

4003378

視床下部・下垂体・性腺系の遺伝的多様性と思春期発現

課題番号 15591077

平成 15 年度～ 16 年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成 17 年 3 月

研究代表者 伊藤善也
(旭川医科大学医学部助教授)

はしがき

思春期徴候は性ステロイドの上昇に生体組織が反応して形成されていく。その過程は視床下部における Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) の分泌増加に始まり、下垂体前葉に運ばれた GnRH が Gonadotroph に作用して Luteinizing Hormone (LH) と Follicle-Stimulating Hormone (FSH) の分泌を促し、最終的には性腺に働いて、男児では testosterone を中心にした androgen を、女児では estradiol を中心にした女性ホルモンの産生が増加することに繋がる。

この思春期発現は従来から遺伝的に規定されていることが想定されていた。すなわち両親の思春期発現時期、臨床的には母親であれば初潮年齢が、父親であれば思春期成長加速現象の見られた年齢がその子どもたちの思春期発現時期と相関することが経験的に知られていたのである。加えて思春期発現時期は小児科内分泌外来においては諸種の疾患において予後を推定するために重要な情報のひとつである。たとえば低身長を主訴にして来院した小児が“おくて”(=思春期遅発症)と診断されれば、最終身長については良好な予後が期待できる。逆に早熟傾向が見られれば身長予後は悪い。

このように思春期開始時期は臨床的には重要な情報であるが、最終的に思春期を迎えなければ確定できない。したがって、もし思春期前に思春期開始時期を予測して診断や予後推定の一助にできれば小児医療にとっては朗報である。

そこでわれわれは、思春期発現時期を規定する遺伝的な条件を検索することを計画した。その方法論として採用した原理は生活習慣病において提唱されている common disease common variant 仮説である。

稀な遺伝病で優性遺伝形式を取る場合では、それぞれの原因となる変異は家系間で異なることが多い。特にそれが妊孕性に直接的あるいは間接的に影響を及ぼすものであれば変異遺伝子は次世代に伝わらずに消失することからも理解できる。一方では生殖機能に影響を与えないものならば、疾患遺伝子あるいはそれを持つハプロタイプが増加することが十分推測できる。こ

のような基本的考えに基づいたものが common disease common variant hypothesis 仮説である。要約すれば「頻度の高い疾患で、それが遺伝と関係している場合は、その原因突然変異は家系が異なっても共通のものが多いであろう」ということになる。

このような思春期発現を規定する遺伝子変異が共通の祖先遺伝子に由来するのであれば、その突然変異が起きた染色体の近傍のハプロタイプが現在も残っていて原因遺伝子座と連鎖不平衡を形成していると考えられる。そのハプロタイプについて患者集団とコントロール集団で頻度を調べれば(ハプロタイプ解析)、原因遺伝子座の周辺で大きな差異が存在すると予測される。その場合、患者集団に限って現れるハプロタイプが、原因突然変異が起きたときの祖先ハプロタイプと考えられ、その近傍に機能的な差異を生じうる変異が見つかる可能性が高いであろう。

本研究ではそのような仮説に基づいて思春期発現の遺伝的な背景を明らかにすることを目的としている。思春期発現に関わると考えられる、視床下部・下垂体・性腺系のホルモンを code する遺伝子に加えて、性ホルモン産生系の酵素を code する遺伝子を取り上げて、ハプロタイプを構築することを計画した。

研究組織

研究代表者

伊藤善也(旭川医科大学医学部助教授)

研究分担者

蒔田芳男(旭川医科大学医学部助手):平成 15~16 年

中江 淳(旭川医科大学医学部講師):平成 15 年

向井徳男(旭川医科大学医学部助手):平成 16 年

交付決定額(配分額)

	直接経費(千円)	間接経費(千円)	合計(千円)
平成 15 年度	1,600		1,600
平成 16 年度	1,100		1,100
総計	2,700		2,700

