特集: 21世紀における分子予防医学及び分子環境医学の役割

遺伝疫学的アプローチによる Common Diseases の Evidence Based Health Care の確立

小 泉 昭 夫

京都大学大学院医学研究科・社会健康医学系専攻・環境衛生学分野

Establishment of Evidence Based Health Care for Common Diseases Based on Genetic Epidemiological Approach

Akio KOIZUMI

Department of Health and Environmental Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto

Abstract With the end of the Human Genome Project, we can foresee on the horizon the molecular dissection of common diseases, although we could not have imagined such a possibility even 10 years before. As byproducts of the human genome project, molecular dissection enables us to provide evidence-based health care against common diseases: therapies will become more specific and effective than before against individual health risks associated with genetic diversities. In the present paper, I will briefly sketch state-of-the-art genetic linkage analysis for common diseases and discuss inherent difficulties which hamper our approach. Emphasis should be put on some advantages of our country for genetic studies, where our local communities still preserves old genetic backgrounds. Such a unique feature will facilitate genetic dissections of not only rare hereditary diseases but also common diseases, paving the way for genetic epidemiology in the next 10 years.

Key words: common diseases (生活習慣病等), genetic factors (遺伝要因),
genetic epidemiology (遺伝疫学), genetic isolation (遺伝的隔離)

1. 遺伝的要因の解明の重要性

糖尿病をはじめとするいわゆる生活習慣病（糖尿病、高脂血症、高血圧、脳血管疾患、心疾患、脂肪肝などの肝疾患、ある種の骨筋肉疾患）には遺伝的要因が関与する。現在こうした生活習慣病は、ライフスタイルの改変が予防法として用いられるが、説得力をもって必ずしも一般市民に受け入れられているという状況にない。その理由として、遺伝的リスクの大小に関わらず生活習慣病では画一的な生活指導が、採用される点にある。例えば、

高脂血症の素因のない者に低脂肪食を画一的に指導したり、高コレステロール血症の予防のために肉食を避ける食習慣を中高年者に一様に推奨することに対して、一般市民からは不信を招きつつある。

更に、近年 evidence based principle が医療における実践の中で要求されて来ている。もちろん、予防医学においても例外でなく、従来の予防手段としてのライフスタイルの画一的な傾向を考え直す契機ともなっている。

Evidence based health care は、個人及び健康施策を推進する行政のどちらにとっても有益である。即ち、遺伝的要因を組み込むことにより個人の疾患へのリスクを計算し、ライフスタイルの改変による効果を明確にすることができる。複数の要因がある場合には相互作用も考慮しながら、自分で改変項目のプライオリティーを決定できる。更に、行政においては、地域における人口の集団の遺伝的特性に基づき、多くの健康施策の中から順位付けが可能となり、予算の有効な配分利用も可能となる。

受付 2003 年 3 月 7 日, 受理 2003 年 3 月 10 日

Reprint requests to: Akio KOIZUMI

Department of Health and Environmental Sciences Kyoto University
Graduate School of Medicine, Konoe-cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto
606-8501, Japan

TEL: +81(75)753-4456, FAX: +81(75)753-4458

E-mail: koizumi@pbh.med.akita-u.ac.jp

予防医学において、リスクを定量化する際に、取り込むべき要因は、性、年齢、ライフスタイルさらに環境要因は最小限必要となる。Human genome project のほぼ完成段階にある現在の地平から見ると、遺伝的要因を予防医学に取り込む事は、evidence based health care の確立に必須不可欠であろう。本総説では、遺伝的要因の解析に必要な解析手段に焦点を当て、同時に我々の経験についても紹介する。

2. Common diseases の遺伝要因の検索

遺伝的要因の探索には、古典的にはメンデル遺伝に基づく遺伝的解析が行われてきた。単一遺伝子による疾患の場合では、このアプローチは極めて有効であった。この手法では、まず、家系調査による遺伝形質の同定、分離分析に因る遺伝的モデルの確定が行われ、遺伝的要因の関与の程度と作用の形式が明らかにされる。ついで、遺伝子の染色体における位置の確定の為に連鎖解析が行われる。連鎖解析を更に詳細に行い多数の参加者の情報から、1cM 程度にまで絞り込んだ後、物理地図に移り最終的には候補遺伝子を単離し病因の遺伝子に到達する事になる。

