超高齢社会を迎えて～ゲノム医学から抗加齢・疫学研究まで～

三木 哲郎

Key words: 超高齢社会, ゲノム解析, 老年症, 抗加齢ドック, ゲノム・疫学研究

(日老医誌 2013; 50: 608-614)

はじめに

日本の高齢化は、先進諸国が経験したことがない速度で進行している。具体的な数字で表すと、高齢化率では、1998年に16.2%に達してから世界一の座を保持しており、現在は25.1%、2050年には40%前後にまで上昇すると予想されている。また、100歳以上の高齢者の人数も指数関数的に増加しており、第1回日本老年医学会が開催された1959年は日本全国で100人前後の数であったが、現在は5万2千人にまで増加し、2050年には約70万人に達すると予想されている。このような高齢化に対応するための施策は、世界一の健康長寿国の立場を利用して、医療・介護の分野の革新、すなわち「ライフ・イノベーション」を強力に推し進めることにより新たな成長産業やものづくり産業を育てるチャンスになるとの考え方である。地域における高齢者の安心な暮らしの実現のため、不安の解消、生涯を楽しむための医療・介護サービスの基盤を強化し、安全性が高く完成度の高い日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発を推進し、最終的に医療・介護・健康関連産業を成長牽引産業へ転換することである。つまり、超高齢社会に対応したシステム「高齢化の先進モデル」を構築し、最終的な産物を日本から世界に向けて発信していくことが、日本の「戦略」となる¹⁾。

本稿では、来るべき「超高齢社会」に対応する方策、具体的には、礎となるゲノム医学研究から、現在の抗加齢医学研究、さらに将来のゲノム疫学研究までの研究の道筋を紹介する。

ゲノム解析による老化機構の解明

老化機構を説明する理論として、遺伝因子説と環境因子説（遺伝外因子説）の二大学説がある。遺伝因子説では、老化は生殖の後に進行する必然的な事柄で、遺伝子レベルであらかじめ決定されている過程であるとする説である。環境因子説は、生体に対するフリーラジカルなどの障害や、老廃物がDNAや蛋白質に蓄積し、最終的には致命的な障害となるとする説である。この二つの因子が互いに関連しながら老化は進むと考えられている。遺伝因子が大きく老化に関与している証拠として、遺伝的にその発症が規定されている遺伝性老年症の存在がある。個々の遺伝性老年症は特定の臓器の病的な老化を主症状とするため、本来の生理的な老化を反映していないが、原因となる遺伝子を同定し、それから翻訳されるタンパク質の機能を解析すれば老化機構解明の糸口になるものと期待される。

ヒトの全ゲノム配列は約30億塩基対からなるが、2003年にその概要版が決定された。図1に示すように、約1,000万個存在するSNPs (single nucleotide polymorphisms = 単一塩基多型) にはID番号が振り付けられて

全塩基数; 30億塩基対

発現遺伝子総数; 約1.9万

遺伝子の多様性;
Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 単一塩基多型
1 / 約 300 bp = 1,000万ヶ所

--GCTATCGTaCTGAATCGTC--
--GCTATCGTgCTGAATCGTC--

表現型(身長や眼の色)の相違; 尿酸値 肥満度 HDL値, CRP値 BNP値他
易罹性(生活習慣病)の相違; 高血圧, 糖尿病, アルツハイマー病, 脳卒中他
薬の効果, 副作用出現の相違; アルコール感受性(ALDH2), スタチンの効果他

図1 ヒトゲノムの構造と遺伝数, 多様性について

The deal with the super-aged society ~ To anti-aging research and epidemiological studies from genomic medicine ~

Tetsuro Miki: 愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学

図2 遺伝因子，環境因子に加齢を加えた疾病の分類

いる。何番の SNPs が、表現型、易罹患性、さらに薬の効果や副作用出現に関与しているか、検討することが昨今のゲノム研究の主流である。私たちのグループは、これまでに尿酸値²⁾、BNP 値³⁾や肥満度⁴⁾の決定、高血圧⁵⁾、糖尿病⁶⁾やアルツハイマー病⁷⁾の易罹患性や、アルコール感受性やスタチンの効果⁸⁾などの遺伝的な背景を説明した論文を報告してきた。いずれも、複数の遺伝因子と複数の環境因子がその発症に関連する多因子疾患であるが、原因遺伝子の同定方法は、以下の遺伝性早老症である単一遺伝子疾患と異なり複雑である。

