

200500293 A

厚生労働科学研究補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者疾患病理における遺伝素因の解明

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 白澤卓二

平成 18 年 (2006 年) 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. Cu/ZnSOD 欠損はマウス肝臓への脂質蓄積を促進する 1
内山 智、清水孝彦、白澤卓二
東京都老人総合研究所老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

II. 分担研究報告

2. 病理解剖例を用いた粥状硬化症関連遺伝子 SNP の関連解析 6
沢辺元司 東京都老人医療センター
3. 高齢者消化管癌に関連する遺伝子の多型解析 10
新井 富生 東京都老人医療センター
4. 高齢者疾患における MTHFR 遺伝子多型の意義 13
細井孝之 国立長寿医療センター先端医療部長
5. 老人における動脈硬化病変と遺伝子多型 16
村松正明 東京医科歯科大学

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 18

IV. 研究成果の刊行物・別刷 19

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

総括研究報告書

Cu/ZnSOD 欠損はマウス肝臓への脂質蓄積を促進する

内山 智、清水孝彦、白澤卓二

東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

<研究要旨>

昨年度の報告書において細胞質に局在する Cu/ZnSOD を欠損したマウス (*Sod1* KO) では肝臓への脂質蓄積が亢進していることを既に報告している。本年度は *Sod1* KO の肝臓における脂質蓄積量の増加メカニズムについて検討した。イムノブロット解析の結果、*Sod1* KO の肝ミクロソーム画分および血漿アポリポプロテイン B (apoB) が肝臓特異的 MnSOD 欠損マウス (*Sod2* KO) や野生型マウス (control) と比較すると著しく減少していることが明らかとなった。一方、ApoB mRNA に対する逆転写 PCR を行った結果では肝臓中の apoB mRNA の発現量はいずれのマウスにおいても顕著な違いがみられなかったことから、*Sod1* KO における肝臓中の apoB の著しい減少は転写レベルでの制御ではなく、翻訳後の制御であることが示唆された。これらの結果から、*Sod1* KO の肝臓では apoB タンパク質が翻訳後の分解などによって減少し、VLDL の分泌が抑制されることにより肝臓へ脂質が蓄積することが示唆された。

A. 研究目的

活性酸素種による分子レベルでの傷害の蓄積は、老化や様々な疾患の主要な原因の一つであると考えられている。活性酸素種は反応性の高い分子であり、脂質やタンパク質、DNA などを修飾し、その機能や安定性を変化させる。これまでの研究において、神経変性疾患や生活習慣病、癌などの患者の血液や尿、組織などから活性酸素種により修飾を受けたタンパク質 (例、カルボニル化タンパク質) や脂質 (例、malondialdehyde (MDA))、核酸 (8-OHdG) などのいわゆる酸化ストレスマーカーが検出されており、疾患と酸化ストレスの関係が示唆されている。

生物は生体内で発生した活性酸素種に対する防御システムとして、スーパーオキサ

イドジスムターゼ (SOD) などの抗酸化酵素やグルタチオンなどの低分子の抗酸化物質を発現している。我々の研究グループでは細胞内の主要な活性酸素の発生源であるミトコンドリアに局在する MnSOD に着目し、Cre/loxp システムを用いた組織特異的 MnSOD 欠損マウスを作製し、解析を行っている。酸化ストレスが様々な疾患と関係が深いと考えられることから、SOD 欠損により発現が変動する遺伝子・タンパク質群は疾患の発症や進行に関係がある可能性が高いと考えられる。

そこで本研究では酸化ストレスによって発現量の変動する遺伝子・タンパク質群を同定し、その病態との関係を検討することを最終目的として、酸化ストレスが肝臓に与える

影響を *Sod2* KO および *Sod1* KO を用いて解析した。その結果、*Sod1* KO の肝臓では脂質の蓄積量が増加していることが明らかとなった(昨年度報告済)。そこで本年度は酸化ストレスによって引き起こされる肝臓への脂質蓄積の分子メカニズムについて検討し、その責任分子についても検討を加えた。

B. 研究方法

1. 使用したマウス

Sod2 KO の作製は以前の報告に従って行った(2003, Ikegami et al., BBRC.)。まず、MnSOD^{flox} マウス(MnSOD 遺伝子のエクソン3の前後に loxp 配列を挿入したマウス)と Alb-Cre マウス(アルブミンプロモーターの制御により肝臓特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウス)を交配し、*Sod2* KO を作製した。*Sod1* KO は Jackson Laboratory より購入し、交配により実験用の個体を作製した。さらに *Sod2* KO および *Sod1* KO を交配し、二重欠損マウス(double KO)を作製した。

2. 過酸化脂質の測定

肝臓の過酸化脂質は BIOXYTECH LPO-586 (Oxis International 社製)を用い、付属のプロトコールに従って測定した。

3. イムノブロット解析

肝臓マイクロソーム画分中に含まれるアポリポ蛋白質 B(apoB)、マイクロソームトリグリセライド転送蛋白質(MTP)、Grp78(小胞体マーカータンパク質)をイムノブロット法により

解析した。control、*Sod2* KO、*Sod1* KO および double KO から肝臓を摘出し、常法により肝臓マイクロソーム画分の調製を行った。調製したマイクロソーム画分(50 μg タンパク質)をサンプル処理液で処理した後、4%の SDS-PAGE ゲルにアプライし、電気泳動を開始した。電気泳動終了後、分離したタンパク質をタンク式のプロットング装置を用いてニトロセルロース膜に転写した。ブロッキング終了後、ニトロセルロース膜を抗 apoB 抗体(H-15, Santacruz 社製)、抗 MTP 抗体(Cat. No. 612022, BD Biosciences 社製)、抗 Grp78 抗体(Cat. No. 610979, BD Biosciences 社製)とそれぞれ反応させ、ECL キット(Amersham Bioscience 社製)とルミノイメージアナライザー(LAS3000、フジフィルム社製)により目的タンパク質を検出した。

4. RT-PCR

肝臓における apoB 遺伝子の発現量を調べるために、逆転写 PCR による apoB mRNA の増幅を行った。Total RNA の調整は、RNeasy mini kit(Qiagen 社製)を用い、付属のプロトコールに従って行った。逆転写反応は TAKARA RNA PCR kit (AMV) (TAKARA 社製)を用い、付属のプロトコールに従って行った。調製した cDNA を鋳型として ApoB および Gapdh に対するプライマーを用いて PCR を行った。PCR 反応後、PCR 産物を2%アガロース電気泳動で分離し、エチジウムブロマイド染色により検出した。

