

収集と格納を行い、年度半ば完了を目指し情報を充実させる。

2)難病患者における原因遺伝子の突然変異の遺伝型や遺伝子塩基配列の情報の格納を実施する。

(倫理面への配慮)

解析に用いた検体、他施設より収集した検体情報は全て二重匿名化されており、各施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

データベース構築

1)データベース設計に先立ち、各班から疾患基礎情報項目一覧の提供を受け、構築に必要なデータ構造を考案した。また、変異情報の授受に必要なデータフォーマットの定義、及び、それに則した遺伝子データベースの設計と構築を実施した。更に、閲覧用インターフェイスの開発をおこない、公開に向けた情報基盤を整備した。

2)次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析パイプラインを構築し、ゲノム変異の判定方法、データの QC 等の、標準化プロトコールを作成した。

3)データベースの機能や利用におけるインターフェイスの利便性について評価を得るため、2013年2月からセキュリティに細心の注意を払いつつ研究分担者、連携研究者を対象に限定的に公開し、フィードバックされた情報を集約してデータベースの改良と機能の追加を行った。

4)データベース構造・閲覧インターフェイスの改良、及び、全データエントリー登録が完了した2013年11月12日に、遺伝子リファレンスデータベース (Human Genetic Variation Database: HGVD) を公開し、記者会見や学会等を通じて広く情報を配信した

(<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB>)。

データエントリー

1)日本人集団のゲノム変異情報の集約を実施した。具体的には、SNP アレイを用いたゲノムスキニング法により得られた3,248人の健常者の一塩基多型頻度情報の標準化を行い、データベースに蓄積した。次世代シーケンサーによる日本人ゲノム変異情報については、研究分担者から提供されたデータも含め、計1,208検体のエクソ

ームシーケンス情報より多種多様なゲノム変異情報を抽出し、それらの頻度情報を集約してデータベースへ蓄積した。また当該疾患の研究に資するため、ウェブページから必要情報(染色体位置、頻度情報、遺伝子情報等)の一括ダウンロードを可能にした。

2)エクソーム解析を実施したDNA検体300例については、ゲノムスキニング法による一塩基多型情報、及び、発現解析アレイによる末梢血RNAからの遺伝子発現量情報を収集した。これらの情報をもとに、遺伝子多型と発現量との関連解析(eQTL解析)を実施し、結果をデータベースに登録した。当初は、この解析結果をデータベースに加えることを想定していなかったが、エクソーム解析で見出された新規のゲノム変異の機能的役割を解釈する上で有用な付加価値情報となるため、事業計画に加えた。

3)ゲノム解析によって同定された難病の原因となる日本人特異的な遺伝子変異の情報提供を受けてデータベースに蓄積し、12疾患、215変異の登録が完了した。また、変異データの自動登録インターフェイスを設計、構築、公開し、様々な研究施設からのデータ受け入れ態勢を整えた。本年度中に少なくとも35遺伝子、600変異のデータが登録される予定である。

D. 考察

研究拠点の代表者による運営委員会を早期に設立し、具体的に提供されるデータフォーマットの標準化、データ提供方法・時期、公開範囲、公開の時期等について検討したことにより、一般研究班との連携がスムーズに確立されただけでなく、各研究班の実務担当者による協議も進み、運営委員会で策定された事業計画と設計制度に沿って最終目標に至るまで円滑な事業の推進が達成され、2013年11月12日に遺伝子リファレンスライブラリデータベースの公開に至った。本データベースは、公開から3ヶ月で717,654回のアクセスを得ており、疾患ゲノム解析への関心の高さ、含まれるゲノム情報の有用性が証明された。今後、様々な疾患でエクソーム関連解析が増加すると予測されるが、そのような研究の基盤として、さらに検体数・情報量をふやし、データベースの価値を高めることが重要である。日本人遺伝子リファレンス情報は、3,248人の健常者の一塩基多型頻度情報に加え、