遺伝性早老症とは

ヒトゲノム中には、健全な老化過程を制御している遺伝子群や、病的な老化を引き起こす疾病遺伝子群が含まれていると考えられる。これらの遺伝子を同定する方法として、寿命が短縮している早老症を対象とした研究や、逆に寿命が延長している長寿者を対象とした研究がある。ワシントン大学の Martin は、暦年齢に比べ老化が促進する遺伝病に注目し、『老化に関する病理生理学及び細胞性基準』の 21 項目に従って、1975 年度版の“Mendelian Inheritance in Man=ヒトのメンデル遺伝”に掲載されている 2,336 種の遺伝病を検索し、83 種の常染色体性優性、70 種の常染色体性劣性、9 種の X 染色体連鎖の合計 162 種の遺伝性早老症を選び出した⁹⁾。例えば、ウェルナー症候群の場合は、21 項目中 12 項目の老化基準を満たしたことになる。遺伝性早老症は、正常の老化を 100% 反映していないが、部分的な臓器の老化の症状を呈するため、segmental progeroid syndrome (部分的

早老症)と呼ばれている。ダウン症候群は、15 項目の基準を満たすことになり代表的な早老症の一つとなっている。これに対して、単一臓器だけが早期より老化症状を呈する unimodal progeroid (単一臓器の早老症)も存在する。家族性アルツハイマー病の早期発症型では、45 歳頃より老人斑の沈着を伴った認知症症状が進行し、脳組織だけの老化が進行する。ダウン症候群などの染色体異常を除いた単一遺伝子病 (図 2) は、ポジショナルクローニング (あるいは逆行遺伝学) と呼ばれる分子遺伝学的手法を用いることによって、原因遺伝子そのものが相次いで同定され、この分野の研究が飛躍的に進んだ。

遺伝性早老症の原因遺伝子の単離同定

成人発症の早老症の代表であるウェルナー症候群 (WS) は、常染色体性劣性遺伝の難病である。本邦での報告が多く、50~70% が近親婚由来の患者である。培養皮膚線維芽細胞を用いた検討では、細胞の継代寿命が短く、自然突然変異率は増加し、様々な染色体異常を認める。一般に低身長で、20 歳頃より両側の白内障、白髪、頭髮の脱落、尖った鼻、小さな口を認める (鳥様顔貌と呼ばれる)、声帯が萎縮するため高調な声となる。体幹の皮下脂肪は多いが四肢は細く、四肢末端に皮下脂肪の減少・皮膚萎縮硬化が著しく足底の過角化症 (鶏眼)、下腿潰瘍を合併する。また、性腺機能低下を認め、甲状腺癌や髄膜腫などの非上皮系の悪性腫瘍を発生する頻度が高い。X 線検査では、軟部組織の石灰化、四肢末梢の骨粗鬆症が認められる。最近、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患研究事業」[ウェルナー症候群の病態

把握と治療指針作成を目的とした全国研究」研究班（千葉大学 横手幸太郎班）作成の冊子である「ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン（Web サイトでも公開）」に「ウェルナー症候群 診断基準 2012」の記述がある¹⁰⁾。

WS の原因遺伝子（WRN）の mRNA は約 5.8 kb の長さで、翻訳された蛋白（162 kD）は 1,432 個のアミノ酸から成る酸性蛋白であった¹¹⁾。WRN 蛋白は、ヘリカーゼのアミノ酸配列に共通に保存されている配列を中央約 1/3 の部分に保持していたため、DNA ヘリカーゼの一種である。その後のホモロジー検索などより、DNA ヘリカーゼドメインの N 末には、ヌクレアーゼドメインがあり、C 末には核移行シグナルが存在することが分かった。ヘリカーゼとは、DNA の転写、複製、修復、組換え、テロメア維持など生命の基本現象に幅広く関わっている。ウェルナー症候群の他に、代表的な遺伝性早老症である色素性乾皮症、コケイン症候群、ブルーム症候群も原因遺伝子がヘリカーゼドメインをもつ蛋白をコードしていたことが証明され、遺伝子の転写や修復などの異常が老化を促進させることの傍証となっている。WNR 遺伝子産物が変化することにより、霊長類の中でチンパンジーからヒトへ進化する過程で、特に寿命の延長（約 2 倍）に関連している可能性があるという興味深い報告もある¹²⁾。

