

200607007B

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリ  
ソースバンクおよびデータベース構築と遺伝子・遺伝子産物網  
羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明

平成16～18年度 総合研究報告書

主任研究者 吉田 輝彦

平成19（2007）年4月

## 目 次

### I. 総合研究報告

1. 多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリソースバンク及びデータベース構築と遺伝子・遺伝子産物網羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明  
吉田 輝彦 ----- 1

- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 8

多施設連携による高齢者主要疾患横断的メディカル・バイオリソースバンク及びデータベース構築と遺伝子・遺伝子産物網羅的解析に基づく疾患・薬物応答関連分子経路の解明

主任研究者 吉田 輝彦 国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部 部長

研究要旨：認知症、がん、糖尿病、高血圧、喘息等の疾患の革新的な診療・予防法確立に貢献することを最終目的として、臨床試料の分子網羅的・体系的解析から出発する研究を展開した。そのために必要な研究基盤として、各疾患担当の国立高度医療センターにおいて、質・量に優れた施設内バイオリソースバンク及び研究用診療・生活習慣情報データベースを構築した。個別疾患分子研究の主な成果としては、アルツハイマー病症例のミトコンドリアゲノム塩基配列解析から、疾患と関連が示唆される SNP を複数抽出し、欧米の報告と異なることを見出した。放射線や化学療法を受けた食道がん、肺小細胞がん症例を対象に血清または血漿低分子タンパク質とペプチドを大規模に検索し、治療効果に相関する分子群を見出した。膵がんの易罹患性と相関する代謝酵素の遺伝子多型を新たに見出した。肝細胞がん全エクソン発現解析から、がん特異的なスプライシングプロファイルの存在を示唆した。高血圧の候補遺伝子の約 1000 SNPs の頻度情報のデータベース化を進め、アルドステロン合成酵素遺伝子（CYP11B2）プロモーター領域の多型とアルドステロンレベル、食塩摂取量、収縮期血圧の関係を定量的に解析した。エラスチン遺伝子多型と pulse wave velocity 間に相関が認められ、収縮期高血圧の素因であること、炎症性サイトカインの遺伝子 MCP1 の多型が血管合併症発症に寄与すること等を示唆した。アレルギー疾患を含む炎症組織トランスクリプトーム・データベース構築を行い、複数の特定機能分子を同定した。薬物動態・薬力学上特に重要と考えられる 15 種の遺伝子につき、蓄積した遺伝子多型情報を基に連鎖不平衡解析及びハプロタイプ解析を行い、遺伝薬理学上有用性の高い高多型密度ハプロタイプ情報のデータベース化と公開を進めた。

分担研究者

|       |                        |
|-------|------------------------|
| 後藤 雄一 | 国立精神・神経センター神経研究所<br>部長 |
| 山田 哲司 | 国立がんセンター研究所<br>部長      |
| 安田 和基 | 国立国際医療センター研究所<br>部長    |
| 加藤 規弘 | 国立国際医療センター研究所<br>部長    |
| 友池 仁暢 | 国立循環器病センター<br>院長       |

|       |                      |
|-------|----------------------|
| 斎藤 博久 | 国立成育医療センター研究所<br>部長  |
| 藤本純一郎 | 国立成育医療センター研究所<br>副所長 |
| 澤田 純一 | 国立医薬品食品衛生研究所<br>部長   |

A. 研究目的

臨床試料に対する遺伝子及び遺伝子産物網羅的な解析を出発点として、疾患の発生・進展、薬物応答に関する分子経路の解明を行う。特に、そのために

必要な研究基盤の確立として、疾患及び創薬ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析に至適化され、高度な科学性・倫理性を備えた多施設連携型のバイオリソースバンク及び、疾患・薬物応答関連分子経路探索用疾患データベースのモデルを構築する。

急速に高齢化社会を迎えつつある我が国において、上記の疾患対策の重要性は言うまでもないが、そのための画期的かつ有効な戦略開発の根幹をなすのは疾患の本態解明であり、その知見を臨床に科学的に導入する努力である。ポスト・ヒトゲノムシーケンス時代に入り、遺伝子及び遺伝子産物を網羅的に把握しつつ新しい治療・診断・予防法の分子標的を強力に探索することが可能になりつつある。このように重要な契機を迎えつつある一方、ヒト遺伝子・遺伝子産物は有限であり、知的所有権を巡って激しい国際競争が展開されている。また、本研究が対象とする多因子疾患においては、人種や生活習慣の違いが病態や治療応答性に大きな影響を与え、日本人臨床例を対象とした疾患研究に組織的に取り組む必要がある。すなわち研究の必要要素として、①ヒト遺伝子・遺伝子産物・分子経路に関する標準的知識の体系化、②標準化や一部拠点化等により効率化・高速化されたゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析体制、③コホート等適切なデザインで収集され、質の高い病理・薬理学的情報を含む診療情報、生活習慣・環境情報等が付随し、遺伝子・遺伝子産物網羅的解析を含む研究利用への技術的・倫理的対応がなされている豊富な臨床試料、④解析結果の一部を広く共有し、新たな仮説創出に役立つ疾患データベース等を、日本人集団について確立することが必要とされている。特に③については我が国の疾患ゲノム・プロテオーム研究の基盤として、早急に我が国の疾患対策において重要な使命を担う施設でシステムの基本構築を行い、継続的かつノウハウの提供等の均てんを目指すことが求められている。我が国における遺伝子・環境要因を踏まえた疾患遺伝子及びその産物の網羅的・体系的な研究を推進するための強力な基盤が形成され、その効果は広く他の

研究にも間接的に波及する。診療及び予防法の標的となりうる分子及び分子経路が同定され、高齢化社会の重要課題である生活習慣病の克服に貢献する。

## B. 研究方法

各疾患・薬剤応答性研究毎に以下の通り。

①認知症：国立精神・神経センター武蔵病院及び筑波大学病院において、アルツハイマー病及び他の関連疾患（パーキンソン病等）の DNA 試料を管理保存した。軽度認知障害を検出する項目を加えた Alzheimer's Disease Assessment Scale-MCI 日本版を開発、評価した。アルツハイマー病の 3 次元 MRI データを、ボクセル処理後容積計測 (VBM) により正常対照群と比較した。候補遺伝子の SNP 解析、ミトコンドリア DNA の全塩基配列解析を症例対照研究デザインで実施し、変異頻度、アミノ酸置換変異、性別、喫煙、飲酒、教育歴との因子分析等を行った。