1,208 検体のエクソーム解析に基づいた各種ゲノム変異の頻度情報を集積し、ゲノム上の遺伝子をコードする領域に存在する日本人の標準的な遺伝子情報とその正常なバリエーションを明らかにした。これらの日本人特異的ゲノム変異は、遺伝子の機能に関わる重要な変異の可能性が高く、難病に関連する遺伝子変異の効率的な探索に有用である。このデータベースを研究者が活用することによって、日本人での遺伝病の原因遺伝子の発見や、見出された変異が疾患発症に関わる可能性の評価・解釈、種々の病気になりやすい遺伝的体質の解明が大きく進展するものと期待される。これらの情報に加えて、新規に同定された遺伝子変異の機能的役割を解釈する上で付加価値の高い、遺伝子変異と遺伝子発現量の関連解析 (eQTL) 情報を収載した。ゲノムワイド関連解析等で同定された疾患関連変異について、機能的な解釈を考察するうえでも、重要なリソースである。これにより本研究事業で構築されるデータベースがさらに利用価値の高いものとなり、目標以上にデータベース内容の充実化が達成された。

E. 結論

次世代シーケンス解析拠点との緊密な連携により、計画通りに事業を推進した。2013年11月12日に遺伝子リファレンスライブラリーデータベースが完成し、公開と記者会見によって広く情報を配信した。本事業を通じて、日本人集団のゲノム変異情報を効率的に集積し、当初の目標を上回る充実したデータエントリー数を達成した。また、当初の計画には含まれていなかったが、変異の機能的意義を解釈する上で極めて付加価値の高い eQTL 情報を収載することができた。本データベースの利活用により、疾患の原因変異究明のプロセスや遺伝子診断体制の構築が飛躍的に進展することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto, H., Higasa, K., Sakaguchi, M., Shien, K., Soh, J., Ichimura, K., Furukawa, M., Hashida, S., Tsukuda, K., Takigawa, N., Matsuo, K., Kiura, K.,

Miyoshi, S., Matsuda, F., Toyooka, S. (2014) Novel Germline Mutation in the Transmembrane Domain of HER2 in Familial Lung Adenocarcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 106, djt338.

2. Takahashi, Y., Fukuda, Y., Yoshimura, J., Toyoda, A., Kurppa, K., Moritoyo, H., Belzil, V.V., Dion, P.A., Higasa, K., Doi, K., Ishiura, H., Mitsui, J., Date, H., Ahsan, B., Matsukawa, T., Ichikawa, Y., Moritoyo, T., Ikoma, M., Hashimoto, T., Kimura, F., Murayama, S., Onodera, O., Nishizawa, M., Yoshida, M., Atsuta, N., Sobue, G., JaCALS, Fifita, J.A., Williams, K.L., Blair, I.P., Nicholson, G.A., Gonzalez-Perez, P., Brown, R.H. Jr., Nomoto, M., Elenius, K., Rouleau, G.A., Fujiyama, A., Morishita, S., Goto, J., Tsuji, S. (2013) ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 900-905.
3. Mitsui, J., Matsukawa, T., Ishiura, H., Higasa, K., Yoshimura, J., Saito, T. L., Ahsan, B., Takahashi, Y., Goto, J., Iwata, A., Niimi, Y., Riku, Y., Goto, Y., Mano, K., Yoshida, M., Morishita, S. and Tsuji S. (2012) CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 159, 951-957.
4. Nishijima, T., Komatsu, H., Higasa, K., Takano, M., Tsuchiya, K., Hayashida, T., Oka, S. and Gatanaga, H. (2012) Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin. Infect. Dis.*, 55, 1558-1567.
5. Higasa, K., Nikaido, M., Saito, T.L., Yoshimura, J., Suzuki, Y., Suzuki, H., Nishihara, H., Aibara, M., Ngatunga, B.P., Kalombo, H.W., Sugano, S., Morishita, S. and Okada, N. (2012) Extremely slow rate of evolution in the HOX cluster revealed by comparison between Tanzanian and Indonesian coelacanths. *Gene.* 1, 505, 324-332.
6. Okada, Y., Shimane, K., Kochi, Y., Tahira,

T., Suzuki, A., Higasa, K., Takahashi, A., Horita, T., Atsumi, T., Ishii, T., Okamoto, A., Fujio, K., Hirakata, M., Amano, H., Kondo, Y., Ito, S., Takada, K., Mimori, A., Saito, K., Kamachi, M., Kawaguchi, Y., Ikari, K., Mohammed, O. W., Matsuda, K., Terao, C., Ohmura, K., Myouzen, K., Hosono, N., Tsunoda, T., Nishimoto, N., Mimori, T., Matsuda, F., Tanaka, Y., Sumida, T., Yamanaka, H., Takasaki, Y., Koike, T., Horiuchi, T., Hayashi, K., Kubo, M., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y. and Yamamoto, K. (2012) A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* 8, e1002455.