高血圧関連遺伝子などの多因子病の解析

遺伝子解析技術の革命は、対象となる疾患が単一遺伝子病や染色体異常等の遺伝子の稀な変異から、生活習慣病などの発症関連遺伝子である遺伝子変異の時代に移行しつつある。本邦の高血圧患者数は約 4,000 万人存在し、患者数の多い疾患の一つである。また高血圧が大きな危険因子となる心血管障害、脳血管障害をあわせると、日本人の主要死因としてガンを上回る。腎臓疾患や内分泌疾患によって起こる二次性高血圧を除き、高血圧の 90% を占める本態性高血圧は、最近では環境因子に遺伝因子が重なって発症すると考えられている。遺伝因子としては循環器系、内分泌系、腎臓などで発現している遺伝子の量や質の異常があげられ、それぞれについて多数の遺伝子が関与していると考えられる。高血圧の発症は、遺伝因子（3～4 割）と、食塩摂取過多、肥満、運動不足、飲酒過多などの環境因子（6～7 割）とが複雑に絡み合っ

て発症に関与している。高血圧の遺伝因子が明らかになれば、疾患の原因が解明され、新たな血圧調節経路が判明し予防・治療方法の開発につながるとともに、個別化医療（テーラーメイド医療）として個々人の遺伝

子型に合わせた予防法、あるいは治療法の選択が可能となることを期待される。

実際に生活習慣病の主効果遺伝子を同定する場合、まず患者群と対象群の間で任意の遺伝子マーカーの遺伝子頻度を比較する症例—対照研究（case-control study）を採用した。患者群に偏りがあるかどうか χ^2 検定などを用いて比較する。この遺伝子頻度の偏りは、原因遺伝子座位と調べた遺伝子マーカーとの間で連鎖不均衡が生じたと考える。連鎖不平衡が生じるのは、お互いの遺伝子間の距離が短い遺伝子マーカーであり、疾病の原因となる遺伝子変異そのものである可能性は低いことを念頭に入れておく必要がある。さらに、同じ民族内の地域の異なる集団（例：愛媛県と岩手県）や、全く由来の異なる他の民族などの集団（例：日本と韓国、あるいは東アジア人と欧米白人）を用いて確認作業（validation）を行い、最終的に疾病の原因となる遺伝子変異を同定する。

2000 年頃までは、世界各地で数多くの集団や民族を対象として SNPs を用いた連鎖解析が高血圧について行われているが、その成果は一定していない。この原因の一つは、解析数が少ないことなどによる統計学的パワーの不足にあると考えられる。2000 年、全国規模で組織されたミレニアム・ゲノム・プロジェクトの「疾患遺伝子」プロジェクトチームの五大疾患の一つに高血圧疾患遺伝子解析プロジェクトチーム（高血圧チーム）が加わった。2005 年 3 月末にプロジェクトは終了したが、研究は終了したものではなく現在もグループ編成を変えて継続している。国立循環器病センターを含む全国 14 施設からなる「高血圧チーム」を組んだ。

当時のゲノム網羅的関連研究の方法では画期的な方法であった。約 8 万個の SNP と約 2 万個のマイクロサテライトとを用い、ゲノム網羅的に高血圧感受性遺伝子の探索を行った。一方、候補遺伝子アプローチの一つとして、シグナル伝達系に焦点を絞って 307 遺伝子をゲノム網羅的に抽出し、1 遺伝子あたり 1 つの SNP を選択して高血圧感受性遺伝子のスクリーニングを進めた。数年かけて幾つかの候補遺伝子を共同研究チームで同定したが、最終的に研究成果を確定させるためには、候補遺伝子の中で連鎖不平衡地図を作成し、最も統計的に優位な SNP の探し出し、次に同じ民族で集団を変えて確認、さらに民族・人種を変えて確認する作業、そしてマウス等を使って候補遺伝子の機能実験をおこなった¹³⁾。