②がん：国立がんセンター中央病院で初診患者対象に実施している「検査試料生検組織、摘出標本などのがん研究への利用に関するお願い」への同意に基づく診療後の剰余検体の研究目的での保管を施設内データベース及びバイオバンクとして整備した。膵がんについて遺伝子-環境相互作用が考えられる 47 候補遺伝子の SNP を MassARRAY 法・TaqMan 法等を使ってタイピングした。食道がん術前放射線化学療法を実施した進行食道がんの治療前の血清、及び肺非小細胞がんに対する化学療法前の血漿を用いて SELDI-TOF MS を軸とするプロテオーム解析と機械学習により、術前治療の奏効性予測の可能性を検討した。10 例の肝細胞がん症例の肝切除標本の腫瘍部と背景肝組織から total RNA を抽出し、DNase 処理にてゲノム DNA を除去した。Affymetrix 社のプロトコールに従い、ビオチン標識 cRNA プローブを合成し、それをエクソンアレイに hybridization した。マイクロアレイより得られた蛍光シグナルを総強度補正後、アレイアシスト (Stratagene 社) を用いて解析を行った。

③糖尿病関連疾患：成因の解析と病期の定義に必要な情報・試料とを、患者・対照集団及び同一患者

の入院前後について収集した。ミレニアムプロジェクトで解析しきれなかった候補遺伝子の多型解析、プロテオーム解析を行った。WAVE 法によるミトコンドリア異常のスクリーニング系を開発して解析する等、MODY を中心に単一遺伝子異常の症例や家系を同定した。国立国際医療センター病院の 29 診療科横断的にメタボリック症候群等の生活習慣病を対象として被験者をエントリーする、病院コホート・プロジェクトを平成 17 年 11 月よりスタートした。同プロジェクトの被験者収集過程において、共通の生活習慣調査、最小限の共通臨床検査を実施し、血液と尿を採取した。血液からは DNA を抽出し、さらに血清と血漿を分離保存した。各診療科が受診患者の記述的臨床情報（罹患病名、薬歴を含む治療歴など）を系統的に整理し、これらを階層的に構築する統合データベースへの格納を進めた。メタボリック症候群という視点より、これまでに実施してきた動脈硬化危険因子に関する疾病ゲノム解析研究結果を総括し、データベースとして公表を開始した。

④高血圧関連疾患：吹田研究を用いた候補遺伝子多型解析を行った。保存血清などを用いて生理活性物質などの測定を行った。今までに蓄積された生理機能検査などのデータベースとして統合を進めた。

⑤喘息等免疫異常関連疾患：健康人末血、各種アレルギー疾患患者末血ならびに生検組織、川崎病患者末血、小児がん患者末血および生検組織を使用し、採取細胞における遺伝子発現プロファイリング作成、各種刺激による免疫応答関連遺伝子発現様式変化および特定機能分子同定、細胞マーカー・遺伝子情報を付与した細胞・組織保存を行った。なお、一部では血清保存も実施した。

⑥薬物応答情報：日本人を対象とした薬物応答情報との相関解析等に必要とされる薬物応答関連遺伝子の連鎖不平衡解析の結果を基に、必要に応じて遺伝子多型データをブロック分けし、さらにハプロタイプ解析を行った。SNPAlyze (Dynacom, Yokohama, Japan) により連鎖不平衡解析を行い、 $|D'|$  値および  $r^2$  値で連鎖の強さを評価した。ハプロタイプ解析はソフトウェア LDSUPPORT (Kitamura Y. et al., Ann. Hum.

Genet. 66: 183-193, 2002) により行った。

(倫理面への配慮)

ヒト試料の生殖細胞系列の遺伝子解析が含まれる研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など、それぞれの研究の種類に応じて求められる国の指針に従い、適宜施設の倫理審査委員会の審査・機関の長の承認を受けて研究を行った。

## C. 研究結果

各疾患・薬剤応答性研究毎に以下の通り。

①認知症：登録例数は、平成 18 年度末までに、アルツハイマー病／アルツハイマー型認知症 (AD／ATD) タイプの総数は 1178 例、血管性痴呆 (VD) タイプ 63 例、AD／ATD と VD の混合型が 49 例、正常対照者は 2329 例となり、末梢血からの DNA を保存した。加えて、パーキンソン病患者 200 例の登録とリンパ芽球の登録を追加し、さらに連結不可能匿名化されたパーキンソン病及び類縁疾患の髄液を登録した。また、当センターで行われている小児の精神発達障害家系 (110 家系) のデータベース及び精神疾患 (約 200 例) データベースとの統合準備を行い、認知症バイオバンクの臨床情報の付加価値を高めた。

Alzheimer's Disease Assessment Scale-MCI 日本版において、直後再生、遅延再生、再確認などの項目で、健康群、MCI 群、認知症群の各群間で危険率 1% 以下で有意差が存在した。VBM による検討で、両側中側頭葉領域に認知症群と正常対照群で有意差が存在した。特に嗅内野が顕著であり、両群の区別ができた例は、87.8% と極めて高率であった。ミトコンドリアゲノム D-loop の c303cc、c16245t 及び ND4 の g11914a などが AD 特異的である可能性が高く、性別、喫煙、飲酒、教育歴と SNP の交互作用が示唆された。AD 群でリボソーム RNA 領域に変異の多いことが判明した。

②がん：既に病理検体で約 33,000 症例、血清・血漿検体で約 11 万本が保管されているがんバイオバンクのシステムの基本設計を終了した。国立がんセンター外の研究者とは、共同研究契約等に基づいて試料等の共同解析が可能である。

