

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「テーラーメイド医療を目指した
ゲノム情報活用基盤技術」
研究課題「高血圧関連疾患に関する多面的な
ゲノム疫学研究」

研究終了報告書

研究期間 平成14年11月～平成20年3月

研究代表者:加藤 規弘
(国立国際医療センター研究所、部長)

1 研究実施の概要

古典的疫学研究において、血圧値が量的形質であり複数の遺伝子によって制御されることが示されてきた。本態性高血圧症(以下、高血圧と略す)の成因として『多くの遺伝子の微妙な機能変化が複合して“疾患感受性”を決定すると同時に、それらの機能変化が食事などの環境要因によって大きく影響を受ける』という仮説が一般に受け入れられている。果たして高血圧に少数の「主働遺伝子(major gene)」が存在するのか、それとも血圧値が全くの「ポリジーン」効果によって制御されているのかが、繰り返し議論されてきたが、詳細は依然として不明である。そこで高血圧の“疾患感受性”遺伝子を探索するために、ヒト及びモデル動物における reverse genetics(ゲノムスキャン)ならびに forward genetics(候補遺伝子)アプローチが試みられてきた。これまでのところ、血圧値ないしは高血圧の診断との“有意な、かつ再現性の高い”association は殆ど認められていない。しかし、年齢、性別、体重、食習慣・嗜好品など、様々な交絡因子の影響を“補正”することによって統計学的に有意な結果が見られたというケースが少なからず報告されている。こうした点を公平に検証するには非遺伝要因を包含した *ad-hoc* 的な研究デザインが必要である。

血圧という量的形質に対して、恐らく個々の遺伝子は“マイルドな”遺伝的効果しか持たず、食事などの環境要因によって大きく影響されると推定されている。従って、遺伝と環境の相互作用という視点から双方の要因を同定し、さらに中間的形質(intermediate phenotype)を指標としながら作用機序を詳細に検証していく必要がある。そのために、(1)基盤的研究資源の開発と整備、(2)病因・病態メカニズムの解明を目指した多段階的なコホート研究体制の構築、(3)ゲノム情報に基づく高血圧関連疾患の予防と薬剤感受性(有効性と副作用)の個人差の解明、そしてこれらの成果に基づいた、(4)高血圧関連疾患のテーラーメイド医療戦略の策定、を行うことが本研究の目的である。

これらの目的に沿って、本研究では8つのサブグループを組織して、各々の分担課題に取り組んだ。分担課題は、①解析対象とする遺伝子座と SNPs の選出に関する部分(モデル動物における高血圧関連疾患の遺伝子解析、SNP データベース構築、機能的 SNP の探索)と、②コホート研究体制及びゲノム疫学研究のデザインに関する部分(高血圧の候補遺伝子アプローチ及びゲノムスキャン、脳梗塞の候補遺伝子アプローチ及びゲノムスキャン、コホート研究体制の整備、療養指導等における遺伝情報の活用)とに大別される。以下、課題ごとに実施内容を簡単に述べる。

(1) モデル動物における高血圧関連疾患の遺伝子解析

血圧という高度に複雑な量的形質(QT)に関して、モデル動物での QTL 解析とポジショナル・クローニングは、新規血圧調節遺伝子を(ヒトの候補遺伝子アプローチ用に)homolog として提示するとともに、性特異性、遺伝-環境相互作用、非相加的な遺伝子間相互作用、などの確固とした遺伝学的証拠を提供して、解析戦略全体における重要な示唆・指針を示すことができる。

本研究では、メタボリックシンドロームのモデル動物として汎用されている、自然高血圧発症ラット(SHR)系統、およびその亜系である脳卒中易発症 SHR(SHRSP)系統から、戻し交配を繰り返すことによりコンソミック(一部コンジェニック)・ラットを 14 系統作成し、組み換え染色体断片の狭小化、DNA マイクロアレイ法を用いた系統的発現解析、機能解析(プロモーターアッセイなど)によって量的形質遺伝子座(QTL)の同定を試みた。作成したコンソミック系統における、責任遺伝子の同定に向けた positional cloning を進めるとともに、ヒト homolog の SNPs を探索して関連解析の候補遺伝子とした。

次ページの表に示す 4 染色体領域に関しては、コンジェニック化(表中の計 32 コンジェニック系統)による、QTL の推定存在範囲の絞り込みとマイクロアレイ法による遺伝子発現変動、さらにルシフェラーゼ・アッセイ等による機能的検証を集中的に行ってきた。

近交系統	作成したコンジュニック系統	現状	得られた結果
SHRSP由来	ラット染色体1番由来の14系統 ラット染色体3番由来の5系統 ラット染色体15番由来の2系統 double congenic 2系統	3つの血圧QTLの分離同定 2つの血圧QTLの分離・絞り込み中 1つのコレステロールQTLの分離・絞り込み 1番と9番、1番と13番の血圧QTLのdouble congenic化	3遺伝子の同定・homologの検証 1候補遺伝子の同定 遺伝子間相互作用の検証
SHR由来	ラット染色体1番由来の1系統 ラット染色体3番由来の5系統 ラット染色体15番由来の2系統 ラット染色体4番由来の1系統	血圧QTLの分離中 血圧QTLの分離・絞り込み 血圧およびコレステロールQTLの分離中 1つのインスリン抵抗性QTLの分離・絞り込み中	食塩感受性QTLの存在確認

ラット染色体1番上には、3つの独立した血圧 QTL の存在することを解明し、各々の責任遺伝子候補を同定した。(いずれの遺伝子も血圧調節との関わりは報告されていない。)これらに関して、re-sequencing 後、尼崎研究(後述)サンプル 2025 名での association study を行ったが、残念ながら高血圧との有意な association の傾向は認められていない。

また作成したコンソミック系統を研究資源として広く活用すべく、National Bio-resource Project (NBRP)(<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/>)に受精卵の凍結保存を寄託している。平成 19 年 11 月時点までに、22 系統の凍結保存を寄託し、さらに 2 系統の寄託手続きを進めている。

(2) SNP データベース構築

既知の(あるいは新たに見出された)生理的機序の候補遺伝子に関して、疾病ゲノム解析を網羅的に推進するために、「疾患ベース」の SNP データベースの構築を試みた。先ず既知の候補として 162 遺伝子を選出し、550 kb 超のゲノム断片を(48 人分)re-sequencing して、合計 2229 個(うち 45%は新規に登録された SNPs)を日本人にて同定した。そして、これらより多型情報を効率的に抽出するための tag SNP 選出アルゴリズムを開発し、また人種比較という視点も含めて SNPs 情報を独自にデータベース化したうえで 2005 年に JMDBase としてウェブ公開した(<http://www.jmdbase.jp>)。

(3) 機能的 SNP の探索

代表的な核内転写因子であり、血圧・代謝調節で重要な役割を果たす glucocorticoid 受容体の結合配列を、ゲノム全体にわたってスクリーニングして同定し、ゲノム上にマッピングできた 401 箇所について、遺伝子構造との位置関係を調べたところ、exon 1 の 5' 側直上流に存在するものは 3 割程度であり、intron、遺伝子の 3' 下流に存在するものが、各々 3 分の 1 程度という内訳であった。転写制御という視点で機能的 SNP を探索するためには、遺伝子構造の本体のみならず、5' 上流及び 3' 下流の、従来は、遺伝子とアノテーション(注釈付け)されていなかった部分にまで対象範囲を広げる必要のあることが分かった。

代表的な降圧薬6種(ACE-I、ARB、Ca-拮抗薬、 β -blocker、利尿剤、血管拡張剤)およびスタチンに関して、その降圧作用ないし／及び臓器保護作用に影響する主要因子を探索するために、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行った。35K のマイクロアレイで、脳、心臓、腎臓とともに、肝臓、脂肪組織での発現を調べたところ、組織(臓器)特異的に、薬物特異的な変動、血行動態に連動した変動を認めた。

これらのなかから、ファーマコゲノミクスにおける候補遺伝子と考えられるものを選出し、機能的 SNP を同定するために、re-sequencing 及び培養細胞での機能的検証に取り組んでいる。

(4) 高血圧の候補遺伝子アプローチ及びゲノムスキャン

高血圧に関する候補遺伝子 150 個由来の 1436 SNPs(270 の non-synonymous SNPs を含む)を3段階スクリーニング法で検討したところ、既に繰り返し報告されてきたアンジオテンシノ

ーゲン (AGT) の M235T 多型を含む 4 SNPs で性特異的に血圧との有意な association の傾向が認められた。メタボリックシンドローム (危険因子の重複) という視点でみると、いくつかの遺伝子多型が複数病態にまたがって有意な association の傾向を示していた。

またミレニアムゲノムプロジェクトにおける高血圧のゲノムスキャン (JSNP スキャン) の 3 次スクリーニング (case vs. unaffected control 群間の比較としては、2 段階目のスクリーニング) として、尼崎研究の被験者全体 (医師会の協力による収集分 593 名を含む) より、2025 名 (619 cases vs. 1406 controls) を選出して 75 SNPs の (replication 目的の) typing を行った。9 SNPs との有意な association の傾向を認め、特に 3 つの遺伝子座 (ADD2、KIAA0789、M6PR) に関しては、re-sequencing 後に 25 tag SNPs を追加 typing して機能的 SNP を探索したが、該当する多型を同定するまでには至らなかった。(これら 3 遺伝子座の SNP では、融合パネルでの $P \leq 0.001$ 。) さらに、未知の遺伝子 KIAA0789 に関しては、分子レベルでの機能解析とともに、トランスジェニックラット作成を通じた個体レベルでの血圧値への影響を検討中である。

(5) 脳梗塞の候補遺伝子アプローチ及びゲノムスキャン

高血圧性臓器合併症として、特に無症候性脳硬塞 (silent brain infarction: SBI) 及びラクナ硬塞に着目したコホート研究 (島根研究、後述) を実施した。島根研究の被験者サンプルより、1001 名 (無症候性脳硬塞 [SBI] 320 名、有症候性皮質下硬塞 [SSI] 184 名、MRI 上病的所見のない control 497 名) を選出して、高血圧の場合と同様に、131 遺伝子、535 SNPs 分を 2-stage 法 (SBI 群を 2 段階に分けて解析) にて typing したところ、6 SNPs に関して、disease status との有意な association の傾向を認めた。現在、島根研究としてさらに追加収集できた SBI 167 名、control 805 名 (および共同研究機関での収集サンプル約 1000 名) での replication study を進めている。また、別施設の GWAS にて同定され、最近、報告されたラクナ硬塞の感受性遺伝子 PRKCH に関して、島根研究の被験者での追試を行い、有意な association を replicate できた。

さらに新規の“脳梗塞遺伝子”の同定を目指して、現在、ゲノムスキャンを進めている。55 万 SNPs を用いた 1 次スクリーニングとして、SBI 250 名と control 750 名 (MRI 上病的所見のないもの 250 名と healthy control 500 名) を解析対象としており、平成 19 年 12 月末時点で、704 名の typing が終了している。1 次スクリーニング終了後、その結果に基づいて、島根研究のサンプル及び他施設のサンプルを合わせて、約 3000 名 (case、control とも 1500 名ずつ) での replication study を実施予定である。

(6) コホート研究体制の整備

本研究課題において、重点的に整備し遺伝子解析研究の被験者として活用したのは、尼崎研究と島根研究の 2 つのコホートである。また国立国際医療センターでも平成 17 年より病院コホート研究を立ち上げ、その一部を脳梗塞のゲノムスキャンの healthy control として活用した。

1) 尼崎研究

都市化した集団としてコホート研究に着手し、メタボリックシンドロームという観点から、心血管病の危険因子 (高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常、肥満) が、各々相対的にどの程度のインパクトを持つのかという命題を 5 年間の経時的追跡調査を通じて検証した。また年間約 2 万人の健診受診者に対して身体活動度や詳細な生活習慣のアンケート調査を行い、平成 20 年度から実施される特定保健指導の基盤となる大規模データを収集した。遺伝子解析研究の同意の得られた被験者数は、7500 名を超える (平成 19 年 12 月現在)。

本コホートは、第 3 セクターとして地方自治体と尼崎市医師会が共同で携わっている健診施設の受診者であり、40-50 歳代が多くを占めるため、高血圧及び関連疾患 (特に心血管病) の推移をみる上で望ましい集団と考えられる。ベースラインデータの収集、追跡調査体制の整備と合わせて、本研究では、高血圧に関するゲノムスキャンの 3 次スクリーニングおよび

候補遺伝子解析の被験者集団として、また脳梗塞に関するゲノムスキャンの control 集団として、SNP 解析に活用した。

2) 島根研究

島根大学医学部に附設した島根難病研究所での脳ドック受診者、及び内科学第三講座(疫学研究責任者、小林祥泰 島根大学病院長)が実施している高齢者脳検診受診者を対象に、同意の得られた 2334 名(SBI 487 名、PVH 222 名、MRI 正常者 1626 名)をエントリーした。被験者のなかには以前に脳ドックを受診した人々も相当数含まれており、これらの人々には、今回、本研究課題の支援によって、改めて研究参加を呼びかけ、MRI、血液検査などの経時的変化を追跡調査している。このようなベースラインデータの収集、追跡調査の実施と合わせて、本研究では、脳梗塞に関するゲノムスキャンおよび候補遺伝子解析の被験者集団として、SNP 解析に活用した。

本研究の対象地域での、過去の疫学調査データによれば、SBI からの有症候性脳梗塞の発症は年 10%程度であり、対照群(0.8%)と比べると著しく高頻度である。従って、今後もフォローアップすることにより、prospective な検証が可能である。

(7) 療養指導等における遺伝情報の活用

上述した、高血圧および脳梗塞の責任遺伝子多型は、各々 20-50%程度の疾病発症リスク増加をもたらすと推定される。こうした体質を有する人々は、経年的な血圧の変化や脳血管障害の徴候などに普段から注意を払うとともに、先ずは一般的な意味での不摂生を控えるよう心がける必要がある。療養指導として、今後、さらなる研究の積み重ねが求められる部分は、疾病の発症予防という観点から、個人個人で、どのような生活習慣に、より重点的に注意せねばならないか、そして薬物治療開始のタイミングはいつか、ということである。

そこで、高血圧に関連した心血管病の危険因子として、(生活習慣の1つである)飲酒、及び血中脂質レベルに関する SNP 解析を行った。アルコール反応性(飲酒行動と血圧への影響)に関して 4 つの候補遺伝子を選出し、10 (tag)SNPs 分を尼崎住民サンプル 5736 名で typing した結果、2 SNPs が飲酒行動を協調的(synergistic)に規定しており(オッズ比は男性で 46、女性で 16)、うち1つ(ALDH2 の Glu487Lys)は収縮期血圧との有意な association の傾向(飲酒量の多寡に関わらず、Glu/Lys よりも Glu/Glu 型の方が 2~3mmHg 高値)を示した。また脂質代謝に関しては、14 の候補遺伝子を選出し、138 (tag)SNPs 分を、最初に尼崎研究の case-control panel 1222 名で typing し、有意な P 値を示した 5 遺伝子(6 SNPs)に関して、さらに尼崎住民サンプル 5736 名での QT 解析を行った。結果的に、ApoE の isoform と総コレステロール値の間、CETP の Gly549Asp と HDL コレステロール値との間で有意な association ($P < 0.0001$)が認められた。

これらの SNPs に関する情報は、『体質に基づく療養指導の至適化』の例として活用することが可能である。たとえば、ALDH2 の Glu487 アレルをホモ型で有する人は、お酒に強く、“飲める”体質であるものの、高血圧予防という点では、節酒が必要である。また ApoE の E4 isoform を有する人は総コレステロール値が高く虚血性心疾患のリスクが高いために、食事の摂生に努めるとともに、恐らく早いタイミングでの薬物治療開始を検討した方がよいであろう。

2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

【研究の背景と目標】

研究開始時(平成 14 年)において、多因子疾患としての高血圧の遺伝子解析研究は大きな転換期にさしかかっていた。一つには、SNPs をはじめとする遺伝子多型情報などの基盤的研究資源をさらに開発・整備することが必要であり、それによってゲノム情報の解析技術も一段と

