

生活習慣病関連遺伝子の多型解析

中 林 秀 和

北海道情報大学

Analysis of genetic polymorphism for lifestyle-related diseases

Hidekazu Nakabayashi

Hokkaido Information University

平成25年11月

北海道情報大学紀要 第25巻 第1号別刷

〈解 説〉

生活習慣病関連遺伝子の多型解析

中 林 秀 和*

Analysis of genetic polymorphism for lifestyle-related diseases

Hidekazu Nakabayashi, Ph.D.*

要旨

飲酒関連遺伝子, 肥満遺伝子, 高血圧症, ガンやアルツハイマー病など生活習慣病に
関与する遺伝子多型を解析するための簡便で信頼性の高い検査法を開発した。これら疾
病に罹りやすい体質や遺伝素因を知る事により, 生活習慣を個々の遺伝素因に合わせて
改善する等, 個人に適したオーダーメイド医療や予防医療のための健康な生活習慣を実
践することが期待出来る。ここでは生活習慣の管理, 改善に役立てるため各種遺伝子型
と疾患との関係を解説する。

Abstract

A simple and reliable method for analyzing gene polymorphism leading to lifestyle-related
diseases such as propensities to obesity, alcoholism, hypertension, cancer, and Alzheimer's
disease is described. It is anticipated that such an analysis will enable a healthy lifestyle to be
maintained through timely, order-made medication or preventive care on an individual basis,
according to the physical condition or genetic susceptibility of the subject. The relationship
between various genotypes and related diseases, along with their relevance to lifestyle
management is explained and discussed.

キーワード

遺伝子解析, 生活習慣病, アルツハイマー病, 一塩基多型, SNP,
飲酒関連遺伝子, 肥満遺伝子, 食塩感受性遺伝子

*北海道情報大学医療情報学部医療情報学科教授,
Professor, Faculty of Medical Management and Informatics, HIU

1 はじめに

生活習慣病は、食生活、運動習慣、肥満、喫煙、飲酒などの生活習慣（外的要因）が、その発症や進行に関与する症候群で、遺伝的（内的）要因と深く関わっている。太りやすい、病気に罹りやすいなどのヒトの体質は、人類の歴史の中で狩猟や農耕、飢餓や飽食など環境の変化に適応して遺伝子型を変えて来たことに由来する。ヒトは、約1万9千種類の遺伝子を持っているが[1]、その中から「肥満」、「高血圧」、「脂質代謝異常」、「血糖異常」、「ガン」などの生活習慣病やアルツハイマー病（AD）に関与する遺伝子の変異や一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism, SNP）の解析が進んでいる。これらの変異は、図1に示す様に両親から受け継がれるため、体質に関わる遺伝子型を調べ、生活習慣病やADなどの発症リスクが予測できれば、生活習慣を個々の体質（遺伝素因）に合わせて改善する等、個人に合わせたオーダーメイド医療や予防医療が可能になる。また発症者に対しても、遺伝素因に応じた効果的な治療法を選択することが期待できる。本稿では、生活習慣病に関連する各種遺伝子の変異やSNPsの簡便で信頼性の高い検査法を述べ、これら遺伝子変異と生活習慣病の発症

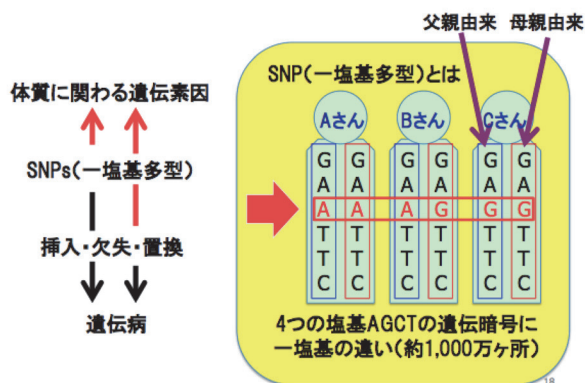


図1 体質に関わる遺伝子変異や一塩基多型 (SNP) と対立遺伝子 (アレル)。同じアレルを持つ場合はホモ、異なる場合はヘテロという。

リスクに関する最近の知見を解説する。また、ここで開発した遺伝子検査法を用いて、本学の教職員・学生及び一般被験者を対象に遺伝子の多型解析を実施し、体質による生活習慣病発症リスクを調査し、被験者の健康管理に繋げるための基礎データの収集を行なったので報告する。

2 材料と方法

2-1 遺伝子解析 遺伝子解析は、書面によるインフォームドコンセントにより了解を得た本学の学生、教職員および一般被験者の協力を得て実施した。なお本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）に従い、北海道情報大学生命倫理委員会の審査・承認のもと実施した(承認番号: 2011-3)。

