

脳梗塞のゲノムワイド関連遺伝子研究

秦, 淳
九州大学大学院医学研究院環境医学分野

清原, 裕
九州大学大学院医学研究院環境医学分野

<https://doi.org/10.15017/12506>

出版情報：福岡醫學雑誌. 99 (9), pp.185-191, 2008-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



総 説

脳梗塞のゲノムワイド関連遺伝子研究

九州大学大学院医学研究院 環境医学分野

秦 淳, 清 原 裕

はじめに

日本人は、欧米の白人に比べ脳卒中のリスクが高いことが知られている。脳卒中は、複数の環境要因と遺伝的要因が複雑に絡み合っただけでなく、発症や進展にかかわる多因子疾患の1つと考えられている。脳卒中の中でも頻度の高い脳梗塞の危険因子については、多くの疫学・臨床研究により主に生活・環境要因の面から検討され、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満などの基礎疾患に加え、喫煙、多量飲酒などの生活習慣が危険因子として取りあげられている^{1)~5)}。一方、その遺伝的要因については、双生児研究や家族歴研究によって関与が示唆されている⁶⁾ものの、実際に脳梗塞の発症に影響を与える具体的な遺伝子（脳梗塞関連遺伝子）についてはほとんど解明されていない。

近年、多因子疾患の発症に影響を与える遺伝的要因として遺伝子多型が注目されている。遺伝子多型とは、ゲノム上の塩基配列の変化が集団中に1%以上の頻度で存在しているものとして定義され、一塩基多型（single nucleotide polymorphism ; SNP, 単一の塩基が他の塩基に置き換わっているもの）、挿入欠失多型（1~複数の塩基配列が欠失や挿入をしているもの）、variable number of tandem repeat (VNTR) 多型（数~数十塩基の配列が繰り返している部位において、繰り返し回数が異なっているもの）およびマイクロサテライト多型（同様に2~4塩基の繰り返し回数が異なっているもの）などに分類されている。

従来、脳梗塞の遺伝子研究では、その原因である動脈硬化や血液凝固系の異常などへの関与が知られている既知の遺伝子に着目し、その遺伝子多型と脳梗塞との関連を患者対照研究などにより検証する候補遺伝子アプローチの手法が主に採用されてきた。この方法により、アンジオテンシン I 変換酵素（angiotensin I converting enzyme ; ACE）などが関連遺伝子として見出されている⁷⁾⁸⁾。しかし、この方法では機能が未知の遺伝子領域の解析を行うことはできないという限界がある。

21世紀に入りヒトゲノムの塩基配列の全貌が解読されると、International HapMap Project⁹⁾などでゲノム全体を網羅した遺伝子多型の情報基盤が整備された。さらに、遺伝子多型、特にSNPの解析（タイピング）技術が飛躍的に進歩し、多数のDNAサンプルについて多数のSNPを高速にタイピングすることが可能となった。このように、ゲノム全体を対象に網羅的に疾患関連遺伝子を探索するゲノムワイド研究に必要な環境が整備され、実際に心筋梗塞など種々の生活習慣病について新規の関連遺伝子が同定されている^{10)~12)}。

本稿では、これまでに報告された海外における脳梗塞のゲノムワイド研究の成績について紹介し、筆者らが現在取り組んでいる脳梗塞関連遺伝子研究の成果について概説する。

1. 海外における脳梗塞のゲノムワイド研究

1) *PDE4D* (phosphodiesterase 4D) 遺伝子

2003年に、アイスランドのdeCODE genetics社を中心とする研究グループ¹³⁾¹⁴⁾により、*PDE4D* 遺伝子が世界で初めてゲノムワイド研究で同定された新規の脳梗塞関連遺伝子として報告され、注目を集めた。

