遺伝子のバリエーション

清水謙多郎

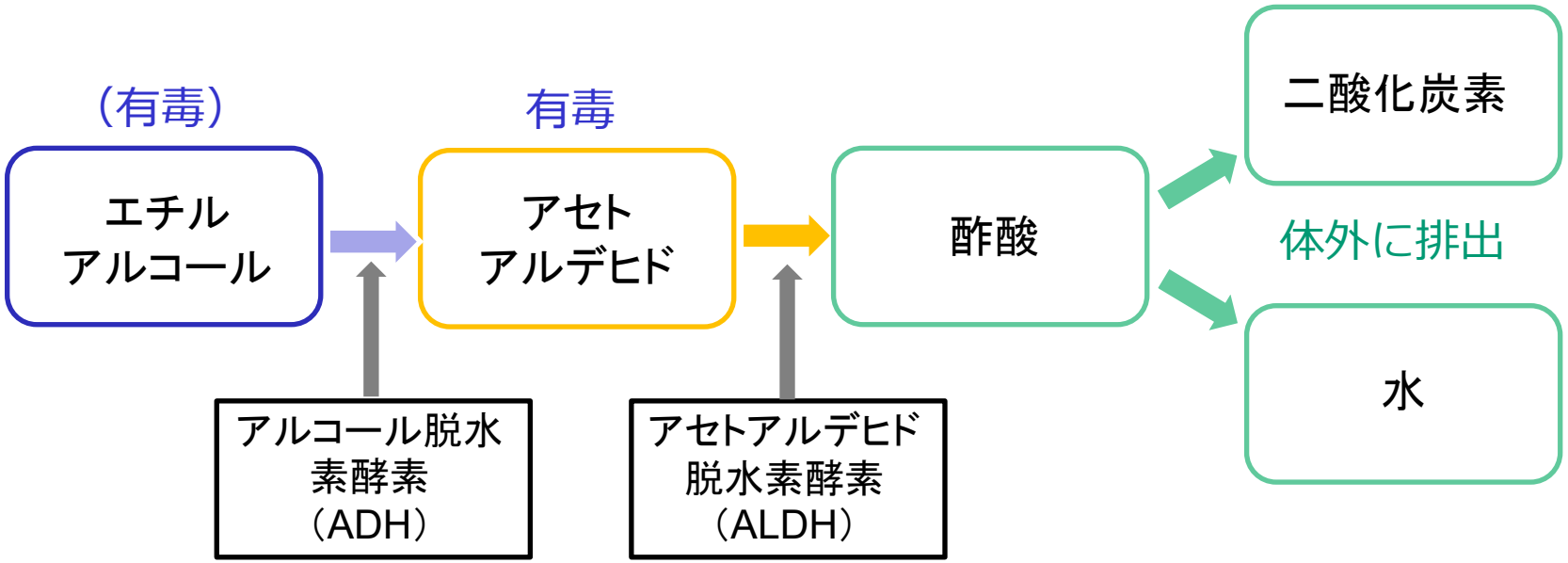
shimizuk@fc.jwu.ac.jp

SNPとバリアント

- **SNP**（スニップ）とは、一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism）の略
  - 同じ生物種内で、ゲノム配列中の1塩基が個体によって異なる現象
  - その変異が一定（一般に1%）以上の頻度で集団中に存在するもの
- ヒトではおよそ300万か所以上 のSNPが知られている
- タンパク質の構造や機能に影響を及ぼす可能性があり、例えば、体質・病気の進行・薬の効き方の違いなどを説明できることがある
- **バリアント**（variant）：DNA配列に見られる塩基の違い（変異・変化）を総称した用語
  - SNPのような1塩基の違いだけでなく、小さな挿入・欠失（indel）やコピー数多型（CNV） も含む広い概念
  - 以前は頻度1%以上のものを多型（SNP）として区別していたが、その境界は明確ではなく、現在では境界はあいまいで、臨床遺伝学やゲノム解析ではバリアントが包括的に使われる

飲酒に関係する重要な酵素とその遺伝子

- **ALDH**: アセトアルデヒド脱水素酵素（およびその遺伝子）
  - エチルアルコールの代謝によって生じるアセトアルデヒドを酢酸に分解する酵素
    - ALDH2は、アセトアルデヒドの解毒の大部分を担う
- **ADH**: アルコール脱水素酵素（およびその遺伝子）
  - エチルアルコールを分解してアセトアルデヒドにする酵素
    - レチノール、ステロイド、脂肪酸などを分解する型の酵素もある
    - ADH1Bは、エチルアルコールの分解に重要



アルコール依存症と遺伝

アルコール依存症の原因に遺伝が関係することは確かです。特にアルコールを分解する酵素の遺伝子による違いが、依存

2. アルコール代謝酵素遺伝子と依存症の関係

数多くの遺伝子が原因の候補として検討されましたが、アルコールを代謝する酵素の遺伝子以外に決定的な候補は見つかっていません。

アルコールを代謝する酵素の遺伝子にはいくつかのタイプ（遺伝子多型）があり、依存症に関係します。肝臓では、アルコールをアセトアルデヒドに分解するアルコール脱水素酵素(ADH1B)と、アルコールが代謝されてできた有害なアセトアルデヒドを無害な酢酸に分解するアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)がアルコール代謝の中心的な役割を果たしますが、その両方の遺伝子に多型が存在します。
ADH1BにはHis48Arg多型があり、48番目のアミノ酸がヒスチジン(His)の人とアルギニン(Arg)の人がいます。Hisの人は東洋人に多く、アルコールを分解する速度が非常に速いという特徴があります。
またALDH2遺伝子にはGlu487Lys多型があり、ALDH2の487番目のアミノ酸がリシン(Lys)の人とグルタミン酸(Glu)の人がいます。Lysの場合にはALDH2酵素は働かなくなります。
ADH1B遺伝子がHisの人は酵素がよく働くために飲酒するとアセトアルデヒドが早くでき、ALDH2遺伝子がLysの人は飲酒してできたアセトアルデヒドがなかなか分解されずに体内に貯留するので、飲酒すると顔が赤くなったり動悸がしたりして不快な反応を引き起こして依存症にはなりづらくなります。

3. 遺伝子と環境因子の相互作用

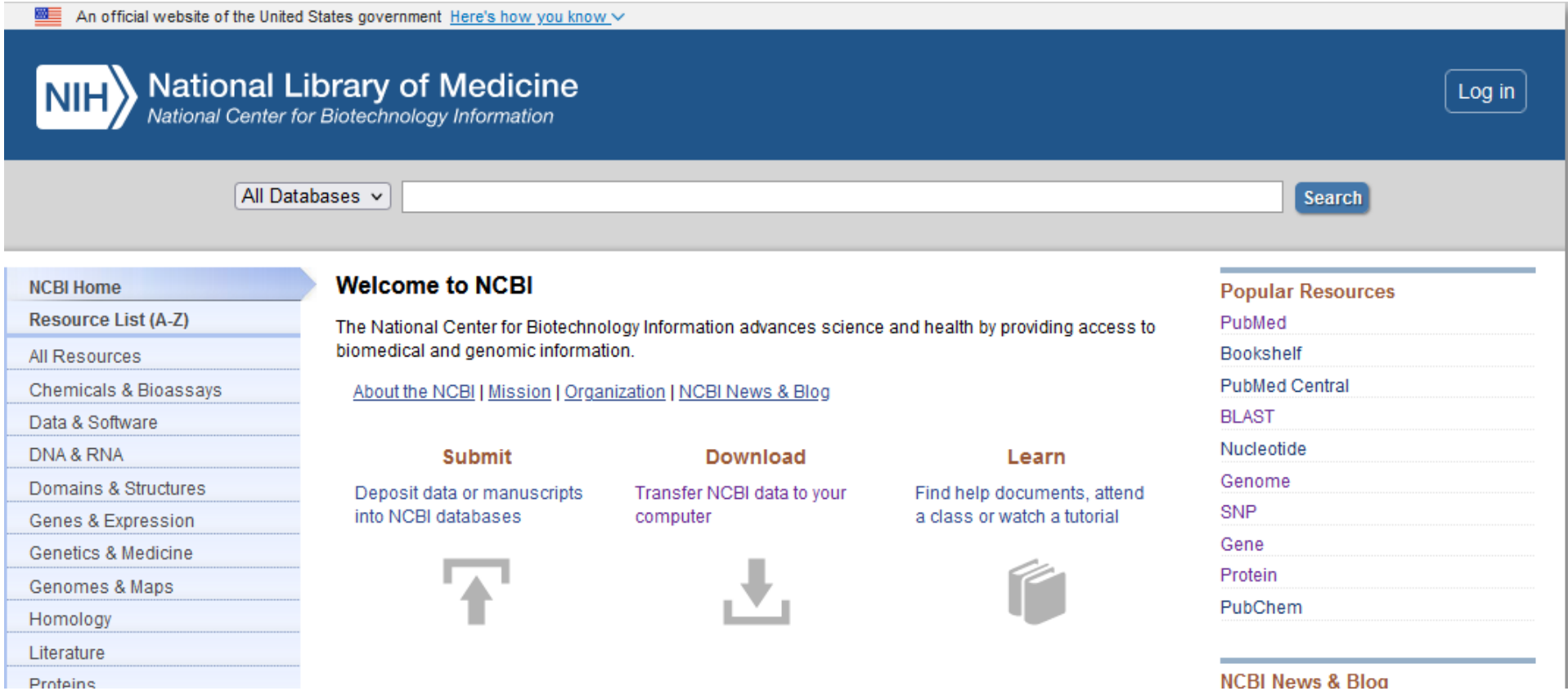
依存症の原因に環境が関係することは「アルコール依存症の危険因子」で述べましたが、同じ環境におかれても依存症になる人とならない人がいます。その原因に遺伝子が関係しているという説があります。これを遺伝子と環境の相互作用と言います。

例えば、上述のALDH2酵素が働かないタイプの遺伝子をもった人は依存症になりにくいことが分かっていますが、アルコール依存症の人の中で、この遺伝子を持っている人の割合を調べると、1979年には2.5%でしたが、この割合は時代とともに変化して、最近（2006年から2010年）では15.4%と高くなっています[6]。これは、環境の変化によって、本来は依存症になりにくい遺伝子を持った人も、依存症になってしまうことを示唆していると考えられます。

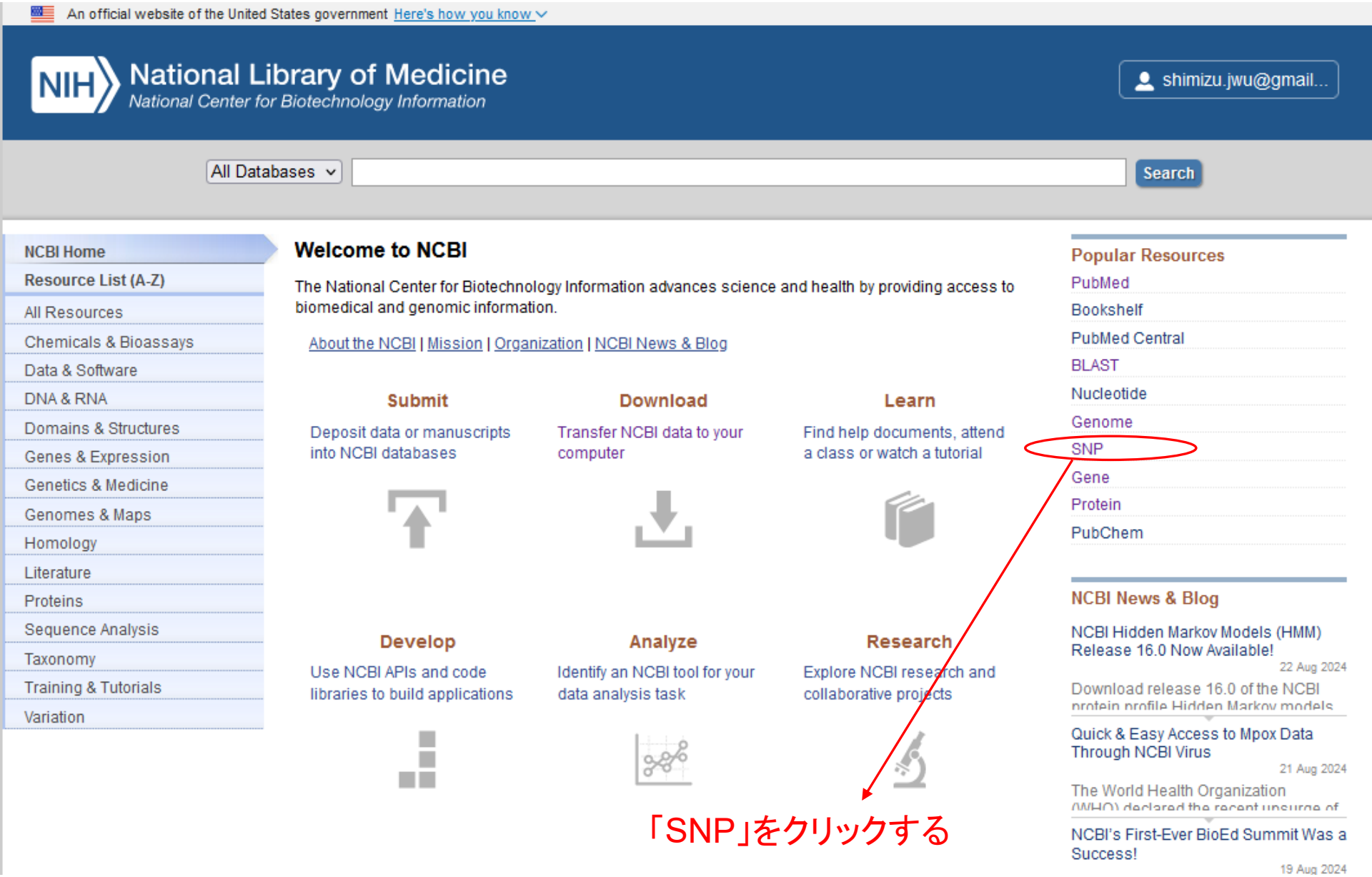
関連キーワード
1B型アルコール脱水素酵素
2型アルデヒド脱水素酵素
アルコール依存症
アルコール依存症の心理・社会的治療
女性アルコール依存症者の摂食障害