2-2 実験方法 各種対象遺伝子に対して被験者より試料（口腔粘膜、毛髪毛根部、血液、爪）を採取、試料より直接又はDNA抽出後、Polymerase Chain Reaction (PCR)により増幅後、電気泳動にて解析した。被験者の増加により、DNA抽出を省き試料より直接PCRを行なうため、KOD Fx Neo (TOYOBO, Japan) を用いてPCRを行なった。KOD Fx Neoは、口腔粘膜細胞からDNAを分離せず直接PCRを行い（45 cycles）、解析に必要な十分量のDNAフラグメントが得られる。また、非常に鋭敏な方法であるため、多数の試料を扱うと試料間の汚染が生じることから、主に制限酵素断片長多型解析（Restriction fragment length polymorphism: RFLP）法を用いた。DNA増幅用PCR機は、学内共同研究費で購入したGeneAmp PCR System 9700 (Applied

Biosystems, USA)を用いた。遺伝子解析に用いたPCRプライマーと制限酵素, 得られるDNAフラグメント (RFLP)をAPPENDIXに示した。

3 遺伝子変異と体質 (遺伝素因)

3-1 飲酒関連遺伝子 大学のサークルなどでの飲酒により, 急性アルコール中毒による死亡例が多数報告されている。本学入学者を対象に, アルコール代謝遺伝子として日本人の飲酒に強く関わるアルコール脱水素酵素

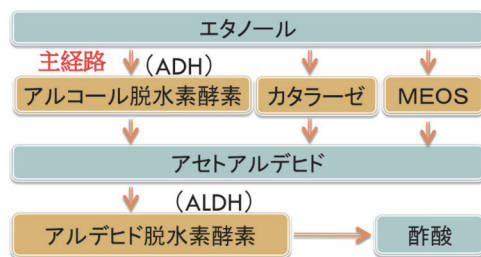


図2 アルコール代謝経路

(ADH1b)遺伝子, アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2)の遺伝子型を解析した (図2)。予め遺伝子型を知る事により, 飲酒による事故を予防する事ができる。また近年, 食道癌の危険因子として, 飲酒習慣が取り上げられ, アルコールや代謝産物であるアセトアルデヒドに発癌性があり[2], WHOの評価(2007年)では, 飲酒は多くの癌の原因となることが報告された[3]。これら遺伝子の SNPs 組み合わせにより, 食道癌の発生頻度が7倍, 喫煙者では189倍となる事が報告されている[4]。

3-1-1 アルコール脱水素酵素遺伝子 ADH1b (Arg47His) rs1229984

【遺伝子の働き】 アルコールは主に肝臓内でアルコール脱水素酵素(ADH)により分解され, アセトアルデヒドになる (図2)。ADHは α , β , γ の3つのサブユニットの組み合わせにより成っている。この β -サブユニットに遺伝

的多型があり, ADH1bの47番目のアミノ酸がヒスチジン(His)とアルギニン(Arg)の2種類あり, His型は日本人に多く Arg型は白人に多い[5]。

【遺伝子型による活性変化】 His/His: 日本人の60%程度, 酵素活性は強い。His/Arg: 日本人の35%程度, 酵素活性は中程度でエタノール消失速度は11-18%遅い。Arg/Arg: 日本人の5%程度, 酵素活性は弱くエタノール消失速度は40倍遅い[5]。本学で調べた割合は, 活性型58.8%, 中間型38.6%, 不活性型2.9%であった。

【疾患との関連性】 WHO(2007)により, アルコールは食道ガン・口腔・咽頭・喉頭・肝臓・直腸・乳ガンの原因であると認定されており[3], アルコールが体内に長く残る低活性型の人々は飲酒量の増加によりガンに罹りやすい。アルコール依存症患者の約30%の人が低活性型で, 同程度の飲酒では, 低活性型の保持者の方が食道ガンや咽頭ガンに掛かりやすい。また Argアレルを持つ低活性型の人々は脳梗塞になりやすい[6]。

3-1-2 2型アルデヒド脱水素酵素遺伝子 ALDH2 (Glu487Lys) rs671

【遺伝子の働き】 アセトアルデヒドは, 血中濃度が10 μ M以上に上昇すると, 顔面紅潮, 頭痛, 悪心, 嘔吐などの中毒症状が現れる。アセトアルデヒドは, 肝毒性が強く, 肝細胞内で産生と同時に90%以上が, ALDH2により分解され酢酸に代謝される (図2) [7]。

