, Yokoyama S, Yamamoto T, Kosaka K, Miki T, Kondo I. Promoter polymorphism in fibroblast growth factor 1 gene increases risk of definite Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun,* 2004;32:320-323
  - Kondo I, Shimizu A, Asakawa S, Miyamoto K, Yamagata H, Tabara Y, Shimizu N. COH1 analysis and linkage study in two Japanese families with Cohen syndrome. *Clin Genet* 2005 Mar;67(3):270-2.
  - Akatsu H, Kamino K, Yamagata H, Isojima D, Kondo I, Yamamoto T, Kida T, Takeda M, Miki T, Kosaka K. Increased incidence of dementia with Lewy bodies in patients carrying the e4-allele of apolipoprotein E *Psychogeriatrics* 2004;4:24-32
  - Taguch K, Yamagata H, Zhong W, Kamino K, Akatsu H, Hata R, Yamamoto T, Kosaka K, Takeda M, Kondo I, Miki T. Identification of hippocampus-related candidate genes for Alzheimer'd disease. *Ann Neurol* 2005;57:585-588.

## 2. 学会発表



XVth Scientific Meeting of the Inter-American Society of Hypertension, San Antonio TX U. S. A., 2003. 4. 27-30

- Home blood pressure is better predictor of carotid atherosclerosis than office blood pressure. Tachibana R, Tanara Y, Kohara K, Nakura J, Kondo I, Miki T
- Deletion allele of angiotensin-converting enzyme as gene for medical cost in the elderly. Tabara Y, Kohara K, Tachibana R, Kawamoto R, Igase M, Nakura J, Kondo I, Miki T
- Urinary microalbumin is an independent predictor of pulse wave velocity in the community-dwelling subjects: J-SHIPP study. Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Tachibana R, Nakura J, Miki T
- Angiotensin-converting enzyme gene deletion allele disappear brachial-carotid pulse pressure amplification. Tabara Y, Kohara K, Yamamoto Y, Kawamoto R, Tachibana R, Nakura J, Kondo I, Miki T
- Chlamydia pneumoniae seropositivity is associated with higher oxidative stress: J-SHIPP study. Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Nakura J, Miki T

第 67 回日本循環器学会・学術集会 平成 15 年 3 月 28 日～30 日 福岡

- Angiotensin-Converting Enzyme Gene Deletion Allele Disappear Brachial-Carotid Pulse Pressure Amplification 田原康玄, 小原克彦, 山本善邦, 川本龍一, 橋理恵子, 名倉 潤, 近藤郁子, 三木哲郎

第 24 回 日本老年医学会学術集会 平成 15 年 6 月 18 日～20 日 名古屋

- 頸動脈内膜中膜複合体厚の予測因子としての家庭血圧の有用性 橋理恵子・田原康玄・小原克彦・名倉 潤・三木哲郎
- クラミジア・ニューモニエ抗体価と酸化ストレス: J-SHIPP 研究 小原克彦・田原康玄・山本善邦・伊賀瀬道也・橋理恵子・名倉 潤・三木哲郎
- 加齢に伴う高血圧発症に及ぼす GNAS1 T393C 遺伝子多型の影響 安部道子・名倉 潤・田原康玄・山本善邦・伊賀瀬道也・小原克彦・三木哲郎

- プレセニリン 1 遺伝子変異とアポ E4 変異の合併は進行性皮質下グリオーシスの表現型をとる 山縣英久・田原康玄・近藤郁子・名倉 潤・小原克彦・三木哲郎・満田憲昭・田辺敬貴

- 総頸動脈硬化症における収縮期血圧と angiotensin-converting enzyme 遺伝子多型の相互作用 川本龍一・小原克彦・田原康玄・三木哲郎

- プレセニリン 1 遺伝子変異とアポ E4 変異の合併は進行性皮質下グリオーシスの表現型をとる 山縣英久・田原康玄・近藤郁子・名倉 潤・小原克彦・三木哲郎・満田憲昭・田辺敬貴

