

ローカスワイドSNPハプロタイプ解析による代謝異常症候群疾患感受性遺伝子の探索

●森崎 隆幸 ◆森崎 裕子 ◆吉政康直 ◆宮本恵宏

国立循環器病センター研究所

＜研究の目的と進め方＞

一塩基多型 (SNP) を用いた疾患関連遺伝子探索に際しては、SNPの集団ごとの違い、物理的距離とSNP間相互の関係等に関する情報の集積を踏まえて、解析手法の改良と検証が必要である。本研究は代謝異常症候群の遺伝要因の解明を最終目標に、遺伝子領域の同定を目的として稠密なSNP解析を行う。

そのために、代謝異常症候群の関連遺伝子領域候補染色体・遺伝子領域について、稠密なSNP解析を行い、SNP間相互の連鎖不平衡解析、SNPハプロタイプ形成、個々人のハプロタイプ決定により、疾患の遺伝素因としての遺伝子領域にせまり、さらに、より稠密なSNP解析により、疾患原因遺伝子の特定と原因変異の同定研究につなげる。

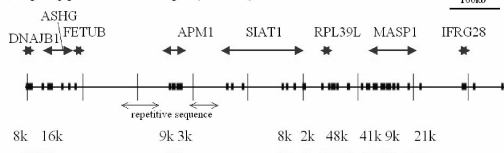
＜研究開始時の研究計画＞

代謝異常症候群の関連遺伝子領域候補染色体・遺伝子領域を選定して、その領域における稠密なSNP解析を行い、SNP間相互の連鎖不平衡解析、SNPハプロタイプ形成、個々人のハプロタイプ決定を行う。それによりSNP単点をもとにした臨床型（代謝異常の有無など単純な、疾患の遺伝素因としての遺伝子領域にせまり、さらに、より稠密なSNP解析により、疾患原因遺伝子の特定と原因変異の同定研究につなげる。

＜研究期間の成果＞

平成16年度は、家系を用いた既報の連鎖解析により代謝異常症候群に関係する種々の表現型との間に関連があることが示唆されている3q27領域について、SNPハプロタイプを用いた連鎖不平衡ブロックを検討し、この領域のマーカースNPを用いて、糖尿病及び代謝異常症候群との関連解析ならびに種々の糖脂質代謝パラメーターとの関連解析を行った。また、ブロックごとのSNPハプロタイプを決定し、ハプロタイプと臨床型との関連解析を行った。

Haplotype blocks at 3q27(0.9Mb)



糖尿病との関連解析では5ブロックに属する7SNPsが有意な相関を認め、このうち3SNPは、一般集団でも、空腹時インスリン値やHOMA-IR値との間に有意相関を認めた。他の2SNPは、BMI値との間に有意相関を認めた。この2SNPに関連する3SNPによりSNPハプロタイプの検討では、一般集団においてBMI値との間に有意な相関を示し、この領域が肥満に関連のあることが示唆された。

Haplotype 解析の例 (BMI)

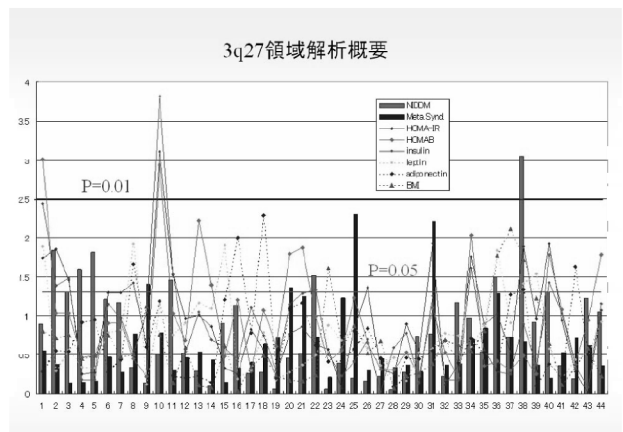
1 Haplotype 頻度の差の検定

Gene	h1		h2		平均BMI	Z	P値
	度数	頻度	度数	頻度			
h.212	408	0.432	430	0.458	0.445	1.108	0.26782
h.211	244	0.260	265	0.283	0.271	1.117	0.26404
h.122	184	0.199	128	0.137	0.159	2.281	0.02277
h.222	114	0.123	100	0.107	0.114	1.921	0.05324
h.112	9	0.010	6	0.007	0.009	0.963	0.32110
h.221	187	0.020	221	0.238	0.025	1.578	0.11448
h.121	0	0.000	121	1.281	0.001	1.272	0.17013

2 QTLhaplo: 特定のhaplotypeを有する場合と有さない場合の計測値の差の検定

頻度	haplotype	P値*	haplotype+		haplotype-	
			平均	標準偏差	平均	標準偏差
0.4382	h.212	0.681	22.7	3.1	22.8	3.0
0.2781	h.211	0.263	22.8	3.1	22.8	3.1
0.1544	h.122	0.077	22.9	3.0	22.8	3.0
0.1192	h.222	0.818	22.8	2.9	22.7	3.1

さらに、leptin値とadiponectin値との有意な相関を認めるSNPもそれぞれ5SNPで認めたが、これらは上記のSNPとは一致せず、別の機序での関与が示唆された。代謝異常症候群との関連解析では、5SNPで有意な相関を認め、1SNPはHOMA-IR値と間に有意な相関を認めた。以上より、3q27領域は、日本人においても、種々の代謝異常と関連することが明らかとなった。



＜国内外での成果の位置づけ＞

糖尿病や代謝異常症候群に関連する遺伝子の探索は、国内外で活発に行われているが、人種集団を超えて解析結果が再現され、遺伝子多型あるいは変異が遺伝子機能の変化に直結するという成果はまだ得られていない。こうした中で、遺伝子多型の単点解析による関連解析でなく、領域を対象として稠密に多型解析を行ってSNPハプロタイプを決定していく本研究手法極めて興味深く重要であると位置づけられる。

＜達成できなかったこと、予想外の困難、その理由＞

異なる対象集団を用いての本解析対象結果の検証を行うと、結果を再現して主因となる遺伝子多型（変異）の同定にまでは至らなかった。研究期間における解析能力の限界と、適切な統計解析プログラムの検討の遅れが原因の一つと思われる、これらを解決しての今後の研究を進展させる必要がある。

＜今後の課題＞

研究手法の妥当性の検証と得られる研究成果を遺伝子機能と疾患発症機構と結びつけるべく、研究を継続する

必要がある。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1) Iwao M, Morisaki H, Morisaki T: Single-nucleotide polymorphism g.1548G>A (E469K) in human ICAM-1 gene affects mRNA splicing pattern and TPA-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 317:729-735, 2004.