【遺伝子型による活性変化】 ALDH2には, 487番目のアミノ酸がグルタミン酸(Glu)とリシン(Lys)の2種類あり, 高活性型Glu/Glu型と, これに比べ1/16と活性の弱いGlu/Lys

型、活性を有しない Lys/Lys 型の 3 種類が知られている。Glu/Glu 型がお酒に強く、Glu/Lys 型はお酒に弱く、Lys/Lys 型はお酒が飲めないタイプであり、黒人・白人では Glu/Glu 型がほぼ 100% に対し、日本人では Glu/Glu 型が 50~60% になっている。また県別でも差があり、東北・北海道・南九州などでは Glu/Glu 型が多い[8]。本学および一般人 376 名では、高活性型 60.1%、中間型 37.0%、不活性型 2.9%であった。

【疾患との関連性】 Glu/Glu 型がアルコール依存症になるリスクは Glu/Lys 型の 6 倍と言われており、さらに脂肪肝などの肝障害の危険因子でもある[9]。また Glu/Lys 型がアルコール性のガンを罹患するリスクは、Glu/Glu 型の 1.6 倍と言われており、喫煙と合わせて食道癌の危険率が高まる[4]。表 1 に遺伝子型による飲酒傾向を示した。

表 1 アルコール関連遺伝子と飲酒傾向

	ALDH2 (Glu/Glu)	ALDH2 (Glu/Lys)	ALDH2 (Lys/Lys)
ADH1B (Arg/Arg)	アルコールの状態が長く続き、飲み続けてアルコール中になりやすい。	アルコールが抜けず、アセトアルデヒドが蓄積する。健康リスクが高い。	全く飲めない
ADH1B (Arg/His)	アルコールの状態が長く続くので、ほろ酔い気分が続く。肝臓を痛めやすい。	気持ちよく飲み過ぎ、アセトアルデヒドが蓄積し、二日酔いになりやすい。肝臓を痛めるタイプ。	全く飲めない
ADH1B (His/His)	アルコールもアセトアルデヒドもすぐに代謝してしまうので、酔わない大酒飲みタイプ。	アルコールがすぐにアセトアルデヒドに変化して蓄積し、ほろ酔い気分になれず、お酒が苦手な人。健康リスクが高い。	全く飲めない

3-2 喫煙とガンに関連する遺伝子 喫煙によるガンの発生に関連する遺伝子多型は種々知られているが、ここではガン遺伝子として知られる L-myc 遺伝子多型を調べた。

3-2-1 L-myc 遺伝子の EcoRI 多型 (Arg72Pro)

【遺伝子の働き】 L-myc 遺伝子は核内 DNA に結合して働く転写因子として知られ、ガンを誘発するガン遺伝子で、多くのガン発生との関連が指摘されている。L-myc には 3109 番目

の塩基がグアニン (G) とチミン (T) のものが存在し、制限酵素の EcoRI による RFLP と種々のガンとの疾患感受性の関連が報告されている[10]。

【疾患との関連性】 EcoRI によって切断される S 型と切断されない L 型が存在し、S 型アレルを有すると、多くのガンの発症率が高く、リンパ節への転移と関連している [11]。また、喫煙者では食道癌の発症リスクが非喫煙者に比べて L/S 型で 6.8 倍、S/S 型で 7.7 倍高まる [12]。本学での割合は、S/S 型 15.9%、S/L 型 63.5%、L/L 型 20.6% であった。

3-3 高血圧症関連遺伝子 本態性高血圧の原因の 3~4 割は遺伝子が原因だと考えられている[13,14]。血圧の調節は主にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系で行なわれ、水・電解質、循環血液量調節作用、血管収縮、心血管細胞の肥大・増殖作用など多彩な作用を介して高血圧症や動脈硬化症の進展に影響を及ぼす (図 3)。

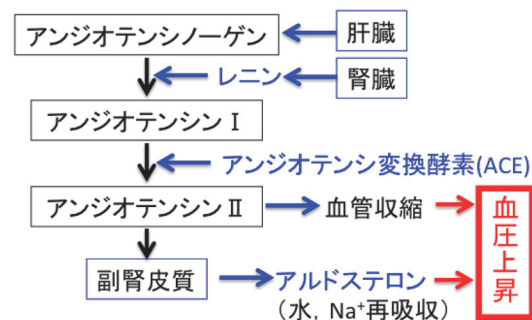


図 3 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系

3-3-1 アンジオテンシノーゲン遺伝子 AGT (Met235Thr) rs699

【遺伝子の働き】 血圧の調整に関与する RAA 系の律速段階はアンジオテンシノーゲンの生合成によることが知られている。食塩感受性遺伝子とも呼ばれ、食塩摂取による高