C. 研究結果と考察

昨年度の報告書において *Sod1* KO および double KO では肝臓への脂質の蓄積が亢進し、肝臓のトリグリセライド量が *Sod2* KO や control と比較して有意に増加していることを報告した。また *Sod1* KO および double KO では肝臓からのトリグリセライドの分泌量が control および *Sod2* KO と比較すると、10分の1以下に減少していることを報告した。

本年度は *Sod1* KO および double KO で観察された肝臓でのトリグリセライドの蓄積量の増加および肝臓からのトリグリセライドの分泌量低下のメカニズムについて検討した。

1. 過酸化脂質の測定

Cu/ZnSOD および MnSOD の欠損が肝臓に及ぼす影響について検討するために、それぞれのマウスの肝臓について脂質過酸化の指標である MDA および hydroxyalkenal (HAE) を測定した(図1)。その結果、*Sod2* KO では MDA と HAE の合計が control のそれと有意な差はみられなかった(図1)。一方、*Sod1* KO および double KO の肝臓では MDA と HAE の合計が control と比較すると有意に増加していた(図1)。この結果から、肝臓におけるスーパーオキシドの処理については、Cu/ZnSOD が MnSOD よりも重要な働きを担っていることが考えられた。

2. イムノブロット解析

肝臓からのトリグリセライドの分泌、すなわ

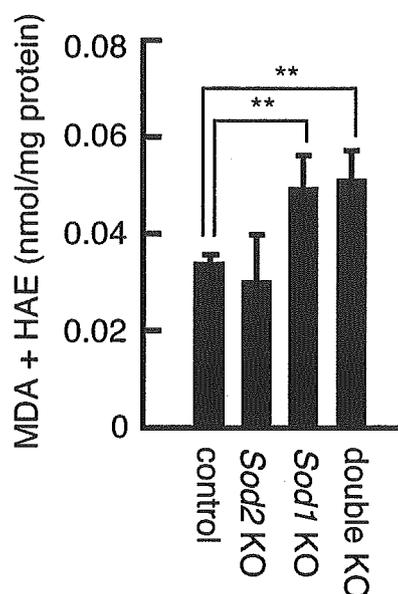


図1 肝臓の過酸化脂質の定量
** p < 0.05

ちリポタンパク質の分泌には apoB および MTP が関与していることが知られている。ApoB は肝臓から分泌される超低密度リポタンパク質(VLDL)および低密度リポタンパク質(LDL)の主要な構成タンパク質である。肝臓のミクロソーム画分における apoB 量を比較するためにイムノブロット解析を行った。その結果、*Sod1* KO および double KO の肝ミクロソーム画分における apoB 量は *Sod2* KO や control のそれと比較すると著しく減少していることが明らかとなった(図2)。血漿中の apoB 量についてもイムノブロット法による解析を行った結果、ミクロソーム画分の結果と同様に *Sod1* KO および double KO では血漿中の apoB 量が著しく減少していた(図2)。

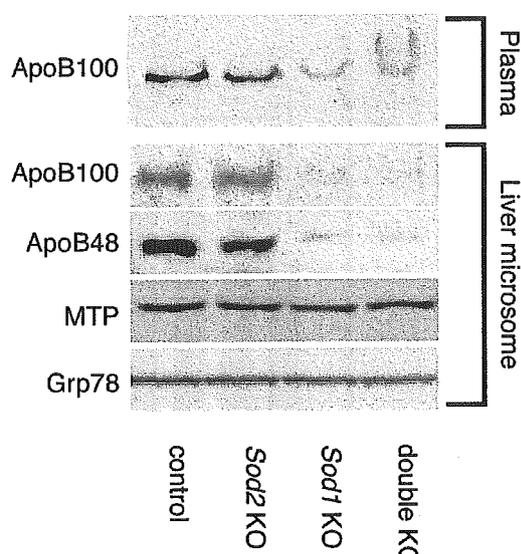


図2 血漿および肝臓におけるapoBのイムノブロット解析

肝臓の小胞体において apoBは MTP により輸送されたトリグリセライドと会合し、リポタンパク質の前駆体を形成し、最終的には VLDL として肝臓から血液中へと分泌される。一般的に apoB の遺伝子発現量は一定であり、翻訳後の分解により調節を受けていると考えられている。ApoB は脂質と会合していない状態では不安定であるため、MTP 阻害剤やインスリンによる MTP 発現量の低下により、apoB と脂質との会合が減少すると、apoB の分解は促進され、肝細胞からのリポタンパク質の分泌量が低下することが知られている。そこで MTP の影響を検討するために肝臓ミクロソーム画分に含まれる MTP をイムノブロットにより解析した。その結果、いずれのマウスにおいても肝ミクロソーム画分の MTP タンパク質量に違いはなかった(図2)。これらの結果から、*Sod1* KO および double KO の肝臓ミクロソーム画分における apoB タンパク質の減少は MTP タンパク質以外の経路で制御されている可能性が示唆された。

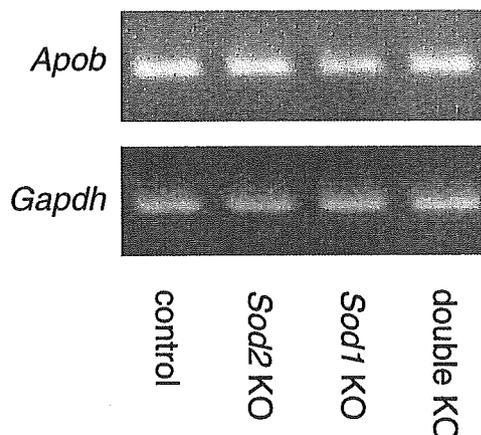


図3 逆転写PCR法によるapoBの遺伝子発現の解析

3. 逆転写PCR法によるapoB発現量の解析

次に、肝臓中の apoB 量が転写レベルで調製されている可能性を検討するために、逆転写 PCR 法により、それぞれのマウスの肝臓中の apoB mRNA 量を比較した。その結果、肝臓中の apoB mRNA の発現量はいずれのマウスにおいても顕著な違いはみられなかった(図3)。この結果から、*Sod1* KO および double KO における肝臓中の apoB の著しい減少は転写レベルでは制御されていないことが示唆された。

4. まとめ

以上の結果をまとめると、マウスの肝臓では Cu/ZnSOD が欠損することにより、細胞内で発生したスーパーオキシドの処理能力が低下し、脂質の過酸化などが引き起こされる。さらに *Sod1* KO の肝臓では酸化ストレスにより apoB のタンパク質量が翻訳後の分解などによって著しく減少し、VLDL の分泌が

