

図 5-3 第 1 群と第 2 群における SNP rs7408174 の遺伝型ごとの痛み強度の分布

6 付録

6.1 モデルにおけるコーディング法と推定結果

統計モデルを導入して解析を行う場合、遺伝型を数値へコーディングする必要がある。このとき遺伝継承様式を考慮してコーディングする必要がある。ここで遺伝型 AA, Aa, aa と記述し、アレル a をマイナーアレルとする。

6.1.1 ゲノム関連解析

優性様式

マイナーアレル a について優性様式を仮定する場合、AA, Aa, aa を 0, 1, 1 としてコーディングし、モデルへ導入する。このとき推定される係数は 1 つで、AA における形質への寄与を 0 としたとき、マイナーアレル a を 1 つでも保有する個体 (Aa or aa) の形質への寄与を表す。ここで線形モデルの場合の寄与は加法的寄与である。

劣性様式

マイナーアレル a について劣性様式を仮定する場合、AA, Aa, aa を 0, 0, 1 としてコーディングし、モデルへ導入する。このとき推定される係数は 1 つで、AA または Aa における形質への寄与を 0 としたとき、aa の形質への化法的寄与を表す。

遺伝型様式

3 つの遺伝型 AA, Aa, aa を (0, 0), (1, 0), (0, 1) とコーディングする。これは遺伝型 3 水準について自由度が 2 であることから、2 次元の値でコーディングする必要がある。また上記コーディングは処理対比コーディングと呼ばれる。2 次元でコーディングするため、推定される係数は 2 つある。下の式を例に、推定される係数の 1 つは遺伝型 Aa に対する加法的寄与

β_1 、もう 1 つは aa に対する加法的寄与 β_2 である。

$$\beta_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} + \beta_2 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

傾向性様式

3 つの遺伝型 AA, Aa, aa をマイナーアレル a の個数 0, 1, 2 とコーディングする。推定される係数は 1 つで、マイナーアレル a が 1 つ増加することに対する加法的寄与を表す。つまり aa の寄与は Aa の 2 倍となる。

7 参考文献

- [1]. Balding DJ (2006) A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nature Reviews Genetics*, 7, 10, 781-791.
- [2]. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ 2005 Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 21:263-265.
- [3]. Benjamini Y and Hochberg Y (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. Roy. Stat. Soc. B.*, 57, 289-300.
- [4]. Bonferroni CE (1935) Il calcolo delle assicurazioni su gruppi di teste. In *Studi in Onore del Professore Salvatore Ortu Carboni*. Rome: Italy, 13-60.
- [5]. The International HapMap Consortium (2003) The International HapMap プロジェクト. *Nature* 426,789-796.
- [6]. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D (2006) Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet*. 38, 904-909.
- [7]. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC. (2007) PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*, 81, 559-575.
- [8]. 鎌谷直之(2007)、遺伝統計学入門、岩波書店

