

このレビューの結果から我々の企画している研究は、十分に国際レベルであることが明らかとなった。

E. 結論

前立腺がん発生に対する EDC 曝露のリスクを明らかにするために、前立腺がんの多施設症例対照研究における症例収集を行った。

また収集終了後に分析する候補遺伝子を表にまとめるとともに、前立腺がんと GST との関連性について論文レビューを行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsukino H, Ohmori H, Kohshi K, Yamano Y, Katoh T. Molecular epidemiology and urothelial cancer. J UOEH, 2007; 29: 265-289.

Katoh T, Yamano Y, Tsuji M, Watanabe M, Genetic polymorphisms of human cytosol glutathione S-transferases and prostate cancer. Pharmacogenomics, 2008; 9: 93-104.

2. 学会発表

渡邊昌俊, 広川佳史, 杉村芳樹, 鈴木啓悦, 市川智彦, 加藤貴彦, 白石泰三.

Association between polymorphisms of folate metabolizing enzymes and hypermethylation in prostate cancer, 第 66 回日本癌学会総会, 2007 年, 10 月, 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当せず

参考文献

- 1) Kuroishi T, et al: Cancer mortality in Japan (1950-2000), In: Cancer mortality and morbidity statistics: Japan and the world - 2004 (ed by Tajima K, et al), p1-93, Japan Scientific Societies Press, 2004.
- 2) The Research Group for Population - based Cancer Regulation in Japan: Cancer incidence in Japan, In: Cancer mortality and morbidity statistics: Japan and the world - 2004 (ed by Tajima K, et al), p95-130, Japan Scientific Societies Press, 2004.
- 3) Mayer UA: Overview of enzymes of drug metabolism. J. Pharmacokin. Biopharm. 1996; 24: 449-459.
- 4) Hayes JD, Strange RC: Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequence. Pharmacology 2000; 61: 154-166.
- 5) Katoh T, Yamano Y, Tsuji M, Watanabe M, Genetic polymorphisms of human cytosol glutathione S-transferases and prostate cancer. Pharmacogenomics, 2008; 9: 93-104.

Category	Gene	Function	Substrate	SNP	References
薬物代謝酵素					
1-1	CYP1A1	<p>チトクロム P450 スーパーファミリー 一。薬物代謝、コレステロールの合 成、ステロイド、脂質に含まれる多く の反応を触媒するモノオキシゲナ ーゼ。この蛋白は小胞体に局在、 その発現は芳香族炭化水素 (PAHs)によって誘導される。 PAH、ニトロソアミン、芳香族アミン の代謝酵素(Phase1)。化学発癌 物質の影響の修飾。ベンゾ[a]ピレ ンを酸化する過程でDNA塩基に結 合しやすいエポキシド基を生成。エ ポキシドはグリタチオンS転移酵素 によりグルタチオン結合分子とな り、DNAへの結合能を失い、排出 される。</p>	<p>この酵素の内因性基質 (ligand)は未知であるが、 PAHs を発がん中間体に代 謝できる。肺癌リスクに関与。</p>	<p>1) A4889G 2) T6235C</p>	
1-2	CYP1A2	<p>肝に局在。小胞体に局在。チトクロ ム P450 スーパーファミリー。 PAH、ニトロソアミン、芳香族アミン の代謝酵素(Phase1)。化学発癌 物質の影響の修飾。</p>	<p>薬物代謝、コレステロールの 合成、ステロイド、脂質に含ま れる多くの反応を触媒するモ ノオキシゲナーゼ。その発現 は芳香族炭化水素(PAHs) によって誘導される。カフェイ ン、アフラトキシン B1(発がん 物質)、アセトアミノフェンの代 謝。4 個の Alu 反復配列を含 む。</p>	<p>1) C164A 2) 2464T 欠損 3) T740G 4) C63G アミノ酸変異 いく れも酵素活性への影 響は明らかでない Br J Clin Pharmacol 47,445(1999)</p>	