抑制され、肝臓への脂質が蓄積しやすくなることが示唆された。以前の報告では、高度不飽和脂肪酸の投与により肝臓の過酸化脂質の増加と apoB を含むリポタンパク質の分泌の抑制が報告されている。また、LDL に含まれる apoB が活性酸素により非酵素的に分解されることも報告されている。以前の結果や我々の結果は apoB が肝臓における活性酸素種の標的分子の一つであることを示唆している。

これまでに酸化ストレスが C 型肝炎やアルコール性肝障害などの肝疾患に関与していることが報告されている。また、最近注目されている肝疾患として非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) がある。NASH は炎症や繊維化を伴う脂肪肝の進行した疾患であり、肝硬変へと進展するおそれのある疾患である。また、NASH の発症には酸化ストレスが関与すると考えられている。本研究の結果から、*Sod1* KO は肝臓では脂質の蓄積や過酸化が促進することが明らかとなった。また、*Sod1* KO にアルコールを経口投与すると肝臓の症状が悪化することが報告されていることから、*Sod1* KO は肝疾患と酸化ストレスの関係について研究するためのモデルマウスとして非常に重要である。今後は *Sod1* KO へのアルコール投与や高脂肪食投与による症状の変化や遺伝子発現の変化について検討することにより、酸化ストレスによって誘導される肝疾患に関係した遺伝子・タンパク質群の

同定が望まれる。

D. 結論

本研究結果から Cu/ZnSOD 欠損マウスにおける肝臓への脂質の蓄積は、肝臓内で apoB タンパク質量が減少することによって引き起こされるリポタンパク質の分泌不全が原因であることが示唆された。これまでの研究によって C 型肝炎、アルコール性肝障害、NASH などの肝疾患と酸化ストレスの関係が示唆されていることから、Cu/ZnSOD 欠損マウスを用いて肝疾患と酸化ストレスの関係を検討することは非常に重要であろう。

E. 研究発表

1. 論文発表

Satoshi Uchiyama, Hideo Koike, Takahiko Shimizu, Takuji Shirasawa A superoxide dismutase/catalase mimetic extends the lifespan of short-lived mev-1 mutant but not the wild type strain in *Caenorhabditis elegans*. *Anti-Aging Medical Research*. Vol. 2, No. 1:39-47, Autumn 2005

2. 学会発表

内山智、清水孝彦、白澤卓二 酸化ストレスは脂肪肝を引き起こす 第28回日本基礎老化学会大会 2005

研究課題：病理解剖例を用いた粥状硬化症関連遺伝子 SNP の関連解析

分担研究者 沢辺元司（東京都老人医療センター 剖検病理科部長）

研究要旨

粥状硬化症は多因子性疾患であり、その病理発生には数多くの細胞種、生体分子が関与している。発生に強く関与する生体分子を特定するために候補遺伝子による遺伝子多型解析を行った。対象症例は老年病 SNP データベース (JG-SNP) に登録済みの 1,536 例の連続剖検例であり、男女比は 1.1:1、平均年齢は 80 歳である。脳動脈、冠状動脈、大動脈を含む 10 血管の粥状硬化度を肉眼的に半定量的に評価した。対象となる一塩基多型 (SNP) は炎症性サイトカイン等の 44 疾患関連遺伝子、67 SNP である。変異型のアレル頻度が 5% 以上の SNP は 26 遺伝子、38 SNP 見つかった。アレル頻度で見ると AGT, ADRB3, CYP1A1, ELN, eNOS, ER α , IL10, IL1 β , MCP-1, MPO, p22phox, p53, TNF α の 12 遺伝子で有意な SNP が同定された。このうち 2 カ所以上の血管で有意差が出たのは CYP1A1, TNF α であり、その他では 1 血管のみで有意であった。総頸動脈では ADRB3, TNF α で有意であった。大動脈では eNOS が有意であった。8 血管の粥状硬化度の平均を指標とすると、MCP-1 で有意差 ($p < 0.05$) が認められた。以上から、検討した候補遺伝子の中で、粥状硬化症と有意に関連がある遺伝子多型を特定できた。今回の検討で我々の同定した遺伝子多型が真に有意かどうかを確かめるためには、他集団での検討、関連した遺伝子の SNP 解析、ハプロタイプ解析が必要である。

A. 研究目的

粥状動脈硬化症は心筋梗塞、脳血管障害等の合併症を引き起こす老年医学上最重要疾患の一つである。剖検例を用いた病理学的検討では粥状動脈硬化症の程度は動脈系により異っているが、加齢と共に進行し、90 歳代では性差が失われる (#1, 8, 9)。また動脈系により高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙といった危険因子の寄与度が異なることも判明している (#14)。一方、粥状動脈硬化症は栄養、喫煙、運動といった外因と共に遺伝的要因が発症に関与し、その病理発生には数多くの細胞種、生体分子が関与している。今回、粥状動脈硬化症発生に強く関与する生体分子を特定するために候補遺伝子による遺伝子多型解析を行った。動脈

系により危険因子が異なることから、有意な関連を示す共通した遺伝子多型と共に、動脈系に特有な遺伝子多型を想定して解析した

B. 研究方法

対象症例は老年病 SNP データベース (JG-SNP) に登録済みの 1,536 例の連続剖検例である (#2, 7, 10)。男女比は 1.1:1、平均年齢は 80 歳である。脳動脈、冠状動脈、8 動脈（総頸動脈、鎖骨下動脈、大動脈、脾動脈、上腸間膜動脈、総腸骨動脈、外腸骨動脈、大腿動脈）の粥状硬化度を肉眼的に半定量的に評価した。8 動脈の粥状硬化度の平均値を病理学的粥状硬化指数 (PAI) とした。対象となる一塩基多型 (SNP) は炎症性サイトカイン等

の44疾患関連遺伝子, 67SNPである。SNP検索はLightTyper (Roche Diagnostics)を用いて行った。
(倫理面への配慮)

医学研究の承諾書は剖検時に遺族より得ており、剖検例を医学研究に用いることは死体解剖保存法に基づいている。承諾書では「遺伝子研究を含む医学研究に使用する」事を明示してある。また東京都老人医療センター、東京医科歯科大学双方の倫理委員会において本研究の承諾を得ている。遺伝子多型解析においては連結可能匿名化番号で検体を管理し、臨床病情報、遺伝子多型情報は統計解析の責任者の元で初めてデータが統合され個人情報の流出がないよう最大限の努力を行っている。

