

# 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、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学術的検討を行う。第一の方法として、高血圧や痛風等の「ありふれた病気」を対象として大家系や罹患同胞対を用いた、「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条件となる「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。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する。日本人ゲノム多様性情報の有効利用法に関する学術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から、疾患感受性候補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確立すると同時に、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の蓄積を目指す。

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学術的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 MS 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 MS 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) を効率よく収集し、疾患との関連を多検体で解析できる体制を整える。

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③ SNP 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。

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、MS 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。

### 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 (厚生労働省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、MF-PCR-SSCPならびにdHPLCなどの方法を駆使して収集する体制を整える。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(厚生労働省国立循環器病センター)

一つの素因遺伝子が、血管調節障害に寄与する程度は、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更に収集を図る。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い出しており、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(厚生労働省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引き続き行い、ゲノムDNA試料の収集に関する問題点を解決しながらゲノムDNAバンクとしての遺伝子検体管理室を運用して、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原因遺伝子ないし疾患感受性遺伝子について関連解析を行い、最終的にその同定を目指す。

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、兄弟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、従来情報が不十分な日本人正常人のMS多型の頻度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などの基礎検討を行う。

④ 循環器疾患リスク因子としての肥満に関する遺伝疫学的研究(徳島大学医学部)

これまでの男性の体重・身長データとY染色体上のDNA多型の解析より、Y染色体上に肥満を促進する遺伝子が存在することが示唆されている。このY染色体上に存在する肥満促進因子について、SNP解析によりその遺伝子(または遺伝子群)を同定して、この因子による肥満と高血圧の関連について疫学的に解析する。すなわち、まず、Y染色体上のSNPをカタログ化し、肥満に関係した領域を特定する。そのために、Y染色体上のSNPを探索して得られたSNPを使って肥満の関連解析を行う。さらに、候補領域を狭めると共に、領域内に存在する候補遺伝子cDNAについてSNPのカタログ化を行い、肥満や高血圧との関連を分子疫学的に解析する。

⑤ トリプレットリピートの伸長と関連するゲノム多型の同定(徳島大学ゲノム機能研究センター)

1991年にCGGとCAGリピートの伸長によって引き起こされることが証明されて以来、多くのヒトの遺伝病が同様の単純なトリプレットリピートの伸長の結果起こることが明らかとなってきた。しかし、トリプレットリピートの伸長機構は殆ど理解されておらず、トリプレットリピートの近傍に存在する特異的な配列とそれを認識する細胞因子と

の相互作用の結果誘導されるクロマチンの構造変化がDNA複製時のDNAポリメラーゼの“滑りやすさ (slippage)”を促進し、その結果、特定の遺伝子内のトリプレットリピートの伸長を促すと考えられているものの、まだ不明の点が多い。本研究ではCGGリピートの伸長に関連するゲノム多型の同定を試み、種々の疾患におけるFMR1座位、特にCGGリピート近傍のSNPをMF-PCR-SSCPならびに直接DNA配列決定により収集する。検出されたSNPの意義を患者群と健常者群におけるSNPの頻度の偏り、すなわち、関連解析により詳細に検討して、最終的にありふれた疾患とトリプレットリピートとの関係を明らかにする。

(3) ゲノム情報と臨床情報のデータベース化と解析方法の確立 (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関連解析を行うために必須である。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に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 (厚生労働省国立循環器病センター)

これまでも行ってきた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又は関連蛋白質を欠損させたマウスモデルの検討を進める中で、心不全の発症と病態の進行に関与する候補遺伝子を抽出し、これらの遺伝子の役割について関連解析などで検討をすすめる。

#### 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 (厚生労働省国立循環器病センター)

これまで検討を進めてきた心血管病変のモデルとしてのPGIとTX合成の鍵を握るPGI合成酵素とTX合成酵素を欠損マウス、両酵素を過剰発現するトランスジェニックマウスなどのマウスモデルの解析の中より心血管病変の発症進展に関わる候補遺伝子を抽出し、これらの遺伝子の役割について関連解析などで検討をすすめる。