研究発表

(1)学会誌等

なし

(2)口頭発表

伊藤善也、蒔田芳男、藤根美穂、上田修、向井徳男、藤枝憲二:特発性思春期早発症女兒における GnRH 受容体、LH/CG 受容体および FSH 受容体の遺伝子多型、第 38 回日本小児内分泌学会、H16 年 9 月 23 日、神戸市

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

1. 視床下部・下垂体・性腺系の遺伝的多様性と思春期発現

思春期の開始徴候は男児においては精巣容積の増大であり、女児においては乳房の発達である。このような思春期徴候の出現は性腺や副腎皮質から分泌される性ステロイドの増加に反応したものである。また正常な思春期においてはこの性ステロイドの増加に先立って、視床下部で産生される GnRH が増加し、それが下垂体前葉に流入する。次いで下垂体前葉では LH と FSH の分泌が GnRH に反応して亢進する。そしてそれらは最終的に性腺や副腎皮質において性ステロイドの産生を促す。

このような思春期の内分泌環境が整い始める時期には個人差が多いことが知られている。いわゆる“早生(わせ)”あるいは“奥手(晩生、おくて)”である。またこのような思春期開始時期は遺伝的傾向が強いことが知られている。

【目的】

思春期発現に関する遺伝的傾向を解明するのに、われわれは生活習慣病の遺伝的基盤を説明するために提唱されている common disease common variant 仮説の応用を考えた。すなわち本研究の目的は思春期の発現軸である視床下部・下垂体・性腺系における各種ホルモン (GnRH、LH と FSH) とステロイド産生に関わる酵素を code する遺伝子の多型を解析することによって思春期発現時期を規定している遺伝的条件を明らかにすることである。

【方法】

今回の解析の対象とした遺伝子はずぎのものである。GnRH、LH、FSH、CYP3A4、CYP17、CYP1B1、CYP1A2 と HSD17B3 を code する遺伝子。これらの遺伝子を対象にしてまずはじめ

に SNP 情報を収集した。用いたデータベースは日本人標準 SNPs データベース (JSNP: <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>) と Ensemble Project によるデータベース (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/) である。これらより得た情報から解析対象とする SNP を選択した。選択した SNP の解析に要するプライマーは SNP の前後約 200 塩基の増幅が可能なように Primer 3 (http://www-genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3_www.cgi) を用いて設計した(表1～表8)。得られた SNP 情報をもとにして SNP 間の相関 r^2 と連鎖不平衡係数 D' の算出した(表9～表16)。

【結果】

解析結果からハプロタイプを構築するために選択した SNP は以下の通りである。

GNRH:rs2659590、rs1876281、rs6185

LHB:rs12610125、rs3764620、rs1062708

FSHB:rs518357、rs609896、rs622356、rs4120820

CYP1A2:rs4886605、rs2470890、rs4886406、rs1543927、rs12438333

CYP1B1:rs2256327、rs162556、rs2447752、rs149253、rs151256

*CYP3A4*なし

CYP17A1:rs6162、rs2486758、rs12242445、rs7089422、rs7096475、rs4290163、
rs3824754、rs7096169

HSD17B3:rs2026001、rs2476923、rs394243、rs1073984、rs7037932、rs1983828、
rs2479828、rs1119864、rs9409407

【考案】

SNP 情報とその SNP 間の相関および連鎖不平衡の度合いからハプロタイプを構成する SNP

を選択するのが理想である。選択基準について明確なコンセンサスは未だ存在しないが、概ね r^2 が 0.5 未満、 D' が 0.8 未満をわれわれはひとつの基準と考えてきた。すなわち連鎖不平衡が強ければそれらの SNP がのっている alleles は同じ祖先に由来する可能性がたかく、世代間を同じように渡ってきた可能性があるからである。しかしながら今回の解析においては必ずしも理想的な SNP を選択できなかった。すなわちどの遺伝子についても D' が高値を示した。特に *CYP3A4* はそれぞれの値が 1.0 であり、ハプロタイプ構成が困難と予想された。これは遺伝子が小さく、その距離では recombination が起きづらいことに起因していると考えられる。このような遺伝子を対象に目的とした思春期発現に差異を生じうる有用なハプロタイプを構築できる可能性は高くはない。しかしながら、未だに遺伝子学な背景が明らかではない分野なので、今後はこれらの SNP で患者群および正常群を予備的に解析し、ハプロタイプが構築できるかを検討すべきであろう。