C. 研究結果

変異型のアレル頻度が5%以上のSNPは26遺伝子, 38SNP見つかった。38SNP中 Angiotensinogen (AGT), CCR2, TNF α -308G/AはHardy-Weinberg平衡から乖離していたが、その他のSNPはH-W平衡に従っていた。粥状硬化度と変異アレルとが有意な関連を示す遺伝子多型をTable 1に示す。AGT, β 3-adrenergic receptor (ADRB3), CYP1A1, Elastin (ELN), eNOS (NOS3), ER α (ESR1), IL10, IL1 β , MCP-1 (CCL2), MPO, p22phox (CYBA), p53, TNF α の12遺伝子で有意なSNPが同定された。このうち2カ所以上の血管で有意差が出たのはCYP1A1, TNF α であり、その他では1血管のみで有意であった。総頸動脈では β 3-adrenergic receptor, TNF α で有意であった。脳動脈, 冠状動脈で有意なSNPは見つからなかったが、脳動脈ではAdiponectin (ACDC), eNOS, TGF β , XRCC1で、冠状動脈ではMCP-1で傾向($p < 0.1$)を認めた。大動脈ではeNOSが有意であった。PAIを指標とするとMCP-1で有意差($p < 0.05$), eNOS, ER α ,

PON-1, TNF α で傾向($p < 0.1$)が認められた。またSNP解析過程でTNF α のプロモーター領域のSNPに従来報告されていないSNP, -856G>Aが存在し、LightTyperにより、一度に近接した2カ所のSNP解析が可能であった(#3)。

D. 考察

本検討により粥状硬化症と有意に関連がある遺伝子多型をいくつか特定できた。解析内容は日本循環器学会総会において発表した(#12, 13)。PAIを指標とした時、全身の血管に共通した遺伝子多型としてMCP-1が同定された。MCP-1は単球遊走因子であり、その遺伝子多型がMCP-1の転写量、血清値に相関することが知られており、Framingham研究においてMCP-1多型と心筋梗塞との間に有意な関連が報告されている(Circulation, 2005)。また動脈系に特有な他のSNPも同定された、我々の同定した遺伝子多型が真に有意かどうかを確かめるためには、他の集団での検討、関連した遺伝子のSNP解析、ハプロタイプ解析が必要である。

また粥状動脈硬化症の遺伝子多型解析以外に、今回の対象である病理解剖症例を用いて、前立腺癌の化学療法とCOMT多型、孤発性パーキンソン病と α -synuclein多型、大腸腺腫とp53多型の間に有意な関連を認め報告した(#4, 5, 11)。

更に病理解剖症例の標準臓器重量について解析を行い、遺伝子多型研究の対象(例えば、脳萎縮、心肥大の指標)として使用できるようにした(#6)。

E. 結論

44 粥状動脈硬化症関連遺伝子の67SNPを用いて粥状動脈硬化症の関連解析を行った。対象は東京都老人医療センターの1586連続病理解剖症例である。関連解析により特定の動脈の粥状動脈硬化

度と関連する遺伝子多型を同定することが出来 候補遺伝子と考えられた。
た。特に CYP1A1, TNF α , eNOS, MCP-1 が有力な F. 健康危険情報

Table 1. Significant correlations between the atherosclerotic degrees of the arterial system and SNPs of the candidate genes

Gene name	SNP	Carotid	S.M.A.	Aorta	External	Femoral	P.A.I.	Coronary	Cerebral
		A.			iliac A.	A.		A.	A.
ADRB3	T45G	0.046	0.174	0.42	0.802	0.796	0.288	0.761	0.934
AGT	Met235Thr	0.786	0.035	0.231	0.303	0.948	0.453	0.441	0.311
CCL2	-2076A/T	0.3	0.615	0.093	0.437	0.142	0.033	0.083	0.871
CYBA	His727Tyr	0.413	0.706	0.733	0.335	0.019	0.236	0.515	0.556
CYP1A1	Ile462Val	0.357	0.036	0.316	0.399	0.18	0.209	0.476	0.949
ELN	Gly422Ser	0.55	0.003	0.355	0.973	0.108	0.147	0.868	0.641
ESR1	T392C S10S	0.905	0.047	0.374	0.132	0.148	0.065	0.883	0.054
IL10	-1082G/A	0.418	0.312	0.456	0.024	0.367	0.865	0.411	0.788
IL10	-819T/C	0.603	0.481	0.154	0.035	0.06	0.6	0.381	0.852
IL10	-592A/C	0.631	0.615	0.189	0.032	0.072	0.598	0.302	0.787
MPO	-463G/A	0.052	0.093	0.756	0.007	0.239	0.332	0.645	0.924
NOS3	-786T/C	0.819	0.25	0.005	0.26	0.121	0.092	0.647	0.365
NOS3	-922A/G	0.814	0.236	0.006	0.27	0.12	0.091	0.575	0.329
TNF	-308G/A	0.045	0.19	0.62	0.151	0.031	0.158	0.247	0.319
TNF	-863C/A	0.031	0.306	0.619	0.185	0.24	0.077	0.518	0.926
TNF	-1031T/C	0.017	0.17	0.877	0.117	0.033	0.071	0.15	0.382
TP53	Arg698Thr	0.621	0.295	0.081	0.044	0.199	0.407	0.55	0.71

The p-values less than 0.05 are shown in boldface. The results of subclavian, splenic, and common iliac arteries are omitted.

S.M.A., Superior mesenteric artery; P.A.I., Pathological atherosclerotic index

G. 研究発表

1. 論文発表

#1. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara K, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, Tanaka N. Sustained progression and loss of the gender-related difference in

atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1,074 consecutive autopsy cases. Atherosclerosis. (in press).