2. 学会発表

1. 日笠幸一郎 ヒト生命情報統合研究に向けた大規模ゲノムコホート事業の推進、NGS 現場の会 神戸国際会議場（神戸）2013年9月4日
2. 日笠幸一郎 日本人の遺伝子リファレンスライブラリーデータベース、日本人類遺伝学会 江陽グランドホテル（仙台）2013年11月21日
3. 日笠幸一郎 大規模ゲノムコホート研究に基づく日本人遺伝子多型データベース、医学研究のためのバイオデータベース講習会 東海大学医学部（伊勢原）2013年12月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
平成 24-25 年度 総合研究報告書 (分担研究)

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした
原因遺伝子変異データベースの構築
“健常人及び免疫性疾患の原因遺伝子探索に関する研究”

研究代表者：京都大学医学研究科・教授 松田 文彦
研究分担者：京都大学医学研究科・特定助教 寺尾 知可史

研究要旨

がん・難病の DNA 検体を収集し、健常人の DNA と配列を比較することによって原因変異遺伝子並びに候補遺伝子を同定し、それらの情報をデータベースに登録・広く公開することによって、将来の研究に役立てることを目的とする。平成 24 年度は、健常人データの整備と難病の DNA 検体の収集に力点を置き、平成 25 年度は難病患者検体を用いてエクソームシーケンスにて変異の同定を行った。IgG4 関連疾患において HLA 領域に、また、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)においては主に家族性 CTEPH の検体に既報の領域に変異の集積を認めた。

A. 研究目的

難病の原因遺伝子変異を同定し、健常人データと共にデータベースに格納し、今後の研究に広く役立てることを目的とする。

B. 研究方法

健常人、患者の DNA を収集し、ゲノムスクランニングを施行し、関連解析を行う。また、全エクソンシーケンスを施行し、関連解析を行い、原因遺伝子ならびにその候補を同定する。各変異の情報をデータベースに登録し、その頻度を公開する。エクソームシーケンスのための難病として自己免疫性膵炎(AIP)、ミクリッツ病を包含する IgG4 関連疾患、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を選定した。

(倫理面への配慮)

患者検体は二回匿名化され、患者の個人情報と遺伝子変異データが連結されないように注意する。検体の採取は一回当たり 7cc 程度にとどめ、健康上の影響がないようにする。公開に当たっては、個人が特定されないよう、頻度情報のみにするなどの配慮を行う。

C. 研究結果

健常人 298 名の全エクソンシーケンスを施行し、変異を同定、データベースに格納した。また、疾患群のデータを蓄積するため、2012 年より統合された IgG4 関連疾患

研究班(千葉班)と共同して IgG4 関連疾患の DNA 検体を合計 758 例収集したほか、岡山医療センター、混合性結合組織病の病態解明・早期診断と治療法の確立に関する研究班と共同し、混合性結合組織病・慢性血栓塞栓性肺高血圧症の DNA 検体を合計 685 例収集した。

IgG4 関連疾患については、AIP 97 例、ミクリッツ病 95 検体についてエクソーム解析を実施し、標的遺伝子領域の 97.8%を 10×以上の被覆率でカバーする高品質のデータを得た。検出されたアミノ酸変化を伴う遺伝的変異について、176 例の対照群のエクソーム解析結果と比較したところ、ゲノムワイド有意水準には満たないが、HLA class II 領域に関連が観察された($p=7.3\times 10^{-7}$)。病態ごとの解析では、AIP とより強く関連したものの($p=2.7\times 10^{-6}$)、ミクリッツ病とも関連を示しており($p=9.1\times 10^{-5}$)、両病態共通の疾患関連遺伝子座位であることが明らかになった。

次に、低頻度変異の集積による病態発症の可能性を探索するため、遺伝子単位で変異の蓄積を解析した。多重検定補正後も、HLA 領域は両病態と有意な関連を示した($p=8.0\times 10^{-7}$)。一方、AIP に限った解析では、4p15.31 領域に有意な関連を認めた($p=3.0\times 10^{-7}$)。

混合性結合組織病・肺高血圧症については、356 検体につきゲノムスクランニングを施行した。混合性結合組織病について、候補を

含め、関連領域を 3 つ同定した。PH 170 例、あるいは CTEPH 112 例をケース群としてゲノムワイド関連解析を行った。いずれにおいても、有意水準($P < 2.0 \times 10^{-7}$)を満たす SNP は検出されなかった。CTEPH を対象とした解析において、弱いながらも関連が認められる候補 SNP ($P < 1.0 \times 10^{-5}$)が染色体 6 番および 8 番に 1 つずつ同定された。