進歩すると期待されていた。他方で、研究デザイン的大幅な見直しに迫られていた。連鎖解析または関連研究で、疾患遺伝子の存在を示唆する何らかの“シグナル”が認められても、従来のメンデル型遺伝性疾患における研究アプローチをそのまま適用するだけでは検証手段としての限界があることが分かっていた。そこで、①疾患遺伝子のゲノム情報は個々人の生活環境情報との組み合わせにおいて検討すべきこと、②SNPs 単独では多因子疾患の解明に到達することが難しく、標的遺伝子ファミリーの細胞生物学など統合的な研究アプローチが必要であること、③ゲノム情報の臨床的活用という点では疾病予防(特に致死性臓器合併症の発症予防)と薬剤感受性(有効性と副作用)が重要であること、などの認識に基づいて、本申請の『高血圧関連疾患における多面的なゲノム疫学研究』という研究構想に至った。

ゲノム情報をいかに活用して、個々人の体質に合った疾病の予防と治療－テーラーメイド医療－を実現するか、が本研究の大きな命題である。そのために、①基盤的研究資源(高血圧関連遺伝子の網羅的 SNPs マーカーなど)の開発・整備、②遺伝要因と環境要因の相互作用による病因・病態メカニズムの解明を目指したコホート研究体制の構築、③ゲノム情報に基づく予防・治療法の開発と薬剤感受性(有効性と副作用)の個人差の解明、そしてこれらの成果に基づいた④高血圧関連疾患のテーラーメイド医療戦略の策定、を行うことが本研究の目標である。以下、項目ごとに簡単に必要性を述べる。

① 基盤的研究資源の開発・整備

ヒトの遺伝子 2～2.2 万個のうちの一体“どれ”が高血圧関連疾患の病因・病態に関わっているのかを選出することが、まさに大きな挑戦であり、様々な研究戦略を組み合わせることで標的遺伝子を探る必要がある。また、解析対象となった遺伝子座(ないし染色体領域)のゲノム情報を効率的に抽出するためには、日本人での組織的な SNPs discovery を行い、「疾患ベース」のマーカースタンダードを整備する必要がある。

② ゲノム環境疫学的見地からのコホート研究体制の構築

血圧という表現形質に対して、個々の遺伝子は“マイルドな”遺伝的効果しか持たず、食事などの環境要因によって大きく影響されると推定されている。従って、多段階的なコホート研究体制を構築し、遺伝と環境の相互作用という視点から双方の要因を同定して、さらに作用機序を詳細に検証していく必要がある。

③ ゲノム情報に基づく予防・治療法の個別化

高血圧の致死性臓器合併症(脳卒中や心筋梗塞)の発症・進展予防、そして降圧剤などの薬物治療に対する感受性(有効性と副作用)、といった分野でテーラーメイド医療の社会的必要性が高い。

④ 高血圧関連疾患のテーラーメイド医療戦略の策定

ゲノム情報が高血圧などの生活習慣病の発症前診断にも有用であるか否かは、特異度や費用対効果といった面からも検討すべきであり、そのために一般集団中でのインパクトを正確に評価する必要がある。

【5年間の研究計画・進め方の概要】

本研究は、①解析対象とする遺伝子座と SNPs の選出に関する部分と、②コホート研究体制及びゲノム疫学研究のデザインに関する部分とに大別される。

① 解析対象とする遺伝子座と SNPs の選出

(i) 高血圧ラットにおける QTL 解析、コンジェニック・ラットの作成、機能解析、synteny 検索

[研究組織: 国立国際医療センター、島根大学]

ヒト高血圧のモデルとして幅広い分野の研究に用いられてきた自然高血圧発症ラット

(spontaneously hypertensive rat: SHR) 系統、およびその亜系である脳卒中易発症 SHR (SHRSP) から、特定の染色体断片のみを組み換えたモデル動物 – コンジェニック・ラット – を作成し、多因子疾患の“単一遺伝子疾患化”を実現して、大きく二つの研究テーマに取り組む。第一に、これまで900匹を超えるF2世代ラットを用いたゲノムスキャンによって研究代表者らが同定してきた7つの血圧 QTL に関して、各々コンジェニック・ラットを作成し責任遺伝子の本体を解明することである。モデル動物とはいえ、多因子疾患の遺伝子解明は前人未踏の挑戦であり大きな困難が予想される。高解像度遺伝的マーカー地図および異種間比較遺伝子地図の作成、contig の作成、DNA マイクロアレイ法を用いた系統的発現解析などを組み合わせて多角的にアプローチする。責任遺伝子リストが絞られた際には、分子生物学的手法を駆使して成因的意義の解析を行うとともに遺伝子改変マウスを作成する。第二に、各々のコンジェニック系統が、どのようなフィードバック・システムの調節破綻で疾患形質を生ずるのかを細胞から臓器、そして個体レベルで検討する。この際、時系列での変化、食塩負荷や高脂肪食負荷などの環境要因修飾に伴う変化なども解析する。こうして同定された、高血圧の発症に関わる遺伝子及びネットワークの主要構成因子を標的とした、synteny 検索を試みる。

(ii) 日本人における「疾患ベース」のマーカーのスタンダード整備 [国立国際医療センター、他]

JSNP データベース (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp>) などによって“マーカー”としての SNPs は整備され、ミレニアム・プロジェクトの一環としてゲノムスキャンが行われることとなった。そこで“釣り上げられた”標的遺伝子、及び既知の(あるいは高血圧ラットの研究を通じて新たに見出された)生理的機序の候補遺伝子に関して、ゲノム解析を効率的に推進するために「高血圧関連 SNPs データベース」を構築する。これは JSNPs の成果をさらに拡張、充実させるものであり、具体的には、rSNPs、cSNPs を中心とした網羅的な SNPs discovery (re-sequencing) を行い、アリル頻度、ハプロタイプ情報及び人種間比較情報などを、独自にデータベース化する。既知の生理的機序の候補遺伝子としては、150 遺伝子座、1500SNPs を目標とする。

(iii) ゲノム規模での転写調節因子結合配列の同定、及び機能的 SNPs の探索 [国立国際医療センター]

高血圧関連疾患に重要と考えられる転写調節因子 (例えば mineralocorticoid 受容体など) に関して、その標的遺伝子の同定と機能的 SNPs (regulatory SNPs など) の探索を試みる。

代表的な降圧薬6種 (ACE-I、ARB、Ca-拮抗薬、 β -blocker、利尿剤、血管拡張剤) およびスタチンに関して、その降圧作用ないし／及び臓器保護作用に影響する主要因子を探索するために、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行い、「鍵」遺伝子と考えられるものに関して、機能的 SNPs を探索する。

② コホート研究のデザイン

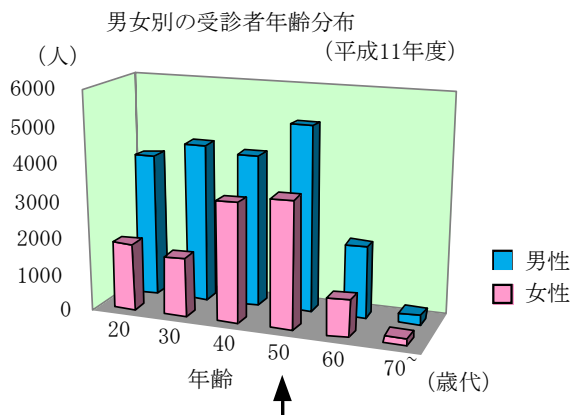
(iv) 第一のコホート: 代表的な都市化した地域集団 (尼崎研究)

[国立国際医療センター、大阪大学、尼崎健康医療事業財団]

尼崎市は大阪市に隣接した人口 46.5 万人の都市である。戦後の高度経済成長とともに急速に都市化し、現在、第3次産業 (サービス業等) の就労人口が65%と全国平均 (57%) を大きく上回る。年齢分布も少子化・高齢化の影響を受けて、15 才未満-13.5%、15~64 才-70.1%、65 才以上-16.3%と今の日本の典型的な都市化した地域の様相を呈している。兵庫県の高血圧性疾患の外来受療率は 522 人/10 万対 (全国平均は 514 人)、入院受療率は 19 人/10 万対 (全国平均は 17 人) とほぼ全国平均に一致する。

尼崎市では医師会の支援のもとに、効率的な市民健診システムが機能しており、そのなかの一つ、健診センターでの受診者数は年間 2 万人を超える (平成 11 年度実績)。過去 3-5 年間に毎年連続受診した者の割合は約 45%と高く、血圧測定、各種身体所見、血液尿検査など

の一般健診項目に加え、環境要因(生活習慣を含む)に関わる情報を細かに調べて受診者の生活指導に活かしている。



尼崎市医師会・健診センターの協力を得て、平成 14 年度より地域開業医及び健診センターの受診者のなかから無作為に被験者を選出して研究への参加を呼びかけ、同意の得られた人々を対象として大規模なゲノム疫学研究を行うこととなった(倫理審査委員会承認済み)。特に健診センター受診者に関しては、約 5000 人の非血縁者とし、連続的にエントリーを行う。成人病健診業務を主とする性格上、受診者の年齢は 30～50 才代が多く、60 才以上の高齢者層が少ない(左図参照)。従って、脳卒中などの臓器合併症を追跡するには不向きであるが、高血圧の頻度がちょうど上昇してくる年齢層であり、一般集団中での遺伝的効果をスクリーニングするには適した集団であると考えられる。

(v) 第二のコホート: 高齢化の進んだ地域集団(島根研究)[国立国際医療センター、島根大学]

高血圧性臓器合併症として、特に無症候性脳硬塞(SBI)及びラクナ硬塞に着目したコホート研究(島根研究)を実施し、2次、3次予防のためのエビデンスの構築を目的とする。島根大学で施行している脳ドック受診者(年間約 300 人、平均年齢 57.5 才)より SBI およびコントロールの被験者を収集し、さらに高齢者脳検診での super-normal 群と、SBI から有症候性脳硬塞を発症したもの(病態の進行したもの)を前向き調査して解析対象とする。

(vi) 第三のコホート: 愛媛県内の地域ないし職域集団[愛媛大学]

遺伝的に隔離された集団が多い愛媛県下の 2 つの地域集団と1つの職域集団でゲノム疫学研究の実施体制を整備していく。尼崎研究と同様、一般臨床検査データ、環境要因に関する詳細な情報を収集し、尼崎研究で得られた知見を追試・検証していく予定である。

(vii) 第四のコホート: 専門医療機関を受診中の高血圧関連疾患罹患者

[国立国際医療センター、大阪大学、他]

地域・職域などの一般人口集団では、極端な(すなわち要治療の)高血圧の人々を数多く集めることが難しい。しかし血圧の正規分布において端に位置する人々ほど、高血圧の遺伝的影響が強いと推定されるため、遺伝的効果の検証には専門医療機関受診者の方が好都合である。また各種臨床検査データを基にして、中間的形質に関する詳細な解析を行うことも(専門医療機関受診者では)可能である。そこで本研究では、専門医療機関を受診中の高血圧関連疾患(脳卒中や心筋梗塞などの臓器障害を含む)患者を第四のコホートとして収集する。

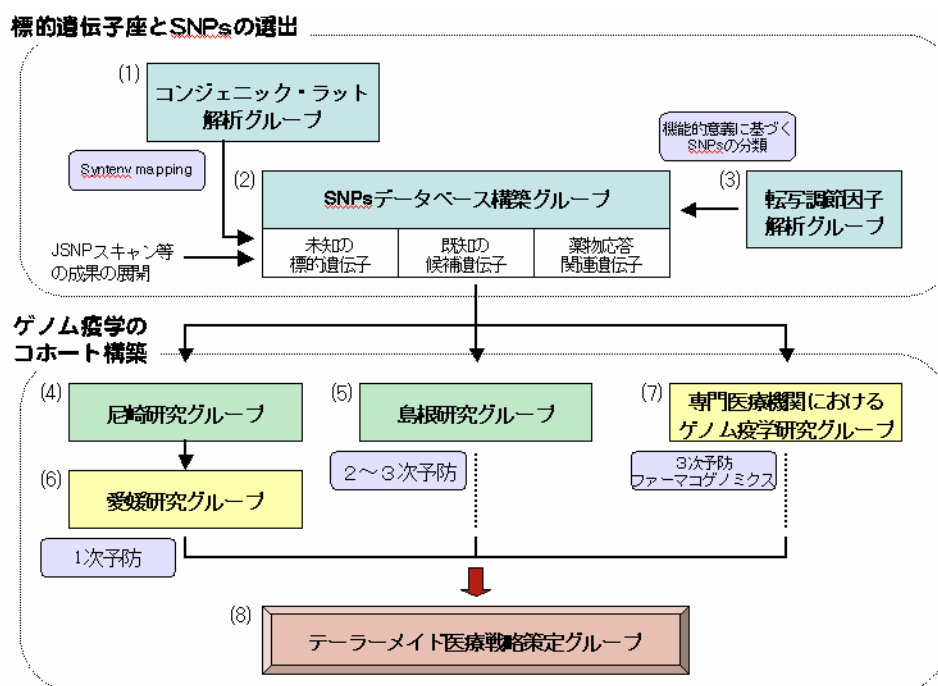
(viii) ゲノム情報に基づくテーラーメイド医療戦略の策定[国立国際医療センター]

テーラーメイド医療の戦略を策定するには、ゲノム情報を活用することによって遺伝的リスクの高い人々を“効率的に”集団中から選び出すことが可能かどうかという点がポイントとなる。例えば、ある高血圧関連遺伝子の疾患型アリルを持つ場合に、(持たない場合と比べて)どの程度

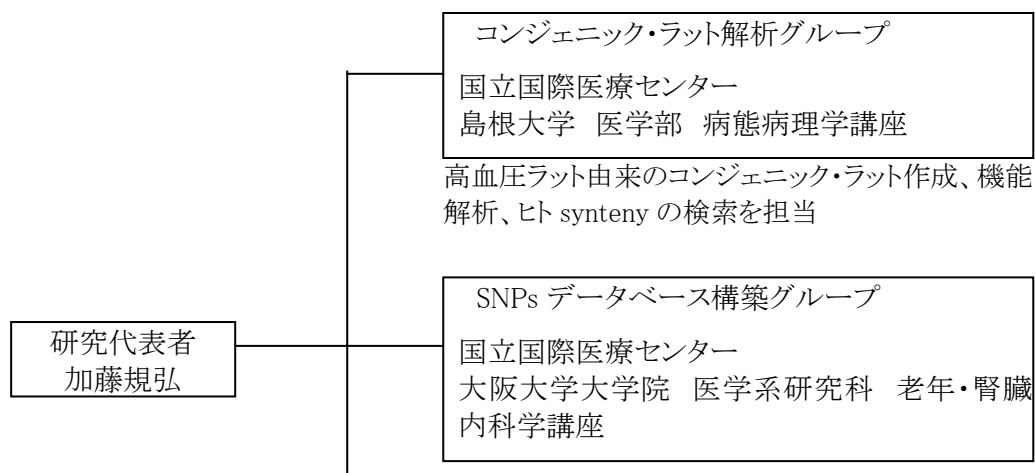
発症のリスクが高くなるのか、そしてリスク・スクリーニング法としての特異度が高く費用対効果の面でも十分に評価できるものか否か、といった点を検討せねばならない。この際、単にゲノム情報と疾患の転帰（一定レベル以上に血圧が上昇したかどうか）との 1:1 の関係でなく、様々な交絡因子の影響、特に注目する遺伝要因と相互作用するような環境要因（生活習慣）の存在も考慮した生物統計学的解釈が求められる。