この研究では、はじめにアイスランド人の脳卒中患者 179 家系を対象に 1,000 か所のマイクロサテライト多型をマーカーとしたゲノムワイド連鎖解析^(注1)を行った。その結果、5 番染色体長腕 (5q12) の 20 cM^(注2) の領域が脳卒中と強く連鎖することを見出し、この領域を *STRK1* と命名した。そして、この領域に存在する 98 個のマイクロサテライトマーカーを用いて、脳梗塞患者群 864 名と対照群 908 名を対象に関連解析^(注3)を行い、*PDE4D* 遺伝子上に存在するマイクロサテライトマーカー AC008818-1 が、脳梗塞のうち心原性脳塞栓症とアテローム血栓性脳梗塞を合わせたサブグループと関連していることを見出した。さらに、この遺伝子上の 260 個の SNPs を用いて AC008818-1 を含む領域の詳細な連鎖不平衡^(注4)解析とハプロタイプ^(注5)解析を行ったところ、強い連鎖不平衡の関係にある 2 つの多型 (AC008818-1 と SNP45) により定義されるハプロタイプが、この脳梗塞サブグループと有意に関連することが明らかとなった。

この遺伝子がコードしている蛋白は細胞内サイクリック AMP の分解にかかわる酵素であり、血管壁細胞や炎症細胞に発現していることから、当初この遺伝子の動脈硬化への関与が推定された。しかし、その後 Funalot ら¹⁵⁾により、心房細動や心臓弁膜症などを原因とする心原性脳塞栓症と粥状動脈硬化を基盤に発生するアテローム血栓性脳梗塞を組み合わせた解析は妥当ではないとする意見が出されている。また、他の研究グループにより行われた追試を統合したメタ解析¹⁶⁾では、*PDE4D* の遺伝子多型と脳梗塞との間に有意な関連は認められなかった。従って、最近では *PDE4D* 遺伝子と脳梗塞との関連は懐疑的と考えられている。

2) *ALOX5AP* (5-lipoxygenase activating protein) 遺伝子

2004 年に、同じく deCODE genetics 社のグループ¹⁷⁾より、脳梗塞を含む心血管病の関連遺伝子として *ALOX5AP* 遺伝子が報告されている。この研究では、アイスランド人の心筋梗塞 296 家系について 1,068 か所のマイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイド連鎖解析が行われ、13 番染色体長腕 (13q12-13) 上の 7.6 Mb^(注6) の候補領域を同定した。次に、この領域上の 120 個のマイクロサテライトマーカーを用いた、心筋梗塞患者群 802 名と対照群 837 名を対象にした関連解析によって、心筋梗塞と関連の強い遺伝子領域を絞り込んだ。この領域には *ALOX5AP* 遺伝子と機能未知の遺伝子 (D13S106E) が含まれているが、前者はアラキドン酸カスケードにおけるロイコトリエンの生合成に重要な役割を果たしており、血管壁における炎症を介した動脈硬化への関与が示唆されることから、こちらが心筋梗塞関連遺伝子であると考えられた。さらに、この遺伝子内の 48 個の SNPs を用いて心筋梗塞患者群 779 名、脳梗塞患者群 484 名、対照群 624 名の間で関連解析を行った結果、4 つの SNPs の組み合わせにより定義されるハプロタイプが心筋梗塞と脳梗塞に関連することが明らかとなった。

この遺伝子については、スコットランド人の脳梗塞例でも関連があることが同じ研究グループ¹⁸⁾より報告されたが、他施設における検討では脳梗塞との間に関連があるとする成績と関連がないとする成績が混在しており、最終的な結論は得られていない¹⁹⁾。