【結論】

思春期発現を規定している遺伝的背景を明らかにすることを目的として、視床下部・下垂体・性腺系のホルモンおよび性ステロイド産生に関わる遺伝子を候補としてハプロタイプ構築を試みるために SNP を選択した。*GNRH* では rs2659590、rs1876281 と rs6185、*LHB* では rs12610125、rs3764620 と rs1062708、*FSHB* では rs518357、rs609896、rs622356 と rs4120820、*CYP1A2* では rs4886605、rs2470890、rs4886406、rs1543927 と rs12438333、*CYP1B1* では rs2256327、rs162556、rs2447752、rs149253 と rs151256、*CYP17A1* では rs6162、rs2486758、rs12242445、rs7089422、rs7096475、rs4290163、rs3824754 と rs7096169、*HSD17B3* では rs2026001、rs2476923、rs394243、rs1073984、rs7037932 と rs1983828、rs2479828、rs1119864 と rs9409407 が候補として挙げられた。*CYP3A4* においては SNP 間の連鎖不平衡が強いために適切な SNP の選択ができなかった。今後はこれらを用いてハプロタイプを構築していく予定である。

表1. *GNRH* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>GNRH1</i>	rs1506866	A/T	TGTCTCTCGTCCTGGCTTCT	AGCAAGGCTGTTGCAGATTT
	rs1876281	C/T	TTGCACCATTGCACTCTAGC	TTGGAATGAAAAATGCCAAA
	rs2248185	A/G	ATCTGGCTCCAGAGTTGTGC	CATCAGACGACTGGACGAAA
	rs2321049	A/G	ACCCCTAGGCTGAAACCTGT	AGGCAGCATTAGGCCTTACC
	rs2659590	C/T	TTAGCCAATTACCCGGTGAC	GGCAGTTGGATGAGCATCTT
	rs2709618	A/G	TTTCCATGAGCTTCCTTGCT	GAAAACCTGATGCTGCCTTC
	rs6185	C/G	TTGATTGTGCATTCATGTGC	TGGGGCTATCCTGAATGTTT
	rs6557842	C/T	AGATTATGCCATTCCGTTCCG	CTCCCAAAGTGCTGGGATTA
	rs7005823	A/G	ATTGCAATCAGTGGGGTAGC	GGGAACACTGGAGCAGAGAG
	rs7842899	A/C	TTGCTACTAACCTGACCCTTCA	GGCCCCTGTCTGTATGTCTT

表2. *LHB* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>LHB</i>	rs1062708	C/T	GGGCACCAAGATGATTGAGT	GAGCCCATAGCGTCGTAGTC
	rs12610125	A/C	GTGAATAGTGCTGCCGTGAA	CCTCGGGACTCAATGTCTGT
	rs3764620	A/G	ACTGGTGCCTGTCCCATC	GGACTTTGGTTGTGGCTGTC
	rs6509412	G/T	CCTCAGGGTAACGATTTCCA	ATCAAAGCCCATGTTTTTCG