血圧症の原因になる[15]。

【遺伝子型による活性変化】 AGT遺伝子の235番目のメチオニン(Met)がスレオニン(Thr)に変異した多型は、血中アンジオテンシン濃度が高く食塩の排出が悪いため高血圧症の罹患率が増加する[16]。本学でのThr/Thr型の普及率は77.3%で、日本人の平均値(約80%) [17]と同等であった。

【疾患との関連性】 Thr ホモ多型では高血圧発症率が高い。Thr ホモ多型では減塩により血圧が低下しやすい。Thr アレル群ではβ遮断薬により血圧降下が認められる[17]。

3-3-2 アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子の Insertion/deletion 多型

【遺伝子の働き】 ACEはRAA系において、アンジオテンシンIをアンジオテンシンIIに変換させる酵素で、アンジオテンシンIIは血管を収縮して血圧維持に関与する(図3)。図4に示す様に、ACE遺伝子の16番イントロンには287 bpのDNAフラグメントの有(I) 無(D)により、ACEの血中濃度に違いがあり、高血圧症・心疾患・脳血管障害のリスクファクターとして知られている[18]。

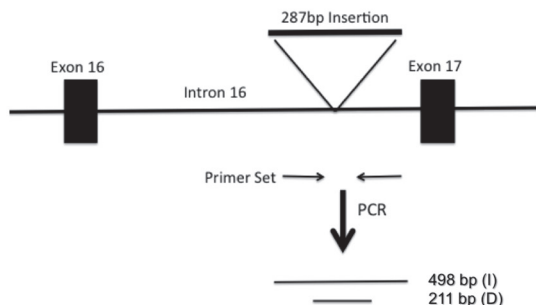


図4 ACE 遺伝子の 287 bp の DNA フラグメントの有(I) 無(D)のPCRによる検出。

【遺伝子型による活性変化】 D/D ホモ多型の人、他の遺伝子型に比べ約2倍のACE活性を有し、アンジオテンシンII活性が強く血圧が高くなりやすい[19]。またD/D型の人、血管

を収縮させる機能が強い、高山への無酸素登頂に成功した人ではD/D型の割合が非常に少なく[20]、持久力との関連が示唆されている。本学の検査結果では、I/I型30.7%、I/D型27.5%、D/D型41.8%であった。

【疾患との関連性】 Dアレルを持つ人は、心筋梗塞発症、心血管合併症や糖尿病性腎症発症に関係する[18, 19]。また、ADとの関連が指摘されている[21]。

3-4 アルツハイマー病の関連遺伝子 社会の高齢化に伴い、認知症患者は現在100万人を越えて更に増加している。その大半を占めるADに関わるリスク遺伝子は多数報告されているが、その中でもアポリポ蛋白質Eは最も強力なリスク遺伝子であることが明らかにされてきた[22]。

3-4-1 アポリポ蛋白質E (APOE の E4 アレル) rs429358

【遺伝子の働き】 APOEは、ADの遺伝的危険因子で、若年性、遅発性ADの発症リスクとの関連性が高い[22]。APOEは、アポリポ蛋白質の一つで、コレステロールや脂肪酸の運搬に関与しており、脂質代謝の制御をしている。

【遺伝子型による活性変化】 APOEにはε2, ε3, ε4と3種の遺伝子型があり、図5に示す様に、それぞれE2, E3, E4が作られる。E4/4では血清ApoEレベルが低く、コレステロー

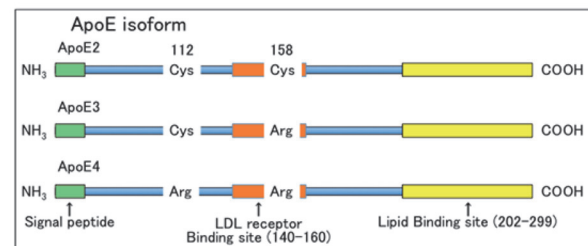


図5 アポリポ蛋白質の3つのアイソフォームとアミノ酸の変異

ル値が高い[22]。E4 アレル保持者は動脈硬化のリスクが高く、神経細胞変成を起こしやすいといわれている[23]。

【疾患との関連性】 APOE 遺伝子の E4 アレル保持者は AD 罹患リスクが高く、AD の 51% が E4 アレル保持者で、女性では 54%、男性で 45%とされている[21]。アルツハイマー病の危険因子は、高血圧症・糖尿病・高脂血症で、この E4 アレルを持つ人は、これらメタボリック症候群の予防が肝要である[24, 25]。本学での検査結果では、E3/3 型 74.4%、E3/4 型 18.3%、E4/4 型 3.7%、E3/2 型 3.7%であった。

