

「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」
平成 15 年度採択研究代表者

井ノ上 逸朗

(東海大学医学部 教授)

「sub-common disease の感受性遺伝子同定と個人型易罹患性診断への応用」

1. 研究実施の概要

SNP データベースは急速に充実し HapMap 計画も終了するなど、SNP 解析による個人差医療のインフラは整備されている。疾患感受性、薬剤感受性に関与する SNP は個人差医療の重要な鍵を握る。しかしながら、遺伝背景の弱い疾患では感受性遺伝子を統計遺伝学的に同定できても、その生物学的機能関与が捉えにくい。また個々人の将来予測に応用することは現時点では非常に困難である。本研究は、比較的遺伝背景の強い、脳動脈瘤、家族性甲状腺癌といった sub-common disease を対象とし、ゲノム全域連鎖解析でマップされた領域から効率の良いポジショナル（候補）クローニングをおこない、疾患感受性遺伝子を同定する。そして遺伝要因、生活習慣、環境要因の関与を統合した量的形質モデルを構築し、集団から個人への諸因子の関与を明らかにする。そして個人型易罹患性診断への応用を目指し、テーラーメイド医療の実現を目指す。

比較的遺伝背景の強い sub-common disease ではあるが、遺伝様式、浸透度などパラメーターの事前決定はできないので、ノンパラメトリック連鎖解析をおこなう。脳動脈瘤において 1 1 4 罹患同胞対でのゲノム全域スクリーニングで 5、7、1 4 番染色体に連鎖を認め、連鎖領域からの感受性遺伝子同定にも成功した。家族性甲状腺癌は 3 1 0 家系が登録されており、現時点で 9 2 罹患同胞対の収集ができ、ゲノム全域スクリーニングにより 3、6 番染色体に連鎖を認めている。ノンパラメトリック連鎖解析ではおよそ 1 0 cM におよぶ連鎖を認め、領域には 1 0 0 個以上の遺伝子が存在するので連鎖不平衡解析によるピンポイントが必要となる。そのためには効率的な SNP タイピング確立、統計解析が求められる。SNP タイピングはハイスループット法である TaqMan assay-on-demand を用いる。連鎖不平衡、Permutation 法を加えたハプロタイプ解析により疾患感受性遺伝子を同定する。

これまでの SNP での遺伝疫学研究は集団での易罹患性（リスク）を示しており、個人がどの程度病気に罹りやすいかにはまったくアプローチされていなかった。SNP データ、生活習慣、臨床検査データを組み合わせ、閾値モデルと variant component model を組み合わせた新規モデルを構築することにより個人の疾患予測をおこなう未来型診断システムを提案する。特に個人の易罹患性は連続的な変数を示すという量的形質とそれがある閾値を越えたとき発症するという閾値モデルの考えを基礎におき、そこに variance component model を展開することで遺伝情報、生活習慣、臨床データなどを組み込んだ易罹患性モデルを構築し、将来予測へ繋げる。

2. 研究実施内容

近年のゲノムサイエンスの目覚ましい発展に伴い、染色体上に存在するマイクロサテライトや SNP などの遺伝子多型をマーカーとして容易に利用することが可能になり、それらを用いた連鎖解析や関連解析などの遺伝統計学的アプローチを通じて、様々な疾患に関与する感受性遺伝子の同定が急速に進みつつある。

一方で、昨今患者数の増大が強く懸念されている、アレルギーや自己免疫疾患、さらには糖尿病などの生活習慣病は、単一の因子のみによって支配されるものではなく、遺伝的要因（いわゆる「体質」）の他、生活習慣や環境的要素が、相互かつ複雑に影響しながらその易罹患性を決定しており、その複雑さが、これらの疾患の発症メカニズムの解明を困難なものにしている。

現在でも、複数の因子による疾患感受性への影響をモデル化した解析は着手されつつある。しかしその大半は、ロジスティック重回帰分析など、従来の統計学的手法を用いたものであり、その特性上、多数の因子を取り上げることや、それら因子を取り巻く複雑な関係のモデリングはほぼ不可能と言ってよい。結果として、根本的な解決策はほとんど講じられていないのが現状である。

本研究チームでは様々な理論や手法を取り入れ、それらの特徴を踏まえつつ、多因子疾患を支配する発症メカニズムの解明および個人レベルでの発症予測に向けた、新たな統合解析システム作りを進めている。