このような研究で、最も優位であった遺伝子は *ATP2B1* であった。約 1 万 4 千例の日本人集団サンプルを用いた検討から、この *ATP2B1* の特定の SNP は調整済み収縮期血圧で 3 mmHg に相当した。英国を中心と

白人 約20万人
 東アジア人 約 3万人(日本人約1.4万人)
 南アジア人 約 2.4万
 アフリカ人 約 2万人
 計 約26万人 24ヶ国、233施設、400人以上

12種の既知遺伝子;
MTHFR-NPPB, *ULK4*, ***FGF5***, *CACNB2*, *C10orf107*, ***CYP17A1-NT5C2***, ***PLEKHA7***,
ATP2B1, *SH2B3*, *TBX5-TBX3*, ***CYP11A1-ULK3***, *ZNF652*

16種の新規遺伝子;
MOV10, *SLC4A7*, *MECOM*, *SLC39A8*, *EBF1*, *HFE*, *GUCY1A3-GUCYB3*,
NPR3-C5orf23, *BAT2-BAT5*, *PLCE1*, *ADM*, ***FLJ32810-TMEM133***, ***FURIN-FES***,
GOSR2, ***JAG1***, *GNAS-EDN3*
 下線の9種は、東アジア人でも関連する

* これらの遺伝子群は、左室肥大、脳血管障害と冠動脈疾患には関連あるが、
 腎障害とは関連なし

図3 史上最大規模での高血圧関連遺伝子同定¹⁵⁾

表1 抗加齢ドックでの臨床情報収集項目(愛媛大学病院内)

個人情報:	年齢・性・病名・合併症・既往症・家族歴 身長・体重
生活習慣:	飲酒・喫煙・運動習慣等
投与薬剤:	変遷・投与薬剤による副作用
血圧:	随時血圧、起立時変化、食後変化、24時間血圧計測定、
血糖:	食前・食後血糖
血管硬硬度:	頸動脈エコー、脈波伝搬速度、AI等
認知機能:	MCI(軽度認知障害)の有無
臨床検査値:	インスリン、CRP、BNP、TSH/ft4、 アデイボネクチン、エストロゲン、テストステロン、DHEA-S
その他:	頭部MRI(3テスラー)、腹部・大腿部CT、睡眠時無呼吸、運動量
遺伝子検査:	ALDH2
→1年後の経過観察:	心・脳血管障害・認知症の発症、ADLの変化

する Global BPgen Consortium (GBPgen) のサンプルを用いて白人における再現性を検証した。GBPgen は、欧米の15以上のコホートを集めた大規模サンプルであり、対象者数の総計は34,433人にのぼる。年齢、BMI、性別、コホート変数を調整した多変量解析から、我々が同定したSNPは欧米人においても高血圧と有意な相関を示し($p=5.9 \times 10^{-4}$)、オッズ比は1.13(1.05~1.21)であった¹⁴⁾¹⁵⁾。遺伝子 *ATP2B1* と血圧との相関をより詳細に検討する目的で、*ATP2B1* のノックアウトマウスを作製した。ただし、*ATP2B1* のノックアウトマウスは胎生致死であることから、Cre/Lox-Pシステムを用いたコンディショナルノックアウトマウスを作成した。血管平滑筋特異的にCre酵素を発現しているマウスと掛け合わ

せた結果、平滑筋特異的 KO マウスでは有意な血圧高値を示したが、心拍数に変化は認められなかった¹⁶⁾。人種を変えての確認作業で、International Consortium for Blood Pressure Genome-wide Association Studies に日本人集団を代表して加入して、総計約26万人(欧米人20万人、日本人を含む東アジア人3万人、南アジア人2.4万人、アフリカ人2万人)を対象とした遺伝子解析から、*ATP2B1* を含め、欧米人で28種、東アジアで9種、南アジア人で6種の遺伝子座位が血圧と関連することを明らかにした(図3)。これらの遺伝子は水・電解質バランスや腎機能に関連するものなどであり、いくつかは本研究で初めて高血圧との関連が見出された遺伝子である。一連の研究結果は、本態性高血圧の病因解明と新たな