膵がん 349 例を用いて遺伝子環境相互作用が考えられる 47 候補遺伝子の SNP との関連解析を行い、喫煙者でオッズ比 1.6、 $p=0.0017$  を示す代謝酵素を見出した。SELDI-TOF-MS により同定した食道がんの治療前血清バイオマーカーは、検証セット 15 例を判別率 93.3% で化学放射線療法の奏効性を判別可能であった。前治療が行われていない肺腺がんの治療前血漿検体のプロテオーム解析から抽出した 2 ピークの ROC 曲線の AUC はすべて 0.74 以上であり、化学療法奏効性を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。肝細胞がんについて、ゲノム網羅的にエクソンレベルの発現解析を行うことで、肝発がんの分子経路を探索した。全エクソンのスプライシングインデックスを算出し、クラスタリングを行った結果、非がんとうがんが完全に独立したクラスターに分類され、肝細胞がんの発生に係わる分子経路異常に起因する特異的な結果であると考えられた。

③糖尿病関連疾患：既取得試料も含め、ゲノム・血清のそろった糖尿病患者約 950 例、対照約 500 例、同一患者の教育入院前後のペア血清 170 例、糖尿病網膜症患者の硝子体液各 35 例を背景情報・臨床情報とともに収集した。国立国際医療センター受診者コホートとして、1200 名を越える試料等提供者から同意を得て、末梢血試料と、動脈硬化危険因子の集積に関して生活習慣も含めた横断的データを収集することができた。

糖尿病教育入院前後のペア血清パネルについて、既知の代謝マーカーを解析した。候補遺伝子として、小胞体ストレス関連の遺伝子を中心に 13 個を抽出し、日本人 48 人のパネルで全エクソン領域およびプロモーター領域をシーケンシングした結果、約 220 の SNP を同定した。dHPLC (WAVE システム) によるミトコンドリア異常のスクリーニング系を開発し、上記検体をスクリーニングしたところ、コドン 3243 変異による糖尿病が数家系同定され、難聴、母系遺伝などのミトコンドリア糖尿病の特徴を有していた。また、ある同胞例では、WAVE システムでヘテロプラスミーパターンを示したが 3243 変異を認めず、PCR 断片をサブクローニングして塩基配列解析を行ったところ、

近傍にある新規変異であった。SELDI-TOF-MS による硝子体液のプロテオーム解析にて、疾患特異的なピークの存在が示唆された。

④高血圧関連疾患：高血圧部会の一翼を担い、高血圧原因遺伝子のゲノムワイドスクリーニングを遂行した。3 次スクリーニングの結果、4 種類の遺伝子に関し、高血圧との関連を認めた。このうち 1 種類に関して、ノックアウト・マウスなどの作成を進めた。300 種類以上の高血圧関連候補遺伝子に関して、網羅的多型・変異検索を行い、重要な多型に関して、吹田研究 1800 人から 3600 人を用いた関連研究を行った。単に血圧との相関だけでなく、電解質、レニン・アルドステロン値、頸動脈エコー、脈波速度、アディポネクチン、レプチン、インスリンなど各種サイトカインなどとの対比も行い、単に血圧との相関のみでは、多重比較による擬陽性の可能性もあるが、これら中間形質との相関まで検討することで、より確からしい結論を得ることができた。特に、ジテルマン症候群の変異頻度が日本人では高く、低血圧の素因となっていること、エラスチン遺伝子が大動脈硬化を介して収縮期血圧の素因となること、アルドステロン合成酵素遺伝子 (CYP11B2) プロモーター領域の遺伝型が食塩感受性を規定すること等を見出した。すなわち、CYP11B2 の T(-344)C 多型において、日本人の約 45% に見られる TT 型保因者は、食塩摂取 5 グラムの増加で、収縮期血圧が 5mmHg 増大すると見積もられた。一方、CC あるいは TC 型保因者では、食塩摂取増加による収縮期血圧の増加は観察されなかった。

⑤喘息等免疫異常関連疾患：小児がん等成育医療に関連の深い難治性希少疾患患者由来試料ならびに関連する健常人由来試料についての検体保存システム構築を行った。小児がんについては全国規模で活動する臨床研究グループと連携し、その中央診断施設としての機能を活かして 1,000 例程度の検体保存を終了した。引き続き、年間新規保存数百例を計画している。その他、国立成育医療センター研究所では成長障害、各種の奇形症候群をはじめとする先天性疾患の検体を多数保存しており、それらも含めて

一体化した検体保存が実施可能なシステム構築を開始した。

アレルギー反応を含む各種の免疫応答において、特に Th1 型免疫応答を引き起こす各種機能に関連する遺伝子群を解析し、炎症性サイトカインの産生は NF- $\kappa$ B、抗ウイルス蛋白は p38、リンパ球や好酸球の遊走に係る CC ケモカインは PI3/Akt を介する回路が主たるものであることが明らかになった。また抗炎症薬として広く使われるデキサメサゾンに NF- $\kappa$ B や p38 を介する遺伝子発現を部分的に抑制する効果があることが判明した。また、Th1 型免疫応答の代表であり、時に致死的な心冠動脈瘤を合併する川崎病における急性期の炎症惹起物質として S100A8/A9 を同定した。また、これらの研究を通じて得られた機能細胞ごとのサンプルならびに網羅的発現解析データはデータベースとして構築を完了した。

⑥薬物応答情報：ハプロタイプ等日本人多型情報を解析した 15 種の薬物代謝・トランスポーター系遺伝子の一部を選んで記載する。CYP2C8 は肝臓、腎臓等を含む多くの組織で発現し、抗がん剤パクリタキセル、非ステロイド性抗炎症剤イブプロフェン等の治療薬の代謝に重要な役割を果たしている。検出していた 40 種の遺伝子多型を用いた連鎖不平衡解析の結果、本遺伝子は 1 ブロックでハプロタイプを解析することが妥当と考えられた。ハプロタイプ解析の結果、49 種のハプロタイプ（頻度 0.01 以上のものは 8 種）を推定した。またアミノ酸置換を含まないハプロタイプは、大きく 6 グループに分類できることが明らかとなり、分類のためのタグとなる多型を選定した。