エクソーム解析は家族性肺高血圧症患者 8 例、CTEPH 39 例を対象に行い、ターゲット遺伝子領域の 81.6%を 10×以上の被覆率でカバーする高品質のデータを得た。家族性肺高血圧症 8 検体のうち 5 検体で、過去に疾患原因遺伝子として報告のある BRMP2、KCNK3 遺伝子に、2 カ所の新規変異を含む計 4 カ所の変異を同定した。既知の遺伝子内に変異が認められなかった家族性 3 検体については、未知の遺伝子が関与している可能性が示唆された。一方、CTEPH の孤発例の 39 検体のうち 2 検体では、過去に疾患原因遺伝子として報告されている KCNK3、ENG 遺伝子内に、2 カ所の新規変異を同定した。

D. 考察

健常人のデータは広く疾患のエクソーム解析の対照群として用いられるデータである。

AIP、ミクリッツ共に HLA 領域に変異の集積を認めた一方、AIP 特異的な関連遺伝子の可能性が示唆された。この結果は、両病態が IgG4 関連疾患として統合されているにもかかわらず、遺伝的な背景が異なる可能性がある。今後は、既に収集している AIP 検体を用いて、同定された候補遺伝子領域のターゲットシーケンスを行い、これらの関連について再現性を検証する予定である。

CTEPH については、孤発性と思われた検体に家族性の疾患感受性領域における変異が見出された。その場合、当該家族においてこれら新規変異の有無が発症予測に重要なマーカーとなりうるため、家族への聞き取り調査と DNA 検体の収集を行う予定である。混合性結合組織病についてはさらなる検体の増加による追認解析が必要である。

E. 結論

健常人におけるエクソームシーケンスを行い、対照群として有用なデータを整備した。

エクソームシーケンスによって IgG4 関連疾患では、AIP 特異的な関連領域候補を同定したほか、AIP、ミクリッツ病の両方ともに HLA 領域が関連していることを示した。

CTEPH については既報の疾患感受性領域に変異を有する検体を家族性を含めて複数同定した。

混合性結合組織病では関連領域を 3 つ同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Yoshida, S., Graham, R. R., Manoharan, A., Ortmann, W., Bhangale, T., Denny, J.C., Carroll, R.J., Eyler, A.E., Greenberg, J.D., Kremer, J.M., Pappas, D.A., Jiang, L., Yin, J., Ye, L., Su, D.F., Yang, J., Xie, G., Keystone, E., Westra, H. J., Esko, T., Metspalu, A., Zhou, X., Gupta, N., Mirel, D., Stahl, E.A., Diogo, D., Cui, J., Liao, K., Guo, M.H., Myouzen, K., Kawaguchi, T., Coenen, M.J.H., van Riel, P.L.C.M., van de Laar, M.A.F.J., Guchelaar, H.J., Huizinga, T.W.J., Dieude, P., Mariette, X., Bridges Jr, S.L., Zhernakova, A., Toes, R. E.M., Tak, P.P., Miceli-Richard, C., Bang, S.Y., Lee, H.S., Martin, J., Gonzalez-Gay, M.A., Rodriguez-Rodriguez L., Rantapaa-Dahlquist, S., Arlestig, L., Choi, H.K., Kamatani, Y., Galan, P., Lathrop, M., the RACI consortium, the GARNET consortium, Eyre, S., Bowes, J., Barton, A., de Vries, N., Moreland, L.W., Criswell, L. A., Karlson, E.W., Taniguchi, A., Yamada, R., Kubo, M., Liu, J.S., Bae, S.C., Worthington, J., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P.K., Raychaudhuri, S., Stranger, B.E., De Jager, P.L., Franke, L., Visscher, P.M., Brown, M.A., Yamanaka, H., Mimori, T., Takahashi, A., Xu, H., Behrens, T.W., Siminovitich, K.A., Momohara, S., Matsuda, F., Yamamoto, K. and Plenge,

