

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

老年病の発症に関わる  
遺伝—環境ネットワークの解明  
(H17-長寿-003)

平成17年度～18年度 総合研究報告書  
平成19 (2007) 年3月

主任研究者

三 木 哲 郎 (愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学)

分担研究者

小 原 克 彦 (愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学)

名 倉 潤 (愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学)

田 原 康 玄 (愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学)

## 目 次

I. 総合研究報告

老年病の発症に関わる遺伝—環境ネットワークの解明

愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・教授 三木哲郎

-----3

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----23

III. 研究成果の刊行物・別刷

-----25

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

## 老年病の発症に関わる遺伝—環境ネットワークの解明

主任研究者 三木 哲 郎 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・教授

### 研究要旨

本研究では、老年病の発症に関わる遺伝—環境ネットワークを解明する目的で、遺伝—環境相互作用を踏まえた高血圧やインスリン抵抗性、肥満、腎機能、老化等の感受性遺伝子解析を一般地域住民を対象に行った。加えてMDR法を用い、高血圧に対する遺伝—遺伝相互作用の探索も行った。ミレニアムプロジェクトの成果を基盤に行った高血圧感受性遺伝子解析では、14000例の集団サンプルを用いた検討から、アミノ酸置換を伴う遺伝子F近傍のSNP2が、種々の交絡因子を調整した上でも高血圧の独立した危険因子であることが示された。候補遺伝子アプローチでは、腎機能低下の感受性遺伝子解析から、推定GFR値に対しADRB149遺伝子多型が年齢との交互作用をもって有意に相関しており、この多型が加齢による腎機能低下の遺伝因子であることが示された。高血圧の有力な候補遺伝子多型であるCatalase遺伝子プロモーター領域のC-844T多型と本態性高血圧との関連を検討した成績からは、C-844T多型が中性脂肪との交互作用を介して高血圧と相関する可能性が示唆された。反面、ウェルナー症候群原因遺伝子のC1367A多型やエンドセリン2遺伝子A985G多型は、種々の共変量や環境因子との交互作用を含めて検討しても血圧や高血圧とは相関しなかった。また、アンジオテンシン変換酵素I/D多型、アンジオテンシノーゲンM235T多型、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素C677T多型、Gタンパク質β3サブユニットC825T多型、Gタンパク質αサブユニットT393C多型についてインスリン抵抗性（HOMA指数、アディポネクチン、高感度CRP）との関連を検討したが、いずれも有意な相関は認められなかった。INSIG2遺伝子rs7566605多型との肥満との検討結果からは、白人に比して平均体重の低い日本人では、当該遺伝子多型は肥満の感受性遺伝子多型とはなり難いことが示された。一方、MDR法を用いた遺伝—遺伝相互作用の検討では、従前の検討で得られた3つの高血圧感受性遺伝子多型について再解析したところ、2つの遺伝子多型間に見出された交互作用は各遺伝子多型単独での検討より相関が強く遺伝—遺伝相互作用の探索におけるMDR法の有用性が示された。このように、本研究では様々なアプローチから老年病およびその基礎疾患に感受性を持つ遺伝子多型を、特に環境因子とのネットワークに着目して検討した。多因子疾患の遺伝因子は、個々には弱い影響力を示すものの総和として疾患発症に関与しているため、今後も、本研究のように大規模な集団サンプルを用いた検出力の高い解析を行い、エビデンスを蓄積していくことが疾患の遺伝的背景の全貌を捉える上で必要であるといえる。

三木哲郎	愛媛大学大学院医学系研究科 加齢制御内科学・教授
小原克彦	愛媛大学大学院医学系研究科 加齢制御内科学・助教授
名倉潤	愛媛大学 医学部附属病院・講師
田原康玄	愛媛大学大学院医学系研究科 統合医科学・講師

### A. 研究目的

本研究では、老年病の発症に関わる遺伝—環境ネットワークを解明し、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、健康寿命を確保する上で重要であろう。

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や肥満（インスリン抵抗性）等に着眼し、従来の候補遺伝子やミレニアムプロジェクトの成果を基に、大規模一般地域住民を対象にした疾患感受性遺伝子解析を、特に環境因子との交互作用を踏まえて検討した。加えて生活習慣病などの多因子疾患の発症には、遺伝因子同士の交絡も重要な因子であることから、その探索手法である MDR 法の有用性について検証するとともに、高血圧発症に関する遺伝-遺伝交互作用の探索も併せて行った。

## B. 研究方法

ミレニアム・ゲノム・プロジェクト-高血圧等循環器疾患感受性遺伝子解析グループでは、高血圧感受性遺伝子を探索するために、全ゲノムスクリーニングを行った。それと平行したサブ解析として、ゲノムワイドの候補遺伝子解析も行った。この候補遺伝子解析では、特にシグナル伝達系に着目し、全ゲノム範囲で約 300 個の遺伝子を選出してその感受性を検証した。同プロジェクト終了後も継続研究が実施されており、その成果を基盤に本研究では更なる検討を加えた。

具体的には、約 300 候補遺伝子のスクリーニングから得られた感受性 SNP-1 について、大規模集団サンプルを用いた検討を行った。解析対象とした遺伝子は、成長因子の 1 種をコードするものであり、1 次スクリーニングでの p 値は、劣性モデルで 0.034、オッズ比は 1.315 であった。大規模集団サンプルを対象とした検討の結果、年齢や性別などの交絡因子を調整したロジスティック回帰分析にても、当該 SNP は高血圧の独立した因子であった ( $p=0.021$ )。そこでこの SNP-1 の周辺領域を前後 50kb に渡ってファインマッピングを行い、より強い相関を示す遺伝子多型の検索とその影響力を検討した。

ゲノム網羅的なスクリーニングの成果についても検証した。ミレニアムプロジェクトでは、1

次スクリーニングで約 8.5 万個の SNP を用いて全ゲノムを探索し、2 次スクリーニングでは有意性の認められた 2500SNP について、別のサンプルで再検証した。2 次スクリーニングの結果から、強い有意性を示す 11SNP を選択し、大規模日本人サンプルを用いて有意性を検証した。

腎機能は、著明な加齢性の変化を示し、糸球体濾過値は、80 歳で、20 歳時の約 2 分の 1 に低下することが報告されている。この加齢性腎機能低下は、加齢性腎硬化症 (senile renal sclerosis) とも呼ばれ、年齢以外にも、高血圧をはじめとした動脈硬化危険因子が大きく関連する。現在、腎機能評価法として、日常臨床で用いられている血清クレアチニンは、加齢に伴う筋肉量の減少を反映して、老年者では不正確であることが知られている。この点を補正する腎機能推測法として、MDRD の日本人補正式が推奨されている。本研究では、加齢に伴う腎機能低下に影響する遺伝的背景についても、これらの指標を従属変数として、GLM を用いて、年齢との交互作用により検討を加えた。

具体的には、JSHIP 研究に参加している愛媛県下の一般住民のうち、明らかな腎疾患、血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上の腎機能障害者を除外した 2355 名を対象とした。早朝空腹時に採血を行い、血清クレアチニン濃度を測定した。体表面積は、身長、体重より算出した。腎機能として、MDRD (modification of diet in renal disease study) 式に日本人の補正指数 0.881 を乗じて求め、体表面積で補正し、個人あたりの GFR (ml/min) を算出した。腎機能低下に関わるリスク因子として年齢、BMI、血圧、血清総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂質、空腹時血糖を評価した。加齢に伴う腎機能低下に関連する遺伝子として、高血圧や動脈硬化との関連性がある交感神経系より表 1 に示す 5 遺伝子の多型を検討した。

