

# 生物医学文献情報を用いた酸化ストレス起因疾患の 標的候補遺伝子データベースの構築

湯浅 友子<sup>1</sup> 権 娟大<sup>2</sup> 宮崎 智<sup>2</sup>

**概要:** 近年, 酸化ストレスが生体に様々な影響を及ぼすことで, 疾患の原因となっていることが分かってきた。しかし, 酸化ストレス起因疾患に関連する遺伝子などの情報を提供するようなデータベースは存在しない。そのようなデータベースが構築され, その疾患だけに特有的な遺伝子が見つければ, その遺伝子を標的とした副作用の少ない新薬開発につながる可能性がある。そこで本研究では, 酸化ストレス起因疾患の新薬開発支援の観点から, 疾患特有的遺伝子を順位付けして提供するデータベース検索システムを構築した。本システムで提供される酸化ストレス起因疾患関連遺伝子群は, 与えられた疾患に対して特有的に関連する遺伝子群を生物医学文献から抽出し, それらの特有性に依りて順位付けするアルゴリズムにより得られたものである。酸化ストレス起因疾患名は, 人手により「酸化ストレス, 活性酸素, ラジカル」などのキーワード 20 個程を選択し, これらのキーワードを用いて文献・書籍を検索することによって網羅的な選出を試みた。

**キーワード:** 酸化ストレス, ターゲット遺伝子, データベース, 生物医学文献

## Construction of a candidate target gene database for oxidative stress-induced diseases using biomedical literature

YUASA TOMOKO<sup>1</sup> KWON YEONDAE<sup>2</sup> MIYAZAKI SATORU<sup>2</sup>

**Abstract:** Recently, it has turned out that oxidative stress is the cause of a disease since it has various influences on a living body. However, there does not exist a database that provides information related to oxidative stress-induced diseases including genes. If such a database is constructed and disease-specific genes are found, it may lead to develop a new medicine of fewer side effects by setting the gene as a target. With the purpose of supporting the development of a new medicine for oxidative stress-induced diseases, we construct a database system which provides a ranked list of disease-specific genes. The genes related to oxidative stress-induced diseases which are offered by this system are obtained from an algorithm that extracts genes specific to a given disease from biomedical literature and ranks those genes according to their specificity scores. We tried to identify a comprehensive list of oxidative stress-induced disease names by choosing about 20 keywords, such as oxidative stress, reactive oxygen, and radical manually and searching literatures and books using these keywords.

**Keywords:** oxidative stress, target gene, database, biomedical literature

### 1. はじめに

酸化ストレス (oxidative stress) とは, 活性酸素種による酸化と抗酸化物質による抗酸化のバランスが崩れ, 酸化に傾いた状態のことを言う [10]. 活性酸素は体内で酸化反応

<sup>1</sup> 東京理科大学大学院 生命科学研究所 生命科学専攻  
Graduate School of Biological Sciences, Tokyo University of Science, Noda, Chiba 278-8510, Japan

<sup>2</sup> 東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科  
Department of Medical and Life Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

表 1 酸化ストレス起因疾患名および薬と副作用の例

酸化ストレス起因疾患名	治療薬	副作用
アルツハイマー型認知症	ドネペジル リチウム	吐き気, 下痢, 疲労, 筋肉痙攣など リチウム中毒, 徐脈など
動脈硬化	アスピリン エナラプリル フルバスタチン ワルファリン	アナフィラキシーショック, 出血など 血管浮腫, 急性腎不全など 横紋筋融解症, 間質性肺炎など 出血傾向, 蕁麻疹, 吐き気など
脂質異常症	アトロバスタチン	吐き気, 嘔吐, 下痢, 食欲不振など
脂肪肝	エゼチミブ	腹痛, アナフィラキシーショックなど
胃潰瘍性大腸炎	シクロスポリン	振戦, 高血圧, 多毛など

に関わる高反応性で寿命が短い酸素であり, 炎症時の殺菌, 細胞接着の誘導, シグナル伝達, 転写制御時などにおいて生成される. 活性酸素が過剰になるとタンパク質・脂質・核酸などの生体内物質を障害し, 生体に様々な影響を及ぼす. これが原因である疾患の例として, アルツハイマー型認知症 [9], 糖尿病 [1], 老化 [2], 神経変性疾患 [3] などが挙げられる.

