

り、多因子疾患の新規感受性遺伝子の同定や従来検出された感受性領域のファインマッピングが可能になるであろう。近い将来実現されるであろうパーソナルゲノム時代に向けて、どのような表現型情報を蓄積すべきかという問題の重要性が増すと考えられる。個人のゲノムが生涯不変であるのに対し個人の表現型は時々刻々と移り変わり、その種類も無限に存在するといつてよい。従来、特定の表現型(疾患)に注目して、GWASにより感受性遺伝子を同定し、その遺伝子変異により対象とする表現型が生じるメカニズムを解明するという、順遺伝学的研究が主流であったが、遺伝子発現量や代謝産物量についてハイスループット測定技術が確立されたことで、遺伝子発現や代謝産物量の変動に關与する遺伝的多型を特定し、その遺伝的多型がどのような表現型(疾患)と關連しているかについて評価することで、疾患の感受性遺伝子やその背景となるメカニズムを同時に特定しようという、逆遺伝学的な試みも行われるようになって<sup>22)</sup>。このように genome-phenotype の關連を解析するだけでなく、genome-phenome の關係を精査することによってシステムの異常から疾患の発症というメカニズムの理解が進み、個の医療の実現につながると期待される。

#### 文献

- 1) Manolio, T. A. et al. : A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J. Clin. Invest.*, **118** : 1590-1605, 2008.
- 2) Hidalgo, C. A. et al. : A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Comput. Biol.*, **5** : e1000353, 2009.
- 3) Klein, R. J. et al. : Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, **308** : 385-389, 2005.
- 4) Dewan, A. et al. : HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, **314** : 989-992, 2006.
- 5) Bilguvar, K. et al. : Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat. Genet.*, **40** : 1472-1477, 2008.
- 6) Nakaoka, H. et al. : Differential effects of chromosome 9p21 variation on subphenotypes of intracranial aneurysm : site distribution. *Stroke*, **41** : 1593-1598, 2010.
- 7) Goh, K. I. et al. : The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** : 8685-8690, 2007.
- 8) Park, J. et al. : The impact of cellular networks on disease comorbidity. *Mol. Syst. Biol.*, **5** : 262, 2009.
- 9) Lusa, A. J. et al. : Metabolic syndrome : from epidemiology to systems biology. *Nat. Rev. Genet.*, **9** : 819-830, 2008.
- 10) Lusa, A. J. and Weiss, J. N. : Cardiovascular networks : systems-based approaches to cardiovascular disease. *Circulation*, **121** : 157-170, 2010.
- 11) Taylor, I. W. et al. : Dynamic modularity in protein interaction networks predicts breast cancer outcome. *Nat. Biotechnol.*, **27** : 199-204, 2009.
- 12) Hindorf, L. A. et al. : Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** : 9362-9367, 2009.
- 13) McCarthy, M. I. and Hirschhorn, J. N. : Genome-wide association studies : potential next steps on a genetic journey. *Hum. Mol. Genet.*, **17** : R156-165, 2008.
- 14) Schadt, E. E. et al. : An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease. *Nat. Genet.*, **37** : 710-717, 2005.
- 15) Schadt, E. E. et al. : Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver. *PLoS Biol.*, **6** : e107, 2008.
- 16) Zhu, J. et al. : An integrative genomics approach to the reconstruction of gene networks in segregating populations. *Cytogenet. Genome Res.*, **105** : 363-374, 2004.
- 17) Zhu, J. et al. : Increasing the power to detect causal associations by combining genotypic and expression data in segregating populations. *PLoS Comput. Biol.*, **3** : e69, 2007.
- 18) Zhu, J. et al. : Integrating large-scale functional genomic data to dissect the complexity of yeast regulatory networks. *Nat. Genet.*, **40** : 854-861, 2008.
- 19) Samani, N. J. et al. : Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, **357** : 443-453, 2007.
- 20) Wellcome Trust Case Control Consortium : Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, **447** : 661-678, 2007.
- 21) 1000 Genomes Project Consortium et al. : A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, **467** : 1061-1073, 2010.
- 22) Gieger, C. et al. : Genetics meets metabolomics : a genome-wide association study of metabolite profiles in human serum. *PLoS Genet.*, **4** : e1000282, 2008.

\* \* \*

厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業  
(ヒトゲノムテーラーメイド研究事業)

関節リウマチをモデルとした病型・病態進行予測ツール  
および遺伝子検査システムの開発に関する研究  
平成22年度 総括・分担研究報告書

発行 平成23年5月  
発行者 猪子英俊 (研究代表者)  
事務局 東海大学医学部  
基礎医学系分子生命科学  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143  
TEL: 0463-93-1121 FAX: 0463-94-8884  
印刷 株式会社 栄文舎印刷所