CYP2D6 は、肝臓、脳を始め比較的多くの組織で発現しており、抗精神病薬、循環器病薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬等の非常に多くの医薬品の代謝に関与している重要な酵素である。解析の結果、遺伝子の全欠損や重複、アミノ酸置換により部分的活性低下を引き起こすものや偽遺伝子との部分的組換えを示すもの、及びそのタンデム型等、多くのハプロタイプが認められ、日本人における本遺伝子の高度な

複雑性が明らかとなった。

CYP3A4 は、現在処方されている薬物の約半数の代謝に関与する最も重要な酵素である。28 種のハプロタイプが推定され、このうち頻度 0.01 以上のものは 4 種であった。最も頻度の高い多型 IVS10+12G>A を含むハプロタイプ群は約 80kb 離れた CYP3A5 の野生型ハプロタイプ群と強い連鎖が認められた。両遺伝子の間に位置する CYP3A7 遺伝子を含めた 3 遺伝子は 1 つのハプロタイプブロック内にあると考えられた。

CES2 は、抗がん剤イリノテカン等多くのプロドラッグの代謝活性化に関与する。日本人 262 人の塩基配列解析により見いだされた 21 種の遺伝子多型を用いた連鎖不平衡解析の結果、本遺伝子は 1 ブロックでハプロタイプを解析することが妥当と考えられた。20 種のハプロタイプが推定され、このうち、頻度 0.01 以上のものは 5 種であった。

CDA は、抗がん剤ゲムシタビンやシタラビン等を基質とする。同定した 26 種の遺伝子多型を用いた連鎖不平衡解析の結果、1 ブロックでハプロタイプを解析し、31 種のハプロタイプが推定され、このうち、頻度 0.01 以上のものは 14 種であった。

TYMS は、5-フルオロウラシル系抗がん剤の標的分子である。同定した 34 種の多型および 1 種の繰り返し配列を用いた連鎖不平衡解析の結果、3 ブロックでハプロタイプとその頻度を推定した。

ABCC1 トランスポーターは心臓、肝臓、腎臓等に発現しており、ある種の抗がん剤等を基質として輸送し、その体内動態・排泄に関与する。86 種の遺伝子多型を用いた連鎖不平衡解析の結果、本遺伝子は 5 ブロックでハプロタイプを解析することが妥当と考えられた。各ブロックで、頻度の高いハプロタイプを同定するためのタグとなる多型を選定した。ブロック 4 のハプロタイプ頻度は、日本人と中国人で異なることが示唆された。

#### D. 考察

各疾患について、臨床試料と診療・病病情報の施設内バイオバンク・データベース構築に関してはほぼ目標を達成し、今後も順調に試料等を体系的に収

集し、ゲノム・プロテオーム解析を推進する体勢が整備された。これらの研究基盤は、専門医療機関という利点を生かして国際的にも質・量が充実しており、全国規模の臨床試験ネットワーク等を含めた各種共同研究を通して、他の研究者にとっての学術的意義も大きい。

個別の疾患研究の成果としては、我が国に適応させた Alzheimer's Disease Assessment Scale-MCI 日本語版は、軽度認知障害を検出する際に有用であることがわかった。さらに縦断的な検査を行うことで重症化の判定に用いるなどの改良を加える。VBM はアルツハイマー病の超早期診断が可能になる可能性がある。また、SPECT による観察で、嗅内野の血流と帯状回後部との相関関係がアルツハイマー病群で認められ、遠隔効果があると考えられた。欧米からの報告では、ミトコンドリア DNA 多型と散发性アルツハイマー病との関連は得られないとされたが、今回の日本人での検討では、有意な関連性の可能性がある SNP が、複数個見いだされた。またリボソーム RNA 領域の変異が疾患群で多いことが見いだされ、その意義を今後検討してゆく必要がある。

進行食道がんの治療成績は手術療法だけでは限界があり、術前放射線化学療法が新たな治療戦略として近年脚光をあびているが、無効症例には様々な有害事象を引き起こし、さらには手術の時機を逃すなどの不利益しかもたらさない。本研究では血清・血漿の大規模なプロテオーム解析で食道がんや肺非小細胞がんの化学療法・放射線療法の治療効果に相関するペプチドを見出した。効果の期待できる症例を選別し、治療による副作用を未然に防ぐ医療の個別化の実現に貢献することが期待される。今後症例数を増やし、検討を行う必要がある。

糖尿病関連疾患の病態に関する研究は、国内外で精力的に行われているが、いまだその全体像を完全に説明できる分子機構はあきらかでない。プロテオーム解析については、病態のカギとなる患者由来臓器（膵β細胞、肝、脳など）を得ることは不可能に近く、血清・尿などに限られている。遺伝素因については、それぞれの相対危険度が弱いことから、2型

糖尿病の全体像を完全に説明することは困難である。一方、糖尿病の中で、単一遺伝子病タイプを示すものは、全体の数%を占めると考えられているが、実際の臨床の場では必ずしも明確に認識されずに見逃されている可能性が高い。一方で、専門医の注意深い観察により、糖尿病のなかでも特徴的な臨床像から疑われ、遺伝子異常が明らかになることがある。こうした単一遺伝子病タイプは、診療面でも、また病態の解明の突破口としても、意義深いものと考えられる。WAVE システムを用いて構築したミトコンドリア異常のスクリーニング系がそのような症例の同定に有用であると考えられた。

