

日本人ゲノムの多型情報の集積と多遺伝子性疾患の 疾患感受性遺伝子の同定に関する研究

I 試験研究の全体計画

1. 研究の趣旨

ゲノムの多様性に基づく「ありふれた病気 (common diseases)」は、環境因子以外に疾患に対する個人の感受性を決める複数の疾患感受性遺伝子により規定されている。本提案では、世界的にみて遺伝的背景が均一で疾患感受性遺伝子の抽出に有利な日本人ゲノムの多型情報に基づいて、日本人の「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子を明らかにするために必要なサンプル収集・解析手法の構築に関する検討を行う。第一の方法として、高血圧と痛風等の「ありふれた病気」の大家系と罹患同胞対を対象として、「マイクロサテライトマーカーを用いる全ゲノムにわたる連鎖解析」、およびこれらと多数の罹患患者を対象として「罹患患者群と健常者群における標的遺伝子局所の単一ヌクレオチド多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP, スニップと略称する) の頻度の偏りの解析、すなわち関連解析を行い、日本人の多遺伝子性疾患の疾患感受性遺伝子を同定する場合に必要な「家系数」, 「臨床的表現型による層別」, 「解析ソフトウェア」等に関する条件と方法を明らかにする。そのために、患者ゲノム DNA サンプル・臨床情報の収集・多型情報と疾患との関連を解析する手法の開発を行う。第二の方法として、遺伝子導入・消失等の遺伝子負荷を与えた遺伝子負荷動物を対象とし、「標的遺伝子とそのゲノム多型」が「疾患感受性遺伝子により規定される定量的形質」に与える影響を解析することにより、多遺伝子性疾患の疾患感受性遺伝子を同定する場合に必要な条件と解析方法を明らかにし、モデル動物を用いた疾患感受性遺伝子候補の病因遺伝子としての評価を行う。日本人ゲノム多様性情報の有効利用法に関する基盤の整備にあたり、①日本人健常者ゲノムの SNP の収集、②罹患患者を対象とした候補遺伝子の SNP の型と疾患との関連解析により疾患感受性遺伝子を判別する研究、および③多遺伝子性疾患に関する遺伝情報の収集解析システムの開発を行う。本提案では、これらをあわせ、日本人ゲノムの多様性を活用し、疾患感受性遺伝子を抽出するために必要な条件と方法に関する研究基盤を整備し、日本人 SNP と疾患感受性候補遺伝子に関する具体的なデータ (多型情報、臨床データ) の蓄積について模範例となることを目指す。

2. 研究内容及び目標

1. 日本人 SNP の収集と疾患感受性遺伝子の探索

(1) 日本人 SNP の収集

① 循環器疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人 SNP の収集と多型解析 (国立循環器病センター)

「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子は単一の遺伝子異常によるものでなく、複数の遺伝子の変化が関わると考えられ、その解析に際して日本人のゲノム多型情報を収集することが重要である。一方、「ありふれた病気」と同じあるいは類似する病態を呈する疾患のなかに単一遺伝子病が含まれ、これらの疾患原因遺伝子が疾患感受性遺伝子の一部となっている。そこで、それらを含め、これまでの検索でありふれた循環器疾患の疾患感受性遺伝子候補を手始めに、収集して得られた日本人 SNP 情報を用いて循環器疾患の疾患感受性遺伝子にせまる。

② 代謝性疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人多型解析と SNP の収集 (徳島大学ゲノム機能研究センター)

「ありふれた病気」の発症は単一の遺伝子異常によらず、複数の遺伝子の変化が相加的に発症因子して関与する。日本人の多遺伝子性疾患の疾患感受性遺伝子を同定するために、マイクロサテライトと SNP を含む日本人ゲノムの多型情報を収集する。その上で、日本人の臨床情報により層別を行った約 50 罹患同胞対を対象とする「罹患同胞対解析」、大家系の「パラメトリック連鎖解析」により疾患感受性遺伝子の座位が特定できるか否かを検討する。この結果に基づきさらにシミュレーション解析によりどの程度の家系数が必要であるかを検討し、必要な臨床試料の収集の体制を確立する。