NCBIのサイトにアクセス

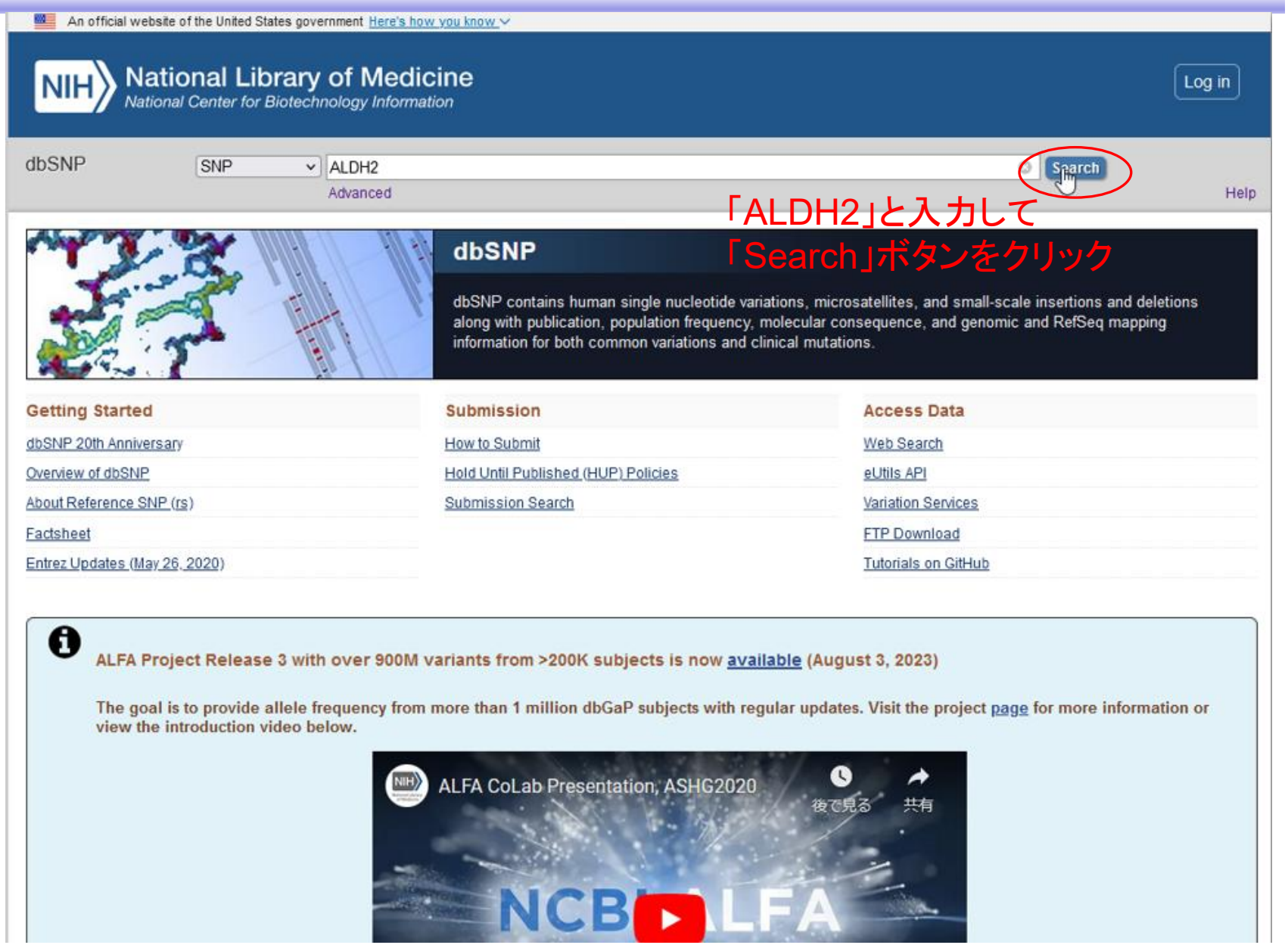
- アメリカ国立生物工学情報センター（National Center of Biotechnology Information, NCBI）
  - バイオテクノロジーや分子生物学に関連するデータベースやソフトウェアを開発し、サービスを提供している
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/



NCBIのウェブページ



SNPの検索


An official website of the United States government Here's how you know
National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in
dbSNP
SNP
ALDH2
Search
Advanced
Help
「ALDH2」と入力して
「Search」ボタンをクリック
dbSNP
dbSNP contains human single nucleotide variations, microsatellites, and small-scale insertions and deletions along with publication, population frequency, molecular consequence, and genomic and RefSeq mapping information for both common variations and clinical mutations.
Getting Started
dbSNP 20th Anniversary
Overview of dbSNP
About Reference SNP (rs)
Factsheet
Entrez Updates (May 26, 2020)
Submission
How to Submit
Hold Until Published (HUP) Policies
Submission Search
Access Data
Web Search
eUtils API
Variation Services
FTP Download
Tutorials on GitHub
ALFA Project Release 3 with over 900M variants from >200K subjects is now available (August 3, 2023)
The goal is to provide allele frequency from more than 1 million dbGaP subjects with regular updates. Visit the project page for more information or view the introduction video below.
ALFA CoLab Presentation, ASHG2020
後で見る
共有
NCBI ALFA

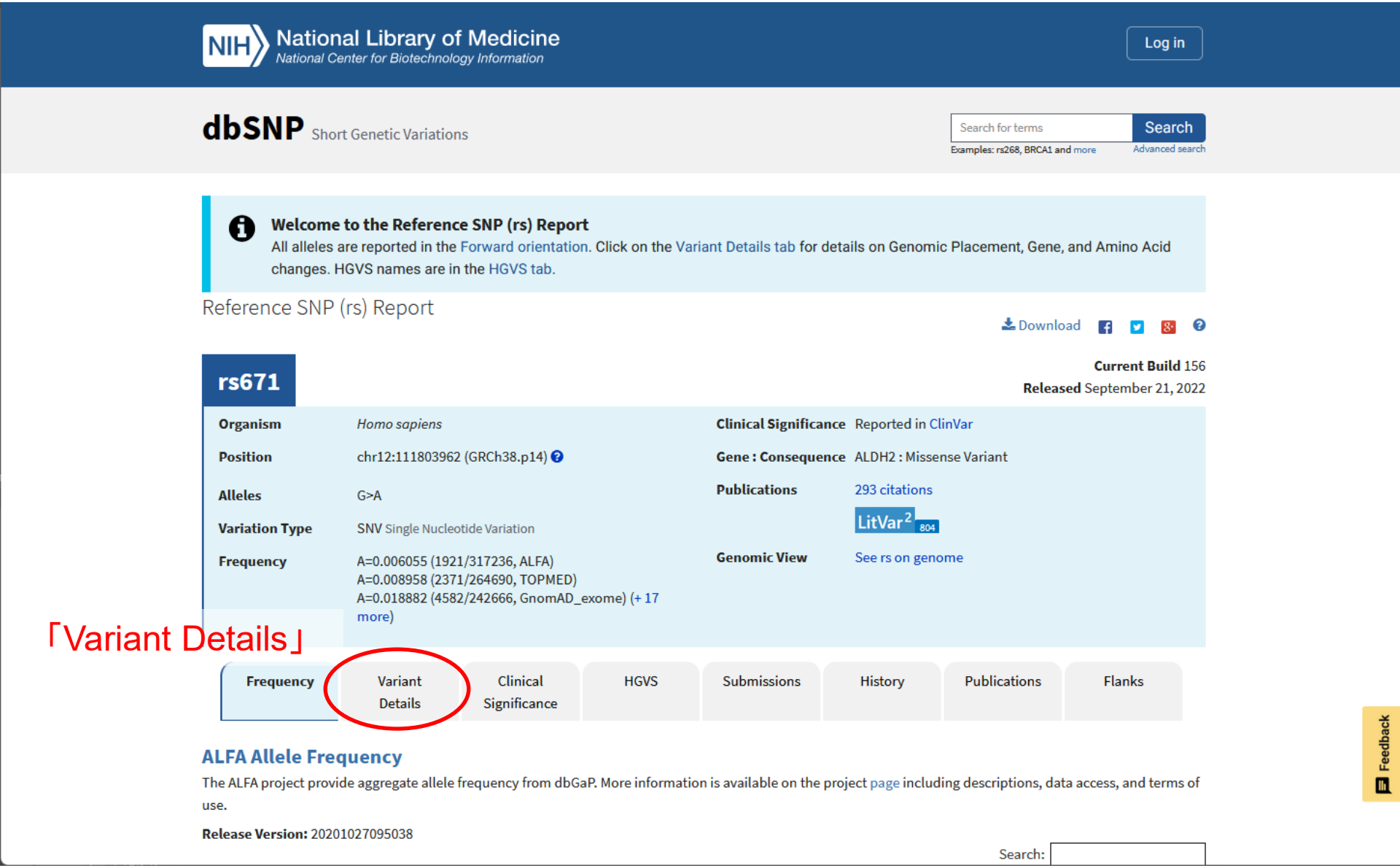
SNPの検索

手順としては次の次のスライドに飛びます

多数のSNPの中から、先頭の「rs671」を選択

ゲノムブラウザ上での表示

SNPを調べてみよう



「Variant Details」

SNPを調べてみよう

Frequency | **Variant Details** | Clinical Significance | HGVS | Submissions | History | Publications | Flanks

下にスクロールすると、以下のように表示

Genomic Placements

Sequence name	Change
ALDH2 RefSeqGene	NG_012250.2:g.42076G>A
GRCh37.p13 chr 12	NC_000012.11:g.112241766G>A
GRCh38.p14 chr 12	NC_000012.12:g.111803962G>A

G（グアニン）→A（アデニン）に変異し、それによってアミノ酸がE（グルタミン酸）→K（リジン）に変異

Gene: ALDH2, aldehyde dehydrogenase 2 family member (plus strand)

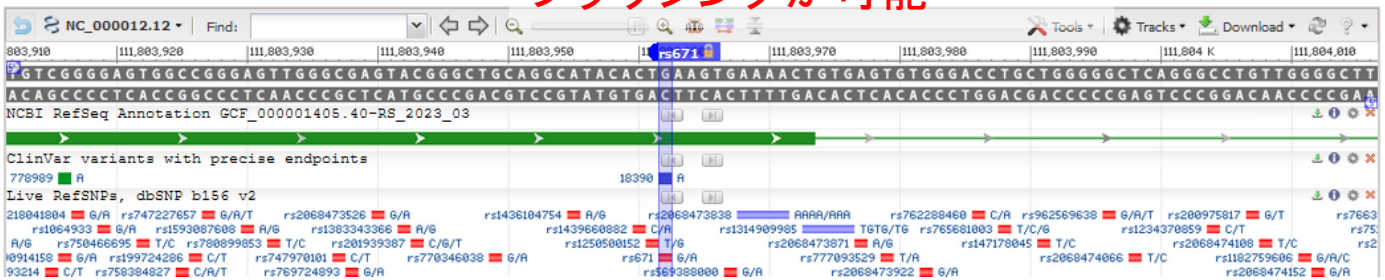
Molecule type	Change	Amino acid[Codon]	SO Term
aldehyde dehydrogenase, mitochondrial isoform 1 precursor	NP_000681.2:p.Glu504Lys	E (Glu) > K (Lys)	Missense Variant
aldehyde dehydrogenase, mitochondrial isoform 2 precursor	NP_001191818.1:p.Glu457Lys	E (Glu) > K (Lys)	Missense Variant
ALDH2 transcript variant 1	NM_000690.4:c.1510G>A	E [GAA] > K [AAA]	Coding Sequence Variant
ALDH2 transcript variant 2	NM_001204889.2:c.1369G>A	E [GAA] > K [AAA]	Coding Sequence Variant

Genomic regions, transcripts, and products Top▲

Choose placement GRCh38.p14 (NC_000012.12)

ゲノム上での位置を示すブラウジングが可能

See rs671 in Variation Viewer



Feedback

コドン表

第1塩基	第2塩基 U		第2塩基 C		第2塩基 A		第2塩基 G		第3塩基
U	UUU	Phe (F)	UCU	Ser (S)	UAU	Tyr (Y)	UGU	Cys (S)	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leu (L)	UCA		UAA	終止	UGA	終止	A
	UUG		UCG		UAG	終止	UGG	Try (Y)	G
C	CUU	Leu (L)	CCU	Pro (P)	CAU	His (H)	CGU	Arg (R)	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Gln (Q)	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Ile (I)	ACU	Thr (T)	AAU	Asn (N)	AGU	Ser (S)	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lys (K)	AGA	Arg (R)	A
	AUG	Met (M) 開始	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Val (V)	GCU	Ala (A)	GAU	Asp (D)	GGU	Gly (G)	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glu (E)	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

SNPを調べてみよう

Frequency | Variant Details | **Clinical Significance** | HGVS | Submissions | History | Publications | Flanks

「Clinical Significance」（臨床上の意味）を選択

Allele: A (allele ID: 33429)

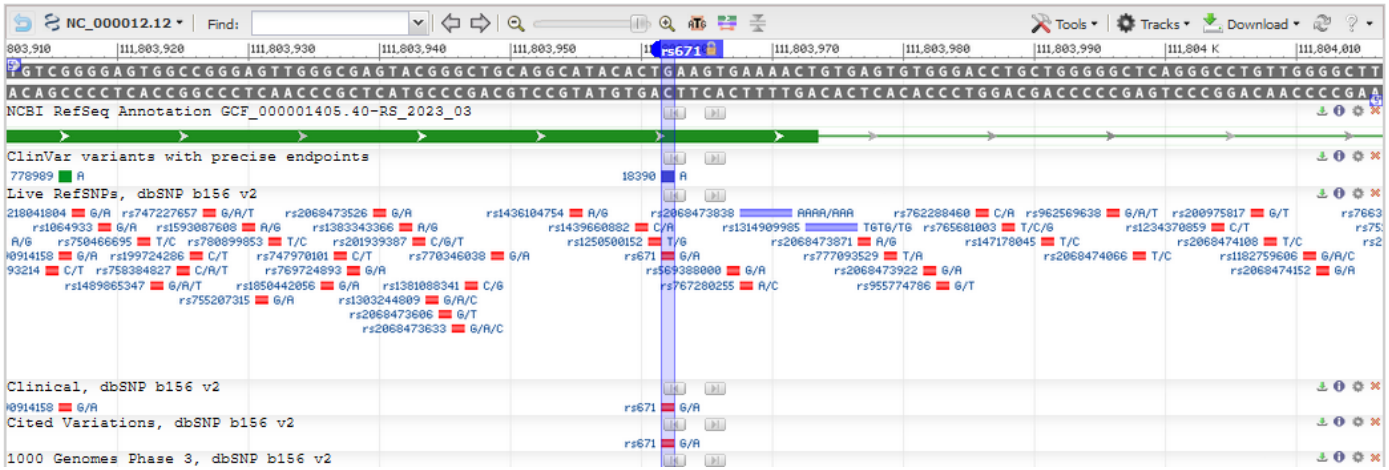
ClinVar Accession	Disease Names	Clinical Significance
RCV000020058.7	Alcohol sensitivity, acute	Drug-Response
RCV000020059.5	Alcohol dependence	Protective
RCV000020060.5	Susceptibility to hangover	Risk-Factor
RCV000020061.5	Sublingual nitroglycerin, susceptibility to poor response to	Risk-Factor
RCV000020062.5	Esophageal cancer, alcohol-related, susceptibility to	Risk-Factor
RCV001290000.2	AMED syndrome, digenic	Pathogenic
RCV001787815.1	ethanol response - Toxicity	Drug-Response

アルコール過敏症（急性）
アルコール依存
二日酔いのなりやすさ
舌下ニトログリセリン
の反応不良に影響
食道がんに影響

Genomic regions, transcripts, and products Top▲

Choose placement GRCh38.p14 (NC_000012.12)

See rs671 in Variation Viewer



Feedback

SNPを調べてみよう

「ALDH活性の弱い（酒に弱い）人でよく酒を飲む人の**食道がん**の発生率は、ALDH活性が強い（酒に強い）人で酒をよく飲む人の**12倍**にもなっています（久里浜医療センター　横山顕）」

顔面紅潮・吐き気・動悸・眠気・頭痛など

くにちか内科クリニックのWebページより

2006.03.17

遺伝的に酒に弱い人はニトロ舌下錠が効かない？！　一酸化窒素放出にアセトアルデヒド脱水素酵素が関与

日本人や中国人に多い生まれつき酒に弱い人では、狭心症の治療に用いるニトログリセリンが効きにくい可能性があることがこのほど明らかになった。アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）が、アセトアルデヒドの代謝とニトログリセリンからの一酸化窒素（NO）生成の両方にかかわるためで、胎児の肝臓を用いた実験では、酒に弱い遺伝子変異を持つ人では、ニトログリセリンの代謝効率はほぼ10分の１にとどまった。こうした遺伝子を持つかどうかは、アルコールパッチテストや検査機関のテストで容易に分かるため、狭心症治療時にも応用できる可能性がある。中国復旦大学Yifeng Li氏らの研究成果で、詳細はJournal of Clinical Investigation誌2006年２月号に報告された。