#2. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N. Developments of

- geriatric autopsy database and Internet-based database of Japanese single nucleotide polymorphisms for geriatric research (JG-SNP). *Mech Ageing Dev* 125(8):547-52, 2004.
- #3. Song Y, Araki J, Zhang L, Froehlich T, Sawabe M, Arai T, Shirasawa T, Muramatsu M. Haplotyping of TNFalpha gene promoter using melting temperature analysis: detection of a novel -856(G/A) mutation. *Tissue Antigens*. 66(4). 284-90. 2005
- #4. Suzuki M, Mamun MR, Hara K, Ozeki T, Yamada Y, Kadowaki T, Honda H, Yanagihara Y, Ito YM, Kameyama S, Ohta N, Hosoi T, Arai T, Sawabe M, Takeuchi T, Takahashi S, Kitamura T. The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is associated with the PSA-progression-free survival in prostate cancer patients treated with estramustine phosphate. *Eur Urol*. 48(5). 752-9. 2005
- #5. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 15(7). 1151-8. 2006
- #6. Sawabe M, Saito M, Naka M, Kasahara I, Saito Y, Arai T, Hamamatsu A, Shirasawa T. Standard organ weights among elderly Japanese who died in the hospital, including 50 centenarians. *Pathology International*. (in press).
- #7. 沢辺元司. 老年病と遺伝子多型. *Emergency Care* 18: 10-19, 2005
- #8. 沢辺元司, 小澤利男. 年齢, 性別, 部位別にみた動脈硬化の特徴. *クリニカ* 33(1): 7-13, 2006
- #9. Sawabe M, Hamamatsu A, Harada K, Chida K, Nakahara K, Ozawa T, Sustained progression and loss of gender-related difference in atherosclerosis in the very old: a pathological study of 1,074 autopsy cases, 第69回日本循環器学会(横浜), 2005. 3. 20.
- #10. 沢辺元司, 笠原一郎, 新井富生, 田久保海誉, 村山繁雄, 病理解剖症例を対象とした遺伝子多型データベース(老年病 SNP データベース, JG-SNP) のインターネット公開, 第94回日本病理学会総会(横浜), 2005. 4. 16.
- #11. 新井富生, 沢辺元司, 細井孝之, 中原賢一, 金沢暁太郎, 笠原一郎, 本間尚子, 田久保海誉, 高齢者における大腸腺腫と p53 コドン 72 遺伝子多型との関連, 第47回日本老年医学会(東京), 2005. 6. 16.
- #12. Oda K, Sawabe M, Tanaka N, Shirasawa T, Muramatsu M, The Associations between the Genetic Polymorphisms of Pro- and Anti-inflammatory Chemokine/Cytokines and the Atherosclerotic Degrees in the Japanese Elderly, 第70回日本循環器学会(名古屋), 2006. 3. 24.
- #13. Sawabe M, Oda K, Muramatsu M, Tanaka N, Shirasawa T, The Contributions of the Candidate Genes to Atherosclerosis are Not Uniform among the Arterial Systems, 第70回日本循環器学会(名古屋), 2006. 3. 24.
- #14. Naito T, Sawabe M, Hamamatsu A, Harada K, Chida K, Muramatsu M, Ozawa T, The Correlation between Serum Lipid Levels and Atherosclerotic Degrees is Different in Each Arterial System, 第70回日本循環器学会(名古屋), 2006. 3. 26.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし.

2. 学会発表

高齢者消化管癌に関連する遺伝子の多型解析

分担研究者 新井 富生 東京都老人医療センター・臨床病理科医長

研究要旨

【目的】加齢とともに悪性腫瘍の発生率は指数関数的に増加することが知られており、胃癌、大腸癌、肺癌が発生率、発生数の多い悪性腫瘍である。本研究では高齢者に多い消化管癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、大腸癌）に注目し、これらの腫瘍発生における遺伝子多型の関連を明らかにすることを目的とする。

【方法】約8年間の連続剖検1536例（男性826例、女性710例、年齢中央値80歳、分布46～104歳）対象に、病理組織学的に胃癌、十二指腸癌、大腸癌と確認できた病変の個数・部位、44遺伝子（66一塩基多型）、臨床病理データ（生活歴として、喫煙歴、飲酒歴を含む）を統計学的に解析した。

【結果】胃癌と関連のみられた遺伝子多型はTumor necrosis factor α (TNF α , -1031)、Trans-forming growth factor β 1 (TGF β 1)、Estrogen receptor α 、adiponectin (G276T)であり、そのオッズ比（マイナーアレルの寄与度）はそれぞれ1.51、1.55、0.65、1.89であった（いずれも $P < 0.05$ ）。十二指腸癌と関連のある遺伝子はendothelial nitric oxide synthetase (eNOS, -786と-922)で、オッズ比は9.20であった（ $P < 0.05$ ）。直腸癌と関連のある遺伝子はmethylenetetra-hydrofolate reductase (MTHFR)であり、オッズ比は0.27であった（ $P = 0.001$ ）。食道癌、結腸癌と関連のある遺伝子多型は見出されなかった。

【結論】癌原物質の代謝に関連する酵素や修復酵素に関連する遺伝子の一塩基多型と胃癌の関連について現在まで報告がある。しかし、高齢者においては上記遺伝子多型と胃癌を始めとする消化管癌との関連性は認められなかった。一方、高齢者消化管癌と関連のみられた遺伝子は炎症、ホルモン受容体、葉酸代謝酵素に関連するものであり、高齢者胃癌、十二指腸癌、直腸癌の発生機序は若年者と異なる可能性が示唆された。また、食道癌、結腸癌に関連する遺伝子多型は見出されず、エピジェネティックな現象や環境因子の関与が大きいものと推測された。

A. 研究目的

加齢とともに悪性腫瘍の発生率は指数関数的に増加することが知られており、胃癌、大腸癌、肺癌が発生率、発生数の多い悪性腫瘍である。本研究の主な目的は、高齢者消化管癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、大腸癌）の発生における、遺伝子多型の関与を明らかにすることである。

B. 研究方法

東京都老人医療センターで1995年1月～2003年3月の8年2カ月に剖検された1536例（男性826例、女性710例、年齢中央値80歳、分布46～104歳）対象とした。

胃癌、大腸癌に関しては、病理組織学的に診断できた病変の肉眼型、大きさ、発生部位を記載した。

遺伝子検索に関しては、剖検時採取した腎組織からDNAを抽出し、LightTyperにより一塩基遺伝子多型（SNP）を検出した。検討した一塩基遺伝子多型は、サイトカイン、成長因子、ホルモン受容体、代

謝酵素、修復酵素に関連する44遺伝子（66 SNPs）である。

統計学的解析は、臨床病理データ（生活歴として、喫煙歴、飲酒歴を含む）と遺伝子多型を多重ロジスティック解析した。解析にあたり年齢、性、喫煙、飲酒で調整し、 $P < 0.05$ を有意と判定した。

（倫理面への配慮）剖検材料を研究に使用するに当たり、ご遺族から書面にて承諾を得た。また本研究は東京都老人医療センター倫理委員会で承認された。

C. 研究結果

1) 悪性腫瘍の出現頻度：1536例の剖検例のうち、悪性腫瘍を有するのは男性62%、女性55%であった。

年齢別にみた担癌率を図1に示す。このうち、食道癌18例（1.2%）、胃癌170例（11.1%）、十二指腸癌7例（0.5%）、結腸癌106例（6.9%）、直腸癌35例（2.3%）であった。