#### 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)

生体防御の司令塔として自己・非自己の識別を担うTリンパ球の発生分化の過程において、多能性の造血前駆細胞がどのようにして胸腺環境でTリンパ球への分化方向を決定づけられるのかを明らかにする目的で検討を進めてきた遺伝子改変マウスの作成の中で、Tリンパ球分化が完全に停止しており、そのかわりに胸腺内でリンパ系前駆細胞が選択的にBリンパ球へと異常分化する遺伝子挿入変異マウスを明らかにしてきたが、このマウスをモデルに疾患発症進展に関するGenetic Backgroundの意義について詳細に検討する。

## 3. 年次計画

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	

研究項目	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度
(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	
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	
④ 循環器疾患リスクファクターとしての肥満に関する遺伝疫学的研究		Y染色体の多様性の評価		関連解析	
⑤ トリプレットリピートの伸長と関連するゲノム多型の同定		CGG リピートの多様性の評価		関連解析	
(3) ゲノム情報と臨床情報のデータベース化と解析方法の確立	解析ソフトウェアの開発・ファイリングシステムの開発と運用			自動解析システムの構築・ゲノム・臨床情報の統合	
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			血管病変関連遺伝子の解析	
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	
3. 研究管理					
所要経費(合計)	180百万円	185百万円	188百万円		

#### 4. 平成13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(厚生労働省国立循環器病センター)

50人以上の正常日本人よりゲノム DNA (100 アリル以上) を抽出し、循環器疾患感受性遺伝子候補として15種以上のアデニンヌクレオチド代謝、ヌクレオチド輸送系に関係する遺伝子、エネルギー産生に関わる遺伝子、循環器疾患の中で単一遺伝子病を発症することが知られる疾患病因遺伝子15種以上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 解析ならびに dHPLC 解析による SNP の収集を行う。同時に、順次、周辺領域に検索を進める。本年度は循環器疾患患者におけるこれらの多型情報の収集も開始する。得られた収集情報の利用方法、応用については国立循環器病センターの共同研究者、徳島大学、東京女子医科大学、東京大学の共同研究者とともに進める。

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 SNP の収集と多型解析(徳島大学ゲノム機能研究センター)

健常対照群として50人以上の日本人のゲノム DNA を抽出し、若年性痛風性腎症の疾患原因遺伝子存在領域の候

補遺伝子に関する SNP 解析, プリン合成律速酵素群の日本人における SNP 解析をおこなう。また, 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 (厚生労働省国立循環器病センター)

高血圧候補遺伝子の内, ナトリウム・チャンネル (SCNN1 $\gamma$ , SCNN1 $\beta$ , SCNN1 $\alpha$ ), プロスタグランジン関連酵素 (COXI, COXII, thromboxane synthase) に焦点を絞り, エクソン, プロモーター領域を 48 人のサンプルでシーケンスを行い, 遺伝的変異 (SNPs) を見出す。見出した遺伝的変異を用い, 吹田スタディを対象として, 関連研究を行い, これら遺伝子が高血圧素因遺伝子なのか否かを明らかとする。また, SA 遺伝子領域に相当するヒト染色体 11 番領域 (11p15.4-p15.3) に存在する遺伝子を数種類選びだし, シーケンスを行って遺伝的多型を見出し, それを用いて, 吹田スタディでの関連研究を同様に行なう。

### ② 心不全を中心とした患者ゲノムの収集と病因解析 (厚生労働省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検体収集について同意の得られるすべての特発性心筋症患者 (最大 1 日あたり 20 名) 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。既報の原因遺伝子の変異探索ならびに関連遺伝子遺伝子多型の解析をおこない, 患者の重症度・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 例について収集する。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をし, 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 データーで基礎検討を行う。

### ④ 循環器疾患リスク因子としての肥満に関する遺伝疫学的研究 (徳島大学医学部)

Y 染色体上に肥満を促進する遺伝子が存在することを示す予備検討結果に基づいて, Y 染色体上に存在する肥満促進因子について, SNP 解析によりその遺伝子 (または遺伝子群) を同定する。この因子による肥満と高血圧の関連について疫学的に解析する。このために, まず, Y 染色体上の SNP をカタログ化し肥満に関係した量域を特定する。具体的には, Y 染色体上に 200 のプライマーセットを設定し, これらについて dHPLC 等により SNP を探索し, 得られた SNP を使って肥満との関連解析を行う。