表2 抗加齢ドックでの成果一覧 (抜粋)

食後高血圧は見落とされてきた動脈硬化のリスク因子である	Atherosclerosis. 2012 ; 224 : 500-5.
血中アルカデイン濃度はアルツハイマー病のリスクマーカーである	J Alzheimers Dis. 2012 ; 31 : 421-8.
サルコペニアと内臓脂肪蓄積は相乗的に動脈硬化と関連する	Int J Cardiol. 2012 ; 158 : 146-8.
見た目の老化は実年齢とは独立して頸動脈肥厚と関連する	Geriatr Gerontol Int. 2012 ; 12 : 733-40.
高齢者のサルコペニアは内臓肥満およびレプチン高値の影響を受ける	PLoS One. 2011 ; 6 : e24633.
内臓肥満によるアディポカインの変化は軽度認知機能低下と関連する	Dement Geriatr Cogn Disord. 2010 ; 30 : 432-9.
動脈硬化は下肢の筋肉量 (サルコペニア) と関連する	Atherosclerosis. 2010 ; 212 : 327-32.
立位動揺性の増加は脳萎縮および軽度認知機能障害を反映する	Dement Geriatr Cogn Disord. 2010 ; 29 : 379-87.
片足保持時間の減少は骨密度低下と関連する	Geriatr Gerontol Int. 2010 ; 10 : 138-44.
中心動脈圧は無症候性脳血管障害と関連する	Am J Hypertens. 2010 ; 23 : 889-94.
下肢筋力の低下と内臓肥満の併発は立位での動揺性を悪化させる	Geriatr Gerontol Int. 2010 ; 10 : 233-43.
高齢者では脳内微小出血が高頻度であり高血圧がリスクとなる	Hypertens Res. 2009 ; 32 : 255-60.

図4 ゲノムコホート研究の模式図。図中に老年医学関連の研究も加えた

な治療ターゲットの導出、個別化医療・予防の可能性を大きく広げる成果である。本研究は、全世界の200を超える研究機関(400人以上の共著者)による史上最大のヒトゲノム研究である¹⁵⁾。

今後は、次世代のシーケンサーの塩基解読能力が著しく向上していることによる進展がある。この勢いで技術が進歩すれば、5年以内に1,000ドルで1個人の全ゲノムシーケンスが可能となると予測される。そうなれば、全エクソン部分の再解読や、シトシンのメチル化の有無等を検索するエピジェネティクスの研究も同時に促進すると考えられる。

抗加齢ドックと臨床研究

老化には、個体差があると云われている。例えば、暦年齢が70歳の受診者に、血管年齢と脳年齢の状態を知らせるために、2006年2月に国立大学病院では初めて愛媛大学医学部附属病院「抗加齢ドック」を開設した。同時に、遺伝子を含めた諸検査の検査結果を医学研究に利用したいとする同意書も取得した。血管年齢は、①頭部MRI、②頸動脈エコー検査、③中心血圧(AI=Aug-

mentation Index)、④脈波伝搬速度(=PWV)、⑤食事や立位による血圧変動、⑥24時間血圧測定などを採用している。脳年齢は、軽度認知障害(MCI)や認知症の人々を見つけ出す方法を採用している。①物忘れ相談プログラム(鳥取大学の浦上克哉教授が発案されたタッチパネル式コンピューターを使用した検査)②認知症プログラム(10種の単語を覚えてもらって、数分後に単語を思い出してもらって遅延自由再生の検査¹⁷⁾で、日本語版での検査の妥当性は証明されている)の二つの検査を行っている。そして、MCIの方には、認知機能低下を防ぐ方法を指導している。表1には、収集している臨床情報の項目を提示した。血管老化や脳老化を軸にして、内臓肥満、サルコペニア(筋肉減少症)、立位動揺性(開眼片足立ち)、血圧変動、微小脳出血、見た目年齢などの因子間の相互関係を表2のように発表してきた。この領域に、将来遺伝子解析の結果を挿入することで新たな知見が加わることを期待している。