3-5 肥満（儉約）遺伝子 肥満は、遺伝的素因に加え、過食、運動不足などの生活習慣により発症すると考えられている。肥満による生活習慣病と深く関わっている病態にインスリン抵抗性が有り、脂肪細胞より分泌されるアディポサイトカインが、インスリン抵抗性の発症に中心的役割を果たすことが示めされている[26, 27]。また肥満と遺伝的素因の関係が明らかにされている[28]。

3-5-1 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子 ADRB3 (Trp64Arg) rs4994

【遺伝子の働き】 ヒト $\beta 3$ アドレナリン受容体は、ノルアドレナリンによる褐色脂肪組織での熱産生によるエネルギー消費、白色脂肪組織での脂肪分解による体脂肪量減少に関与する。

【遺伝子型による活性変化】 ADRB3 の 64 番目のトリプトファン(Trp)がアルギニン(Arg)に変異した多型では、褐色脂肪組織での熱産生によるエネルギー消費が低下するので太りやすい[29]。

【疾患との関連性】 肥満による糖尿病罹病

率の高いピマインディアンでは、Arg アレル群は 2 型糖尿病の発症年齢が低く、また基礎代謝率が低いと報告されている[30]。Arg アレル群は内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性の存在が示され、日本人の肥満患者において、Arg アレル群の安静時代謝量は約 200kcal/日低下しており、減量が困難であると報告されている[31]。図 6 に示す様に、道内 324 名の BMI>25 と ADRB3 遺伝子多型の間には有為な相関が見られた($p=0.0399$)。

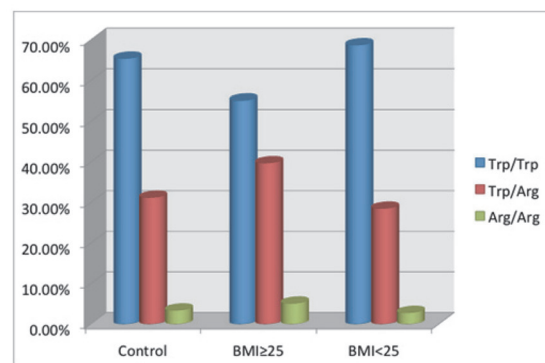


図 6 道内 324 名の BMI と ADRB3 遺伝子多型の関係、BMI>25 の肥満者では Arg アレル保持者 45%、BMI<25 では 31%であった。

3-5-2 Uncoupling proteins-1 遺伝子 UCP-1 (A-3826G) rs1800592

【遺伝子の働き】 UCP-1 ファミリーはミトコンドリア内膜に存在する熱産生蛋白で、交感神経刺激時の褐色脂肪組織における熱産生に関与する[25]。

【遺伝子型による活性変化】 ヒト UCP-1 遺伝子の 5'上流-3826 番目のアデニン (A) がグアニン (G) に変異した多型は、体脂肪の蓄積や BMI の増加と関連する。白人に多く洋梨型と呼ばれる。本学の結果は、A/A 型 24.1%、A/G 型 60.4%、G/G 型 15.5%であった。

【疾患との関連性】 日本人肥満女性において、G アレル群では安静時代謝量が 1 日当たり約 100 kcal 低下しており、食事療法に対す

る減量効果が鈍く、高脂肪食を摂取した場合には著明なインスリン抵抗性を示す[32, 33]。

3-5-3 $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子 ADRB2 (Arg16Gly) rs1042713

【遺伝子の働き】 $\beta 2$ アドレナリン受容体は主に心臓、気管支平滑筋、脂肪組織に存在しており、脂肪分解に関与する。

【遺伝子型による活性変化】 ADRB2 の 16 番目のアルギニン (Arg) がグリシン (Gly) に変異した多型は脂肪分解能が亢進する[34]。Gly 型を持つ者はほっそりとしていて太りにくいのが特徴で、筋肉が付きにくい体質でバナナ型または逆肥満遺伝子と呼ばれる。本学の結果では、Arg/Arg 型 27.7%, Arg/Gly 型 47.0%, Gly/Gly 型 25.3%であった。

【疾患との関連性】日本人肥満女性患者では Gly アレル群では全身代謝量が亢進している。Gly アレル群は Arg ホモ多型より安静時代代謝量が 100~300 kcal 亢進し、食事、運動療法において、Arg ホモ型より痩せやすい [34]。

