

目次

1. はしがき
2. 研究組織 トランスポーター遺伝子群の突然変異

3. 研究発表
4. 遺伝子の突然変異 および多型と健康リスク

- 1) 塩基性アミノ酸トランスポーターSLC7A7変異と健康リスク
A. SLC7A7 genomic structure and novel variants in three Japanese Lysinuric Protein Intolerance families
B. Excessive clustering of lysinuric protein intolerance (LPI) patients in a northern part of Japan due to a founder effect
- 2) Genetic Epidemiology of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in a Luca Community in the **課題番号 P12470081**
- 3) Mutation Analysis in PKD1 of Japanese Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients
- 4) A New Locus for a Dominant Form of Multinodular Goiter on 3q26.1-q26.3
- 5) A targeted disruption of the CHOP gene protects mice against ER stress-induced
- 6) Insulin^{AKita} の構造 (基盤 (B) (2)) 研究成果報告書

平成12年度-13年度科学研究費補助金

平成14年3月



研究代表者 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)

目次

1. はしがき 2
2. 研究組織 3
3. 研究発表
4. 遺伝子の突然変異および多型と健康リスク
 - 1) 塩基性アミノ酸トランスポーター *SLC7A7* 変異と健康リスク
 - A. *SLC7A7* genomic structure and novel variants in three Japanese Lysinuric Protein Intolerance families
 - B. Excessive clustering of lysinuric protein intolerance (LPI) patients in a northern part of Japan due to a founder effect
 - 2) Genetic Epidemiology of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in a Local Community in the Northern Part of Japan
 - 3) Mutation Analysis in *PKD1* of Japanese Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients
 - 4) A New Locus for a Dominant Form of Multinodular Goiter on 3q26.1-q26.3
 - 5) A targeted disruption of the *CHOP* gene protects mice against ER stress-induced diabetes
 - 6) Insulin^{Akita} の構造解析

はしがき

体内で生体の重要な物質の輸送には多くの輸送蛋白が関与している。我々は輸送体の変異および健康影響に注目した。

まず、塩基性アミノ酸の輸送体である *SLC7A7* に関して検討を行い、Intron-exon 構造を含めた Gene structure を明らかにした。さらに、*SLC7A7* の異常により生じる疾患である Lysinuric protein intolerance 患者の遺伝子変異を検索した。[報告：4-1-A]

次いで Lysinuric protein intolerance 患者が極めて多く見つかる岩手県北部の遺伝疫学を R410X 変異が創始者変異であることを見出し実際にマススクリーニングを行なった。[報告：4-1-B]

また、重要な機能を担う蛋白の異常を、遺伝疫学および動物実験で検討した。

遺伝疫学では、Osler-Rendu-Weber 病 [報告：4-2]、のう胞腎[報告：4-3]、新たな疾患である甲状腺腫[報告：4-4]について、トランスポーターの検討を行った。

重要な機能を担う蛋白の変異については、プロインスリンの変異について検討し、動物実験[4-5、6]でベータ細胞のインスリン分泌不全について検討した。

歴史的、文化的な隔離により多くの遺伝性疾患の頻度は大きく異なる。今後、わが国における遺伝疫学の展開とともに、遺伝子群の突然変異の結果生じる蛋白質における構造異常と病態の関連の解明が望まれる。

研究組織

研究代表：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）

研究分担者：吉永 侃夫（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）

交付決定額

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	11,500	0	11,500
平成13年度	3,000	0	3,000
総計	14,500	0	14,500

研究発表

1. 学会誌発表

1. Kubota T, Hara M, Nozaki J, Manabe M, Koizumi A.(2000) Probable involvement of a germ-line mutation of an unknown mismatch repair gene in a Japanese Muir-Torre syndrome phenotype. J. Dermatol. Sci. 23:117-125
2. Habuchi T, Suzuki T, Sasaki Ryusei, Kizhong Wang, Sato Kazunari, Satoh Shigeru, Akao Toshiya, Tsuchiya N, Shimada Naotake, Wada Yasuhiko Koizumi Akio, Chihara Junnichi, Ogawa Osamu, Kato Teturo.(2000)
3. Association of Vitamin F receptor gene polymorphisms with prostata cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. Cancer Res. 60: 305-308.

4 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 (2000) SLC7A7 genomic structure and novel variants in three Japanese lysinuric protein intolerance families. Human Mutation. 15:367-372.

5 Kayo T, Fujita H, Nozaki J, E X, Koizumi A Identification of two chromosomal Loci determining glucose intolerance in a C57BL/6 mouse strain.(2000) Comparative Medicine 50, 296-302.

6 Koizumi A, Shoji Y, Nozaki J, Noguchi A, E X, Dakeishi M, Ohura H, Kayo T, Wada Y, Manabe M, Takasago Y, Takada G, the mass screening group.(2000) Excessive clustering of lysinuric protein intolerance (ILP) patients in a northern part of Japan due to a founder effect. Hum Mutat 16:270-1

7. Hioya T, Hashimoto M, Koizumi A, Kawamura M, Mamoru Miura. (2000) Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) in Akita Prefecture, Japan Int Med. 39:675-676.

8. Akahashi T, Nozaki J, Komatsu M, Wada Y, Utsunomiya M, Inoue K, Takada G, Koizumi A. A new locus for a dominant form of multinodular goiter on 3q26.1-q26.3. Biochem Biophys Res Commun. 2001;284:650-4.