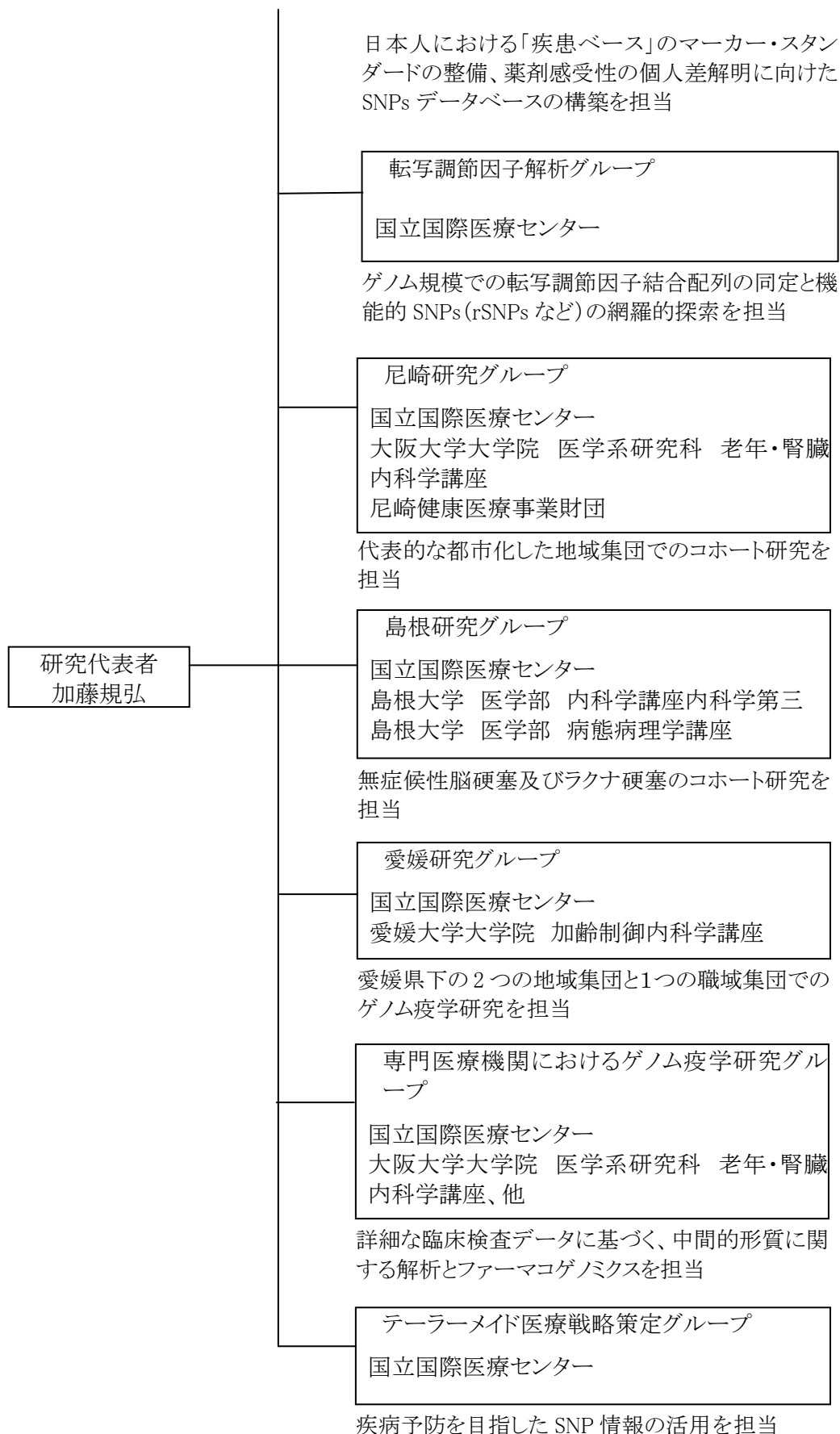
(2)実施体制

本研究は、前項「研究構想」でも述べたごとく、①解析対象とする遺伝子座とSNPsの選出に関する部分（上段）と、②コホート研究体制及びゲノム疫学研究のデザインに関する部分（下段）とに大別される。



以下、各研究グループにおいて主たる役割を果たした分担研究機関・部署を記載する。



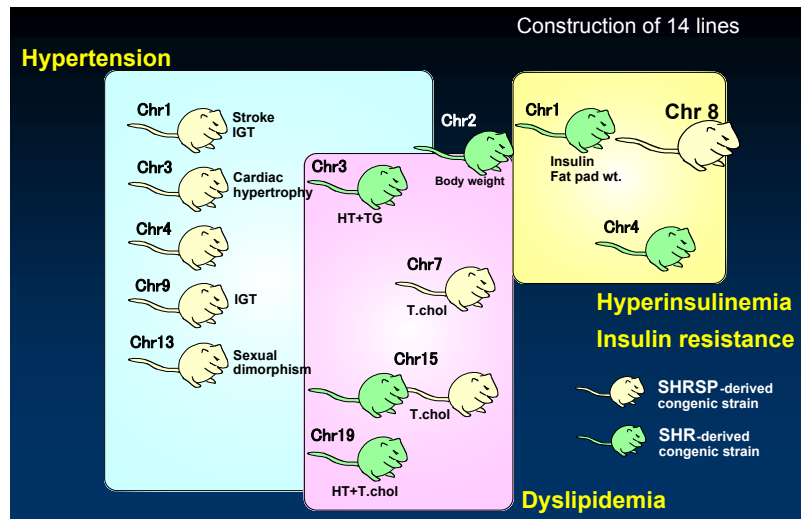


3 研究実施内容及び成果

3.1 コンジェニック・ラット解析(国立国際医療センター、島根大学 医学部 病態病理学講座)

(1) 研究実施内容及び成果

自然高血圧発症ラット(SHR)およびその垂系である脳卒中易発症 SHR(SHRSP)系統から、戻し交配を繰り返すことによりコンソミック(一部コンジェニック)・ラット*を 14 系統作成し、組み換え染色体断片の狭小化、DNA マイクロアレイ法を用いた系統的発現解析、機能解析(プロモーターアッセイなど)によって量的形質遺伝子座(QTL)の同定を試みた。14 のコンソミック系統の作成を完成し、責任遺伝子の同定に向けた positional cloning を進めるとともに、ヒト homolog の SNPs を探索して関連解析の候補遺伝子とした。



作成したコンソミック系統を研究資源として広く活用すべく、National Bio-resource Project (NBRP)(<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/>)に受精卵の凍結保存を寄託している。平成 19 年 11 月時点までに、22 系統の凍結保存を寄託し、さらに 2 系統の寄託手続きを進めている。

*コンソミック・ラットは注目する染色体を丸ごと親系統間で組み換えたものであり、コンジェニック・ラットは染色体の一部分を組み換えたものである。

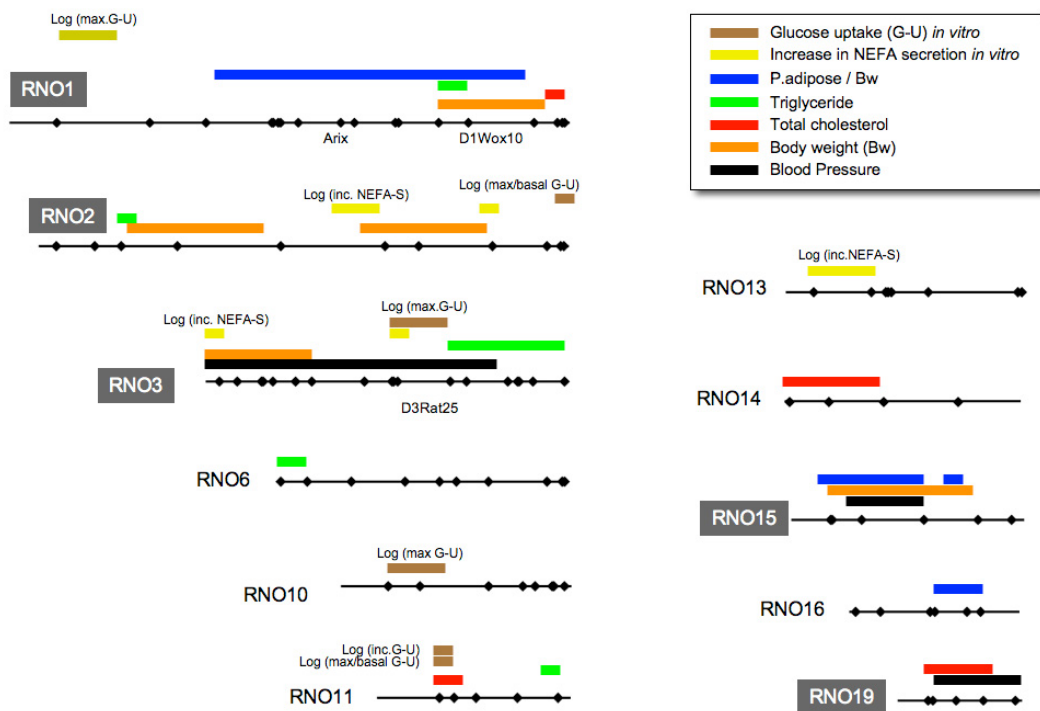
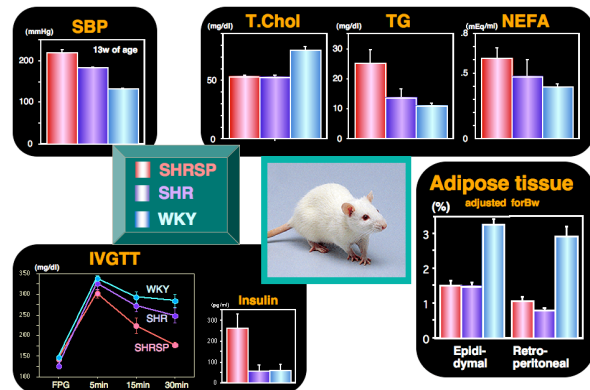
SHR は、近年、注目されている、メタボリックシンドロームのモデル動物として汎用されている。上図に示した通り、高血圧に加えて、脂質代謝異常、高インスリン血症とインスリン抵抗性を呈し、さらにその垂系である SHRSP は脳卒中、心肥大などの高血圧性臓器合併症を生じ易い遺伝素因を有している。

本研究プロジェクトにおいて、SHR および SHRSP をモデル動物とした遺伝子解析を実施する rationale は以下の 3 つである。1 つ目は、メタボリックシンドロームの概念に代表される通り、個々の患者においては、高血圧と他のリスクファクターとが重複して認められることが多く、それらが共通の遺伝的基盤により制御されているのか、もしそうだった場合、どのような組み合わせ(たとえば高中性脂肪血症と高血圧)が疾患形質として有用と考えられるか、という「解析戦略のドグマ」を確立するためである。2 つ目は、どのような生理的機序の障害(破綻)が高血圧という病態をもたらし得るのか、という「着目点のヒント」を得るためである。3 つ目は、霊長類とげっ歯類という、種としての大きな隔たりはあるものの、原始的な(古い)形質である血圧調節機構に種間共通性があるだろうという仮説に基づいて、ラットで先ず責任遺伝子を同定し、その homolog をヒトの高血圧における候補遺伝子として優先的に調べるためである。

① 高血圧と他のリスクファクターとの重複

右図に示す通り、SHR、SHRSPと対照系統である Wistar Kyoto rat (WKY)との間には、高血圧をはじめとする心血管系リスクファクターに関して、顕著な(系統間の)違いが見られる。そこで我々は、本研究において、各リスクファクターについての統合的な(*in vitro* の培養細胞系で測定される指標と、個体から直接 *in vivo* で測定できる指標とを組み合わせ)ゲノムスキャンを行い、いくつかのラット染色体上に QTL の重複を認めた(下図参照)。該当する染色体上に、確かに個々の形質に関する責任遺伝子座が存在するのか、そして次ステップとしての positional cloning に向けて、該当する染色体(SHR 由来の6系統に関しては、図中、グレーを付した RNO1、2、3、15、19と、他施設より血圧及びインスリン抵抗性の主要な QTL が報告されている RNO4)に関するコンソミック・ラットを作成した。

Differences in *in vivo* Phenotype Levels



詳細なデータは割愛するが(論文作成中)、次ページ表に示す通り、いくつかの染色体(たとえば RNO3 と RNO15)で、2 つ以上のリスクファクターの QTL 効果が同一系統で確認された。しかし、高血圧と組み合わせて生ずる(すなわち共通の遺伝的基盤を有する)、リスクファクターの集積を制御するような“マスター遺伝子”の存在を強く支持するものではなく、同モデル動物に関する限り、むしろ個々のリスクファクターが独立した遺伝的機序で制御されている可能性が示唆された。

Summary of phenotypic changes observed in 6 consomic strains derived from SHR/lzm

	SHR>WKY	SHR<WKY	SHR<WKY	SHR<WKY	SHR<WKY	SHR>WKY	SHR<WKY
	BP	Bw	T.chol	TG	NEFA	BS	P.adip/BW
RN01		↑				↓	
RN02	(~↓)	↑	↑	↑			
RN03	↓			↓ (male)			↑
RN04					↑		
RN015	↓		↑			↑	
RN019	↓	↑				↑	↑

②高血圧を生じ得る生理的機序

後述する『SNP データベース構築』の項でも触れるが、血圧調節には多くの生理的機序の構成因子が関わっており、また関与する臓器も多岐にわたる。加えて、未知の(あるいは未だ注目されていない)血圧調節機序(の因子)が存在する可能性も否定できない。(最近、*in silico* の解析から見出された新規生理活性物質である salusin などその一例として挙げられよう。)

最終的に、特定の遺伝子(群)が、その遺伝子多型を介して高血圧の遺伝素因として働くか否かという点は、遺伝的関連(association)の有無の確証と、分子生物学的な証拠に依らねばならない。しかし、どのような生理的機序が遺伝子多型によって障害されるのか、そして高血圧を生じ得るかという点は、殆ど未解明であり、モデル動物での堅実なデータの提供が期待されている。コンソミック・ラット、及びその組換え断片をさらに狭小化したコンジェニック・ラットは、責任遺伝子座の positional cloning の“遺伝学的ツール”として有用なだけでなく、障害された生理的機序を探索するうえでの“生理学的ツール”としても有用である。そのためには、詳細かつ地道な観察が必要となる。ラット染色体1番上の、SHR 系統、特に SHRSP の最も主要な高血圧責任遺伝子座に関して、分担研究者の並河らは、同 QTL において障害されている生理的機序は、寒冷刺激時のストレス反応、拘束ストレス刺激に対する薬物反応、などの交感神経系等を介した「ストレス反応性」に関連したものである可能性を見出し、報告した。

脳における生体のストレス応答には未解明の部分が多く、本モデル動物にて優先的に探索すべき臓器の1つとしての手掛かり(着目点)が得られた点は、進行中の positional cloning、そして高血圧の遺伝素因解明に向けた大きな前進と考えられる。

③ラットにおける高血圧責任遺伝子候補

前述した通り、SHR 由来で6系統、SHRSP 由来で8系統のコンソミック・ラットを作成し、そのうち、染色体1、3、4、15番が両 line で重なるため、10の異なる染色体領域を対象とした positional cloning を進めることになる。

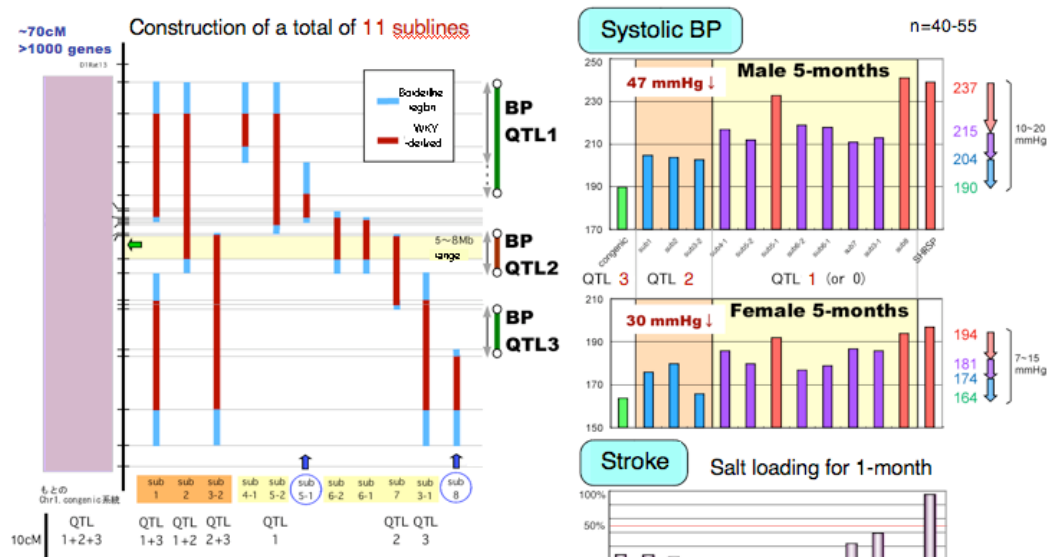
下表に示す4染色体領域に関しては、コンジェニック化(表中の計32コンジェニック系統)による、QTL の推定存在範囲の絞り込みとマイクロアレイ法による遺伝子発現変