活性酸素がもたらす血管内皮の損傷、血栓形成や内膜肥厚および炎症は結果的に動脈硬化、高血圧を引き起こす要因であると言われており、抗酸化酵素である Catalase は活性酸素の影響を軽減することから、高血圧の発症に関与する可能性がある。そこで本研究では、大規模一般地域住民を対象とし、高血圧の感受性候補遺伝子多型として Catalase 遺伝子のプロモーター領域に存在する C-844T 多型と本態性高血圧との関連についても検討した。具体的には、愛媛県下でコホート設定

しているB企業従業員のうち、本研究の趣旨に同意の得られた約2500例を対象として検討した。対象者の一般臨床検査所見は職域健診時の検査値を利用し、詳細なアンケート調査から生活習慣の情報を得た。解析に用いたプライマー/プローブの配列を以下に示す。

#### Catalase 遺伝子 C-844T 多型

プローブ Fam -ATTTACTCCCAGGTAAG- MGB  
Vic - CCAAATTTACCCCCAGGT- MGB  
プライマー 5'-AAGACACAAAGCTTTTCAAAATTCCT-3'  
5'-TGGCTTCTTAAACACTGGAGAAAT-3

肥満、特に内臓脂肪の蓄積は、インスリン抵抗性を介して高血圧や耐糖能異常等を引き起こす。これらの病態は心血管系イベントの重要な危険因子であることから、肥満の感受性遺伝子解析が世界的になされてきた。最近、白人や黒人において INSIG2 遺伝子の 上流に位置する rs7566605 多型が肥満と相関することが報告された。しかし、日本人においては当該遺伝子多型のアレル頻度や、食事などの肥満と密接するファクターがアメリカやヨーロッパのそれと大きく異なる。そこで本研究では、愛媛県下の一般地域住民を対象に、INSIG2 遺伝子 rs7566605 多型と肥満との関連を検討し、日本人における当該遺伝子多型の感受性について検証した。対象は、愛媛県下でコホート設定している A 町住民のうち、老人保健法に基づく一般住民検診を受診し、かつ本研究の趣旨に同意の得られた約 3000 例とした。このうち、遺伝子解析に加え、肥満に関連する血液成分の測定を行った 1976 例を解析対象とした。対象者の一般臨床検査所見は健診時の検査値を利用した。加えて、インスリンや高感度 CRP、アディポネクチンなどのインスリン抵抗性マーカーを、末梢血を用いて

独自に測定した。測定したインスリン値は、空腹時血糖値とから HOMA 指数を算出し解析に用いた。

従来、複数の遺伝子が高血圧やインスリン抵抗性と相関することが報告されている。そこで本研究では、これらクラシカルな候補遺伝子の影響力についても併せて検証した。対象は、愛媛県下でコホート設定している A 町および B 企業、兵庫県下の人間ドック受診者を対象に行った。

全国の共同研究先から提供を受けた一般地域住民由来のサンプルも解析に用いた。全てのサンプルを併せると約 14,000 例となり、我が国において最大の遺伝疫学コホートとなる。

対象者の DNA は、末梢血より定法に則って抽出した。抽出した DNA は、DOP-PCR 法により増幅してから分析に供した。遺伝子多型の解析は、TaqMan プローブ法で行った。

表 1. 腎機能との関連を検討した交感神経系遺伝子群とその多型

GNAS1	T393C
GNB3	C852T
ADRB1	Ser49Gly
ADRB2	Gln27Glu
ADRB3	Trp64Arg

(倫理面への配慮)

愛媛大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において、研究課題名「生活習慣病、動脈硬化性疾患、ならびに抗加齢に関する遺伝疫学研究」として承認を得ている。対象者には、事前に十分な主旨説明の上、書面にて同意を得た。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・遺伝子解析研究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 高血圧やインスリン抵抗性との関連を検討した候補遺伝子多型

遺伝子	シンボル	多型	rs 番号
ウェルナー症候群原因遺伝子	WRN	C1367A	
エンドセリン 2 遺伝子	EDN2	A985G	rs5800
アンジオテンシン変換酵素	ACE	I/D	
アンジオテンシノーゲン	AGT	M235T	rs699
メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素	MTHFR	C677T	rs2274976
Gタンパク質β 3 サブユニット	GNB3	C825T	rs543
Gタンパク質α サブユニット	GNAS	T393C	rs7121

表2 解析に用いたプライマー/プローブの配列

遺伝子	プローブ	プライマー
ウェルナー症候群原因遺伝子	FAM-CAGGATAGATTAAGTTTC-MGB	5'-ATGACACAACAAGTTACAGGTGAACT-3'
	VIC- CAGGATAGATTCAGTTTC-MGB	5'- GCCCGCATGGTATGTTCCA-3'
エンドセリン2 遺伝子	FAM- TGGAGGCTGGATGG-MGB	5'-CCGTGCAGCCACGAACA-3'
	VIC- TGGAGACTGGATGGC-MGB	5'-GGACACAGCCAGCCAGGAT-3'
アンジオテンシノーゲン	FAM-CTCCCTGACGGGAG-MGB	5'-GGCTGTGACAGGATGGAAGACT-3'
	VIC-CTCCCTGATGGGAG-MGB	5'-AAGTGGACGTAGGTGTTGAAAGC-3'
メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素	FAM-TGCGGGAGTCGAT-MGB	5'-GACCTGAAGCACTTGAAGGAGAAG-3'
	VIC-CGGGAGCCGATTT-MGB	5'-AAAGAAAAGCTGCGTGATGATG-3'
Gタンパク質β 3サブユニット	FAM-CACACTCAGGATGTAGT-MGB	5'-CCTGACCGCTTTGCTAAATCA-3'
	VIC-CACACTCAGAATGTAGT-MGB	5'-AAGTCAAAGTCAGGCACGTTCA-3'
Gタンパク質αサブユニット	FAM-CTCCCTGACGGGAG-MGB	5'-GGCTGTGACAGGATGGAAGACT-3'
	VIC-CTCCCTGATGGGAG-MGB	5'-AAGTGGACGTAGGTGTTGAAAGC-3'

C. 研究結果

候補遺伝子の影響力の検証；WRN 遺伝子の C1367A 多型と高血圧との関連を表 3 に、EDN2 遺伝子 A985G 多型と血圧との関連を表 4 に示した。その結果、いずれの多型も血圧値や高血圧と有意に相関しなかった。この結果は共優性モデルのみならず優性モデルや劣性モデルにおいても変わらず、また、性別、年齢、BMI、中性脂肪、コレステロールで補正を行っても変わらなかった。さらに、

遺伝子-環境相互作用も考慮して解析を行ったが、いずれの環境要因とも有意な相互作用はみとめられなかった。インスリン抵抗性を中間形質とした検討では、解析したアンジオテンシン変換酵素 I/D 多型、アンジオテンシノーゲン M235T 多型、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 C677T 多型、Gタンパク質β 3サブユニット C825T 多型、Gタンパク質αサブユニット T393C 多型は、HOMA 指数、アディポネクチン、高感度 CRP と相関しなかった (表 5～9)。