ニトログリセリンは、１世紀以上にわたって狭心症や心不全の治療に用いられてきた。ニトログリセリンは、一酸化窒素（NO）の生成を通じて平滑筋を弛緩させる。ニトログリセリンは、代謝されると、NOまたはNO供与体であるS-ニトロソチオールを放出する。NOは、cGMPの活性化を経て平滑筋を弛緩させる。先頃、ニトログリセリンからのNO放出にALDH2が重要な役割を果たすことが明らかになった。飲酒により生じたアセトアルデヒドを酢酸に変える酵素としてよく知られている。

Li氏らは、中国人の狭心症患者80人を調べ、ALDH2にアルコール代謝の能力を大きく減じる変異がある場合、ニトログリセリンに反応しない確率が高くなることを示した。

ALDH2のエクソン12に見出される一般的な変異（504位がグルタミンからリシンに置き換わっている＊）は、アセトアルデヒドを代謝する能力を失わせる。Glu/Lysのヘテロ接合の場合、活性はGluホモ型の約６％、Lysホモ型なら活性は全くない。世界的に見る

医師 人気記事ランキング

昨日 | 週間 | 月間

1 Dr.Kの「医師のためのバリュー投資戦術」
知っているようで知らない「生活保護」の実態

2 編集会議 on the Web
今週の見逃せない記事（2023年10月9日～20…

3 薬師寺泰匡の「だから救急はおもしろいんよ」
学会シーズン到来！ 次にバズるフォントはこれだ！…

Gastric Cancer (2018) 21:936–945
https://doi.org/10.1007/s10120-018-0823-0

ORIGINAL ARTICLE

Association between *ALDH2* and *ADH1B* polymorphisms, alcohol drinking and gastric cancer: a replication and mediation analysis

Kuka Ishioka[1,2] · Hiroyuki Masaoka[2,3] · Hidemi Ito[2,4] · Isao Oze[2] · Seiji Ito[5] · Masahiro Tajika[6] · Yasuhiro Shimizu[5] · Yasumasa Niwa[6] · Shigeo Nakamura[1] · Keitaro Matsuo[2,4]

ALDH2遺伝子の変異（特にLysアレル）が、飲酒に伴うアセトアルデヒドの影響を介して、胃がんの発症に関与している可能性があることを示唆

Received: 24 January 2018 / Accepted: 30 March 2018 / Published online: 3 April 2018

Abstract

Background Aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*; rs671, Glu504Lys) and alcohol dehydrogenase 1B (*ADH1B*; rs1229984, His47Arg) polymorphisms have a strong impact on carcinogenic acetaldehyde accumulation after alcohol drinking. To date, however, evidence for a significant *ALDH2*–alcohol drinking interaction and a mediation effect of *ALDH2*/*ADH1B* through alcohol drinking on gastric cancer have remained unclear. We conducted two case–control studies to validate the interaction and to estimate the mediation effect on gastric cancer.

Methods We calculated odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for *ALDH2*/*ADH1B* genotypes and alcohol drinking using conditional logistic regression models after adjustment for potential confounding in the HERPACC-2 (697 cases and 1372 controls) and HERPACC-3 studies (678 cases and 678 controls). We also conducted a mediation analysis of the combination of the two studies to assess whether the effects of these polymorphisms operated through alcohol drinking or through other pathways.

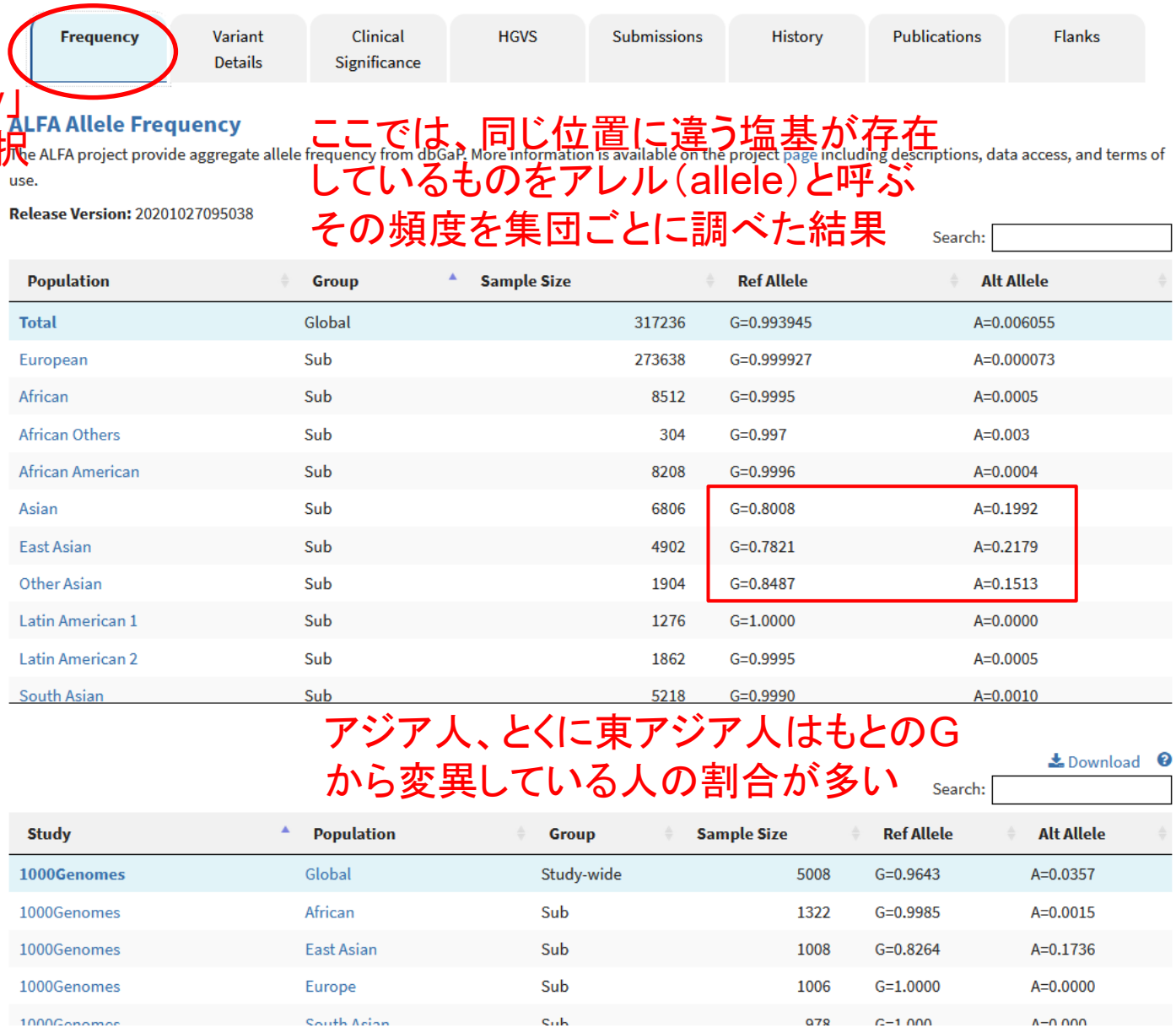
Results *ALDH2* Lys alleles had a higher risk with increased alcohol consumption compared with *ALDH2* Glu/Glu (OR for heavy drinking, 3.57; 95% CI 2.04–6.27; *P* for trend = 0.007), indicating a significant *ALDH2*–alcohol drinking interaction ($P_{\text{interaction}} = 0.024$). The mediation analysis indicated a significant positive direct effect (OR 1.67; 95% CI 1.38–2.03) and a protective indirect effect (OR 0.84; 95% CI 0.76–0.92) of the *ALDH2* Lys alleles with the *ALDH2*–alcohol drinking interaction. No significant association of *ADH1B* with gastric cancer was observed.

Conclusion The observed *ALDH2*–alcohol drinking interaction and the direct effect of *ALDH2* Lys alleles may suggest the involvement of acetaldehyde in the development of gastric cancer.

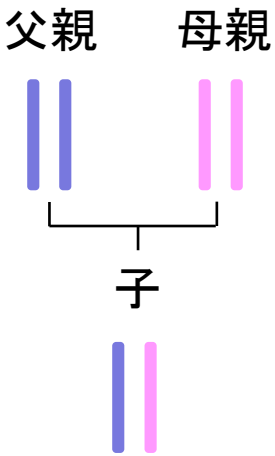
Keywords Alcohol drinking · ALDH2 · ADH1B · Gastric cancer · Interaction · Mediation analysis