近交系統	作成したコンジェニック系統	現状	得られた結果
SHRSP由来	ラット染色体1番由来の14系統 ラット染色体3番由来の5系統 ラット染色体15番由来の2系統 double congenic 2系統	3つの血圧QTLの分離同定 2つの血圧QTLの分離・絞り込み中 1つのコレステロールQTLの分離・絞り込み 1番と9番、1番と13番の血圧QTLのdouble congenic化	3遺伝子の同定・homologの検証 1候補遺伝子の同定 遺伝子間相互作用の検証
SHR由来	ラット染色体1番由来の1系統 ラット染色体3番由来の5系統 ラット染色体15番由来の2系統 ラット染色体4番由来の1系統	血圧QTLの分離中 血圧QTLの分離・絞り込み 血圧およびコレステロールQTLの分離中 1つのインスリン抵抗性QTLの分離・絞り込み中	食塩感受性QTLの存在確認

動、さらにルシフェラーゼ・アッセイ等による機能的検証を集中的に行ってきた。

SHRSP において、最も主要な遺伝的効果を示す血圧 QTL が、ゲノムスキャンによってラット染色体 1 番上に同定されており、同染色体領域を標的とした positional cloning に関して成果を示す。

Positional Cloning of BP QTL on RNO1



先ず 70cM の染色体領域 (同領域内には >1000 の遺伝子が推定される) を組み換えた (高血圧ラット SHRSP に正常血圧ラット WKY 由来の染色体断片を組み換えた) と、5 ヶ月齢において雄で 47mmHg、雌で 30mmHg の血圧低下を認めた。さらに同領域に関して 11 系統の subline を作成したところ、当初、1 つの責任遺伝子に由来すると思われる連鎖領域内に 3 つ (以上) の異なる QTL が存在することが判明した。その後、発現解析の結果等も踏まえて、各 QTL 推定範囲に少なくとも 1 つずつの有望な責任遺伝子候補が見出された。(いずれの遺伝子も血圧調節との関わりは報告されていない。) これらに関して、re-sequencing 後、尼崎研究 (後述) サンプル 2025 名での association study を行ったが、残念ながら高血圧との有意な association の傾向は認められていない。

これまで、高血圧のモデル動物を用いて、特定の (比較的狭い) 染色体領域にのみ注目して positional cloning を試みた研究は他施設からも報告されているが、“システム全体”として、関連するリスクファクターも含めて解析を行っているものは報告されていない。また本研究のごとく、障害された生理的機序を見出すべく生理学的 (プラス薬理的) アプローチをも組み合わせた試みも独創的である。

(2) 研究成果の今後期待される効果

現在、ラットの SNP リソース整備が日欧米の国際共同研究として精力的に進められており、またヒト・マウスには劣るものの、ゲノム (遺伝子) 情報も着実に整備されつつある。本研究で我々が作成したコンソミック及びコンジェニック系統は、新規の高血圧責任遺伝子同定のため、そして血圧制御に関わる生理的機序の同定・探究のための貴重な研究リソースとして、生理学・病理学・薬理学的研究など、広範な分野の高血圧及び関連疾患の研究に大いに貢献するものと期待される。



寄託した系統情報の一部を抜粋

SHRSP.WKY-(D9Mit6-D9Rat83)/IzmTkyo	9pW	国立国際医療センター研究所	加藤規弘
SHRSP.WKY-(Igf1r-D1Rat36)/IzmTkyo	sub 5-1	国立国際医療センター研究所	加藤規弘
SHRSP.WKY-(Slc21a11-D1Rat106)/IzmTkyo	sub 6-1	国立国際医療センター研究所	加藤規弘

3. 2 SNP データベース構築 (国立国際医療センター、大阪大学大学院 医学系研究科 老年・腎臓内科学講座)

(1) 研究実施内容及び成果

既知の(あるいは新たに見出された)生理的機序の候補遺伝子に関して、疾病ゲノム解析を網羅的に推進するために、「疾患ベース」のSNPsデータベースの構築を試みた。先ず既知の候補として 162 遺伝子を選出し、550 kb 超のゲノム断片を(48 人分) re-sequencing して、合計 2229 個(うち 45%は新規に登録された SNPs)を日本人にて同定した。そして、これらより多型情報を効率的に抽出するための tag SNP 選出アルゴリズムを開発し、また人種比較という視点も含めて SNPs 情報を独自にデータベース化したうえで 2005 年に JMDBase としてウェブ公開した(<http://www.jmdbase.jp>)。



Home | SNP | Disease Association | Rat QTL | Gene Expression | Epidemiology | Network

その後、候補遺伝子がさらに追加となり、当研究部のデータベースに内蔵される情報は、すでに 401 遺伝子、5914SNPs となっている。

同データベースに格納されているデータを活用して、HapMap project での SNP 情報の網羅性を検討したところ、日本人に関しては、89%の SNP 情報が HapMap データに反映されているものの、反映されていない部分が少なからず(11%)存在した。したがって、特に注目する遺伝子に関しては、HapMap データの活用に加えて独自に(re-sequencing により)SNP 情報の網羅性を高めておくことも必要と考えられる。

NCBI の運営する dbSNP などの大規模な公的データベースに加えて、薬物反応性に影響する SNP 情報を収録した PharmGKB (Stanford 大学)や PSC (Pharma SNP consortium)、DrugBank (Alberta 大学)などの活動が SNP 関連のデータベースとして挙げられる。これらのデータベースとともに、JMDBase は、疾病ゲノム解析のリソースという切り口で独自のデータベースを公開しており、JSNP がハブ機能となるようにリンクを張っている 12 の多型関連情報データベースの1つに掲載されている(次ページ表参照)。

The list of related mutation databases

Acknowledgement: JST acknowledges these databases for assisting our service.

database abbreviation	institutes managing database	comments
dbSNP	National center for Biotechnology Information (NCBI)	Single nucleotide polymorphisms, small-scale insertions, and microsatellite variation
HGVD	The Karolinska Institute (Sweden), the European Bioinformatics Institute (UK).	The Human Genome Variation Database (HGVD) is to provide a fully comprehensive catalog of normal human gene variations
HapMap	Cold Spring Harbor Laboratory	The genotype and frequency data produced as part of the HapMap Project
PharmGKB	Stanford University.	An integrated resource about how variation in human genes affects drug response
HGMD	Cardiff University	Human gene mutation database
ALFRED	Yale University	A resource of gene frequency data on human populations
Ensembl	EMBL - European Bioinformatics Institute (EBI) and the Wellcome Trust Sanger Institute (WTSI)	The Ensembl project provides automated genome annotation and the annotated genomes.
JG-SNP	Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center	Number of autopsy cases: 1,375 cases Relationship between SNPs and diseases
dbProP	National Institute of Radiological Sciences	Information on amino acid polymorphisms and splice sites
PSC	Pharma SNP consortium	SNPs and allele frequencies in a pharmacokinetics-relevant population
JMDBase	International Medical Center of Japan	401 Genes & 5914 SNPs
DrugBank	University of Alberta	A comprehensive resource for in silico drug discovery

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究では、独自に整備した SNP 情報を活用して疾病ゲノム解析 (association study) を行っている。そのデータに関しても既に公開に向けた準備を整えており、高血圧及びその関連疾患の、総合的な遺伝子情報提供サイトとして社会に広く発信していく予定である。

3. 3 転写調節因子解析 (国立国際医療センター)

(1) 研究実施内容及び成果

SNP ないし挿入／欠失変異などの、比較的‘マイルドな機能変化’をもたらすと推定される多型が、実際、どのようなメカニズムで高血圧をはじめとする多因子疾患の発症に関わるのかについては、未だ不明な部分が多い。

mRNA の転写調節、アミノ酸配列の置換、スプライシング・バリエーションなど、想定される機序は多いが、責任遺伝子とその“機能的”多型に関して確定的な証拠は未だ殆ど得られていない。

我々はゲノム規模で転写調節因子の結合配列を同定することにより、数多く存在する SNPs のなかの機能的 SNPs (regulatory SNP など) に関する情報を入手しようと試みた。



代表的な核内転写因子であり、血圧・代謝調節で重要な役割を果たす glucocorticoid 受容体の結合配列を、ゲノム全体にわたってスクリーニングして同定し、ゲノム上にマッピングできた 401 箇所について、遺伝子構造との位置関係を調べた。上図のごとく、exon 1 の 5' 側直上流に存在するものは 3 割程度であり、intron、遺伝子の 3' 下流に存在するものが、各々 3 分の 1 程度という内訳であった。これは、estrogen

受容体に関してゲノム網羅的に行われた報告(3600 箇所以上の結合配列を対象としたもの、Carroll et al. Nat Genet. 2006;38)での指摘内容(promoter-proximal region に存在するものの割合は相当に低く、1-kb 以内に限れば、わずか 4%に過ぎないこと)とほぼ一致する結果であった。

したがって、注目する特定の遺伝子に関して、転写調節という視点で機能的 SNP を探索するためには、遺伝子構造の本体のみならず、5' 上流及び 3' 下流の、従来は、遺伝子とアノテーション(注釈付け)されていなかった部分にまで対象範囲を広げる必要がある。併せて、アミノ酸配列の置換に関しては coding 領域を、スプライシング・バリエーションに関しては exon-intron 境界領域をも調べる必要がある。すなわち機能的 SNP の探索には当該遺伝子座近傍の連鎖不平衡(LD)情報を考慮しつつ大規模な re-sequencing が不可欠と考えられる。

遺伝子の転写・発現調節は、薬物反応においても鍵を握る部分である。ファーマコゲノミクスにおける候補(標的)遺伝子と考えられるものを選出し、機能的 SNP を同定する目的でラットにおける薬物負荷実験を行った。代表的な降圧薬6種(ACE-I、ARB、Ca拮抗薬、 β -blocker、利尿剤、血管拡張剤)およびスタチンに関して、その降圧作用と臓器保護作用に影響する主要因子を探索すべく、ラットでのマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行った。35K のマイクロアレイで、脳、心臓、腎臓とともに、肝臓、脂肪組織での発現を調べたところ、組織(臓器)特異的に、薬物特異的な変動、血行動態に連動した変動を認めた。

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究では、血圧調節に関係することの知られている、他の転写因子群(たとえば mineralocorticoid 受容体)を対象として、その結合配列をゲノム規模かつ系統的に探索するところまでは進まなかった。近年、ChIP-on-chip などの先進技術が開発・改良されるとともに、今後、転写調節ネットワークの知見も益々増えていくものと期待される。そうすれば、個別の候補遺伝子という観点だけでなく、候補“ネットワーク”として機能的 SNP の探索も進められていくと考えられる。

3. 4 尼崎研究(国立国際医療センター、大阪大学大学院 医学系研究科 老年・腎臓内科学講座、尼崎健康医療事業財団)

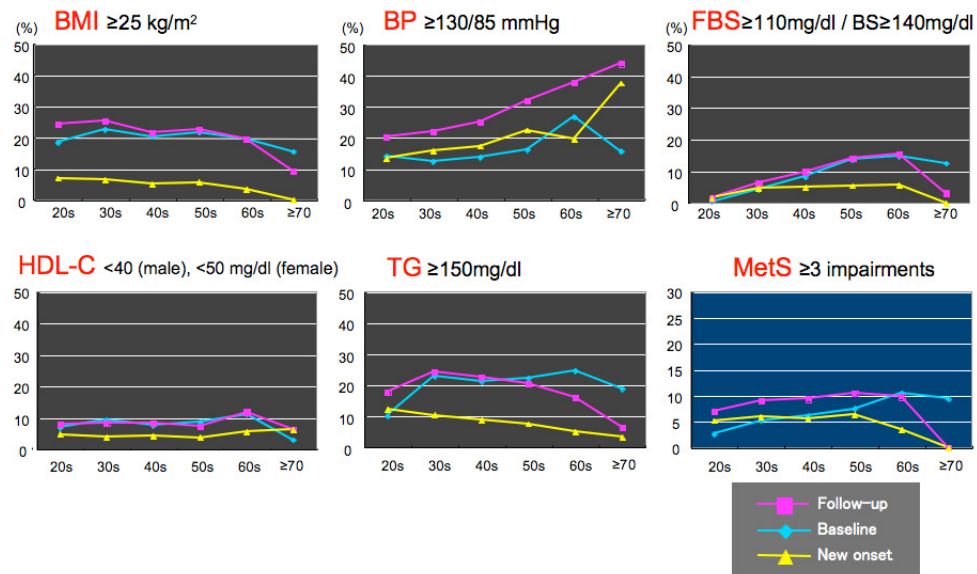
(1)研究実施内容及び成果

代表的な都市化した地域集団で高血圧関連疾患のゲノム疫学研究(尼崎研究)を実施し、1 次予防のためのエビデンスの構築を目指した。年間 2 万人を超える尼崎市健診センター、及び尼崎市医師会の協力を得て、平成 14 年度より健診センター及び地域開業医の受診者のなかから無作為に被験者を選出して大規模なゲノム疫学研究に着手した。約 12,000 人の非血縁者を連続的に疫学調査(観察研究)にエントリーし、一般健診項目に加え、食習慣、運動歴(習慣)、身体活動度などの環境要因を被験者情報として収集し、繰り返し受診している者については経時的な疫学・検査データを整備した。うち 5,800 人の受診者からはインフォームドコンセントを取得したうえで血液サンプル(DNA)の提供を受けて疾病ゲノム解析を実施する運びとなった。

まず、対象集団における疾病構造と保健医療上のインパクトを知るべく、疫学調査データを集計した。5 年間を隔ててデータの欠損なく追跡調査のできた被験者(3952 人)に関して、baseline(水色)、follow-up(ピンク)時の罹患率と、観察期間中の新規発症率(黄色)を、リスクファクターごとに年齢階層別に表示したのが、次ページの図である。メタボリックシンドロームの診断基準(NCEP-ATPIII の改訂版:過体重 BMI $\geq$ 25 を必須項目とせず、いずれかのリスクファクターを3つ以上保有する場合にメタボリックシンドロームと診断する)に準拠しているため、血圧の閾値はやや低め(130/85 mmHg 以上か

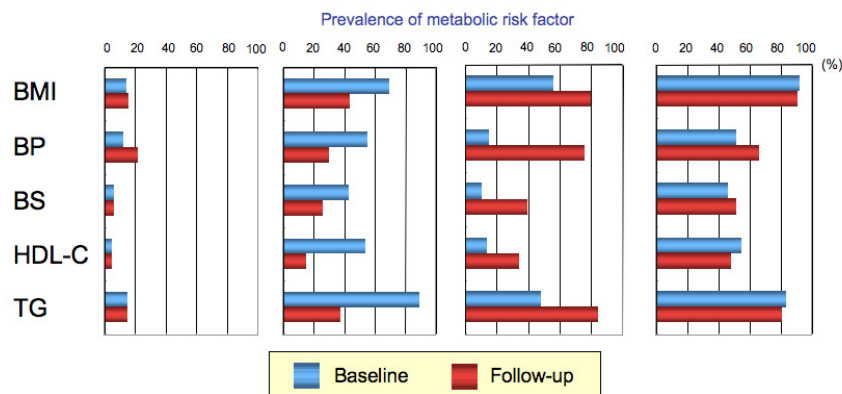
降圧剤内服中の者)であるが、どの年齢階層でも血圧高値者の割合は 5 年の観察期間中に増えており、年齢が高くなるに従って新規発症率も増加していた。一方、対象集団においては、過体重(BMI ≥ 25)および高中性脂肪(TG)血症(≥ 150 mg/dl)ともに、年齢が高くなるに従って新規発症率は若干低下する傾向を認めた。