一方, 酸化ストレス起因疾患の治療に用いられている薬の中には, 複数の疾患に併用されている場合や一つの疾患に対し複数の薬が用いられる場合があり, 副作用 (adverse reaction) を引き起こすことが問題となっている. 表 1 に酸化ストレス起因疾患に対する現在の治療薬とその副作用の例を示す. このため, 特定の酸化ストレス起因疾患のみに特長的に關する遺伝子を標的とした, 副作用のない治療薬の開発が求められている.

しかし, 現在, 既存の酸化ストレス起因疾患の治療薬や関連遺伝子群などの情報を網羅したデータベースが存在せず, 標的遺伝子発見のための予備的な解析に手間がかかる. そこで, 本研究では, 酸化ストレス起因疾患の新薬開発を広く支援するために, 酸化ストレス起因疾患に関連する様々な情報を統合したデータベース検索システムを構築することを目的とする. データベースの構築手順は次の通りである. まず, 酸化ストレス起因疾患名を入手により文献・書籍などから選出し, 生物医学文献データ中でそれらの疾患と共起する遺伝子群を抽出する. 次に, 共起した各遺伝子に対して, それを標的遺伝子とした場合の副作用の可能性を情報検索手法により評価する. この結果は, 新薬開発の際の新たな標的遺伝子を効率良く選定するために活用できると期待される.

## 2. 酸化ストレス

通常, 生体内は酸化反応と抗酸化反応のバランスが保たれている. 炎症・過度な運動・虚血などにより酸化物が過剰に生成され, バランスが崩れ酸化反応に傾いた状態を酸化ストレスと呼ぶ. 過剰に生じた酸化物は, 生体の膜や組織を構成する核酸, タンパク質, 脂質などの生体内分子を酸化し, 様々な組織や細胞に障害を引き起こすことによって種々の疾患を発症させている [12], [14].

主な酸化物として, 活性酸素やフリーラジカルがある. 活性酸素は酸素分子より活性の高い酸素種の総称であり, フリーラジカルは不対電子を有する不安定で反応性が高い分子や原子のことを言う. これらは, 炎症, 細胞呼吸, 酵素などにより生体内で生成されるだけでなく, 放射線・紫外線・たばこなどの環境因子からも生成される. また, 生体膜, 核酸, タンパク, 生体内活性因子などに種々の障害を与え, 膜脂質の過酸化反応, 酸化的 DNA 損傷, タンパク変性などを引き起こす一方で, 多くの生命現象の情報伝達の制御因子としても作用している. 表 2 に主な活性酸素種を示す.

酸素代謝の副産物であるこれらの反応性の高い活性酸素を解毒消去することは生命維持に不可欠であり, 進化の過程で様々な抗酸化物的防衛機構を獲得してきた. 主な抗酸化物としては生体内で生成される種々の酵素や食品から摂取するビタミンなどがある. これらはタンパク質, 脂質, 炭水化物, および DNA を含む細胞内のほとんどすべての成分を含んでいる被酸化物の酸化を著しく遅らせたり防止したりする役割を果たす [6], [7]. 抗酸化物は, すべての酸化物と反応するわけではなく, 特定の酸化物と反応する. 表 3 に酸化物を消去する主な抗酸化物を示す.

## 3. データベース検索システムの構築

本研究では, 創薬開発支援の観点から, 酸化ストレス疾患に特化したデータベース検索システムを構築する. まず, 酸化ストレス起因疾患名を入手により選出し, 関連遺伝子群を生物医学文献データから抽出する. 次に, 複数の疾患-遺伝子間の関係に基づいて, 各関連遺伝子の標的遺

表 2 主な活性酸素種

ラジカル種	非ラジカル種
スーパーオキシド, $O_2^-$	過酸化水素, $H_2O_2$
ヒドロキシラジカル, $HO^\cdot$	一重項酸素, $^1O_2$
ヒドロペルオキシラジカル, $HO_2^\cdot$	オゾン, $O_3$
アルコキシラジカル, $RO^\cdot$	次亜塩素酸, $HOCl$
ペルオキシラジカル, $RO_2^\cdot$	亜硝酸, $HNO_2$
チルラジカル, $RS^\cdot$	ペルオキシ亜硝酸, $ONOOH$
ペルチルラジカル, $RSS^\cdot$	ペルオキシナイトライド, $ONOO^-$
一酸化窒素, $NO^\cdot$	脂質ヒドロペルオキシド, $LOOH$
二酸化窒素, $NO_2^\cdot$	