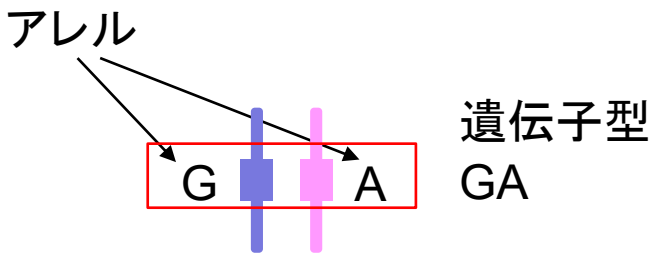
SNPを調べてみよう

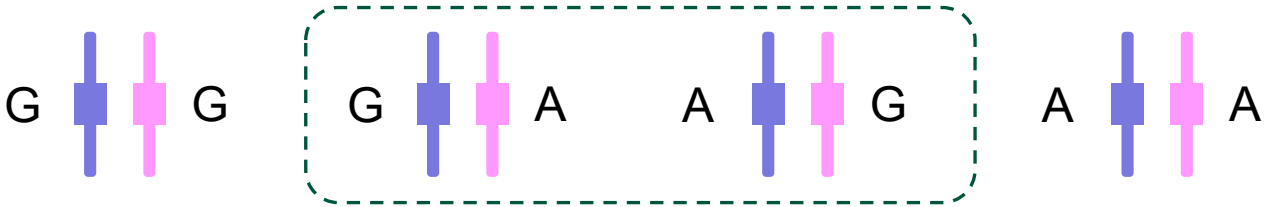
「Frequency」（頻度）を選択



遺伝子型



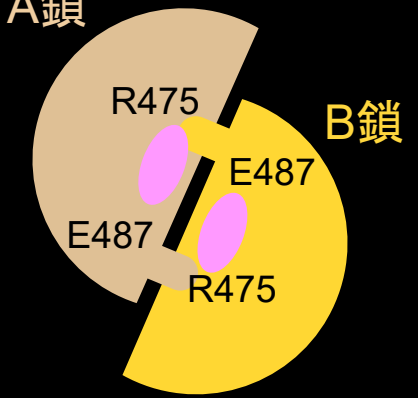


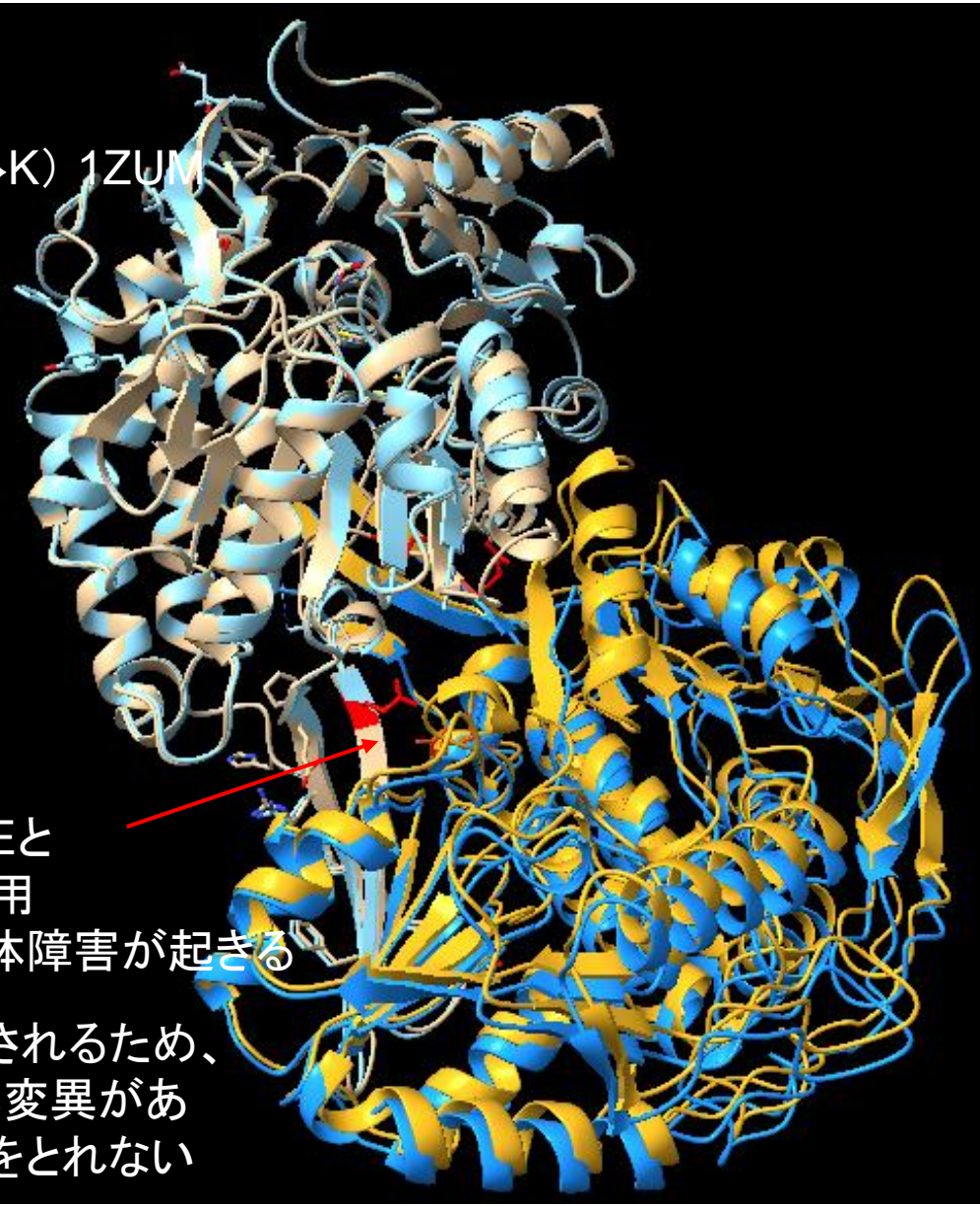


遺伝子型 個体が持つ2つのアレルの組み合わせ	GG	GA	AA
タンパク質 （酵素）	機能する	機能が低下する （機能の低下が大きい）	機能しない

ALDH2の構造

変異なし 3INJ
A鎖　B鎖
変異あり（487番目のE→K）1ZUM
A鎖　B鎖

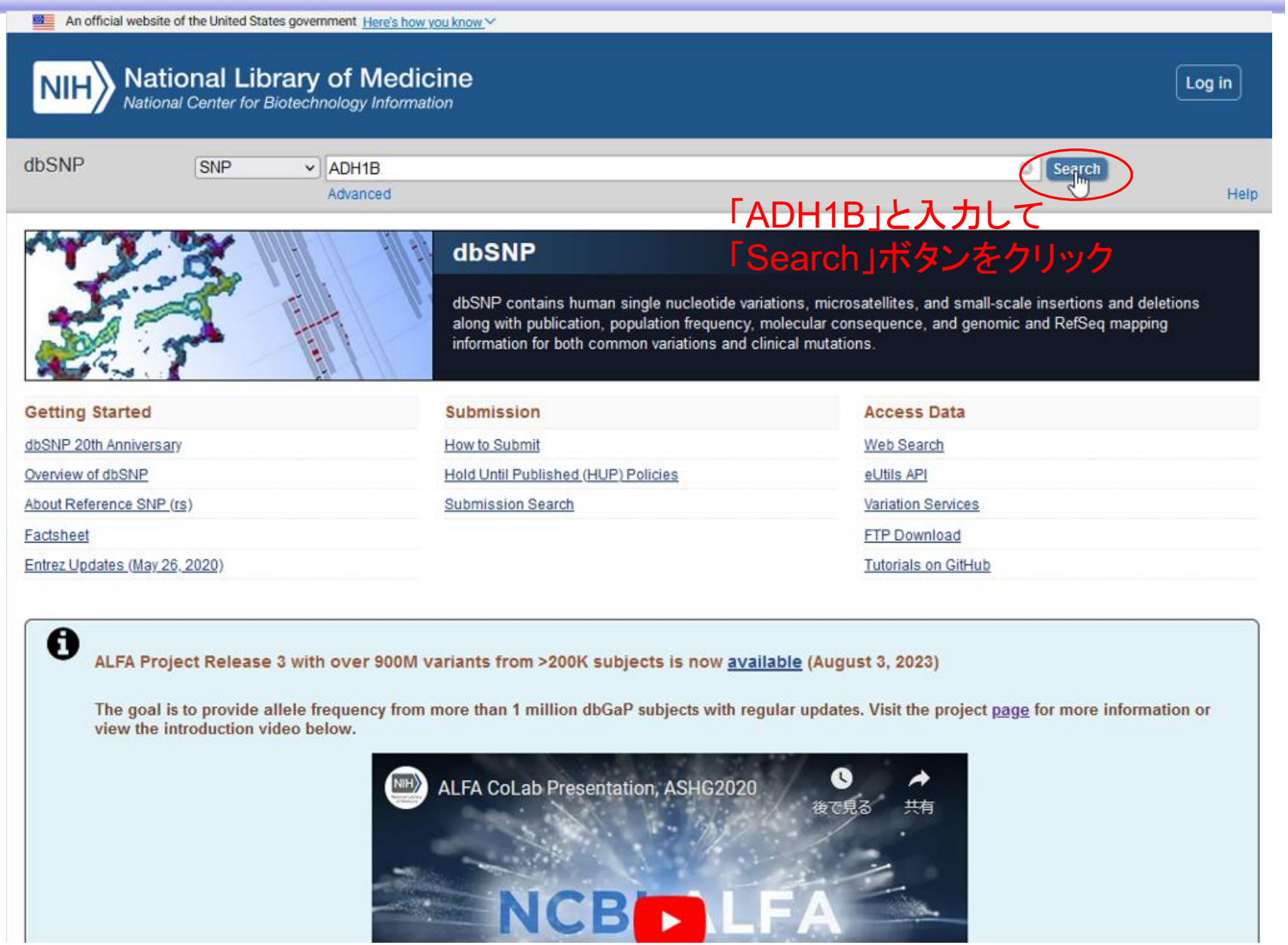




487番目のA鎖のEと
B鎖のRが相互作用
Kに変異すると立体障害が起きる

4つの鎖から形成されるため、
そのうちの1つでも変異があ
ると安定した構造をとれない

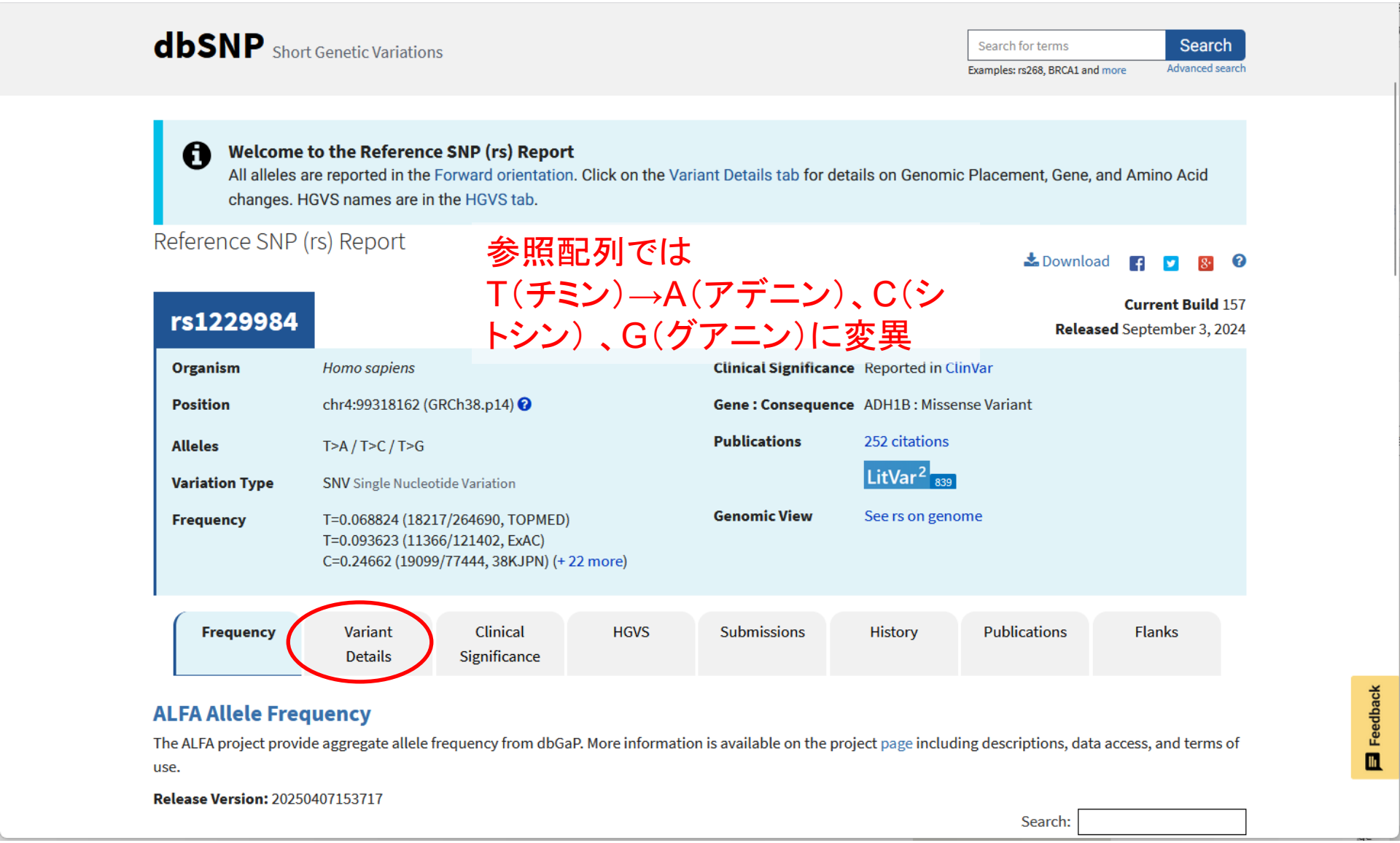
SNPの検索


An official website of the United States government Here's how you know
National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in
dbSNP
SNP
ADH1B
Search
Advanced
Help
「ADH1B」と入力して
「Search」ボタンをクリック
dbSNP
dbSNP contains human single nucleotide variations, microsatellites, and small-scale insertions and deletions along with publication, population frequency, molecular consequence, and genomic and RefSeq mapping information for both common variations and clinical mutations.
Getting Started
dbSNP 20th Anniversary
Overview of dbSNP
About Reference SNP (rs)
Factsheet
Entrez Updates (May 26, 2020)
Submission
How to Submit
Hold Until Published (HUP) Policies
Submission Search
Access Data
Web Search
eUtils API
Variation Services
FTP Download
Tutorials on GitHub
ALFA Project Release 3 with over 900M variants from >200K subjects is now available (August 3, 2023)
The goal is to provide allele frequency from more than 1 million dbGaP subjects with regular updates. Visit the project page for more information or view the introduction video below.
ALFA CoLab Presentation, ASHG2020
後で見る
共有

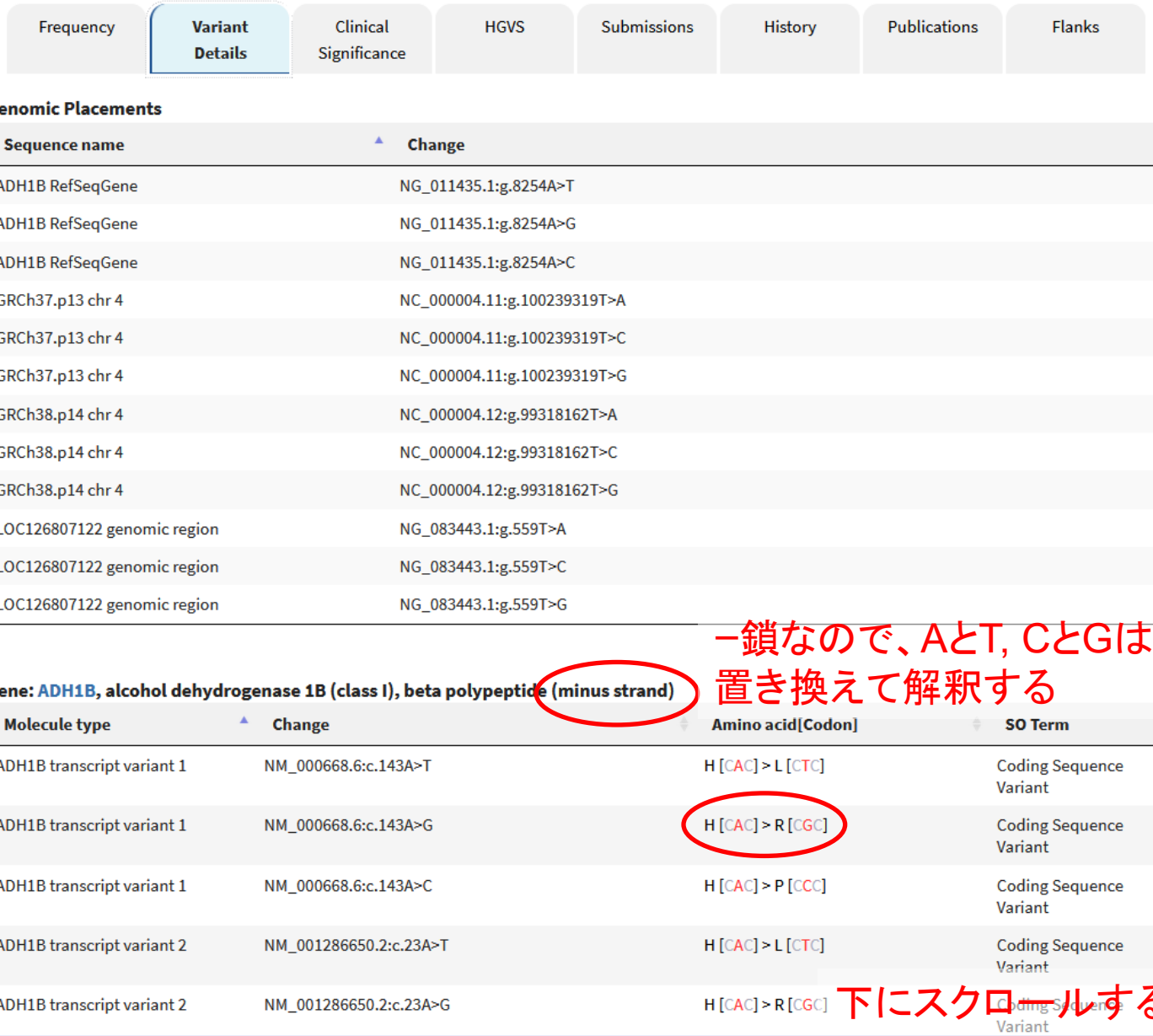
SNPの検索

多数のSNPの中から、先頭の「rs1229984」を選択

SNPを調べてみよう


dbSNP Short Genetic Variations
Search for terms
Search
Examples: rs268, BRCA1 and more
Advanced search
Welcome to the Reference SNP (rs) Report
All alleles are reported in the Forward orientation. Click on the Variant Details tab for details on Genomic Placement, Gene, and Amino Acid changes. HGVS names are in the HGVS tab.
Reference SNP (rs) Report
参照配列では
T（チミン）→A（アデニン）、C（シトシン）、G（グアニン）に変異
Download
rs1229984
Current Build 157
Released September 3, 2024
Organism Homo sapiens
Position chr4:99318162 (GRCh38.p14)
Alleles T>A / T>C / T>G
Variation Type SNV Single Nucleotide Variation
Frequency T=0.068824 (18217/264690, TOPMED)
T=0.093623 (11366/121402, ExAC)
C=0.24662 (19099/77444, 38KJPN) (+ 22 more)
Clinical Significance Reported in ClinVar
Gene : Consequence ADH1B : Missense Variant
Publications 252 citations
LitVar2 839
Genomic View See rs on genome
Frequency
Variant Details
Clinical Significance
HGVS
Submissions
History
Publications
Flanks
ALFA Allele Frequency
The ALFA project provide aggregate allele frequency from dbGaP. More information is available on the project page including descriptions, data access, and terms of use.
Release Version: 20250407153717
Search:
Feedback

SNPを調べてみよう


Frequency
Variant Details
Clinical Significance
HGVS
Submissions
History
Publications
Flanks
Genomic Placements
Sequence name
Change
ADH1B RefSeqGene
NG_011435.1:g.8254A>T
ADH1B RefSeqGene
NG_011435.1:g.8254A>G
ADH1B RefSeqGene
NG_011435.1:g.8254A>C
GRCh37.p13 chr 4
NC_000004.11:g.100239319T>A
GRCh37.p13 chr 4
NC_000004.11:g.100239319T>C
GRCh37.p13 chr 4
NC_000004.11:g.100239319T>G
GRCh38.p14 chr 4
NC_000004.12:g.99318162T>A
GRCh38.p14 chr 4
NC_000004.12:g.99318162T>C
GRCh38.p14 chr 4
NC_000004.12:g.99318162T>G
LOC126807122 genomic region
NG_083443.1:g.559T>A
LOC126807122 genomic region
NG_083443.1:g.559T>C
LOC126807122 genomic region
NG_083443.1:g.559T>G
一鎖なので、AとT, CとGは
置き換えて解釈する
Gene: ADH1B, alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide (minus strand)
Molecule type
Change
Amino acid[Codon]
SO Term
ADH1B transcript variant 1
NM_000668.6:c.143A>T
H [CAC] > L [CTC]
Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 1
NM_000668.6:c.143A>G
H [CAC] > R [CGC]
Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 1
NM_000668.6:c.143A>C
H [CAC] > P [CCC]
Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 2
NM_001286650.2:c.23A>T
H [CAC] > L [CTC]
Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 2
NM_001286650.2:c.23A>G
H [CAC] > R [CGC]
Coding Sequence Variant
下にスクロールすると・・・