1-3	CYP1B1	<p>チトクロム P450 スーパーファミリー一。PAHの代謝酵素。化学発癌物質の影響の修飾。</p>	<p>薬物代謝、コレステロールの合成、ステロイド、脂質に含まれる多くの反応を触媒するモノオキシゲナーゼ。この蛋白質は小胞体に局在、芳香族炭化水素 (PAHs) や 17-beta-estradiol を代謝。</p>	<p>1) exon3 1410-1422 13bp deletion による stop codon 2) exon2 1209-1214 6bp insertion stop codon 3) exon2 G3987A Gly61Glu 4) 1546 140aa deletion 5) Gly365Trp 6) Exon3 C8242T Arg469Trp 7) G7957A Asp374Asn 8) Exon3 1505 Lys387Glu いずれも緑内障患者</p>	
1-4	CYP2A6	<p>チトクロム P450 スーパーファミリー一。この蛋白質は小胞体に局在。</p>	<p>薬物代謝、コレステロールの合成、ステロイド、脂質に含まれる多くの反応を触媒するモノオキシゲナーゼ。その発現はフェニバルビタール(催眠鎮痛薬)により誘導される。クマリン7位の水酸化、ニコチン、アフラトキシン B1, ニトロソアミンを代謝。</p>	<p>1) T479A (Leu160His) 他 exon3, 6, 8 が CYP2A7 と入れ替わったハイブリッド型が報告されている。 2) アレル欠損者 4.5% (日本人)</p>	<p>1) Clin Pharmacol Ther 67, 57(2000)</p>

1-5	CYP2C9	<p>チトクロム P450 スーパーファミリー一。この蛋白は小胞体に局在。PAH の代謝酵素。化学発癌物質の影響の修飾。</p>	<p>薬物代謝、コレステロールの合成、ステロイド、脂質に含まれる多くの反応を触媒するモノオキシゲナーゼ。その発現はリファンピンによって誘導される。フェニトイン〔抗てんかん薬〕、トルブタミド(糖尿病治療薬)、イブプロフェン(非ステロイド性抗炎症薬)、S-ワルファリン(抗凝血薬)を代謝。</p>	<p>1) (A1075C) Ile359Leu (CYP2C9*3) トルブタミドの半減期平均 5 倍。アレル頻度 (白人 0.075、日本人 0.02) 2) (C430T) Arg144Cys (CYP2C9*2) この変異による酵素活性の低下は大きくない。CYP2C9 により代謝される薬物ワルファリンの維持量 (通常 1-6mg/日) が変異ホモ接合体では 0.5mg/日で効果</p>	<p>1) Pharmacogenetics 6,341(1996), Pharmacogenetics 9,71,1999 2) Lancet, 353,717,1999</p>
1-6	CYP2C19	<p>チトクロム P450 スーパーファミリー一。この蛋白は小胞体に局在。</p>	<p>薬物代謝、コレステロールの合成、ステロイド、脂質に含まれる多くの反応を触媒するモノオキシゲナーゼ。メフェンジン(抗てんかん薬)、オメプラゾール(抗潰瘍薬)、ジアゼパム(抗不安薬)、バルビタールを代謝。</p>	<p>1. exon5 G681A 40bp del.新しいスプライシング部位を生ずる。 2. exon4 G636A stop codon 日本人ではこの 2 つで 100%説明可能、白人では 87% J Biol Chem 269,15419,1994 3.SNP 開始コドン A1G 他 8 種類 SNP CYP2C19 により代謝される薬</p>	