1 ゲノムワイド関連解析

1.1 モデル 1: 「疼痛強度」に対する GWAS

優性様式

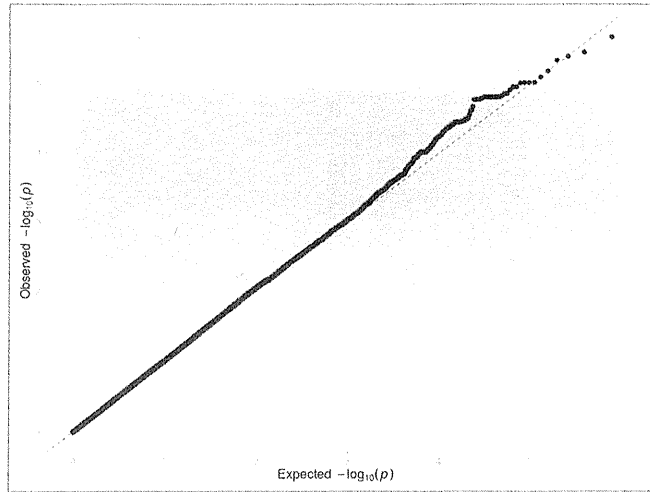


図 1-1 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

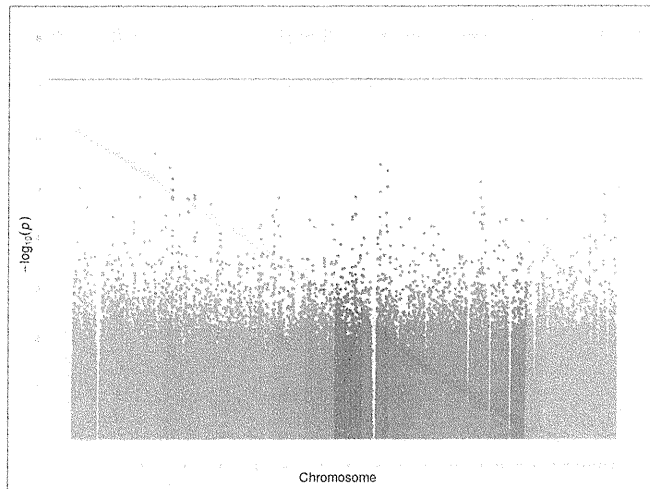


図 1-2 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

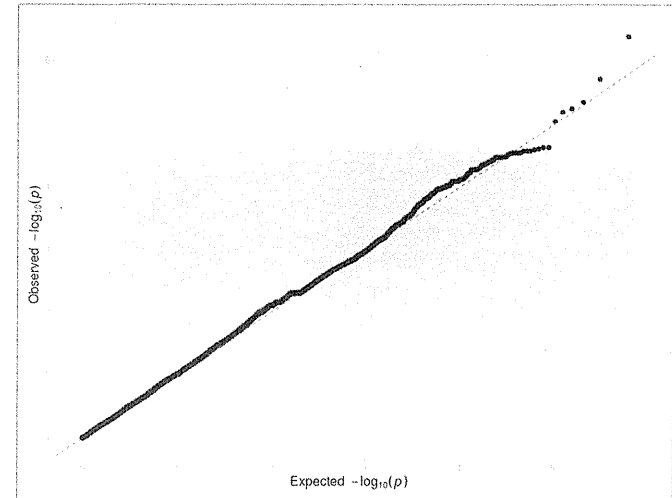


図 1-3 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

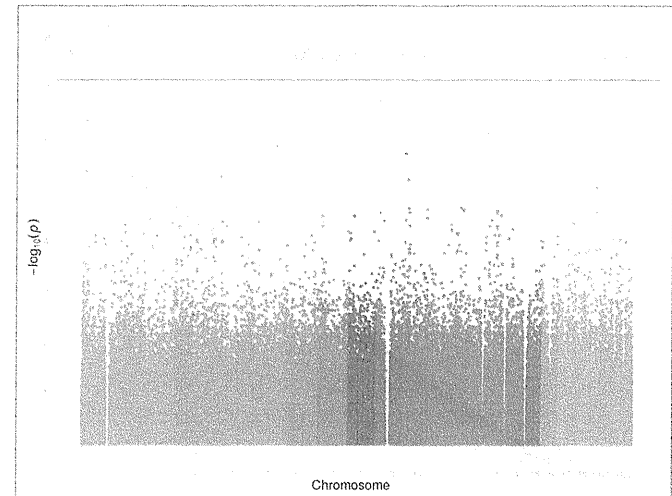


図 1-4 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

遺伝型様式

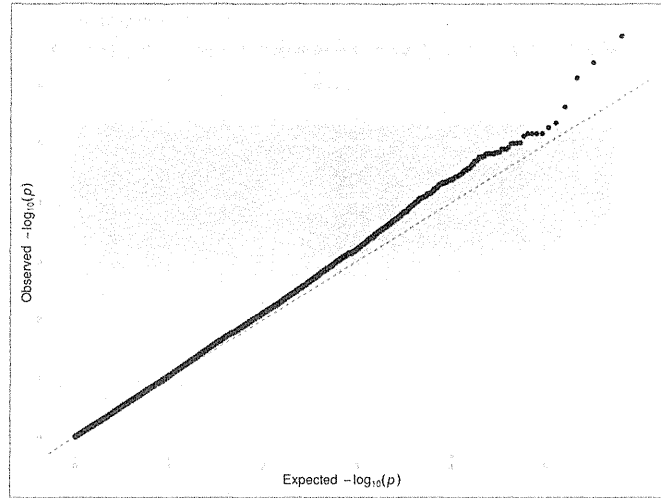


図 1-5 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

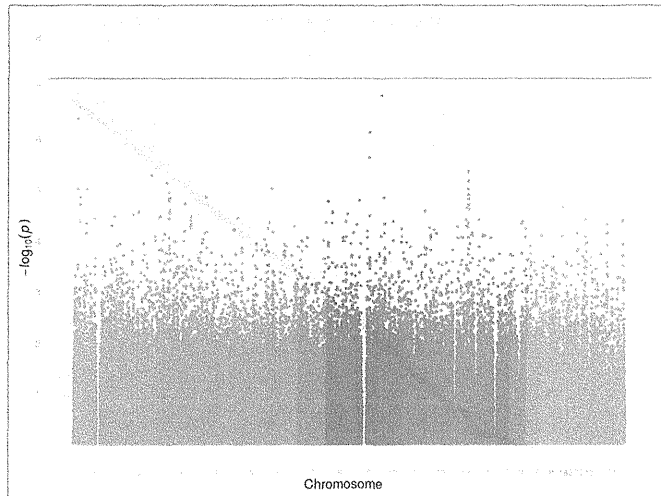


図 1-6 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

傾向性様式

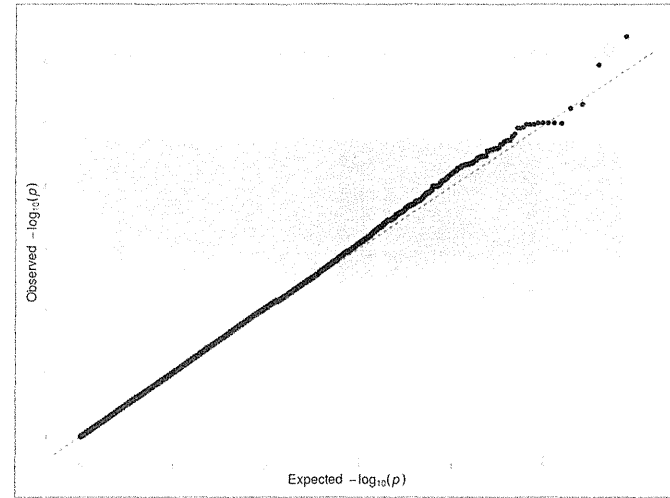


図 1-7 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

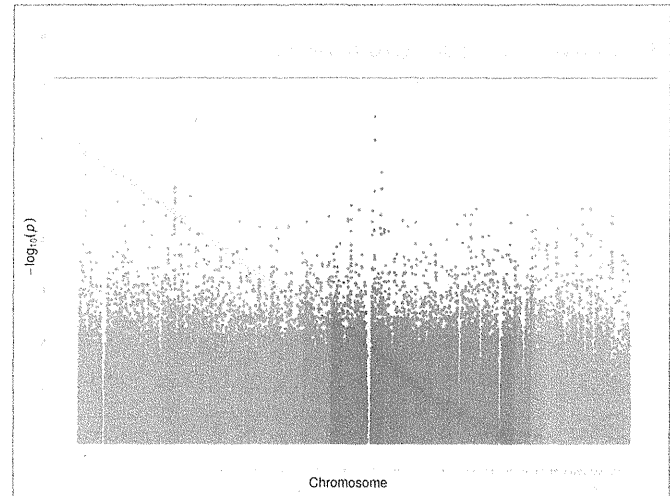


図 1-8 「疼痛強度」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

1.2 モデル 2: 「全総量フェンタニル」に対する GWAS(156 個体)

優性様式

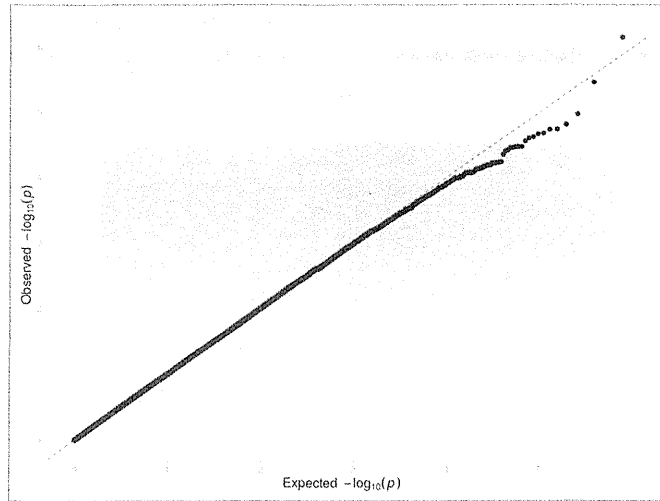


図 1-9 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

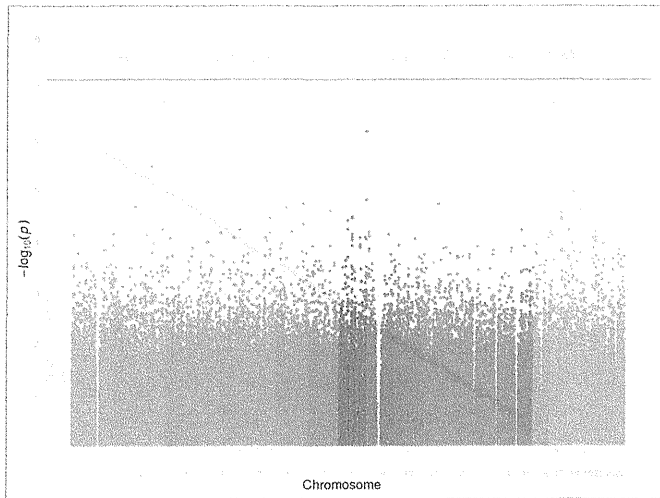


図 1-10 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

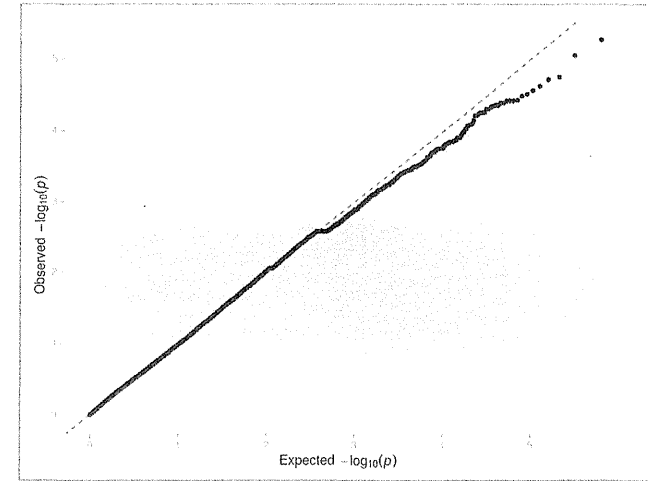


図 1-11 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

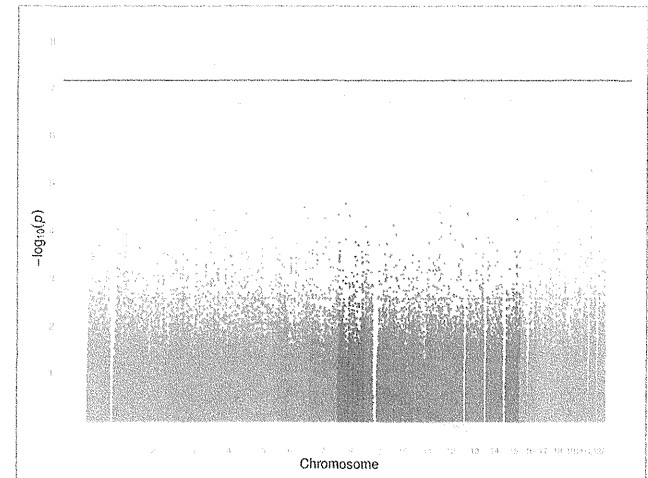


図 1-12 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

遺伝型様式

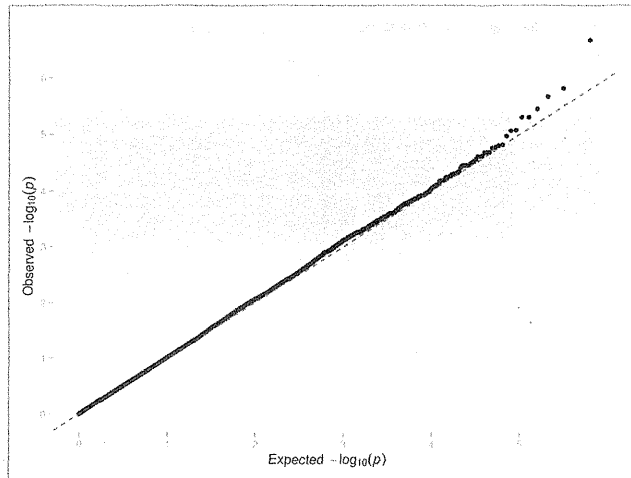


図 1-13 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

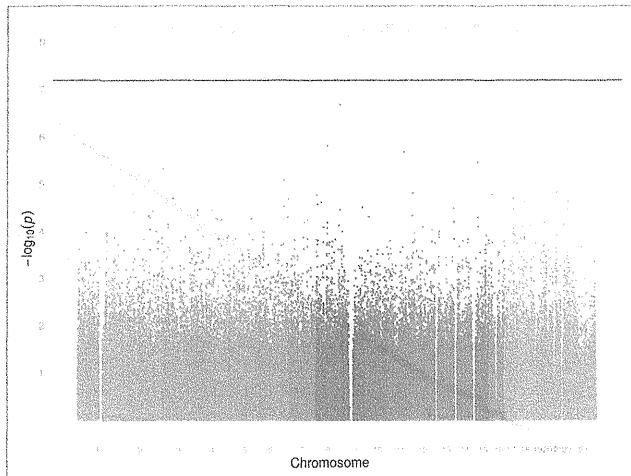


図 1-14 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

傾向性様式

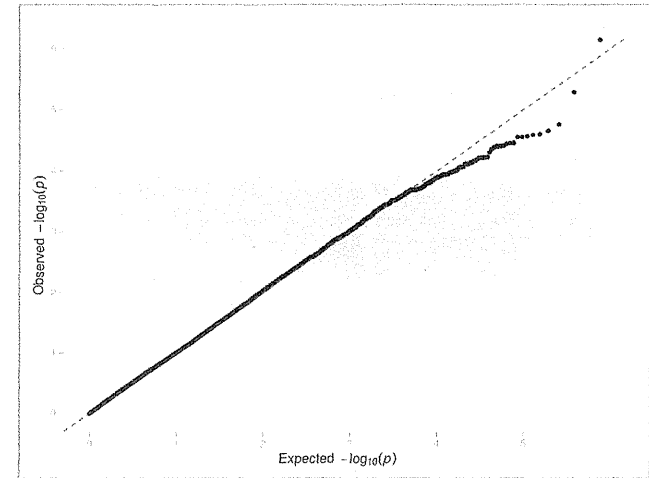


図 1-15 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

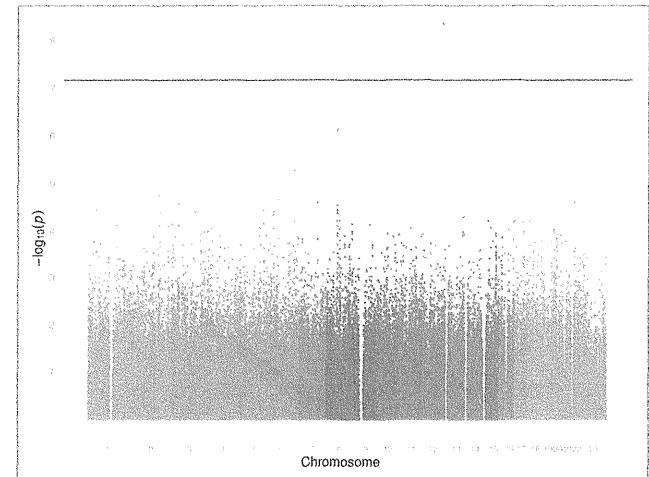


図 1-16 「全総量フェンタニル」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

1.3 モデル3: 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対する GWAS(第2群:90 個体)