コドン表

第1塩基	第2塩基 U		第2塩基 C		第2塩基 A		第2塩基 G		第3塩基
U	UUU	Phe (F)	UCU	Ser (S)	UAU	Tyr (Y)	UGU	Cys (S)	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leu (L)	UCA		UAA	終止	UGA	終止	A
	UUG		UCG		UAG	終止	UGG	Try (Y)	G
C	CUU	Leu (L)	CCU	Pro (P)	CAU	His (H)	CGU	Arg (R)	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Gln (Q)	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Ile (I)	ACU	Thr (T)	AAU	Asn (N)	AGU	Ser (S)	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lys (K)	AGA	Arg (R)	A
	AUG	Met (M) 開始	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Val (V)	GCU	Ala (A)	GAU	Asp (D)	GGU	Gly (G)	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glu (E)	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

SNPを調べてみよう

Gene: ADH1B, alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide (minus strand)

Molecule type	Change	Amino acid[Codon]	SO Term
ADH1B transcript variant 1	NM_000668.6:c.143A>T	H [CAC] > L [CTC]	Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 1	NM_000668.6:c.143A>G	H [CAC] > R [CGC]	Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 1	NM_000668.6:c.143A>C	H [CAC] > P [CCC]	Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 2	NM_001286650.2:c.23A>T	H [CAC] > L [CTC]	Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 2	NM_001286650.2:c.23A>G	H [CAC] > R [CGC]	Coding Sequence Variant
ADH1B transcript variant 2	NM_001286650.2:c.23A>C	H [CAC] > P [CCC]	Coding Sequence Variant
all-trans-retinol dehydrogenase [NAD(+)] ADH1B isoform 1	NP_000659.2:p.His48Leu	H (His) > L (Leu)	Missense Variant
all-trans-retinol dehydrogenase [NAD(+)] ADH1B isoform 1	NP_000659.2:p.His48Arg	H (His) > R (Arg)	Missense Variant
all-trans-retinol dehydrogenase [NAD(+)] ADH1B isoform 1	NP_000659.2:p.His48Pro	H (His) > P (Pro)	Missense Variant
all-trans-retinol dehydrogenase [NAD(+)] ADH1B isoform 2	NP_001273579.1:p.His8Leu	H (His) > L (Leu)	Missense Variant
all-trans-retinol dehydrogenase [NAD(+)] ADH1B isoform 2	NP_001273579.1:p.His8Arg	H (His) > R (Arg)	Missense Variant
all-trans-retinol dehydrogenase [NAD(+)] ADH1B isoform 2	NP_001273579.1:p.His8Pro	H (His) > P (Pro)	Missense Variant

アミノ酸がH(ヒスチジン)→R(アルギニン)に変異

変異はすべて失活となる

Genomic regions, transcripts, and products Top▲

Choose placement GRCh38.p14 (NC_000004.12) See rs1229984 in Variation Viewer

下にスクロールすると・・・

SNPを調べてみよう

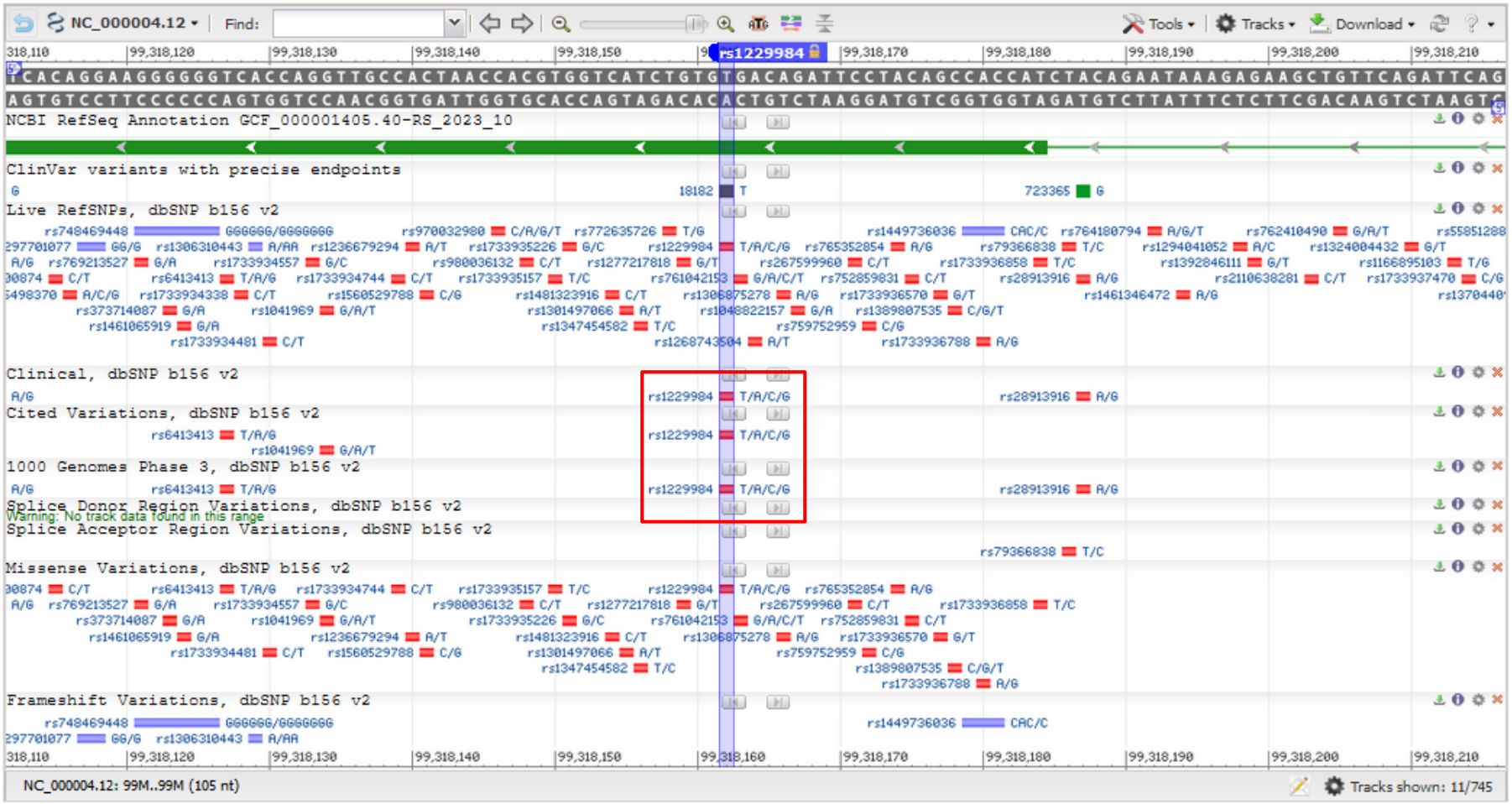
Genomic regions, transcripts, and products

ゲノム上での位置を示す
ブラウジングが可能

Top▲

Choose placement GRCh38.p14 (NC_000004.12)

See rs1229984 in Variation Viewer



SNPを調べてみよう

Frequency | Variant Details | Clinical Significance | HGVS | Submissions | History | Publications | Flanks

「Clinical Significance」（臨床上の意味）を選択

Allele: T= (allele ID: 33221)

ClinVar Accession	Disease Names	Clinical Significance
RCV000019813.5	Alcohol dependence	Protective
RCV000019814.5	Aerodigestive tract cancer, squamous cell, alcohol-related, protection against	Protective

アルコール依存症

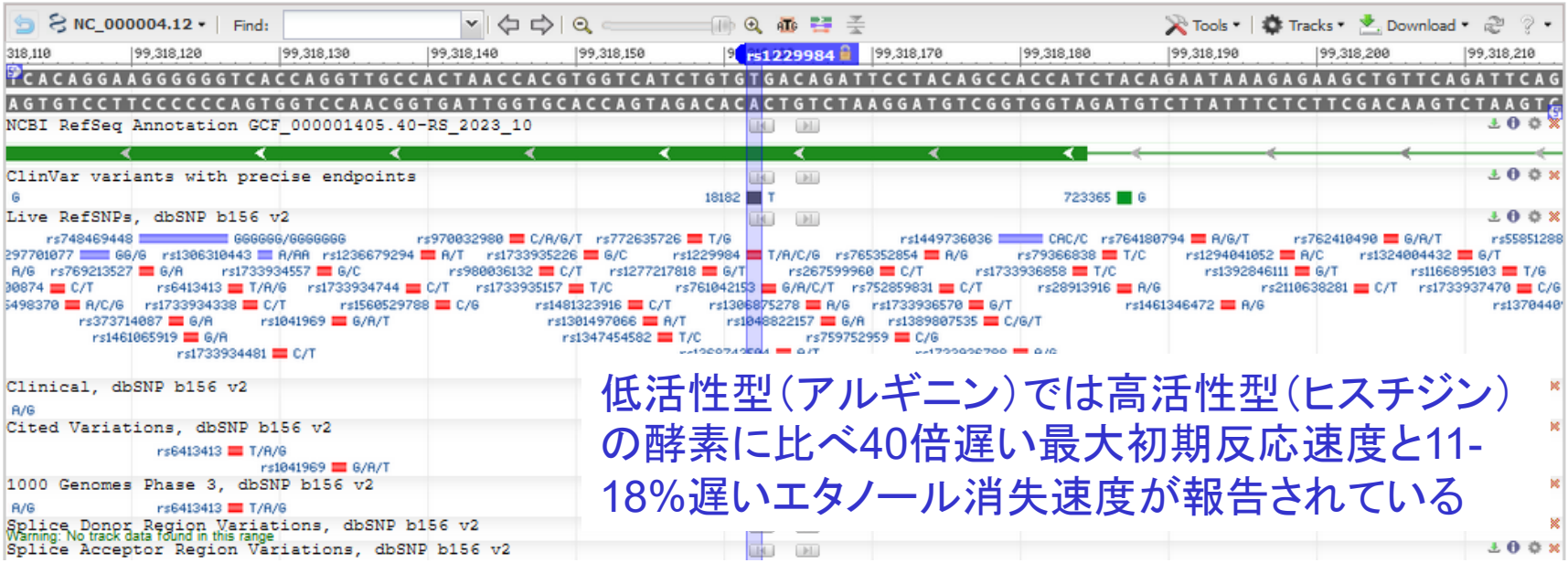
疾患のリスクを減少させる

Tアレルを持っていると、アルコール関連の上部消化管がんにかかりにくい

Genomic regions, transcripts, and products Top▲

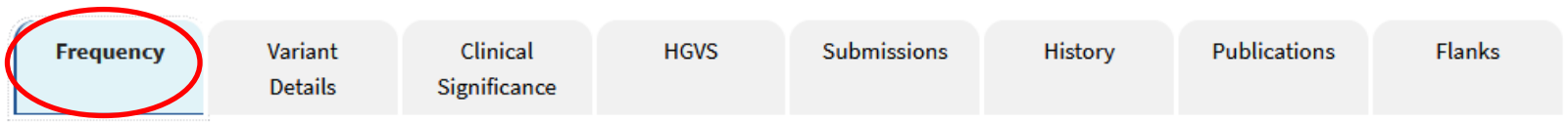
Choose placement: GRCh38.p14 (NC_000004.12)

See rs1229984 in Variation Viewer



低活性型（アルギニン）では高活性型（ヒスチジン）の酵素に比べ40倍遅い最大初期反応速度と11-18%遅いエタノール消失速度が報告されている

SNPを調べてみよう



「Frequency」（頻度）を選択

Allele Frequency

The ALFA project provide aggregate allele frequency from dbGaP. More information is available on the project page including descriptions, data access, and terms of use.

Release Version: 20230706150541

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	59934	T=0.04882	C=0.95118, G=0.00000
European	Sub	49190	T=0.04462	C=0.95538, G=0.00000
African	Sub	6004	T=0.0238	C=0.9762, G=0.0000
African Others	Sub	198	T=0.010	C=0.990, G=0.000
African American	Sub	5806	T=0.0243	C=0.9757, G=0.0000
Asian	Sub	162	T=0.827	C=0.173, G=0.000
East Asian	Sub	118	T=0.814	C=0.186, G=0.000
Other Asian	Sub	44	T=0.86	C=0.14, G=0.00
Latin American 1	Sub	6	T=1.0	C=0.0, G=0.0
Latin American 2	Sub	20	T=0.00	C=1.00, G=0.00
South Asian	Sub	6	T=0.2	C=0.8, G=0.0

アジア人はもとのAの人の割合が多い

一鎖なので、Cは

G、TはAを表す

A

ヒスチジン

G

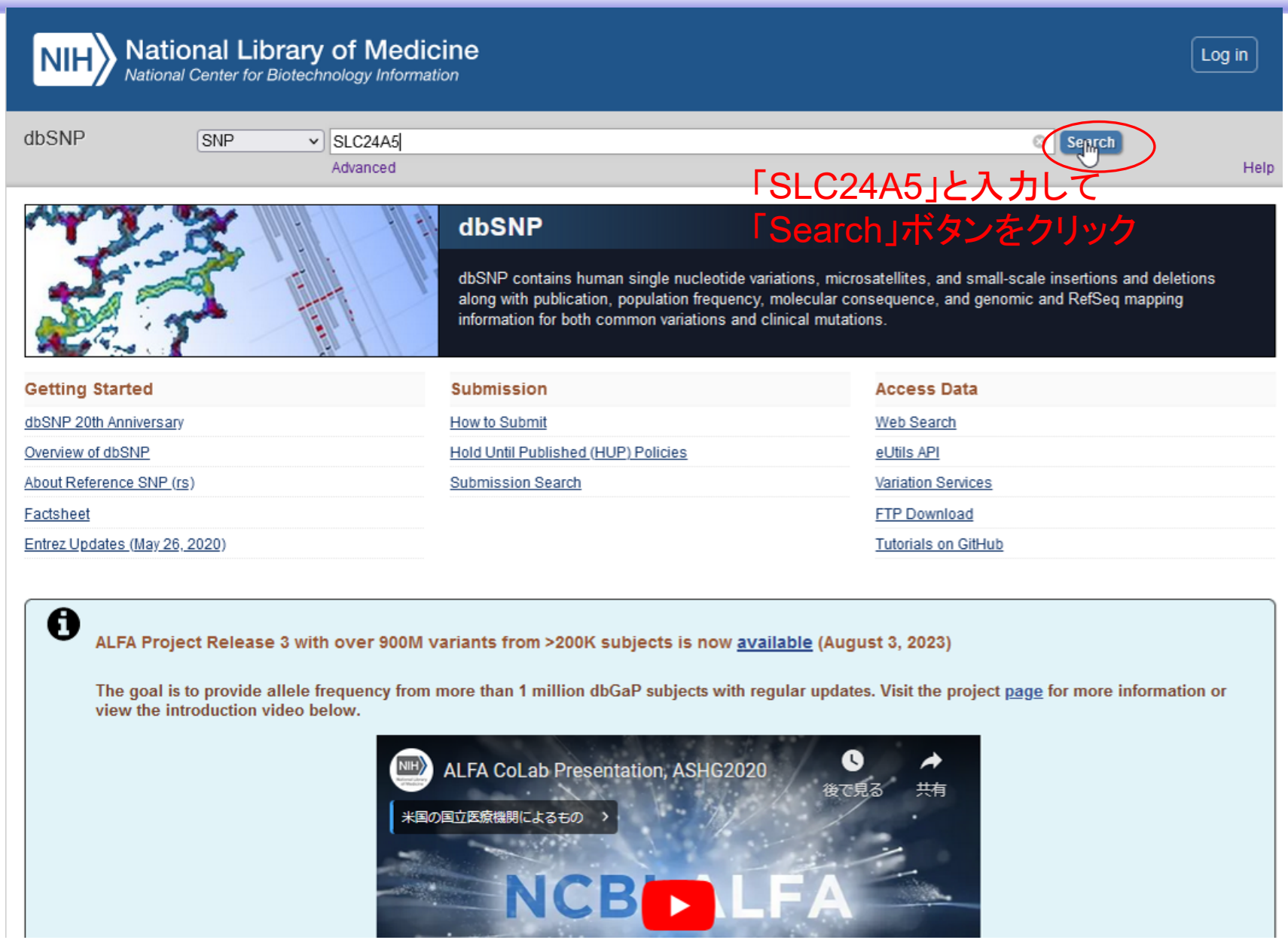
アルギニン

Download

Search:

Study	Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele

SNPの検索


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in
dbSNP
SNP
SLC24A5
Search
Advanced
Help
「SLC24A5」と入力して
「Search」ボタンをクリック
dbSNP
dbSNP contains human single nucleotide variations, microsatellites, and small-scale insertions and deletions along with publication, population frequency, molecular consequence, and genomic and RefSeq mapping information for both common variations and clinical mutations.
Getting Started
dbSNP 20th Anniversary
Overview of dbSNP
About Reference SNP (rs)
Factsheet
Entrez Updates (May 26, 2020)
Submission
How to Submit
Hold Until Published (HUP) Policies
Submission Search
Access Data
Web Search
eUtils API
Variation Services
FTP Download
Tutorials on GitHub
ALFA Project Release 3 with over 900M variants from >200K subjects is now available (August 3, 2023)
The goal is to provide allele frequency from more than 1 million dbGaP subjects with regular updates. Visit the project page for more information or view the introduction video below.
ALFA CoLab Presentation, ASHG2020
後で見る
共有
米国の国立医療機関によるもの

SNPの検索

多数のSNPの中から、先頭の「rs1426654」を選択

血液型を決める遺伝子

- ABO遺伝子（ABO糖転移酵素を作る遺伝子）
- SNPによって酵素の機能が異なる
  → 血液型の違いにつながる

血液型を決める遺伝子を調べてみよう

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

shimizu5455@gmail...