3-5-4 PPAR γ 2 遺伝子 (Pro12Ala) rs1801282

【遺伝子の働き】 PPAR γ は核内受容体型の転写因子で、同じ遺伝子から選択的スプライシングにより $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ の 3 種が生じる。 $\gamma 2$ は脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化と肥大化を媒介する遺伝子で飢餓に備えて脂肪を蓄える主要な儉約 (節約) 遺伝子である。

【遺伝子型による活性変化】 PPAR γ 2 遺伝子の 12 番目のアミノ酸がプロリン (Pro, 活性型) からアラニン (Ala, 非活性型) に置換した SNP が有り、Ala アレル保持者はインスリン抵抗性が軽度であった[35]。Ala アレルの保持者の頻度が日本人では欧米人約 20% に比べて約 4%と低く、日本人が高脂肪食な

どの生活習慣にさらされたときに、内臓脂肪が蓄積し、欧米人に比べ 2 型糖尿病になりやすい[27]。本学の結果では、32 名の被験者の結果 Ala アレル保持者は 1 名もいなかった。

【疾患との関連性】 Pro アレル保持者は内臓脂肪が蓄積しやすくメタボリック症候群に罹りやすい。Ala アレル保持者は 2 型糖尿病の発症リスクが低い[36]。インスリン抵抗性改善薬チアゾリジン誘導体は PPAR γ を介して、肥大脂肪細胞のアポトーシスと前駆脂肪細胞から小型脂肪細胞への分化を誘導し、肥大脂肪細胞を小型脂肪細胞に置き換えインスリン抵抗性を改善する[27]。

3-5-5 アディポネクチン遺伝子 ADIPOQ (G276T) rs1501299

【遺伝子の働き】 脂肪細胞から分泌される超善玉ホルモンで、小型脂肪細胞から分泌され、インスリン抵抗性、高脂血症、動脈硬化を改善する。肥満により内臓脂肪が蓄積すると、アディポネクチンの分泌量が低下しメタボリック症候群に罹りやすい[37]。

【遺伝子型による活性変化】 イントロン 2 に存在する SNP276 がチミン (T) からグアニン (G) に変異したアレル保持者はアディポネクチンの分泌量が低く、インスリン抵抗性を惹起しやすい。日本人の約半数が G アレル保持者で、本学では 64.5%と全国平均より多い結果が得られた。SNP276 は、2 型糖尿病の遺伝素因の中でも主要のものと考えられている[27]。

【疾患との関連性】 アディポネクチンは悪玉アディポサイトカイン TNF β , PAI-1, レジチンの分泌を抑制し高脂血症、高血圧、インスリン抵抗性を防ぐ。G/G 型保持者では

2型糖尿病の危険度が1.7倍となる[27, 37]

4 考察

本学で遺伝子検査を行なうに当たって、平成15年8月の「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連学会)、平成23年2月の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(日本医学会)を遵守し、被験者の個人情報と保護する上で、セキュリティに万全を期して遺伝子検査を行っている。

また被験者には次の注意点を示している。

1. 検査は正確性を重視して行なっているが、検査方法や試料により判定が困難な場合があること。
2. 被験者には遺伝子型により、疾病に必ず罹患するという誤解を招く危険があり、それにより精神的影響を受ける可能性があること。
3. 発症のリスクが低いと判定された場合でも、疾病に決して罹患しない訳ではないこと。
4. 生活習慣病などは、単一の遺伝子異常によって発症するものではなく、発症には多くの要因が関与することを理解した上で、この検査結果による個人の体質(遺伝素因)と発症の関係性を考慮する必要がある。

最近、肥満関連遺伝子、高血圧関連遺伝子、2型糖尿病関連遺伝子の大規模ゲノムワイド関連研究が行われ、種々のSNPが同定されている[37-41]。これら関連遺伝子なども簡便な検査法を開発し検査項目に加えて行きたい。