しかし、common diseases は明瞭にメンデル形式で子孫に伝わる程、遺伝的要因の影響は強くなく、多くの落とし穴や困難が待ち受けている。特に、発症に遺伝要因以外の要因の関与が大きいため上記の様な定型的なアプローチをとれない場合が多い。こうした定型的アプローチに変わり、疾患の病態モデルと染色体上での位置情報から候補遺伝子群を確定し、Bioinformatics の手法を用いて候補遺伝子を見出すアプローチが必要となる (Fig. 1)。

本レビューでは遺伝的解析手法について概説し、我々の自験例をもとに連鎖解析で同定された単純な単一遺伝性疾患について述べ、生活習慣病の遺伝的解析を困難に

Fig. 1 An Approach for Gene hunting for Common diseases.

Tools and methods

A. Genetic analysis

- a. Pedigree oriented approach: Linkage analysis
- b. Affected member approach: Sib-pair analysis
- c. Case-control approach: Association study
- d. Animal model approach: Synteny search

B. Bioinformatics

- a. Gene and functional prediction
- b. Prediction of functional impairment/defect
- c. Prediction of protein conformations
- etc

Fig. 2 Tools and methods for genetic dissection of common diseases.

している問題点について言及する。

1) ゲノム上での位置情報

ゲノム上での位置を知るために、4つの方法が用いられる (Fig. 2)。メンデル遺伝モデルに基づき、染色体の乗り換え率を基に遺伝的連鎖を計算する連鎖解析 (linkage analysis)、特定の遺伝モデルを仮定しない対立遺伝子共有法 (allele sharing method) がある。後者の特殊な場合である罹患同胞対解析 (affected sib pair analysis) は、大家系を必要とせず同胞の発症者のみを多数集めることにより、確実に遺伝子の存在場所を絞り込める。この方法は、同胞対で共有するアレルの偏りを検討する、非常に頑強な方法である。糖尿病など common diseases の遺伝子解析に最も用いられる。次に、候補遺伝子が推定できる場合、SNPs (single nucleotide polymorphisms) を用いて、患者と対照者を用いて、疾患との関連を算出する疾患マーカー相関研究 (association study) がある。最後に、ヒトと動物での遺伝子間の位置については遺伝子の位置関係が保存される性質 (synteny) があることから、動物モデルでの検索をヒトへ外挿する動物モデル研究 (animal model study) がある。

これら、何れにおいて遺伝的解析は、確率論に基づく高度な数学モデルに基づいている。その為、手計算での計算は不可能であり、結果の解析には、遺伝解析ソフトを用いたコンピュータに因る解析が不可欠となる。

解析ソフトとして、ヒト用ではMLINK, LINKAGEとGenehunterがあり、動物用としてMapmanager QTなどがある。これらの詳細に関してはhomepage (<http://linkage.rockefeller.edu/soft/list.html>) を参照されたい。

2) 古典的アプローチ：家系—連鎖解析—遺伝子の単離

最も単純な系として常染色体優性遺伝形質がある。この場合、発端者をもとに家系調査を行い、親族の形質を明らかにし遺伝的解析を行うことになる。注意すべき事は見かけ上、家系のメンバー内で遺伝している様に見える

るが、環境要因が家系内で伝わっている場合や垂直感染する感染症が背景に存在している場合がある。又、頻度の多い多遺伝子疾患の場合には、家系内で 50% に近い発症者がおり、優性遺伝疾患の様に見える場合が多々ある。しかしよく観ると、両親が発症者である場合や、優性遺伝形式で発症し浸透率も高いにもかかわらず、父母に発症者が無く、祖父母および子が発症している場合などメンデル遺伝で説明出来ない場合も多い。糖尿病などではたびたびこの様な例に遭遇する。後に述べるようにこの様な例については発症年齢、重症度、糖尿病のタイプなどについての詳細な検討が必要となる。