優性様式

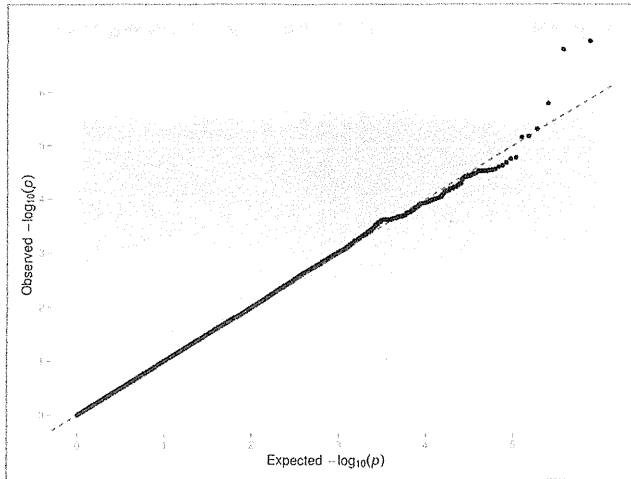


図 1-17 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

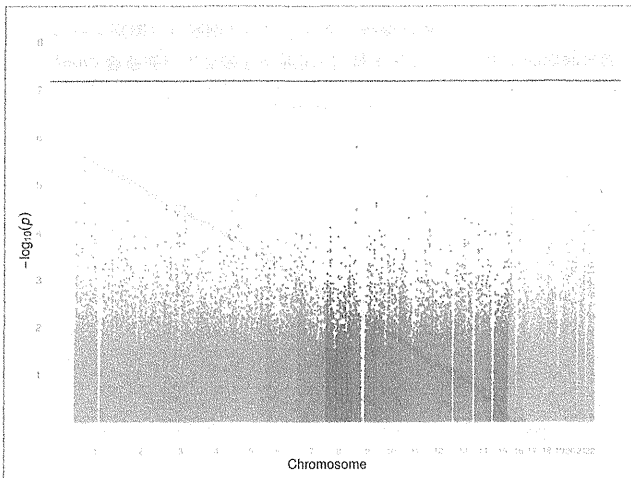


図 1-18 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

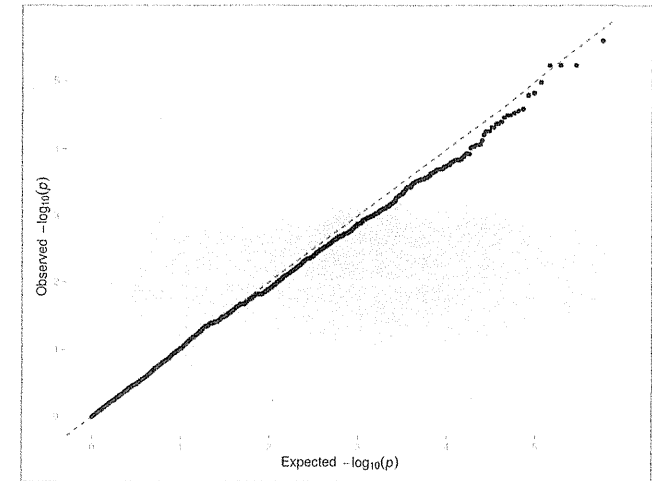


図 1-19 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

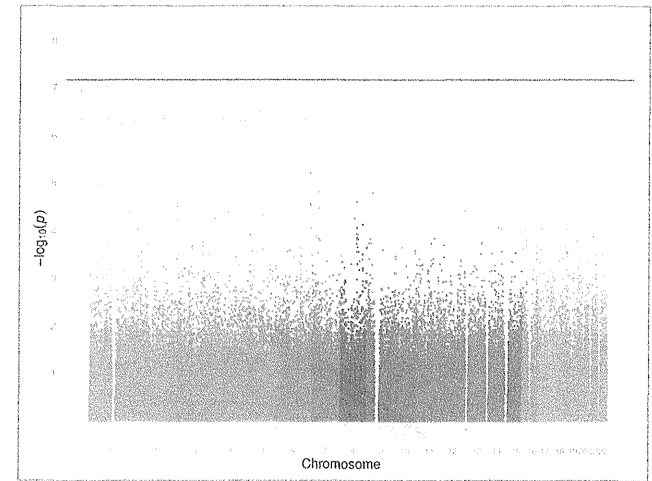


図 1-20 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

遺伝型様式

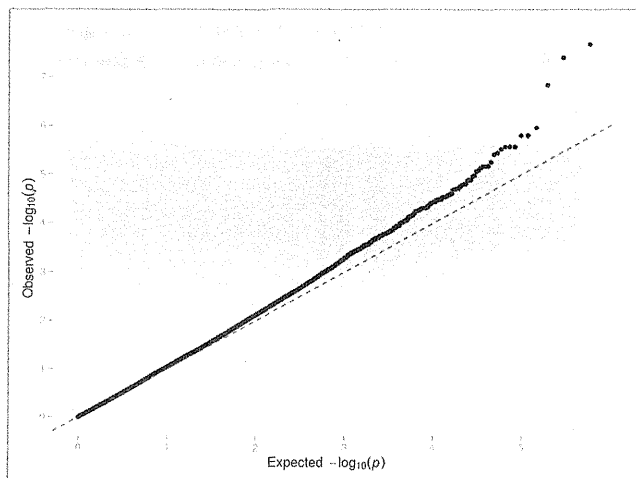


図 1-21 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。P 値の比較的大きい付近で直線から逸脱しているため、解釈が難しい。

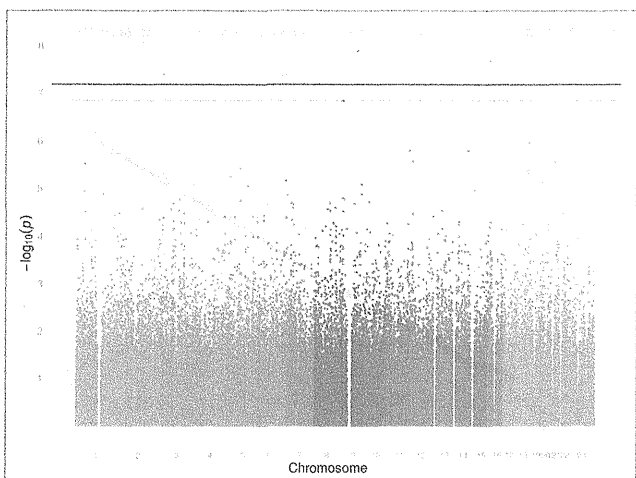


図 1-22 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。BH 法で有意と判断された SNP が 3 つ、ボンフェローニの補正法によって有意と判断された SNP が 2 つ存在した。

傾向性様式

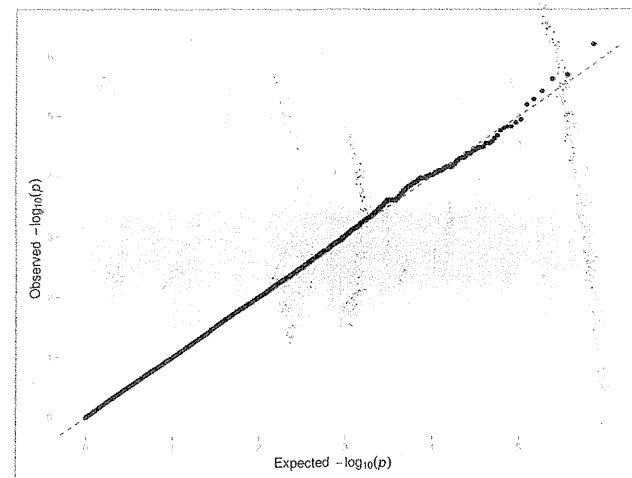


図 1-23 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

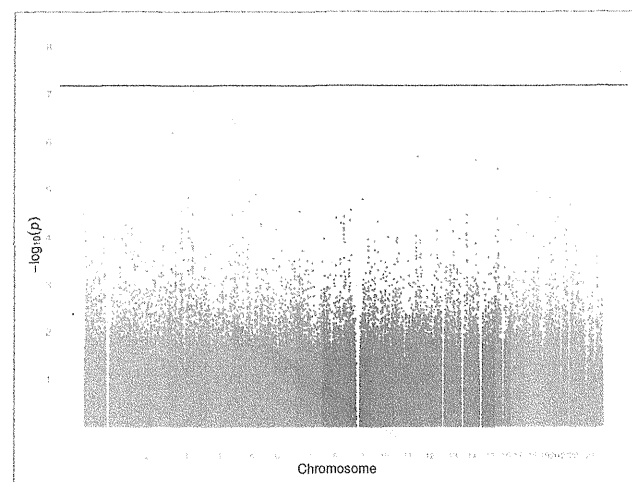


図 1-24 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

1.4 モデル4: 「追加した opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」
に対する GWAS(第2群:90 個体)