参考文献

- [1] Feero, *et al.* (2010) Genomic medicine an updated primer. *N Engl J Med.*, **362**(21), 2001-2011.
- [2] Baan, *et al.* (2007) Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* **8**, 292-293.
- [3] WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption (2007). http://www.who.int/substance_abuse/expert_committee_alcohol_trs944.pdf
- [4] 松田浩一 (2010) 飲酒, 喫煙, 遺伝子から見えた食道がん. 徳洲会グループ ドクターズ・ネットワーク, 通巻40号, 30-31.
- [5] Hurley, *et al.* (1990) Expression and kinetic characterization of variants of human beta-1 alcohol dehydrogenase containing substitutions at amino acid 47. *J. Biol. Chem.*, **265** (27): 16366-16372.
- [6] Suzuki, *et al.* (2004) Alcohol dehydrogenase 2 variant is associated with cerebral infarction and lacunae. *Neurology*, **63**(9), 1711-1713.
- [7] Takeshita, *et al.* (1994) Characterization of the three genotypes of low Km aldehyde dehydrogenase in a Japanese population. *Human Genet.*, **94**, 217-223.
- [8] 中村 貴子 (2011) お酒やコーヒーなど日常的飲み物と日本人の遺伝子, 筑波大学技術報告 **31**, 33-38.
- [9] 山田裕一 (2005) 日本人のアルコール代謝酵素の遺伝的多型と飲酒行動, 金沢医誌, **30**, 448-455.
- [10] 田中大介, 浜島信之 (2003) 遺伝子型と喫煙習慣, 現代医学, 51巻2号, 319-321.
- [11] Spinola, *et al.* (2004) Meta-Analysis Suggests Association of L-myc EcoRI Polymorphism with Cancer Prognosis. *Clin. Cancer. Res.* **10**(14), 4769-4775.
- [12] Kumimoto, *et al.* (2001) Different susceptibility of each L-myc genotype to esophageal cancer risk factors. *Jpn. J. Cancer Res.*, **92**, 735-739.
- [13] 加藤規弘 (2009) 高血圧研究における遺伝子解析の現状と展望. 日本臨床, **67** (Suppl. 6), 22-28.
- [14] 荻原 俊男 (2000) 高血圧の診断と治療 [I]高血圧の発症要因 1.遺伝因子 2)ヒト高血圧の遺伝素因. 第118回日本医学会シンポジウム, 13-19.
- [15] Nakajima, *et al.* (2004) Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 AGT sequencing in worldwide chromosomes. *Am. J. Hum. Genet.*, **74**, 898-916.
- [16] Jeunemaitre, *et al.* (1992) Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen., *Cell*, **71** (1), 169-180.
- [17] Russ, *et al.* (1993) Rapid detection of the hypertension-associated Met235→Thr allele of the

- human angiotensinogen gene. *Human Molecular Genetics*, **2** (5), 609-610.
- [18] 勝谷友宏 (2010) 高血圧・脳梗塞における遺伝因子. 日本老医学会雑誌 **4**, 34-37.
- [19] Rigat, *et al.* (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.*, **86**, 1343-1346.
- [20] Montgomery, *et al.* (1998) Human gene for physical performance. *Nature*, **393** (6682), 221-222.
- [21] Donald, *et al.*, (2005) Large meta-analysis establishes the ACE Insertion-Deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease, *Am. J. Epidemiol.*, **162** (4), 305-317.
- [22] 武田雅俊 (2011) アポリポ蛋白Eと精神神経疾患. 精神神経学雑誌, **113**(8), 773-781.
- [23] 桑野良三 (2008). アルツハイマー病の遺伝素因, 治療学, **42**(6):639-642.
- [24] 柳瀬大亮, 山田正仁 (2009) アルツハイマー病の危険因子としての common diseases. *Geriat. Med.*, **47** (1), 59-63.
- [25] 横野 浩一 (2010)糖尿病合併症としてのアルツハイマー病, 日老医誌, **47**, 385-389
- [26] 斉藤 昌之 (2003) 肥満の科学[II] 肥満のメカニズム 4. エネルギー代謝調節機構—UCP を中心に. 第 124 回日本医学会シンポジウム, 62-72.
- [27] 門脇孝 (2003) 肥満の科学 [III] 脂肪細胞のバイオロジー, 4. 脂肪細胞によるインスリン抵抗性分子機構. 第124回日本医学会シンポジウム, 110-121.
- [28] Hara, *et al.* (2002): Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, **51**, 536-540.
- [29] Walston, *et al.* (1995) Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β 3-adrenergic-receptor gene. *N. Engl. J Med.*, **333** (6), 343-347.
- [30] Miyaki K, (2005) Increased risk of obesity resulting from the interaction between high energy intake and the Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene in healthy Japanese men. *J Epidemiol.*, **15**(6):203-210.
- [31] Kurokawa, (2008) The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int. J. Obes. (Lond.)*, **32**(8), 1240-1249.
- [32] Nagai *et al.* (2003) The -3826 A→G variant of the uncoupling protein-1 gene diminishes postprandial thermogenesis after a high fat meal in healthy boys. *J. Clin. Endocr. Metab.*, **88**, 5661-5667.
- [33] Nakano (2006) A/G heterozygote of the A-3826G polymorphism in the UCP-1 gene has higher BMI than A/A and G/G homozygote in young Japanese males. *J Med Invest.*, **53**(3-4), 218-22.
- [34] Large, *et al.* (1997) Human β -2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte β -2 adrenoceptor function. *J Clin Invest.*, **100**(12), 3005-3013.
- [35] 脇 裕典, 他 (2010) PPAR γ アンタゴニストによる抗肥満・抗糖尿病療法, 日本臨床, **68**(2), 350-355.
- [36] Yamamoto, *et al.* (2002) PPAR γ 2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin, in the Japanese population. *Metabolism*, **51**(11), 1407-1409.
- [37] Kadowaki, (2006) Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **116** (7), 1784-1792.
- [38] Ehret, *et al.* (2011) Genetic Variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*, **478** (7367), 103-109.
- [39] 桑野良三, 宮下哲典 (2009) ゲノム医学と医療応用の最前線, 3. アルツハイマー病の遺伝素因. 実験医学, **27**(12), 1848-1853.
- [40] Okada, *et al.* (2012) Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nature Genetics*, **44**(3), 302-306.
- [41] Wen, *et al.* (2012) Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nature Genetics*, **44**(3), 307-311.
- [42] Nakamura, (2012) A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Hum. Mol. Genet.*, **21**(13), 3042-3049.