2. 九州大学における脳梗塞のゲノムワイド研究

1) ゲノムワイド研究の方法

久山町研究は、福岡県久山町の地域住民を対象とした生活習慣病の疫学研究である。本研究では、1961 年に循環器健診を受けた 40 歳以上の住民のうち、心血管病 (脳卒中と心筋梗塞) の既往のない 1,618 名を第 1 集団として、今日にいたるまで心血管病の発症および死亡に関する追跡調査を行っている。同様に、1974 年に 2,038 名の第 2 集団、1988 年に 2,637 名の第 3 集団を設定し、同様の追跡調査が進行中である。いずれの集団も健診受診率が高いこと (80%以上)、死亡者を原則として病理解剖し、死因及び隠れた疾病を調査していること (通算剖検率 80%)、各集団の追跡脱落率が極めて少ないこと (各集団 2 名以下) など、きわめて精度の高い調査を継続してきた。さらに、2002 年の循環器健診では 40 歳以上の住民 3,328 名 (受診率 78%) が受診したが、そのうち 3,196 名 (同意率 96%) から遺伝子研究の承諾を得て DNA 抽出用

の血液サンプルを採取した。この集団は、今後、第4集団として同様の追跡調査を行う予定である。

久山町研究を基盤とした脳梗塞関連遺伝子研究は、東京大学医科学研究所、理化学研究所との共同研究として実施されている。患者群は、九州大病院を含む7つの関連施設を受診した40歳以上の脳梗塞患者のうち、遺伝子研究に関する承諾が得られた1,112名からなる。一方、対照群として、2002年の久山町循環器健診受診者のうちゲノム疫学研究に関する承諾が得られかつ心血管病の既往のない住民の中から、患者群と性・年齢を対応させた1,112名を無作為に選択した。はじめに、脳梗塞患者群と対照群のうち各々188名について、全ゲノムに分布する52,608か所のマーカーSNPsのタイピングを行い、関連解析（1次スクリーニング）を行った（図1）²⁰⁾。その結果、統計学上 $p < 0.01$ の関連を認めた1,098個のSNPsについて、全ての患者群・対照群を用いた関連解析（2次スクリーニング）を行った。以上の2段階のスクリーニングによって脳梗塞関連遺伝子領域の候補を12か所同定した。これらの遺伝子領域に対して現在解析を進めているが、本稿ではこのうち2つの遺伝子の成績を紹介する。

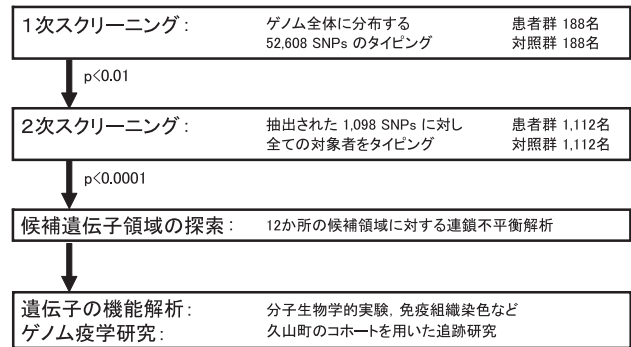


図1 九州大学における脳梗塞のゲノムワイド関連遺伝子研究の流れ

はじめに、脳梗塞患者群と対照群のうち各々188名について、全ゲノムに分布する52,608か所のマーカーSNPsのタイピングを行い、関連解析（1次スクリーニング）を行った（図1）²⁰⁾。その結果、統計学上 $p < 0.01$ の関連を認めた1,098個のSNPsについて、全ての患者群・対照群を用いた関連解析（2次スクリーニング）を行った。以上の2段階のスクリーニングによって脳梗塞関連遺伝子領域の候補を12か所同定した。これらの遺伝子領域に対して現在解析を進めているが、本稿ではこのうち2つの遺伝子の成績を紹介する。

2) *PRKCH* (protein kinase C η) 遺伝子

2次スクリーニングの結果、マーカーSNP rs3783799は脳梗塞のうちラクナ梗塞と有意な関連を認めた。このSNPを含む周辺領域について詳細な連鎖不平衡解析を行った結果、*PRKCH*遺伝子を新規の脳梗塞関連遺伝子として同定した²¹⁾。マーカーSNPの近傍には強い連鎖不平衡の関係にある別のSNP rs2230500があり、同様にラクナ梗塞との間に強い関連を認めた（表1）。このSNPは、*PRKCH*遺伝子の第9エクソンの塩基の1つがGからAに変化することにより、その遺伝子産物であるプロテインキナーゼC η （protein kinase C η ；PKC η ）の374番目のアミノ酸残基をバリン（Val）からイソロイシン（Ile）に置換（V374I）させる。