- R.M. (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506, 376-381.
2. Terao, C., Yoshifuji, H., Kimura, A., Matsumura, T., Ohmura, K., Takahashi, M., Shimizu, M., Kawaguchi, T., Chen, Z., Naruse, T.K., Sato-Otsubo, A., Ebana, Y., Maejima, Y., Kinoshita, H., Murakami, K., Kawabata, D., Wada, Y., Narita, I., Tazaki, J., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Ogawa, S., Komuro, K., Nagai, R., Yamada, R., Tabara, Y., Isobe, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 289-297.
 3. Terao, C., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Murakami, K., Kawabata, D., Yurugi, K., Tazaki, J., Kinoshita, H., Kimura, A., Akizuki, M., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Miura, Y., Maekawa, T., Saji, H., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatol.* 52, 1769-1774.
 4. Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kochi, Y., Maruya, E., Katayama, M., Yurugi, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Matsuo, K., Tajima, K., Suzuki, A., Yamamoto, K., Momohara, S., Yamanaka, H., Yamada, R., Saji, H., Matsuda, F. and Mimori, T. (2012) ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One.* 7, e40067.
 5. Myouzen, K., Kochi, Y., Okada, Y., Terao, C., Suzuki, A., Ikari, K., Tsunoda, T., Takahashi, A., Kubo, M., Taniguchi, A., Matsuda, F., Ohmura, K., Momohara, S., Mimori, T., Yamanaka, H., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y. and Yamamoto, K. (2012) Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF- κ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese. *PLoS Genet.* 8, e1002949.
 6. Terao, C., Ohmura, K., Kawaguchi, Y., Nishimoto, T., Kawasaki, A., Takehara, K., Furukawa, H., Kochi, Y., Ota, Y., Ikari, K., Sato, S., Tohma, S., Yamada, R., Yamamoto, K., Kubo, M., Yamanaka, H., Kuwana, M., Tsuchiya, N., Matsuda, F. and Mimori, T. (2013) PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* 65, 472-480.
 7. Terao, C., Hashimoto, M., Yamamoto, K., Murakami, K., Ohmura, K., Nakashima, R., Yamakawa, N., Yoshifuji, H., Yukawa, N., Kawabata, D., Usui, T., Yoshitomi, H., Furu, M., Yamada, R., Matsuda, F., Ito, H., Fujii, T. and Mimori, T. (2013) Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis - analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database. *PLoS One.* 8, e59341.
 8. Cui, J., Stahl, E.A., Saevarsdottir, S., Miceli, C., Diogo, D., Trynka, G., Raj, T., Mirkov, M.U., Canhao, H., Ikari, K., Terao, C., Okada, Y., Wedrén, S., Askling, J., Yamanaka, H., Momohara, S., Taniguchi, A., Ohmura, K., Matsuda, F., Mimori, T., Gupta, N., Kuchroo, M., Morgan, A.W., Isaacs, J.D., Wilson, A.G., Hyrich, K.L., Herenius, M., Doorenspleet, M.E., Tak, P.P., Crusius, J.B., van der Horst-Bruinsma, I.E., Wolbink, G.J., van Riel, P.L., van de Laar, M., Guchelaar, H.J., Shadick, N.A., Allaart, C.F., Huizinga, T.W., Toes, R.E., Kimberly, R.P., Bridges, S.L. Jr, Criswell, L.A., Moreland, L.W., Fonseca, J.E., de Vries, N., Stranger, B.E., De Jager, P.L., Raychaudhuri, S., Weinblatt, M.E., Gregersen, P.K., Mariette, X., Barton, A., Padyukov, L., Coenen, M.J., Karlson, E.W. and Plenge R.M. (2013) Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet.* 9, e1003394.

2. 学会発表

1. Terao C. et al. Association between HLA-B's amino acid variation and disease-susceptibility to Takayasu arteritis. American College of Rheumatology 2013 (San Diego, USA), October 27, 2013.
2. Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kochi, Y., Maruya, E., Katayama, M., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Matsuo, K., Tajima, K., Suzuki, A., Yamamoto, K., Momohara, S., Yamanaka H., Yamada, R., Saji, H., Matsuda, F. and Mimori, T. ACPA-negative rheumatoid arthritis consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity. EULAR Congress 2012 (Berlin, Germany) June 9, 2012.
3. 寺尾知可史他 IL12B は高安動脈炎の新規疾患感受性遺伝子であり HLA-B*52:01 と相互作用を示す 第 41 回日本臨床免疫学会 海峡メッセ下関 (下関)、2013 年 11 月 28 日
4. 寺尾知可史他 高安動脈炎感受性と相関する 3 つの新規 HLA-B アミノ酸多型 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 国立京都国際会館 (京都) 2013 年 4 月 20 日
5. Terao, C., Ohmura K., Nakayama T., Sekine, A., Kosugi, S., Yamada, R., Mimori T. and Matsuda, F. HLA region conferring levels of anti-nuclear antibody in a Japanese population. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 京王プラザホテル (東京) 2012 年 10 月 25 日
6. Terao, C., Hashimoto, M., Yamamoto, K., Ohmura, K., Nakashima, R., Murakami K., Yamakawa, N., Yoshifuji, H., Yukawa, N., Kawabata, D., Usui, T., Yoshitomi, H., Furu, M., Yamada, R., Matsuda, F., Ito, H., Fujii, T., and Mimori, T. Three groups of joint synovitis in rheumatoid arthritis -analysis in KRAMA database-. 第 41 回日本免疫学会学術集会 神戸国際会議場 (神戸) 2012 年 12 月 6 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究代表者：松田 文彦