優性様式

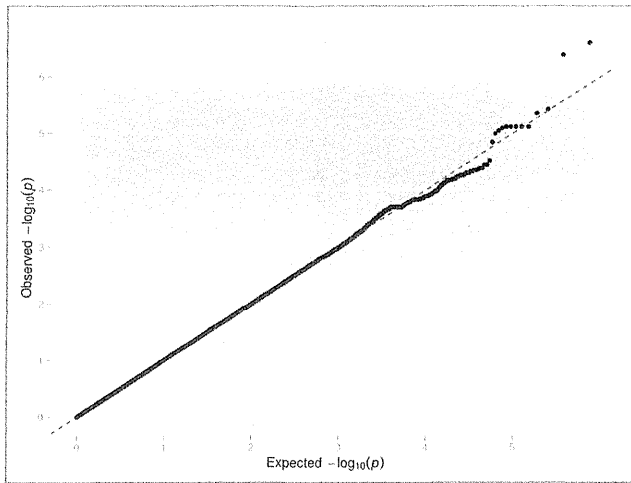


図 1-25 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

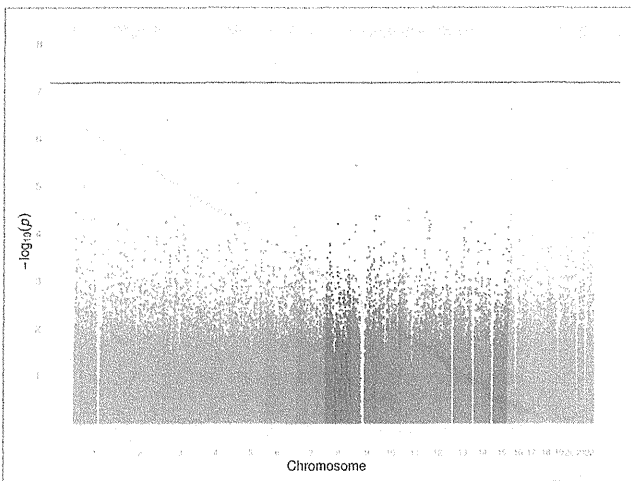


図 1-26 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与える SNP は存在しなかった。

劣性様式

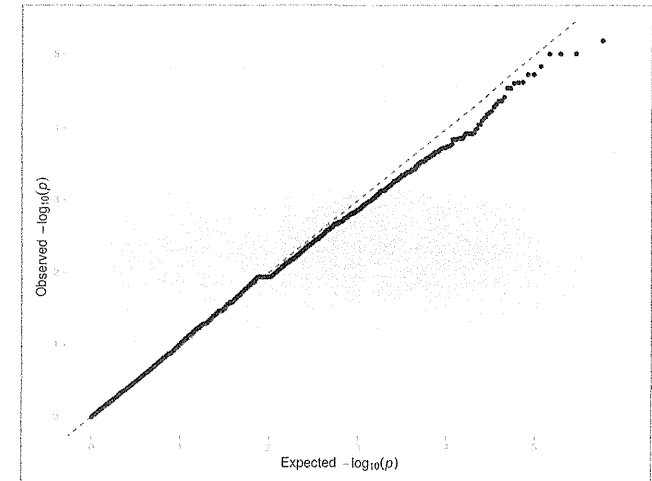


図 1-27 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

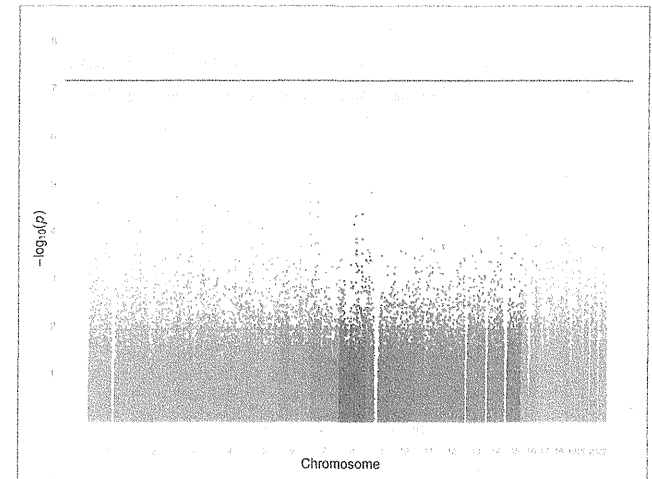


図 1-28 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与える SNP は存在しなかった。

遺伝型様式

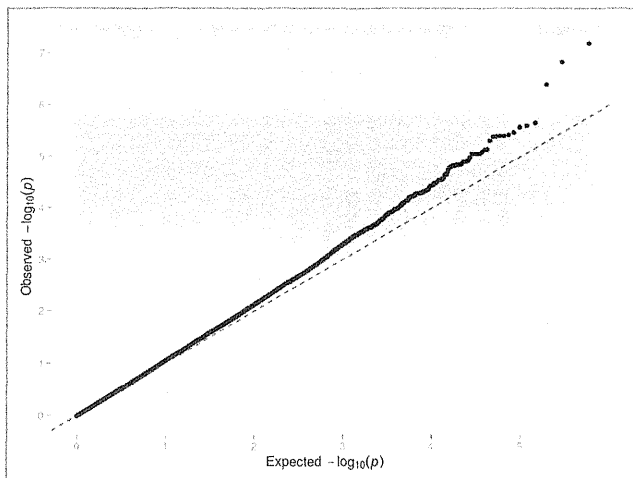


図 1-29 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

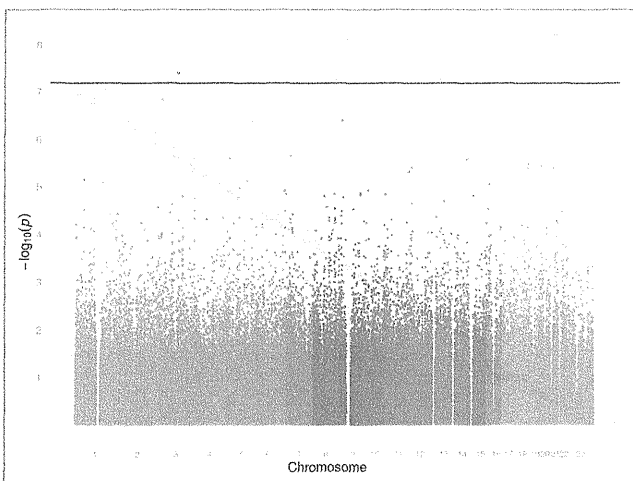


図 1-30 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(遺伝型様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

傾向性様式

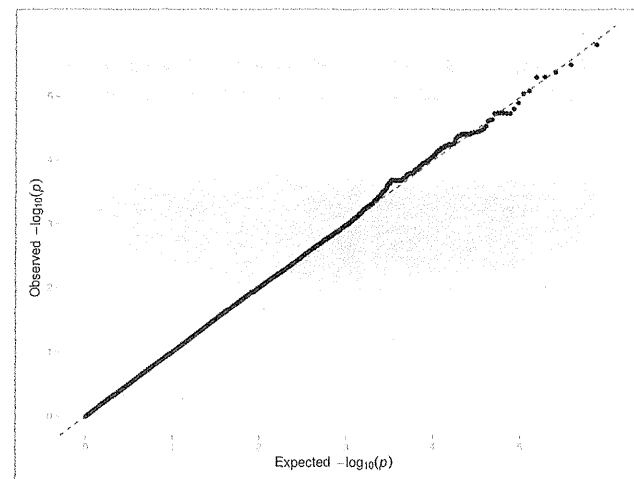


図 1-31 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

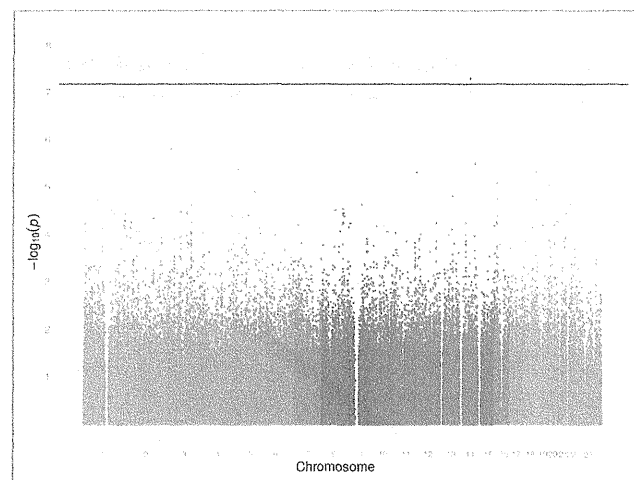


図 1-32 「追加し opioid 鎮痛薬による痛みの変化が神経障害性疼痛によって影響を受けるか」に対するゲノムワイド関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

2 候補遺伝子関連解析

2.1 モデル 5: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(CYP4F12, ADAMTS17, Syntaxin-7, TME183A, ARHGEF12, IPMK, RETN, XDH)-第2群: 90 個体