しかし、常染色体優性遺伝においても稀な疾患で形質がはっきりしている例では連鎖解析は、遺伝子座位について明確な解答を与えてくれる。我々は、この様な例に因って 2 疾患について経験を積むことが出来た。

一例は、マウスモデルの例であり、これについては以下の動物モデルの章で述べる。もう一例は人の全身性カルニチン欠乏症の例であり、家系—連鎖解析—遺伝子の単離まで成し遂げることが出来た例として紹介する (1-3)。

全身性カルニチン欠乏症は、カルニチンの輸送担体の異常に因って起こる。カルニチンは、脂肪酸をミトコンドリア内に運びベータ酸化へ導く為に必要な脂肪酸の輸送担体である。細胞質で脂肪酸は Acetyl-CoA と反応し、Acyl-CoA となりその後カルニチンと反応し Acyl-Carnitine となる。これにより中鎖以上の脂肪酸は、はじめてミトコンドリア膜を通過する事が出来る。ミトコンドリア内へ運ばれたカルニチン抱合脂肪酸は、そこで再び Acyl-CoA となりカルニチンを分離し、脂肪酸はベータ酸化を受ける。

生体内では、カルニチンは生合成されると共に食物から摂られるが、カルニチン輸送体の異常の為、腸粘膜の吸収と腎臓での再吸収が出来なくなる。従って患者では、腸管からの吸収が出来ない一方、大量に尿中にも放出されることになる。その為、カルニチン不足を生じ、脂肪酸がベータ酸化を受ける事が出来ず、脂肪酸利用の障害の為脂肪にエネルギーの供給を依存する臓器では ATP の不足が起こる。したがって、感染症や下痢、嘔吐などによりグルコース摂取が不足すると、ベータ酸化によるバックアップ機構が働かない為、心臓、筋肉、中枢神経系での深刻な ATP 不足が生じる。特に若年幼児期には、心肥大による心臓機能の異常から突然死や、Reye's syndrome を引き起こす (3)。

更に検討を進めると本疾患では、常染色体劣性疾患であるが、血清のカルニチン値を測定すると家系内に正常の約 2/3 程度の値を示す個体が約 1/2 の頻度でいる事が判明した。またこうした個体では、尿中に大量のカルニチンが漏出していることも判明した (1)。

本来は劣性疾患であり遺伝解析には多くの患者を必要とするが、血清カルニチンを形質とすると常染色体優性と考えられ、一家系で連鎖解析が可能である事が判明した。この結果、20 数名からなる家系を基に連鎖解析を行

い、5 番染色体に責任遺伝子座の存在を証明出来た。

更に、この家系を増やし、組み替え位置を狭めて行く事ができてついに 2-3 cM まで迫る事が出来た (1)。金沢大学のグループが機能不明のトランスポータを単離し、このトランスポータはまさに我々が責任遺伝子の存在を認めた部分に一致した。そこで金沢大学のグループと共同でその遺伝子 OCTN2 の変異の検索を行い、全身性カルニチン欠乏症の異常の原因遺伝子の同定がなされた (2)。

今から振り返れば、2002 年段階のヒトの遺伝子地図 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi) を用いればわけなく分離できたと思われる。

3) Common diseases の遺伝要因解明を阻むもの

上記の例は幸運な場合である。通常は、この様にうまく行かない。遺伝要因の解明を阻む原因として、複雑な遺伝様式 (complex trait) が考えられる。この原因は大まかには以下の 5 種類の要因に大別出来る。

(1) 不完全な浸透率と Phenocopy

遺伝子を受け継いでいるにも関わらず疾病を発症しない浸透率の低い例や、逆に遺伝子を受け継いでいないにも関わらず、遺伝的要因以外の原因 (環境、加齢、性) などで発症する場合 (phenocopy) がある。

具体的な例として、乳癌発症に関与する *BRCA1* 遺伝子がある (4)。この遺伝子保因者は、発見の契機となった Jewish では、40 歳までで 37%、55 歳まででは 66%、80 歳まででは 85% が乳癌に罹患する。一方、非保因者では、それぞれ、0.4%、3%、8% であると報告されている。更にその後、英国の集団で調査された処、保因者の頻度は、先の例ほど高くないことが判明した。