このアミノ酸置換を伴うSNPについては、オーダーメイド医療実現化プロジェクト（バイオバンクジャパン）に登録されたラクナ梗塞群1,137名と対照群1,875名を比較した関連解析においても同様の関連が認められた（表1）。さらに、1988年に設定した久山町第3集団のうちゲノム疫学研究の承諾が得られている1,642名を対象として14年間追跡した結果、AA（Ile/Ile）型はGG（Val/Val）型に比べ脳梗塞発症率が有意に高かった（ハザード比2.83）（図2）。International HapMap Project⁹⁾のデータによると、このSNPは日本人や中国人には存在するが、米国人やアフリカ人では極めて稀である。従って、この遺伝子はアジア人に特有の脳梗塞関連遺伝子であると推定される。

PKC η は細胞内のシグナル伝達物質の1つであり、自己リン酸化により活性化しキナーゼ活性を発揮する。PKC η のアミノ酸置換がキナーゼ活性に与える影響を検討した*in vitro*の実験結果では、Ile型のPKC η はVal型に比べキナーゼ活性が有意に高かった（図3）。また、久山町の剖検例を用いた免疫組織学的検討では、PKC η は冠動脈の血管内皮細胞および動脈硬化巣の泡沫化マクロファージに発現し、動脈硬化の進展に伴い発現量も増加した（図4）。現在のところ、PKC η によってリン酸化を受ける基質は同定されていないため、PKC η がどのような機序で動脈硬化の進展に関わっているかは明らかでない。最近、Serizawaら²²⁾により、この遺伝子多型と無症候性脳梗塞との関連が報告された。今後さらに研究が進むことにより、動脈硬化や脳梗塞の新たな発症機序が解明されるものと期待される。

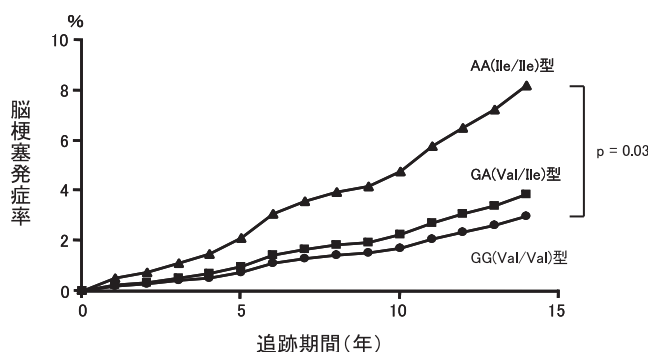
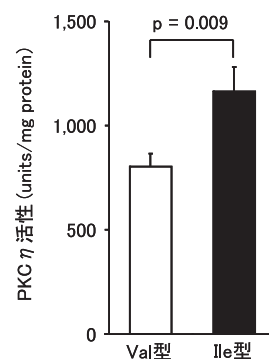
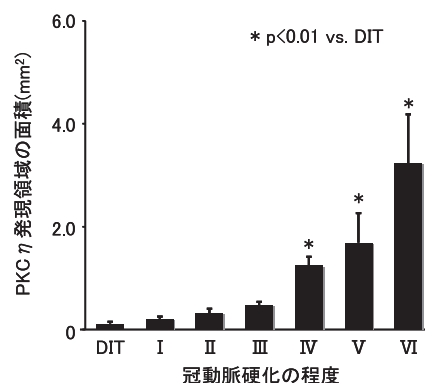
3) *AGTRL1* (angiotensin receptor like-1) 遺伝子