多遺伝子性疾患の発症や予後が単一遺伝子疾患の原因遺伝子や候補遺伝子の発現の異常を介して制御されるので、これまでに明らかにされた単一遺伝子疾患の疾患原因遺伝子と候補遺伝子に関し、主として痛風、慢性関節リウマチ等の疾患を対象として、これらの疾患原因遺伝子に関してのイントロン・エキソン構造とプロモーターの配列を明らかにし、これらの領域に存在する SNP を、MF-PCR-SSCP の方法を用いて収集する体制を整える。日本人のゲノム多様性に関するデータベースの実用化を図る。

(2) 各種疾患患者のゲノム情報の収集

① 高血圧症を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析 (国立循環器病センター)

一つの素因遺伝子が、高血圧発症に寄与する程度は、それほど大きなものとは考えられず、対立遺伝子の頻度にもよるが、かなり大きな対象集団が必要と思われる。現在までに、一般住民からランダムに抽出されたサンプルを約 5000 (吹田スタデー)、大学病院にて疾患特異的に集めら

れたサンプルを約1200(心筋梗塞400,狭心症300,高血圧500)を保持しているが,国立循環器病センターにおいてさらに収集を図る。疾患感受性遺伝子を絞り,意義ある変異を検索後,その変異と疾患の関連を検索する方向で研究を進めるため,高血圧モデルラットを用いた連鎖解析より見出した複数の候補座位とヒトとの comparative mapping よりいくつかの候補遺伝子を見出し,これらにおける変異検索をすすめて疾患感受性遺伝子にせまる。

② 心不全を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析(国立循環器病センター)

国立循環器病センターにおいて患者ゲノム収集・保存に必要な取り扱い基準の整備,インフォームドコンセントの整備を行い,ゲノムDNAバンクとしての遺伝子検体管理室の運用を開始して,病因解析のための基盤を構築する。多遺伝子性疾患の病因に単一遺伝子病で同定された遺伝子の関与のあることが知られることから,患者ゲノム,臨床情報の収集と同時に,家族性心筋症およびそのほかの心不全患者について疾患感受性を決める候補遺伝子の解析,さらに,他の疾患感受性候補遺伝子について順次解析をおこなう。最終的に,家族性の心不全をきたす疾患の新規病因遺伝子ないし疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

③ リウマチ性疾患を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析(東京大学医学部)

リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ・痛風)の遺伝要因を,兄妹例を用いた罹患同胞対法で検討する。そのため,各50家系を集め,患者ゲノムDNAの収集を行いデータベースを構築する。遺伝分析には,まず全染色体に分布する約400のマイクロサテライト(MS)マーカーを用いる。疾患の分析にあたり,日本人正常人のMS多型の頻度を求める必要があり,これについても検討する。以上より推定される疾患感受性領域と疾患の関連を関連解析で検討するが,これにはランダムな患者サンプルを用いる。また,推定されるMS近傍の他のMSや遺伝子,SNPを検討するためのPCR用のプライマーを作成し,その基礎検討を行う。

(3) ゲノム情報と疾患情報のファイリングと解析方法の確立

① 多遺伝子性疾患に関する遺伝情報の収集解析システム・解析ソフトウェアの開発とその応用(東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター)

多遺伝子性疾患に関する遺伝情報を収集解析するためには,SNP等のゲノム多様性に関する情報をデータベース化すると同時に臨床情報をデータベース化する必要がある。多数の臨床データの中から,疾患感受性遺伝子により決定されると考えられる病態の特徴を,典型的な「ありふれた病気」に関して選定する。これらの臨床情報は,患者群をこれらの特徴に応じて層別し,臨床情報とゲノム多様性と

の相関解析を行うために必須である。臨床情報としてデータベースするための項目と表示の方法を考案し,これらの情報をデジタル情報として入力しデータベース化するシステムを開発する。