1-7	CYP2D6	全肝P450の約2%に過ぎないが、多くの医薬品代謝に関与。	<p>一般薬の20%を代謝。基質は、デブリンキン(交感神経遮断薬)、メプロロール(アドレナリンブロッキング薬)、スバルテイン、プロパフェノン(抗不整脈薬)、抗アリセミック薬、アミノトリプチン、抗うつ薬を含む。</p>	<p>物オメブラゾールをH.pylori除菌療法、PMI(低代謝能群)で有効率高い Ann Intern med129,1027(1998)</p>	
				<p>1) Exon5 1bp deletion フレームシフト 2) exon4 G1846A スブライミング異常 3) C100T (Pro34Ser) 1.2は白人で高く(95%以上、日本人はきわめて少ない) 3) は日本人で高い 4) Exon9 9bp insertion 5) Exon5 1bp insertion いずれも日本人で報告</p>	<p>Pharmacogenetics 10(2000), Br J Clin Pharmacol 47,450(1999), Arch biochem Biophys 377(2000)</p>

1-8	CYP2E1	ベンゼン、アニリン、ハロゲン化合物、アセトアミノフェンなどを代謝して反応性に富んだ中間代謝物を生成。ヒトの胎児肝にも発現しており、その活性は成人に匹敵する。	エタノール、糖尿病、Starvationにより誘導される。ニトロソアミン、ベンゼン、四塩化炭素、エチレンジクロールの外因性基質、エタノール、アセトン、アセタールの内因性基質を代謝。糖新生、肝硬変、糖尿病、がんの過程に関与。	1) 5' flanking region	Hum Genet 105,295.1999
1-9	CYP3A4	ヒトの肝ミクロゾームに大量に存在。比較的基質特異性が低く、広汎な薬物を代謝する。	この発現は、糖質コルチコイド、薬理剤により誘導される。アセトアミノフェン(解熱鎮痛薬)、コデイン(鎮咳薬)、シクロスポリンA(免疫抑制薬)、ジアゼパム(抗不安薬)、エイリスロマイシンなど今日処方されている薬の約半分の代謝。ステロイド、発がん物質の代謝に関与。	1. Ser222Pro CYP3A4 プロモーターのニフェピジン特異エレメント CYP3A4の基質薬ニフェピジンの代謝活性低下、テストステロンは有意な低下なし 2. 5'上流フラランキング配列領域 これによる酵素活性の差は認めない、pregnaneXreceptor, オーファンレセプターが 9-cis retinoic acid receptor とヘテロダイマーを作り、CYP3A のプロモーター領域に結合し、転写活化。 J clin Invest	1. J Nat Cancer Inst90,1225,1998 2. BBRC 259,201(1999)

1-10	CYP17	性ホルモンの代謝酵素。アンドロゲン合成	17 α -水酸化酵素、17,20 α -リアーゼ脱離酵素活性をもつ。プロゲステロン、鉱質コルチコイド、糖コルチコイド、アンドロジェン、エストロジェンなどのステロイド産生経路に関与。この遺伝子の変異は、偽雄同体、副腎過形成に関与。	102,1016(1998) rSNP 検索も重要?	(+)—Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 14(9), 2173-7, 2005
				1) exon 8 4bp duplication Hum Genet 82,285,1989 2) exon 1 Phe53 deletion 3) exon 2 7bp duplication フレームシフト, stop codon 4) SNP 518bp deletion と 418bp insertion に より exon 2 のほとんど、intron 2 全部、exon 3 一部欠損 5) exon 4 Arg239TGA, stop codon 6) exon 6 Pro342Thr 7) 1bp deletion 443	

1-11	CYP19 (Aromatase)	性ホルモンの代謝酵素。アンドロゲンをエストロゲンへ転換。	エストロジェン生成、アンドロジェンA環の水酸化の最終段階を触媒する。この遺伝子の変異はアロマターゼ活性、エストロゲン機能の増殖分化に関与。	<p>stop codon 8) exon1 Arg96Trp 9) exon1 Phe53 deletion 10) Intron 7 の SNP に より exon 7 スキップ プ 他 3 例</p> <p>1) 10 C1303T Arg435Cys 2) 10 G1310A Cys437Tyr 3) intron6 87bp insertion 4) exon4 C1123T Arg375Cys 5) codon408 の 1bp deletion 6) exon9 G1094A Arg365Gln 7) exon5 codon156</p>	Cancer Res. 60, 5710-13, 2000
1-12	EPHX1 (Epoxide hydrolase 1)	PAH の代謝酵素 (Phase1)。化学発癌物質の影響の修飾。Epoxide は、非常に反応が高く、突然変異原性、または発癌性、あるいは両者がある。Epoxide hydrolase は Epoxide に働き、反応性の非常に	エポキシド加水分解酵素。芳香族アミンの活性化と解毒に関与	<p>1) exon3 Tyr113His</p>	Hum. Mol. Genet., 3, 421-428, 1994.