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者97名中95番目)	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery	<i>Nature</i>	506	376-381	2014
Tanaka, K. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases	<i>J. Hum. Genet.</i>	59	107-109	2014
Yamamoto, H. <i>et al.</i> (共著者15名中14番目)	Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas	<i>J. Natl. Cancer Inst.</i>	Dec 7	[Epub ahead of print]	2013
Oishi, M. <i>et al.</i> (共著者14名中13番目)	Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects	<i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i>	54	7492-7497	2013
Cheng, C.Y. <i>et al.</i> (共著者108名中72番目)	Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	264-277	2013
Nakata, I. <i>et al.</i> (共著者14名中13番目)	Association between the cholesteryl ester transfer protein gene and polypoidal choroidal vasculopathy	<i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i>	54	6068-6073	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者12名中11番目)	Quantitative variation in plasma angiotensin-I converting enzyme activity shows allelic heterogeneity in the ABO blood group locus	<i>Ann. Hum. Genet.</i>	77	465-471	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者32名中32番目)	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	289-297	2013
Plenge, R. M. <i>et al.</i> (共著者19名中17番目)	Crowdsourcing genetic prediction of clinical utility in the rheumatoid arthritis responder challenge	<i>Nat. Genet.</i>	45	468-469	2013
Cui, J. <i>et al.</i> (共著者56名中19番目)	Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis	<i>PLoS Genet.</i>	9	e1003394	2013
Jia, W. H. <i>et al.</i> (共著者31名中17番目)	Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer	<i>Nat. Genet.</i>	45	191-196	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者20名中19番目)	PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population	<i>Arthritis Rheum.</i>	65	472-480	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者21名中20番目)	ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese	<i>PLoS One</i>	7	e40067	2012
Kawaguchi, T. <i>et al.</i> (共著者21名中20番目)	Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese	<i>PLoS One</i>	7	e38322	2012

Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者51名中50番目)	Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population	<i>Nat. Genet.</i>	44	511-517	2012
Kato, L., Beguma, N. A., Burroughs, M., Doi, T., Kawai, J., Daub, C. O., Kawaguchi, T., Matsuda, F., Hayashizaki, Y. and Honjo, T.	Nonimmunoglobulin target loci of activation-induced cytidine deaminase (AID) share unique features with immunoglobulin genes	<i>Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.</i>	109	2479-2484	2012
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者44名中32番目)	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002455	2012
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者12名中11番目)	Quantitative effect of HLA-DRB1 alleles to ACPA levels in Japanese rheumatoid arthritis: no strong genetic impact of shared epitope to ACPA levels after stratification of HLA-DRB1*09:01	<i>Ann. Rheum. Dis.</i>	71	1095-1098	2012