表3. *FSHB* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>FSHB</i>	rs4120820	C/T	AGGGATTGTTTTACCCAGCA	AGGATGGAGGGCTGTTTTCT
	rs494779	A/G	ACAGCAGCCTTCTCCAAAGA	CTGAAGAAACCCAGGGATGA
	rs518357	A/G	ATCCTGGCCCTGTGATCTTA	CTTACCTCCAGCAGCACACA
	rs555621	A/G	TATGCTGTGGTCCCTTGTTG	TAGCCATTCTGACCGATGTG
	rs609896	A/G	CGTGGTCATTAACCCCAATC	CTGACCAACATCACCATTGC
	rs622356	A/C	CGCAAAGTGTCCTACTTCA	TCATCTGGAACCACCTCCTC

表4. *CYP1A2* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>CYP1A2</i>	rs12438333	C/T	GATCAGGGGTCTGCCAGTTA	CCAAGGTCAGCTCTCTCCAC
	rs1543927	A/G	GCTGGGCTGTTGGTCTACTC	TAGGTAAGCCTGGGACATGG
	rs2470890	C/T	GCCATCCTGCTACAGCAACT	GCCTCAGAATGGTGGTGTCT
	rs2472299	A/G	GAAGGGATGGGAAATGAGGT	TCATCCTTCCAATCCACACA
	rs4886406	A/C	TCCCAAAGTGCTGGGATTAC	CTCTCCATGCAGCTCTTTCC
	rs4886605	C/T	CTCCCTTCACCAGCAAACCTT	TGGTAAAGGAGGTGGATGATG
	rs762551	A/C	GCGTTCATGTTGGGAATCTT	AGAGAGCCAGCGTTCATGTT

表5. *CYP1B1* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>CYP1B1</i>	rs149253	C/G	GGGATTTCCCTCATTTGTCA	AGGTTTGCCAATTCCCATCT
	rs151256	C/T	TGGCTGTGTGGGATTAATGA	AAGCCAGGAGGGCTTCTTAG
	rs163076	A/T	ATGACCCCATCAAGGACAAG	TGCAAGGGGAAGGTCTATTG
	rs2163454	A/C	ATGGTGCAGGTATCCCTTTG	GATGCTGGGGAGGATGTAGA
	rs2256327	A/G	GAGTTTTGTGCGACCTGCTT	GGGCTGAGACAGGAGAATCA
	rs2447752	A/T	GGTCACAGGGGATATGATGG	TCACCTTCTACCAACTTTACA

表6. *CYP3A4* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>CYP3A4</i>	rs10211	A/G	GGGATGAGACCGTAAGTGGGA	ACTTCCCCAGCACTGATTTG
	rs2257401	C/G	CAAGCCAGACTGTCCTGTAG	TTTATTCCCAAAGGGGTGGT
	rs2687075	C/T	AACATTCACCAGCGGAAAAC	GCCTGGCATGGAACAATAAG
	rs2687133	A/G	GGGTTTAGGGACAGCATTGA	CTCCACCTGCTCTAGGATGC
	rs2687136	A/G	AAGGGGAAGGTAGCCAAGAA	TATCAATCCCTCCCCACTCA
	rs2687144	A/G	AACAGATTGGGAAACCATGC	GTTGGCTGAGGCCACCTTAT
	rs2740565	A/T	TTTTGGTGTCTCATGGTGGGA	TGGAATGCCAAGCTTCTTAAA
	rs776745	A/C	TTTCCAAGATGGCCGAATAG	ATGGCTGATACCCCTCCTCT