優性様式

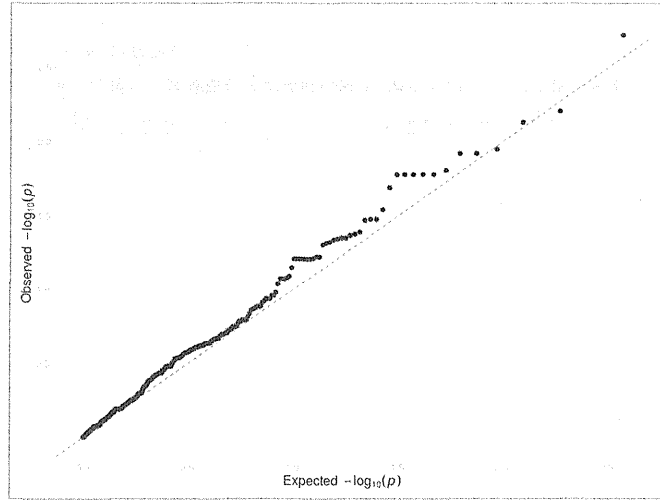


図 2-1 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説 (関連性がない) に従うと考えられる。

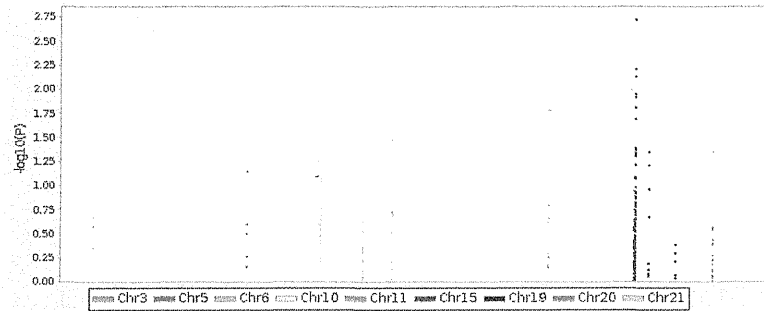


図 2-2 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

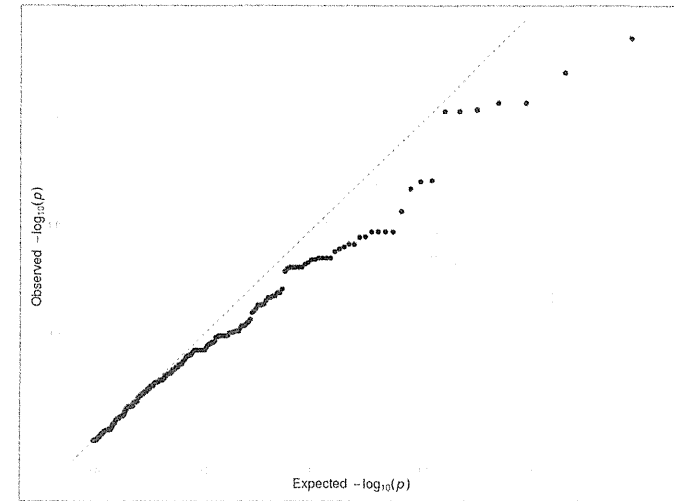


図 2-3 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説 (関連性がない) に従うと考えられる。

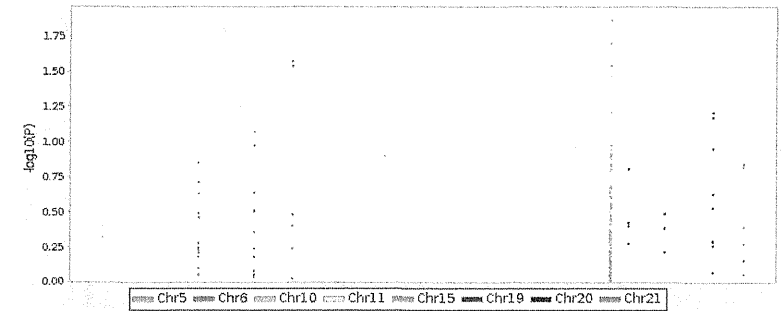


図 2-4 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

遺伝型様式

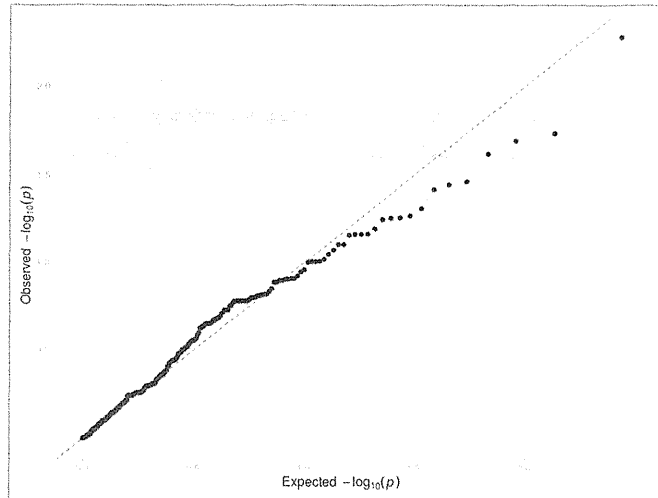


図 2-5 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

傾向性様式

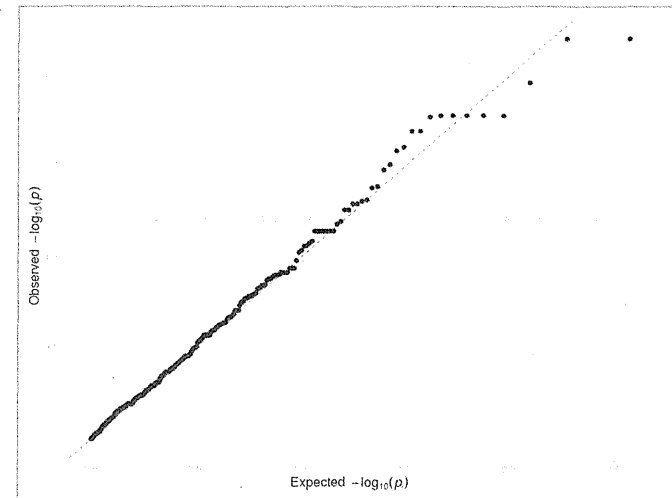


図 2-7 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

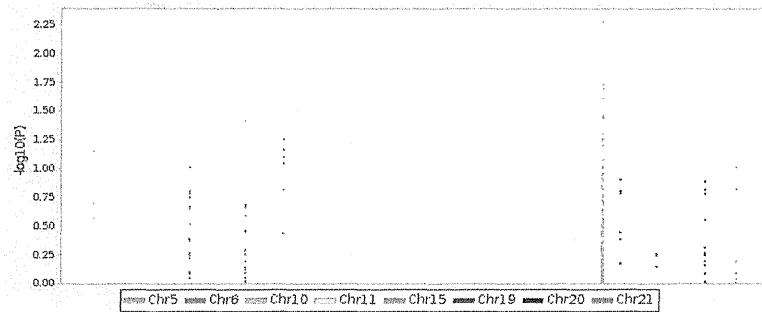


図 2-6 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

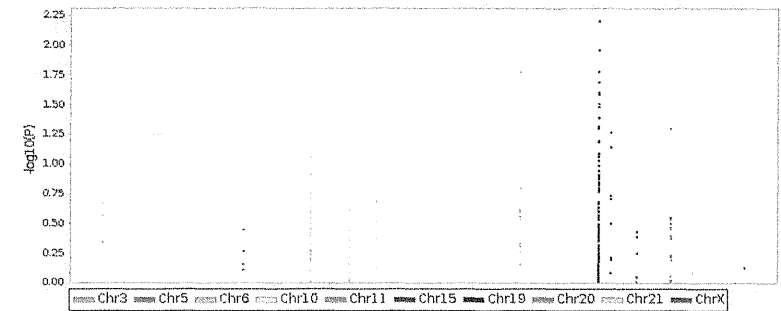


図 2-8 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

2.2 モデル 6-1: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(metabolic syndrome 関連遺伝子)-第1
群:66 個体

優性様式

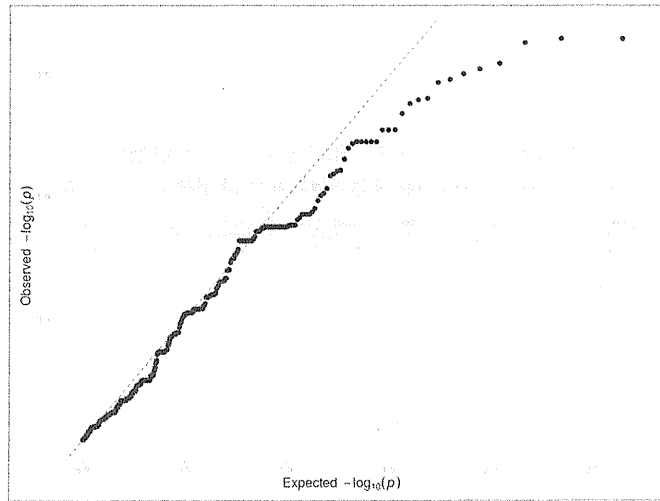


図 2-9 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

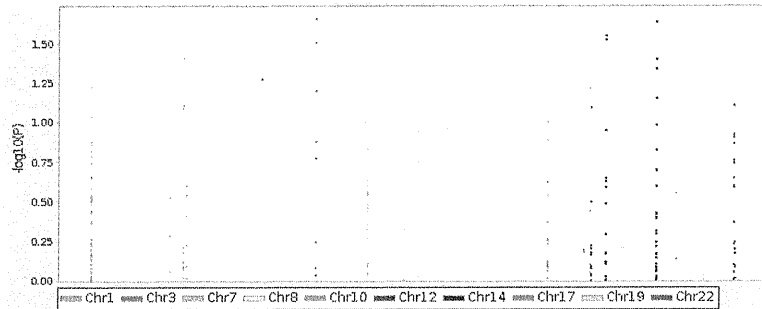


図 2-10 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

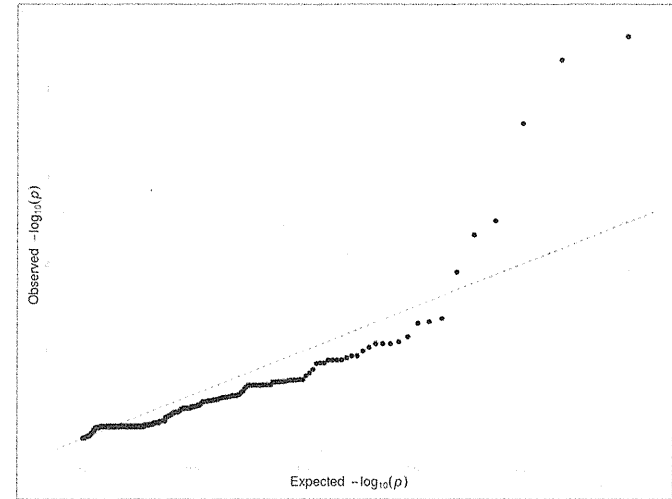


図 2-11 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。

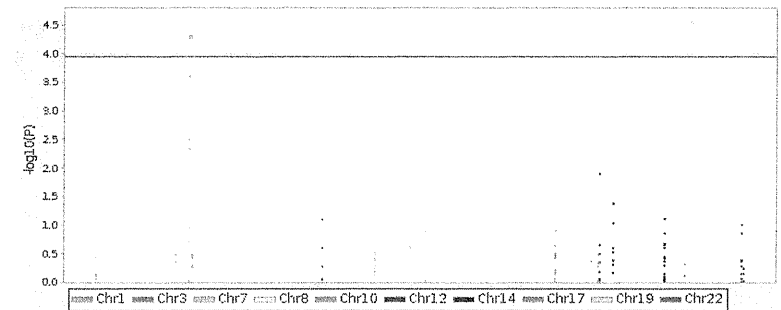


図 2-12 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。BH法で有意と判断されたSNPが3つ、ボンフェローニの補正法によって有意と判断されたSNPが2つ存在した。