共著者が 10 名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：辻 省次

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Yamada, M., <i>et al.</i> (共著者20名中19番目)	Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan	<i>Neurology</i>	In press		2014
Shimazaki, H., <i>et al.</i> (共著者15名中14番目)	Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation	<i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i>	In press		2014
Ishiura, H., <i>et al.</i> (共著者16名中16番目)	Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses	<i>J. Hum. Genet.</i>	59	163-172	2014
Doi, K., <i>et al.</i> (共著者12名中11番目)	Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing	<i>Bioinformatics</i>	30	815-822	2014
Takahashi, Y., <i>et al.</i> (共著者39名中39番目)	ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	900-905	2013
Isojima, T., <i>et al.</i> (共著者13名中12番目)	A recurrent de novo FAM111A mutation causes kenny-caffey syndrome type 2	<i>J. Bone Mine. Res.</i>	29	992-998	2013
Mitsui, J., <i>et al.</i> (共著者77名中77番目)	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy	<i>N. Engl. J. Med.</i>	369	233-244	2013
Ichikawa, Y., <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1	<i>J. Neurol. Sci.</i>	331	158-160	2013
三井 純、石浦 浩之、 辻 省次	東大病院ゲノム医学センターにおける取り組みーパーキンソン病のパーソナルゲノム解析を中心に	<i>Brain and Nerve</i>	65	247-255	2013
Mitsui, J., Y. <i>et al.</i> (共著者17名中17番目)	CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leuko-encephalopathy	<i>Am. J. Med. Genet. B Neuro-psychiatr. Genet.</i>	159	951-957	2012
Ishiura, H., <i>al.</i> (共著者28名中28番目)	The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	91	320-329	2012
Ishii, A., <i>et al.</i> (共著者13名中11番目)	Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients	<i>PLoS One.</i>	8	e56120	2012
Tsuji S.	The neurogenomics view of neurological diseases	<i>JAMA Neurol.</i>	9	1-6	2012

Ishiura, H., <i>et al.</i> (共著者13名中13番目)	C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii Peninsula of Japan	<i>Arch. Neurol.</i>	4	1-5	2012
--	---	----------------------	---	-----	------

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：松原 洋一

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Ogata, T. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia	<i>PLoS One</i>	9	e91598	2014
Aoki, Y. <i>et al.</i> (共著者25名中25番目)	Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	173-180	2013
Izumi, R. <i>et al.</i> (共著者14名中14番目)	Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure	<i>J. Hum. Genet.</i>	58	259-266	2013
Sekiguchi, K. <i>et al.</i> (共著者12名中11番目)	A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation	<i>Am. J. Med. Genet. A</i>	161	2600-2603	2013
Ninomiya, M., Kondo, Y., Niihori, T., Nagashima, T., Kogure, T., Kakazu, E., Kimura, O., Aoki, Y., Matsubara, Y., Shimosegawa, T.	Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleoside/ nucleotide analog treatment detected by deep sequencing	<i>Hepatol. Res.</i>	Epub ahead of print	Accepted	2013
Asano, M., Fujimura, T., Wakusawa, C., Aoki, Y., Matsubara, Y., Aiba, S.	Case of almost unilateral focal dermal hypoplasia resulting from a novel mutation in the PORCN gene	<i>Acta. Derm. Venereol.</i>	93	120-121	2013
Aoki, Y. and Matsubara, Y.	Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases	<i>Int. J. Hematol.</i>	97	30-36	2013
Patrinos, G.P. <i>et al.</i> (共著者38名中28番目)	Human Variome Project country nodes: documenting genetic information within a country	<i>Hum. Mutat.</i>	33	1513-1519	2012
Kikuchi, A., Arai-Ichinoi, N., Sakamoto, O., Matsubara, Y., Saheki, T., Kobayashi, K., Ohura, T., Kure, S.	Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13	<i>Mol. Genet. Metab.</i>	105	553-558	2012
Abe, Y. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey	<i>Am. J. Med. Genet. A.</i>	158	1083-1094	2012
Metoki, H. <i>et al.</i> (共著者19名中15番目)	Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study	<i>Clin. Exp. Hypertens.</i>	34	290-296	2012

Saito, Y. <i>et al.</i> (共著者 13名中13番目)	Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia	<i>Leuk. Res.</i>	36	1009- 1015	2012
Komatsuzaki, S., Sakamoto, O. Fuse, N., Uematsu, M., <u>Matsubara, Y.</u> , Ohura, T.	Clinical reasoning: a young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy	<i>Neurology</i>	79	e63-68	2012

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：梅澤 明弘

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Suzuki, E., <i>et al.</i> (共著者11名中8番目)	De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency	<i>Horm. Res. Paediatr.</i>	81	139-144	2014
Kubo, A., <i>et al.</i> (共著者27名中21番目)	Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	945-956	2013
Fukami, M., <i>et al.</i> (共著者15名中10番目)	Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination-and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression	<i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i>	98	2013-2021	2013

共著者が 10 名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：松本 直通

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Miyake, N., Kosho, T., Matsumoto, N.	Ehlers–Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities.	J. Halper	<i>Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology 802</i>	Springer, Netherland	Houten, Netherland	2014	145-159
Saitsu, H., Kato, M., Matsumoto, N.	Haploinsufficiency of STXBP1 and Ohtahara syndrome.	Noebels, J., Avoli, M., Rogawski, M., Olsen, R.W., and Delgado-Escueta, A.V.	<i>Jasper's basic mechanism of the epilepsies, 4th edition</i>	Oxford University Press	New York, NY, USA	2012	824-834