Genome Data Viewer

GDV supports the exploration and analysis of NCBI-annotated and selected non-NCBI annotated eukaryotic genome assemblies. Currently, assemblies from over 2290 organisms are available.

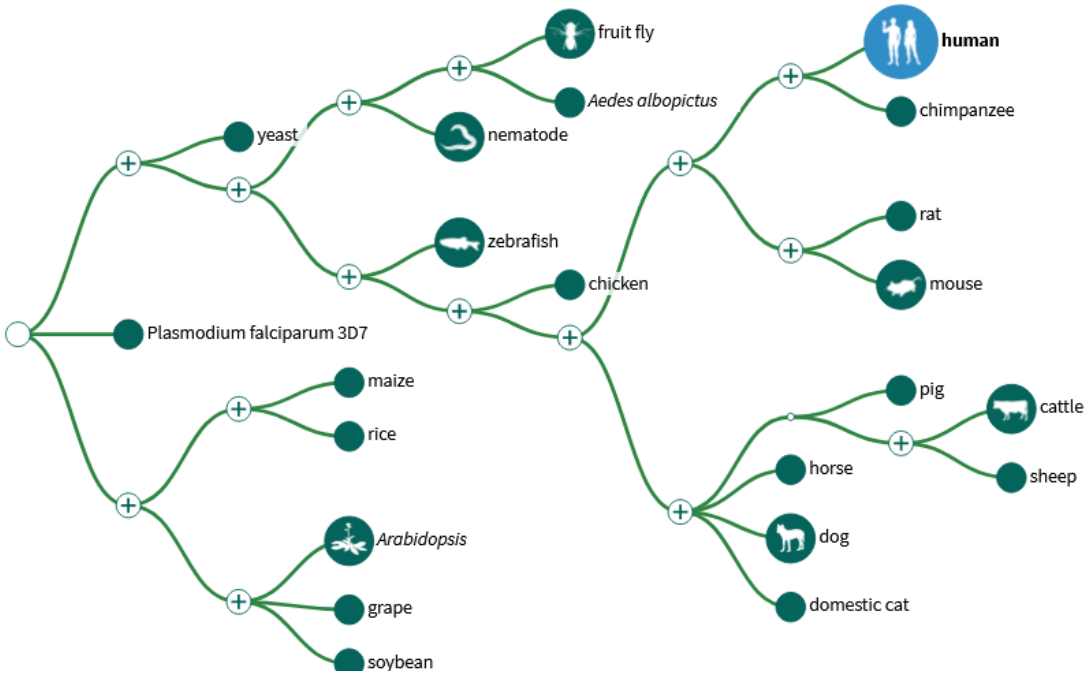
Switch view

Search organisms: Homo sapiens (human)

ABOと入力

To view more organisms in the tree, click on nodes that have '+' signs. Press and hold the '+' to expand and reveal all the subgroups.
Or, search for an organism using the search box above.

New! Click on Switch view at the top to see another way of navigating genomes.



Homo sapiens (human)

Search in genome: ABO

Examples: TP53, chr17:7667000-7689000, DNA repair

Assembly: GRCh38.p14

Browse genome | Compare genomes | ...

Assembly details

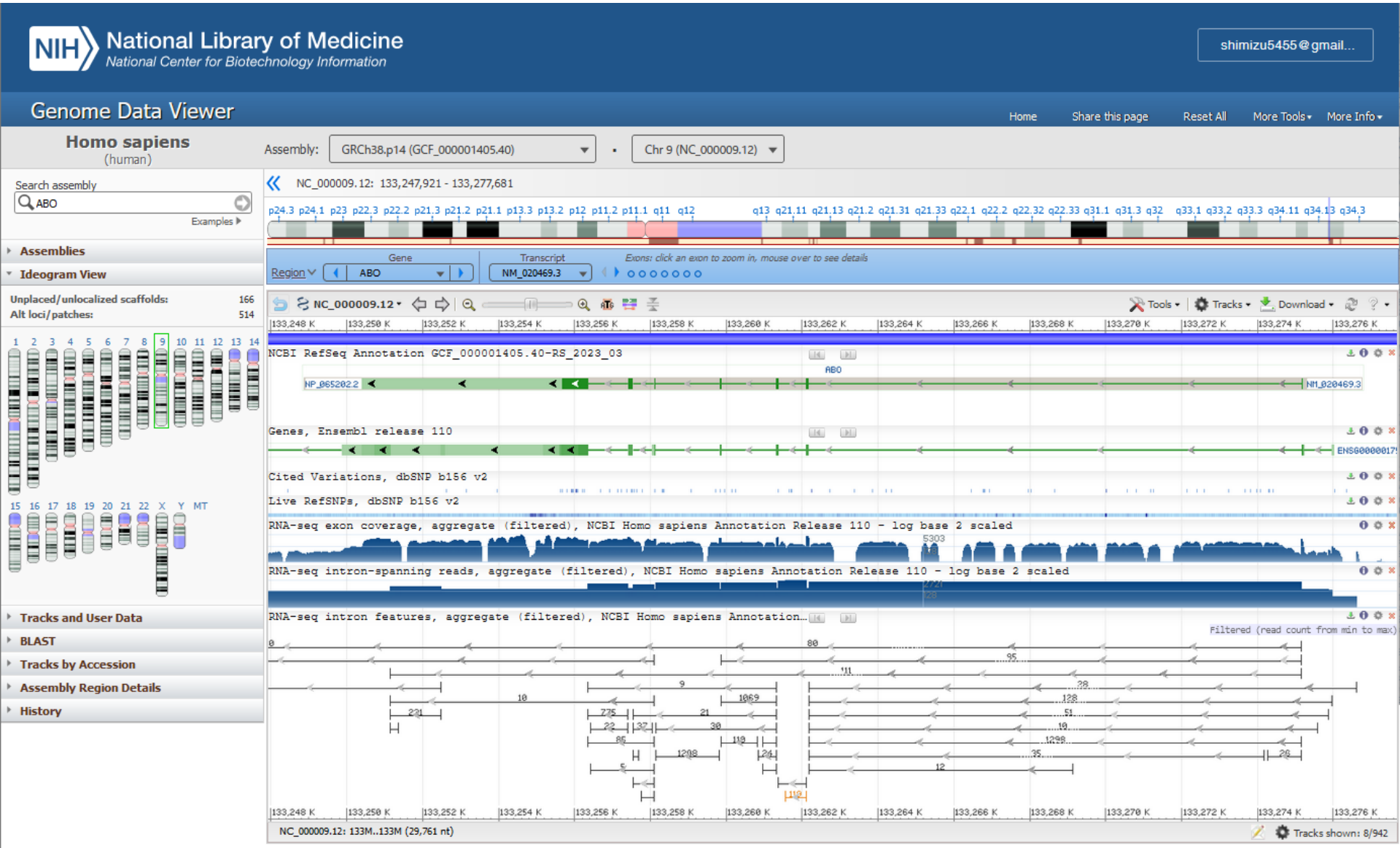
Name	GRCh38.p14
RefSeq accession	GCF_000001405.40
GenBank accession	GCA_000001405.29
Submitter	Genome Reference Consortium
Level	Chromosome
Category	Reference genome

Annotation details

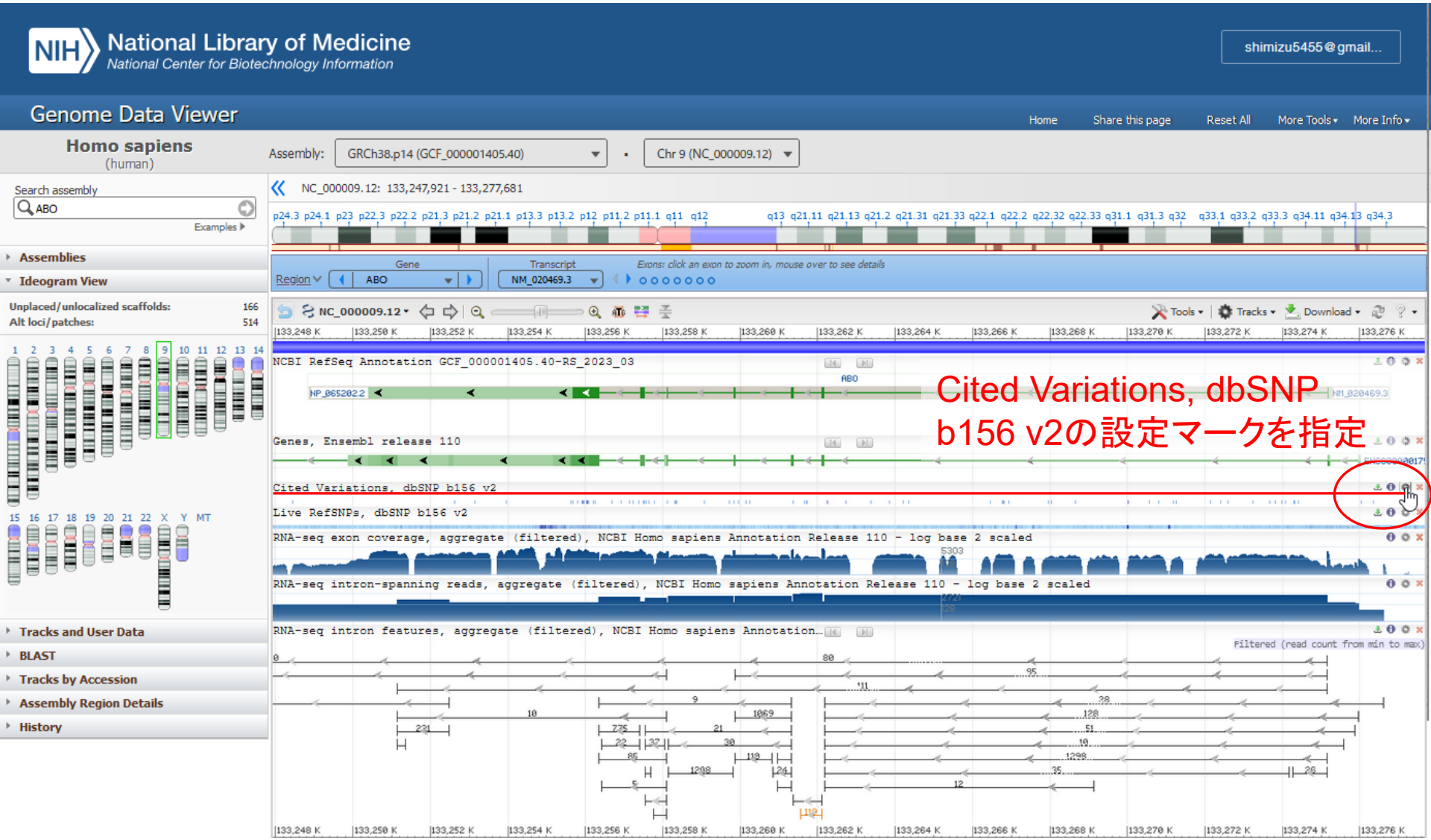
Annotation Release	RS_2023_03
Release date	Mar 20, 2023