遺伝型様式

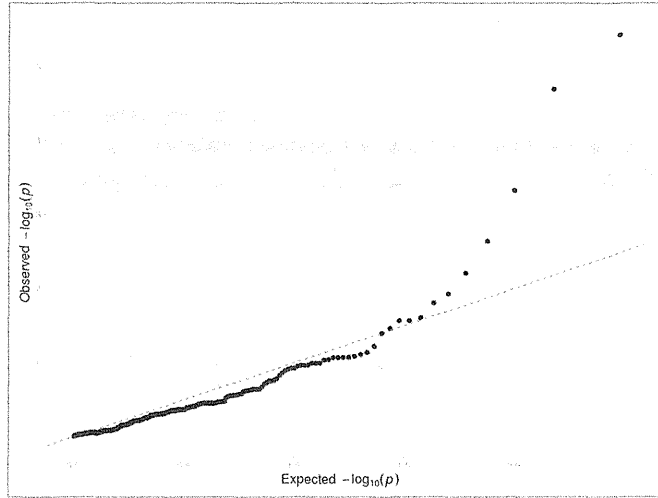


図 2-13 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。

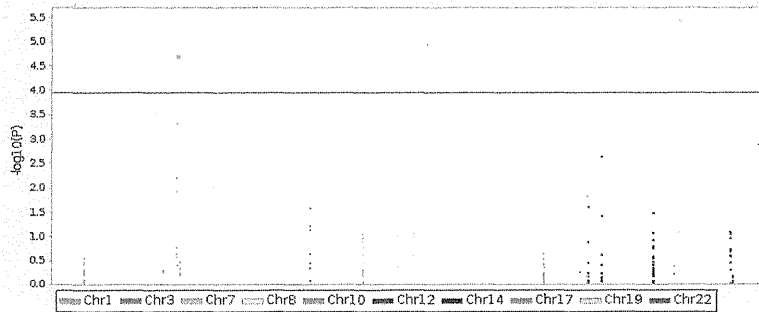


図 2-14 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。BH法で有意と判断されたSNPが2つ、ボンフェローニの補正法によって有意と判断されたSNPが2つ存在した。

傾向性様式

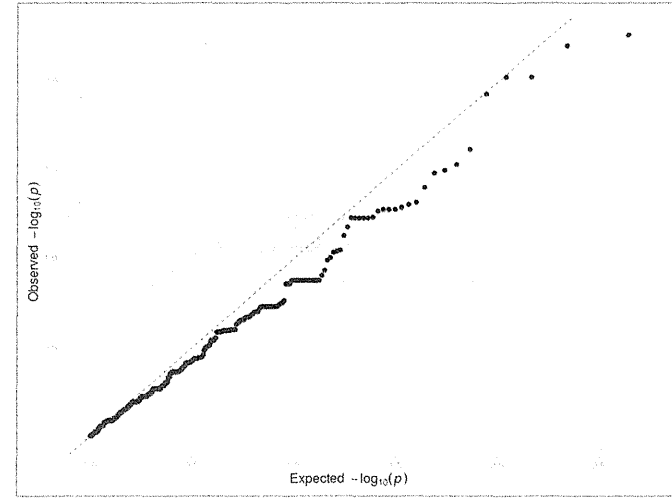


図 2-15 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

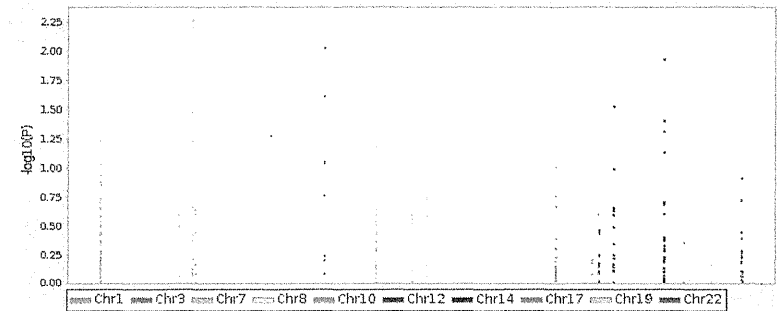


図 2-16 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

2.2.1 モデル 6-2: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(metabolic syndrome 関連遺伝子)-
第 2 群 : 90 個体

優性様式

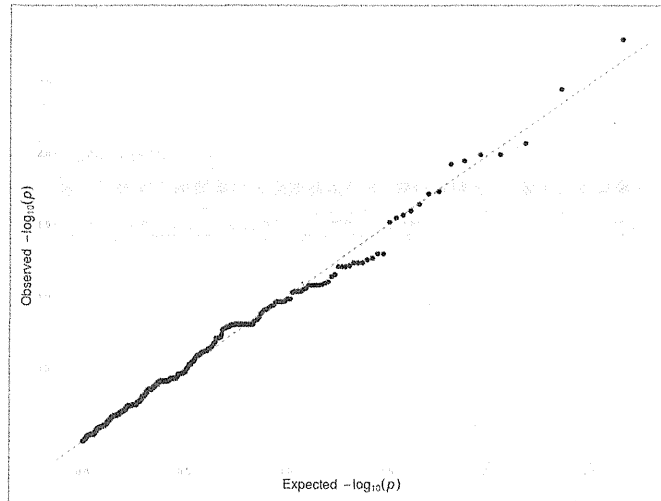


図 2-17 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説 (関連性がない) に従うと考えられる。

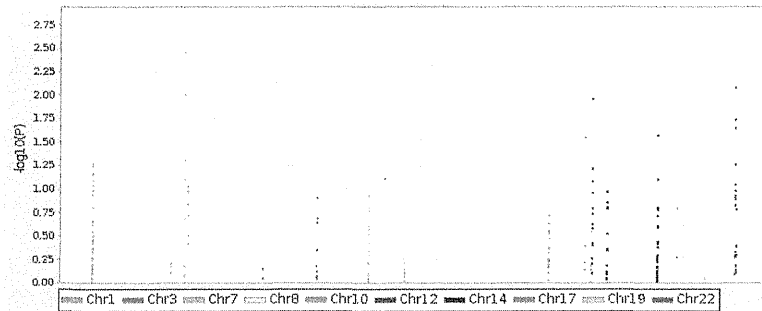


図 2-18 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

劣性様式

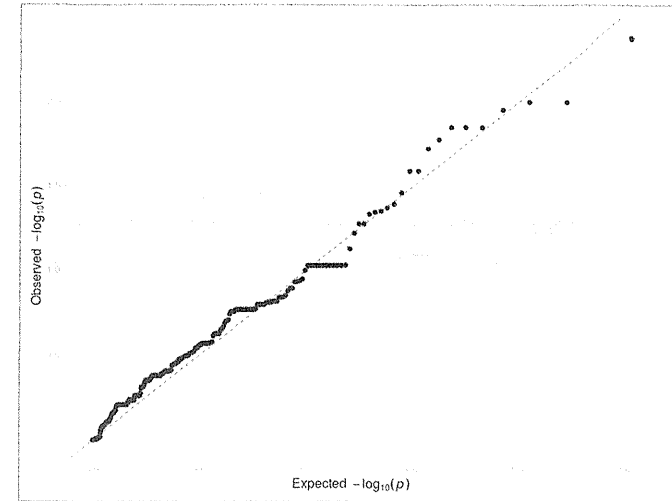


図 2-19 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説 (関連性がない) に従うと考えられる。