表3 WRN 遺伝子 C1367A 多型と血圧ならびに臨床情報との関連

Variable	Genotype			P value
	CC (n = 562)	CA (n = 88)	AA (n = 2)	
Sex (male %)	99.5	99.5	100.0	0.92
Age (years)	52.5 (7.4)	52.5 (7.9)	52.5 (7.1)	1.00
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 (2.7)	23.3 (2.9)	21.1 (0.3)	0.40
Systolic blood pressure (mmHg)	133.3 (17.5)	130.4 (17.3)	140.0 (0.0)	0.29
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.9 (10.5)	77.8 (11.4)	85.0 (7.1)	0.49
Triglyceride (mg/dl)	138.7 (80.4)	149.4 (81.3)	143.2 (80.0)	0.49
Total cholesterol (mg/dl)	192.7 (30.4)	195.5 (33.2)	180.4 (5.9)	0.61
Hypertension (%)	38.9	31.5	100.0	0.08

表4 EDN2 遺伝子.A985G 多型と血圧ならびに臨床情報との関連

Variable	Genotype			P value
	AA (n = 22)	AG (n = 424)	GG (n = 1801)	
Sex (male %)	92.0	86.0	85.6	0.66
Age (years)	50.3 (7.7)	51.3 (8.4)	51.4 (8.5)	0.81
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 (2.9)	23.0 (3.0)	23.2 (3.1)	0.35
Systolic blood pressure (mmHg)	135.5 (13.1)	132.4 (17.4)	132.3 (16.9)	0.69
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.1 (9.4)	77.6 (10.2)	78.0 (10.5)	0.50
Triglyceride (mg/dl)	131.9 (58.8)	137.2 (70.4)	139.1 (82.2)	0.84
Total cholesterol (mg/dl)	205.3 (27.8)	196.5 (30.5)	198.5 (32.0)	0.27
Hypertension (%)	59.1	35.8	38.2	0.08

表5 ACE 遺伝子多型との相関

	遺伝子多型	N	平均	標準偏差	p
血糖値 (mg/dl)	II	890	98.0	21.7	0.681
	ID	967	98.8	21.3	
	DD	292	98.0	20.7	
HbA1C	II	208	5.87	1.27	0.999
	ID	240	5.87	1.27	
	DD	72	5.88	1.34	
HOMA 指数	II	863	1.68	1.51	0.732
	ID	950	1.72	1.90	
	DD	285	1.63	1.33	
アディポネクチン (ug/ml)	II	872	5.98	4.26	0.016
	ID	953	5.92	4.06	
	DD	289	6.73	5.12	
高感度CRP (mg/dl)	II	823	0.11	0.18	0.051
	ID	905	0.09	0.16	
	DD	272	0.10	0.17	

表6 AGT 遺伝子多型との相関

	遺伝子多型	N	平均	標準偏差	p
血糖値 (mg/dl)	MM	69	96.7	21.6	0.776
	MT	610	98.1	22.5	
	TT	1392	98.4	20.9	
HbA1C	MM	16	5.70	1.14	0.842
	MT	139	5.90	1.37	
	TT	341	5.88	1.27	
HOMA 指数	MM	68	1.57	1.32	0.632
	MT	600	1.64	1.56	
	TT	1362	1.70	1.66	
アディポネクチン (ug/ml)	MM	68	6.19	4.13	0.186
	MT	604	5.79	3.96	
	TT	1373	6.17	4.47	
高感度CRP (mg/dl)	MM	65	0.11	0.18	0.970
	MT	572	0.10	0.17	
	TT	1297	0.10	0.17	

表7 MTHFR 遺伝子多型との相関

	遺伝子多型	N	平均	標準偏差	p
血糖値 (mg/dl)	CC	832	97.8	20.0	0.154
	CT	933	97.9	19.6	
	TT	330	100.3	27.5	
HbA1C	CC	203	5.78	1.15	0.230
	CT	217	5.88	1.18	
	TT	85	6.06	1.66	
HOMA 指数	CC	817	1.71	1.65	0.939
	CT	913	1.68	1.75	
	TT	320	1.70	1.57	
アディポネクチン (ug/ml)	CC	821	6.15	4.33	0.725
	CT	921	6.00	4.23	
	TT	324	5.99	4.52	
高感度CRP (mg/dl)	CC	787	0.11	0.18	0.190
	CT	862	0.10	0.15	
	TT	306	0.10	0.17	



表 8 GNB3 遺伝子多型との相関

	遺伝子多型	N	平均	標準偏差	p
血糖値 (mg/dl)	CC	517	98.3	20.6	0.952
	CT	1078	98.1	21.1	
	TT	521	98.4	21.8	
HbA1C	CC	141	5.82	1.19	0.889
	CT	246	5.87	1.33	
	TT	123	5.88	1.22	
HOMA 指数	CC	506	1.75	1.82	0.648
	CT	1059	1.66	1.57	
	TT	506	1.70	1.77	
アディポネクチン (ug/ml)	CC	510	5.82	4.38	0.310
	CT	1068	6.17	4.27	
	TT	509	6.08	4.33	
高感度CRP (mg/dl)	CC	482	0.11	0.19	0.592
	CT	1006	0.10	0.16	
	TT	486	0.10	0.17	

表 9 GNB3 遺伝子多型との相関

	遺伝子多型	N	平均	標準偏差	p
血糖値 (mg/dl)	TT	670	97.3	18.2	0.102
	TC	1036	99.3	23.2	
	CC	412	97.3	21.0	
HbA1C	TT	168	5.77	0.98	0.475
	TC	260	5.92	1.42	
	CC	85	5.90	1.32	
HOMA 指数	TT	650	1.71	2.02	0.562
	TC	1019	1.72	1.54	
	CC	405	1.62	1.41	
アディポネクチン (ug/ml)	TT	656	6.07	4.31	0.916
	TC	1026	6.03	4.35	
	CC	408	6.14	4.18	
高感度CRP (mg/dl)	TT	624	0.11	0.18	0.347
	TC	970	0.10	0.16	
	CC	384	0.10	0.17	

MDR 法による遺伝-遺伝相互作用の検討；MDR 法による遺伝-遺伝相互作用の探索において、対象者の臨床的背景を表 10 に示した。高血圧は 140/90 mmHg 以上あるいは降圧薬の服用者と定義した。正常血圧の定義は、降圧薬非服用者で血圧 140/90 未満であり、心血管合併症を有さない、45 歳以上の者と定義した。

解析した遺伝子多型の頻度を表 11 に示した。これら遺伝子多型は、ミレニアム・プロジェクトのサブ研究でスクリーニングされ高血圧感受性遺伝子多型である。大規模集団を対象とした再解析でも #1 と #2 が統計学的有意性を示し、高血圧感受性としての再現性が確認された (表 12)。

表 10 対象者の臨床背景

	全体 (11526)	高血圧群 (3844)	正常血圧群 (3214)	p
男性 (%)	45.8	47.3	48.6	0.27
年齢 (歳)	54.6±14.3	62.4±11.3	57.8±8.5	<0.0001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.0±3.2	23.9±3.2	22.6±2.9	<0.0001
収縮期血圧 (mmHg)	131.4±19.4	148.0±15.5	121.8±11.4	-
拡張期血圧 (mmHg)	78.8±11.6	86.7±10.5	74.3±8.1	-
降圧薬服用 (%)	18.9	46.7	-	
総コレステロール (mg/dl)	200.2±35.1	203.5±34.4	203.4±34.4	0.96
HDL コレステロール (mg/dl)	59.2±15.4	58.6±15.7	59.7±15.5	0.0039
中性脂肪 (mg/dl)	123.5±85.8	135.4±192.9	117.4±73.3	<0.0001
血糖 (mg/dl)	103.8±28.8	109.3±33.3	103.5±28.7	<0.0001
現喫煙者 (%)	36.6	34.6	34.9	0.83
脳卒中既往 (%)	2.0	4.0	0	
心疾患既往 (%)	5.0	9.3	0	