ゲノムコホート研究による超高齢社会への対応

疫学と遺伝学が融合した新しい学問体系である「ゲノ

ム疫学」の成果が目立って来たのは最近の事である。この理由は、解析する集団が大規模になったことや、解析方法の技術革新があったこと等による。これからのゲノム解析は、さらに高速化・簡素化しており、個人のゲノム情報に紐付けされた血糖・血圧や生化学検査などの臨床のデータを、疾患の予防や治療などの場面で、個々人に適合した医療として応用できる時代が到来すると予測される。遺伝子情報によるオーダーメイド医療の具現化である。

図4に示すように、アナログ研究である疫学とデジタル研究で遺伝学が融合した新しい学問体系の特集である。本邦では新しい領域の分野のように考えられているが、欧米では、既にこのような統合的・横断的な学問体系が約10年前から稼働している。米国においては、ア

トランタのCDC (Centers for Disease Control and Prevention: 疾病管理予防センター) にある The Office of Public Health Genomics が Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™) (ヒトゲノム疫学ネットワーク) という組織を1998年に設立している。その活動は、健康や疾病に関与するヒトのゲノムの変異を集団で解析し、データベースを作成し、これを統合・解釈・伝播することによって、遺伝学的研究が予防医学や公衆衛生学に役立つ機会を与えるようなトランスレーショナル研究への応用を助けることである。最近の横断的なゲノム研究の動きとして、GWAS (Genome-Wide Association Studies = ゲノムの端から網羅的な SNP を利用して解析する関連研究) から、全エクソンや全ゲノムの解析によって、遺伝的に決定されている臨床データ (身長、体重、肥満度¹⁸⁾などの体型、血糖、血圧、脂質値などの生化学検査値、肝機能値¹⁹⁾の一部を推測することである。

日本を代表する循環器疾患やガンを対象としている疫学研究を手本として、また、英国の50万人規模のゲノム・コホート計画である UK バイオバンクの後追いの形になるが、東日本大震災の復興支援とゲノム疫学研究を合体させた「東北メディカルメガバンク計画」がスタートしているが、これらの研究計画のエンドポイントは、がんや生活習慣病ではなく、図4の高齢者関連の疾患、認知症や寝たきり (筋肉減少症) などを、ターゲットに置くべきであると考えられる。また、表3に示すように、日本が優位に立つ制度などを利用して他国とは異なった研究制度を構築するべきである。

表3 今後のゲノム・コホート研究

(A) 今後の研究の方向性

- 1) ゲノム・コホート研究への展開
疾患コホートも含める
体制作り (試料のバンキング、共通番号制度等を導入)
資金、人材、継続性

- 2) 全塩基配列決定に焦点を合わせる
遺伝倫理の問題 (同意書の取り直し)
- 3) 他の生活習慣病との共通代謝経路の同定
オミックス研究も含める

(B) ポスト-GWAS 研究における日本の役割

- 1) 他民族間との cross-validation 研究
アジア、欧米、アフリカ
- 2) 超高齢社会・日本優位の技術などの導入
介護保険制度、人間ドック制度、家庭血圧、MRI 画像等

図5 ビッグデータ解析から進行する老年医学に求められる新たな展開

おわりに

超高齢化社会を迎え、「老年医学に求められる新たな展開」の一手段として、ビッグデータによる新展開を紹介する。昨今のインターネット技術の発達にともなって莫大な量のデータを分析することで気象学、環境生物学、ゲノム解析、経済学などの分野に新たな学術大系が広まっている。図5に示すように、個人の設計図である「全ゲノム情報」、電子化された臨床情報(身体測定、血液・画像検査、病歴、家族歴など)とタンパク質を中心としたオミックス情報をビッグデータとして貯蔵し、前向き研究、いわゆるコホート研究で、イベントの発生を追いかける手法が望ましいと考える。この過程で、高齢者を中心とする疾患の新たな先制的な予防法、治療法、延命法などが発見される可能性が高い。