Longitudinal Changes of Metabolic Syndrome Risk Factors According to Age-Strata



Impacts of Risk Factors on Metabolic Syndrome

Change in the diagnosis of metabolic syndrome over 5 years				
Baseline	-	+	-	+
Follow-up	-	-	+	+
n (%)	3481 (88.1)	101 (2.6)	225 (5.7)	145 (3.6)
M/F (%)	57.5/42.5	82.2/17.8	82.7/17.3	83.4/16.6



メタボリックシンドロームの診断(の推移)における各リスクファクターのインパクトを検討したのが、下段の図である。5 年の観察期間中、新たにメタボリックシンドロームと診断された人々(表中で-から+に転じたグループ:右から 2 つ目)では、高血圧のインパクトが最も大きかった。

このような特徴を有する集団において、高血圧に関する候補遺伝子多型を3段階スクリーニング法で検討したところ、既に繰り返し報告されてきたアンジオテンシノーゲン (AGT) の M235T 多型を含む 4 SNPs で性特異的に血圧との有意な association の傾向が認められた(下表参照)。メタボリックシンドローム (危険因子の重複) という視点でみると、いくつかの遺伝子多型が複数病態にまたがって有意な association の傾向を示していた。

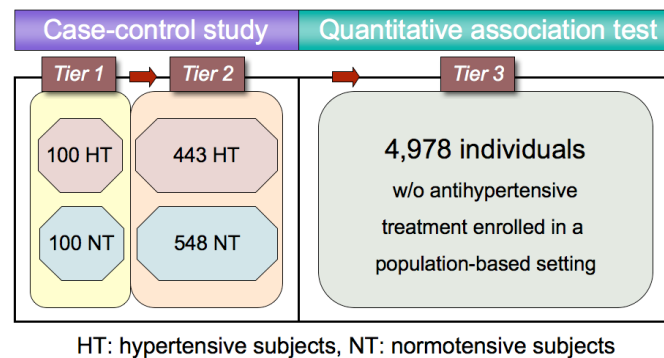


Table. Summary of genomic SNPs associated with hypertension status and blood pressure values

Pathway	Gene	rs#	SNP category	Case-control study				Population study (QT analysis)	
				Armitage's trend test, P-value	OR (95% CI)	Minor Allele Frequency		ANOVA, P-value	
						Case (543)	Control (648)	Male (2925)	Female (2053)
Insulin resistance	CD36	rs3765187	cSNP	0.00065	0.45 (0.29 ~ 0.72)	0.05	0.02	0.85 / 0.64	0.48 / 0.56
Ion channel	SCNN1A	rs3741913	cSNP	0.0046	0.54 (0.35 ~ 0.82)	0.05	0.03	0.53 / 0.71	0.05 / 0.14
Blood coagulation	ADPRT	rs1805413	iSNP	0.0056	0.67 (0.51 ~ 0.89)	0.11	0.08	0.04 / 0.04	0.91 / 0.81
Renin-angiotensin	AGT	rs2148582	iSNP	0.0047	1.37 (1.10 ~ 1.70)	0.16	0.2	0.0002 / 0.001	0.72 / 0.51
Lipid metabolism	MSR1	rs3747531	cSNP	0.008	1.27 (1.07 ~ 1.50)	0.37	0.43	0.68 / 0.78	0.004 / 0.001

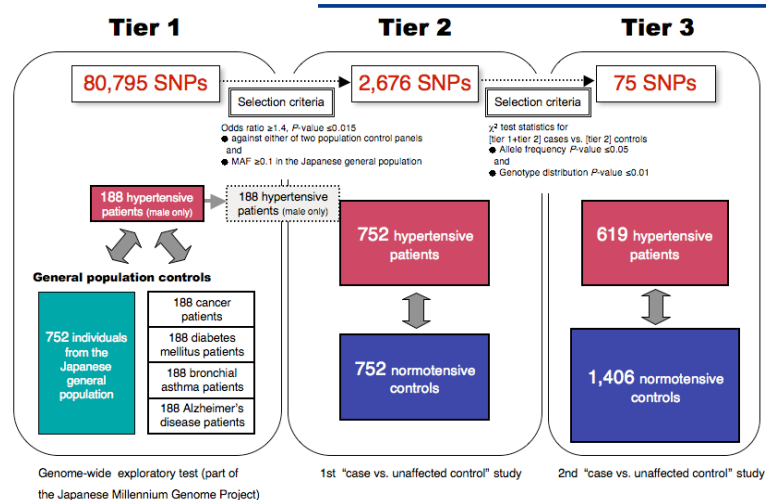
A total of 270 nonsynonymous (ns) SNPs were identified by resequencing in 150 candidate genes. Among these, 99 nsSNPs were genotyped in the entire panel, whereas 64 nsSNPs were genotyped in the part of the panel (100 cases and 100 controls) and the remaining 107 nsSNPs not genotyped mostly due to the low MAF (<0.03).

またミレニアムゲノムプロジェクトにおける高血圧のゲノムスキャン (JSNP スキャン) の3次スクリーニング (case vs. unaffected control 群間の比較としては、2段階目のスクリーニング) として、尼崎研究の被験者全体 (医師会の協力による収集分 593 名を含む) より、2025 名 (619 cases vs. 1406 controls) を選出して 75 SNPs の (replication 目的の) typing を行った。

9 SNPs との有意な association の傾向を認め、特に 3 つの遺伝子座 (ADD2、KIAA0789、M6PR) に関しては、re-sequencing 後に 25 tag SNPs を追加 typing して機能的

高血圧のゲノムスキャン

JSNP スキャン



SNP の探索を試みたが、該当する多型を同定するまでには至らなかった。(これら 3 遺伝子座の SNP では、融合パネルでの $P \leq 0.001$ 。)さらに、未知の遺伝子 KIAA0789 に関しては、分子レベルでの機能解析とともに、トランスジェニックラット作成を通じた個体レベルでの血圧値への影響を検討中である。

本研究では、既知の候補遺伝子 150 個と高血圧との遺伝的関連の有無を(我々が独自に同定した SNP を含めて)系統的に検証したところ、国内外で最も繰り返し報告されてきた AGT の M235T 多型との関連(オッズ比 1.37)を追試することができた。恐らく、この多型が、高血圧であるか否かという観点での遺伝的効果の de facto standard(事実上の標準)と考えられる。

欧米では、高血圧ないし血圧値に関して、これまでに2つのゲノムスキャンが実施され、いずれにおいても有意な高血圧遺伝子は見出されていない。しかし、今回、日本人のゲノムスキャンで見出された 3 つの遺伝子の中の1つ、M6PR に関しては、イギリスの Wellcome Trust Case Control Consortium Study においても同様の association の傾向を認めており、さらなる追試・確証の結果が期待される。

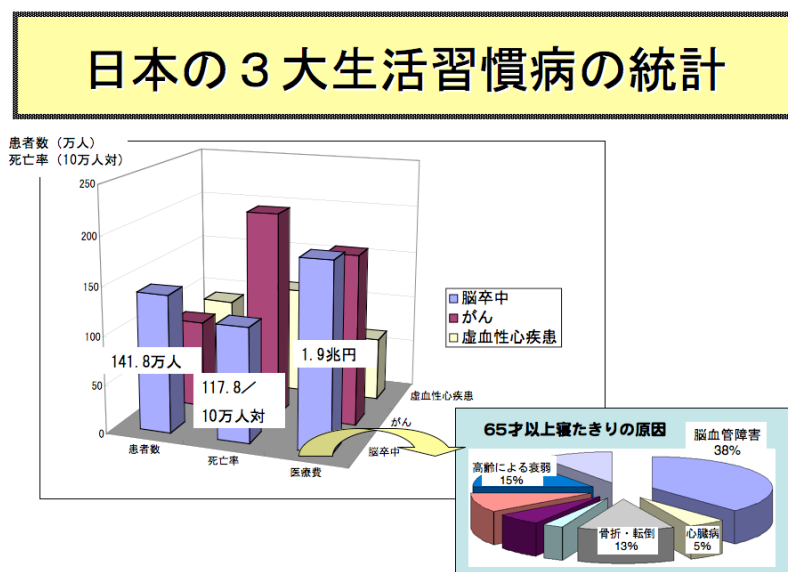
(2)研究成果の今後期待される効果

血圧制御に関わる因子の“リスト”は今後も増え続けていくものと想定される。これらを随時、候補遺伝子アプローチにて検証することは必要である。それとともに、単に血圧の高低だけでなく、基盤病態をも加味した形(たとえば食塩感受性高血圧に絞ることや、加齢に伴う生理的血圧上昇をできる限り除外することなど)で高血圧を診断し、病態的な不均一性を小さくする試みも必要であろう。そうした研究デザイン上の工夫を加えたうえで、大規模かつ高密度のゲノムスキャンを行うことが、より多くの責任遺伝子同定につながるものと期待される。

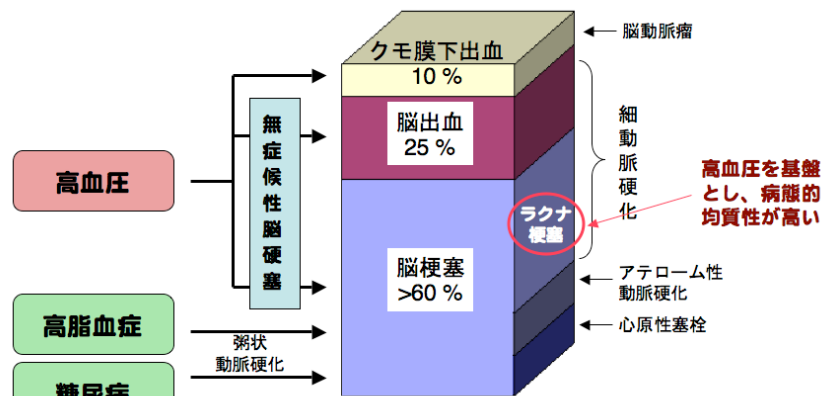
3. 5 島根研究(国立国際医療センター、島根大学 医学部 内科学講座内科学第三、同大学医学部 病態病理学講座))

(1)研究実施内容及び成果

高血圧性臓器合併症として、特に無症候性脳硬塞(silent brain infarction:SBI)及びラクナ硬塞に着目したコホート研究(島根研究)を実施する。これは、高血圧そのものの遺伝素因とは独立した脳梗塞感受性遺伝子を探索する試みである。



我が国においては、65歳以上の寝たきりの原因の38%が脳血管障害に因るものと推定され、保健医療上の大きな課題となっている。脳血管障害は成因的にヘテロな病態であり、なかでも比較的均一性の高いものがラクナ梗塞である(下図参照)。また、近年、深部白質病変(white matter hyper-intensity: WMH)の遺伝率の高さが注目されており、無症候性脳梗塞はその一亜型と考えられる。無症候な段階で high risk グループを同定することは、予防医学的な見地からみても有意義な試みであり、個別化医療の必要性が高いテーマである。



本研究において、我々は、島根研究の被験者サンプルより、1001 名(無症候性脳梗塞 [SBI] 320 名、有症候性皮質下梗塞 [SSI] 184 名、MRI 上病的所見のない control 497 名)を選出して、高血圧の場合と同様に、131 遺伝子、535 SNPs 分を 2-stage 法 (SBI 群を 2 段階に分けて解析) にて typing したところ、6 SNPs に関して、disease status との有意な association の傾向を認めた(下表参照)。現在、島根研究としてさらに追加収集できた SBI 167 名、control 805 名(および共同研究機関での収集サンプル約 1000 名)での replication study を進めている。また、別施設の GWAS にて同定され、最近、報告されたラクナ梗塞の感受性遺伝子 PRKCH に関して、島根研究の被験者での追試を行い、有意な association を replicate できた。

Table. Summary of genomic SNPs associated with infarction status in case vs. unaffected-control study

dbSNP Number	Gene Symbol	Minor Allele Frequency				Association Analysis									
		Case		Control		P-value in "SBI vs. Unaffected- Control" Study ^a						P-value in 1st "SSI vs. Unaffected- Control" Study			
		SBI	SSI	Un-affected	Ref. ^b	[2×3] contingency	Dominant	Recessive	Allele Frequency Model		[2×3] contingency	Dominant	Recessive	Allele Frequency Model	
									P-value	OR (95% CI) ^c				P-value	OR (95% CI) ^c
(295)	(181)	(497)	(292)												
rs13306580	NCF2	0.132	0.093	0.078	0.092	0.0023	0.2349	0.0005	0.0004	0.55 (0.40 Ñ 0.77)	0.6440	0.4957	0.4243	0.3527	0.82 (0.54 Ñ 1.25)
rs1800814	PDGFA	0.417	0.433	0.457	0.455	0.0657	0.0220	0.7045	0.1167	1.18 (0.96 Ñ 1.45)	0.0038	0.0091	0.2767	0.4304	1.10 (0.86 Ñ 1.41)
rs2679162	NPPC	0.300	0.352	0.361	0.361	0.0138	0.5019	0.0035	0.0135	1.32 (1.06 Ñ 1.64)	0.4786	0.5333	0.4168	0.7699	1.04 (0.81 Ñ 1.34)
rs5702	PTGER3	0.271	0.296	0.233	0.269	0.0551	0.8227	0.0264	0.0868	0.82 (0.65 Ñ 1.03)	0.0716	0.0826	0.0458	0.0181	0.72 (0.55 Ñ 0.95)
rs5082	APOA2	0.076	0.058	0.042	0.062	0.0175	0.1180	0.0080	0.0042	0.54 (0.35 Ñ 0.83)	0.3151	0.5444	0.1902	0.2339	0.72 (0.42 Ñ 1.24)
rs3753526	SOAT1	0.332	0.381	0.405	0.389	0.0052	0.2872	0.0012	0.0046	1.37 (1.10 Ñ 1.70)	0.5354	0.9536	0.2797	0.4386	1.11 (0.86 Ñ 1.43)

^a A panel of affected controls, Unaffected, was used for the "SBI vs. Unaffected-Control" Study, similarly to "SSI vs. Unaffected-Control" Study.

^b The reference panel (Ref.) was genotyped to provide the information on MAF in the Japanese healthy volunteers (n=292).

^c The Odds ratio was calculated as the ratio of the odds of disease in chromosomes with major alleles relative to those without them.

SBI, silent brain infarction; SSI, symptomatic subcortical infarction.