表 11 解析した 3 つの遺伝子多型の頻度

		Case (n)			Control (n)		
		AA	AB	BB	AA	AB	BB
#1	A/G	867	1806	1171	703	1620	891
#3	G/A	681	1828	1335	556	1621	1037
#5	C/G	546	1847	1451	499	1465	1250

表 12 解析した 3 つの遺伝子多型と高血圧との相関

	Allele	dominant		recessive		Genotype
		odds	p	odds	p	
#1	A/G	0.98	0.22	0.876	0.012	0.011
#3	G/A	0.98	0.22	0.90	0.029	0.043
#5	C/G	1.00	0.91	1.050	0.32	0.085

MDR 法で得られた 2 遺伝子と 3 遺伝子モデルの結果を表 13 に示した。モデルの交差妥当性に差は認められなかったが、予測精度は 2 遺伝子モデルが高く、この SNP 間に交互作用が存在すると判断した。MDR により決定された 2 遺伝子交互作用モデルを図 1 に示した。黒色が high risk 多型、白色が low risk 多型で、それぞれの多型の高血圧、正常血圧者数を示した。このモデルについて、大規模集団を用いて再検定すると、high risk 多型の odds 比は 1.07 となり p 値は 0.0031 であった。これは、それぞれの遺伝子単独で検討した場合より 1 桁小さい値であった。

表 13 MDR による探索結果

	Training 精度	Testing 精度	p
#1+#3	0.520	0.520	0.0215
#1+#3+#5	0.519	0.515	0.3438

- #1: AA+AG vs GG
- #3: AA vs AG+GG
- #5: GG+CG vs CC

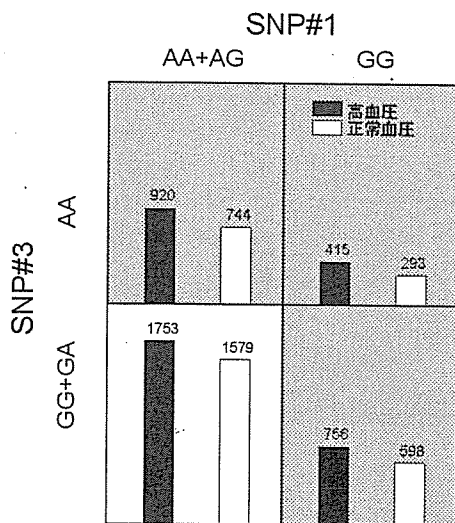


図 1 MDR 法で得られた 2 遺伝子交互作用モデル

ミレニアムプロジェクトの成果に基づいた高血圧感受性遺伝子解析；スクリーニングに用いた 14000 例の大規模集団サンプルは、同プロジェクトにおける共同研究者から供与を受けた。SNP-1 の周辺領域を前後 50kb に渡ってファイナマッピングを行ったところ（図 3）、約 4kb 下流により強く高血圧と相関する SNP-2 を見いだした。この

SNP-2 と血圧との相関は、アレル頻度で  $p=0.004$ 、オッズ比=1.239、多型頻度で  $p=0.016$  であった。そこで本研究において、この SNP-2 を大規模集団サンプルで検討したところ、同様のロジスティック回帰分析で  $p=0.020$ 、オッズ比=1.059 と統計学的有意性を示した（表 14）。この SNP-2 は、最初にターゲットとした成長因子の遺伝子上ではなく、近傍の遺伝子上に座位シアミノ酸置換 (Gln  $\rightarrow$  Arg) をともなう多型であった (nonsynonymous 多型)。より詳細なマッピングを継続的に行っており、ハプロタイプ解析などを通じて、より強く高血圧に相関する SNP が見いだされるものと期待される。

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトでは、全ゲノム網羅的な多段階スクリーニングも行った。その成績を検証する目的で、2 次スクリーニングで有意性を示した 11SNP（図 2）について集団サンプルを用いて検討した。その結果、SNP-B が交絡因子を調整した上でも高血圧の有意な危険因子となった（表 15、表 16）。