表 3 酸化物を消去する主な抗酸化物

酸化物	主な抗酸化物
スーパーオキシド	スーパーオキシドディスムターゼ, ビタミン C
過酸化水素	カタラーゼ, グルタチオンペルオキシダーゼ
ヒドロキシルラジカル	ビタミン E, カロテノイド
一重項酸素	ビタミン E, カロテノイド
過酸化脂質	グルタチオンペルオキシダーゼ

伝子としての副作用の可能性を評価する。

### 3.1 酸化ストレス起因疾患名の選出

酸化ストレス, 活性酸素, 一重項酸素, 一酸化窒素, 過酸化, 過酸化脂質, 過酸化水素, 抗酸化物質の減少, 酵素活性の低下, スーパーオキシド, 鉄イオン, パーオキシナイトライト, ヒドロキシルラジカル, フリーラジカル, ペルオキシナイトライト, ラジカルなどの用語を検索語として, 文献および図書 [12], [13], [15] から酸化ストレス起因疾患名を選出した。この結果, 無石胆嚢炎などの 239 個の疾患名が得られた。疾患関連遺伝子の抽出に英文の文献データベースを用いるため, それらのうち 200 個の疾患名に対してローマ字表記を対応させた。表 4 に酸化ストレス起因疾患名の例を示す。

### 3.2 用語辞書の作成

遺伝子辞書として, 米国国立生物工学情報センター NCBI (National Center for Biotechnology Information) の Gene データベース (ftp://ftp.ncbi.nlm.gov/gene/DATA/GENE\_INFO/Mammalia/) を使って, シノニムシンボルを含む 117,170 エントリを作成した。

表 4 酸化ストレス起因疾患名 (抜粋)

日本語表記	ローマ字表記
無石胆嚢炎	Acalculous Cholecystitis
アルツハイマー型認知症	Alzheimer Disease
貧血	Anemia
動脈硬化	Arteriosclerosis
喘息	Asthma
心筋梗塞	Cardiac Infarct
拡張型心筋症	Cardiomyopathy, Dilated
潰瘍性大腸炎	Colitis Ulcerosa
糖尿病	Diabetes Mellitus
糖尿病性腎症	Diabetic Nephropathies
疲労	Fatigue
脂質異常症	Hyperlipidemias
高血圧	Hypertension
特発性心筋症	Idiopathic Cardiomyopathy
脳出血	Intracranial Hemorrhages
神経変性疾患	Neurodegenerative Diseases
パーキンソン病	Parkinson Disease
乾癬	Psoriasis
統合失調症	Schizophrenia
口内炎	Stomatitis
脳卒中	Stroke

疾患辞書には, 3.1 節で得られた 200 個の酸化ストレス起因疾患名を代表疾患名として, そのシノニム疾患名を米国国立医学図書館が定める生命科学用語集である MeSH (Medical Subject Headings) データベース (http://www.nlm.nih.gov/mesh/filelist.html) から取得し, シノニム疾患名を含む 1,738 エントリを作成した。

### 3.3 文献検索

文献データベースとして, 生物学分野の学術文献検索サービス MEDLINE/PubMed (ftp://ftp.nlm.nih.gov/nlmdata/) を使って, 20,524,335 エントリを作成した。まず, 3.2 節で作成した遺伝子シンボルまたは疾患名が出現する文献を抽出した。

遺伝子シンボルは一般的に遺伝子名の頭文字からなるものが多く, そのため IMPACT (imprinted and ancient gene protein homolog) や LARGE (like-acetylglucosaminyltransferase) のような一般語と同じ綴りをもつ遺伝子シンボルが存在する。このような一般語と同じ綴りの遺伝子シンボルは文献検索において偽陽性の原因となるため, 本研究では, キーワード検索に加えて次の近傍検索を行った。近傍検索では, まず遺伝子名を空白などの特殊記号で区切った構成語を生成し, 次に遺伝子シンボルが出現した文献に対して, 構成語のうちの一つでも遺伝子シンボルの近傍に出現した場合, その文献をその遺伝子が出現した文献とみなす。

### 3.4 関連遺伝子群の抽出

まず, 3.3 節で得られた遺伝子シンボルが出現した文献集合と疾患名が出現した文献集合を用いて, ある疾患に関連する遺伝子群を抽出した。我々は, ある遺伝子シンボルと疾患名が同じ文献に出現し, その文献のある文章で共出現した場合, その遺伝子と疾患の間には関連性があると考えられる。共出現の範囲は, 同一文書, 同一段落, 同一文など様々な選択が考えられる。一般に, 広い範囲を取るほど, 再現率は高く, 適合率は低くなる。本研究では, 副作用の可能性を過剰に評価しないように適合率を優先することとし, 同一文中での共出現を採用した。