ジテルマン症候群変異を持つ者では減塩あるいは不用意な利尿剤投与は脱水・低血圧を将来することから注意が必要である。エラスチン遺伝子の変異が大動脈の硬化を介して収縮期高血圧に関与するものならば、この遺伝型を保持する高血圧患者には、アンジオテンシン受容体拮抗薬など大動脈のコンプライアンスを改善させる薬が適している可能性がある。アルドステロン合成酵素のプロモーター領域が TT 型で食塩感受性と考えられる高血圧患者には、減塩あるいはアルドステロン拮抗薬の投与が適していると思われる。候補遺伝子法に基づく高血圧素因遺伝子探求は、ひとつの素因遺伝子の寄与の程度が小さいことから、極めて大きなサンプルサイズを必要とする。現実的には不可能なので、各研究を詳細に報告し、多数の結果をまとめたメタ解析の如き手法が必要となる。今後は、プラットフォームも整ったことから、ゲノムワイドスクリーニングがしばらくは隆盛となると思われる。

薬物応答関連遺伝子のハプロタイプ等の解析では第1相酵素が関与する基質の約6割をカバーする遺伝子の解析を終了し、トランスポーターも主要なものをカバーした。疾患や薬物応答性との相関解析をする場合、個々の遺伝子多型を用いて解析するよりも、多型同士の連鎖に基づいたハプロタイプの方がより強い相関を得られることが近年多数報告されている。また、薬物応答関連分子多型ではしばしば人種差が臨床的に重要な意味を持つ。本研究の成果で



ある日本人ハプロタイプに基づいた遺伝子多型情報の、データベースでの公開は、薬物応答性との相関解析に極めて有用な基盤的情報を与え、社会的意義が高い。

以上の成果の一部は、本研究終了後も継続する他の研究事業とも連携して、疾患ゲノムデータベース GemDBJ (Genome Medicine Database of Japan)、代謝性疾患の統合データベース JMDBase (Japan Metabolic Disease Database)等から公開した。本研究で蓄積されたノウハウやシステム等各種ツールの積極的な提供も今後行うが、これらのバンク及びデータベースを維持し、新規試料等受け入れが可能な体制を本研究終了後も継続して確保することが重要課題である。

#### E. 結論

ヒトゲノム研究成果をいち早く臨床研究に応用させる上で、質の高い診療等の情報が附随した臨床試料のバンク構築・維持・発展及び共同研究等による活用は今後の omics 疾患研究推進の最重要要素であり、その基盤構築が進んだ。分子網羅的な強力な手法により、新規バイオマーカー開発や疾患の本態解明に資する情報が抽出され、今後の生物学的機能解析等を踏まえて、創薬標的分子経路同定につながると期待される。

#### F. 健康危険情報

無し。

#### G. 研究発表

次の「研究成果の刊行に関する一覧表」の通り

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

・発明の名称「アルツハイマー病の治療薬または予防薬のスクリーニング方法、およびアルツハイマー病を診断する方法、アルツハイマー病発症の危険度を予測する方法」、特願 2005-034248

・発明の名称「液体クロマトグラフィーのデータ

補正法」、発明者：尾野雅哉、山田哲司、廣橋説雄、特願 2005-177547

・発明の名称「癌における転写異常活性の抑制法」、発明者：山田哲司、下重美紀、黄琳、廣橋説雄、出願準備中

##### 2. 実用新案登録

無し。

##### 3. その他

○研究成果の刊行に関する一覧表  
雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                                | 巻号    | ページ     | 出版年      |
|---|--|-------------------------------------|-------|---------|----------|
| Sai K, Itoda M, Saito Y, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Morishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kamatani p N, Ozawa S, Sawada J. | Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences.   | Annals of Human Genetics            |       |         | in press |
| Hara H, Akihiko Kobayashi, Kimiko Yoshida, Masaki Ohashi, Shumpei Ohnami, Eiji Uchida, Teruhiko Yoshida and Kazunori Aoki.  | Local interferon $\alpha$ gene therapy elicits a systemic immunity in a syngeneic pancreatic cancer model in hamster.  | Cancer Sci                          |       |         | in press |
| Furuhata S, Yoshida T, et al.   | Gene expression profiles of endothelial progenitor cells by oligonucleotide microarray analysis.   | Molecular and Cellular Biochemistry |       |         | in press |
| Mutoh M, Akasu T, Takahashi M, Niho N, Yoshida T, Sugimura T, Wakabayashi K.  | Possible involvement of hyperlipidemia in increasing risk of colorectal tumor development in human familial adenomatous polyposis.   | Jpn J Clin Oncol                    | 36(3) | 166-171 | 2006     |
| Hiro Takahashi, Takeshi Nemoto, Teruhiko Yoshida, Hiroyuki Honda and Tadashi Hasegawa.  | Cancer diagnosis marker extraction for soft tissue sarcomas based on gene expression profiling data by using projective adaptive resonance theory (PART) filtering method. | BMC Bioinformatics                  | 7     | 399     | 2006     |

|   |   |                  |           |           |      |
|---|---|------------------|-----------|-----------|------|
| Takahashi H, Aoyagi K, Nakanishi Y, Sasaki H, Yoshida T, Honda H.   | Classification of intramural metastases and lymph node metastases of esophageal cancer from gene expression based on boosting and projective adaptive resonance theory. | J Biosci Bioeng  | 102(1)    | 46-52     | 2006 |
| Takahashi M, Kikuchi M, Ohkura N, Yaguchi H, Nagamura Y, Ohnami S, Ushiyama M, Yoshida T, Sugano K, Iwama T, Kosugi S, Tsukada T.                       | Detection of APC gene deletion by double competitive polymerase chain reaction in patients with familial adenomatous polyposis.   | Int J Oncol.     | 29        | 413-421   | 2006 |
| Usui T, Aoyagi K, Saeki N, Nakanishi Y, Kanai Y, Ohki M, Ogawa K, Yoshida T, Sasaki H.  | Expression status of RUNX1/AML1 in normal gastric epithelium and its mutational analysis in microdissected gastric cancer cells.  | Int J Oncol.     | 29        | 779-784   | 2006 |
| Fukaya M, Isohata N, Ohta H, Aoyagi K, Ochiya T, Saeki N, Yanagihara K, Nakanishi Y, Taniguchi H, Sakamoto H, Shimoda T, Nimura Y, Yoshida T, Sasaki H. | Hedgehog signal activation in gastric pit cell and in diffuse-type gastric cancer.  | Gastroenterology | 131       | 14-29     | 2006 |
| Ohashi M, Kobayashi A, Hara H, Miura Y, Yoshida K, Kushida M, Ikarashi Y, Mandai M, Kitajima M, Yoshida T, Aoki K.                                      | Allogeneic MHC gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease.          | Clin Cancer Res. | 12(7 Pt1) | 2208-2215 | 2006 |
| Ashida A, Boku N, Aoyagi K, Sato H, Tsubosa Y, Minashi K, Muto M, Ohtsu A, Ochiai A, Yoshida T, Yoshida S, Sasaki H.                                    | Expression profiling of esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy: clinical implications.                                   | Int J Oncol.     | 28(6)     | 1345-1352 | 2006 |