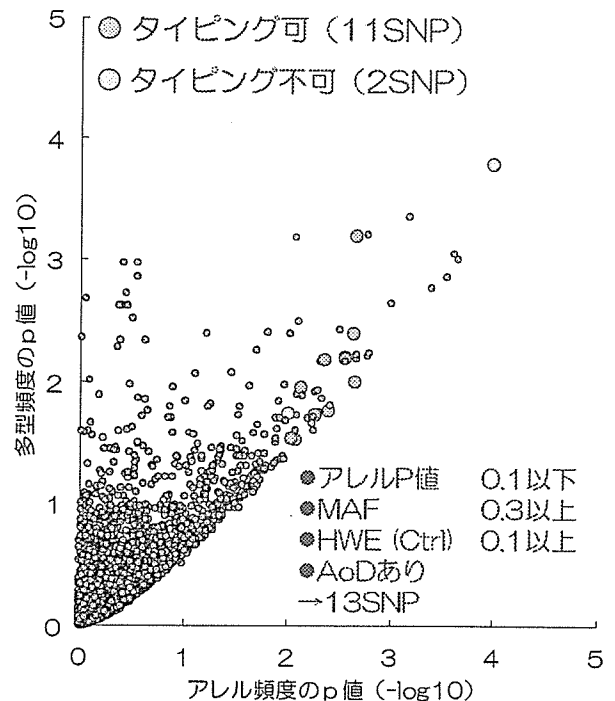


図 2 2 次スクリーニングの結果と解析した SNP

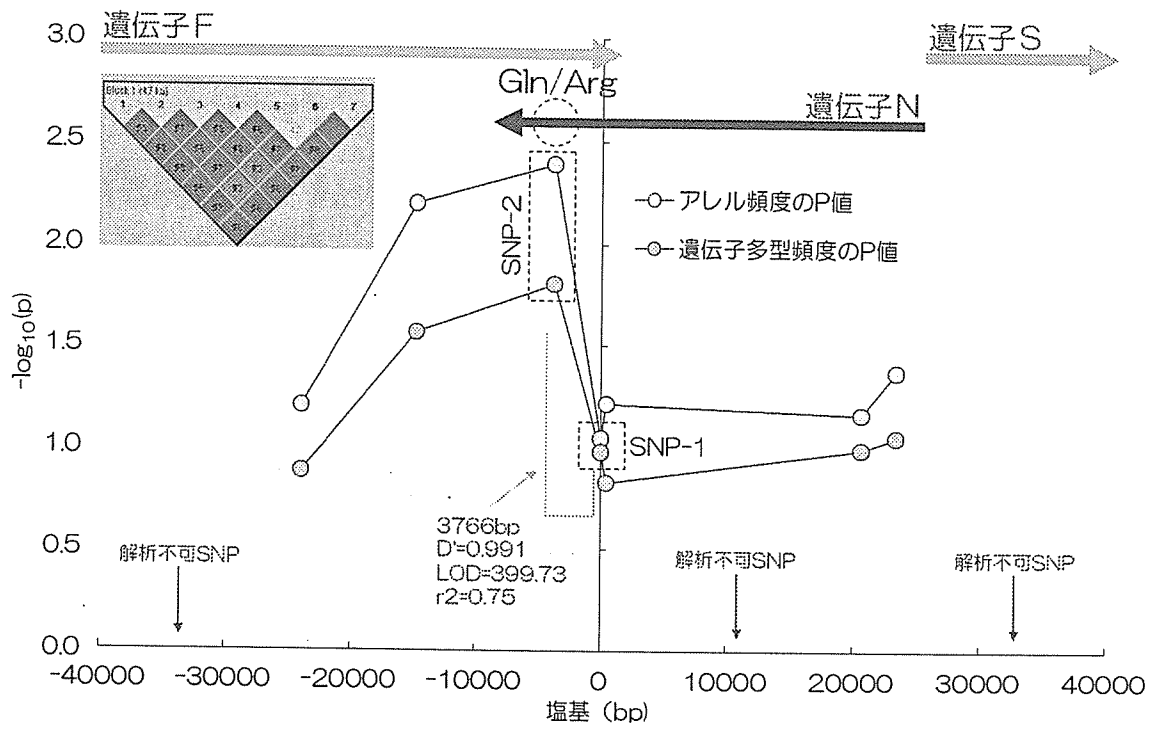


図3 SNP1の周辺領域のファインマッピングの結果

表14 SNP-2の高血圧に対するロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
性別 (女性)	0.783	(0.687-0.892)	<0.001
年齢 (歳)	1.080	(1.075-1.084)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.191	(1.172-1.210)	<0.001
脳血管疾患 (有無)	1.754	(1.272-2.419)	0.001
心疾患 (有無)	1.532	(1.252-1.873)	<0.001
喫煙 (有無)	0.938	(0.833-1.056)	0.291
飲酒 (有無)	1.086	(0.978-1.206)	0.125
総コレステロール (mg/dl)	1.000	(0.999-1.002)	0.754
HDL コレステロール (mg/dl)	1.015	(1.011-1.018)	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	1.003	(1.002-1.003)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	1.005	(1.004-1.007)	<0.001
遺伝子 F (SNP-2)	1.059	(1.009-1.111)	0.020

表15 ゲノムワイド2次スクリーニングで得られたSNPの集団サンプルでの再解析

		AA	Aa	aa	多型	A劣性	A優性
SNP-A	Case	1875	3328	1603	0.307	0.982	0.155
	Ctrl	1262	2401	1127			
SNP-B	Case	1510	3210	1894	0.001	0.001	0.019
	Ctrl	1150	2301	1197			
SNP-C	Case	1705	3367	1739	0.777	0.812	0.602
	Ctrl	1216	2329	1229			

表 15 ゲノムワイド2次スクリーニングで得られた SNP の集団サンプルでの再解析 (つづき)

		AA	Aa	aa	多型	A 劣性	A 優性
SNP-D	Case	2059	3236	1369	0.181	0.672	0.067
	Ctrl	1365	2323	973			
SNP-E	Case	1309	3381	2128	0.480	0.231	0.810
	Ctrl	908	2327	1541			
SNP-F	Case	2352	3315	1127	0.656	0.419	0.905
	Ctrl	1657	2295	819			
SNP-G	Case	2531	3264	1033	0.594	0.712	0.311
	Ctrl	1819	2256	712			
SNP-H	Case	957	3042	2784	0.859	0.832	0.703
	Ctrl	659	2157	1944			
SNP-I	Case	2726	3099	987	0.804	0.535	0.969
	Ctrl	1914	2191	672			
SNP-J	Case	648	2838	3341	0.610	0.665	0.496
	Ctrl	436	2029	2323			
SNP-K	Case	714	2816	3221	0.709	0.448	0.975
	Ctrl	501	2019	2234			

表 16 SNP-B の高血圧に対するロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
性別 (女性)	0.766	(0.672-0.874)	<0.001
年齢 (歳)	1.079	(1.074-1.084)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.189	(1.170-1.209)	<0.001
脳血管疾患 (有無)	1.616	(1.166-2.241)	0.004
心疾患 (有無)	1.597	(1.301-1.961)	<0.001
喫煙 (有無)	0.915	(0.810-1.032)	0.148
飲酒 (有無)	1.085	(0.976-1.206)	0.132
総コレステロール (mg/dl)	1.000	(0.999-1.002)	0.756
HDL コレステロール (mg/dl)	1.015	(1.011-1.018)	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	1.003	(1.002-1.003)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	1.005	(1.004-1.007)	<0.001
SNP-B	0.847	(0.766-0.936)	0.001

加齢に伴う腎機能低下の遺伝的背景の解析；

対象例の臨床的背景を表 17 にまとめる。全集団において、年齢と GFR との間には、 $r=-0.736$  ( $p<0.0001$ ) の有意な負の相関が認められた。ADRB149 遺伝子多型が、GFR と有意な相関を示した。さらに、年齢との間にも有意な交互作用が認められた(表 18) (図 4)。他の交絡要因の影響を除

外するため、GFR に対して、年齢以外に性別、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、の要因を加味した多変量解析を行った。

その結果、ADRB1 多型は、他の要因とは独立して、加齢に伴う腎機能低下に関連していることが示された(表 19)。

表 17. 対象集団の臨床的背景

N (男/女)	2992 (1280/1712)
年齢 (歳)	61.2±14.0
身長 (cm)	155.2±9.6
体重 (kg)	56.5±10.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.2
BSA (m <sup>2</sup> )	1.54±0.17
総コレステロール (mg/dl)	200.9±35.1
HDL コレステロール (mg/dl)	61.4±15.6
中性脂肪 (mg/dl)	116.0±79
空腹時血糖 (mg/dl)	100.0±26.2
GFR (ml/min)	82.5±20.5
喫煙者 (n(%))	483 (16.8%)

表 18. ADRB1 遺伝子型と GFR

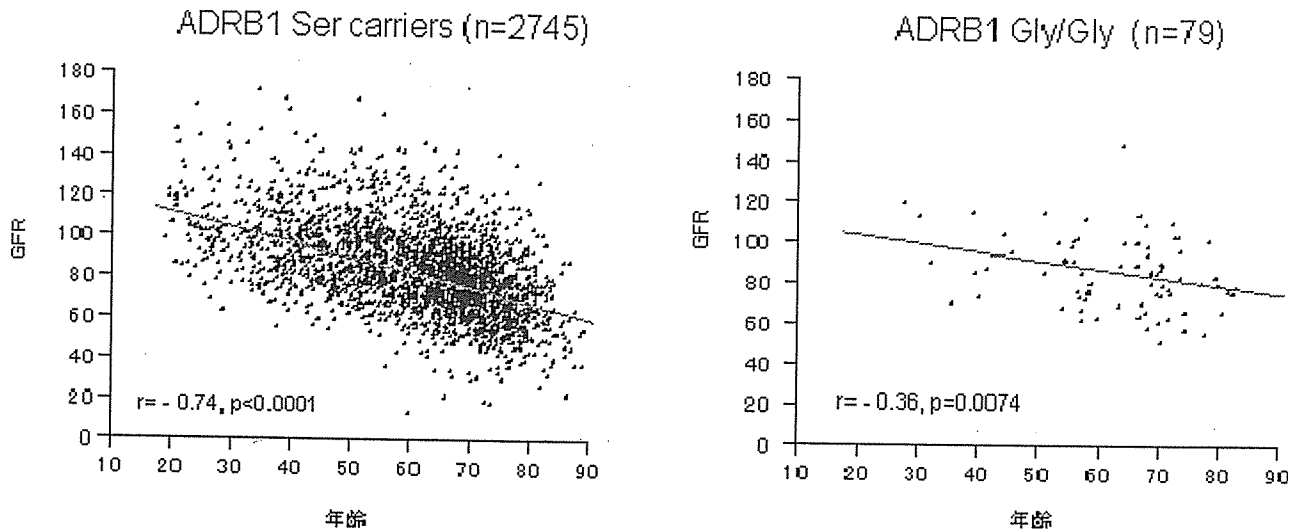
ADRB1 遺伝子型	N	GFR Mean	Std Dev
Ser/Ser	2023	82.8	20.6
Ser/Gly	720	82.9	20.3
Gly/Gly	79	84.6	17.5