さらに新規の“脳梗塞遺伝子”の同定を目指して、現在、ゲノムスキャンを進めている。55 万 SNPs を用いた 1 次スクリーニングとして、SBI 250 名と control 750 名 (MRI 上病的所見のないもの 250 名と healthy control 500 名)を解析対象としており、平成 19 年 12 月末時点で、704 名の typing が終了している。1 次スクリーニング終了後、その結果

に基づいて、島根研究のサンプル及び他施設のサンプルを合わせて、約 3000 名 (case、control とも 1500 名ずつ)での replication study を実施予定である。

(2)研究成果の今後期待される効果

上述したごとく、脳梗塞はヘテロな疾患である。その遺伝素因を同定するためには、より均一な、かつ遺伝率の高い病態に注目して遺伝子解析を行う必要がある。脳ドックという検診システムが比較的普及している我が国において、こうした趣旨のゲノム疫学コホートを構築できたことは国際的見地からみても意義が大きい。現在、進行中のゲノムスキャンの結果が大いに期待されるが、そこで見出された遺伝子多型の遺伝的効果を追跡調査することで、さらに予防医学的評価も可能となる。

3. 6 愛媛研究(国立国際医療センター、愛媛大学大学院 加齢制御内科学講座)

(1)研究実施内容及び成果

『2 研究構想及び実施体制 (2)実施体制』の模式図にも示した通り、尼崎研究にて見出された責任(候補)遺伝子多型の遺伝的効果を検証することを主たる目的として、愛媛研究のコホート整備が別途進められてきた。高血圧候補遺伝子解析(『3.4 尼崎研究』の項を参照)の Tier 2(2次スクリーニング)の段階で、職域集団においていくつかの SNP の検証を試みたが、現時点まで、尼崎研究コホート以上に強い有意性を示したものは見つかっていない。

(2)研究成果の今後期待される効果

遺伝的に隔離された(そして高齢者が多い)地域集団として、高血圧だけでなく脳梗塞の遺伝子解析結果を検証するうえでも有用性が高い。また地域特有の生活習慣が、どのように交絡要因として働くか、今後、“遺伝-環境相互作用”を調べるうえでも整備された同コホートの価値は大きい。

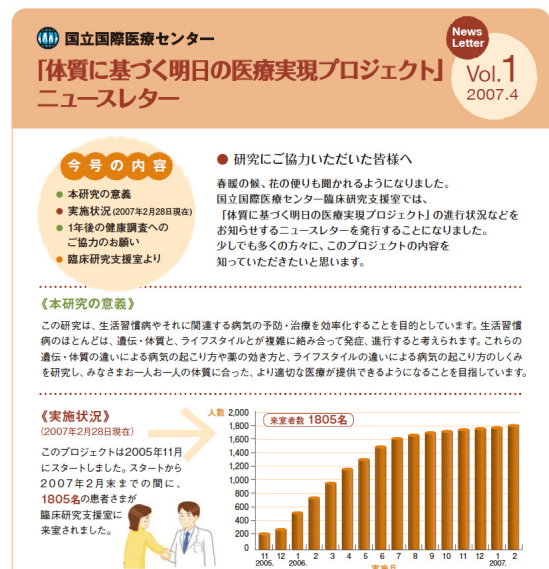
3. 7 専門医療機関におけるゲノム疫学研究(国立国際医療センター、大阪大学大学院 医学系研究科 老年・腎臓内科学講座)

(1)研究実施内容及び成果

本研究では、専門医療機関を受診中の高血圧関連疾患(脳卒中や心筋梗塞などの臓器障害を含む)罹患者に対しても研究参加の依頼を行ってきた。

国立国際医療センターでは、「体質に基づく明日の医療実現プロジェクト」を平成 17 年 11 月よりスタートした。高血圧および関連疾患を含む、生活習慣病(とそれに関連する病気)を対象疾患としており、断面調査のみならず、追跡調査をも意図して、同意の得られた被験者より、患者背景情報(疫学情報)、臨床検査情報、遺伝情報を収集している。

現時点(平成 19 年 11 月)で約 1300 名の被験者からの同意を得て、診療科横断的なデータベースを立ち上げることができた。これを活用して、本研究で見出された高血圧関連疾患の成因・病態及び薬物反応性に影響する SNP の



遺伝的効果を、経時的に検証していく。

また、他の専門医療機関(分担研究施設)でも、同様に受診患者のデータベース化を精力的に進めており、今回のミレニアムゲノムプロジェクトをはじめとして、我が国の高血圧関連疾患遺伝子解析研究における多施設共同研究体制の骨格を形作ることができた。

(2)研究成果の今後期待される効果

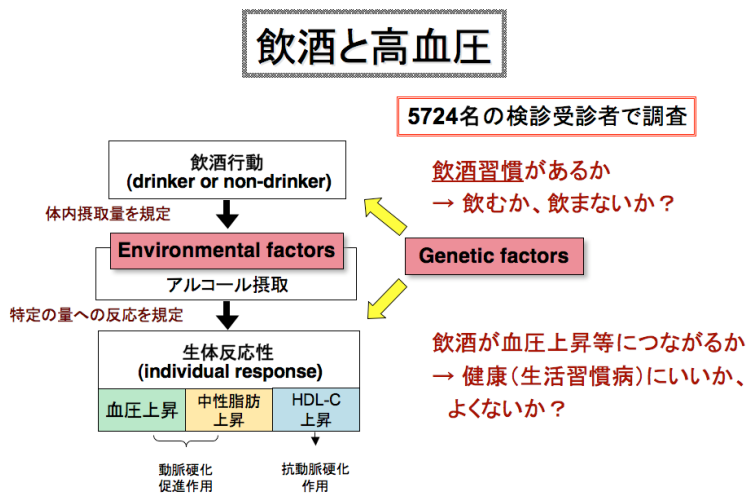
遺伝的関連を見出した後の臨床評価において、専門医療機関で整備されたコホートの果たす役割は大きい。近い将来、新薬の臨床試験(治験)においても、遺伝情報を考慮したデザインが求められる可能性があり、そのためのフィールドとしても社会的需要は高まると考えられる。

3. 8 テーラーメイド医療戦略策定(国立国際医療センター)

(1)研究実施内容及び成果

テーラーメイド医療とは、狭義にみれば、特定の治療薬が効くかどうか、副作用がおこり易いかどうかという点に注目することになるが、広義にみれば、成因を含めた病気の状態に関する詳細な情報収集、療養指導の至適化などが関わってくる。本研究では、『体質に基づく療養指導の至適化』のモデル・ケースとして、アルコール反応性および脂質代謝における遺伝情報の活用について検討した。

もともと日本人では大飲家が相対的に多くないため、大きな社会問題とはならないが、アルコール摂取も療養指導の主要項目の1つである。下図に示す通り、飲酒における体質(遺伝素因)の関与は、飲酒行動(体内摂取量、すなわちどれくらい飲めるか)と生体反応性(特定のアルコール摂取量に対する体の反応)の2点で議論する必要がある。

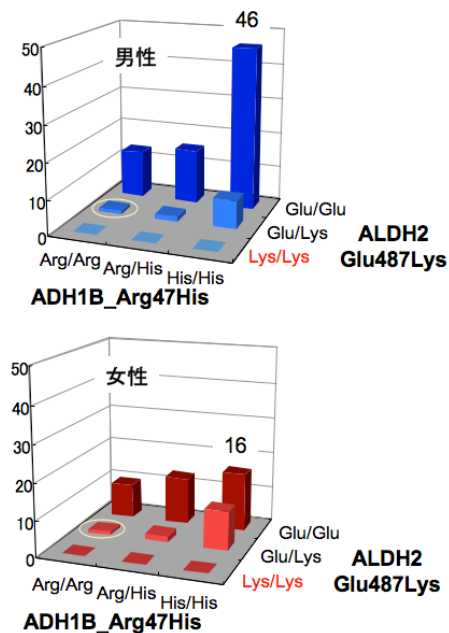


そこで我々は、アルコール代謝経路で重要な4つの遺伝子(10SNPs)に注目して、飲酒行動及び血圧上昇(高血圧)との遺伝的関連を調べた。飲酒行動に関しては、アミノ酸置換を伴う2つの SNP (ALDH2 の Glu487Lys 多型と、ADH1B の Arg47His 多型)が協調的(synergistic)に規定していることが分かった。487Lys アリルをホモ型で有する場合、日常飲酒者となるものは一切存在しなかった。ALDH2 の Glu/Lys と ADH1B の Arg/Arg の保有者群を reference (基準)とした場合に、2つの遺伝子座の「飲酒型」アリルのみを有するものでは、男性で 46 倍、女性で 16 倍、飲酒行動を取るオッズ比が高かった。また飲酒量を調整しても、ALDH2 の 487Glu アリルは(特に男性において)昇圧効果をもたらすことが分かった(Glu/Lys よりも Glu/Glu 型の方が 2~3mmHg 収縮期

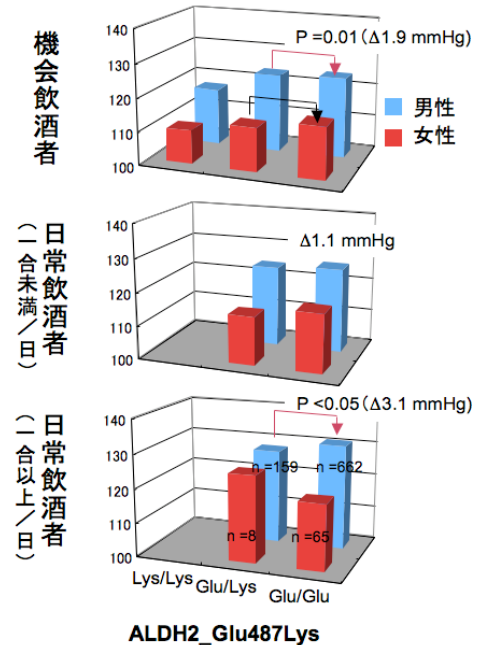
血圧は高値)。従って、ALDH2 酵素活性を規定する Glu487Lys 多型に関して、活性型 (487Glu) を有するものは、お酒が飲めるために日常飲酒者となり易いが、特に同アレルがホモ型の場合には、血圧上昇を生じ易いため、飲酒を控えた方がよいといえる。

飲酒と遺伝子多型

日常飲酒者と非飲酒者との比較



収縮期血圧とALDH2 genotype

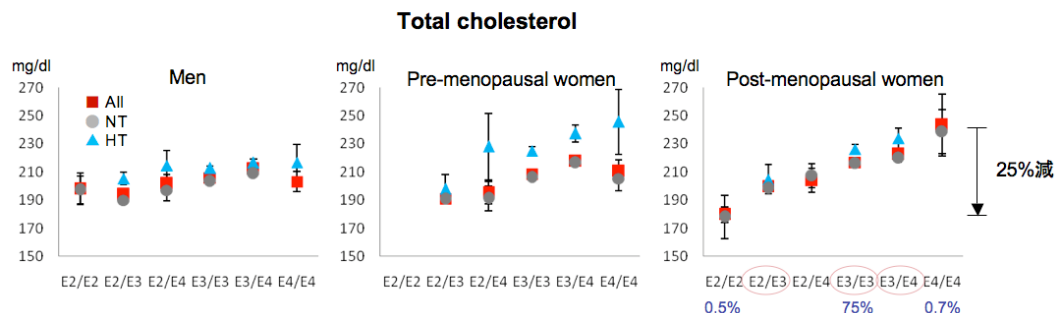


脂質代謝に関しては、14 の候補遺伝子を選出し、138 (tag)SNPs 分を、最初に尼崎の case-control panel 1222 名で typing し、有意な P 値を示した 5 遺伝子 (6 SNPs) に関して、さらに尼崎住民サンプル 5736 名での QT 解析を行った。結果的に、ApoE の isoform と総コレステロール値の間、CETP の Gly549Asp と HDL コレステロール値との間で有意な association ($P < 0.0001$) が認められた。

ApoE の E4 isoform を有する人 (特にホモ型の保有者) は総コレステロール値が高く、それに伴って虚血性心疾患の発症リスクが高いことが最近のメタアナリシス (*JAMA* 2007;298 (11) 1300-1311) でも報告されている。したがって、食事の摂生に努めるとともに、恐らく早いタイミングでの薬物治療開始を検討した方がよいものと考えられる。

ApoE genotypeと血中脂質レベル

尼崎コホート5724人(男3447/女2277)での検討



(2)研究成果の今後期待される効果

本研究及び関連する疾病ゲノム解析の成果として、高血圧関連疾患のリスク評価に有用な SNP 情報を我々は系統的に収集することができた。これらは、限られた被験者集団において、遺伝的関連の“示唆”された情報であり、別の大規模な集団において更に追試・検証されていかねばならない。また、現在、進めている脳梗塞のゲノムスクランの結果なども取り入れていく必要がある。

こうした「SNP セット」を、最初は研究目的で臨床現場に導入し、その結果に基づいてアップデート・改良していくなかで、テーラーメイド医療の実地臨床でも活用可能な「ツール」へと完成度を高めていくことができるものと期待する。

4 研究参加者

①コンジェニック・ラット解析グループ(ラットでの高血圧関連遺伝子の探索研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療センター	部長	コンジェニック・ラット作成、機能解析、ヒト synteny の検索	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月
並河 徹	島根大学	教授	コンジェニック・ラット作成、機能解析	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月
原田 祐治	島根大学	講師	コンジェニック・ラット作成、機能解析	平成 17 年 4 月～平成 20 年 3 月
深水 昭吉	筑波大学	教授	コンジェニック・ラットの機能解析	平成 14 年 11 月～平成 19 年 3 月
金 玲	国立国際医療センター	CREST 研究員	コンジェニック・ラットの機能解析	平成 15 年 6 月～平成 17 年 3 月
落合 義徳	国立国際医療センター	研究員	コンジェニック・ラットの機能解析	平成 19 年 4 月～平成 19 年 12 月

②SNPs データベース構築グループ(疾患関連 SNP 情報整備の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療センター	部長	高血圧関連 SNPs データベースの構築	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月
荻原 俊男	大阪大学	教授	高血圧関連 SNPs データベースの構築	平成 14 年 11 月～平成 19 年 3 月
三木 哲郎	愛媛大学	教授	高血圧関連 SNPs データベースの構築	平成 14 年 11 月～平成 20 年 3 月
森居 俊行	国立国際医療センター	研究員	高血圧関連 SNPs データベースの構築	平成 14 年 11 月～平成 16 年 12 月

③転写調節因子解析グループ(プロモーターSNP 探索の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療 センター	部長	転写調節因子結合配列 の同定と rSNPs の網羅 的探索	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
柳内 和幸	国立国際医療 センター	室長	転写調節因子結合配列 の同定と rSNPs の網羅 的探索	平成 14 年 11 月～ 平成 19 年 3 月
柳内 圭子	国立国際医療 センター	CREST 技 術員	転写調節因子結合配列 の同定と rSNPs の網羅 的探索	平成 15 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
芹澤 昌邦	国立国際医療 センター	研究員	転写調節因子結合配列 の同定と rSNPs の網羅 的探索	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
尾留川 直子	国立国際医療 センター	研究員	転写調節因子結合配列 の同定と rSNPs の網羅 的探索	平成 19 年 4 月～ 平成 20 年 3 月

④尼崎研究グループ(一般集団でのコホート研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療 センター	部長	尼崎のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
荻原 俊男	大阪大学	教授	尼崎のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 19 年 3 月
藤岡 晨宏	尼崎健康医療 事業財団	常務理事	尼崎のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
勝谷 友宏	大阪大学	講師	尼崎のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
村本 明美	大阪大学	CREST 研 究補助員	尼崎のコホート研究	平成 15 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
眞茅 みゆき	国立国際医療 センター	室長	尼崎のコホート研究	平成 17 年 6 月～ 平成 20 年 3 月
小笠原 正弘	尼崎健康医療 事業財団	管 理 課 課 長	尼崎のコホート研究	平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
家永 一豊	尼崎健康医療 事業財団	システムエン ジニア	尼崎のコホート研究	平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
松本 幸恵	尼崎健康医療 事業財団	研究補助 員	尼崎のコホート研究	平成 18 年 4 月～ 平成 18 年 8 月
申 貞愛	尼崎健康医療 事業財団	研究補助 員	尼崎のコホート研究	平成 18 年 9 月～ 平成 20 年 3 月

山吹 まゆみ	尼崎健康医療 事業財団	保健士	尼崎のコホート研究	平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
--------	----------------	-----	-----------	-----------------------------

⑤愛媛研究グループ(高齢者集団でのコホート研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療 センター	部長	愛媛のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
三木 哲郎	愛媛大学	教授	愛媛のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
小原 克彦	愛媛大学	准教授	愛媛のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
名倉 潤	愛媛大学	講師	愛媛のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
田原 康玄	愛媛大学	講師	愛媛のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月