脳動脈瘤の発症リスクに関する遺伝子間相互作用解析

ここ数年、新たな理論に基づく遺伝子間相互作用検出のための手法が提唱されており、中でも、**multifactor dimensionality reduction (MDR)** は代表的な手法の一つである。これは複数の因子間の相互作用、特に三つ以上の因子に由来する高次元相互作用を二元化して捉えるという画期的なアルゴリズムであり、複数の SNP 間で生じる複雑な相互作用が、比較的少数のデータで検出可能となるなど、その有効性が注目されている。本研究チームでは、脳動脈瘤の発症リスクに関与する遺伝子の同定を目的とした研究を進めており、多因子疾患の発症メカニズム解明の一環として、MDR による遺伝子間相互作用解析を、本研究において行なった。

昨年度は、計 864 名のケースコントロール集団のデータを用い、第 7 染色体に位置するエラスチン遺伝子 (*ELN*) および隣接する LIM kinase 1 遺伝子 (*LIMK1*) に、脳動脈瘤の発症リスクに関与する SNP が存在することを報告しているが、今回新たに第 8 染色体の lysyl-oxidase like 2 遺伝子 (*LOXL2*) においても、有意な関連性を示す SNP を新たに検出した。

さらに、MDR による解析の結果、これら三つの遺伝子に位置する計 7SNP のうち、5SNP によってもたらされる高次元相互作用が、脳動脈瘤の発生リスクに関与している可能性を示唆した (表 1 参照)。LOX ファミリーは、エラスチン分子の架橋構造形成による血管壁の弾性維持への関与が指摘されており、今回の結果はそれを裏付けるものと言える。しかし、このような統計学上の結論を、より説得性の高い形で生物学的な見解と関連付けるためには、方法論も含め、さらなる検討が必要である。

グラフィカル対数線形モデリング (GLLM) および多変量分散成分閾値 (MVCT) モデルによる高次元因子解析システムの開発

MDR は、遺伝子間相互作用を検討する一つの手法として確立しているが、これは疾患に関与すると考えられる最適な SNP の組合わせを検索、推定するにとどまるため、SNP 間の詳細な相互関係を明らかにするためには、さらに別の戦略を検討しなければならない。また、特に近傍に位置する SNP 同士は、多くの場合、連鎖不平衡による強い相関を示す傾向にあり、その相関によって、最適な SNP の組合わせが正確に推定されないケースが懸念される。加えて今後は、SNP などの遺伝子多型情報のみならず、問診記録や臨床検査値を含む広範なデータを活用する必要がある。

以上の問題に対処すべく、新たにグラフィカル対数線形モデリング (GLLM) の応用を視野に入れ、前述の脳動脈瘤データへの適用に向け、データの整理、編集などに着手している。

しかしながら、GLLM による解析で信頼性の高い結果を得るには、非常に膨大な量（数万～数十万）のデータを必要とする。また、GLLM は多次元質的データを対象とした手法であるため、臨床検査値などに量的データが含まれる場合、原則としてその情報を取り込むことは不可能である。強制的なカテゴリ化も一つの策ではあるが、それに伴うかなりの情報損失は避けられない。

そこで昨年度に引き続き、多変量分散成分閾値モデリング (MVCTM) に関する検討も、それと並行して進めている。これにより、量的データをそのまま解析に取り込むことが可能であり、また質的変数としてのデータには、正規分布などにしたがるライアビリティを仮定することで、質・量混在型のモデリングが可能である。以上のように、GLLM、MVCTM 双方の特長を相補的に活かすことで、図 1 に示すように、様々な因子で構成されるネットワークグラフの構築が可能である。具体的な理論的検討や問題点の把握、整理はすでに終了しており、実装に向け、プログラミングを継続中である。

表 1. 脳動脈瘤感受性に対する 3 遺伝子 (*ELN*、*LIMK1* および *LOXL2*) 内 SNP 間相互作用の MDR 法による検出

No. of SNPs	SNPs ^a	TA	CVC
1	C	0.5719	10.0
2	C, F	0.5812	8.8
3	C, F, G	0.5570	5.1
4	A, C, F, G	0.5752	9.5
5	A, C, E, F, G	0.5988^b	10.0
6	A, C, D, E, F, G	0.5869	6.9
7	A, B, C, D, E, F, G	0.5888	-

^aA、B は *ELN* の 3'-UTR 領域に存在する SNP、C、D は *LIMK1* のプロモーター領域に存在する SNP、E、F は *LOXL2* 第 5 エキシソンの SNP、G は同第 10 エキシソンの SNP を表す。

^bp < 0.001

※5-SNP モデルの TA、CVC とともに最大値を示しており、これらの遺伝子に存在する計 5SNP (A、C、E、F および G) がもたらす高次元相互作用が、脳動脈瘤の発生リスクに関与している可能性を示唆している。この結果が示す生物学的な意味その他の解明は、今後の大きな課題の一つである。