表7. *CYP17A1* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>CYP17A1</i>	rs10883783	A/T	AGGATGAGGGTGTCAACAGG	GTGGACAAGGGCACAGAAGT
	rs12242445	A/C	GTTTGATTGCCGTCTTCAT	TTGAGAATGCGAACCATGAG
	rs2486758	C/T	GGCCTGAGCTCATATCCAGA	TGACCCTCCTGAATCTGTCA
	rs284851	C/G	CGGCATGTCTGGCTAAACT	CACATCCTAGGAACCTCCA
	rs284861	C/T	GCTGGAAGGCACTGTATGGT	CTCGCAGCTGTCTCTCCTCT
	rs3824754	A/G	AGTTTCGAACTCCCGACCTC	AGTCGCAGTCTTTGTTGCT
	rs4290163	C/T	TGGAAACAACCCAAGTGTCC	GCCCTGCTTTTGGGAACTAT
	rs4919682	C/T	TGTCAAAGATCTGGGCTTCC	AAACTGACATGGCACACTGG
	rs6162	A/G	GCCCATACGAACCGAATAGA	GTTTTGGCCCAAGAGAAGGT
	rs7089422	C/T	TGCATCCTACAGGTCCCTTC	AGTGGCAGTACAAGGGCTTC
	rs7096169	A/G	TCCCTGACCCAAGAGAACAG	GGATTTGGCTGGATGGTCTA
	rs7096475	C/T	TCCCAAAGTGCTGGGATTAC	CACCTTTACTGCAGCCTGTG

表8. *HSD17B3* の SNPs 情報と設計されたプライマー

Gene	SNP ID	Alleles	Forward Primer	Backward Primer
<i>HSD17B3</i>	rs10739847	A/T	GAAAGTCAGCCCCTGGGTA	GGCCATTTAGCCAAATAACTCA
	rs1119864	A/G	GAGGCAAAGATTGTGCCATT	CAAGGGCCCATTGAACTATAA
	rs1983828	A/C	TTGGGAGGGGTGAGAAAAC	TGTTGGTCAAGGGACACAAA
	rs2026001	A/C	GAAGCACAGTGCCCTTGAAC	GGGTGGACAATGCTTTTCAGT
	rs2476921	C/T	AGGATGAGGGGCGAGATAGT	GGACCCACGAGATTCAGTGT
	rs2476923	A/G	TAGGCATCTGGGTGGACAAT	CTCCCAAAGTGCTGGGATTA
	rs2479828	C/T	CCTCCCAAGGCTCTAGGATT	CAGGTGATTTTCAGCCATGA
	rs371119	C/T	GGGTGAGACTGAGCCTTCTG	CACTAACCCACACCTTGCT
	rs394243	A/T	AGGTTGGTGCAAAAGCAATC	TCAGATGGGGCTTCAAATC
	rs7037932	G/T	GCCTTCTCAGGGATTTTGTG	TTTTTCTTGCACCAGTTTTGG
	rs867807	A/G	ATGGCTGGCAGGATTGTAAG	GATCATGTTACCGCACACCA
	rs9409407	G/T	CCAGAAGGAAGTGCCACAGT	TTTCTTCCCAATGTCCCAAG

表9. *GNRH*: SNP 間の相関 r^2 と連鎖不均衡係数

r^2

SNP ID	rs7005823										
rs1506866	1.000	rs1506866									
rs2248185	0.966	0.966	rs2248185								
rs2709618	1.000	1.000	0.966	rs2709618							
rs2659590	0.966	0.966	0.932	0.966	rs2659590						
rs1876281	0.677	0.677	0.714	0.677	0.653	rs1876281					
rs6185	0.215	0.215	0.207	0.215	0.207	0.290	rs6185				
rs2321049	0.934	0.934	0.966	0.934	0.966	0.690	0.200	rs2321049			
rs7842899	0.934	0.934	0.966	0.934	0.966	0.690	0.200	1.000	rs7842899		
rs6557842	0.934	0.934	0.966	0.934	0.966	0.690	0.200	1.000	1.000	rs6557842	

D'

SNP ID	rs7005823										
rs1506866	1.000	rs1506866									
rs2248185	1.000	1.000	rs2248185								
rs2709618	1.000	1.000	1.000	rs2709618							
rs2659590	1.000	1.000	0.965	1.000	rs2659590						
rs1876281	0.957	0.957	1.000	0.957	0.956	rs1876281					
rs6185	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs6185				
rs2321049	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs2321049			
rs7842899	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs7842899		
rs6557842	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs6557842	