次に, 抽出された疾患関連遺伝子群に対して, 複数の疾患-遺伝子間の関係に基づき関連遺伝子群を順位付けするアルゴリズム [5] により, 各関連遺伝子の標的遺伝子としての副作用の可能性の評価した。本手法は, 文書中の単語の重み付け手法である TF-IDF 法を疾患遺伝子遺伝子の評価に拡張したものである。

### 3.5 データベース検索システム

構築したシステムの主要機能は, 酸化ストレス起因疾患名の一覧表示, 酸化ストレス起因疾患関連遺伝子群の一覧表示, 遺伝子から関連疾患の一覧表示, 文献検索結果の一

表 5 データベースのサイズ

データ	レコード数 (件)
疾患名辞書	1,738
遺伝子辞書	117,170
文献	20,524,335
遺伝子出現文献	10,398,927
疾患名出現文献	7,776,211
遺伝子-疾患共出現文献	92,989
酸化ストレス起因疾患治療薬 (このうち、副作用のある治療薬)	192 (155)
既存標的遺伝子	334

覧表示, 酸化ストレス疾患の既存治療薬の情報, 既存治療薬の標的遺伝子情報, 既存治療薬の副作用サイトへのリンクなどである.

表 5 にデータベースに登録されているデータの件数を示す. 現在使用されている酸化ストレス起因疾患の治療薬, 標的遺伝子, および副作用の情報は, DrugBank (<http://www.drugbank.ca>), DrugPort (<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/drugport/>), PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org/>) 及び SIDER (<http://sideeffects.embl.de/>) より取得した.

## 4. 考察

### 4.1 関連遺伝子情報がない疾患

酸化ストレス起因疾患名 200 個のうち, 関連遺伝子情報があったのは 168 個であった. 文献検索から関連遺伝子情報が得られなかった酸化ストレス起因疾患名の一部を表 6 に示す. 本システムでは, 生物医学文献データベース PubMed を利用して疾患関連遺伝子群を抽出しているため, ある疾患またはその疾患に関連する遺伝子の研究結果が PubMed に登録されていない場合は関連遺伝子として抽出されない.

### 4.2 糖尿病関連遺伝子

生活習慣病として注目を浴びている糖尿病に対して, 本

表 6 関連遺伝子情報が得られなかった  
酸化ストレス起因疾患 (抜粋)

日本語表記	ローマ字表記
アドリアマイシン心筋症	Adriamycin Cardiomyopathy
胆管炎	Angiocholitis
便秘	Astriction
老人性皮膚萎縮症	Atrophoderma Senilis
肺線維症	Bleomycin Plumonary Fibrosis
しみ	Bristletail
肌荒れ	Chalk Mark
シスプラチン腎障害	Cisplatin Neporotoxicity
更年期障害	Climacteric Disorder
放射線性大腸炎	Colitis due to Radiation
白内障	Corticosteroid Cataract
日焼け	Cutaneous Myositis
システアミン潰瘍	Cysteamine Ulcer
薬剤性腎障害	Drug-induced Renal Dysfunction

表 7 糖尿病関連遺伝子 (抜粋)

遺伝子	遺伝子名	順位
IDDM2	insulin-dependent diabetes mellitus 2	1
TNDM	diabetes mellitus, transient neonatal	2
INS	insulin	6
WFS1	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	9
KCNJ11	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11	12
TCF7L2	transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)	20
ACE	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1	24
PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	25
ABCC8	ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8	32

表 8 糖尿病の治療薬とその標的遺伝子

治療薬	標的遺伝子	順位
glimepiride	KCNJ11	12
captopril, enalapril	ACE	24
glipizide, nateglinide, pioglitazone	PPARG	25
chlorpropamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, nateglinide, repaglinide, tolbutamide	ABCC8	32

システムにおいて関連遺伝子として抽出された遺伝子群を表 7 に示す. 新生児糖尿病 (Neonatal Diabetes Mellitus, NDM) は新生児一過性糖尿病 (Transient Neonatal Diabetes Mellitus, TNDM) と新生児持続性糖尿病 (Permanent Neonatal Diabetes Mellitus, PNDM) に分類される. 最近, 鈴木ら [11] により, 遺伝子 KCNJ11 と ABCC8 の変異が TNDM と PNDM の主な原因であることが判明した. 両遺伝子は本システムにおいてそれぞれ 12 位と 32 位にランクされた. また, 遺伝子 WFS1, TCF7L2, PPARG は 2 型糖尿病の臨床危険因子として知られている [8].