1-13	EPHX2 (Epoxide hydrolase 2)	低いジヒドロジホールに変換する。	PAHの代謝酵素(Phase1)。化学発癌物質の影響の修飾。	可溶性エポキシド加水分解酵素。エポキシドを水溶性ジヒドロジオール誘導体に加水分解し、解毒する。	1) Gln287Arg in exon 8	
1-14	GSTM1	Chromosome location 1P13.3. 薬物など種々の化合物にグルタチオンを転移し、薬剤、発がん剤、生体外異物の解毒に働く。トランススチルベン酸化物に対して活性をもつ	Chromosome location 1P13.3. 薬物など種々の化合物にグルタチオンを転移し、薬剤、発がん剤、生体外異物の解毒に働く。種々の求電子性化合物へのグルタチオンの結合を触媒する。	PAH、エポキシド、芳香族アミンの代謝酵素(Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	1) Null type 2. 534A, 534G	
1-15	GSTM2			PAHの代謝酵素(Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	A nonsense mutation (CGA-->TGA) resulted from C27T substitution in the fifth exon.	
1-16	GSTM3	Chromosome location 1P13.3. 薬物など種々の化合物にグルタチオンを転移し、薬剤、発がん剤、生体外異物の解毒に働く。	Chromosome location 1P13.3. 薬物など種々の化合物にグルタチオンを転移し、薬剤、発がん剤、生体外異物の解毒に働く。	PAHの代謝酵素(Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	1) 3 base deletion intron 6	
1-17	GSTT1	Chromosome location 22q11.2. 求電子性、疎水性化合物への還元型グルタチオンの結合を触媒する。ヒトGSTsは5つのクラス、 α 一、 μ 、 π 、 θ 、 δ —に分けられる。ヒト発がんに関与。	Chromosome location 22q11.2. 求電子性、疎水性化合物への還元型グルタチオンの結合を触媒する。ヒトGSTsは5つのクラス、 α 一、 μ 、 π 、 θ 、 δ —に分けられる。ヒト発がんに関与。	PAHの代謝酵素(Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	1) Null type	

1-18	GSTT2	求電子性、疎水性化合物への還元型グルタチオンの結合を触媒する。ヒト GSTs は 5 つのクラス、 α 、 μ 、 π 、 θ 、 δ に分けられる。ヒト発がんに関与。	PAH の代謝酵素 (Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	1) Promoter SNPs (-537G>A, -277T>C and -158G>A).	SNPs and haplotypes of the GSTT2 promoter region are associated with colorectal cancer risk in the Korean population (BMC Cancer. 7:16, 2007).
1-19	GSTP1	Chromosome location 11q13. 求電子性、疎水性化合物への還元型グルタチオンの結合を触媒する。ヒト GSTs は 5 つのクラス、 α 、 μ 、 π 、 θ 、 δ に分けられる。GSTP1(Pi 遺伝子) は、生体外異物の代謝として機能、がんの易感受性に関与。	PAH の代謝酵素 (Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	1) A313, C314 2) G313, C341 3) G313, T341	
1-20	GSTA1	Chromosome location 6P12. 求電子性、疎水性化合物への還元型グルタチオンの結合を触媒する。ヒト GSTs は 5 つのクラス、 α 、 μ 、 π 、 θ 、 δ に分けられる。ヒト発がんに関与。	ヘテロサイクリックアミンの代謝酵素 (Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	1) T567, C69, G52 2) G567, T69, A52	Pharmacogenetics, 11:663-669, 2001.
1-21	NAT1	芳香族アミンの代謝酵素 (Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	アセチル化アセチルトランスフェラーゼ。	1) G445A (Val149Ile)	
1-22	NAT2	芳香族アミンの代謝酵素 (Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。	イントロンのない NAT2 遺伝子は、Nアセチルトランスフェラーゼ 2 をコードしている。この酵素はアリルアミン(活性、非活性)、ヒドランジン薬(降圧薬)、がん原物質に機能。この遺伝子の多型は、がん、薬剤毒性の高発生率に関与。	1) T341C Ile114Thr 2) C418T NAT2*5B 3) G590A Arg197Gln 4) G857A Gly-Glu 上記 4 種類で日本人 100% 表現型説明可能	I. J. Urology 10, 167-73, 2003