また,連鎖解析,あるいは広い意味では遺伝情報と表現型との関係を分析するために必要なソフトウェア,および補助ソフトウェアを開発し,患者や一般人から得られたDNAサンプルを用いたSNPや他の多型の分析結果をそれらのソフトウェアで解析する。疾患については初期には痛風と慢性関節リウマチ,それらが解決した後は膠原病や類似疾患,さらには疾患以外の表現型について解析する。最終的に多くの研究者が広く連鎖解析を行えるためのソフトウェアパッケージを開発する。また,SNPおよび他の多型と表現型が集団内でどのように変化し,維持されるかをシミュレーションソフトウェアを開発し分析する。さらに,実験的DNA分析の結果を分析し解析するための自動化システムと必要なソフトウェアを開発し,同時に,将来患者のSNPが分析されるようになった場合,それを患者の利益になる方向で即座に臨床応用するために必要な医師と患者間のインターフェースの原形を開発する。

2. モデル動物を用いた疾患感受性遺伝子の解析

(1) 遺伝子改変動物モデルを用いた研究

① モデル動物を用いた心機能不全の遺伝子解析(国立循環器病センター)

心不全モデル動物としてジストロフィン結合蛋白質遺伝子の異常を持つハムスターモデル及びこの蛋白質または関連蛋白質を欠損させたマウスモデルを用いて,心不全の発症と病態の進行に関与する遺伝子を同定してその機能解析を行い心機能変化との関連を明らかにする。また,遺伝子操作動物モデルを作成することにより,同定した遺伝子産物の分子・細胞レベルの機能評価と *in vivo* の心筋機能変化との関連を明らかにしてこれらの遺伝子の病態的役割を評価する。

② モデル動物を用いた心血管病変の発症進展に関わる遺伝子解析(国立循環器病センター)

動脈硬化や心筋梗塞などの循環器疾患の要因として,アラキドン酸から生成されるプロスタサイクリン(PGI)とトロンボキサン(TX)のバランス異常が考えられている。本研究は,このバランス異常がどのように循環器疾患の発症と進展に結びついているかを,遺伝子改変マウスをモデルに使って解明することを目的とする。具体的には,PGIとTX合成の鍵を握るPGI合成酵素とTX合成酵素を欠損したマウスの解析と,両酵素を過剰発現するトランスジェニックマウスの作成と解析を行う。特に,PGIとTXのバランス異常と心血管病変の発症進展の関連を,動物個体と遺伝子変異動物から得られる組織や細胞を材料に,分子生物学的手法を使って解析する。

③ 免疫不全モデル動物を用いた遺伝子解析(徳島大学)

ノム機能研究センター)

生体の防御機構としての免疫系は様々な疾患においてその発症、病態の進展に深く関わっており、その検討はありふれた病気の解析においても重要な情報を提供する。一方、多能性の造血前駆細胞がどのようにして胸腺環境で生体防御の司令塔として自己・非自己の識別を担うTリンパ球へと分化方向を決定づけられるのか不明である。これまでに作成してきた遺伝子改変マウスのうちの1系統に興味深い遺伝子挿入変異を発見し、Tリンパ球分化の停止と胸腺内で選択的にBリンパ球への異常分化を認めた。本研究はこのマウスの遺伝子挿入ゲノム座の解析を進めてTリンパ球への分化系譜を決定する責任分子の解明を行い、種々の疾患との関係を明らかにする。

3. 年次計画

本プロジェクトでは世界的にみて遺伝的背景が均一で疾患感受性遺伝子の抽出に有利な日本人ゲノムの多型情報に基づいて、日本人の「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子を明らかにするために必要な条件と解析方法に関する基盤の確立を目標とする。

第I期では、まず、多遺伝子性疾患の疾患感受性遺伝子が存在する座位の特定に用いるマイクロサテライトマーカーとしては70%以上のヘテロ接合体率を示すことが求められるので、日本人を対象とし、平均約0.75センチモルガンにひとつの頻度で、この要件を満たすマイクロサテライトマーカーを明らかにする。これらの情報を用いて、大家系のパラメトリック連鎖解析、あるいは「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子の座位がノンパラメトリック連鎖解析のひとつである罹患同胞対解析により、約50罹患同胞対を対象として座位を特定することができるか否かを慢性関節