同様に、2次スクリーニングの結果、マーカーSNP rs948847と脳梗塞との間にも有意な関連を認めた。

表1 *PRKCH* 遺伝子のアミノ酸置換 (V374I) を伴う SNP rs2230500 と脳梗塞との関連解析

	サンプル数		A アレルの頻度		アレル頻度の比較 (A vs. G)	
	患者群	対照群	患者群	対照群	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
九州大学						
脳梗塞全体	1,109	1,096	0.227	0.188	1.27 (1.10~1.47)	0.0013
ラクナ梗塞	491	485	0.236	0.157	1.66 (1.33~2.09)	0.0000098
アテローム血栓性脳梗塞	366	362	0.218	0.194	1.17 (0.90~1.50)	0.23
心原性脳塞栓症	136	134	0.195	0.246	0.74 (0.49~1.11)	0.15
サブタイプ不明の脳梗塞	116	115	0.254	0.235	1.11 (0.73~1.70)	0.63
バイオバンクジャパン						
ラクナ梗塞	1,137	1,875	0.232	0.197	1.24 (1.09~1.40)	0.00099

(文献 21 より改変引用)

図2 *PRKCH* 遺伝子の SNP rs2230500 の遺伝子型別にみた脳梗塞発症率 (久山町第3集団, 1,642名, 14年追跡, 1988~2002年, 性年齢調整) (文献 21 より引用)図3 *PRKCH* 遺伝子のアミノ酸置換 (V374I) が PKC η のキナーゼ活性に与える影響 (文献 21 より引用)図4 久山町剖検例における冠動脈硬化 (American Heart Association 分類) の程度と, PKC η 発現領域面積との関係
DIT: diffuse intimal thickening (慢性内臓肥厚) (文献 21 より引用)

このマーカー SNP を含む周辺領域について詳細な連鎖不平衡解析を行ったところ, マーカー SNP と強い連鎖不平衡の関係にある5つの遺伝子が候補として見出された. さらに, この5つの遺伝子を含む領域に存在する49個のSNPsを用いた関連解析の結果, *AGTRL1* 遺伝子新規の脳梗塞関連遺伝子として同定した²³⁾. *AGTRL1* 遺伝子上の10個のSNPsについて関連解析を行ったところ, マーカー SNP を含む4つのSNPsが脳梗塞と強い関連を示した (表2). このうち3つは *AGTRL1* 遺伝子の転写調節領域に存在し, 残りの1つ (rs948847) は遺伝子のエクソン上に存在するもののアミノ酸置換を伴わないものであった.

そこで, これら4つのSNPsが *AGTRL1* の転写に与える影響を検討するためにゲルシフトアッセイを行ったところ, *AGTRL1* 遺伝子の転写開始点から上流154塩基に位置するSNP

rs9943582がG型である場合に特異的に結合するが, A型である場合にはほとんど結合しない蛋白の存在が明らかとなった (図5). 抗体を用いたスーパーシフトアッセイにより, この蛋白は転写因子 Sp1 であることが判明した. さらに, ルシフェラーゼアッセイでは, G型はSp1の過剰発現下でA型に比べ2倍程度転写活性が高かった (図6). 久山町第3集団のうちゲノム疫学研究の承諾が得られている1,659名を14年間追跡したコホート研究においても, このSNPのGG型の群では他の群と比べて脳梗塞発症率が有意に高かった (ハザード比2.00) (図7).

この遺伝子は, 7回膜貫通型G蛋白共役受容体の1つであるAPJをコードしている. この受容体はアンジオテンシンIIの1型受容体に類似したアミノ酸構造を持つ²⁴⁾がアンジオテンシンIIとは結合せず, 別

表2 *AGTRL1* 遺伝子で脳梗塞と強い関連を示した4 SNPs における関連解析

SNP 名	SNP 位置	患者群における遺伝子型			対照群における遺伝子型			アレル頻度の比較	
		11 型	12 型	22 型	11 型	12 型	22 型	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
rs7119375	- 1051C/T	576	447	85	482	508	115	1.30 (1.14~1.48)	0.000062
rs10501367	- 674G/A	577	445	84	482	510	115	1.31 (1.15~1.49)	0.000037
rs9943582	- 154G/A	574	448	85	486	507	118	1.30 (1.14~1.47)	0.000066
rs948847	+ 570A/C	551	455	99	452	523	128	1.30 (1.15~1.48)	0.000043