|   |  |                      |        |           |      |
|---|--|----------------------|--------|-----------|------|
| Kim DH, Muto M, Kuwahara Y, Nakanishi Y, Watanabe H, Aoyagi K, Ogawa K, Yoshida T, Sasaki H.  | Array-based comparative genomic hybridization of circulating esophageal tumor cells.   | Oncol Rep.           | 16(5)  | 1053-1059 | 2006 |
| Daiko H, Isohata N, Sano M, Aoyagi K, Ogawa K, Kameoka S, Yoshida T, Sasaki H.  | Molecular profiles of the mouse postnatal development of the esophageal epithelium showing delayed growth start.   | Int J Mol Med.       | 18(6)  | 1057-1066 | 2006 |
| Sato Y, Suganami H, Hamada C, Yoshimura I, Sakamoto H, Yoshida T, Yoshimura K.  | The confidence interval of allelic odds ratios under the Hardy-Weinberg disequilibrium.  | J Hum Genet          | 51     | 772-780   | 2006 |
| Otani T, Iwasaki M, Hanaoka T, Kobayashi M, Ishihara J, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Yoshimura K, Yoshida T, Tsugane S.                            | Folate, Vitamin B6, Vitamin B12, Vitamin B2 Intake, Genetic Polymorphisms of Related Enzymes, and Risk of Colorectal Cancer in a Hospital-based Case-control Study in Japan. | Nutrition and Cancer | 53     | 42-50     | 2005 |
| Morikawa S, Sakiyama T, Hasegawa H, Saijo M, Maeda A, Kurane I, Maeno G, Kimura J, Hirama C, Yoshida T, Asahi-Ozaki Y, Sata T, Kurata T, Kojima A.                | An attenuated LC16m8 smallpox vaccine: analysis of full-genome sequence and induction of immune protection.  | J Virol              | 79(18) | 11873-91  | 2005 |
| Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Shibata T, Sakiyama T, Yoshida T, Tamura T. | Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer.              | J Clin Oncol         | 23(28) | 6829-37   | 2005 |
| Nishigaki M, Aoyagi K, Danjoh I, Fukaya M, Yanagihara K, Sakamoto H, Yoshida T, Sasaki H.   | Discovery of aberrant expression of R-RAS by cancer-linked DNA hypomethylation in gastric cancer using microarrays.  | Cancer Res           | 65(6)  | 2115-24   | 2005 |
| Liu Y, Yoshimura K, Hanaoka T, Ohnami S, Ohnami S, Kohno T, Yoshida T, Sakamoto H, Sobue T, Tsugane S.  | Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples.            | J Hum Genet          | 50     | 62-8      | 2005 |

|                                       |  |  |      |         |      |
|---------------------------------------|--|--|------|---------|------|
| Hichiya H, Yoshida T, et al.          | Functional Characterization of Five Novel CYP2C8 Variants, G171S, R186X, R186G, K247R and K383N, found in a Japanese population.   | Drug Metabolism and Disposition        |      |         | 2005 |
| Liu Y, Yoshida T, et al.              | Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples.            | J Human Genet                          | 50   | 62-68   | 2005 |
| Miura Y, Yoshida T, et al.            | Intraperitoneal injection of adenovirus expressing antisense K-ras RNA suppresses peritoneal dissemination of hamster syngeneic pancreatic cancer without systemic toxicity. | Cancer Lett.                           | 218  | 53-62   | 2005 |
| Mori K, Yoshida T, et al.             | Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritonea washings  | Biochem Biophys Res Commun             | 313  | 931-937 | 2004 |
| Sai K, Yoshida T, et al.              | UGT1A1 Haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese cancer patients.                                 | Clinical Pharmacology and Therapeutics | 75   | 501-515 | 2004 |
| Fukushima-Uesaka H, Yoshida T, et al. | Haplotypes of CYP3A4 and Their Close Linkage With CYP3A5 Haplotypes in a Japanese Population   | Human Mutation. Mutation in brief      | #681 | On line | 2004 |
| Miyakura Y, Yoshida T, et al.         | Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability.                                    | Clin Gastroenterol Hepatol             | 2    | 147-156 | 2004 |

|  |   |                            |         |                 |      |
|--|---|----------------------------|---------|-----------------|------|
| Kuwahara Y, Yoshida T, et al.  | Alternative mechanisms of gene amplification in human cancers.  | Genes, Chrom & Cancer,     | 41      | 125-132         | 2004 |
| Fukushima-Uesaka H, Yoshida T, et al.  | Genetic variation of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population.  | Drug Metabol Pharmacokin   | SNP     | 26(320)-32(326) | 2004 |
| Sato Y, Yoshida T, et al.  | Designing a multistage, SNP-based, genome screen for common diseases.   | J Human Genet              | 49      | 669-676         | 2004 |
| Miyakura, Y., Yoshida T., et al.   | Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability. | Clin Gastroenterol Hepatol | 2       | 147-156         | 2004 |
| Murakami Y, Yoshida T, et al.  | Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma.                     | Cancer                     | 101     | 395-403         | 2004 |
| Hatanaka K, Yoshida T, et al.  | Interferon a and antisense K-ras combination gene therapy against pancreatic cancer.  | J. Gene Med.               | 6       | 1139-1148       | 2004 |
| Yoshida T, et al.  | Development of gene therapy to target pancreatic cancer.  | Cancer Sci.                | 95      | 283-289         | 2004 |
| 後藤雄一   | ミトコンドリア機能障害と変性性痴呆との関連   | 日本臨床                       | 62(別冊4) | 220-223         | 2004 |
| Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H. | Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients.   | Neurosci Lett.             | 400     | 97-100. E       | 2006 |