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

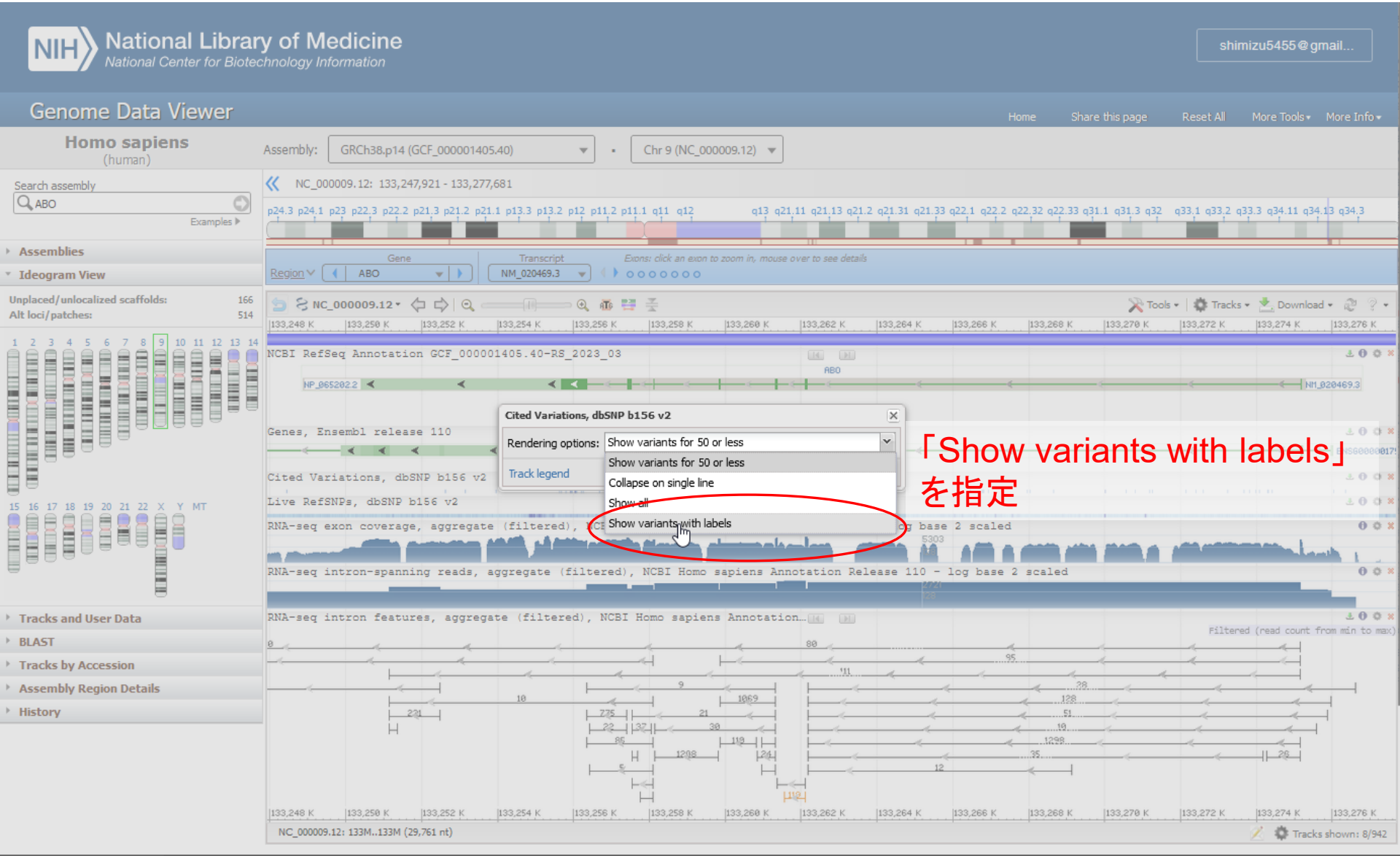
ABO遺伝子のブラウジング



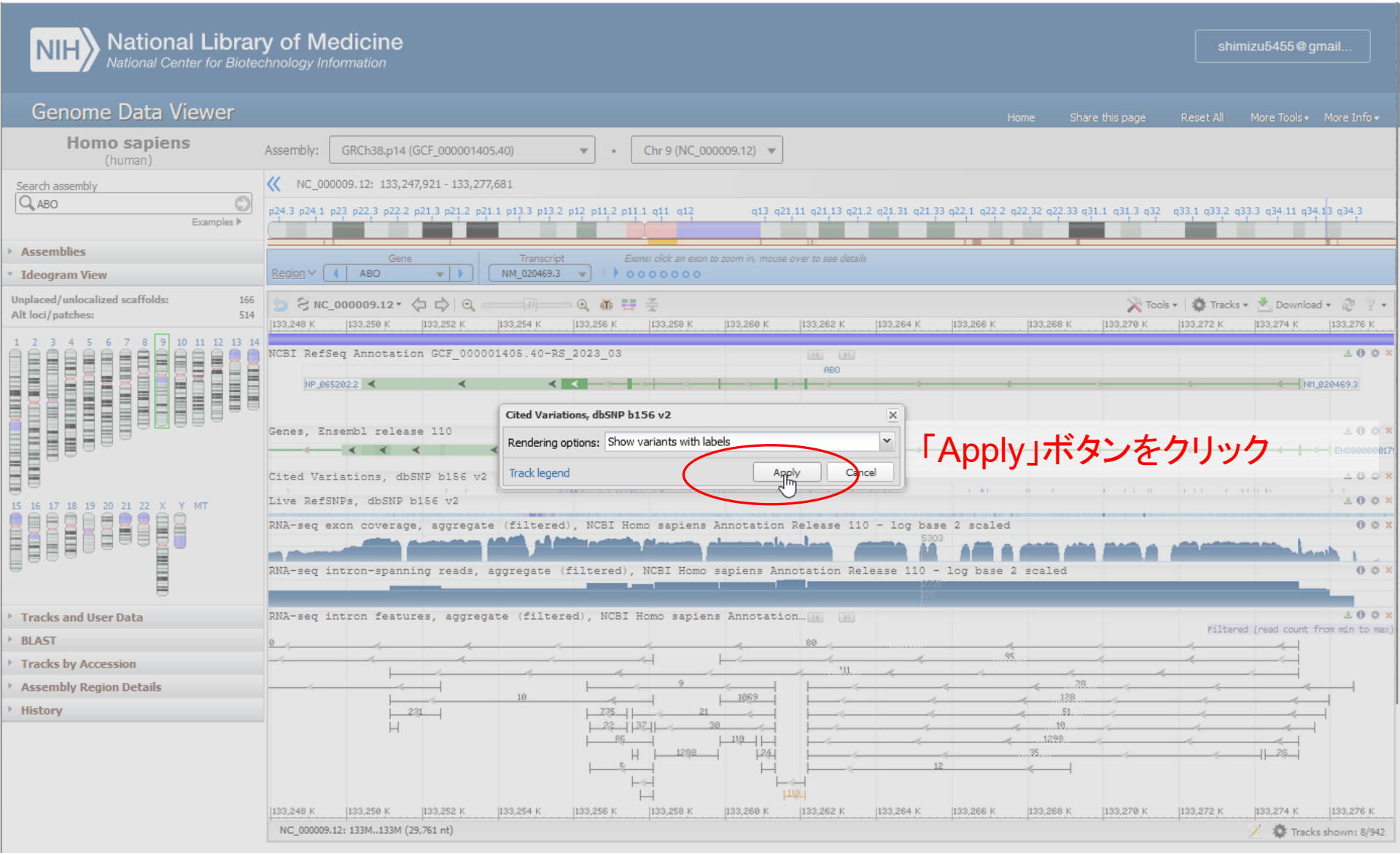
ABO遺伝子のブラウジング



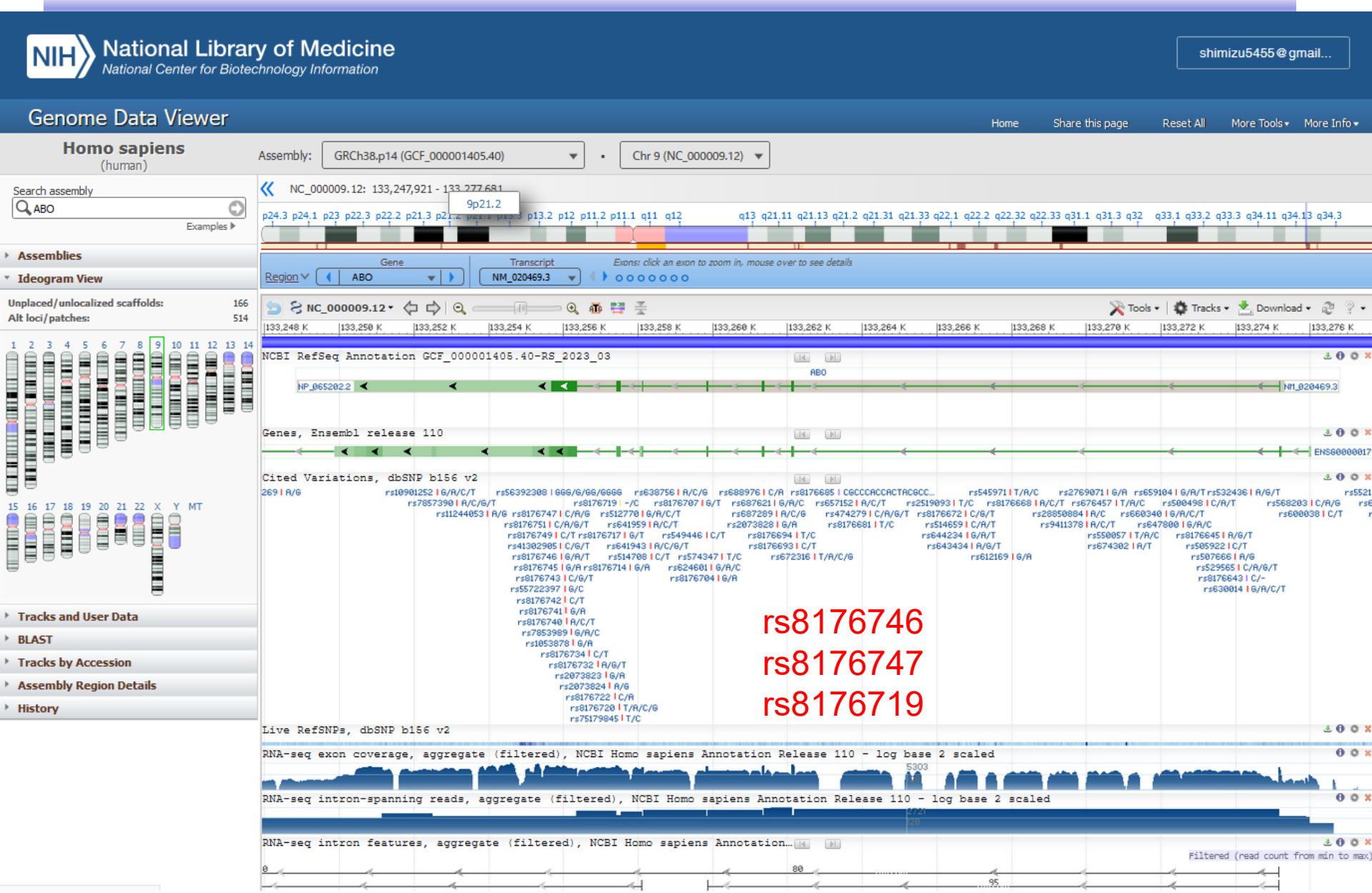
ABO遺伝子のブラウジング



ABO遺伝子のブラウジング



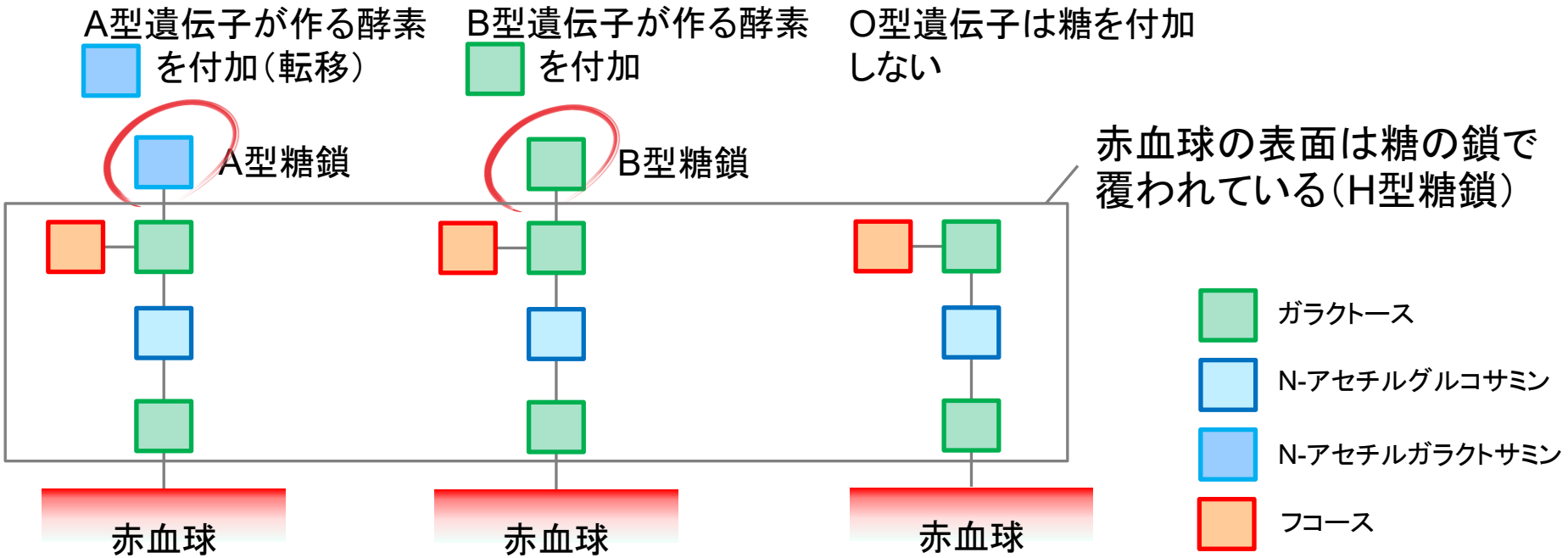
ABO遺伝子のブラウジング



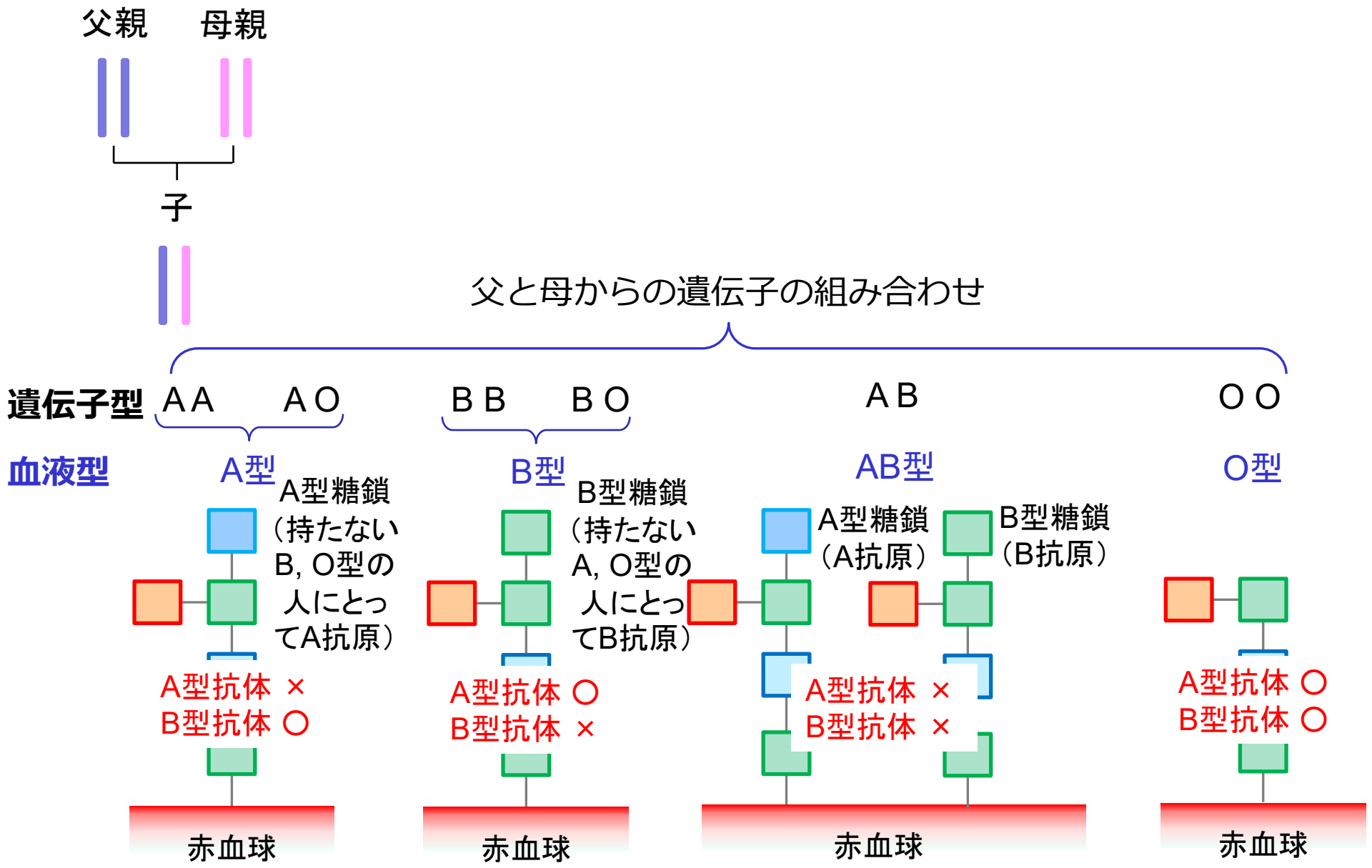
血液型の決まり方

ゴルジ体で働く糖転移酵素の遺伝子（ABO遺伝子）の主なSNP

SNP id	遺伝子の配列	タンパク質の配列	遺伝子
変異なし（A型の遺伝子を基準にした場合）			A型
rs8176746	796番目のC→A	266番目のL→M	B型
rs8176747	803番目のG→C	268番目のG→A	
rs8176743	703番目のG→A	235番目のG→S	
rs8176719	261番目のGの欠失	3文字単位がずれて短いタンパク質になり、酵素の機能を失う	O型