リウマチと痛風を対象として検討する。

単一遺伝子疾患の原因遺伝子や候補遺伝子の発現の異常を介して多遺伝子性疾患の発症や予後が制御される。主として、特に高血圧、痛風、慢性関節リウマチ等の「ありふれた病気」を対象として、これまでの検索で明らかにされた単一遺伝子疾患の疾患原因遺伝子と候補遺伝子のイントロン・エキソン構造とプロモーターの配列を明らかにし、これらの領域に存在する単一ヌクレオチド多型(SNP)を収集する体制を整える。これらと平行して、①候補座位と候補遺伝子に関するデータベース、②集団遺伝学用のソフトウェア、および③SNPの位置と頻度に関するデータベースの開発を進め、具体的なデータの収納を介して、その有用性を向上させる。すなわち、モデル疾患(高血圧・心不全・代謝疾患)のSNP情報などの多型情報を用いた、多遺伝子性疾患の原因遺伝子の解析技術を開発する。

第II期では「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子の候補遺伝子に関してSNPの型の頻度を疾患患者と健常人で比較することにより、疾患感受性遺伝子感受性遺伝子であるか否かを順次明らかにする。大家系の連鎖解析では、マイクロサテライトマーカーで明らかにされた座位に存在する候補遺伝子のSNPの多型を順次検討し、これを用いて連鎖解析を進め、求める単一遺伝子疾患の疾患原因遺伝子に迫る。より多数の単一遺伝子疾患の疾患原因遺伝子と候補遺伝子のイントロン・エキソン構造とプロモーターに存在するSNPの頻度を関連解析により比較検討し、これらが疾患感受性遺伝子として機能する可能性を順次検討する。すなわち、第II期には第I期に開発した技術をさらに集積されるSNP情報に対応した、汎用性のある解析技術へと確立することを目指す。

研究項目	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度
1. 日本人 SNP の収集と疾患感受性遺伝子の探求					
(1) 日本人 SNP の収集					
① 循環器疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人 SNP の収集と多型解析	← 候補遺伝子の SNP 収集 →			連鎖不平衡解析	→
② 代謝性疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人 SNP の収集と多型解析	← 候補遺伝子の SNP 収集 →			連鎖不平衡解析	→
(2) 各種疾患患者のゲノム情報の収集					
① 高血圧症を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析	← 患者ゲノム DNA 収集マーカー解析 →			連鎖解析・不平衡解析	→
② 心不全を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析	← 患者ゲノム DNA 収集マーカー解析 →			連鎖解析・不平衡解析	→

研究項目	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度
③ リウマチ性疾患を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析	患者ゲノム DNA 収集マーカー解析		連鎖解析・不平衡解析		
	ファイリングシステムの開発・解析ソフトウェアの開発		ゲノム・臨床情報の統合 自動解析システムの構築		
(3) ゲノム情報と疾患情報のファイリングと解析方法の確立	ファイリングシステムの開発・解析ソフトウェアの開発		ゲノム・臨床情報の統合 自動解析システムの構築		
① 多遺伝子性疾患に関する遺伝情報の収集解析システム・解析ソフトウェアの開発とその応用	ファイリングシステムの開発・解析ソフトウェアの開発		ゲノム・臨床情報の統合 自動解析システムの構築		
2. モデル動物を用いた疾患感受性遺伝子の解析					
(1) 遺伝子改変動物モデルによる解析					
① モデル動物を用いた心機能不全の遺伝子解析	心不全モデル動物の作製		心機能関連遺伝子の解析		
② モデル動物を用いた心血管病変の発症進展に関わる遺伝子解析	血管病モデル動物の作製		血管病関連遺伝子の解析		
③ 免疫不全モデル動物を用いた遺伝子解析	免疫不全モデルの解析		ありふれた病気と免疫不全との関連解析		
所要経費(合計)	180百万円				