|   |   |                        |             |               |      |
|---|---|------------------------|-------------|---------------|------|
| 木村英雄、後藤雄一、和田圭司、高坂新一   | 国立精神・神経センター神経研究所  | Cognition<br>Dementia  | 5           | 346-<br>349   | 2006 |
| 後藤雄一  | ミトコンドリア病による知的発達障害の分子遺伝学.  | 神経研究の進歩                | 50          | 781-<br>791   | 2006 |
| Idogawa M, Masutani M, Shitashige M, Honda K, Tokino T, Shinomura Y, Imai K, Hirohashi S, Yamada T. | Ku70 and poly(ADP-ribose) polymerase-1 competitively regulate beta-catenin and T-cell factor-4-mediated gene transactivation: possible linkage of DNA damage recognition and Wnt signaling. | Cancer Res.            | 1;67(3<br>) | 911-8         | 2007 |
| Ono M, Shitashige M, Honda K, Isobe T, Kuwabara H, Matsuzuki H, Hirohashi S, Yamada T.              | Label-free quantitative proteomics using large peptide data sets generated by nanoflow liquid chromatography and mass spectrometry.   | Mol Cell<br>Proteomics | 5(7)        | 1338-<br>47   | 2006 |
| 下重美紀、本田一文、山田哲司  | 血液試料の最適な調整法と解析  | バイオテクノロジー<br>ジャーナル     | 6(3-4)      | 148-<br>152   | 2006 |
| 本田一文、山田哲司   | 腫瘍マーカーと包括的プロテオーム解析：ペプチドの包括的プロファイリングによる非侵襲的腫瘍マーカー開発  | 分子呼吸器病                 | 10(2)       | 133-<br>135   | 2006 |
| 本田一文、山田哲司   | ゲノム・プロテオーム情報を利用した薬剤感受性・副作用予測  | 臨床と研究                  | 83(9)       | 1270-<br>1273 | 2006 |

|  |   |                      |             |         |      |
|--|---|----------------------|-------------|---------|------|
| Hayashida Y, Honda K, Osaka Y, Hara T, Umaki T, Tsuchida A, Aoki T, Hirohashi S, Yamada T. | Possible prediction of chemoradiosensitivity of esophageal cancer by serum protein profiling.                                   | Clin Cancer Res.     | 15;11(22)   | 8042-7  | 2005 |
| Hayashida Y, Honda K, Idogawa M, Ino Y, Ono M, Tsuchida A, Aoki T, Hirohashi S, Yamada T.  | E-cadherin regulates the association between beta-catenin and actinin-4.  | Cancer Res.          | 65(19)      | 8836-45 | 2005 |
| Hara T, Honda K, Ono M, Naito K, Hirohashi S, Yamada T.                                    | Identification of 2 serum biomarkers of renal cell carcinoma by surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry. | J Urol.              | 174(4 Pt 1) | 1213-7  | 2005 |
| Idogawa M, Yamada T, Honda K, Sato S, Imai K, Hirohashi S.                                 | Poly(ADP-ribose) polymerase-1 is a component of the oncogenic T-cell factor-4/beta-catenin complex.                             | Gastroenterology     | 128(7)      | 1919-36 | 2005 |
| Naishiro Y, Yamada T, Idogawa M, Honda K, Takada M, Kondo T, Imai K, Hirohashi S.          | Morphological and transcriptional responses of untransformed intestinal epithelial cells to an oncogenic beta-catenin protein.  | Oncogene             | 28;24(19)   | 3141-53 | 2005 |
| Honda K, Yamada T, Hayashida Y, Idogawa M, Sato S, Hasegawa F, Ino Y, Ono M, Hirohashi S.  | Actinin-4 increases cell motility and promotes lymph node metastasis of colorectal cancer.                                      | Gastroenterology     | 128(1)      | 51-62   | 2005 |
| 本田一文、山田哲司  | 呼吸器疾患とプロテオミクス-基礎医学とのダイアローグ SELDI-TOF-MS 法   | The Lung Perspective | 13(4)       | 419-422 | 2005 |



|   |   |              |             |         |          |
|---|---|--------------|-------------|---------|----------|
| Honda K, Yamada T, Seike M, Hayashida Y, Idogawa M, Kondo T, Ino Y, Hirohashi S.  | Alternative splice variant of actinin-4 in small cell lung cancer.  | Oncogene     | 23(30)      | 5257-62 | 2004     |
| 山田哲司  | プロテオミクスの現状と将来<br>—国立がんセンターにおける試み—   | モダンメディア      | 50(10)      | 227-232 | 2004     |
| 加藤規弘  | 概論：ゲノムワイドスクラン.<br>高血圧（上）—最新の研究動向—   | 日本臨床         | 2006年<br>増刊 | 324-330 | 2006     |
| 加藤規弘  | 高血圧治療の変遷と将来展望：<br>高血圧遺伝子と治療への応用   | 内科           | 98(3)       | 467-470 | 2006     |
| Iwai N, Kajimoto K, Tomoike H, Takashima N.                                       | Polymorphism of CYP11B2 determines salt sensitivity in Japanese.  | Hypertension |             |         | In press |
| Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N.                                | Characterization of Subclinical Thyroid Dysfunction from Cardiovascular and Metabolic View Point; the Suita Study.            | Circ. J.     | 71          | 191-195 | 2007     |
| Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Okayama A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Tomoike H. | Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. | Circ. J      | 70          | 805-809 | 2006     |