⑥島根研究グループ(脳梗塞のコホート研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療 センター	部長	島根のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
小林 祥泰	島根大学	病院長	島根のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
並河 徹	島根大学	教授	島根のコホート研究	平成 14 年 11 月～ 平成 20 年 3 月
原田 祐治	島根大学	講師	島根のコホート研究	平成 17 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
山口 修平	島根大学	教授	島根のコホート研究	平成 18 年 1 月～ 平成 20 年 3 月
高橋 一夫	島根大学	講師	島根のコホート研究	平成 18 年 8 月～ 平成 19 年 3 月
方山 久美	島根大学	CREST 技 術員	島根のコホート研究	平成 15 年 4 月～ 平成 17 年 3 月
荒木 リカ	島根大学	CREST 技 術員	島根のコホート研究	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
荒木 リカ	島根大学	事務補佐 員	島根のコホート研究	平成 18 年 4 月～ 平成 19 年 6 月
荒木 リカ	島根大学	技術員	島根のコホート研究	平成 19 年 7 月～ 平成 20 年 3 月

⑦専門医療機関におけるゲノム疫学研究グループ(医療機関でのゲノム疫学研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療センター	部長	高血圧関連疾患罹患者を対象としたコホート研究	平成14年11月～平成20年3月
荻原 俊男	大阪大学	教授	高血圧関連疾患罹患者を対象としたコホート研究	平成14年11月～平成19年3月
猿田 享男	慶応大学	名誉教授	高血圧関連疾患罹患者を対象としたコホート研究	平成14年11月～平成19年3月
寺本 民生	帝京大学	教授	高血圧関連疾患罹患者を対象としたコホート研究	平成14年11月～平成20年3月
杉山 卓郎	伊藤忠商事健康管理室	室長	高血圧関連疾患罹患者を対象としたコホート研究	平成14年11月～平成19年3月

⑧テラーメイド医療戦略策定グループ(個別化医療でのゲノム情報活用の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
加藤 規弘	国立国際医療センター	部長	ゲノム情報に基づくテラーメイド医療戦略の策定	平成14年11月～平成20年3月
山本 健二	国際臨床研究センター	センター長	ゲノム情報に基づくテラーメイド医療戦略の策定	平成14年11月～平成20年3月
長野 忍	国立国際医療センター	CREST 研究員	ゲノム情報に基づくテラーメイド医療戦略の策定	平成17年4月～平成18年3月
長谷見 明子	国立国際医療センター	CREST チーム事務員	ゲノム情報に基づくテラーメイド医療戦略の策定	平成17年4月～平成20年3月

5 招聘した研究者等

特になし

6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌 2 件、国際誌 30 件)

1. Kato N, Nabika T, Liang Y-Q, Mashimo T, Inomata H, Watanabe T, Yanai K, Yamori Y, Yazaki Y, Sasazuki T. Isolation of a chromosome 1 region affecting blood pressure and vascular disease traits in the stroke-prone rat model. *Hypertension*. 2003, 42: 1191-1197.
2. Cui ZH, Ikeda K, Kawakami K, Gonda T, Masuda J, Nabika T. Exaggerated response to cold stress in a congenic strain for the quantitative trait locus for blood pressure. *J Hypertens*. 2004, 22: 2103-2109.
3. Kawakami K, Kawamoto M, Nomura M, Otani H, Nabika T, Gonda T. Effects of phytoncides on blood pressure under restraint stress in shrsp. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004, 31 Suppl 2: S27-28.
4. Takeuchi F, Yanai K, Morii T, Ishinaga Y, Taniguchi-Yanai K, Nagano S, Kato N. Linkage disequilibrium grouping of SNPs reflecting haplotype phylogeny for efficient selection of tag SNPs. *Genetics*. 2005, 170: 291-304.
5. Wang T, Kobayashi Y, Nabika T, Takabatake T. Enhanced sympathetic control of renal function in rats congenic for the hypertension-related region on chromosome 1. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005, 32: 1055-1060.
6. Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Rebound weight gain as associated with high plasma norepinephrine levels that are mediated through polymorphisms in the beta2-adrenoceptor. *Am J Hypertens*. 2005, 18: 1508-1516.
7. Konoshita T, Wakahara S, Mizuno S, Motomura M, Aoyama C, Makino Y, Kawai Y, Kato N, Koni I, Miyamori I, Mabuchi H. Tissue gene expression of renin-angiotensin system in human type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006, 29: 848-852.
8. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K. Silent brain infarctions and subcortical white matter lesions increase the risk for stroke, cardiovascular diseases, and vascular death: Prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006, 15: 57-63.
9. Pirson AS, Borghat TV, Van Laere K, Takahashi K, S. Yamaguchi S. Age and Gender Effects on Normal Regional Cerebral Blood Flow. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006, 27: 1161-1163.
10. Oguro H, Kobayashi S, Takahashi K, Abe S, Toyoda G, Iijima K, Bokura H, Yamaguchi S. Effect of one-shot intravenous 0.42 mega units urokinase therapy in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006, 15: 8-13.
11. Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. beta(2)-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation. *Am J Hypertens*. 2006, 19: 1084-1091.
12. Kawaguchi H, Masuo K, Katsuya T, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. beta2- and beta3-Adrenoceptor polymorphisms relate to subsequent weight gain and blood pressure elevation in obese normotensive individuals. *Hypertens Res*. 2006, 29: 951-959.
13. Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, Ito N, Ikushima M, Kaibe M, Tatara Y, Shiota A, Sugano S, Takeda S, Rakugi H, Ogihara T. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension*. 2006, 47: 718-726.
14. Manabe N, Hoshino A, Liang Y-Q, Goto T, Kato N, Yamamoto K: Quantum dot as a drug tracer in vivo. *IEEE Transactions Nanobioscience*. 2006, 5: 263-267.
15. Wakahara S, Konoshita T, Mizuno S, Motomura M, Aoyama C, Makino Y, Kato N, Koni I, Miyamori I. Synergistic expression of ACE and ACE2 in human renal tissue and confounding effects of hypertension on the ACE/ACE2 ratio. *Endocrinology*. 2007, 148: 2453-2457.
16. Masuo K, Katsuya T, Sugimoto K, Kawaguchi H, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. High plasma norepinephrine levels associated with beta2-adrenoceptor polymorphisms predict future renal damage in nonobese normotensive individuals. *Hypertens Res*. 2007, 30: 503-511.
17. Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T. Inflammation and salt sensitivity in the early state of hypertension. *Hypertens Res*. 2007, 30: 105-107.

18. Zhang SY, Shibata H, Karino K, Wang BY, Kobayashi S, Masuda J, Nabika T. Comprehensive evaluation of genetic and environmental factors influencing the plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in a Japanese population. *Hypertens Res.* 2007, 30: 403-409.
19. Takami Y, Nakagami H, Morishita R, Katsuya T, Cui TX, Ichikawa T, Saito Y, Hayashi H, Kikuchi Y, Nishikawa T, Baba Y, Yasuda O, Rakugi H, Ogihara T, Kaneda Y. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, a novel deubiquitinating enzyme in the vasculature, attenuates NF-kappaB activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007, 27: 2184-2190.
20. Masuo K, Katsuya T, Sugimoto K, Kawaguchi H, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. High plasma norepinephrine levels associated with beta2-adrenoceptor polymorphisms predict future renal damage in nonobese normotensive individuals. *Hypertens Res.* 2007, 30: 503-511.
21. Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T. Inflammation and salt sensitivity in the early state of hypertension. *Hypertens Res.* 2007, 30: 105-107.
22. Ch'ng ES, Hoshida Y, Iizuka N, Morii E, Ikeda JI, Yamamoto A, Tomita Y, Hanasaki H, Katsuya T, Maeda K, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T, Aozasa K. Composite malignant pheochromocytoma with malignant peripheral nerve sheath tumour: a case with 28 years of tumour-bearing history. *Histopathology.* 2007, 51: 420-422.
23. Yang JJ, Shiwa K, Nabika T, Masuda J, Kobayashi S. High frequency of cardiovascular risk factors in overweight adult Japanese subjects. *Arch Med Res.* 2007, 38: 337-344.
24. Zhang SY, Shibata H, Karino K, Wang BY, Kobayashi S, Masuda J, Nabika T. Comprehensive evaluation of genetic and environmental factors influencing the plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in a Japanese population. *Hypertens Res.* 2007, 30: 403-409.
25. Yao H, Cui ZH, Masuda J, Nabika T. Congenic removal of a QTL for blood pressure attenuates infarct size produced by middle cerebral artery occlusion in hypertensive rats. *Physiol Genomics.* 2007, 30: 69-73.
26. Mashimo T, Ogawa H, Cui ZH, Harada Y, Kawakami K, Masuda J, Yamori Y, Nabika T. Comprehensive QTL analysis of serum cholesterol levels before and after a high-cholesterol diet in SHRSP. *Physiol Genomics.* 2007, 30: 95-101.
27. Jesmin S, Maeda S, Mowa CN, Zaedi S, Togashi H, Prodhan SH, Yamaguchi T, Yoshioka M, Sakuma I, Miyauchi T, Kato N. Antagonism of endothelin action normalizes altered levels of VEGF and its signaling in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Eur J Pharmacol.* 2007 Jul 21; [Epub ahead of print]
28. Takeuchi F, Serizawa M, Kato N. HapMap coverage for SNPs in the Japanese population. *J Hum Genet* 2007 Nov 28; [Epub ahead of print]
29. Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H. High-Density Association Study and Nomination of Susceptibility Genes for Hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet.* 2007 Nov 14; [Epub ahead of print]
30. Serizawa M, Nabika T, Ochiai Y, Takahashi K, Yamaguchi S, Makaya M, Kobayashi S, Kato N. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. *Atherosclerosis.* 2007 Dec 28; [Epub ahead of print]
31. ト蔵浩和、小林祥泰、高橋一夫、飯島献一、長井 篤、小黒浩明、山口修平：糖尿病合併脳卒中の臨床的特徴と予後 脳と神経 58：135-139、2006
32. 長井 篤、野津吉友、福岡恵美、寺嶋正治、山口修平、柴田 宏、益田順一：プロテアーゼとプロテアーゼインヒビター -髄液中システインプロテアーゼおよびシステインC濃度と中枢神経疾患の関連性- 島根医学検査 34：1-8、2006

(2)その他の著作物

1. 加藤規弘. 高血圧とゲノム解析. *Molecular Medicine*. 2003;40(1):62-66.
2. 加藤規弘. 生活習慣病のテーラーメイド医療. *からだの科学* 234.「生活習慣病のくすり」2004;1月号:61.
3. 加藤規弘. 疾患遺伝子へのアプローチ:高血圧ラット. *Molecular Medicine*. 2004;41 臨時増刊号:247-249.
4. 加藤規弘. 疾患のゲノム解析:高血圧. *Molecular Medicine*. 2004;41 臨時増刊号:266-272.
5. 加藤規弘. バイオインフォマティクスの現状と将来展望.「バイオインフォマティクスー基礎と臨床応用」現代医療. 2004;36(5):2-21.
6. 加藤規弘. 高血圧の個別化医療.「高血圧の遺伝子解析」*BIO Clinica*. 2004;19(10):16-17.
7. 柳内和幸、加藤規弘. 動脈硬化関連遺伝子—どこまで解明されたか. 高血圧関連遺伝子. 臨床検査増刊号. 2004;48(11):1461-1465.
8. 加藤規弘. RA 系遺伝子多型と循環器疾患. *Cardiac Practice*. 2005;16(1):83-88.
9. 加藤規弘. 高血圧関連疾患におけるゲノム疫学.「ゲノム疫学」*BIO Clinica*. 2005;20(4):31-37.
10. 加藤規弘. 概論:ゲノムワイドスクラン. 高血圧(上)—最新の研究動向—. 日本臨床 2006 年増刊. 324-330.
11. 加藤規弘. 高血圧治療の変遷と将来展望:高血圧遺伝子と治療への応用. 内科. 2006;98(3). 467-470.南光堂
12. 加藤規弘. 食塩感受性と遺伝子. ゲノム医科学 NOW(文部科学省特定領域研究「ゲノム」4 領域 編). 2006:119-134.
13. 山口修平:神経年齢 アンチ・エイジング医学 2: 32-37, 2006
14. 長井 篤、益田順一、山口修平、小林祥泰:骨髄間葉系幹細胞による脳出血再生医療 分子脳血管病 5: 429-435, 2006
15. 加藤規弘. 疾病の遺伝機構と遺伝性疾患への対策. 内科学第9版(矢崎義雄、小俣政男、水野美邦ら 編). 東京、朝倉書店、2007:11-17.

(3)学会発表

① 招待講演 (国内会議 3 件、国際会議 3 件)

1. Kato N (国立国際医療センター). Genetic analysis in spontaneously hypertensive rats. The US-Japan Symposium 2003 “Advances in Genetic Research in Cardiovascular Diseases”, Osaka, February 2003.
2. Kato N (国立国際医療センター). Genetic mechanisms underlying hypertension: Transferability from rat to human. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19, 2006.
3. Kobayashi S(島根大学医学部), JSSRS group:Difference of Stroke Subtype in Japan and China - From Japanese Stroke Databank. Tiantan International Stroke Conference 2006, Beijing, June 17, 2006.
4. 勝谷友宏(大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学)、アンチエイジングのサイエンス:老化関連遺伝子と抗加齢医学、第 49 回日本老年医学会学術集会、札幌、2007 年 6 月 21 日
5. 勝谷友宏(大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学)、杉本研、楽木宏実、荻原俊男. メタボリック症候群における高血圧関連遺伝子解析. 第 52 回日本人類遺伝学会、東京、2007 年 9 月 13 日

6. 並河 徹(島根大学医学部). 高血圧、脳血管障害のモデルとしての SHRSP と SHR. 第 43 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会、大阪、2007 年 9 月 7 日

② 口頭発表 (国内会議 12 件、国際会議 11 件)

1. Kato N (国立国際医療センター). Successful Isolation of a Chromosome 1 Region Affecting Blood Pressure, Stroke, and Glucose Tolerance in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡 2003 年 3 月 28-30 日
2. Inomata H (国立国際医療センター), Nabika T, Liang Y-Q, Watanabe T, Isobe M, Morii T, Yanai K, Yazaki Y, Sasazuki T, Kato N. Evaluation of gene-gene interaction for hypertension and associated metabolic traits in reciprocal crossbreeds derived from chromosome-1 congenic rats. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡 2003 年 3 月 28-30 日.
3. Watanabe T (国立国際医療センター), Liang Y-Q, Iizuka Y, Gotoda T, Inomata H, Isobe M, Yanai K, Yazaki Y, Sasazuki T, Kato N. Genetic analysis of multiple risk factor syndrome in rats. 第 67 回日本循環器学会学術集会, 福岡 2003 年 3 月 28-30 日.
4. 渡辺岳博(国立国際医療センター), 梁一強, 猪又兵衛, 飯塚陽子, 後藤田貴也, 磯部光章, 柳内和幸, 加藤規弘. SHR を用いた心血管系疾患危険因子の集積に関する遺伝子解析. 第 26 回日本高血圧学会総会, 宮崎 2003 年 10 月.
5. Inomata H (国立国際医療センター), Nabika T, Liang Y-Q, Watanabe T, Isobe M, Morii T, Yanai K, Yazaki Y, Sasazuki T, Kato N. Evaluation of gene-gene interaction for hypertension and associated metabolic traits in reciprocal crossbreeds derived from chromosome-1 congenic rats, 20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Sao Paulo, Feb. 2004.
6. Kato N (国立国際医療センター), Yanai K, Nabika T, Takeuchi F, Nagano S, Kobayashi S. Association between phosphodiesterase 4D gene polymorphisms and silent brain infarction in the Japanese population. 14th European Meeting on Hypertension, Paris France, June 13-16 2004.
7. Inomata H (国立国際医療センター), Liang YQ, Yanai K, Isobe M, Kato N. Unraveling genetic susceptibility by the construction of eight consomic strains derived from the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. International Stroke Conference 2006, Kissimmee, FL, February 16-18, 2006
8. Kato N (国立国際医療センター). Genetic epidemiology of life-style related diseases. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan, June 18-23 2006
9. Kato N (国立国際医療センター). Integrative large-scale candidate gene analysis of atherosclerotic diseases. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
10. Katsuya T (大阪大学). Japanese Millennium Genome Project: Report from Hypertension Task Force. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
11. Nabika T (島根大学), Zhang SY, Shibata H, Karino K, Wang BY, Kobayashi S, Masuda J. Interaction between genetic and environmental factors influencing the plasma lp-pla2 activity. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
12. Kato N (国立国際医療センター). Rat as a model to analyze genetic mechanisms underlying hypertension. 12th International SHR Symposium, Kyoto, Japan, October 20-21. 2006