11 型：脳梗塞になりやすいアレルのホモ型，12 型：ヘテロ型，22 型：脳梗塞になりにくいアレルのホモ型。

(文献 23 より改変引用)

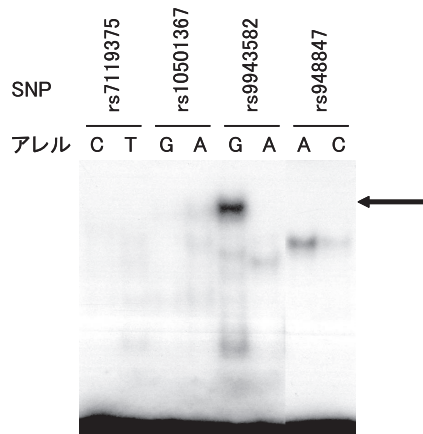


図5 *AGTRL1* 遺伝子の4 SNPs の各アレルにおける結合蛋白の検索(ゲルシフトアッセイ) 矢印は rs9943582 の G アレルに特異的に結合する蛋白 (Sp1) を示す。(文献 23 を改変引用)

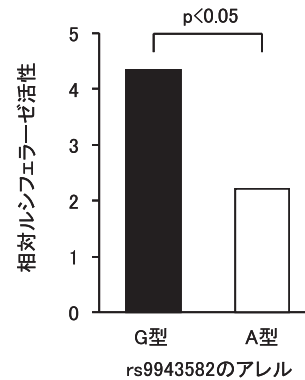


図6 *AGTRL1* 遺伝子の SNP rs9943582 のアレルの違いが転写活性に与える影響 (Sp1 過剰発現下でのルシフェラーゼアッセイ) (文献 23 を改変引用)

のペプチドであるアペリンがリガンドとなっている²⁵⁾。APJ およびアペリンは血管系で発現し，血管収縮や血圧調節に関与することが知られている²⁶⁾。最近ではアポリポ蛋白 E (*ApoE*) ノックアウトマウスに高脂肪食を負荷した際に生じる動脈硬化が，APJ のノックアウトにより著明に抑制されることが報告された²⁷⁾。以上のことから，アペリン-APJ の経路は血圧の変化や動脈硬化の促進をもたらす，脳梗塞の発症に関与することが示唆される。

おわりに

近年，ゲノムワイド研究の基盤技術の整備により，従来の候補遺伝子アプローチでは同定し得なかった新規の脳梗塞関連遺伝子が明らかにされつつある。ゲノムワイド研究の目標は，関連遺伝子の探索のみならず，新たに発見された遺伝子を手がかりに脳梗塞の治療法や予防法を開発することにある。今後，これらの関連遺伝子がどのように脳梗塞の発症機序に関与するのか，またどのような環境要因により遺伝子の機能が変化するのかを明らかにすることによって，個人の遺伝的素因に合わせたきめ細かな脳梗塞の医療（オーダーメイド医療）や予防（オーダーメイド予防）につなげていくことが期待される。

用語解説

注1) 連鎖解析：家系内の患者同士で共有されている染色体領域を検索することにより，染色体上の原因

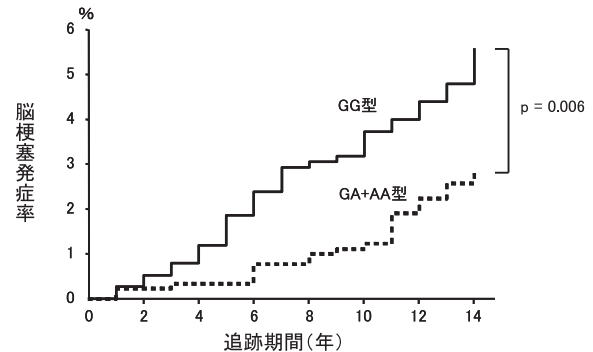


図7 *AGTRL1* 遺伝子の SNP rs9943582 の遺伝子型別にみた脳梗塞発症率 (久山町第3集団，1,659 名，14 年追跡，1988~2002 年) (文献 23 より引用)