ID	SNP ₁	SNP ₂	SNP ₃	SNP ₄	SNP ₅	BMI	血圧	年齢	疾患
1	1	2	0	0	1	22.4	116	41	-
2	2	2	0	0	0	23.7	137	44	+
498	0	0	1	1	0	20.1	124	39	+
499	0	0	2	1	2	18.5	113	40	-
500	1	1	0	0	1	19.9	118	36	-

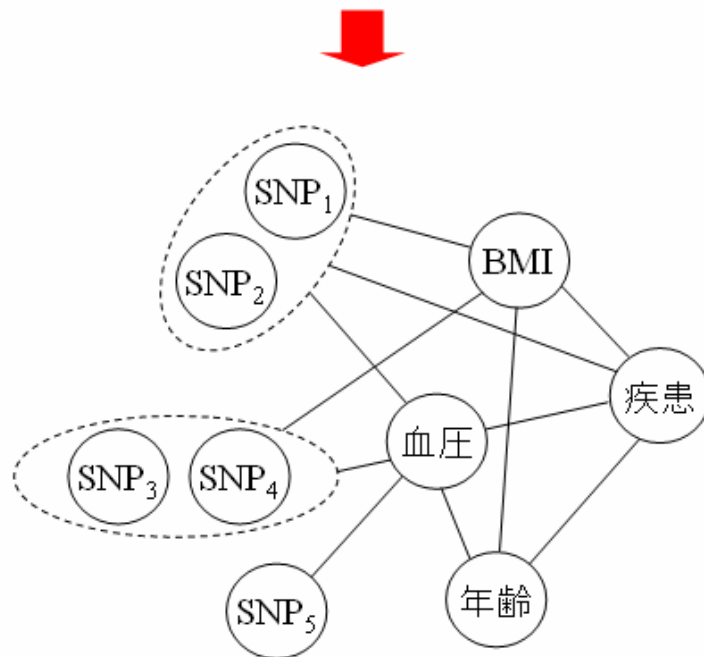


図1. GLLM/MVCTMによるネットワークグラフ

SNP の他、問診記録や臨床検査値などのデータをもとに、疾患との関連性を示すネットワークグラフの構築が可能であり、信頼性の高い発症リスクの推定や将来における発症予測への貢献が期待される。

※破線で囲まれた SNP は、連鎖不平衡による強い相関を有するものであることを示す。

家族性甲状腺癌のゲノム全域連鎖解析

72 家系、150 サンプル、81 ペアを用いてゲノム全域罹患同胞対連鎖解析を行った。連鎖解析には、SNPs タイピング用 DNA マイクロアレイ (GeneChip Human Mapping Xba 50K Array (Affymetrix 社製)) 及び GeneSpring GT (Agilent 社製)(Multipoint nonparametric, Genetic Map; deCODE)を使用し、3番、6番染色体に連鎖(それぞれ Z score 3.25, 3.13)を認めた(昨年度報告済み)。連鎖領域内の遺伝子について遺伝子機能、発現情報などから候補遺伝子を選択し、144 家系サンプルを用いて PCR 産物の直接シーケンス

法によるコード領域の変異スクリーニングを行ったところ、受容体型チロシンキナーゼ-RAS シグナル伝達系上の候補遺伝子内に家族性甲状腺癌患者検体でミスセンス変異が集積していることを見出した。同定された新規ミスセンス変異は、健常者 106 サンプルにおいて検出されず家系内で甲状腺癌との同時分離を認めるものが多く、発癌と関連する遺伝子であることが強く示唆された。

さらに今年度は50万SNPs解析(Affymetrix GeneChip Human Mapping 500k)による全ゲノム領域アソシエーション・スタディを目的としたデータ収集を中心に行った。家族性甲状腺癌患者 260 検体、非患者 108 検体の 50 万 SNPs データ取得を完了した。このデータを用いて、ヒトゲノム解読完了後急速に明らかになりつつあるヒトゲノムのコピー数多型解析を行うため、理研ゲノムセンター 情報基盤チーム 小長谷明彦博士、長谷川亜樹氏と共同で独自アルゴリズムによるゲノム変異部位解析システム VarSearch を開発した。VarSearch は大規模データベースとグラフィックユーザインタフェースを備えおり、数十億のスポット情報を同時に比較することでゲノム上の変異候補を解析することが可能である(図2)。現在 VarSearch を用いて甲状腺癌患者のゲノムワイドコピー数多型スクリーニングを行っている。