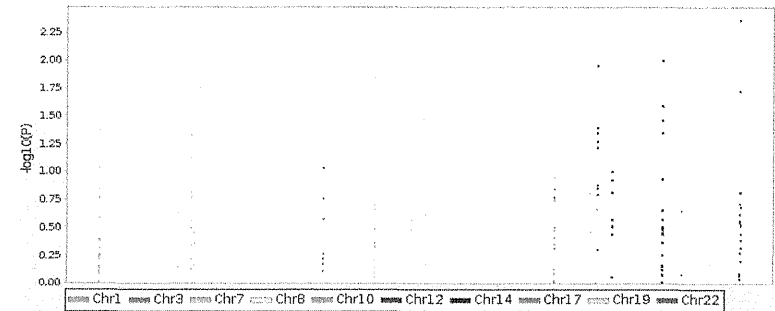


図 2-20 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

遺伝型様式

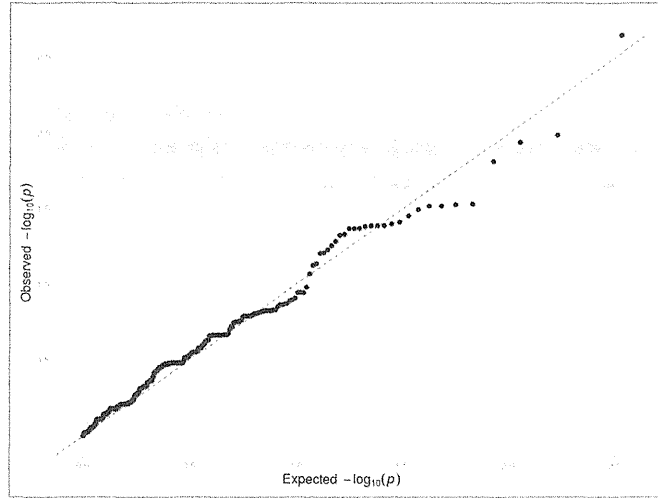


図 2-21 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

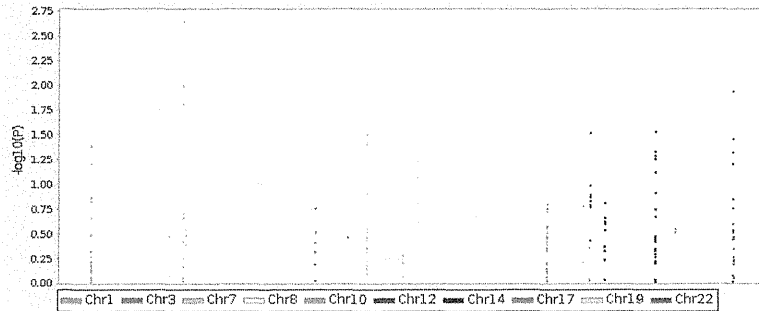


図 2-22 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

傾向性様式

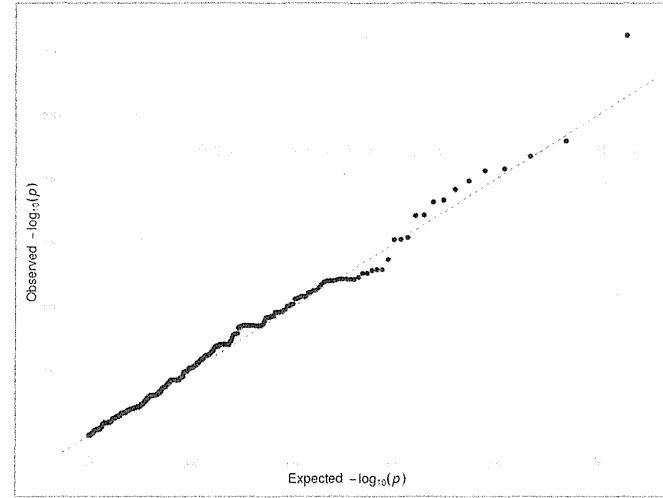


図 2-23 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

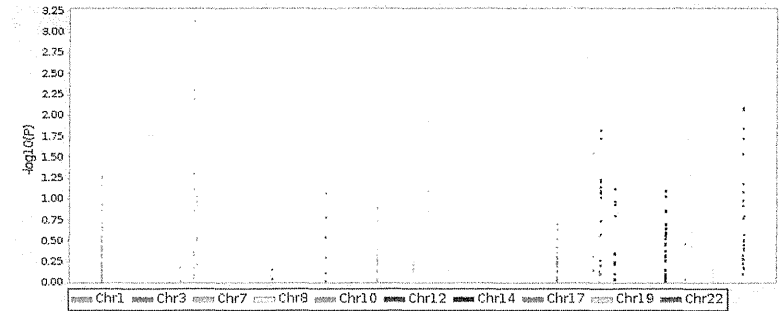


図 2-24 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

2.3 モデル 6-3: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析(metabolic syndrome 関連遺伝子)-第2群
 の中で侵害受容性疼痛である49個体

優性様式

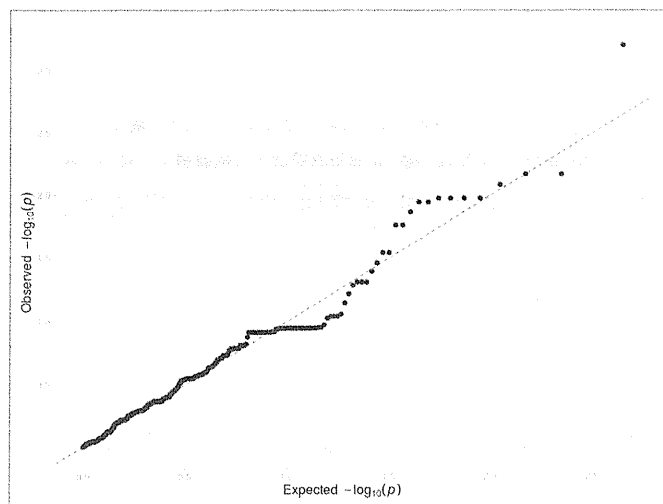


図 2-25 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

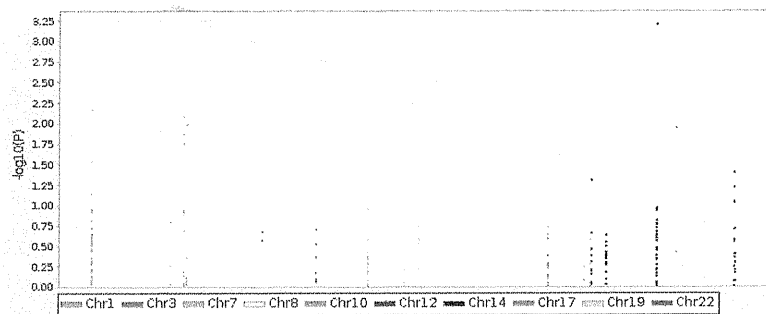


図 2-26 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

劣性様式

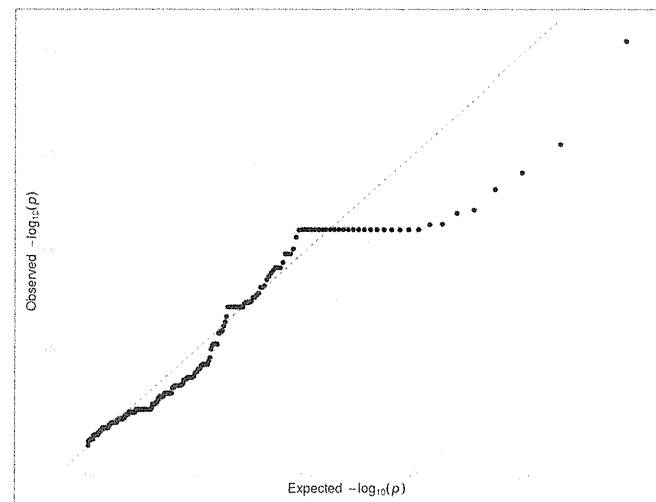


図 2-27 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

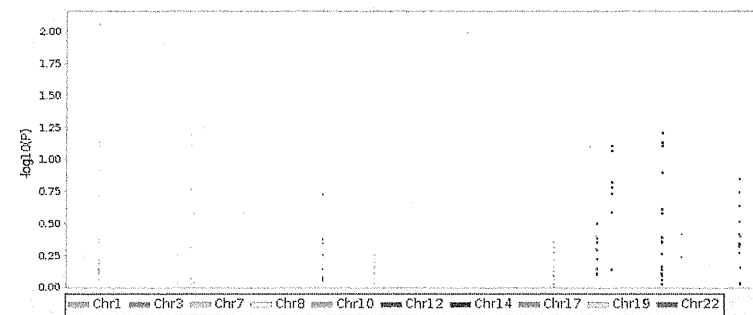


図 2-28 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

遺伝型様式

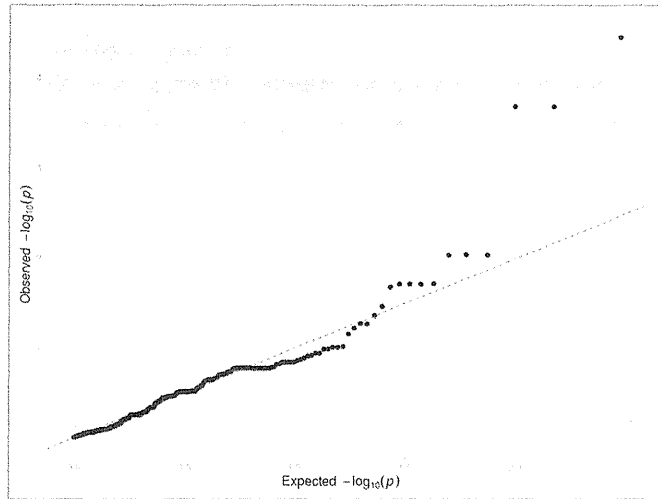


図 2-29 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。

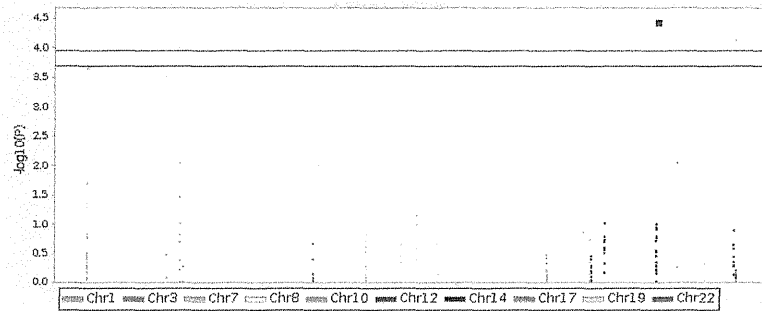


図 2-30 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。BH法で有意と判断されたSNPが3つ、ボンフェローニの補正法によって有意と判断されたSNPが1つ存在した。