遺伝子の存在領域を絞り込んでいく遺伝統計学的手法の一つ。

注2) センチモルガン (cM) : 染色体上の遺伝的距離を表す単位で, 1 %の組み換え率を示す2つの遺伝子座の距離を1 cMと定義する。

注3) 関連解析: 疾患の有無によって遺伝子型やアレル (対立遺伝子) の頻度分布に差があるかどうかを評価する遺伝統計学的手法の一つで, 患者対象研究が用いられることが多い。

注4) 連鎖不平衡: 物理的に近い複数の遺伝子多型の間で遺伝子型が連動する現象。

注5) ハプロタイプ: 同一染色体上にある複数の遺伝子多型の組み合わせのこと。

注6) メガベース (Mb) : 染色体上の物理的距離を表す単位で, 1 Mbは100万塩基に相当する。

参 考 文 献

- 1) Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP and Wolf PA : Risk factors. *Stroke* 28: 1507-1517, 1997.
- 2) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S and Fujishima M : Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population : the Hisayama Study. *Stroke* 31 : 2616-2622, 2000.
- 3) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S and Yoshitake T : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan : the Hisayama Study. *Diabetes* 45 : S14-S16, 1996.
- 4) Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M and Kiyohara Y. Low-density lipoprotein cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Stroke* 2008 (in press).
- 5) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K and Fujishima M : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Stroke* 26 : 368-372, 1995.
- 6) Floßmann E, Schulz UGR and Rothwell PM : Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 35 : 212-227, 2004.
- 7) Hassan A and Markus HS : Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 123 : 1784-1812, 2000.
- 8) Doi Y, Yoshinari M, Yoshizumi H, Ibayashi S, Wakisaka M and Fujishima M : Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with thrombotic brain infarction. *Atherosclerosis* 132 : 145-150, 1997.
- 9) The International HapMap Consortium : A haplotype map of the human genome. *Nature* 437 : 1299-1320, 2005.
- 10) Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y and Tanaka T : Functional SNPs in the lymphotoxin- α gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 32 : 650-654, 2002.
- 11) Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, Sato H, Odashiro K, Nobuyoshi M, Hori M, Nakamura Y and Tanaka T : Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin- α secretion in vitro. *Nature* 429 : 72-75, 2004.
- 12) Ozaki K, Sato H, Iida A, Mizuno H, Nakamura T, Miyamoto Y, Takahashi A, Tsunoda T, Ikegawa S, Kamatani N, Hori M, Nakamura Y and Tanaka T : A functional SNP in *PSMA6* confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nat Genet* 38 : 921-925, 2006.
- 13) Gretarsdottir S, Sveinbjörnsdottir S, Jonsson HH, Jakobsson F, Einarsson E, Agnarsson U, Shkolny D, Einarsson G, Gudjonsdottir HM, Valdimarsson EM, Einarsson OB, Thorgeirsson G, Hadzic R, Jonsdottir S, Reynisdottir ST, Bjarnadottir SM, Gudmundsdottir T, Gudlaugsdottir GJ, Gill R, Lindpaintner K, Sainz J, Hannesson HH, Sigurdsson GT, Frigge ML, Kong A, Gudnason V, Stefansson K and Gulcher JR : Localization of a susceptibility gene for common forms of stroke to 5q12. *Am J Hum Genet* 70 : 593-603, 2002.
- 14) Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, Manolescu A, Jonsdottir S, Jonsdottir T, Gudmundsdottir T, Bjarnadottir SM, Einarsson OB, Gudjonsdottir HM, Hawkins M, Gudmundsson G, Gudmundsdottir H, Andrason H, Gudmundsdottir AS, Sigurdardottir M, Chou TT, Nahmias J, Goss S, Sveinbjörnsdottir S, Valdimarsson EM, Jakobsson F, Agnarsson U, Gudnason V, Thorgeirsson G, Fingerle J, Gurney M, Gudbjartsson D, Frigge ML, Kong A, Stefansson K and Gulcher JR : The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet* 35 : 131-138, 2003.