この様に、保因者であっても 100% 発症はなく、浸透率が人種や生活習慣に因って大きく異なるなどの場合が知られている。

(2) Genetic (Locus) heterogeneity

症候上全く同じのものであっても、遺伝的異質性 (genetic heterogeneity)、遺伝子座異質性 (locus heterogeneity) が存在する場合がある。この例として、polycystic kidney, early-onset Alzheimer disease, MODY (Maturity onset diabetes of the young), hereditary nonpolyposis colon cancer, ataxia telanectasia, xeroderma pigmentosum, retinitis pigmentosa などが知られている。

ヒトの常染色体優性遺伝性疾患である MODY (Maturity onset diabetes of the young) は、この例として重要な示唆を与えてくれている。以下 MODY について詳細に述べる。

Fajan は、Michigan における大家系である RW 家系での観察を基に 1952 年に MODY を一群の疾患としてまとめた (5)。その特徴は、① 25 歳以前に発症する、② 常染色体優性遺伝形式をとる、③ 3 世代に渡り家系内に発症者が証明される、の 3 点である。

現在まで MODY は 5 型が知られている。共通な特徴として、インスリン感受性は正常であり、 β -細胞の異常が

挙げられる。臨床的には、予後の良い第 2 型を除き通常のタイプ 2 糖尿病と同様の臨床経過を辿る。

最も早く原因が判明したのは、染色体 7 番短腕に連鎖が認められその後、glucokinase の突然変異として同定された MODY2 である (6)。膵 β -細胞の glucokinase の K_m は比較的高く (7-8 mM: 126-144 mg/dl), 血糖の生理的変動に応じて敏感に糖利用が高められる。突然変異の結果、glucokinase の V_m が減少し K_m が上昇すると、glucose から glucose-6-phosphate への変換に、より高濃度の糖濃度が必要となり生理的変動域での感受性が減弱する。その結果、ATP 合成が抑制され、ATP/ADP 比の増加が抑制され、インスリン分泌が抑制される。本糖尿病は、日本の MODY の中においては 1% 以下であるが、仏や英国では 12.5%, 5% と高い。更に家族歴を有する妊娠糖尿病ではその頻度は 50% にも上ると報告されている。このタイプでは生涯にわたり血糖があまり上昇せず、血管系の合併症は少ない。

MODY1 は、染色体 20 番長腕に連鎖し、MODY3 は染色体 12 番長腕に連鎖する糖尿病として気付かれた (7, 8)。前者は、1 家系を数えるのみであるが後者は、若年発症の糖尿病 (40 歳以下) で家族歴を有するものの 7-40% 程度に証明されると推定されている (日本においてはこれらほど多くない)。この 2 つのタイプの糖尿病は、positional cloning が行われ、HNF-Network の転写因子である *HNF-4 α* (MODY1) の突然変異である事が証明された。これら転写因子は、*HNF-3 α* , *HNF-3 β* を頂点とする HNF-Network の転写因子であり、glycolysis と gluconeogenesis を調整していることが明らかになった。近年、*HNF-1 α* と協調して転写因子として働く *HNF-1 β* の突然変異が MODY5 の原因となることが明らかにされた。更に、HNF-Network 転写因子の作用点として、細胞内カルシウムの上昇が抑制され、インスリン分泌が抑制されることが明らかにされ、インスリン分泌と代謝を結び付けている metabolic signaling 経路の異常であることが判明した (9)。

以上から、MODY の発症にはインスリン分泌に関わる HNF-Network の異常と β 細胞の分化と分化の維持に関わる homeodomain 転写因子群が関与することが明らかに成った。これら遺伝子群は、肝臓、小腸、 β -細胞に共通して発現する遺伝子群である事は興味深い。今後この様な視点から未知の責任遺伝子を探索する事が出来るものと考えられている。

(3) Polygenic inheritance (多遺伝子疾患)

発症が all or none のように見える threshold のある場合や、形質が quantitative trait では、様相が複雑となる。更に、複数の遺伝子が関与する場合はさらに複雑になる。retinitis pigmentosa のあるタイプでは *RDS* 及び *RDM1* の変異で起こる事が知られている (10)。更に、Hirshsprung disease でも Ch13 と 21 番の遺伝子が関与することが知られている (11)。