4. 平成11年度における実施内容と達成目標

1. 日本人 SNP の収集と疾患感受性遺伝子の探求

(1) 日本人 SNP の収集

① 循環器疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人 SNP の収集と多型解析 (国立循環器病センター)

② 50 人の正常日本人よりゲノム DNA を抽出し、心不全病因感受性遺伝子候補の一つである AMPD1 遺伝子、循環器単一遺伝子病であるマルファン症候群、心筋症などの病因遺伝子すなわち FBN1, MYH, TNT, MYBP, HCA 遺伝子のそれぞれについて、翻訳領域、プロモーター領域について MF-PCR-SSCP 解析を行い、多型情報を収集する。順次周辺領域に検索を進める。本年度はまずはこれら候補遺伝子の情報収集を行う。収集情報の利用方法、応用については徳島大学、東京女子医科大学の共同研究者とともに進める。

③ 代謝性疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人 SNP の収集と多型解析 (徳島大学ゲノム機能研究センター)

健康対照群として 50 人以上の日本人のゲノム DNA を

抽出し、マイクロサテライト多型のヘテロ接合体の発現率を明らかにする。痛風と増殖性疾患の疾患感受性を決める候補遺伝子であるアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ, PAP41, PAP39 等の翻訳領域、プロモーター領域について MF-PCR-SSCP 解析を行い、SNP 情報を収集する。慢性関節リウマチの 50 罹患同胞対の罹患同胞対解析と、痛風と腎障害を来す大家系の連鎖解析を行う。また、痛風、糖尿病、慢性関節リウマチを含む「ありふれた病気」の患者のゲノム DNA の収集と、これら疾患の候補遺伝子とそのゲノム構造に関する情報収集を行う。

(2) 各種疾患患者のゲノム情報の収集

① 高血圧症を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析 (国立循環器病センター)

候補遺伝子の一つであるヒト Sa 遺伝子で既に見出した複数の遺伝的変異について、吹田スタデーを用いて、ヒト高血圧に関与しているのか否かを検定する。さらに、小規模のケース・コントロールスタデーで得られた、アルドステロン合成酵素遺伝型と高血圧の関連も吹田スタデーを用いて解析を行う。ラットで見出した、ラット染色体 7 及び

17に血圧及び心肥大に影響を与える座位について、対応するヒト遺伝子地図より候補遺伝子を選び出し、変異検索を行う。高血圧症についてSa遺伝子などとの関わりを明らかにし、同時に新たな候補遺伝子を数個以上選別する。

② 心不全を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析（国立循環器病センター）

国立循環器病センターに現在受診中でカテーテル・心筋生検などで臨床で確定診断されている200名の肥大型心筋症患者、100名の拡張型心筋症患者につきゲノムDNAを採取し、臨床情報と共にカタログ化する。肥大型心筋症については既報の7原因遺伝子（心筋 β ミオシン重鎖、心筋トロポニンT、 α トロポミオシン、心筋ミオシン結合蛋白C、心室型ミオシンアルカリ軽鎖、心室型ミオシン調整軽鎖、心筋トロポニンI）、拡張型心筋症については既報の4原因遺伝子（心筋 α アクチン、ジストロフィン、タファジン、カルニチンパルミチン酸転移酵素II）について変異解析を行い、重症度・予後との関連につき検討する。

③ リウマチ性疾患を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析（東京大学医学部）

兄妹発症慢性関節リウマチ、痛風家系について各50家系以上の登録を行い、家系サンプルからのゲノムDNAを採取する（次年度末までに終了予定）。また、当該患者について臨床情報をデータベース化する準備を進める。正常対照群のゲノムDNAを100例について採取する。得られた家系サンプルについてマイクロサテライトマーカーの多型スクリーニングを開始（3年間で完了の予定）し、同時に正常対照例についてマイクロサテライトマーカーの多型スクリーニングを開始する（2年間で完了予定）