第 10 回日本遺伝子診療学会大会 平成 15 年 7 月 24 日～25 日 大阪

- SCNN1A (Amiloride-sensitive Epithelial Sodium Channel  $\alpha$  Subunit) 遺伝子の A2139G 遺伝子多型と本態性高血圧の関連性 安部道子・名倉 潤・呉 志紅・金 京姫・陳ユウセン・山本美由紀・伊賀瀬道也・田原康玄・小原克彦・三木哲郎

- PON1 遺伝子多型と尿中 8 イソプラスタン濃度の関連 橋理恵子・田原康玄・小原克彦・名倉 潤・近藤郁子・三木哲郎

- 頸動脈肥厚に対する MCP-1 遺伝子多型および血中 MCP-1 濃度の影響 田原康玄・小原克彦・橋理恵子・伊賀瀬道也・名倉 潤・近藤郁子・三木哲郎

第 26 回日本高血圧学会総会 平成 15 年 10 月 30 日～1 日 宮崎

- 尿中 8-イソプロスタン濃度に及ぼす Paraoxonase 遺伝子多型の影響 橋理恵子・小原克彦・田原康玄・名倉 潤・近藤郁子・三木哲郎

- 本態性高血圧と ADBR3 (beta 3 adrenergic receptor) 遺伝子 Trp64Arg 多型との関連性 呉 志紅・名倉 潤・金 京姫・安部道子・山本美由紀・陳ユウ森・山本邦善・田原康玄・伊賀瀬道也・小原克彦・三木哲郎

- アルコール摂取量、アルデヒド脱水素酵素遺伝子多型と本態性高血圧: The J-SHIPP Study 田原康玄・小原克彦・橋理恵子・川本龍一・名倉 潤・近藤郁子・三木哲郎

- マイクロアルブミン尿と動脈壁硬化: PWV からの検討 小原克彦・田原康玄・伊賀瀬道也・

名倉 潤・三木哲郎

- 日本人高血圧における Adipocyte-derived leucine aminopeptidase 遺伝子 (ALAP) Lys528Arg 遺伝子多型と BMI および Endothelin-1 遺伝子 (EDN1) Lys198Asn 遺伝子多型との交互作用 安部道子・名倉 潤・呉 志紅・金 京姫・陳ユウ森・山本美由紀・田原康玄・伊賀瀬道也・小原克彦・三木哲郎
- 低身長と脈圧・血圧圧波形：The J-SHIPP Study 田原康玄・小原克彦・橘理恵子・川本龍一・近藤郁子・三木哲郎

第 75 回日本神経学会中国・四国地方会 平成 15 年 12 月 6 日 岡山

- 発症 12 年後に診断された皮質基底核変性症の 1 例 山縣英久, 近藤郁子, 牧徳彦, 池田学, 銚石和彦, 田辺敬貴, 山田泰司, 山岡正規

The 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology Tokyo Japan, 2003. 11. 24-27

- Progress toward the identification of the chromosome 10 q locus for late onset Alzheimer's disease. Yamagata H, Kondo I, Chen Y, Kohara K, Miki T, Kamino K, Takeda M

第 73 回日本衛生学会 平成 15 年 3 月 26 日～29 日 大分

- MTHFR 遺伝子多型と先天異常-1 Rett 症候群 近藤郁子

第 45 回日本小児神経学会総会 平成 15 年 5 月 22 日～24 日 福岡

- Rett 症候群における MECP2 変異誘発遺伝子の検索 近藤郁子, 松石豊次郎, 山下裕史郎, 桑島克子, 大守伊織, 岡鋈次

53rd Annual Meeting, the American Society of Human Genetics. Los Angeles, CA 2003. 11. 04-08

- MECP2 mutations in 217 patients with RTT syndrome. Kondo I, Ishihara I, Miyamoto K, Matsuishi T, Yamashita Y, Kuwajima K, Iwai T, Endo S, Sone M, Yamagata H, Tabara Y, Ohmori I, Oka E

XIX International Congress of Genetics Melbourne, Australia, 2003. 7. 6-7. 11

- MECP2 mutations in 215 Japanese patients with Rett syndrome. kondo I, Yamagata H, Yamashita Y, Kuwajima K, Ohmori I, Nitta H, Nagamitsu S, Tabara Y, Oka E, Miki T