遺伝子間の検定  
Gene: p=0.0125  
Gene\*age: p=0.0086

Ser 優性モデルの検定 (Gly/Gly vs. Ser carriers)  
Gene: p=0.0047  
Gene\*age: p=0.0027

表 19 他の交絡因子を含む多変量解析(GML)

因子	Type III SS	Mean Square	F	p
性別	36554.37516	36554.37516	127.45	<.0001
BMI	21581.38319	21581.38319	75.25	<.0001
Age	13566.15620	13566.15620	47.30	<.0001
空腹時血糖	6280.22222	6280.22222	21.90	<.0001
HDL コレステロール	3620.09269	3620.09269	12.62	0.0004
Age*ADRB149_3	3046.68658	3046.68658	10.62	0.0011
ADRB149_3	2603.94946	2603.94946	9.08	0.0026
総コレステロール	1793.37991	1793.37991	6.25	0.0125
収縮期血圧	1606.98002	1606.98002	5.60	0.0180
中性脂肪	396.65139	396.65139	1.38	0.2397



ANCOVA: F[1, 2820]=7.199, p=0.0076

図4. ADRB1 Ser49Gly 多型と加齢に伴う腎機能変化

Catalase遺伝子多型と高血圧との相関解析

Catalase 遺伝子 C-844T 多型と高血圧との関連を表20に示した。アリル (T/C) および遺伝子型についてカイ自乗検定を行った結果、ともに有意性は示されなかった。また、TT+TC/CC 遺伝子型と中性脂肪の間で有意な交互作用が示され、中性

脂肪 150mg/d l 以上の高中性脂肪者では、平均収縮期血圧値が TT+TC 遺伝子型は CC 遺伝子型に対して有意に高く (137.8mmHg、135.7mmHg、p=0.03)、正常中性脂肪者では差が認められなかった (130.0mmHg、129.6mmHg、p=0.30) (表21)。

表20 Catalase 遺伝子多型と高血圧との関連

	高血圧者群 (688)	健常者群 (1563)	P値	オッズ比	95%信頼区間
<b>CAT 遺伝子型</b>					
TT	106 (15.4%)	218 (13.9%)	0.32		
TC	320 (46.5%)	718 (45.9%)			
CC	262 (38.1%)	627 (40.1%)			
TT+TC	426 (61.9%)	936 (59.9%)	0.17	0.88	0.72-1.05
CC	262 (38.1%)	627 (40.1%)			
TT	106 (15.4%)	218 (13.9%)	0.30	0.87	0.67-1.14
TC+CC	582 (84.6%)	1345 (86.1%)			
<b>CAT アリル</b>					
T	532 (88.7%)	1154 (36.9%)	0.27	0.93	0.82-0.95
C	844 (61.3%)	1972 (63.1%)			

表21 高血圧に対する中性脂肪と多型の交互作用

	収縮期血圧値 (mmHg)		拡張期血圧値 (mmHg)	
	平均値	P値	平均値	P値
<b>中性脂肪 150 mg/dl 未満</b>				
TT+TC	130.1 (15.4)	0.341	75.6 (9.2)	0.177
CC	129.6 (15.4)		75.2 (9.1)	
<b>中性脂肪 150 mg/dl 以上</b>				
TT+TC	137.7 (15.6)	0.030	80.4 (9.3)	0.076
CC	135.7 (15.5)		79.4 (9.3)	
<b>全対象者</b>				
TT+TC	132.5 (15.9)	0.050	77.1 (9.5)	0.038
CC	131.5 (15.7)		76.5 (9.4)	

日本人における INSIG2 rs7566605 遺伝子多型と肥満との相関解析

対象者の臨床背景を表21に示した。平均のBMIは白人を対象とした既報より低値であった。肥満者の頻度 (BMI 30 kg/m2 以上、あるいは25 kg/m2 以上) も白人より低値であった。

rs7566605 多型のアレル頻度は、G; 0.652, C; 0.348 でありハーディー-ウェインベルグの法則に一致していた。既報の白人における頻度とにも有意差は認められなかったが、肥満のリスクアレルであるCアレルの頻度が日本人でやや高値であ

った。rs7566605 多型とBMIならびに肥満との関連を表10に示した。男女とも、当該遺伝子多型と肥満とに有意な相関は認められなかった。男女含めた解析や、40代から70代までの年齢階級別解析でも同様に有意差は認められなかった。

遺伝子多型間で肥満 (BMI ≥ 30 kg/m2) の頻度に有意差は認められなかった (GG; 2.9%, GC; 3.8%, CC; 2.8%, p=0.549) (表11)。これは肥満の定義を (BMI ≥ 25kg/m2) とした場合でも同様であった (GG; 30.3%, GC; 30.8%, CC; 28.2%, p=0.729) (表22)。

内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性の血中指標と遺伝子多型との相関を検討した (表 23)。アディポネクチンは内臓脂肪に比例して減少することが知られている。HOMA 指数やレジスチンはイ

ンスリン抵抗性の指標として、高感度 CRP は炎症マーカーとなる。しかしながら、これら指標はいずれも rs7566605 多型と有意な相関を示さなかった。

表21 対象者の基本属性

	Male (860)	Female (1116)
Age (years)	61±14	63±12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24±3	23±3
Frequency of obesity		
BMI ≥ 25 (%)	30.0	30.5
BMI ≥ 30 (%)	2.8	3.7
Systolic BP (mmHg)	141±20	139±23
Diastolic BP (mmHg)	85±11	80±12
Total cholesterol (mg/dl)	193±34	211±32
HDL cholesterol (mg/dl)	58±15	65±16
Triglyceride (mg/dl)	126±100	103±54
Fasting blood glucose (mg/dl)	101±24	96±19
Medication for Hypertension (%)	24.1	25.8
Diabetes mellitus (%)	4.0	3.3
Hyperlipidemia (%)	4.2	6.7
Smoking (current/ past/ never (%))	34.7/26.2/39.1	1.7/1.0/97.3
Alcohol consumption (units)	0.9±1.0	0.1±0.3

表22 rs7566605多型とBMIおよび肥満

	SNP rs7566605			p value (GG/GC/CC)		p value (GG+GC/CC)	
	GG	GC	CC	crude	age- adjusted	crude	age- adjusted
Male (n)	(382)	(364)	(114)				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24±3	24±3	24±3	0.462	0.467	0.231	0.238
Obesity BMI ≥ 25 (%)	29.3	31.0	28.9	0.846		0.827	
BMI ≥ 30 (%)	2.9	2.7	2.6	0.988		0.999	
Female (n)	(469)	(509)	(138)				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23±3	23±3	23±3	0.879	0.867	0.617	0.611
Obesity BMI ≥ 25 (%)	31.1	30.6	27.5	0.717		0.489	
BMI ≥ 30 (%)	3.0	4.5	2.9	0.389		0.809	