			<p>喫煙との関連も強い。前立腺がんのリスクを高める。</p>	<p>5) A803G Lys268Argslow acetylator genotype-(++)。Raid acetylator genotype--特記なし。(NAT2の変異体アレル(M1,M2,M3)とWildtypeで決定)</p>	
1-23	SULT1A1	<p>芳香族アミン、ヘテロサイクリックアミンの代謝酵素(Phase2)。化学発癌物質の影響の修飾。</p>	<p>Cytosolic sulfotransferases (SULT) catalyze the conjugation of sulfo group to these substrates, the two major gene families being the phenol (SULT1A1) and hydroxysteroid (SULT2A) sulfotransferases. The SULT1A1 gene is located on chromosome 16p12.1-p11.2 and is expressed in several tissues including liver, lung, and kidney.</p>	<p>Arg213His</p>	
1-24	UGT1 (UDP-glucuronosyltransferase 1)	<p>主に肝臓に発現。細胞の小胞体膜に存在。</p>	<p>UGT1A1 は、ビリルビンUDP-グルクロン酸転移酵素であり、生体内物質ビリルビンを結合する。それ以外にも、内因性女性ホルモンであるエストラジオールや活性は弱いアセトアミンフェンの抱合も行う。</p>	<p>UGT1A1 has two major polymorphisms--a missense mutation of G71R and an insertion mutation of TATA box.</p>	

1-25	UGT2 (UDP-glucuronosyltransferase 2)	主に肝臓に発現。細胞の小胞体膜 に存在。	UGT2B17 is a phase II metabolizing enzyme that mediates the glucuronidation of C19 steroids.	deletion polymorphism
1-26	COX-2 (Cyclooxygenase-2)	アラキドン酸を前炎症性プロスタグ ランدينに変換する律速段階の 酵素。プロスタグランドインは、細 胞増殖・成長に重要な役割。さらに プロスタグランドインは、成長因子 や癌遺伝子の影響に関与。	A key enzyme in the conversion of arachidonic acid to prostaglandins. COX-1 and COX-2, differ both in their regulation and tissue distribution. In contrast to COX1, COX-2 is inducible and involved in differentiative processes such as inflammation and ovulation	1) T8473C polymorphism in the 3'-UTR region of the transcript. 2) The finding that COX-2 is overexpressed in prostate cancer tissue compared to benign tissue from the same patient
ホルモン代謝				
2-2	SRD5A2 (5 α -reductase tape 2)	Testosterone をより高い活性を持 つ dihydrotestosterone (DHT) に変 換する。		Val89Leu, 3'UTR にある(TA)n, Ala49Thr。日本人前 立腺癌では、 Ala49Thr において、 T allele は極めて低い 浸透率である(人種差 を示す)。