現在使用されている糖尿病の治療薬, その標的遺伝子と本システムでの順位を表 8 にまとめた. glimepiride の標的遺伝子 KCNJ11 は 12 位に, nateglinide, repaglinide の標的遺伝子 PPARG は 25 位に, captopril, enalapril の標的遺伝子 ACE は 24 位に, また chlorpropamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, nateglinide, repaglinide, tolbutamide の標的遺伝子 ABCC8 は 32 位にそれぞれ順位付けされている. 既存の治療薬に使われている標的遺伝子が本システムにおいて上位に順位付けされていることが分かる. この結果は酸化ストレス起因疾患の新薬開発において, 標的遺伝子の選定に本システムの疾患関連遺伝子が有効であることを示唆している.

### 4.3 活性酸素生成に関わる遺伝子

酸化物そのものを標的とした新薬開発を考えた場合, 酸化物は生体内分子を酸化し, 様々な組織や細胞に障害を引き起こす一方で, 殺菌作用や抗腫瘍効果の役割も果たして

表 9 活性酸素生成に関わる遺伝子とその関連疾患名 (抜粋)

活性酸素生成に関わる遺伝子	関連疾患名	関連疾患名のローマ字表記	創薬標的候補遺伝子
EPX, MPO	気道障害	airway obstruction	COPD
DUOXA1, LPO, MPO	膠原病	connective tissue diseases	SNRNP70
EPX, MPO, NOX2	アトピー性皮膚炎	dermatitis, atopic	FLG
MPO, RAC1	接触性皮膚炎	dermatitis, contact	PPAN
AOX1, LPO, MPO	脂肪肝	fatty liver	CD36
DUOXA1, NCF1, NCF2	肝硬変	liver cirrhosis	CCL4
DAO, MPO	パーキンソン病	parkinson disease	LRRK2
MPO	乾癬	psoriasis	CD5N
DUOXA1, MPO	リウマチ	rheumatic diseases	HLA-B
EPX, MPO	花粉症	rhinitis, allergic, seasonal	TRIM9
DAO, DUOXA1, MPO, TPO	口内炎	stomatitis	SGCG
MPO	ぶどう膜炎	uveitis	SAG

*AOX1* aldehyde oxidase 1; *DAO* D-amino-acid oxidase; *DUOXA1* dual oxidase maturation factor 1; *EPX* eosinophil peroxidase; *LPO* lactoperoxidase; *MPO* myeloperoxidase; *NCF1* neutrophil cytosolic factor 1; *NCF2* neutrophil cytosolic factor 2; *NOX2* NADPH oxidase 2; *RAC1* ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; *RAC2* ras-related C3 botulinum toxin substrate 2; *TPO* thyroid peroxidase; *CCL4* chemokine (C-C motif) ligand 4; *CDSN* corneodesmosin—differentiated keratinocyte S protein; *CD36* CD36 molecule (thrombospondin receptor); *COPD* Pulmonary disease, chronic obstructive, severe early-onset; *HLA-B* major histocompatibility complex, class I, B; *FLG* filaggrin; *LRRK2* leucine-rich repeat kinase 2; *PPAN* peter pan homolog (*Drosophila*); *SAG* S-arrestin; *SGCG* gamma-sarcoglycan; *SNRNP70* small nuclear ribonucleoprotein 70kDa (U1); *TRIM9* tripartite motif-containing 9

いるため、酸化物をすべて除去するような薬は却って免疫反応を妨害する可能性がある。例えば、慢性肉芽腫症は活性酸素が産生不全になることにより起こる疾患であり [4]、この病気の患者は重症な感染症を繰り返す。このことから生体内の活性酵素を除去することは別の疾患を誘発する可能性があると言える。

そこで本研究では、活性酸素を標的としない新薬開発に本システムの有効性を見出すことを考えた。まず、活性酸素生成に関わる遺伝子を検索し、その遺伝子と関連のある酸化ストレス起因疾患名を本システムから検索する。次に、それらの疾患と関連する遺伝子群から標的遺伝子を選出する。これは酸化物を生体内で残したまま、酸化物起因疾患を別の標的遺伝子を使って直そうとする考えに基づく。このような標的遺伝子が見つければ、生体内の免疫反応を害しない新薬開発につながる。