### ⑤ トリプレットリピートの伸長と関連するゲノム多型の同定 (徳島大学ゲノム機能研究センター)

CGG, CAG など単純なトリプレットリピートの伸長によって多くのヒトの遺伝病が起こることが明らかとなり, ありふれた病気との関連も充分考えられるが, まだ不明の点が多い。さらに, このトリプレット伸長のメカニズムに関しても殆ど理解されていないが, トリプレットリピートの近傍に存在する特異的な配列とそれを認識する細胞因子との相互作用の結果誘導されるクロマチンの構造変化が, DNA 複製時の DNA ポリメラーゼの“滑りやすさ (Slippage)”促進し, その結果, 特定の遺伝子内のトリプレットリピートの伸長を促すと考えられる。この仮説を検証するため, 脆弱 X 症候群の原因遺伝子 FMRI の 5' 非翻訳部位に存在する CGG リピートの伸長に関連するゲノムの多型の同定を試みる。

### (3) ゲノム情報と臨床情報のデータベース化と解析方法の確立 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

今年度は昨年度に引き続き, 解析プログラムの開発を進め, 実際に疾患関連遺伝子を特定する。前年度までに腎疾患, 高血圧, 痛風の原因となっている遺伝子を連鎖解析により 16p12 の D16S401 付近の約 9 cM の領域に特定することに成功したので, 次に, さまざまな手法を通じてこの遺伝子を特定する必要がある。約 300-900 個存在すると予想される遺伝子の中から病気の原因となっている遺伝子について, MS を用いて範囲を狭め, 情報収集 (各遺伝子に関する種々の情報を雑誌やインターネットから収集する) と配列決定後の SNP 解析を組み合わせて特定を進める。また, 他の疾患, すなわち, 膠原病に関する原因遺伝子特定のための連鎖解析をスタートさせる。当センターでインフォームドコンセントを取った上で収集した多くの DNA 検体を用い, 連鎖解析的手法を用いて解析を進めていく。

## 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 (厚生労働省国立循環器病センター)

心筋の機能に関わる候補遺伝子を新規に単離するために、作製した差分化ライブラリー及びサルコグリカン欠損ハムスター心筋 cDNA ライブラリーのスクリーニングを続行する。同定された遺伝子はその関連遺伝子も含めて、順次、ヒトホモログ遺伝子の同定、循環器疾患における意義を関連解析で検討するとともに、タンパク質の分子・細胞レベルでの機能解析を個体レベルでの心機能変化との関連解析を含めて行う。

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（厚生労働省国立循環器病センター）

これまでの結果をふまえ、プロスタサイクリン（PGI）合成酵素遺伝子欠損マウスの腎障害ならびに血管障害の解析について、(ア)欠損マウス欠管内皮細胞および平滑筋細胞を培養し機能の変化を調べ、(イ)低酸素暴露による血管系に対する影響を調べ、(ウ)動脈硬化を惹起させ病変部位への遺伝子導入の効果を検討する。さらに、TX 合成酵素遺伝子

欠損マウスの解析をすすめ、血小板や炎症病変に浸潤するマクロファージの機能を始め、心血管系の機能異常、疾患発症進展に関わる候補遺伝子の同定を行う。

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）

これまでの研究をさらに進め、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行い、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。更に、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、遺伝的背景の影響などについて検討する。これらの結果は、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あり、重要な知見を得ることができる。

II 平成 13 年度における実施体制

研 究 項 目	担 当 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	厚生労働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	厚生労働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	厚生労働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
④ 循環器病リスク因子としての肥満に関する遺伝疫学的研究	徳島大学医学部	中 堀 豊
⑤ トリプレットリピートの伸長と関連するゲノム多型の同定	徳島大学ゲノム機能研究センター	塩 見 春 彦
(3) ゲノム情報と臨床情報のデータベース化と解析方法の確立	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	厚生労働省国立循環器病センター	重 川 宗 一
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	厚生労働省国立循環器病センター	横 山 知 永 子
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	高 浜 洋 介
3. 研究管理	厚生労働省国立循環器病センター	森 崎 隆 幸

### 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 鎌 谷 直 之 森 崎 隆 幸	徳島大学 ゲノム機能研究センター教授 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター教授 厚生労働省 国立循環器病センター部長
[プロジェクト外委員] 加 藤 久 雄 辻 省 次 増 保 安 彦	厚生労働省 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構派遣研究員 新潟大学 脳研究所教授 (株)ヘリックス研究所 所長

(注：○は研究推進委員長)

### Ⅳ 研究連絡会議

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