

13 環境要因との相互作用を考慮した動脈硬化性疾患感受性遺伝子の同定とその影響力の検討

研究代表者名：三木哲郎¹

共同研究者名：上島弘嗣²、小原克彦¹、名倉 潤¹、田原康玄¹

施設名：愛媛大学医学部老年医学講座¹、滋賀医科大学福祉保健医学講座²

目的

動脈硬化性疾患に代表される多因子疾患の発症には、環境因子に加え、複数の遺伝因子が関与している。個々の遺伝因子の影響力は比較的弱いものの、集合体として、あるいは環境因子と交絡して疾患発症に影響すると考えられている。よって、動脈硬化性疾患の遺伝的背景を探る上では、遺伝因子間の相互作用や組み合わせ等を考慮した解析が必須である。また、環境因子も含め、多くの情報を多角的かつ網羅的に分析する必要もある。

大量のデータから知見を探索する方法として、ニューラルネットや自己相関マップ、決定木など、いくつかのマイニング手法が提案されている。マイニングは、従来の統計的検定論と比較すると、解に一意性が保証されないが、大量のデータから迅速に連関性を見いだすことができる。遺伝子解析の技術が進歩し、その精度・速度とも飛躍的に向上した現在では、解析する変数も急増している。変数が増加すれば、その組み合わせは爆発的に増加するため、いかに計算機の性能が向上しても解析速度は不足する。よって、これからの感受性遺伝子解析においては、従来の統計的検定とともに、マイニング手法の発達・応用が必須となる。しかしながら、感受性遺伝子解析におけるマイニング手法の利用については、十分な知見が得られているとは言い難い。そこで本研究では、データマイニングの手法の一つである決定木を用いて、高血圧感受性遺伝子解析を試みた。

対象と方法

愛媛県下の一般地域住民 2149 例を対象とした。このうち血圧値が 140/90mmHg 以上、あるいは降圧薬服用者を高血圧群とした。血圧および血液生化学検査値等は、住民健診での測定値を用いた。喫煙や飲酒等の生活習慣は問診により把握した。遺伝子多型の解析は、末梢血から抽出した DNA を鋳型とした TaqMan プローブ法で行った。解析した遺伝子多型は、アンジオテンシン変換酵素の挿入/欠失多型など、従来より血圧との相関が報告されている 32 種(表)とした。解析には avadis ver. 3.3 (Strand Genomics Pvt Ltd, Bangalore India) を用いた。

結果

データマイニングの 1 つの手法である決定木を用いて解析した結果、高血圧に対し、最も寄与率の高い因子は年齢であり、ついで BMI であった。これら因子を用いて対象を層別化すると、高齢者 (65 歳以上) では、非肥満群 (BMI 25kg/m² 未満) においてアンジオテンシノーゲン M235T 多型が、肥満群において GCK 多型が高血圧と有意な相関を示した。一方、65 歳未満では、肥満群でセロトニン受容体遺伝子多型と高血圧とに有意な相関が認められた。

表 解析した遺伝子多型

シンボル	遺伝子名	rs 番号
ACE	Angiotensin-converting enzyme	挿入 / 欠失
ADD1	adducin 1 (alpha)	rs4961
ADH1C	alcohol dehydrogenase 1C, gamma polypeptide	rs698
ADRB1	adrenergic, beta-1-, receptor	rs1801253
ADRB1	adrenergic, beta-1-, receptor	rs1801252
ADRB2	adrenergic, beta-2-, receptor, surface	rs1042714
ADRB2	adrenergic, beta-2-, receptor, surface	rs1042713
ADRB3	adrenergic, beta-3-, receptor	rs4994
AGT	angiotensinogen	rs699
ALAP	type 1 tumor necrosis factor receptor shedding aminopeptidase regulator	rs30187
ALDH2	aldehyde dehydrogenase 2 family	rs671
BDKRB2	bradykinin receptor B2	rs1799722
CAT	catalase	rs769214
CYP11B2	cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2	rs1799998
DBH	dopamine beta-hydroxylase	rs1611115
DRD1	dopamine receptor D1	rs4532
DRD3	dopamine receptor D3	rs6280
EDN1	endothelin 1	rs5370
EDN2	endothelin 2	rs5800
GCK	glucokinase	rs1799831
GNAS	GNAS complex locus	rs7121
GNB3	guanine nucleotide binding protein, beta polypeptide 3	rs5443
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A	rs6313
KLK1	kallikrein 1, renal/pancreas/salivary	rs5516
LEPR	leptin receptor	rs1137100
MTFHR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)	rs1801133
NOS3	nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	rs1799983
NPPA	natriuretic peptide precursor A	rs5065
NPPC	natriuretic peptide precursor C	rs5268
SAH	SA hypertension-associated homolog (rat)	A152718G
SCNN1A	sodium channel, nonvoltage-gated 1 alpha	rs3759324