2) 遺伝子多型の解析：遺伝子多型の解析は1499例に可能であり、有意差のみられた遺伝子多型の結

果を表1に示す。これらのデータは喫煙、飲酒、年齢で調整済みの値である。食道癌、結腸癌に関しては遺伝子多型による差異は認められなかった。

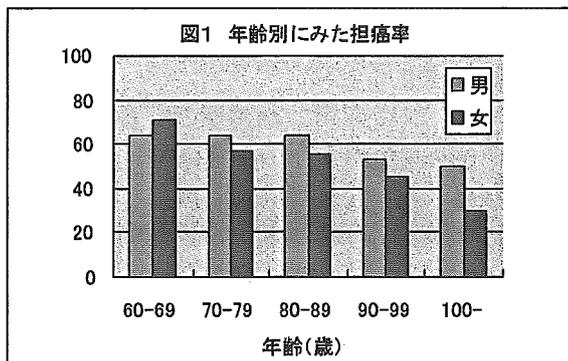


表1 消化管癌と関連のみられた遺伝子とそのオッズ比

腫瘍	遺伝子	OR	95%IC	P値
胃癌	TNF α (-1031)	1.51	1.03-2.2	0.03
	TGF β 1	1.55	1	7
	ER α	0.65	1.02-2.3	0.04
	Adiponectin(G276T)	1.89	0.45-1.9	0.02
			5	7
		1.29-2.7	0.00	
		4	1	
直腸癌	MTHFR	0.27	0.12-0.6	0.00
			0	1
小腸癌	eNOS (-789)	9.20	1.31-64.	0.02
	eNOS (-922)	9.20	54	6
			1.31-64.	0.02
			47	5

OR, オッズ比 (マイナーアレルの寄与度を表す) ;
95%IC, 95%信頼区間

TNF α , tumor necrosis factor α ; TGF β I, transforming growth factor β 1; ER α , estrogen receptor α ; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; NOS, endothelial nitric oxide synthetase

D. 考察

癌原物質の代謝に関連する酵素の遺伝子である cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), glutathione S-transferase (GST M1) や、修復酵素関連の遺伝子である XRCC1 (Arg194Try), p53 codon 72 (C/G) の一塩基多型と胃癌の関連について現在まで報告がある。これらの報告は検索対象の年齢が本研究に比べ10歳以上若年である。高齢者群においては上記遺伝子多型と胃癌を始め消化管癌との関連性は認められなかった。一方、高齢者消化管癌と関連のみられた遺伝子は炎症、ホルモン受容体、葉酸代謝酵素に関連するものであり、高齢者胃癌、十二指腸癌、直腸癌は若年者と異なることが示唆された。また、食道癌、

結腸癌に関連する遺伝子多型は見出されず、遺伝子多型の関与は低いと推測される。高齢者結腸癌の発生に関して、我々は遺伝子のメチル化などのエピジェネティックな現象の増加を明らかにしており、結腸癌においては遺伝子多型の関与より、エピジェネティックな現象や環境因子の関与が大きいことが示唆された。

E. 結論

高齢者悪性腫瘍に関連する遺伝子は現在まで関連について報告された遺伝子とは異なる遺伝子であった。高齢者の悪性腫瘍は若年者と異なる臨床病理像を示すので、その発生機序や関連する遺伝子も異なる可能性が考えられる。また、喫煙、アルコール、食事などの環境因子の影響を受けやすい食道癌、結腸癌に関連する遺伝子多型は見出されなかったことは、これらの癌が環境因子による影響が大きいものと推測された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawabe M, Takahashi R, Matsushita S, Ozawa T, Arai T, Hamamatsu A, Nakahara K, Chida K, Yamanouchi H, Murayama S, Tanaka N. Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2005; 179 (2): 345-351.
- 2) Takubo K, Izumiya-Shimomura N, Koiwai H, Honma N, Esaki Y, Yoshida T, Nakajima T, Sawabe M, Arai T. Detection of human papilloma virus infection of the cervix in very elderly women using the polymerase chain reaction. *Clinical Cancer Research* 2005; 11 (8): 2919-2923.
- 3) Honma N, Takubo K, Akiyama F, Sawabe M, Arai T, Younes M, Kasumi F, Sakamoto G. Expression of GCDPF-15 and AR decreases in larger or node-positive apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology* 2005; 47: 195-201.
- 4) Kanazawa K, Negishi S, Kishi K, Sawabe M, Arai T. Chronological trend of calorie intake and the incidence of epithelial neoplasms of the large intestine during the past 30 years in Japan. *Oncology* 2005; 69 (Suppl 1): 46-49.
- 5) Suzuki M, Manum MRI, Hara K, Ozeki T, Yamada Y, Kodowaki T, Honda H, Yanagihara Y, Ito YM, Kameyama S, Ohta N, Hosoi T, Arai T, Sawabe M, Takeuchi T, Takaharashi S, Kitamura T. The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is associated with the PSA-progression-free survival in prostate cancer

patients treated with estramustine phosphate. Eur Urol 2005; 48: 752-759.

- 6) Takubo K, Arai T. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: comparison with parietal cell carcinoma. In, Kaminishi M, Takubo K, Mafune K, eds, The Diversity of Gastric Carcinoma. Pathogenesis, Diagnosis and Therapy, Springer-Verlag, Tokyo, 2005: 151-158.
- 7) Arai T. Gastric carcinoma in the elderly. Kaminishi N, Takubo K, Mafune K, eds. The diversity of gastric carcinoma. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. Springer-Verlag, Tokyo, 2005, 159-167.
- 8) Song Y, Araki J, Zhang L, Froehlich T, Sawabe M, Arai T, Shirasawa T, Muramatsu M. Haplotyping of TNFalpha gene promoter using melting temperature analysis: detection of a novel -856(G/A) mutation. Tissue Antigens 2005; 66 (4): 284-90.

2. 学会発表

- 1) 沢辺元司, 笠原一郎, 新井冨生, 田久保海誉, 村山繁雄. 病理剖検症例を対象とした遺伝子多型データベース (老年病SNPデータベース、JG-SNP) のインターネット公開. 第94回日本病理学会総会 横浜 2005. 4. 16
- 2) 新井冨生, 沢辺元司, 細井孝之, 金澤暁太郎, 中原賢一, 本間尚子, 田久保海誉 高齢者にお

ける大腸腺腫とp53コドン72遺伝子多型との関連. 第47回日本老年医学会学術集会 (東京) 2005. 6. 16

- 3) 新井冨生. DNA修復機構からみた高齢者悪性腫瘍の分子機構. 第47回日本老年医学会学術集会 (東京) 2005. 6. 17
- 4) 新井冨生, 沢辺元司, 細井孝之, 金澤暁太郎, 中原賢一, 本間尚子, 田久保海誉, 村松正明, 田中紀子. 高齢者大腸腺腫とp53コドン72遺伝子多型との関連. 第63回大腸癌研究会 (東京) 2005. 7. 8
- 5) 竹内秀樹, 荒木淳吾, 新井冨生, 村松正明. 融解曲線分析によるDNAメチル化タイプング法の検討. 第5回分子予防環境医学研究会 (東京) 2005. 11. 25
- 6) 新井冨生, 沢辺元司, 笠原一郎, 白澤卓二, 本間尚子, 田久保海誉. 高齢者における大腸腺腫数と種々の遺伝子一塩基多型との関連. 第95回日本病理学会総会 (東京) 2006. 4. 30 (予定)