ノーベル賞受賞者の山中先生の研究は、分化のした皮膚線維芽細胞に4種の遺伝子を導入することによりリプログラミングされたiPS細胞に先祖返りさせた事であるが、コンピュータプログラムの一部分を操作すると解析速度が改善したりするように、人の設計図であるゲノム構造を少し改変(ハッキング)するだけで1000歳まで長生きできる時代が来るとの未来予測もある²⁰⁾。これまで進んで来た科学技術の行く先を予想すると1000歳老人や人工生命も夢では無いと考える。

文 献

- 1) ライフ・イノベーションによる健康大国戦略：新成長戦略について～「元気な日本」復活のシナリオ～ 2013年6月18日閣議決定(PDF版 P18-19) 首相官邸HP <http://www.kantei.go.jp/jp/sinseichousenryaku/>
- 2) Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Miki T, et al.: Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: The J-SHIP Suita study. *Am J Nephrol* 2010; 32: 279-286.
- 3) Hiura Y, Tabara Y, Kokubo Y, Okamura T, Miki T, Tomoike H, et al.: A genome-wide association study of hypertension-related phenotypes in a Japanese population. *Cir J* 2010; 74: 2353-2359.
- 4) Tabara Y, Osawa H, Guo H, Kawamoto R, Onuma H, Miki T, et al.: Prognostic significance of FTO genotype in the development of obesity in Japanese: the J-SHIP study. *Intern J Obesity* 2009; 33: 1243-1248.
- 5) Kohara K, Tabara Y, Nakura J, Imai Y, Ohkubo T, Miki T, et al.: Identification of hypertension-susceptibility genes and pathways by a systemic multiple candidate gene approach: the millennium genome project for hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31: 203-212.
- 6) Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Miki T, et al.: Replication study of candidate genes associated with type 2 diabetes based on genome-wide screening. *Diabetes* 2009; 58: 493-498.
- 7) Taguchi K, Yamagata HD, Zhong W, Kamino K, Akatsu H, Miki T, et al.: Identification of hippocampus-related candidate genes for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 585-588.
- 8) Tachibana-Iimori R, Tabara Y, Kusuhaara H, Kohara K, Kawamoto R, Miki T, et al.: Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLC21A6) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metabol Pharmacokin* 2004; 19: 375-380.
- 9) Martin GM: Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathophysiology of aging. *Original Article Series* 1978; 14: 5-39.
- 10) Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Miki T, et al.: Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 475-481.
- 11) Yu C-E, Oshima J, Fu Y-H, Wijsman EM, Hisima F, Miki T, et al.: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272: 258-262.
- 12) de Magalhães JP, Church GM: Analyses of human-chimpanzee orthologous gene pairs to explore evolutionary hypotheses of aging. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 355-364.
- 13) 三木哲郎：生活習慣病成因としての遺伝因子。日内誌 2013; 102: 160-167.
- 14) Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Miki T, et al.: Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project. *Hypertens* 2010; 56: 973-980.
- 15) International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies: Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-109.
- 16) Kobayashi Y, Hirawa N, Tabara Y, Muraoka H, Fujita M, Miki T, et al.: Mice lacking hypertension candidate gene ATP2B1 in vascular smooth muscle cells show significant blood pressure elevation. *Hypertens* 2012; 59: 854-860.
- 17) Shankle WR, Romney AK, Hara J, Fortier D, Dick MB, Chen JM, et al.: Methods to improve the detection of mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 4919-4924.
- 18) Wen W, Cho YS, Zheng W, Dorajoo R, Kato N, Miki T, et al.: Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nat Genet* 2012; 44: 307-311.
- 19) Chambers JC, Zhang W, Sehmi J, Li X, Wass MN, Van der Harst P, et al.: Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet* 2011; 43: 1131-1138.
- 20) 『バイオもガレージ革命』=1000歳まで生きる=「人は千歳を越えて生き続けるようになる」。日経新聞 2013年2月3日(日)1面記事。