表10. *LHB*: SNP 間の相関 r^2 と連鎖不均衡係数

r^2

SNP ID	rs12610125	rs3764620	
rs1062708	0.122	0.053	rs1062708
rs6509412	-	0.206	0.358

D'

SNP ID	rs12610125	rs3764620	
rs1062708	1.000	0.605	rs1062708
rs6509412	-	1.000	0.716

表11. *FSHB*: SNP 間の相関 r^2 と連鎖不均衡係数

r^2

SNP ID	rs494779				
rs555621	0.948	rs555621			
rs518357	0.817	0.775	rs518357		
rs609896	1.000	0.948	0.817	rs609896	
rs622356	1.000	0.948	0.817	1.000	rs622356
rs4120820	0.817	0.775	1.000	0.817	0.817

D'

SNP ID	rs494779				
rs555621	1.000	rs555621			
rs518357	1.000	1.000	rs518357		
rs609896	1.000	1.000	1.000	rs609896	
rs622356	1.000	1.000	1.000	1.000	rs622356
rs4120820	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

表12. *CYP1A2*: SNP 間の相関 r^2 と連鎖不均衡係数

r^2

SNP ID	rs4886605					
rs2472299	0.654	rs2472299				
rs762551	0.654	1.000	rs762551			
rs2470890	0.169	0.140	0.140	rs2470890		
rs4886406	0.650	0.818	0.818	0.154	rs4886406	
rs1543927	0.693	0.771	0.771	0.147	0.954	rs1543927
rs12438333	0.290	0.225	0.225	0.127	0.324	0.377

D'

SNP ID	rs4886605					
rs2472299	0.888	rs2472299				
rs762551	0.888	1.000	rs762551			
rs2470890	1.000	1.000	1.000	rs2470890		
rs4886406	0.845	0.949	0.949	1.000	rs4886406	
rs1543927	0.893	0.899	0.899	1.000	1.000	rs1543927
rs12438333	0.818	0.792	0.792	1.000	0.905	1.000

表13. *CYP1B1*:SNP 間の相関 r2 と連鎖不均衡係数

r²

SNP ID	rs2163454					
rs163076	0.864	rs163076				
rs2256327	-	0.115	rs2256327			
rs162556	0.394	0.517	0.115	rs162556		
rs2447752	-	0.115	1.000	0.115	rs2447752	
rs149253	-	0.115	1.000	0.115	1.000	rs149253
rs151256	-	0.115	1.000	0.115	1.000	1.000

D'

SNP ID	rs2163454					
rs163076	1.000	rs163076				
rs2256327	-	1.000	rs2256327			
rs162556	0.676	0.719	1.000	rs162556		
rs2447752	-	1.000	1.000	1.000	rs2447752	
rs149253	-	1.000	1.000	1.000	1.000	rs149253
rs151256	-	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

表14. *CYP3A4*:SNP 間の相関 r2 と連鎖不均衡係数

r²

SNP ID	rs776745						
rs2740565	1.000	rs2740565					
rs10211	1.000	1.000	rs10211				
rs2257401	1.000	1.000	1.000	rs2257401			
rs2687075	1.000	1.000	1.000	1.000	rs2687075		
rs2687144	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs2687144	
rs2687136	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs2687136
rs2687133	0.867	0.867	0.867	0.867	0.867	0.867	0.867

D'

SNP ID	rs776745						
rs2740565	1.000	rs2740565					
rs10211	1.000	1.000	rs10211				
rs2257401	1.000	1.000	1.000	rs2257401			
rs2687075	1.000	1.000	1.000	1.000	rs2687075		
rs2687144	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs2687144	
rs2687136	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	rs2687136
rs2687133	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