2-3	HSD17B (17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I.)	A key enzyme in catalyzing estrone (E1) to the biologically more active estradiol (E2).		HSD17beta1 Gly313Ser	Int. J. Urology 12, 166-72, 2005
核酸代謝					
3-1	DPYD (Dihydropyrimidine dehydrogenase)	An important role in the metabolism of 5-FU		The 1896C > T single-nucleotide polymorphism in the DPYD gene and displaying strongly reduced activity.	
栄養・嗜好品代謝					
4-1	MTHFR (Methylene-tetrahydrofolate reductase)	葉酸(補酵素型テトラヒドロ葉酸)還元酵素. The MTHFR enzyme regulates an irreversible reaction of 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate. 5-methyltetrahydrofolate provides one-carbon groups for S-adenosyl methionine, the universal donor of one-carbon groups for methylation reactions, via the methylation of homocysteine to methionine. Insufficient DNA methylation (hypomethylation) can lead to genomic instability and activation of oncogenes	The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme may influence cancer development by affecting DNA methylation, synthesis, and repair. The rare T allele of a single nucleotide polymorphism (SNP) in the MTHFR gene, 677C→T (rs1801133), has been reported to reduce MTHFR enzyme activity to 45% of the more common C allele.	677C-->T	Cancer Causes Control. 2007, 18: 1169-74, Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC)

4-2	COMT (Catechol-O-methyltransferase)	内因性カテコロールアルミンやカテコロール化合物(例えば2-ヒドロキシエストラジオール)をメトキシ体に変換する可溶性酵素。肝とともに赤血球や神経組織に高い活性が認められる。化学発癌物質の影響の修飾。ドーパミン代謝に関わる蛋白質である。22q11。	1) S-アデノシルメチオニンから神経伝達物質、ドーパミン、エピネフリン(昇圧薬、アドレナリン)、ノルエピネフリン(ノアドレナリン)のカテコロールアミンにメチル基の転移を触媒。高血圧、喘息、パーキンソン病に処方されるカテコロール薬の代謝に関与。 2) キノン	可溶型では108番目、膜結合型では158番目のアミノ酸に、Val/Metのfunctional遺伝子多型が報告されている。	Cancer. Epidemiol. Biom. Prev. 15:238-244, 2006.
4-4	ADH1B (previously ADH2)	アルコールの代謝酵素。化学発癌物質の影響の修飾。	βサブユニット。 The ADH1B*47His allele (previously ADH2-2) results in enhanced catalytic activity (Vmax), increased blood levels of acetaldehyde, flushing, and protection from alcoholism	1) Arg47His 2) Arg369Cys	
4-5	ADH1C (previously ADH3)	アルコールの代謝酵素。化学発癌物質の影響の修飾。	γサブユニット。 A protective role to alcohol dependence has also been proposed for ADH1C*349Ile (previously ADH3-1)	1) Arg271Val 2) Ile349Val	
4-6	ALDH2	アルデヒドの代謝酵素。化学発癌物質の影響の修飾。	ミトコンドリアアルデヒド脱水素酵素。とくに*1/*2型では、①軽度の飲酒であっても、多量のAcHに体内的に曝露することが示唆。②習慣的飲酒者では多核白血球の酸化的DNA損傷量も増加。	1) Glu487Lys	

4-7	CD36	CD36 is a multifunctional membrane receptor and a cell-adhesion molecule that is expressed in platelets, monocytes/macrophages, microvascular endothelial cells, cardiac monocytes and adipocytes.	A transcription factor and member of the nuclear hormone receptor superfamily.	1) (TG) repeat in intron 3. 2) The base substitution 478C>T (Pro90Ser).	乳がんとの関連が示唆
4-8	PPAR-gamma (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)			Pro to Ala amino acid substitution at codon 12	Colon cancer との関連が示唆
レセプター-遺伝子					
5-1	Ah receptor	受容体型転写調節因子。多環芳香族化合物と結合するとXREに結合し、遺伝子の発現を活性化する。	アリール炭化水素レセプター核内トランスロケーター。細胞質から核へのレセプタートランスロケーション。	1. Cys447Ala 2. Arg157Ter 3. Val364 Glu	
5-2	ER alfa	エストロゲン代謝に関与。	リガンド結合によって活性化される核内レセプター転写因子。 Estrogens influence the differentiation and maintenance of reproductive tissues and affect lipid metabolism and bone remodeling. Two estrogen receptors (ERs) have been identified to date, ER arufa and ER beta. Estrogen arufa receptor and reported severe reproductive and	The genotypic distributions of six different loci (codons: 10 T to C, 87 G to C, 243 C to T, 325 C to G, 594 G to A, and intron 1 C to T).	Mol Carcinog. 2003, 37: 202-8.