(4) 疾患の原因となる Allele の頻度が高い場合

単純な遺伝形式のものでも、疾患と関連する遺伝子の

allele の頻度が高い場合には古典的な連鎖解析は困難となる。この例として晩発性の Alzheimer disease の例が知られている。この遺伝子は、*ApoE4* の allele の遺伝子頻度は一般人口の 16% と高い。この為、連鎖解析では連鎖はあまり強くなかったが、多くの症例を用いた association study で関連が証明された (12)。

上記とは異なる理由で、疾患の頻度が高い場合でも、古典的な連鎖解析は困難となる場合がある。一般の人口の頻度を Q とすると家系内での頻度は、一般に $\sqrt{Q}$ で近似できる経験則が知られており、頻度が高くなるに連れて、常染色体優性疾患と見違えるほどの遺伝様式を示す事がある。この為、アトピー、喘息、糖尿病など common diseases では多くの家系で常染色体優性疾患であるかの様に眩惑される家系を屡々みる。

(5) その他

(1)-(4) 以外に、細胞質遺伝、刷り込み (genetic imprinting), trinucleotide repeat による場合では更に遺伝様式は複雑となる。特に trinucleotide repeat による場合では anticipation (世代を経る毎に、症状も重くなったり発症年齢が早くなる。Huntington Chorea が例として有名) の場合などがあり形質の取り方にも注意を要する。

(6) Complex trait に対する対応

家系内発症のリスクが一般人口におけるリスクに比べ高いほど遺伝的解析により明確な結果が得やすい。一般には、同胞発症リスクと一般人口におけるリスク比である相対リスク (relative risk: λ_s (s は sibling 同胞の意味)) が指標として用いられ、この値が高いほど解析は容易である。例えば、cystic fibrosis では、 $\lambda_s=500$, IDDM では、 $\lambda_s=15$, schizophrenia では、 $\lambda_s=8.6$ と報告されており、cystic fibrosis では既に遺伝子まで単離されている。一方、IDDM では多くの遺伝子座候補が際限なく報告されており、schizophrenia では、悉く連鎖解析の結果が否定されて来た事実は、上記の経験則をよく支持する。

λ_s を上げる為、通常、①臨床像をより絞り込む事により特異性を上げることが出来る。例えば、糖尿病と高脂血症の合併を形質と定義するなどが考えられる。②発症年齢：より若年で発症する形質を探す。MODY はこの成功例である。③症状の重さ：より重い症例を選ぶ。④同一の人種を選ぶ。などが考えられる。しかし、Common disease の場合は、経験的には通常 $\lambda_s=2$ 程度であり、ここに本質的な遺伝解析の困難性が存在する。

4) その他のアプローチ

(1) 動物モデルマウスは、遺伝解析に多用されて来ており、マウスモデルは多くの有用なヒトの疾病にも役立つ情報を提供して来た。今後もマウスの有用性は益々増大するものと思われる。マウスの特徴として、①マウスでは、系統として sib-mating による近親交配が何代も続けられ、遺伝的に系統内では遺伝的に均質である。従って突然変異がある系統に見つかった場合、他系統との交配に因り連鎖解析を比較的容易に出来る利点がある。更

に、②ヒトとの間に syntenic が存在する事に因り、マウスの染色体上の位置はヒトの位置との間に 1 対 1 の対応があり、原因遺伝子をヒト染色体上に特定する事が出来る。

我々は、ヒト糖尿病モデルマウスである Akita mouse を開発した (13-16)。このマウスでの連鎖解析を行い、最終的に位置を 7 番染色体 69 cM に位置する事を見出した。この位置は、ヒトでは 11 番染色体 p15.5 に相当する。その後、Akita mouse の原因遺伝子としてインスリン 2 遺伝子の 1907 番目の塩基配列が G から A へ突然変異し、その結果、プロインスリンの 96 番目のアミノ酸が Cysteine から Tyrosine に置換したことが判明した (15)。