|  |   |                  |     |           |      |
|--|---|------------------|-----|-----------|------|
| Takashima N, Tomoike H, Iwai N.  | Retinol-binding protein 4 and insulin resistance.   | N. Engl. J. Med. | 355 | 1392      | 2006 |
| Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H.   | Extensive Genetic Analysis of 10 Candidate Genes for Hypertension in Japanese.  | Hypertension     | 48  | 901-907   | 2006 |
| Kokubo Y, Iwai N, Tago N, Inamoto N, Okayama A, Yamawaki H, Naraba H, Tomoike H.   | Association analysis between hypertension and CYBA, CLCNKB, and KCNMB1 functional polymorphisms in the Japanese population-The Suita Study-   | Circ. J.         | 69  | 138-142   | 2005 |
| Kajimoto K, Shioji K, Ishida C, Iwanaga Y, Kokubo Y, Tomoike H, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Iwai N.                                  | Validation of the association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and myocardial infarction in a Japanese population.   | Circ. J.         | 69  | 1029-1034 | 2005 |
| Kajimoto K, Shioji K, Tago N, Tomoike H, Nonogi H, Goto Y, Iwai N.   | Assessment of MEF2A mutations in myocardial infarction in Japanese patients.  | Circ. J.         | 69  | 1192-1195 | 2005 |
| Naraba H, Kokubo Y, Tomoike H, Iwai N.   | Functional Confirmation of Gitelman's Syndrome Mutations in Japanese.   | Hypertens. Res.  | 28  | 805-809   | 2005 |
| Takiuchi S, Mannami T, Miyata T, Kamide K, Tanaka C, Kokubo Y, Koyama Y, Inamoto N, Katsuya T, Iwai N, Kawano Y, Ogiwara T, Tomoike H. | Identification of 21 single nucleotide polymorphisms in human hepatocyte growth factor gene and association with blood pressure and carotid atherosclerosis in the Japanese population. | Atherosclerosis. | 173 | 301-307   | 2004 |

|   |   |                        |     |           |      |
|---|---|------------------------|-----|-----------|------|
| Komamura K, Iwai N, Kokame K, Yasumura Y, Kim J, Yamagishi M, Morisaki T, Kimura A, Tomoike H, Kitakaze M, Miyatake K.                              | The role of a common TNNT2 polymorphism in cardiac hypertrophy.   | J. Hum. Genet.         | 49  | 129-133   | 2004 |
| Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, Naraba H, Tomoike H, Iwai N.   | A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese.   | Hypertens. Res.        | 27  | 327-331   | 2004 |
| Iwai N, Tago N, Yasui N, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Shioji K.  | Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population.   | J. Hypertens           | 22  | 1119-1126 | 2004 |
| Kato I, Manabe A, Aoyama C, Kamiya T, Morimoto T, Matsufuji H, Suzuki K, Kitagawa Y, Hori T, Tsurusawa M, Kiyokawa N, Fujimoto J, Hosoya R.         | Development of diffuse large B cell lymphoma during the maintenance therapy for B-lineage acute lymphoblastic leukemia.         | Pediatr Blood Cancer   | 48  | 230-2     | 2007 |
| Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, Fujimoto J, Bessho F, Horibe K, Tsunematsu Y, Imashuku S and Japan LCH Study Group. | Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results in the JLSG-96 protocol study. | Cancer                 | 107 | 613-9     | 2006 |
| 塩沢裕介, 北村紀子, 竹野内寿美, 田口智子, 大喜多肇, 林泰秀, 小原明, 花田良二, 土田昌宏, 藤本純一郎, 清河信敬.   | 4カラーデジタルフローサイトメーターを用いた小児白血病マーカー中央診断の試み.   | Cytometry Research     | 16  | 11-7      | 2006 |
| Abe J, Jibiki T, Noma S, Nakajima T, Saito H, Terai M.  | Gene-expression profiling of the effect of high-dose intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki Disease.              | J Immunol              | 174 | 5837-45   | 2005 |
| Saito H, Abe J, Matsumoto K.  | Allergy-related genes in microarray.  | J Allergy Clin Immunol | 116 | 56-9      | 2005 |

|   |  |                            |       |         |          |
|---|--|----------------------------|-------|---------|----------|
| Y. Saito, N. Katori, A. Soyama, Y. Nakajima, T. Yoshitani, S.-R. Kim, H. Fukushima-Uesaka, K. Kurose, N. Kaniwa, S. Ozawa, N. Kamatani, K. Komamura, S. Kamakura, M. Kitakaze, H. Tomoike, K. Sugai, N. Minami, H. Kimura, Y. Goto, H. Minami, T. Yoshida, H. Kunitoh, Y. Ohe, N. Yamamoto, T. Tamura, N. Saijo and J. Sawada | CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population   | Pharmacogenet. Genomics    |       |         | in press |
| Maekawa K., Itoda M., Sai K., Saito Y., Kaniwa N., Shirao K., Hamaguchi T., Kunitoh H., Yamamoto N., Tamura T., Minami H., Kubota K., Ohtsu A., Yoshida T., Saijo N., Kawatani N., Ozawa S., Sawada J.  | Genetic Variation and Haplotype Structure of the ABC Transporter Gene ABCG2 in a Japanese Population   | Drug Meta. Pharmacokinet.  | 21(2) | 109-121 | 2006     |
| SR. Kim, Y. Saito, K. Maekawa, E. Sugiyama, N. Kaniwa, H. Ueno, T. Okusaka, C. Morizane, N. Yamamoto, M. Ikeda, T. Yoshida, H. Minami, J. Furuse, H. Ishii, N. Saijo, N. Kamatani, S. Ozawa and J. Sawada   | Thirty novel genetic variations in the SLC29A1 gene encoding human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1).                                       | Drug Metab. Pharmacokinet. | 21(3) | 248-256 | 2006     |
| A. Soyama, Y. Saito, Y. Ohno, K. Komamura, S. Kamakura, M. Kitakaze, H. Tomoike, S. Ozawa and J. Sawada   | Diverse structures of chimeric CYP-REP7/6-containing CYP2D6 and a novel defective CYP2D6 haplotype harboring single-type *36 and CYP-REP7/6 in Japanese. | Drug Metab Pharmacokinet.  | 21(5) | 395-405 | 2006     |