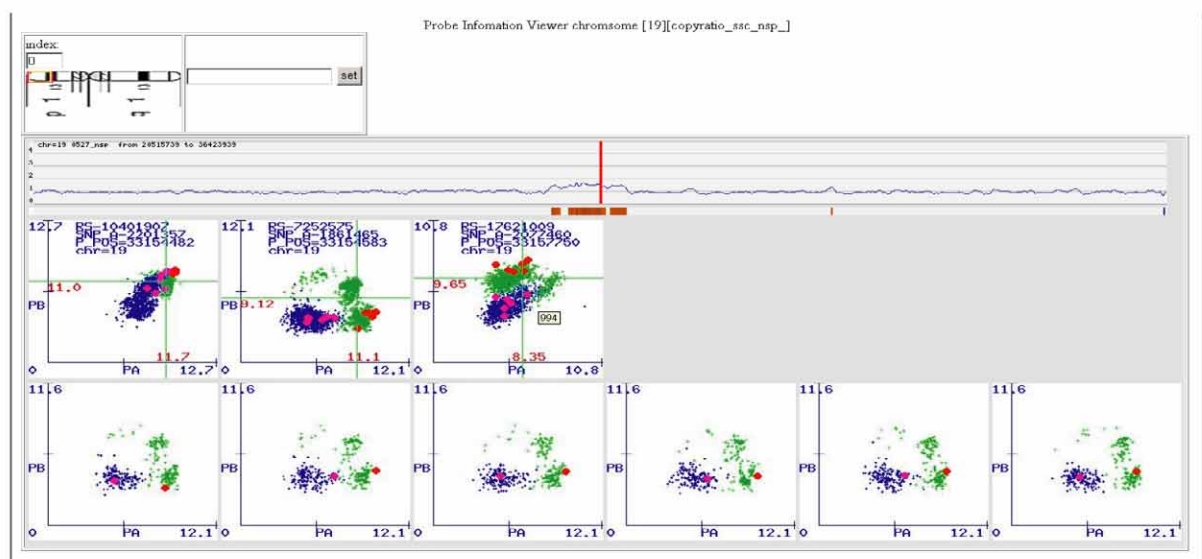


図 2. VarSearch で同定された 19 番染色体のコピー数多型

臨床データからの疾患将来予測

1. これまでの概要

これまで模擬データを用いて男女別集団全体による総コレステロールやトリグリセリドなどの疾患要因の予測可能性を検討してきた。クラスタリングやロジスティック

ク回帰分析、相関分析(図1)、MDR法などのアルゴリズムを用いて検討してきたが有意な予測要因を特定することはできなかった。そこで、個人ごとの経時推移データを用いての解析を試みている。

2. 今回の目的

個人の経時推移データを用いて疾患予測の可能性や要因を調査するとともに、予測値を確率分布として求めて表示するソフトウェアプロトタイプの開発を実施する。

3. 方法

3-1. 対象疾患

3-1-1. 高(低)コレステロール血症

3-1-2. 高(低)トリグリセリド血症

3-1-3. 糖尿病

3-2. 処理フロー

3-2-1. 模擬データによる先行解析

3-2-2. ソフトウェアプロトタイプ開発

3-2-3. ソフトウェアプロトタイプ補正と機能追加

3-2-4. 中核都市健診データ解析

3-2-5. ソフトウェア開発

3-3. 解析データ

先行解析には模擬データ[男性1810名、女性385名]を用いた。本データは年齢、身長、体重、体脂肪率、BMI(体重÷身長²)、Rohrer指数(体重÷身長³×10⁷)、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、HDLコレステロール、血糖値を含み、年1回の健診データが10年間分蓄積されたデータである。このうち、TC、TG、血糖値を対象疾患に関連する疾患要因として解析に用いた。

4. 進捗状況

上記処理フローの3-2-1)男女別集団全体については10年間の年別データを用いて疾患要因とその他の項目との相関係数の平均および中央値を算出し、個々人の経時推移データでのそれと比較した。また、疾患要因とその他の項目との単回帰を行い、定数や係数の傾向についての調査や残差分布が正規分布に適合するかなどの解析も実施した。次に処理フロー3-2-2)プロトタイプ開発として、疾患要因推定ツールのプロトタイプを作成し評価している。

5. 結果

集団全体でのTGと体重との相関係数は、10年間の年度ごとの平均および中央値では0.21だが個人の経時推移データではそれぞれ0.29、0.35と高くなり累積度数分布では約55%の個人が0.3以上(約32%が0.5以上)の正の相関を持つと判明し(図2)、一部のサンプルについては体重が予測要因になり得る可能性が示唆された。その他の組み合わせのいくつかでも同様の兆候が見られた(表1)。男性集団から体重変化率(SD÷平均)の高い100名を抽出してTGと体重の相関係数を算出した結果、85%の個人が0.3以上(67%が0.5以上)の正の相関を持つと判明した(図3)。これらの結果、体重、BMI、FBSなどが予測要因となり得ることがわかった。次に、疾患要因を目的変数、体重を説明変数とした回帰分析から算出した定数や係数をその他の変数やその経時変化率との関連性を相関解析やヒストグラム等で調査したが、疾患に寄与する可能性が強い関連性は見出せなかった。ただし、残差を正規確率紙上にプロットしたところ、多くの個人データにおいて相関係数にかかわらず直線(正規分布)に近似することは目視により確認できた(図4)。これらの先行解析の結果を元に、プロトタイプとして過