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
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者疾患におけるMTHFR遺伝子多型の意義

分担研究者 細井孝之 国立長寿医療センター先端医療部長

研究要旨

血中ホモシステイン濃度の高値はさまざまな加齢にともなって増加する疾患の基礎となることが知られている。骨粗鬆症による骨折や動脈硬化、悪性腫瘍などがその例である。本研究では血中ホモシステイン濃度規定因子のひとつであり、メチオニン代謝の key enzyme である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)の遺伝子多型性と悪性腫瘍との関連を連続剖検例を用いて検討した。その結果、本遺伝子の多型性と悪性リンパ腫、ならびに直腸癌と間に有意な関連が認められた。この結果は近年増加の一步をたどる悪性腫瘍の一部に対して、中高年層における葉酸やビタミンB12の補充の有効性を示唆する有用な情報が得られた。

A.研究目的

多くの老年病の発症には遺伝的素因と環境因子(生活習慣因子)の両方がかかわっている。我々は本疾患の遺伝的素因を候補遺伝子の多型性と臨床的指標との連関解析をおこなうことによって明らかにしようしてきた。遺伝子多型性にはいくつかの種類があるが、我々はとくに single nucleotide polymorphisms (SNPs)について検討している。なかでも、regulatory SNP(rSNP)と codingSNP(cSNP)は臨床に直結する生物学的意義を持つ可能性がある。rSNPは遺伝子の転写調節領域にあるもので、この多型性は転写量の多様性を介して、発現される蛋白質量の差をもたらす可能性がある。また、遺伝子産物中のアミノ置換をもたら

す。methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)は葉酸代謝における key enzyme の一つであり、核酸代謝ならびホモシステイン代謝の中で重要な役割を果たす。MTHFR 遺伝子多型性は動脈硬化性病変や骨粗鬆症に基づく骨折との関連以外にも、悪性腫瘍を含むさまざまな老年病との関連が報告されている。今回は JG-SNP を用いて、MTHFR 遺伝子多型性と多種類の悪性腫瘍との関連を単一のデータベース上で検討した。

B.方法:対象症例は老年病 SNP データベース(JG-SNP)に登録された 1536 例の連続剖検例であり、男女比は 1.1:1、平均年齢は 80 歳である。MTHFR 遺伝子の codon677 における non-synonymous SNP(C→T ;

alanine→valine)をタイピングし、JG-SNPに登録された34種の悪性腫瘍との関連を検討した。

C.結果

JG-SNPに登録された34種の悪性腫瘍のうち、症例数が10を超えるものは、肺癌(腺癌)(64)、肺癌(扁平上皮癌)(41)、肺癌(小細胞癌)(37)、骨髄性白血病(88)、骨髄腫(21)、悪性リンパ腫(65)、胃癌(164)、食道癌(17)、結腸癌(101)、直腸癌(31)、膵癌(48)、肝細胞癌(49)、胆道癌(48)、前立腺癌(85)、乳癌(64)、子宮癌(15)、腎癌(21)、尿路癌(26)、甲状腺癌(25)、頭頸癌(11)であり、連関解析はこれらの悪性腫瘍について行った。これらの悪性腫瘍のうち、minor allele(677T)をヘテロまたはホモに有する群がminor alleleを持たない群に対して、有意な相対危険率を見いだされた悪性腫瘍は、直腸癌(相対危険率0.27, 95%信頼区間; 0.12-0.60, $p=0.001$)と、悪性リンパ腫(相対危険率; 1.88, 95%信頼区間; 1.03-3.43, $p=0.039$)であった。

D.考察

直腸癌との関連はこれまでの報告を裏付けるものである。悪性リンパ腫との関連については従来から controversial であり、さらなる検討を要する。今回の結果は近年増加の一步をたどる悪性腫瘍の一部に対して、中高年層における葉酸やビタミンB12の補充の有効性を示唆する有用な情報であると考えられる。

結論: MTHFR 遺伝子多型性(677C>T)と多種類の悪性腫瘍との関連を単一のデータベース(JG-SNP)上で初めて検討した結果、

有意な関連が、直腸癌と悪性リンパ腫との間で認められた。

E.発表

1. Koshizuka Y, Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, Seichi A, Takeshita K, Nakamura K, Kawaguchi H
Distinct association of gene polymorphisms of estrogen receptor and vitamin D receptor with lumbar spondylosis in post-menopausal women. *Eur Spine J.* 2005 Dec 14;:1-8
2. Nishijima R, Araki A, Ando M, Nemoto T, Ohashi K, Kobayashi Y, Chiba Y, Horiuchi T, Morio K, Sawabe M, Hosoi T. Diabetes mellitus complicated with rapidly progressive glomerulonephritis in an elderly patient. *Intern Med.* 2005 Oct;44(10):1078-83.
3. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, Orimo H. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2005 Oct;20(10):1828-36
4. Suzuki M, Mamun MR, Hara K, Ozeki T, Yamada Y, Kadowaki T, Honda H, Yanagihara Y, Ito YM, Kameyama S, Ohta N, Hosoi T, Arai T, Sawabe M, Takeuchi T, Takahashi S, Kitamura T
The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is associated with the PSA-progression-free survival in prostate cancer patients treated with estramustine phosphate. *Eur Urol.* 2005 Nov;48(5):752-9.
5. Yoshimura N, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H. Epidemiology of hip fracture in Japan:

- incidence and risk factors. *J Bone Miner Metab.* 2005;23 Suppl:78-80.
6. Araki A, Hosoi T, Orimo H, Ito H. Association of plasma homocysteine with serum interleukin-6 and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2005 Jun;54(6):809-14.
7. Sudo Y, Ezura Y, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Ito H, Emi M. Association of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the pro-opiomelanocortin gene (POMC) with low bone mineral density in adult. Women. *J Hum Genet.* 2005;50(5):235-40
8. Urano T, Shiraki M, Fujita M, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in the lipoxigenase ALOX15 5'-flanking region (-5229G/A) with bone mineral density. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(3):226-30.
9. Goseki-Sone M, Sogabe N, Fukushi-Irie M, Mizoi L, Orimo H, Suzuki T, Nakamura H, Orimo H, Hosoi T. Functional analysis of the single nucleotide polymorphism (787T>C) in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene associated with BMD. *J Bone Miner Res.* 2005 May;20(5):773-82.
10. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O, Ichimura S, Nakatsuka K, Miura M: Committee on the Guideline for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis Japan Osteoporosis Society. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab.* 2005;23(2):97-104