慢性関節リウマチ患者のHLADRタイピングを行って、慢性関節リウマチ（RA）の疾患感受性遺伝子の一つであるHLA・DRを家系例で検討し、マイクロサテライトマーカーと同様に重要なインフォメーションを得る。一方、他施設と共同で解析ソフトウェアの検討し、実際のデータを利用して多型データをMAPMAKER/SIBで解析する際に必要なデータ処理ソフトを考案する。順次、得られた情報に関する関連解析の基礎検討としてマイクロサテライトマーカー、HLAデータで基礎検討を行う。

(3) ゲノム情報と疾患情報のファイリングと解析方法の確立

多遺伝子性疾患に関する遺伝情報の収集解析システム・解析ソフトウェアの開発とその応用（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

多遺伝子性疾患に関する遺伝情報を収集解析するために、多数の臨床データの中から、疾患感受性遺伝子により決定されると考えられる発症年齢、進行度、合併症の有無、血清学的な検査所見等を含む病態の特徴を、典型的な「ありふれた病気」に関して選定する。典型的な「ありふれた病気」に関し臨床医と協議の上、臨床情報としてデータベー

スするための項目と表示の方法を考案し、短時間でこれらの情報をデジタル情報として入力しデータベース化するシステムを開発し、次年度以降データベースの入力を行う体制をつくる。また、これまで多くの連鎖解析のソフトウェア、補助ソフトウェアを開発中であるが、さらに改良を進める。連鎖解析の自動化に関しては、遺伝的矛盾の検出と修正が大切であり、可能なかぎり矛盾が少なくなる形で自動修正することも可能なようなオプションを組み込む。さらに、複数のDNA検体の遺伝的関係を自動的に解明するソフトウェアを開発して、検体の取り違いや誤認識の自動修正可能な有用なソフトを作成する。また、これらソフトウェアの簡便な操作マニュアルを整備して汎用性を高める。さらに、応用として、これまでに見出した家族性若年性痛風性腎症の大家系のパラメトリック連鎖解析による原因遺伝子座について、さらに検体を日本中から収集して、可能性のある領域をさらに狭める。また、その他の一般痛風や他の家系における当該遺伝子座の関与について連鎖解析を開始する。本年度はソフトウェアの改良と家族性若年性痛風性腎症の病因遺伝子候補の絞り込みをめざして、次年度以降の研究につなげる。

2. モデル動物を用いた疾患感受性遺伝子の解析

(1) 遺伝子改変動物モデルによる解析

① モデル動物を用いた心機能不全の遺伝子解析（国立循環器病センター）

マウス成体の心臓および骨格筋にアンチセンスRNAをアデノウィルスベクターを用いて導入する事によりdeltaサルコグリカンに欠損させ、その結果比較的早期にこれらの組織で起こる遺伝子発現変化を検討する。遺伝子発現の変化はdifferential displayまたはsubtraction法などを用いて検出し、変化する遺伝子を同定する。また、同様に、生後種々の発達段階における心筋症ハムスターモデルおよび同一の遺伝的背景を持つ正常ハムスターを用いて、遺伝子発現の差異を検索し病態関連候補遺伝子を同定する。また、類似した心不全病態を発症させることが知られている関連蛋白質を標的に同様な実験を行う。また、この間、組織及び時期をコントロールしてのジーンターゲッティング技術を習得する。

② モデル動物を用いた心血管病変の発症進展に関わる遺伝子解析（国立循環器病センター）

本年度は強力な抗血小板凝集作用、血管弛緩作用、細胞保護作用、心拍出量増強作用などの心血管機能と密接に関連する生理活性を有するとされながら、半減期が3分と極めて不安定なため、生体内での病態生理学的な検討が困難であったPGIと心血管系の疾患の関連を以下の研究計画で実施する。(1)PGI合成酵素欠損(PGID)マウスは、我々の予備研究で腎臓組織の壊死、線維化、ボーマン嚢の拡張などを伴う形態変化と、腎動脈の中膜肥厚を示すことが最近明らかになった。PGIDマウスの戻し交配もほぼ完了し