9. Nozaki J, Dakeishi M, Ohura T, Inoue K, Manabe M, Wada Y, Koizumi A. Homozygosity mapping to chromosome 5p15 of a gene responsible for Hartnup disorder. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;284(2):255-60.
10. Abe T, Nakajima A, Satoh N, Ohkoshi M, Sakuragi S, Koizumi A. Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by dietary calorie restriction. *Jpn J Ophthalmol.* 2001 Jan-Feb;45(1):46-52.
11. Fujita H, Haseyama T, Kayo T, Nozaki J, Wada Y, Ito S, Koizumi A. An Increased Expression of Glutathione S-Transferases in the Renal Proximal Tubuli in the Early Stage of Diabetes: a Study in a Mouse Model of Type 2 Diabetes, Akita Mouse. *Exp Nephrol.* 2001;9:380-386
12. 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, 149-148
13. Seiichi Oyadomari, Akio Koizumi, Kiyoshi Takeda, Tomomi Gotoh, Shizuo Akira, Eiichi Araki, Masataka Mori. A targeted disruption of The CHOP gene protects mice against ER stress-induced diabetes. *J Clin Invest.* In press
14. Inoue I, 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 Mutation. In press

Submitted

15. Xiaofei E, Yasuhiko Wada, Miwako Dakeishi, Fujiko Hirasawa, Katsunori Murata, Hirostake Masuda, Toshiyuki Sugiyama, Hiroko Nikaido, Akio Koizumi. Evaluation of Health Risk Associated With Mutations of The Carnitine Transporter Gene OCTN2: Epidemiological and Experimental Study. J.Gerontology. Submitted

2. 口頭発表

- 1) 和田安彦、E Xiofei, 野崎潤一、嶽石美和子、平沢富士子、小泉 昭夫、一般人口における Wolfram 症候群ヘテロ保因者の頻度及びその聴力低下リスク 第70回 日本衛生学会 大阪 平成12年4月
- 2) 小泉 昭夫、和田安彦、E Xiofei, 野崎潤一、嶽石美和子、平沢富士子、遺传的隔離の存在する地方集団における遺伝性疾患の検索 第70回 日本衛生学会 大阪 平成12年4月
- 3) 嶽石美和子、和田安彦、E Xiofei, 野崎潤一、平沢富士子、小泉 昭夫、東北地方の高HDL血症個体における CETP の変異 第70回 日本衛生学会 大阪 平成12年4月
- 4) 野崎潤一、嶽石美和子、和田安彦、E Xiofei, 平沢富士子、小泉 昭夫、東北地方におけるリジン尿性蛋白不耐症の主たる γ +LAT-1 変異の検索 第70回 日本衛生学会 大阪 平成12年4月
- 5) E Xiofei,、野崎潤一、嶽石美和子、和田安彦、平沢富士子、小泉 昭夫、東北地方の一般人口における全身性カルニチン欠損症責任遺伝子、OCTN2 の変異 第70回 日本衛生学会 大阪 平成12年4月
- 6) 野崎潤一、吉永侃夫、小泉昭夫 インスリノーマ形質を持つ糖尿病マウスの発症メカニズム 第71回日本衛生学会 福島 平成13年4月
- 7) E Xiofei,、嶽石美和子、和田安彦、平沢富士子、小泉 昭夫、全身性カルニチン欠損症原因遺伝子キャリアーにおける加齢性心肥大動物モデル JVS マウスでの検討 第71回日本衛生学会 福島 平成13年4月

- 8) 井上純子、宇都宮真木、野崎潤一、吉永侃夫、井上佳代子、小泉昭夫
多のう胞性腎 (Polycystic kidney) 患者の遺伝子変異の検索 第 71
回日本衛生学会 福島 平成 13 年 4 月
- 9) 嶽石美和子、井上純子、宇都宮真木、野崎潤一、吉永侃夫、井上佳代
子、小泉昭夫 遺伝性出血性末梢血管拡張症の家系における Endoglin
遺伝子の変異 第 71 回日本衛生学会 福島 平成 13 年 4 月
- 1 0) 山田茂樹、宇都宮真木、井上佳代子、吉永侃夫、小泉昭夫 「家族性
脳動脈瘤の多発家系」第 72 回日本衛生学会 津 平成 14 年 4 月
- 1 1) 宇都宮真木、野崎潤一、吉永侃夫、小泉昭夫 パラメトリックおよび
QTL モデルを用いた低身長における遺伝要因のゲノムワイド検索、第 7
2 回日本衛生学会 津 平成 14 年 4 月
- 1 2) 松浦範夫、井上純子、小泉昭夫、創始者変異を用いたリジン尿性蛋白
不耐症の高発域でのマススクリーニング、第 72 回日本衛生学会 津
平成 14 年 4 月
- 1 3) 井上純子、井上佳代子、松浦範夫、宇都宮真木、吉永侃夫、小泉昭夫
PKD1、PKD2 非連鎖性多発性嚢胞腎家系の連鎖解析、第 72 回日本衛生
学会 津 平成 14 年 4 月
- 1 4) 中留啓介、野崎潤一、中迫由里、吉永侃夫、小泉昭夫、アキタマウス
のプロインスリンのミスフォールドによる糖尿病発症機構のタンパク
化学的分析、第 72 回日本衛生学会 津 平成 14 年 4 月

3. 特別講演

- 1) 小泉 昭夫、鈴木和彦 食文化の衛生学的評価—健康な食生活と地球
環境保全 第 70 回 日本衛生学会 大阪 平成 12 年 4 月
- 2) 小泉 昭夫 環境汚染物質への遺伝的感受性—ヒト健康影響のリスク
評価への影響—第 71 回日本衛生学会 福島 平成 13 年 4 月

4. 出版物

- 1) 小泉 昭夫 公衆衛生学 分担執筆 放送大学出版 2000 年
- 2) 深萱 恵一、Characterization of Akita Mouse 秋田マウスの特徴
Diabetes Frontier 13 巻 1 号、印刷中