			behavioral phenotypes including complete infertility of both male and female mice and absence of breast tissue development.		
5-3	ER beta	エストロゲン代謝に関与。	リガンド結合によって活性化される核内レセプター転写因子。 Although ER-β shares high homology with the classical ER (ER-α), the two ER subtypes may regulate different sets of cellular functions.	1) 1082G to A. 2) 1730G to A	Cancer Epi. Bio. Prev. 13:1084-1085, 2004 (BC)
5-5	PR (Progesterone receptor)	プロゲステロン活性に関与。 Chromosome 11q22-23	PRE-プロモーターからの翻訳物を活性化。リガンド誘導転写因子の核内ホルモンレセプターファミリー	The promoter variants +44C/T (rs518162) and +331G/A (rs10895068), and coding variants V660L (rs1042838), H770H (rs1042839) and Q886Q (rs500760), codon 655 (Ile655Val)	1. Eur J Cancer Prev. 2004,13(3):177-81.(BC) 2.1: Pharmacogenet Genomics. 2005, 15(7):447-50 (BrC)
5-6	ErbB2 (HER2/neu), HER2 (Human epidermal growth factor Receptor 2)	HER2 遺伝子は 17q21 に位置し、HER2 蛋白はチロシンキナーゼ活性を有する増殖因子受容体である。HER2 遺伝子過剰発現を伴う乳がんが不良であることが多く報告されている。			

5-7	VDR (Vitamin D Receptor)	Chromosomal region 12q13. The active form of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, is mediated through the VDR, which is expressed in both normal and prostate cancer cells. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits prostate cell proliferation, invasion, and metastasis.	<p>1. 23005G>A (CDX-2), 2. 27823C>T (FokI), 3. 60890G>A (BsmI), 4. 61050G>A (Tru9I), 5. 61888G>T (ApaI), 6. 61968T>C (TaqI)</p>	CANCER RESEARCH 60, 305-8, 2000, J. Uro, 175, 5, 1613-1623.
炎症・免疫反応関連遺伝子				
6-1	NOS2 (Nitric-oxide synthase II)	NO 合成酵素。炎症や酸化ストレスの影響の調節。T、B、繊維芽細胞の増殖、プロスタグランジンE2の産生、発熱、骨再吸収などに関係する。	Nitric oxide (NO) from the endothelium, produced by oxidation of L-arginine to L-citrulline for the action at the endothelial nitric oxide synthase (eNOS), is considered an important atheroprotective factor.	Glu298Asp (G894T)
6-2	IL-1	炎症との関わり。炎症や酸化ストレスの影響の調節。The IL-1 gene is located in the long arm of chromosome 2	Many reports show that the 3 polymorphisms of the IL-1 gene are associated with the high level of cytokine and are involved in the susceptibility to many diseases, including periodontitis and female osteoporosis.	Polymorphisms are found in the promoter of IL-1A-8893 and IL-1B-5114 genes and in exon 5 of the IL-1B+3954 gene.5