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学研究）

分担研究報告書

老人における動脈硬化病変と遺伝子多型

分担研究者： 氏名 村松正明 所属 東京医科歯科大学 教授

研究要旨：

近年、動脈硬化の発症進展の機序として緩徐な炎症性反応が関与していることが一般に認識されてきている。本課題では炎症性サイトカイン/ケモカインの遺伝子多型が動脈硬化進展とに及ぼす影響を調べる目的で、剖検例（1500例）より得られた種々の動脈における硬化度と遺伝子多型の相関を網羅的に検討した。その結果炎症性サイトカイン TNF- α プロモーターの遺伝子多型が有意に相関することが明らかとなった。

A. 研究目的

高齢化社会の本格的な到来を迎えて、心血管障害、脳血管障害をもたらす動脈硬化性疾患を制御することが重要な課題となってきた。動脈硬化症は全身性に起こるが、その進展の程度を臨床的に評価することは一般に困難であり、通常、虚血性心疾患などの動脈硬化症合併症の有無などでその程度を推測している。動脈硬化症の直接的評価は剖検による全身血管の病理学的検索が最も信頼できる。そこで剖検例を用いて動脈硬化症の程度を肉眼的に評価し基礎疾患、合併症、疾患関連遺伝子の遺伝子多型との関連を検討し動脈硬化症の病態・病因を検討した。

B. 研究方法

老年病 SNP データベースに登録してある高齢者剖検例約 1500 例を対象とした。病理学的粥状硬化指数 (PAI) は大動脈を含む 8 血管の粥状硬化度 (0-8 点) の平均値で表した。遺伝子多型は LightTyper を用いて、融解曲線分析法によって解析した。解析対象とした炎症性サイトカイン/ケモカインの 6 遺伝子より以下の 11 SNP を選択して解析した。TNF α (-1, 031T/C, -863C/A, -857C/T, -308G/A), IL-1 β (-511T/C), MCP-1 (-2, 518C/T, -2, 076T/A), IL-10 (-1, 082G/A, -819T/C, -592A/C), IL-4 (-589T/C), and TGF β I (T29C). 統計解析は動脈硬化指数の四分位点をもとに多変量解析手法を用いて行った。これらはいずれも機能的な SNP であることが報告されている。

C. 研究結果

解析した 11 SNP はいずれもハーディーワインバグ平衡を満たしており、日本人の標準 SNP 頻度に近似していた (JSNP データベース)。動脈硬化指数は同一個人にあっても動脈の種類による違いが大きく認められた。TNF α -1, 031T/C は総頸動脈および大腿動脈の動脈硬化との相関が認められた ($p=0.008$, $p=0.021$)。MCP-1 -2, 518C/T および TGF β I T29C は脳内動脈の動脈硬化との相関が認められた。また TNF α のハプロタイプ TNF α (-1031T, -863C, -857T, -308G) が総頸動脈との相関が認められた ($p=0.008$)。その他の SNP に関しては有意な相関は認められなかった。

D. 考察

TNF α は単球/マクロファージ系由来の炎症性のサイトカインであり、今回解析したプロモーターにある SNP はいずれも、これまでの報告により、感染症、自己免疫疾患、癌、および虚血性心疾患、代謝性疾患との関連が示唆されている。また SNP/ハプロタイプの機能に関しても転写調節に関連していることが、細胞内導入実験等により明らかにされている。今回の研究により、TNF α が老人における動脈硬化度の進展と相関していることがはじめて明らかにされた。動脈硬化度が動脈の種類によってことなり、またその進展に関わる遺伝子が異なることが明らかにされたことは今後の動脈硬化研究の方向に示唆を与える結果であると考えられた。

E. 結論

今回の検討により、動脈硬化症の直接的な病理学評価と炎症性サイトカイン／ケモカインの遺伝子多型の関連を検討することにより、従来間接的にしか証明できなかった動脈硬化症の関連疾患の因果関係について検討することが出来た。また TNF α が疾患と関連する遺伝子であることを遺伝子多型研究により推定することが可能であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（論文発表）

Song Y, Araki J, Zhang L, Froehlich T, Sawabe M, Arai T, Shirasawa T, Muramatsu M.

Haplotyping of TNF α gene promoter using melting temperature analysis: detection of a novel -856(G/A) mutation. Tissue Antigens. 2005 Oct;66(4):284-90

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：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	巻号	ページ	出版年
Song Y, Araki J, Zhang L, Froehlich T, Sawabe M, Arai T, Shirasawa T, Muramatsu M.	Haplotyping of TNFalpha gene promoter using melting temperature analysis:detection of a novel -856(G/A) mutation.	Tissue Antigens	66(4)	284-90	2005
Baba T, Shimizu T, Suzuki Y, Ogawara M, Isono K, Koseki H, Kurosawa H, Shirasawa T.	Estrogen, insulin, and dietary signals cooperatively regulate longevity signalsto enhance resistance to oxidative stress in mice.	J Biol Chem	280(16)	16417-26	2005
Sawabe M, Takahashi R, Matsushita S, Ozawa T, Arai T, Hamamatsu A, Nakahara K, Chida K, Yamanouchi H, Murayama S, Tanaka N	Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases	Atherosclerosis	179	345-351	2005
Suzuki M, Mamun MR, Hara K, Ozeki T, Yamada Y, Kadowaki T, Honda H, Yanagihara Y, Ito YM, Kameyama S, Ohta N, Hosoi T, Arai T, Sawabe M, Takeuchi T, Takahashi S, Kitamura T	The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is associated with the PSA-progression-freesurvival in prostate cancer patients treated with estramustine phosphate	Eur Urol	48(5)	752-9	2005
Mizuta T, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T	Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease	Hum Mol Genet	15(7)	1151-8	2006
Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara K, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, Tanaka N	Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of ,074 consecutive autopsy cases	Atherosclerosis		in press	
Sawabe M, Saito M, Naka M, Kasahara I, Saito Y, Arai T, Hamamatsu A, Shirasawa T	Standard organ weights among elderly Japanese who died in the hospital, including 50 centenarians	Pathology International		in press	
総説					
沢辺元司	老年病と遺伝子多型	Emergency Care	18	10-19	2005
沢辺元司, 小澤利男	年齢, 性別, 部位別にみた動脈硬化の特徴	クリニカ	33(1)	7-13	2006