13. Ochiai Y (国立国際医療センター), Liang Y-Q, Serizawa M, Yanai K, Kato N. Systematic expression profiling in the major end-organs after pharmacological intervention. 12th International SHR Symposium, Kyoto, Japan, October 20-21. 2006
14. Makaya M (国立国際医療センター), Yanai K, Katsuya T, Fujioka A, Yamori Y, Ogihara T, Kato N. Gene-environment interaction regarding ethanol metabolizing enzymes in the Japanese general population. 12th International SHR Symposium, Kyoto, Japan, October 20-21. 2006
15. Wang T (島根大学), Kobayashi Y, Takabatake T, Nabika T. Discrete sympathetic control of renal functions in rats reciprocally congenic for hypertension related region on chromosome 1. 12th International SHR Symposium, Kyoto, Japan, October 20-21. 2006
16. 赤坂憲 (大阪大学), 斎藤重幸, 勝谷友宏, 杉本 研, 大西浩文, 浦 信行, 楽木宏実, 荻原俊男, 島本和明. 高齢者での新規高血圧発症とCYP遺伝子多型の関連:端野・壮瞥町研究, 第49回日本老年医学会学術集会, 札幌, 2007年6月
17. 小林祥泰 (島根大学), ト蔵浩和. 無症候性脳梗塞(脳出血)、白質病変のMRI診断と対応. 第15回日本脳ドック学会総会, 東京, 2006年6月30日.
18. 山口修平 (島根大学), 高橋一夫, ト蔵浩和, 飯島献一, 長井 篤, 小林祥泰. 無症候性脳梗塞と認知機能低下—脳ドックでのフォロー研究—. 第15回日本脳ドック学会総会, 東京, 2006年7月.
19. 赤坂憲 (大阪大学), 斎藤重幸, 大西浩文, 勝谷友宏, 楽木宏実, 荻原俊男, 島本和明. 動脈硬化度とラミンA/C遺伝子の関連の検討:端野・壮瞥町研究, 第39回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 大阪, 2007年7月
20. 杉本 研 (大阪大学), 勝谷友宏, 大石 充, 楽木宏美, 荻原俊男. 高血圧候補遺伝子多型と降圧薬服用による血圧変動の関連性における検討—糖尿病合併高血圧患者におけるアゼルニジピンとテモカプリルの治療効果に関する研究—, 第14回日本遺伝子診療学会, 松山, 2007年7月
21. 大石 充 (大阪大学), 高木 崇, 多田羅雄之, 塩田 敦, 林 則宏, 杉本 研, 岩嶋義雄, 勝谷友宏, 楽木宏実. 脳卒中発症の遺伝的危険因子としてのアディポネクチン遺伝子多型—高血圧患者を対象としたコホート研究—, 第14回日本遺伝子診療学会, 松山, 2007年7月
22. 永田圭佑 (大阪大学), 杉本 研, 勝谷友宏, 楽木宏実, 大久保孝義, 今井 潤, 荻原俊男. 3つのバソプレシン受容体サブタイプ遺伝子の発現の SHR・WKY 間での比較, 第43回高血圧関連疾患モデル学会学術集会, 大阪, 2007年9月
23. 加藤規弘 (国立国際医療センター), ミレニアムプロジェクト高血圧コンソーシアム. 高密度 SNP association study による高血圧感受性遺伝子の同定. 第30回日本高血圧学会総会, 那覇, 2007年10月25-27日

③ ポスター発表 (国内会議 19件、国際会議 21件)

1. Watanabe T (国立国際医療センター), Liang Y-Q, Inomata H, Yanai K, Iizuka Y, Gotoda T, Kato N. Genetic Analysis of Multiple Risk Factor Syndrome in Rats. American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session, Chicago, U.S.A., Mar. 2003.
2. Inomata H (国立国際医療センター), Yanai K, Nabika T, Nagano S, Isobe M, Kobayashi S, Kato N. Large-scale genetic analysis of stroke in the Japanese. International Stroke Conference 2006, Kissimmee, FL, February 16-18, 2006
3. Makaya M (国立国際医療センター), Yanai K, Katsuya T, Fujioka A, Yamori Y, Ogihara T, Kato N. Gene-environment interaction regarding ethanol metabolizing enzymes in the Japanese general population. American Heart Association, Scientific Sessions 2006, Chicago, IL, November 11-16 2006
4. Katsuya T (大阪大学), Kato N, Makibayashi N, Fujioka A, Rakugi H, Yamori Y, Ogihara T.

What is the major subjective symptom of hypertension in the Amagasaki Study? 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006

5. Ochiai Y (国立国際医療センター), Liang Y-Q, Serizawa M, Yanai K, Kato N. Dynamic changes of the renin-angiotensin and associated systems in the rat after pharmacological and dietary interventions in vivo. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
6. Kohara Y (国立国際医療センター), Inomata H, Liang Y-Q, Y Ochiai Y, Serizawa M, Yanai K, Kato N. Unraveling genetic susceptibility by constructing 14 consomic strains derived from the spontaneously hypertensive rat strains. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
7. Makaya M (国立国際医療センター), Yanai K, Katsuya T, Fujioka A, Yamori Y, Ogihara T, Kato N. Gene-environment interaction regarding ethanol metabolizing enzymes in the Japanese general population. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
8. Takami Y (大阪大学), Nakagami H, Katsuya T, Morishita R, Rakugi H, Kaneda Y, Ogihara T. Novel high through-put functional screening by HVJ-E -targetting of anti-vascular remodeling factors in hypertension. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
9. Akasaka H (大阪大学), Sugimoto K, Katsuya T, Saitoh S, Ura N, Rakugi H, Ogihara T, Shimamoto K. A polymorphism in the promoter region of cytochrome P450 4A11 gene is associated with new onset of hypertension: the Tanno and Sobetsu Study. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
10. Tanaka C (大阪大学), Katsuya T, Ohkubo T, Metoki H, Kikuya M, Totsune K, Rakugi H, Imai Y, Ogihara T. Lack of association between IP₃ type 1 receptor gene polymorphisms and hypertension: the Ohasama Study. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
11. Takami Y (大阪大学), Nakagami H, Katsuya T, Morishita R, Rakugi H, Kaneda Y, Ogihara T. Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1, causative gene of Parkinson's disease, has anti-inflammatory action in vascular cells. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
12. Katsuya T (大阪大学), Metoki H, Ohkubo T, Sugimoto K, Metoki H, Kikuya M, Totsune K, Rakugi H, Imai Y, Ogihara T. RGS-2 gene polymorphism is a risk for new onset of hypertension. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
13. Masuo K (大阪大学), Tchoua U, Staznicky N, Socratous F, Katsuya T, Rakugi H, Lambert G, Ogihara T, Esler M. Leptin-receptor polymorphisms relate to obesity through blunted sympathetic nerve activity in the Australian male population. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
14. Masuo K (大阪大学), Tchoua U, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Staznicky N, Lambert G, Socratous F, Esler M. β 2-adrenoceptor protein expression associated with sympathetic nerve activation relates to obesity. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
15. Akasaka H (大阪大学), Katsuya T, Sugimoto K, Saitoh S, Ohnishi H, Ura N, Rakugi H, Ogihara T, Shimamoto K. Relationship between gene polymorphisms in beta-2 and beta-3 adrenergic receptors and metabolic syndrome: the Tanno and Sobetsu Study. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
16. Masuo K (大阪大学), Katsuya T, Kawaguchi H, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. High plasma norepinephrine levels determined by β 2-adrenoceptor polymorphisms predict the

- future renal injury in nonobese, normotensive subjects. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
17. Fu Y (大阪大学), Katsuya T, Ohkubo T, Sugimoto K, Kikuya M, Metoki H, Totsune K, Rakugi H, Imai Y, Ogihara T. Genetic variants of beta1-adrenergic receptor gene modify cardiovascular risk in Japanese general population: the Ohasama Study. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
 18. Nakagami H (大阪大学), Katsuya T, Morishita R, Takami Y, Akasaka H, Rakugi H, Kaneda Y, Ogihara T. Association of a gene polymorphism of novel Z-disc protein, myospryn, and left ventricular diastolic dysfunction. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, October 15-19. 2006
 19. Mashimo T, Ogawa H, Cui Z-H, Harada Y, Kawakami K, Masuda J, Yamori Y, Nabika T (島根大学): A Comprehensive QTL analysis on the serum cholesterol level before and after a high-cholesterol diet in SHRSP. Seventeenth European Meeting on Hypertension, Milan, June 15-19. 2007
 20. Sugimoto K (大阪大学), Katsuya T, Fukuda Y, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T (Department of Geriatric Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine), The candidate gene profiles of hypertension are associated with the variation of blood pressure in subjects with antihypertensive treatment. 61st Annual High Blood Pressure Research Conference 2007, Tucson, September 28. 2007
 21. Tatara Y (大阪大学), Ohishi M, Takaki T, Ito N, Terai M, Hayashi N, Shiota A, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T. β 1-, 2-, 3-adrenergic receptor single nucleotide polymorphism is a genetic risk for cardiovascular disease: a cohort study with hypertension. 61st Annual High Blood Pressure Research Conference 2007, Tucson, September 28. 2007
 22. 門脇秀和 (島根大学), 松井龍吉, 須山信夫, 小林祥泰. 95 歳以上の超高齢健常者における頭部 CT 所見とその臨床的意義に関する検討. 第 103 回日本内科学会講演会, 横浜, 2006 年 4 月
 23. 若林規良 (島根大学), 長井 篤, シェクアブドラ, 益田順一, 石田由利, 小林祥泰, 山口修平. ラット脳虚血モデル急性期に対するヒト胎児由来不死化骨髄間葉系幹細胞株 (HB-10) 移植. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006 年 5 月
 24. 渡辺達三 (島根大学), 長井 篤, 若林規良, 山口修平. ラット一過性脳虚血モデルへの神経幹細胞株移植による COX-2 発現抑制. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006 年 5 月
 25. 高橋一夫 (島根大学), ト蔵浩和, 飯島献一, 長井 篤, 山口修平, 小林祥泰. 無症候性脳梗塞の増加による認知機能低下への影響. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006 年 5 月
 26. 松井龍吉 (島根大学), 門脇秀和, 須山信夫, 山口修平, 小林祥泰. 95 歳以上の超高齢健常者における脳萎縮とその臨床的意義に関する検討. 第 48 回日本老年医学会学術集会, 石川, 2006 年 6 月
 27. 飯島献一 (島根大学), 山口修平, 高橋一夫, ト蔵浩和, 小林祥泰. 当科における1年間の急性期脳梗塞患者の年齢分布、発症-来院時間、在院日数、病型及び予後. 第 48 回日本老年医学会学術集会, 石川, 2006 年 6 月
 28. ト蔵浩和 (島根大学), 山口修平, 小林祥泰, 高橋一夫, 飯島献一. メタボリックシンドロームの無症候性脳血管病変に与える影響-高血圧との比較-. 第 15 回日本脳ドック学会総会, 東京, 2006 年 6 月
 29. 渡辺達三 (島根大学), 長井 篤, 若林規良, 石田由利, 小林祥泰, 山口修平. ヒト神経幹細胞株移植による炎症抑制効果:ラット中大脳動脈モデルでの検討. 第 24 回日本神経治療学会総会, 神奈川, 2006 年 7 月
 30. 高橋一夫 (島根大学), 小林祥泰, 山口修平, ト蔵浩和, 飯島献一, 長井 篤. 無症候性脳梗塞の病変部位と認知機能の変化 -脳ドック追跡調査による検討-. 第 11 回認知神経

- 科学会学術集会, 東京, 2006 年 7 月
31. 藤岡晨宏 (尼崎健康医療事業財団), 眞茅みゆき, 加藤規弘. 尼崎市民健康開発センターの検診受診者における高血圧の発症頻度および発症関連要因の検討. 第 65 回日本公衆衛生学会総会, 富山, 2006 年 10 月
 32. 柳内和幸 (国立国際医療センター), 柳内圭子, 芹澤昌邦, 小池淑子, 落合義徳, 加藤規弘. ゲノムスケールでの転写因子標的配列の系統的な同定法の開発. 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 名古屋, 2006 年 12 月
 33. Serizawa M (国立国際医療センター), Yanai K, Nabika T, Inomata H, Ochiai Y, Makaya M, Kobayashi S, Kato N. Genetic signature for the prevention of stroke in the Japanese population. 第 71 回日本循環器学会学術集会, 神戸, 2007 年 3 月
 34. Ochiai Y (国立国際医療センター), Kohara Y, Inomata H, Liang Y-Q, Serizawa M, Yanai K, Kato N. Unraveling genetic susceptibility by constructing 14 consomic strains derived from the spontaneously hypertensive rat strains. 第 71 回日本循環器学会学術集会, 神戸, 2007 年 3 月
 35. Makaya M (国立国際医療センター), Yanai K, Katsuya T, Fujioka A, Yamori Y, Ogihara T, Kato N. Evaluation of 14 genes involved in reverse cholesterol transport in the Japanese general population. 第 71 回日本循環器学会学術集会, 神戸, 2007 年 3 月
 36. Subrina Jesmin (国立国際医療センター), 富樫廣子, 河原申弥, Sohel Zaedi, 下条文武, 山口直人, 宮内卓, 加藤規弘. Normalization of impairment in VEGF signaling, coronary collateral development and cardiac function in early diabetic rat heart by dual endothelin antagonism. 第 41 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 大阪, 2007 年 9 月
 37. Wang T (島根大学), Nabika T: Temporal Increase in the Renal Vascular Reactivity to Sympathetic Control in Congenic Strain Derived from the Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rat. 第 43 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 大阪, 2007 年 9 月
 38. 崔 宗虎 (島根大学), 真下知士, 小川 博, 原田祐治, 川上浩平, 家森幸男, 並河 徹: SHRSP/Izm における反応性高コレステロール血症の QTL 解析. 第 43 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 大阪, 2007 年 9 月
 39. 川上浩平 (島根大学), 下崎俊介, 頓宮美樹, 土倉 覚, 小林裕太, 並河 徹, 山田高也: SHRSP の脳卒中発症に及ぼす環境エンリッチメント材の影響. 第 43 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 大阪, 2007 年 9 月
 40. 加藤規弘 (国立国際医療センター), 梁一強, 落合義徳, 尾留川直子, 芹澤昌邦, 眞茅みゆき. SHR をモデルとしたメタボリック・シンドローム関連形質の分断化とポジショナル・クロージング. 第 30 回日本高血圧学会総会, 2007 年 10 月 25-27 日, 那覇

(4)特許出願

①国内出願 (0 件)

②海外出願 (0 件)

(5)受賞等

なし

(6)その他特記事項

なし

7 研究期間中の主な活動

なし

8 結び

本研究で我々が取り組んだ、高血圧及び関連疾患の責任遺伝子は複数あり、かつ環境要因との複合的な作用ネットワークを形成しているため、現代のゲノム科学を駆使しても、その成因・病態の解明には未だ至っていない。高血圧ないし血圧値を断面的(cross-sectional)ないし「静的」データと捉えるのではなく、疫学情報、患者臨床情報、ゲノム情報を統合的に活用して経時的ないし「動的」データとして捉えることが、高血圧の遺伝的基盤を明らかとするうえで大きな鍵となる。当初たてた研究目標から見れば、未だ十分に達成できていない部分も少なくないが、5年間という研究期間での研究結果の蓄積に対して、悪戦苦闘の日々が改めて思い出される。こうしたゲノム疫学研究の成果が、医療の個別化とともに新規の血圧調節機序の発見・検証につながることを大いに期待し、本研究をさらに継続・発展させていく所存である。

最後に、本研究の遂行を支えてくださった、私どもの研究グループメンバー、並びに共同研究者の先生がたに心より感謝の気持ちをお伝えしたい。