(2) 家族集積性の高い家系を用いた検討：脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、わが国では 10 万人年あたり 20 程度であり 40 歳以上では 10 万人年あたり 96 にまで増加する (17)。原因となる脳動脈瘤には、喫煙歴や過度の飲酒、ストレスなどライフスタイルに関わる要因や女性が高リスク要因であるほか、家族集積性が認められ、一親等以内に脳動脈瘤を有する場合には、脳動脈瘤のリスクは 3-4 倍に増加する (18)。このように脳動脈瘤については、環境要因のほか遺伝的素因が強く疑われる。

脳動脈瘤の遺伝的要因の解明のため、Onda 等は罹患同胞対分析を行い、7 番染色体に強い連鎖を認め、相関研究により、Elastin の Intron 20 および 23 の多型は発症のリスク要因であることを見出した (19)。一方、Olson 等 (20) は罹患同胞対分析を行い Elastin 領域に連鎖を認めなかった。

我々は Onda 等が罹患同胞対分析を行ったのに対して、脳動脈瘤の phenocopy を減らす目的で、3 名以上発症している家族集積性の強い家系 14 家系を対象に検討している。検討の手始めに 7 番の Elastin 領域への連鎖を検討したが同様に連鎖を証明することができなかった (21)。現在、我々は、家系を増やすとともに parametric 解析と Sib-pair を用いた nonparametric 解析を併用し、候補遺伝子領域の検討を進めている。

3. 遺伝疫学の展開

1) 創始者効果 (Founder Effect)

日本における遺伝性疾患については、創始者効果が認められる。即ち多くの疾患で同一祖先由来と思われる突然変異が認められる。その原因として最も大きいものは 300 年にわたる江戸期における封建制の結果である。この結果、多くの日本人は、地域内で婚姻相手を選ぶことが 15 世代近く行われた。更に財産の散逸を防ぐ為に近親婚も行われ、地域内での inbreeding coefficient (fixation index とともいう) F は高くなった。

今、この効果を初等的数学を用いて考えてみよう。地域内での effective population number (N) を考える。更にこの地域内に他の地域から移住し生殖に参加する率を m とする。 F は世代の関数であり t 世代における F を F_t と

書くと、

$$F_t = [1/2N + (1 - 1/2N)F_{t-1}](1 - m)^2$$

平衡状態では、

$$F = 1/(4Nm + 1) \text{ と成る。}$$

更に、地域内である遺伝子座を考えた場合、遺伝子座に k 個のアリルがあり各々の確率が p_i とすると、

$\sum p_i = 1$ であり、各々のアリルがホモになる確率は、

$\sum (p_i)^2$ に等しい。これは、 F に等しいから、

$\sum (p_i)^2 = 1/(4Nm + 1)$ —— (1) という興味深い関係が導かれる。ここで右辺の数字はある遺伝子座においてホモになる確率である。通常多くのマイクロサテライトマーカーは、欧米人を基本としており、 $\sum (p_i)^2 \approx 0.3 - 0.2$ 程度が多いが、一方国内の地域集団ではこれらは 0.5 程度を示す。

(1) の左辺に 0.25 と 0.5 を代入すると $Nm = 0.75$ と $Nm = 0.25$ を得る。この意味は、一世代あたりの共に隔離された 2 つの人口集団の移動のしやすさの指標であり欧米では日本の 3 倍程度 effective population (生殖に参加する人口) が大きいことを示す。即ち、日本人では、一般に近親婚が意図して行われてきたかどうかは別にしても、地域における effective population が少なく高い頻度で IBD (identical by descent) が証明される事になる。このように日本では、従来は effective population が少ない上に、飢饉などの影響で Bottle Neck が起こり益々 F_t が大きくなる。更に、高齢化の進む地方では外部からの人口の流入はなく、江戸時代の遺伝的隔離の名残を色濃く残している事になる。この一方、都市化の進んだ大都會では、人口の migration を招き、effective population も欧米並みの水準に達しているものと推測される。

2) Mass screening

では、このような地方における日本人の特性が遺伝子解析にとってどのように作用するのであろうか。例として Lysinuric protein intolerance があげられる。本疾患は、SLC7A7 の変異で発症するが我々は R410X という東日本に広く分布する創始者変異を見出し (22-24)、その遺伝子解析から創始者変異を用いたマススクリーニングを行っている (25, 26)。