表23 rs7566605多型と肥満/インスリン抵抗性関連血液成分

	SNP rs7566605			p value (GG/GC/CC)	p value (GG+GC/CC)
	GG	GC	CC		
Male					
HDL-cholesterol (mg/dl)	59±15	58±15	59±16	0.873	0.885
Triglyceride (mg/dl)	124±104	126±96	135±94	0.581	0.318
Fasting blood glucose (mg/dl)	102±24	101±25	100±21	0.649	0.381
HMW adiponectin (μg/ml)	4.3±3.1	3.9±2.5	3.9±2.6	0.165	0.415
Resistin (mg/dl)	10.9±7.1	11.3±7.3	10.4±5.6	0.481	0.331
HOMA-IR	1.6±1.5	1.6±1.8	1.7±1.7	0.767	0.474
haCRP (mg/dl)	0.1±0.2	0.1±0.2	0.1±0.1	0.245	0.173
Female					
HDL-cholesterol (mg/dl)	64±16	65±15	66±17	0.103	0.298
Triglyceride (mg/dl)	107±56	102±54	99±46	0.241	0.336
Fasting blood glucose (mg/dl)	95±16	97±22	98±20	0.276	0.258
HMW adiponectin (μg/ml)	7.8±4.9	7.5±4.2	7.8±5.1	0.475	0.685
Resistin (mg/dl)	12.1±6.5	11.9±7.1	12.3±7.7	0.748	0.630
HOMA-IR	1.8±1.4	1.8±1.7	1.9±2.4	0.809	0.527
hsCRP (mg/dl)	0.1±0.2	0.1±0.2	0.1±0.2	0.689	0.797

#### D. 考察

ミレニアムプロジェクトの成果を基盤に更なる検討を進めた結果、14000例の集団サンプルを用い、種々の交絡因子を調整した上でも、高血圧に対して有意な相関を示す SNP を複数個同定した。今回得られた感受性 SNP の個々のオッズ比は 1.1 前後であり比較的緩い相関を示した。高血圧を初めとする多因子疾患の遺伝的背景には、従来は少数の比較的影響力の強い因子があると考えられてきた。しかし最近では、個々の遺伝因子は比較的影響力が弱いもの、その総和として疾患発症に関与していると考えられている。本研究で得られた SNP も個々の影響力は弱く、従来の小規模な検討では、仮に疾患感受性が検討されても見落とされる可能性が高い。本研究のように、大規模な集団サンプルを用い、個々の影響力は弱い SNP でも丁寧に拾い上げ、かつ環境因子との交絡も考慮にいったネットワークとして、疾患の遺伝的背景を検討することが重要であると考えられた。

加齢に伴う腎機能低下に関する遺伝子解析では、交感神経系遺伝子を用いた候補遺伝子のアプローチにより、アドレナリンβ1受容体遺伝子 (ADRB1 Ser49Gly) 多型が、糸球体濾過値の加齢性低下に関連していることが示された。Gly/Gly

多型群は、Ser carrier に比し、GFR が有意に高値を示した。さらに、年齢と GFR との回帰直線の傾きに 2 群間に有意な差が存在し、Gly/Gly 多型群では、Ser carrier に比し加齢に伴う腎機能低下が軽度であった。ADRB1 Ser49Gly は、これまで安静時の心拍数や、心不全例のβブロッカー治療の反応性に関連することが報告されている。β受容体機能は、加齢とともに低下することが知られているが、β受容体の加齢変化に関連する腎機能変化に遺伝的要因が影響しているものと考えられる。近年、軽度腎機能障害が心血管リスクとして重要であることが明らかにされており、本研究の知見は、心血管系リスク評価の面からも重要な知見であると考えられる。

Catalase 遺伝子と血圧との関連を検討した成績では、C-844T 多型のアリル、遺伝子型、ともに高血圧に対し有意な相関はみとめられなかった。また、TT+TC/CC 遺伝子型と中性脂肪の間で名目上有意な交互作用が示され、T アリルキャリアは中性脂肪 150mg/dl 以上の条件下で平均収縮期血圧値が CC 遺伝子型を有意に上回る傾向が示されたが、抗酸化酵素である Catalase が活性酸素の影響を軽減して高血圧に影響する作用と中性脂肪の間の関係についての十分なエビデンスが存在しないため、偶然の結果とも考えられる。し

かしながら、中性脂肪、Catalase、活性酸素および高血圧の関係につき、今後のさらなる生物学的エビデンスの蓄積により、今回認められた相関に意義付けがなされることが期待される。

INSIG2 多型と肥満との検討では、その優位性は、rs75566605 多型と肥満との関連を、BMI などの身体的指標のみならず、関連する血中マーカーを含めて検討したことにある。アディポネクチンは内臓脂肪の蓄積を反映する指標である。本研究で当該遺伝子多型とアディポネクチンとに相関が認められなかったことは、この多型が、BMI などの体格指標のみならず、脂肪の蓄積とも相関しない可能性を示唆するものである。欧米人と日本人とで、多型と肥満度との相関に乖離が見られた一つの理由として、対象者の BMI の分布の差が挙げられる。既報でも指摘されているように、当該遺伝子多型の肥満感受性は、特に過体重例で顕著である。この点、日本人の体重分布は、欧米人に比して低値側に寄ることから rs75566605 多型が日本人において肥満感受性を示さなかったものと推察される。

WRN 遺伝子の C1367A 多型の CC 型は CA 型と AA 型に比べて高血圧を発症しやすい傾向はみとめられたが、統計学的に有意な相関を証明するには至らなかった。さらに血圧値に関しても CC 型は CA 型と AA 型に比べて収縮期、拡張期ともに高い傾向がみとめられたが、統計学的に有意な相関を証明するには至らなかった。これは EDN2 遺伝子の A985G 多型についても同様であった。この原因の一つとして、本研究で使用した集団の規模が有意な相関を証明するには不十分であった可能性が考えられるため、今後はさらに大規模な集団において WRN 遺伝子の C1367A 多型と高血圧との相関を検討することが必要となる。また、本集団では環境要因に関する情報が不十分であり、十分に補正ができていない可能性や遺伝子-環境相互作用が検討できていない可能性もある。そのため、今後はさらに喫煙習慣や飲酒習慣、血糖値などの情報を収集することも必要である。

ACE 遺伝子多型の欠失型は、以前より高血圧や糖尿病などのリスク因子となることが多くの成績から報告されてきた。反面、相関を否定する報告も同数程度あり、結果の解釈に一定した見解は得られていない。その一因として、メタボリックシンドロームや生活習慣病が多因子疾患であることが挙げられる。そこで本研究では、より遺伝

因子の影響を受けやすいインスリン抵抗性を中間形質として、種々の血中マーカーと従来の疾患感受性候補遺伝子多型との関連を検討した。その結果、いずれの遺伝子多型もインスリン抵抗性の危険因子とならない可能性が示された。今後、独立した集団で本成績を再検証するとともに、環境因子との相互作用を十分に加味した検討を行うことで、本研究成果の一般化を進めていく必要がある。また、今回検討した遺伝子以外の候補遺伝子についても同様に検討を進めていく必要があると思われる。