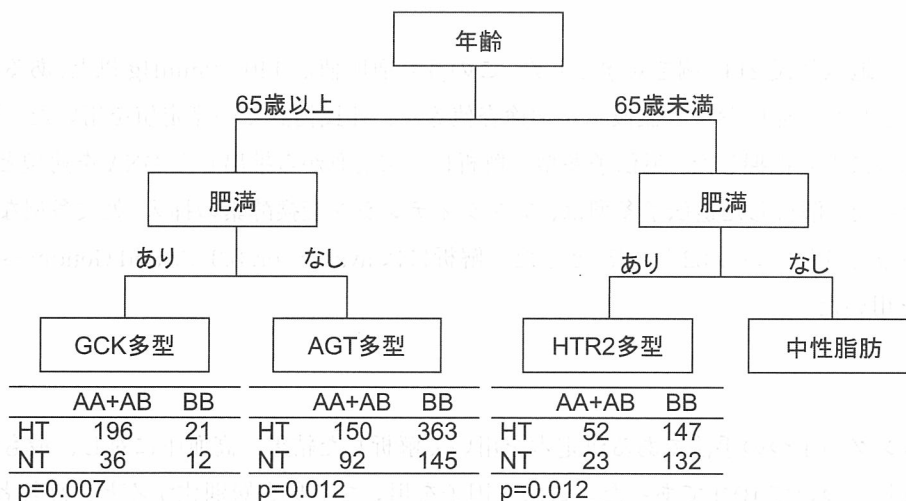


図 決定木による解析結果

考察

疾患感受性遺伝子解析に対し、マイニング手法が有用な解析ツールとなる可能性が示唆された。マイニングにおける条件検討等については今後の検討課題である。

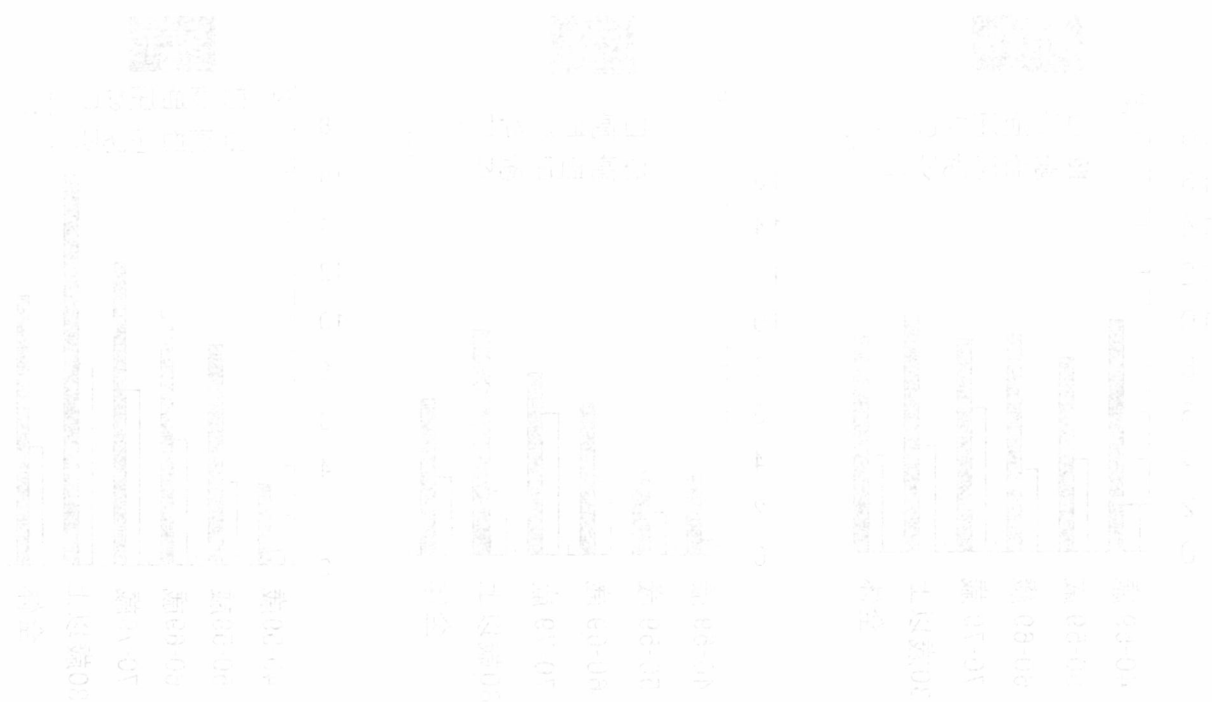


図6. 糖尿病、高血圧、大動脈硬化の疾患感受性遺伝子解析において、提案手法と参照手法で抽出された疾患感受性遺伝子の数 (上位100個) の比較。