3) 地域で頻度の偏りのある疾患

遺伝性疾患であるにも関わらず頻度に地域的偏りのある常染色体優性疾患が知られている (27-29)。これらの疾患のうち Osler—Rendu—Weber 病 (タイプ 1) は、血管系に異常を来す疾患であり、Endoglin に変異を有する個人にとって早期治療を可能とするため極めて価値の高い情報をもたらす。我々は国内の某地域において極めて高い頻度 1:8000 を見出した。しかし、不思議なことに、患者間で共通の変異はなく創始者変異は証明されなかった (28)。

4) 倫理的課題

遺伝的に疾病へのリスクが増大することが明らかにされるに及び、種々の問題が生じて来た。特に米国ではこの問題は、医療保険との関連で切実な問題となって来ている。日本においても、平成12年にいわゆる3省合同指針 (http://www2.ncc.go.jp/elsi/html/rinri_shishin.htm) が出来、各大学では倫理委員会が立ち上げられ、このガイドラインに沿った審査がなされている。

4. ま と め

Human Genome Project は、当初の目標である2006年の終了よりも早く完了した。これにより、実験を行わずともヒトの配列は手に入れる事が出来る。従って、大きな所在地の目安が付けば、配列を頼りに生理的なモチーフ構造の予測から候補遺伝子を探り当てる事が出来る。したがって、以前にも増して、所在地を絞りこむ連鎖解析が重要と成って来た。

日本人の古代の遺伝的特徴を江戸時代の遺伝的隔離で増幅し温存した地域は、大都会ではもう見られない。しかし、高齢化の進んだ地方では、人口の流入がなく現在も遺伝的隔離に近い状況にある。このような地域での遺伝的要因の関与のある疾病では現在でも創始者効果が認められるに違いない。しかし、一方で、生活習慣病に関与する遺伝子群と想定される遺伝子の異常乃至は多型は、淘汰に対し中立的な変異でありこうした遺伝的要因形質の浸透率も悪く、弱い遺伝的效果しかもちえない。このような遺伝子を検出するには、古典的な遺伝学手法では不可能であろう。こうした方法に代わり Bioinformatics と位置情報を利用した網羅的アプローチが有効であろう。

文 献

- (1) Shoji Y, Koizumi A, Kayo T, Ohata T, Takahashi T, Harada K, Takada G Evidence for linkage of human primary systemic carnitine deficiency with D5S436: a novel gene locus on chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 101-108.
- (2) Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, Nikaido H, Sai Y, Koizumi A, Shoji Y, Takada G, Matsuishi T, Yoshino M, Kato systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* 1999; 21: 91-94.
- (3) Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, Kayo T, Wada Y, Nezu J, Ohashi R, Tamai I, Shoji Y, Takada G, Kibira S, Matsuishi T, Tsuji A (1999) Genetic epidemiology of carnitine transporter *OCTN2* gene in a Japanese population and phenotypic characterizations in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Human Molec Genet* 1999; 8: 2247-2254.
- (4) Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M The genetic epidemiology of BRCA1. *Breast Cancer Linkage Consortium Lancet* 1994; 344:761.
- (5) Fajans SS, Bell GI, Bowden DW, Halter JB, Polonsky KS (1996) Maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Med* 1996; (9 Suppl 6): S90-95.
- (6) Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, Lesage S, Velho G, Iris F, Passa P Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 721-722.
- (7) Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young. *Nature* 1996; 384: 458-460.
- (8) Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky KS, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young. *Nature* 1996; 384: 455-458.
- (9) Froguel P Nuclear factors and type 2 diabetes. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1936-1939.
- (10) Kajiwaru K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science* 1994; 264: 1604-1608.
- (11) Li CC. ASHG Award for Excellence in Education. Remarks on receiving the ASHG award: science and science education. *Am J Hum Genet* 1998; 64: 16-17.
- (12) Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, Yamaoka LH, Hung WY, Alberts MJ, Walker AP, Bartlett RJ, Haynes CA, Welsh KA. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 1034-1050.
- (13) Yoshioka M, Kayo T, Ikeda T, Koizumi A. A novel locus, Mody4, distal to D7Mit189 on chromosome 7 determines early-onset NIDDM in nonobese C57BL/6 (Akita) mutant mice. *Diabetes* 1997; 46: 887-894.
- (14) Kayo T, Koizumi A. Mapping of murine diabetogenic gene mody on chromosome 7 at D7Mit258 and its involvement in pancreatic islet and β cell development during the perinatal period. *J Clin Invest* 1998; 101: 2112-2118.
- (15) Wang J, Takeuchi T, Tanaka S, Kubo SK, Kayo T, Lu D, Takata K, Koizumi A, Izumi T (1999) A mutation in the insulin 2 gene induces diabetes with severe pancreatic β -cell dysfunction in the Mody mouse. *J Clin Invest* 1999; 103: 27-37.
- (16) Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Shizuo A, Araki E, Mori M. A targeted disruption of the CHOP gene protects mice against ER stress-induced diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109: 525-532.
- (17) Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, Wada J, Kawano H, Kato I, Sinkawa A, Ohmura T, Iwamoto H, Omae T. Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage in a Japanese rural community. *Stroke* 1989; 20: 1150-1155.
- (18) Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and