傾向性様式

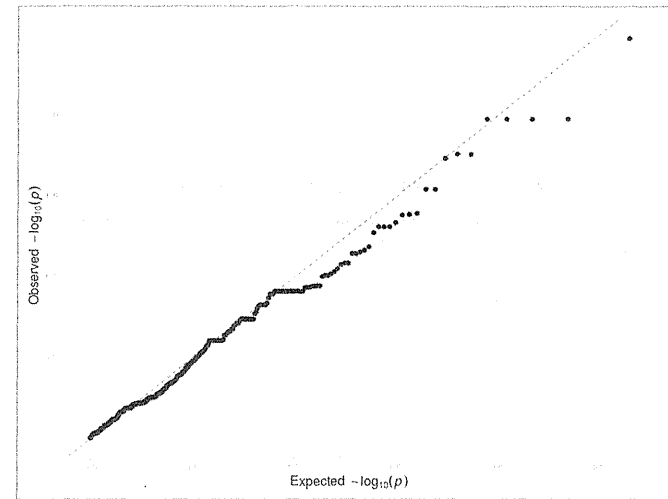


図 2-31 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

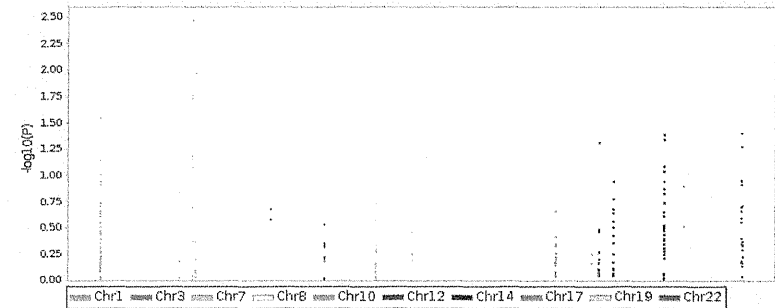


図 2-32 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さいP値を与えるSNPは存在しなかった。

2.4 モデル 7: 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析 (「11221List_of_target_genes.xls」ファイルの候補 SNPs1 ワークシートの遺伝子群)-第 2 群:90 個体

優性様式

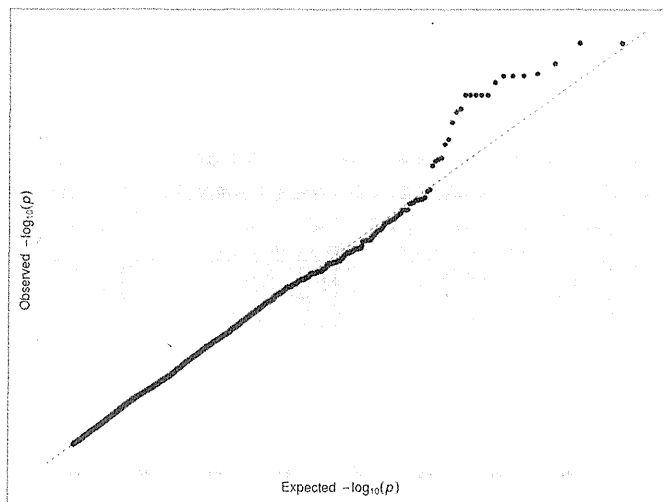


図 2-33 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

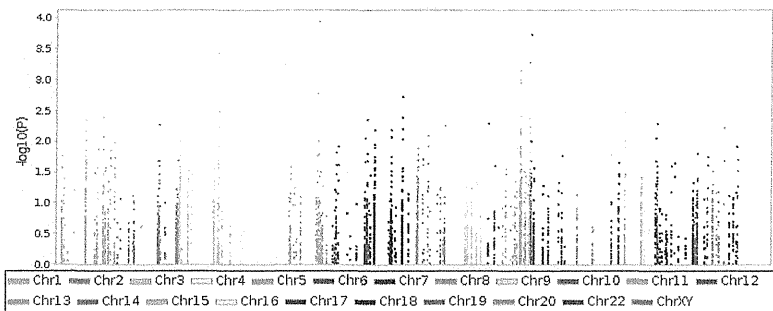


図 2-34 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(優性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

劣性様式

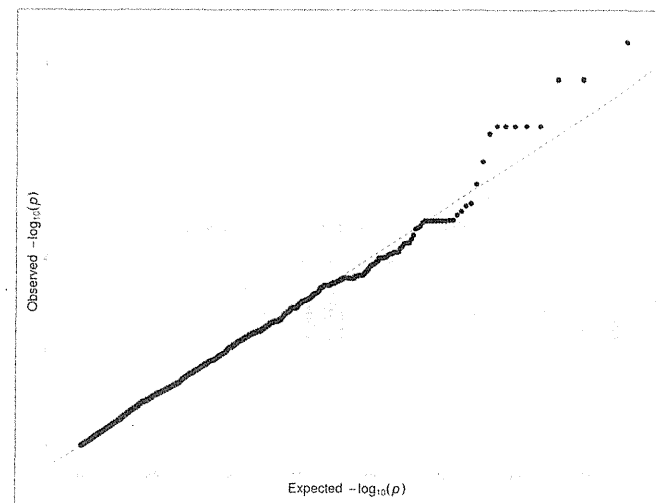


図 2-35 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。すべて帰無仮説(関連性がない)に従うと考えられる。

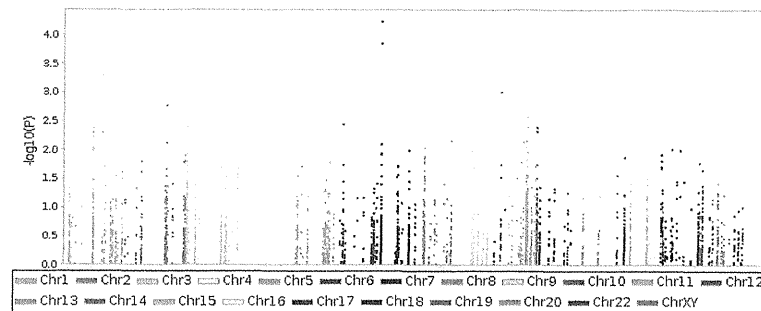


図 2-36 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(劣性様式)。多重性を考慮した有意水準より小さい P 値を与える SNP は存在しなかった。

遺伝型様式

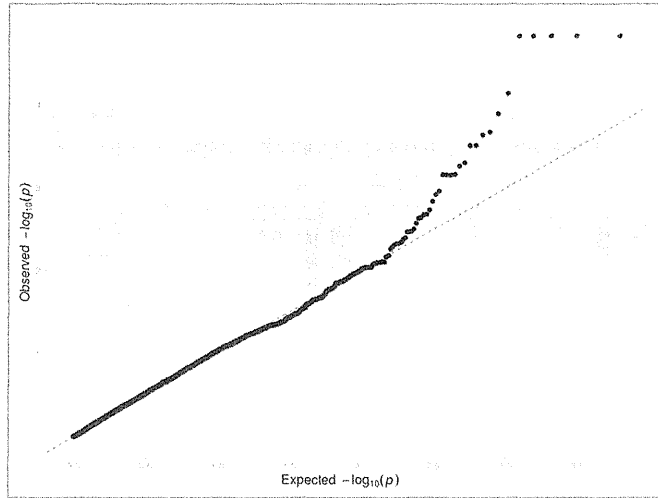


図 2-37 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。

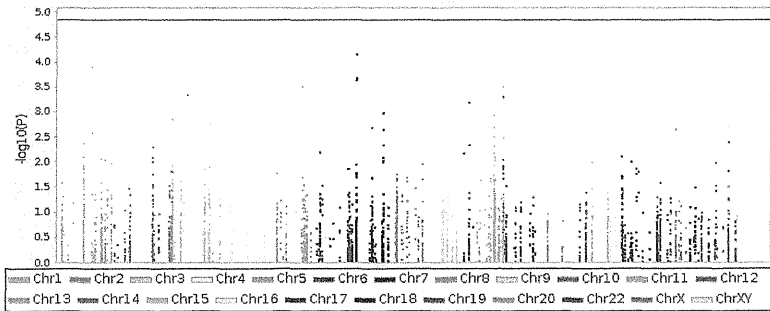


図 2-38 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(遺伝型様式)。BH 法で有意と判断された SNP が 4 つあったが、ボンフェローニの補正法によって有意と判断された SNP は存在しなかった。

傾向性様式

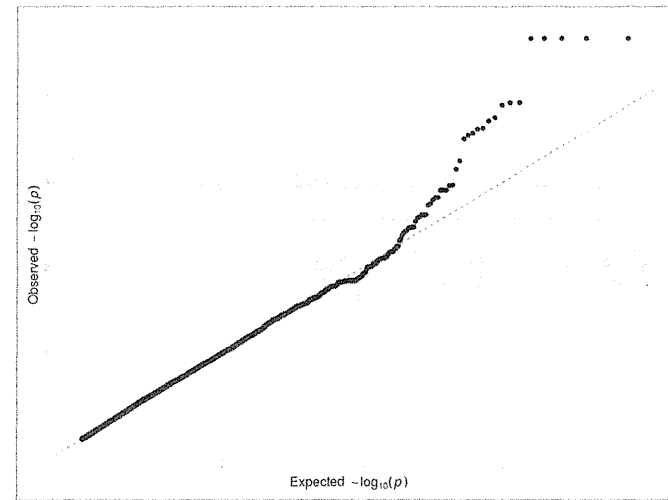


図 2-39 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。

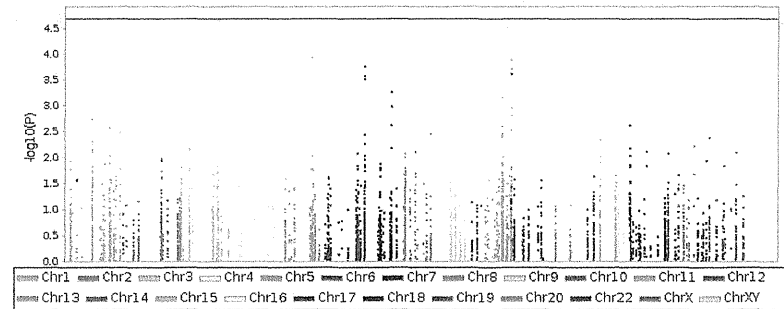


図 2-40 「疼痛強度」に対する候補遺伝子関連解析結果(傾向性様式)。BH 法で有意と判断された SNP が 4 つあったが、ボンフェローニの補正法によって有意と判断された SNP は存在しなかった。