ているので、個体と個体から単離した心血管系の組織や細胞を用いて、これらの異常の発症原因とその過程を解析する。具体的には、(ア)PGIが関与している可能性が予測される血栓形成能、心機能の病態生理学的解析する。(イ)炎症に重要な役割を果たすマクロファージ、血管平滑筋、血管内皮細胞の性質の解析する。(ウ)腎動脈の肥厚などの腎臓障害の進行抑制や回復方法の遺伝子導入を含めた方法を検討する。(エ)PGIDホモマウスの腎障害は、必ず観察される症状であるが、個体差が非常に大きく直接引き金となる他の要因の存在が示唆されるため、その要因を探索解明する。(2)PGI合成酵素過剰発現トランスジェニックマウスの作成する。(3)血管平滑筋と内皮細胞はともに、PGI生合成を行

うため、両者の転写調節機構の差を調べ、細胞特異的なPGI合成発現ベクターを構築する。

③ 免疫不全モデル動物を用いた遺伝子解析（徳島大学ゲノム機能研究センター）

我々が開発したTリンパ球分化が完全に停止したトランスジェニックマウスにみられる遺伝子挿入変異について、挿入遺伝子座の同定を進め、免疫系細胞の分化系譜決定の異常をもたらすゲノム異常の解明を目指し、疾患との関連を明らかにする。さらに、T・Bリンパ球の分化方向決定に関与する転写因子の理解を進める。リンパ系前駆細胞の機能異常は血液、免疫系ばかりでなく、代謝性疾患、循環器系疾患との関係も少なくなく、重要な知見を得ることができる。

II 平成11年度における研究実施体制

研究項目	研究実施機関	研究担当者
1. 日本人 SNP の収集と疾患感受性遺伝子の探求		
(1) 日本人 SNP の収集		
① 循環器疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人 SNP の収集と多型解析	厚生省国立循環器病センター	森崎 隆 幸
② 代謝性疾患の疾患感受性候補遺伝子を中心とした日本人 SNP の収集と多型解析	徳島大学ゲノム機能研究センター	板倉 光 夫
(2) 各種疾患患者のゲノム情報の収集		
① 高血圧症を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析	厚生省国立循環器病センター	岩井 直 温
② 心不全を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析	厚生省国立循環器病センター	駒村 和 雄
③ リウマチ性疾患を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析	東京大学医学部	竹内 二士夫
(3) ゲノム情報と疾患情報のファイリングと解析方法の確立		
① 多遺伝子性疾患に関する遺伝情報の収集解析システム・解析ソフトウェアの開発とその応用	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター	鎌谷 直 之
2. モデル動物を用いた疾患感受性遺伝子の解析		
(1) 遺伝子改変動物モデルによる解析		
① モデル動物を用いた心機能不全の遺伝子解析	厚生省国立循環器病センター 厚生省国立循環器病センター	重川 宗 一 横山 知永子
② モデル動物を用いた心血管病変の発症進展に関わる遺伝子解析	徳島大学ゲノム機能研究センター	高浜 洋 介
③ 免疫不全モデル動物を用いた遺伝子解析	厚生省国立循環器病センター	森崎 隆 幸
3. 研究管理		

Ⅲ 研究推進委員会

委 員	所 属
[プロジェクト内委員] ○板 倉 光 夫 森 崎 隆 幸 鎌 谷 直 之	徳島大学 ゲノム機能研究センター教授 厚生省 国立循環器病センター部長 東京女子科大学 膠原病リウマチ痛風センター教授
[プロジェクト外委員] 辻 省 次 加 藤 久 雄 笹 月 健 彦	新潟大学 脳研究所 教授 厚生省 国立循環器病センター部長 九州大学 生体防御医学研究所教授

(注：○は研究推進委員長)

Ⅳ 研究連絡会議

委 員	所 属
板 倉 光 夫 森 崎 隆 幸 鎌 谷 直 之 竹 内 二 士 夫 重 川 宗 一	徳島大学 ゲノム機能研究センター教授 厚生省 国立循環器病センター部長 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター教授 東京大学 医学部講師 厚生省 国立循環器病センター部長