日本人類遺伝学会第 48 回大会 平成 15 年 10 月 21～24 日 長崎

- MECP2 以外の Rett 症候群原因遺伝子の検索 宮本憲一, 山下裕史郎, 永光信一郎, 松石豊次郎, 桑島克子, 家島厚, 山口文佳, 田原康玄, 山縣英久, 近藤郁子

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

- 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

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

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

- 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

Human Genome Meeting 2004. Berlin, Germany 4th - 7th April 2004

- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism in patients with Rett syndrome. Kondo I, Yamashita Y, Miyamoto K, Yamagata H, Tabara Y, Matsuishi T

第 46 回日本老年医学会学術集会・総会 平成 16 年 6 月 16～18 日 千葉

- アルツハイマー病の病因遺伝子探索のための候補遺伝子アプローチ 田口敬子, 山縣英久, 紙野晃人, 田原康玄, 赤津裕康, 名倉 潤, 小原克彦, 近藤郁子, 三木哲郎

第 11 回日本遺伝子診療学会大会 平成 16 年 9 月 17 日～18 日 東京

- Cohen 症候群原因遺伝子 COH1 の日本人患者における変異解析 清水厚志・宮本憲一・浅川修一・山崎悟・石川サビヌ和子・山縣英久・田原康玄・近藤郁子・清水信義

日本人類遺伝学会第 49 回大会 平成 16 年 10 月 12 日～15 日 東京

- Weaver 症候群は Sotos 症候群とは異なる疾患である 近藤郁子
- アルツハイマー病の原因遺伝子の単離同定

を目的とした研究 山縣英久

The 54th Annual Meeting of The American Society  
of Human Genetics Toronto, Canada,  
October26-30, 2004

- PANK2 mutations in a Japanese girl with  
motor and emotional problems. Kondo I,  
Nakadoi Y, Jyofuku N, Iwai T, Miyamoto K,  
Yamagata H, Tabara Y, Endo S

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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	出版年	巻号	ページ
Yamamoto M, Abe M, Jin JJ, Wu Z, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J.	Association of GNB3 gene with pulse pressure and clustering of risk factors for cardiovascular disease in Japanese.	Biochem Biophys Res Commun.	2004	316(9)	744-8
Tabara Y, Kohara K Yamamoto Y, Igase M Nakura J, Kondo I, Miki T.	Polymorphism of the monocyte chemoattractant protein (MCP-1) gene is associated with the plasma level of MCP-1 but not with carotid intima-media thickness.	Hypertens Res.	2003	26(9)	677-83
Jin JJ, Nakura J, Wu Z Yamamoto M, Abe M, Chen Y Tabara Y, Yamamoto Y Igase M, Bo X, Kohara K, Miki T.	Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension.	Hypertens Res.	2003	26(7)	547-52
Wu Z, Nakura J, Abe M, Jin JJ, Yamamoto M, Chen Y, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Bo X, Kohara K, Miki T.	Genome-wide linkage disequilibrium mapping of hypertension in Japan.	Hypertens Res.	2003	26(7)	533-40
Chen Y, Nakura J, Jin JJ, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Bo X, Kohara K, Miki T.	Association of the GNAS1 gene variant with hypertension is dependent on alcohol consumption.	Hypertens Res.	2003	26(6)	439-44
Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki T.	Association of endothelin-1 gene variant with hypertension.	Hypertension	2003	41(1)	163-7
Leonard H, Colvin L, Christodoulou J, Schiavello T, Williamson S, Davis M, Ravine D, Fyfe S, de Klerk N, Matsuiishi T, Kondo I, Clarke A, Hackwell S, Yamashita Y.	Patients with the R133C mutation: is their phenotype different from patients with Rett syndrome with other mutations?	J Med Genet	2003	40(5)	e52
Shimizu A, Asakawa S, Sasaki T, Yamazaki S, Yamagata H, Kudoh J, Minoshima S, Kondo I, Shimizu N.	A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3-q24.1.	Biochem Biophys Res Commun.	2003	309(12)	143-54