表 15. *CYP17A1*: SNP 間の相関 r^2 と連鎖不均衡係数

r^2

SNP ID	rs284861									
rs284851	1.000	rs284851	rs4919682							
rs10883783	-	-	0.368	rs10883783						
rs6162	0.559	0.559	0.144	0.263	rs6162					
rs2486758	0.190	0.190	0.063	0.115	0.435	rs2486758				
rs12242445	-	-	0.133	0.073	-	-	rs12242445			
rs7089422	-	-	0.091	-	0.060	0.073	0.115	rs7089422		
rs7096475	0.559	0.559	0.144	0.263	1.000	0.435	-	0.060	rs7096475	
rs4290163	0.559	0.559	0.144	0.263	1.000	0.435	-	0.060	1.000	
rs3824754	0.708	0.708	-	-	0.522	0.227	-	-	-	0.522
rs7096169	0.507	0.507	0.151	0.276	0.952	0.415	-	0.057	0.952	

SNP ID	rs4290163	
rs3824754	0.522	rs3824754
rs7096169	0.952	0.459

D'

SNP ID	rs284861									
rs284851	1.000	rs284851	rs4919682							
rs10883783	-	-	0.820	rs10883783						
rs6162	0.870	0.870	1.000	1.000	rs6162					
rs2486758	0.770	0.770	1.000	1.000	1.000	rs2486758				
rs12242445	-	-	1.000	1.000	-	-	rs12242445			
rs7089422	-	-	0.324	-	1.000	1.000	1.000	rs7089422		
rs7096475	0.870	0.870	1.000	1.000	1.000	1.000	-	1.000	rs7096475	
rs4290163	0.870	0.870	1.000	1.000	1.000	1.000	-	1.000	1.000	
rs3824754	1.000	1.000	-	-	1.000	1.000	-	-	1.000	
rs7096169	0.809	0.809	1.000	1.000	1.000	1.000	-	1.000	1.000	

SNP ID	rs4290163	
rs3824754	1.000	rs3824754
rs7096169	1.000	0.915

表16. *HSD17B3*: SNP 間の相関 r^2 と連鎖不均衡係数

r^2

SNP ID	rs2476921									
rs371119	1.000	rs371119								
rs867807	1.000	1.000	rs867807							
rs2026001	0.156	0.156	0.156	rs2026001						
rs2476923	0.155	0.155	0.155	-	rs2476923					
rs394243	0.477	0.477	0.477	-	0.068	rs394243				
rs1073984	0.085	0.085	0.085	-	-	0.264	rs1073984			
rs7037932	0.199	0.199	0.199	-	0.054	0.455	0.595	rs7037932		
rs1983828	-	-	-	-	-	0.103	0.545	0.359	rs1983828	
rs2479828	-	-	-	0.088	0.284	-	0.111	-	0.061	
rs1119864	-	-	-	-	-	0.077	0.457	0.301	0.838	
rs9409407	0.176	0.176	0.176	0.106	-	0.180	0.216	0.259	0.118	

SNP ID	rs2479828	
rs1119864	0.051	rs1119864
rs9409407	-	0.099

D'

SNP ID	rs2476921									
rs371119	1.000	rs371119								
rs867807	1.000	1.000	rs867807							
rs2026001	0.882	0.882	0.882	rs2026001						
rs2476923	0.659	0.659	0.659	-	rs2476923					
rs394243	0.706	0.706	0.706	-	0.447	rs394243				
rs1073984	0.457	0.457	0.457	-	-	0.824	rs1073984			
rs7037932	0.567	0.567	0.567	-	0.306	0.876	0.951	rs7037932		
rs1983828	-	-	-	-	-	0.697	1.000	1.000	rs1983828	
rs2479828	-	-	-	0.764	1.828	-	1.000	-	1.000	
rs1119864	-	-	-	-	-	0.660	1.000	1.000	1.000	
rs9409407	0.577	0.577	0.577	1.000	-	0.569	1.000	0.889	1.000	

SNP ID	rs2479828	
rs1119864	1.000	rs1119864
rs9409407	-	1.000