去数年間の疾患要因と体重データから個々人の確率分布と疾患に関する閾値との関係を表示するソフトウェアのプロトタイプを開発した。

プロトタイプ(図5)では、インプットしたデータに対して基礎統計量や体重との相関係数を算出し、あらかじめ指定した相関係数の閾値を超える個人に対しては、中心を疾患要因の平均値、標準偏差は単回帰の残差の標準偏差となる正規分布を確率分布とし、あらかじめ指定した疾患とする閾値を超える確率や値をヒストグラム(図6)や模式図(図7)、文章(図8)にて出力する。ヒストグラムでは単回帰での係数から体重変化が生じた場合の分布の移行についても表示した。相関係数が閾値を越えていない個人に対しては、疾患要因の分布を代用した。この場合、体重変化による分布の推移は表示されない。

6. 今後の予定

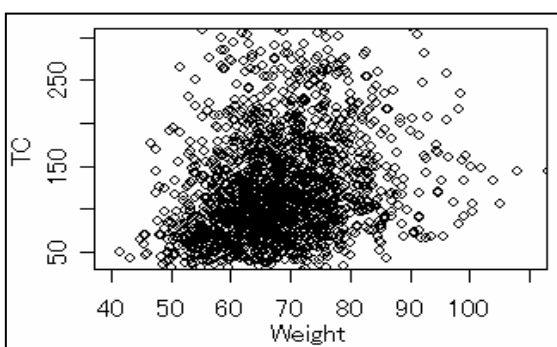
今回開発したプロトタイプの評価を実施し、補正が必要な部分の検討や変動係数を考慮したフィルタリング機能、閾値や用いる予測要因などをグループごとに指定可能な処理レシピ機能などの追加についても検討を加える。

ソフトウェアの精度を上げるため、生活習慣情報なども含む中核都市健診データを用いての解析にも取り組む。また、ベイズ推定や独立成分分析を用いて負の予測要因となるノイズを除去することが可能かを検討する予定である。

これらを踏まえてソフトウェアの開発を試みる。

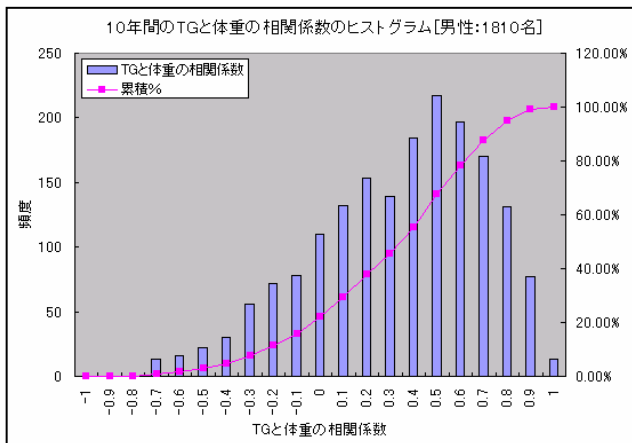
付録：

図1. TC と体重の散布図



本図では、模擬データ(男性)の最終年度 1810名分の TG と体重の散布図を示す。本図データの相関係数は 0.21 となり、相関関係が無いように感じられる。

図2. TG と体重のヒストグラムと累積確率



本図では、模擬データ(男性)個々人の10年間のデータによるTGと体重の相関係数をヒストグラムと累積確率で示す。本図データの個々人では、0.5が最頻値となっており、約55%が0.3以上の相関係数を持つ。

表 1. 年別データと個々人経時推移データでの相関係数の比較

疾患要因	予測要因候補	相関係数			
		年別		個々人	
		平均	中央値	平均	中央値
TG	年齢	0.03295	0.03734	-0.0669	-0.0739
	身長	-0.0022	-0.0068	0.09372	0.11314
	体重	0.21534	0.20814	0.28552	0.34702
	BMI	0.24099	0.23036	0.25866	0.30981
	Rhorer 指数	0.22982	0.22042	0.24071	0.28572
	体脂肪率	0.21422	0.21513	0.01312	0.0034
TC	年齢	0.10651	0.11299	0.14634	0.19286
	身長	-0.0968	-0.0992	-0.0756	-0.1036
	体重	0.14252	0.14866	0.2342	0.27049
	BMI	0.2114	0.21392	0.24627	0.29759
	Rhorer 指数	0.2263	0.22542	0.24831	0.30026
	体脂肪率	0.19854	0.20315	0.2138	0.25607
血糖値	年齢	0.15884	0.16174	0.21122	0.24373
	身長	-0.1042	-0.1034	-0.1176	-0.1378
	体重	0.08648	0.08619	0.11307	0.13856
	BMI	0.15419	0.15413	0.13822	0.16124
	Rhorer 指数	0.17687	0.17688	0.14722	0.17372
	体脂肪率	0.13628	0.13098	0.20785	0.22736