6-3	iNOS (Inducible nitric oxide synthase)	Nitric oxide (NO) 合成酵素, iNOS (NOS2) is a molecule that plays a key role in the immunological control of a broad spectrum of infectious agents.	一酸化窒素合成酵素 2A。マクロファージや血管平滑筋細胞から誘導され、大量のNOを一過的に産出することで、生体防御の役割を果たす。	1) A multiallelic (CCTTT) _n 2) The biallelic TAAA repeat.
6-4	Interleukin (IL)-1b	IL-1 ファミリー (IL-1α, IL-1β, IL-1RA) のひとつ。 Interleukin-1 (IL-1) is a cytokine involved in the maturation and proliferation of B cells	免疫、炎症反応の惹起と増幅。IL-1α は前駆体にも生物活性があるのに対し、IL-1β は成熟体にのみ生物活性を有する。	-31, -511, and +3954 polymorphisms.
6-5	IL-6	IL6 is a pleiotropic cytokine with potent biological effects, encompassing stimulation of B- and T-lymphocytes and induction of the hepatic acute phase response. IL-6 の以上産生は種々の免疫異常症、炎症性疾患、リンパ系腫瘍の発症と深く関係していることが示唆されている。		G-174C promoter polymorphism
6-6	IL-8	IL-8 cytokine functions as a potent chemoattractant for neutrophils and lymphocytes. 急逝炎症反応における好中球遊走・活性化に関わる本質的な因子である。		A -251 T polymorphisms
6-7	TNF (Tumor necrosis factor)	マクロファージなどから生産されるサイトカインの一種。	In vitro では、ある種のがん細胞にアポトーシスを誘導する活性がある。一部のがん細胞にしか有効でなく、内毒素ショックや悪液質を引き起こす原因物質であるので、治	Polymorphism at position -308 of the TNF gene is known to influence binding of transcription factors and to control the level of

			療薬には適さないといわれる。	TNF production after lipopolysaccharide (LPS) stimulation.	
6-8	TGF-beta (Transforming growth factor beta)	The transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) is a multifunctional cytokine with several regulatory activities in tumor cells affecting growth, differentiation, and function.		1) Leu10Pro, 2) Arg25Pro, 3) Promoter polymorphism C-509T	Cancer Epi. Bio. Prev, 13:759-764, 2004 (PC)
DNA 修復					
7-1	XPC (Xeroderma pigmentosum complementation group C)	XP(色素性乾皮症)に存在する7つの遺伝的相補性群(A~G)のうちC群。	Among DNA repair systems, the nucleotide-excision repair (NER) pathway repairs bulky DNA adducts and includes xeroderma pigmentosum group D (XPD) and xeroderma pigmentosum group C (XPC) repair genes. The XPD gene encodes a DNA helicase, its product being one of the integral members of the transcription factor TFIIH. 12 The XPC protein, involved in the NER pathway, binds to HR23B to form the XPC-HR23B complex and	The XPC codon 939 polymorphism (A-C transition, exon 15) results in a Lys to Gln alteration, which has been found to be associated with increased risk of bladder and lung cancer. Lys939Gln	Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC)

			is thought to be an early damage detector and initiator of NER.			
7-2	XPD (Xeroderma pigmentosum complementation group D)	XP(色素性乾皮症)に存在する7つの遺伝的相補性群(A~G)のうちD群。	XPDタンパク質はヘリカーゼ活性をもち、基本転写因子TF IIHの構成要素である。	codon Asp312Asn and codon Lys751Gln	Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC)	
7-3	XPG (Xeroderma pigmentosum complementation group G)	XP(色素性乾皮症)に存在する7つの遺伝的相補性群(A~G)のうちG群。XPG/ERCC5		-72C/T promoter polymorphism	Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC)	
7-4	XRCC1 (X-ray repair cross-complementing group 1)	The repair of DNA base damage and single-strand DNA breaks by binding DNA ligase III at its carboxyl and DNA polymerase and poly(ADP-ribose) polymerase at the site of the damaged DNA		codons 194 (Arg to Trp), 280 (Arg to His), and 399 (Arg to Gln)	Carcinogenesis, 25:729-734, 2004 (BC), Clin Cancer Res. 2007, ;13: 6632-8 (ProC).	
7-5	XRCC2 (X-ray repair cross-complementing group 2)	XRCC2 and XRCC3 are key components of the homologous recombination (HR) machinery that repairs DNA double-strand breaks.		XRCC2 31479 G>A (Arg(188)His).	Cancer Epi. Bio. Prev, 13:1090-1091, 2004 (Colrectal C)	