謝辞

本研究は、平成23年度学内共同研究の援助を得て行なった。共同研究者として御協力下さった佐藤浩樹教授、鈴木健治准教授に感謝申し上げます。

APPENDIX

Genes (SNPs)	PCR Primers* ¹	Restriction Enzymes	Alleles* ²	RFLP
ADH1b (rs1229984)	Fw: GGGCTTTAGACTGAATAACCTTGG Rv: AGGGAAAGAGGAAACTCCTGAA	<i>Msp</i> I	His Arg	459 bp 260, 199 bp
ALDH2 (rs671)	Fw: CAAATTACAGGGTCAACTGCT Rv: CAGCAGGTCCTGAACCTTCCA	<i>Acu</i> I	Glu Lys	176, 112 bp 288 bp
<i>L-myc</i>	Fw: AGTTCACTCACAGGCCACAT Rv: TGCATATCAGGAAGCTTGAG	<i>Eco</i> RI	Arg(L) Pro(S)	267 bp 125, 142 bp
AGT (rs699)	Fw: CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT Rv: CAGGGTGCTGTCCACACTGGaCC	<i>Tth</i> 111 I	Thr Met	138, 27 bp 166 bp
ACE	Fw: GGGACTCTGTAAAGCCACTGC Rv: GACGTGGCCATCACATTCGTGAGAT	-	I D	498 bp 211 bp
APOE4 (rs429358)	Fw: GCGCTGATGGACGAGACCAT Rv: GCCCGGCCTGGTACACTGCCAGaC	<i>Afl</i> II I	E2, E3 E4	146, 168 bp 314 bp
APOE2	Fw: GCGCTGATGGACGAGACCAT Rv: GCCCGGCCTGGTACACTGCCAGaC	<i>Hga</i> I	E2 E3, E4	233, 56 bp 192 bp, 48 bp, 33 bp
ADRB3 (rs4994)	Fw: CGCCAATACGCCAACAC Rv: CCACCAGGAGTCCCATCACC	<i>Mva</i> I (<i>Bst</i> NI)	Trp Arg	97, 61, 31, 15 bp 158, 31, 15 bp
UCP-1 (rs1800592)	Fw: CTTGGGTAGTGACAAGTAT Rv: CCAAAGGGTCAGATTTCTAC	<i>Bcl</i> I	A G	220, 250 bp 470 bp
ADRB2 (rs1042713)	Fw: CAGCGCCTTCTTGCTGGCACgCAAT Rv: AGCACAGGCCAGTGAAGTGAAG	<i>Bsr</i> DI	Arg Gly	129, 61, 22 bp 108, 61, 22, 21 bp
PPAR γ 2 (rs1801282)	Fw: CCAATTCAAGCCCAGTCC Rv: GGAGCCATGCACAGAGATA	<i>Hga</i> I	Pro Ala	276, 220 bp 496 bp
ADIPOQ (rs1501299)	Fw: CCTGGTGAGAAGGGTGAGAA Rv: AGATGCAGCAAAGCCAAAGT	<i>Bsm</i> I	G T	148, 93 bp 241 bp

*¹ Red small letter shows altered nucleotides to constructs specific restriction enzymes site.

*² Alleles were indicated in text.