本表は、模擬データ(男性)の疾患要因と予測要因候補との相関係数を、年別での10年間の集計と個々人経時推移データでの集計とを合わせて表示した。TGと体重以外でも、TGとBMI、TCと体重、TCとRhorer指数、血糖値と体脂肪率など、個々人経時推移データを用いることで相関係数が上昇する組み合わせが見られる。

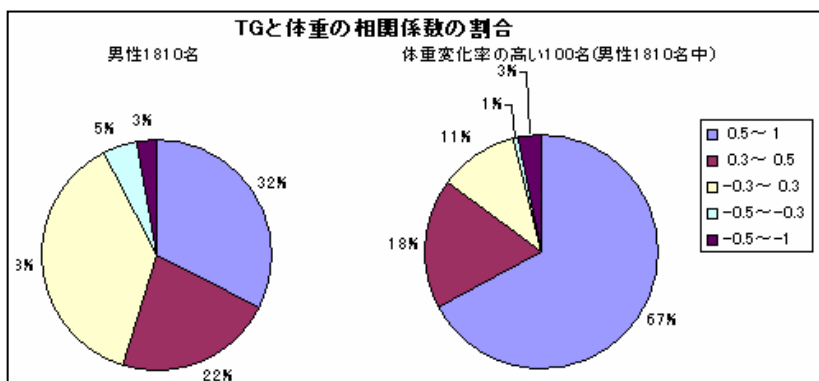


図 3. 体重変化率の高い100名についてのTGと体重の相関係数グラフ

本図の円グラフは、模擬データ(男性)個々人の10年間のTGと体重データから相関係数を求め、男性集団での割合と体重変化率の高い100名での割合を示した。

た。0.5以上の相関係数を持つ割合は32%から67%に増加した。

図 4. 正規確率紙への残差のプロット

本図では、ある模擬データ(男性)個々人の10年間のTCと体重データを用いて単回帰分析を行い、残差成分を横軸は残差成分、縦軸は累積相対度数を表す正規確率紙へプロットしたものを示す。本紙上で直線となると正規分布に従っていることになる。

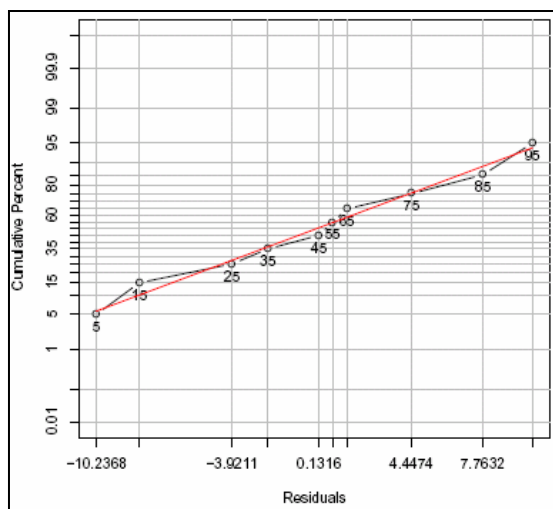
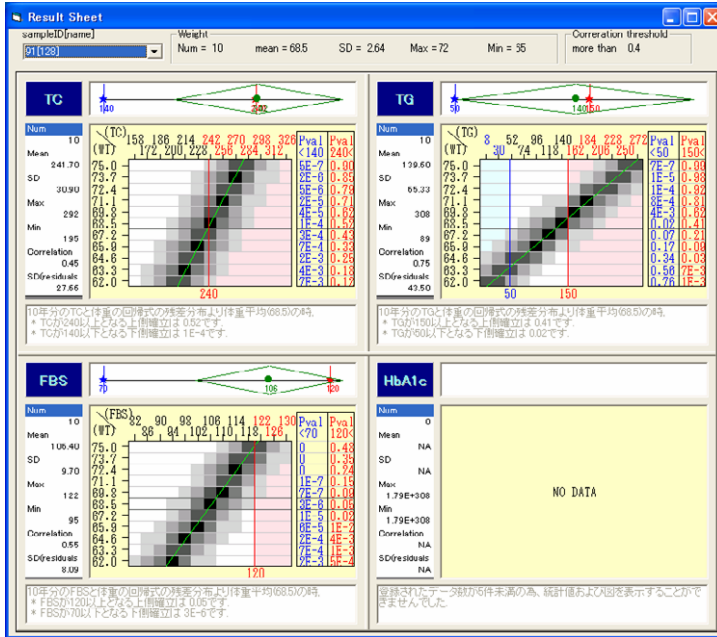
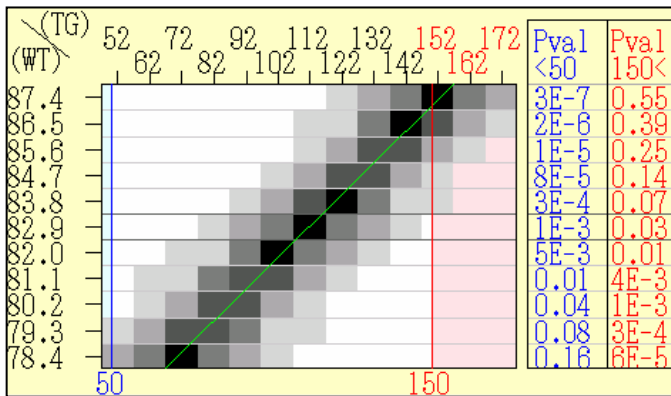