- risk of rupture of intracranial aneurysms: a systemic review. *Stroke* 1998; 29: 251-256.
- (19) Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Kanajima T, Inoue I. Genowide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to 7q11. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 804-819.
 - (20) Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryynanen M, Kim LL, Tromp G. Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet* 2002; 3: 7-12.
 - (21) Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Miyamoto S, Hashimoto N, Takenaka K, Yoshinaga T, Koizumi A. Absence of linkage of familial intracranial aneurysms to 7q11 in highly aggregated Japanese families. *Stroke* (in press).
 - (22) Noguchi A, Shoji Y, Koizumi A, Takahashi T, Shoji Y, Matsumori M, Kayo T, Ohhata T, Wada Y, Yoshimura I, Maisawa S, Konishi M, Takasago Y, Takada G. SLC7A7 genomic structure and novel variants in three Japanese lysinuric protein intolerance families. *Human Mutation* 2000; 15: 367-372.
 - (23) Koizumi A, Shoji Y, Nozaki J, Noguchi A, Xiaofei E, Dakeishi M, Ohura H, Kayo T, Wada Y, Manabe M, Takasago Y, Takada G and the mass screening group. Excessive clustering of lysinuric protein intolerance (LPI) patients in a northern part of Japan due to a founder effect. *Hum Mutat* 2000; 16: 270-271.
 - (24) Shoji Y, Noguchi A, Shoji Y, Matsumori M, Takasago Y, Takayanagi M, Yoshida Y, Ihara K, Hara T, Yamaguchi S, Yoshino M, Kaji M, Yamamoto S, Nakai A, Koizumi A, Hokezu Y, Nagamatsu K, Mikami H, Kitajima I, Takada G. Five novel SLC7A7 variants and y + L gene-expression pattern in cultured lymphoblasts from Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Hum Mutat* 2002; 20: 375-381.
 - (25) Inoue Y, Fukagaya K, Kada A, Matsuura N, Takasago Y, The mass screening group, Koizumi A. A historical aspect of Lysinuric protein intolerance in a northern part of Iwate, Japan. *Human Biol.* In press
 - (26) Koizumi A, Matsuura N, Inoue S, Utsunomiya M, Nozaki J, Inoue K, Takasago Y, the mass screening group Evaluation of a mass screening program for Lysinuric protein intolerance (LPI) in the northern part of Japan. *Genetic Testing* 2003; 7: 29-35.
 - (27) Shioya T, Hashimoto M, Koizumi A, Kawamura M, Miura M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) in Akita Prefecture, Jpn Int Med. 2000; 39: 675-676.
 - (28) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, Nozaki J, Inoue S, Koizumi A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Human Mut* 2002; 19: 140-148.
 - (29) Inoue S, Inoue K, Utsunomiya M, Nozaki J, Yamada Y, Iwasa T, Mori E, Yoshinaga T, Koizumi A. Mutation analysis of *PKD1* in Japanese autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients. *Human Mutat* 2002; 19: 622-628.