多因子疾患の遺伝的背景について、特に遺伝-遺伝相互作用を検討する上で MDR 法の有用性が確認されるとともに、既存の成績から高血圧に対する遺伝-遺伝相互作用が見いだされた。反面、得られた有意な遺伝-遺伝相互作用も、高血圧に対する odds 比は 1.07 程度であり、有意性はあるものの、その影響力は大きくないことが示された。この成績は、他の感受性遺伝子多型においても同様であり、従来の 1 遺伝子多型による担架域では見逃されていた可能性がある。今回の結果からも、高血圧は影響力の小さい遺伝子の相互作用による polygenic な影響が考えられるため、今後の検討では MDR 法などを用いることで、遺伝-遺伝相互作用を十分に加味することが必要といえる。

## E. 結論

日本人の一般地域由来大規模集団サンプルを用いた検討から、以下の点が明らかとなった。

1. 成長因子の発現制御に関わる遺伝子およびシグナル伝達に関わる遺伝子上の多型と高血圧
2. ADRB1 Ser49Gly 多型と加齢性腎機能低下
3. 高血圧に対する Catalase 遺伝子 C-844T 多型と中性脂肪との交互作用
4. INSIG2 遺伝子 rs75566605 多型は日本人において肥満感受性遺伝子多型とはならない
5. WRN 遺伝子の C1367A 多型ならびに EDN2 遺伝子の A985G 多型と高血圧とは相関しない
6. アンジオテンシン変換酵素 I/D 多型、アンジオテンシノーゲン M235T 多型、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 C677T 多型、Gタンパク質  $\beta$  3 サブユニット C825T 多型、Gタンパク質  $\alpha$  サブユニット T393C 多型は、HOMA 指数、アディポネクチン、高感度 CRP を指標とした

インスリン抵抗性の遺伝的背景とはなり難い

7. 多因子疾患の遺伝—遺伝交互作用を検討する上でMDR法が有用である

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H. Combined analysis of polymorphisms in angiotensinogen and adducin genes and their effects on hypertension in a Japanese sample: The Shigaraki Study. *Hypertens Res.* 2005;28:645-50.
- Abe M, Wu Z, Yamamoto M, Jin JJ, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphism with hypertension through interaction with fasting plasma glucose in Japanese. *Hypertens Res.* 2005;28:215-21.
- Osawa H, Onuma H, Ochi M, Murakami A, Yamauchi J, Takasuka T, Tanabe F, Shimizu I, Kato K, Nishida W, Yamada K, Tabara Y, Yasukawa M, Fujii Y, Ohashi J, Miki T, Makino H. Resistin SNP-420 determines its monocyte mRNA and serum levels inducing type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335:596-602.
- Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T, Miki T. Radial augmentation index: A useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens* 2005;18:11-14.
- Kawamoto R, Kohara K, Oka Y, Tomita H, Tabara Y, Miki T. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *J stroke cerebro disease* 2005;14:67-74
- Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H. Relationship between metabolic syndrome and Trp64arg polymorphism of the beta-adrenergic receptor gene in a general sample: the Shigaraki study. *Hypertens Res.* 2006;29:891-6.
- Omi T, Kumada M, Kamesaki T, Okuda H, Munkhtulga L, Yanagisawa Y, Utsumi N, Gotoh T, Hata A, Soma M, Umemura S, Ogihara T, Takahashi N, Tabara Y, Shimada K, Mano H, Kajii E, Miki T, Iwamoto S. An intronic variable number of tandem repeat polymorphisms of the cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (CIAS1) gene modifies gene expression and is associated with essential hypertension. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:1295-305.
- Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M. Mutation of the follicle-stimulating hormone receptor gene 5'-untranslated region associated with female hypertension. *Hypertension.* 2006;48:512-8.
- Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, Abe M, Tabara Y, Nagai T, Yamasaki E, Igase M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2006;29:227-32.

### 2. 学会発表

The American Society of Hypertension 20th Annual Scientific Meeting, San Francisco, USA, May14-18, 2005

- Kohara K, Tabara Y, Nagai T, Nakura J, and Miki T. Genetic risk factors for arterial stiffness.

- Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Miki T, Shimokata H Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms and Silent Cerebral Infarcts in a Large Japanese General Population.
- Tabara Y, Kohara K, and Miki T on behalf of the study group of Millennium Genome Project for hypertension. Hunting for hypertension genes: The National Millennium Project in Japan,
- Kohara K, Tabara Y, and Miki T. Systemic multiple candidate genes approach for identification of susceptible genes for hypertension in a Japanese population; on behalf of the study group of Millennium Genome Project for hypertension

The American Society of Human Genetics 55th Annual Meeting, Salt Lake City, USA, October 25-29

- Kondo I, Yamagata H, Tabara Y, Miki T, Yamaguchi F, Kuwajima K. NSD1 polymorphic DNA markers for microdeletion screening in patients with sotos syndrome.
- Miki T, Tabara Y, Nakura J, Kohara K. Genom-wide scan for hypertension: The National Millennium Project in Japan.

第 47 回日本老年医学会学術集会 平成 17 年 6 月 15 日～17 日 東京

- Matric metalloproteinase 遺伝子多型と無症候性脳梗塞: NLS-LSA スタディ 永井勲久・小原克彦・藤沢道子・安藤富士子・田原康玄・三木哲郎・下方浩史
- 高血圧感受性遺伝子の解析: ミレニアム・ゲノム・プロジェクト 三木哲郎・小原克彦・名倉潤・田原康玄・ミレニアムゲノムプロジェクト高血圧部会
- 血管壁硬化を中間形質とした脈圧に関連する遺伝要因探索: J-SHIPP 研究 小原克彦・

田原康玄・永井勲久・伊賀瀬道也・名倉潤・三木哲郎

- 加齢に伴う腎機能低下に関連する遺伝要因の検索: J-SHIPP 研究 小原克彦・田原康玄・永井勲久・伊賀瀬道也・名倉潤・三木哲郎
- 虚血性脳卒中と MTHFR 遺伝子多型との関連について 川本龍一・小原克彦・富田仁美・田原康玄・三木哲郎

第 12 回遺伝子診療学会大会 平成 17 年 8 月 松本

- 高血圧感受性遺伝子解析におけるデータマイニングの有用性 三木哲郎, 田原康玄, 名倉潤, 小原克彦

第 28 回日本高血圧学会総会 平成 17 年 9 月 旭川

- Angiotensinogen M235T 多型および  $\alpha$  adducin G640W 多型と高血圧の関連～日本人住民での検討 中村保幸・田原康玄・三木哲郎・環 慎二・山本貴子・喜多義邦・岡村智教・上島弘嗣

- 2 万個のマイクロサテライトマーカーを用い、本態性高血圧の疾患感受性(成因) 遺伝子同定を目指したゲノムワイド相関解析 谷津圭介・平和伸仁・小川桃子・志和志志・相馬正義・羽田 明・中尾一和・上島弘嗣・萩原俊男・友池仁暢・田原康玄・三木哲郎・木村彰方・岡 晃・水木信久・猪子俊英・梅村 敏

- マルチプル候補遺伝子アプローチによる高血圧感受性遺伝子、感受性経路の探索～ミレニアム・ゲノム・プロジェクト 小原克彦・田原康玄・名倉潤・三木哲郎

- Follicle stimulating hormone (FSH) 受容体遺伝子 5' 非翻訳領域の一塩基多型は転写活性に影響し本態性高血圧症と関連する(ミレニアムゲノムプロジェクト) 中山智祥・黒井信宏・佐野守彦・田原康玄・勝谷友宏・萩原俊男・蒔田芳男・羽田 明・山田美智子・高橋規郎・平和伸仁・梅村 敏・三木哲郎・相馬正義