図5. ソフトウェアプロトタイプの実出力画面

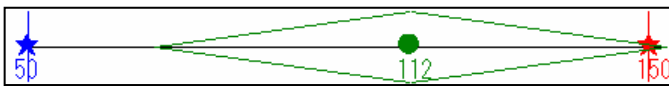


本図では、ソフトウェアプロトタイプにより出力される一人の結果画面を示した。インプットされたデータを基に TG、TC、FBS、HbA1c についての確率分布を算出し並べて表示する。ただし HbA1c の値をインプットしていないため、結果は出力されていない。疾患要因の基礎統計量、分布模式図、確率分布ヒストグラム、確率分布文章説明などを表示する。



両閾値を越える確率を表として出力している。

図7. ソフトウェアプロトタイプでの確率分布模式図の出力例



本図では、ある模擬データ(男性) 個人(図6 と同一)の 10 年間の TG と体重データの単回帰による残差から求めた確率分布を模式図として出力した例を示す。図中の赤い★印は上側(高 TG 血症)の閾値を意味し、青い★印は下側(低 TG 血症)の閾値、緑の●印は過去 10 年間の平均を意味している。緑の◇は TG の平均値±2SD とする範囲を示す。

図6. ソフトウェアプロトタイプでの確率分布ヒストグラムの出力例

本図では、ある模擬データ(男性) 個人々の 10 年間の TG と体重データの単回帰による残差から求めた確率分布をヒストグラムとして出力した例を示す。ヒストグラム中の赤線は上側(高 TG)の閾値、青線は下側(低 TG 血症)の閾値を意味し、体重変化(縦軸)により分布が推移している。ヒストグラム右側の表は

図8. ソフトウェアプロトタイプでの確率分布文章説明の出力例

10年分のTGと体重の回帰式の残差分布より体重平均(82.9)の時
* TGが150以上となる上側確率は0.03です.
* TGが50以下となる下側確率は1E-3です.

本図では、ある模擬データ(男性) 個々人(図6と同一)の10年間の TG と体重データの単回帰による

残差から求めた確率分布により、上側(高TG)の閾値と下側(低TG血症)の閾値を超える確率を文字情報により示す。

3. 研究実施体制

(1)「感受性遺伝子同定」グループ

①研究者名

井ノ上 逸朗(東海大学 客員助教授)

②研究項目

- ・脳動脈瘤感受性遺伝子同定
- ・後縦靭帯骨化症感受性遺伝子同定
- ・マイクロアレイ解析による疾患病態解明
- ・将来予測プログラム開発

(2)「臨床データを用いた将来予測プログラム開発」グループ

①研究者名

羽田 明(千葉大学 教授)

②研究項目

- ・検診臨床データの収集および解析
- ・将来予測プログラムの作成

(3)「甲状腺癌のゲノム全域連鎖解析」グループ

①研究者名

小島 俊男((独)理化学研究所 チームリーダー)

②研究項目

- ・家族性甲状腺癌のゲノム全域連鎖解析および疾患遺伝子同定

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- Ikeda R, Tsukahara S, Yoshida K, Inoue I. Gene expression changes during the chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells *J Biol Sci* in press
- Akagawa H, Narita A, Yamada H, Tajima A, Kriscsek B, Kasuya H, Hori T, Kubota M, Saeki N, Hata A, Mizutani M, Inoue I. Systematic screening of lysyl oxidase-like (LOXL) family genes demonstrates that *LOXL2* is a susceptibility gene to

intracranial aneurysms. *Hum Genet* in press.