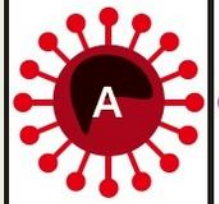
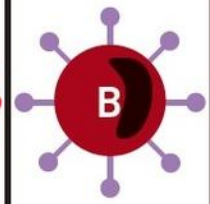
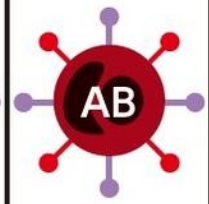


血液型の決まり方


父親
母親
子
父と母からの遺伝子の組み合わせ
遺伝子型
AA
AO
BB
BO
AB
OO
血液型
A型
A型糖鎖
（持たない
B, O型の
人にとっ
てA抗原）
A型抗体 ×
B型抗体 ○
赤血球
B型
B型糖鎖
（持たない
A, O型の
人にとっ
てB抗原）
A型抗体 ○
B型抗体 ×
赤血球
AB型
A型糖鎖
（A抗原）
B型糖鎖
（B抗原）
A型抗体 ×
B型抗体 ×
赤血球
O型
A型抗体 ○
B型抗体 ○
赤血球

血液型の決まり方

【抗原・抗体対照表】 日本赤十字社

	A 型	B 型	AB 型	O 型
赤血球型				
抗原（赤血球）	 A 抗原	 B 抗原	 A・B 抗原	抗原なし
抗体（血漿）	 抗B抗体	 抗A抗体	抗体なし	 抗A・抗B抗体

▶ 赤血球を輸血する場合は抗原を合わせる（抗原のないO型は万能）
▶ 血漿を輸血する場合は抗体を合わせる（抗体のないAB型は万能）

- 抗原: 生体に免疫応答を引き起こす物質
- 抗体: 抗原を体外へ排除するために作られるタンパク質（免疫グロブリン）

赤血球の輸血

		輸血者			
		A	B	AB	O
供血者	A	○	×	○	×
	B	×	○	○	×
	AB	×	×	○	×
	O	○	○	○	○

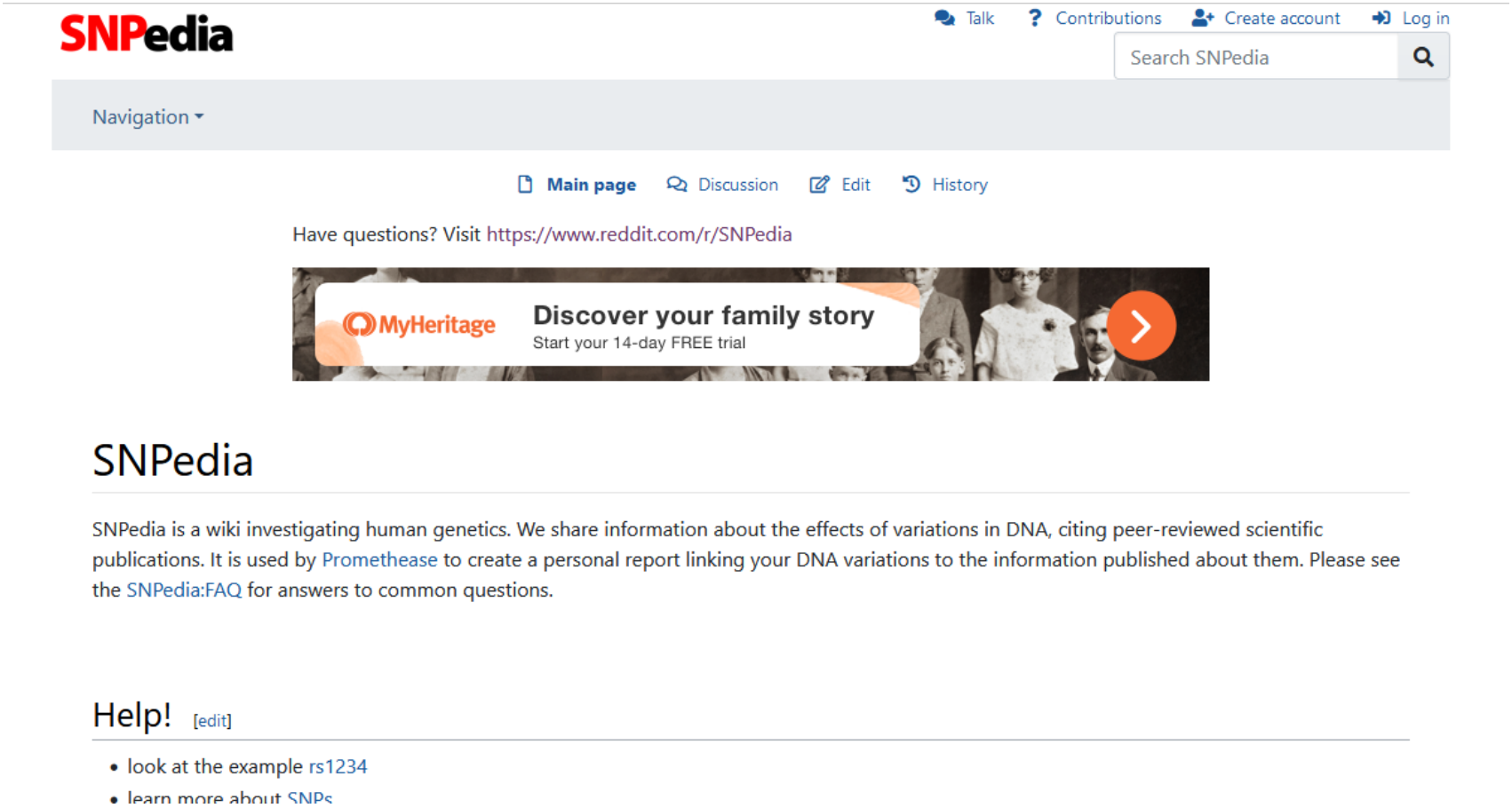
血漿の輸血

		輸血者			
		A	B	AB	O
供血者	A	○	×	×	○
	B	×	○	×	○
	AB	○	○	○	○
	O	×	×	×	○

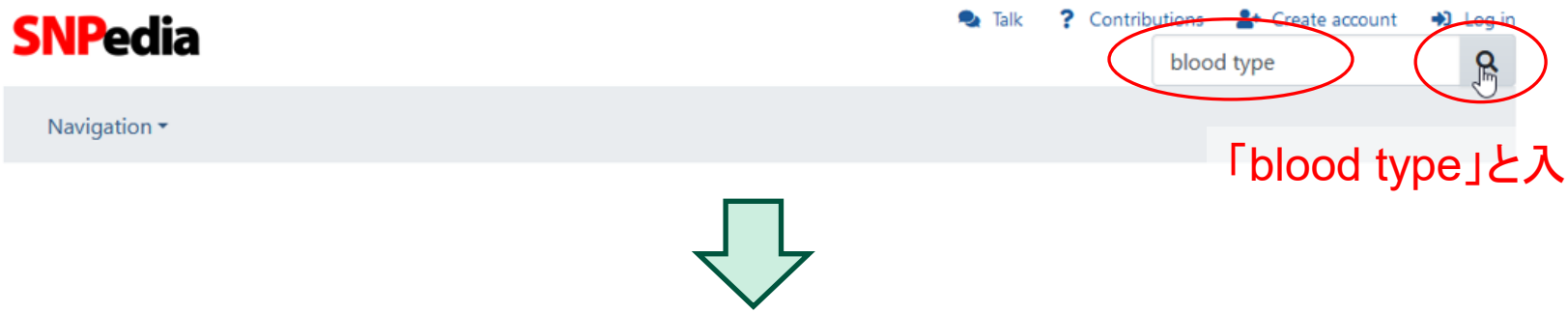
実際の全血の輸血では、血漿中の抗体の問題があり、同型のみ輸血が行われる

SNPedia

- SNPedia
  - DNAバリアントに関する情報を文献情報をもとにまとめたサイト
  - https://www.snpedia.com/



SNPediaの利用



「blood type」と入力

Search results

Results **1 – 22** of **358**

blood type Search

Content pages Multimedia Everything Advanced

Create the page "Blood type" on this wiki! See also the search results found.

Page title matches

ABO Blood Type
#REDIRECT [[ABO **blood** group]]
29 bytes (4 words) - 18:23, 27 July 2014

「ABO blood Type」をクリック

Page text matches

Rs7903146
}}This [[SNP]] in [[TCF7L2]] influences the risk of [[**Type**-2 diabetes]] ([[T2D]]). This SNP is also known as IVS3C>T. }} [[rs7903146(C;T)]] [[rs7903146(T;T)]] strongly predicted future [[**type**-2 diabetes]]. Considered in context with [[rs7903146]]

SNPediaの利用

ABO blood group

(Redirected from ABO Blood Type)

The **ABO blood group** system is the best known blood typing system, determining blood group type as A, B, AB, or O, and thereby of importance for blood donors and recipients. Wikipedia Three common alleles (A, B and O) of the ABO gene yield the six common combinations that a person can have, each of them resulting in a particular ABO blood type (as determined serologically):

Alleles	ABO Type
A,A	A
A,B	AB
A,O	A
B,B	B
B,O	B
O,O	O

SNPs in the ABO gene determine the alleles present and thereby predict ABO blood group type.

23andMe checks these 11 snps

- rs8176719
- rs1053878
- rs7853989
- rs8176740
- rs8176743
- rs8176746
- rs41302905
- rs8176747
- i4000504
- rs8176749
- i4000505

However, determination of blood group type can be via genosets is shown in this spreadsheet or this more complicated and comprehensive one

- rs8176719

課題 2

SLC24A5遺伝子のSNP rs1426654について調べてみよう。

1. A（アデニン）がG（グアニン）に変異することにより、この遺伝子がコードするタンパク質の何番目のアミノ酸が何から何に変異するか？また、この変異によって活性はどのように変化するか？
2. この変異は、どのような地域に多く見られるか？
3. この変異は、人の外見のどのようなことに関係するか？

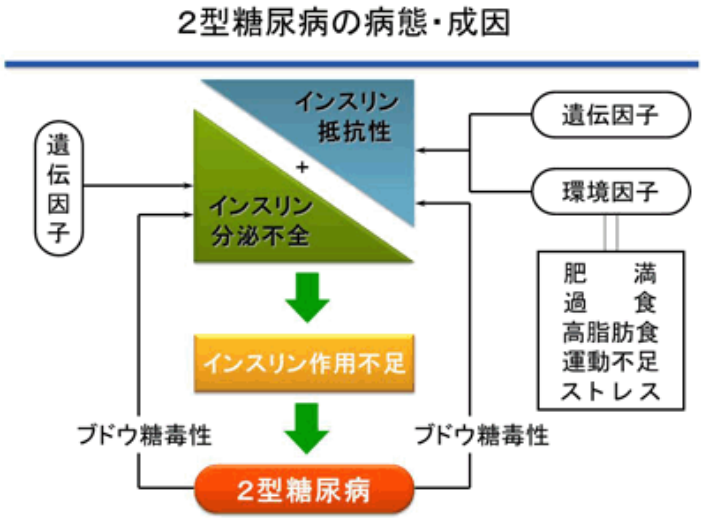
SLC24A5は、ヒト表皮におけるメラニン新生を制御する、K依存性Na-Ca交換活性を持つタンパク質である。この遺伝子の変異により交換活性が変化し、メラニン生成が抑制されることで、皮膚の色が白くなり、紫外線の少ない高緯度地域でのビタミンD合成が有利になった。その結果、進化の過程でヨーロッパ人集団において広く普及したと考えられる。

課題 3

SNPediaを用いて、2型糖尿病（Type-2 diabetes）に関係する遺伝子を調べ、その遺伝子の機能およびそのSNPの1つについて調べてみよう。

2型糖尿病とは

最も多いタイプの糖尿病で、一般的に"糖尿病"と表現した場合2型糖尿病を示す事が多いです。遺伝的素因によるインスリン分泌能の低下に、環境的素因としての生活習慣の悪化に伴うインスリン抵抗性が加わり、インスリンの相対的不足に陥った場合に発症する糖尿病です（図１）。一般的に生活習慣病と称されるタイプの糖尿病が2型糖尿病ですが、インスリン分泌能の低下が不可欠です。ですから生活習慣の乱れだけではなく、2型糖尿病患者さんは大なり小なり糖尿病になりやすい体質（遺伝的素因）を持っているとも言えます。



日本内分泌学会
http://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=93

課題 3

Type-2 diabetes

The wikipedia article on Diabetes mellitus type 2 is a good place to start.

In the news (2019): 23andMe's Polygenic Risk Score for type-2 diabetes. A fine, short summary concluding that it is a good "engagement tool" but otherwise of no clinical use can be found here.

omim summarizes the latest research.

Numerous SNPs have each been associated with (slightly) increased risk for **type-2 diabetes**, but they only marginallly improve the odds of predicting whether an individual will get **type-2 diabetes** based on the traditional clinical characteristics combining age, sex and weight ([PMID 18694974]; see also [1]). Such SNPs include:

- 10 SNPs in all 10 regions found so far in multiple studies and meta-analyses, as known at the time of publication [PMID 17463248]:
  - rs4402960, in the IGF2BP2 gene region, equivalent to rs1470579
  - rs7754840, in CDKAL1 gene, equivalent to rs10946398 and rs4712523
  - rs10811661, in an intergenic region on ch 9 near CDKN2A
  - rs9300039, in an intergenic region on ch11, and 96% of time equivalent to rs1514823
  - rs8050136, in the FTO gene region
  - rs1801282 and rs17036314, in the PPARG gene
  - rs13266634, in the SLC30A8 gene
  - rs1111875 and rs7923837, near the HHEX gene, and equivalent to rs5015480
  - rs7903146, in the TCF7L2 gene, and 85% of the time equivalent to rs7901695
  - rs5219, in the KCNJ11 gene, and 99% of the time equivalent to rs5215
  - Note that this paper reports that if you have the highest risk genotype for all 10 of these SNPs, you are estimated to be at double the risk for **type-2 diabetes** compared to the average person, whereas if you have the lowest risk genotype for every one of these 10 SNPs, you are estimated to be at half the risk.
- The 12 SNPs reported in a (2007) large, multi-lab Consortium study [PMID 17554300]:
  - rs9465871, in the CDKAL1 gene fifth intron, like rs775840 and others
  - rs4506565, in the TCF7L2 gene, and 92% of the time equivalent to rs7903146
  - rs9939609, in the FTO gene, like rs9939609, rs7193144 and rs8050136
  - rs4655595

例えば、SLC30A8遺伝子のSNPは？