- 15) Funalot B, Varenne O and Mas J-L : A call for accurate phenotype definition in the study of complex disorders. *Nat Genet* 36 : 3, 2004.
- 16) Bevan S, Dichgans M, Gschwendtner A, Kuhlenbäumer G, Ringelstein EB and Markus HS : Variation in the PDE4D gene and ischemic stroke risk : a systematic review and meta-analysis on 5200 cases and 6600 controls. *Stroke* 39 : 1966-1971, 2008.
- 17) Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, Gretarsdottir S, Jonsdottir H, Thorsteinsdottir U, Samani NJ, Gudmundsson G, Grant SFA, Thorgeirsson G, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Matthiasson SE, Johannsson H, Gudmundsdottir O, Gurney ME, Sainz J, Thorhallsdottir M, Andresdottir M, Frigge ML, Topol EJ, Kong A, Gudnason V, Hakonarson H, Gulcher JR and Stefansson K : The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 36 : 233-239, 2004.
- 18) Helgadottir H, Gretarsdottir S, Clair DS, Manolescu A, Cheung J, Thorleifsson G, Pasdar A, Grant SFA, Whalley LJ, Hakonarson H, Thorsteinsdottir U, Kong A, Gulcher J, Stefansson K and MacLeod MJ : Association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and stroke replicated in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 76 : 505-509, 2005.
- 19) Dichgans M : Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 6 : 149-161, 2007.
- 20) 久保充明, 秦 淳, 清原 裕, 井林雪郎, 中村祐輔, 飯田三雄 : 脳梗塞のゲノムワイド研究. *脳卒中* 27 : 602-606, 2005.
- 21) Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y and Kiyohara Y : A nonsynonymous SNP in *PRKCH* (protein kinase C η) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet* 39 : 212-217, 2007.
- 22) Serizawa M, Nabika T, Ochiai Y, Takahashi K, Yamaguchi S, Makaya M, Kobayashi S and Kato N : Association between *PRKCH* gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. *Atherosclerosis* 199 : 340-345, 2008.
- 23) Hata J, Matsuda K, Ninomiya T, Yonemoto K, Matsushita T, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y and Kubo M : Functional SNP in an Sp1-binding site of *AGTRL1* gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum Mol Genet* 16 : 630-639, 2007.
- 24) O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui L-C, Kennedy JL, Shi X, Petronis A, George SR and Nguyen T : A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 136 : 355-360, 1993.
- 25) Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H and Fujino M : Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 251 : 471-476, 1998.
- 26) Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin Y, Fujii K and Iida M : Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regul Pept* 125 : 55-59, 2005.
- 27) Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida S, Shimoyamada H, Yasuzaki H, Ishida J, Toya Y, Kiuchi Y, Hirawa N, Tamura K, Yazawa T, Kitamura H, Fukamizu A and Umemura S : Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 171 : 1705-1712, 2007.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

秦 淳 (はた じゅん)

九州大学学術研究員 (医学研究院社会環境医学講座環境医学分野), 医博

◆**略歴** : 1973 年鳥取県に生る。1998 年九州大学医学部卒業。2006 年九州大学大学院医学系学府博士課程修了。2006 年より現職。

◆**研究テーマと抱負** : 久山町における脳卒中とその危険因子の疫学研究, 生活習慣病のゲノム疫学研究が主な研究テーマ。福岡県久山町における精度の高い追跡調査と最新のゲノム解析技術を組み合わせることにより, 生活習慣病の環境要因と遺伝要因の関わり合いを明らかにし, オーダーメイド医療・オーダーメイド予防の実現を目指したい。

◆**趣味** : ドライブ, 鉄道旅行, クラシック音楽鑑賞