我々はまず、ヒトの活性酸素生成に関わる遺伝子を NCBI から 27 種取得し、それらの遺伝子に関連する酸化ストレス起因疾患名を本システムから取得した。表 9 にヒトの活性酸素生成に係る遺伝子とその遺伝子が関連する疾患名をまとめた。表 9 の 4 列目に記されている遺伝子は、本システムにおける該当疾患関連遺伝子として 1 位に順位付けられた遺伝子である。例えば、パーキンソン病の新薬開発で、好中球に多く存在し、過酸化水素と塩化物イオンから次亜塩素酸を生成する MPO 遺伝子、または D-アミノ酸を分解し過酸化水素を生成する DAO 遺伝子を標的とすることが考えられる。しかし、活性酸素が生体内での免疫反応に深く関わっていることから、これらの遺伝子を標的と

することにより活性酸素を除去することは望ましくない。一方、パーキンソン病の関連遺伝子として上位に順位付けされた LRRK2 遺伝子を標的にすることは副作用の観点からも有効であると考えられる。

## 5. まとめと今後の課題

本研究では、酸化ストレス起因疾患の新薬開発支援の観点から、疾患特異的遺伝子を順位付けして提供するデータベース検索システムを構築した。まず、酸化ストレス起因疾患名を手により選出し、関連遺伝子群を生物医学文献データから抽出した。次に、複数の疾患-遺伝子間の関係に基づいて、各関連遺伝子の標的遺伝子としての副作用の可能性を評価した。

本システムでは、与えられた疾患に対して特異的に関連する遺伝子群を生物医学文献から抽出し、それらの特異性に依りて順位付けするアルゴリズム [5] を利用した。しかし、このアルゴリズムは酸化ストレス起因疾患に特化したアルゴリズムではないため、酸化ストレスの特徴をどこまでカバーできているか不明である。今後、酸化ストレスに特化したアルゴリズムの開発を予定している。

## 参考文献

- [1] Baynes, J.W.: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *DIABETES*, Vol.40, pp.405–412 (1991).
- [2] Cadenas, E. and Davies, K.J.: Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging, *Free Radical Biology & Medicine*, Vol.29, Issues 3–4, pp.222–230 (2000).
- [3] Coyle, J.T. and Puttfarcken, P.: Oxidative stress, gluta-

- mate, and neurodegenerative disorders, *Science*, Vol.262, No.5134, pp.689–695 (1993).
- [4] Pollock, J.D., Williams, D.A., Gifford, M.A.C., Li, L.L., Du, X., Fisherman, J., Orkin, S.H., Doerschuk, C.M. and Dinauer, M.C.: Mouse model of X-linked chronic granulomatous disease, an inherited defect in phagocyte superoxide production, *Nature Genetics*, Vol.9, pp.202–209 (1995).
- [5] Kwon, Y., Sugawara, H., Shimizu, S. and Miyazaki, S.: Associated disease frequency-based measure for finding candidate target genes from the biomedical literature, *4th Int'l Workshop on Intelligent Informatics in Biology and Medicine*, pp.524–529 (2011).
- [6] Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C.: *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th Ed. Oxford University Press (2007).
- [7] Halliwell, B.: How to characterize a biological antioxidant, *Free Rad. Res. Commun.*, Vol.9, pp.1–32 (1990).
- [8] Lyssenko, V., Jonsson, A., Almgren, P., Pulizzi, N., Iso-maa, B., Tuomi, T., Berglund, G., Altshuler, D., Nilsson, P. and Groop, L.: Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes, *N. Engl. J. MED.*, Vol.359, No.21, pp.2220–2232 (2008).
- [9] Markesbery, W.R.: Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease, *Free radical biology & medicine*, Vol.23, Issue 1, pp.134–147 (1997).
- [10] Sies, H.: *Oxidative stress*, Academic Press Inc. (1985).
- [11] Suzuki, S., Makita, Y., Mukai, T., Matsuo, K., Ueda, O. and K. Fujieda: Molecular basis of neonatal diabetes in Japanese patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol.92, No.10, pp.3979–3985 (2007).
- [12] 江口裕伸, 藤原範子, 大河原知水, 鈴木敬一郎, 谷口直之: 酸化ストレスと健康, *生物試料分析*, Vol.32, Issue 5, pp.247–256 (2009).
- [13] 近藤元治: *フリーラジカル 体内動態と生体傷害機序*, メジカルビュー社 (1992).
- [14] 吉川敏一: *フリーラジカルの医学*, 京府医大誌, Vol.120, No.6, pp.381–391 (2011).
- [15] 吉川敏一: *フリーラジカルの科学*, 講談社 (1997).