- Iwasawa T, Iwasaki K, Sawada T, Okada A, Ueyama K, Motomura S, Harata S, Inoue I, Toh S, Furukawa K-I. Pathophysiological role of endothelin in ectopic ossification of human spinal ligaments induced by mechanical stress. *Calcif Tissue Int* 79, 6, 2006.
- Ikeda R, Yoshida K, Inoue I. Identification of FAZF as a novel BMP2-induced transcription factor during osteoblastic differentiation. *J Cell Biochem* in press.
- Krischek B, Akagawa H, Tajima A, Narita A, Kasuya H, Hori T, Inoue I. The alanine/threonine polymorphism of the alpha-1-antichymotrypsin (SERPINA3) gene and ruptured intracranial aneurysms in the Japanese population. *Cerebrovasc Dis* 23, 46-49, 2006.
- Ikeda R, Yoshida K, Ushiyama M, Yamaguchi T, Iwashita K, Futagawa T, Shibayama Y, Oiso S, Takeda Y, Kariyazono H, Furukawa T, Nakamura K, Akiyama S, Inoue I, Yamada K. The small heat shock protein alphaB-crystallin inhibits differentiation-induced caspase 3 activation and myogenic differentiation. *Biol Pharm Bull* 29, 815-819, 2006.
- Tsukahara S, Ikeda R, Goto S, Yoshida K, Mitsumori R, Sakamoto Y, Tajima A, Yokoyama T, Toh S, Furukawa K, Inoue I. Tumor necrosis factor alpha stimulated gene-6 inhibits osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells induced by OS and BMP-2. *Biochem J* 398, 595-603, 2006.
- Horikoshi T, Maeda K, Kawaguchi Y, Chiba K, Mori K, Koshizuka Y, Hirabayashi S, Sugimori K, Matsumoto M, Kawaguchi H, Takahashi M, Inoue H, Kimura T, Matsusue Y, Inoue I, Baba H, Nakamura K, Ikegawa S. A large-scale genetic association study of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Hum Genet* 119:611-616, 2006.
- Sakagami T, Jinnai N, Sekigawa T, Hasegawa T, Suzuki E, Inoue I, Gejyo F. ADAM33 polymorphisms are associated with aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. *J Hum Genet* 52, 66-72, 2006.
- Akagawa H, Tajima A, Sakamoto Y, Krischek B, Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Hori T, Kubota M, Machida T, Saeki N, Hata A, Hashiguchi K, Kimura E, Kim C-J, Yang T-K, Lee J-Y, Kimm K, Inoue I. A haplotype spanning two genes, *ELN* and *LIMK1*, decreases their transcripts and confers susceptibility to intracranial aneurysms. *Hum Mol Genet* 15: 1722-1734, 2006.
- Omi T, Kumada M, Kamesaki T, Okuda H, Munkhtulga L, Yanagisawa Y, Utsumi N, Gotoh T, Hata A, Soma M, Umemura S, Ogihara T, Takahashi N, Tabara Y, Shimada K, Mano H, Kajii E, Miki T, Iwamoto S. An intronic variable number of tandem

repeat polymorphisms of the cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (CIAS1) gene modifies gene expression and is associated with essential hypertension. *E J Hum Genet* 14, 1295-1305, 2006

- Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M. Mutation of the follicle-stimulating hormone receptor gene 5'-untranslated region associated with female hypertension. *Hypertension*. 48, 512-518, 2006
- Takikawa K, Haga N, Maruyama T, Nakatomi A, Kondoh T, Makita Y, Hata A, Kawabata H, Ikegawa S. Spine and rib abnormalities and stature in spondylocostal dysostosis. *Spine*, 31, E192-E197, 2006
- Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, Tsunoda T, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet.*;52, 179-190, 2007
- Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A, Itoh N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T, Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogihara T, Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S, Kulski JK, Umemura S, Inoko H. High-resolution mapping for essential hypertension using microsatellite markers. *Hypertension*. 49, 446-452, 2007
- Campos E, Shimojo N, Inoue Y, Arima T, Suzuki S, Tomiita M, Matsuura T, Hata A, Suzuki Y, Aoyagi M, Kohno Y. No Association of Polymorphisms in the 5' Region of the CD14 Gene and Food Allergy in a Japanese Population. *Allergol Int.* 56, 23-27, 2007

(2) 特許出願

平成 18年度特許出願:0 件 (CREST 研究期間累積件数:1 件)