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Gupta, V.A. <i>et al.</i> (共著者29名中26番目)	Identification of KLHL41 mutations implicates BTB-Kelch-mediated ubiquitination as an alternate pathway to myofibrillar disruption in nemaline myopathy	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	1108-1017	2013
Nishiguchi, K.M. <i>et al.</i> (共著者22名中18番目)	Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene	<i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>	110	16139-16144	2013
Nakamura K, <i>et al.</i> (共著者26名中25番目)	De novo mutations in GNAO1 encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	496-505	2013
Ravenscroft, G. <i>et al.</i> (共著者55名中54番目)	Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	6-18	2013
Nakajima, M. <i>et al.</i> (共著者31名中28番目)	Mutations in B3GALT6, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	92	927-934	2013
Saitsu, H. <i>et al.</i> (共著者21名中21番目)	De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood	<i>Nat. Genet.</i>	45	445-449	2013

Miyake, N., <i>et al.</i> (共著者16名中16番目)	Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous UQCRC2 mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation	<i>Hum. Mut.</i>	34	446-452	2013
Tsurusaki, Y., Koshi, T., Hatasaki, K., Narumi, Y., Wakui, K., Fukushima, Y., Doi, H., Saitsu, H., Miyake, N., <u>Matsumoto, N.</u>	Exome sequencing identifies an OFD1 mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1	<i>Clin. Genet.</i>	83	1235-1244	2012
Tsurusaki, Y., Kobayashi, Y., Hisano, M., Ito, S., Doi, H., Nakashima, M., Saitsu, H., <u>Matsumoto, N.</u> , Miyake, N.	The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome related disorders	<i>J. Hum. Genet.</i>	58	113-115	2012
Tsurusaki, Y., <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance	<i>Neurogenet.</i>	13	327-332	2012
Miyake, N. <i>et al.</i> (共著者11名中11番目)	KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome	<i>Hum. Mut.</i>	34	108-110	2012
Miyake, N. <i>et al.</i> (共著者15名中14番目)	PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia	<i>J. Med. Genet.</i>	49	533-538	2012
Saitsu, H. <i>et al.</i> (共著者13名中13番目)	CASK aberrations in males with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia	<i>Epilepsia</i>	53	1441-1449	2012
Saitsu, H. <i>et al.</i> (共著者11名中11番目)	Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome	<i>Ann. Neurol.</i>	72	298-300	2012
Tsurusaki, Y. <i>et al.</i> (共著者31名中31番目)	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome	<i>Nat. Genet.</i>	44	376-378	2012
Sakai, H. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing	<i>Hum. Genet.</i>	131	591-599	2012

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：山田 亮

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hamaguchi, Y. <i>et al.</i> (共著者15名中12番目)	Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome	<i>PLoS One</i>	8	e60442	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者18名中14番目)	Three groups in the 28 Joints for rheumatoid arthritis synovitis - analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database	<i>PLoS One</i>	8	e59341	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者32名中28番目)	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	289-297	2013
Kawaguchi, T. <i>et al.</i> (共著者21名中19番目)	Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese	<i>PLoS One</i>	76	e38322	2012
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者21名中18番目)	ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese	<i>PLoS One</i>	7	e40067	2012
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者44名中42番目)	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002455	2012
Okada, Y., <i>et al.</i> (共著者51名中49番目)	Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population	<i>Nat. Genet.</i>	44	511-516	2012

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：日笠 幸一郎

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
日笠 幸一郎、 松田 文彦	日本人の遺伝子リファレンスライブラリーデータベース	松本 直通	エクソーム解析—成果と将来	医歯薬出版株式会社	東京	2013	352-357

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Yamamoto, H. <i>et al.</i> (共著者15名中2番目)	Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas	<i>J. Natl. Cancer Inst.</i>	106	djt338	2014
Takahashi, Y. <i>et al.</i> (共著者40名中9番目)	ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	900-905	2013
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者44名中6番目)	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002455	2012
Higasa, K. <i>et al.</i>	Extremely slow rate of evolution in the HOX cluster revealed by comparison between Tanzanian and Indonesian coelacanths	<i>Gene</i>	505	324-332	2012
Nishijima, T., Komatsu, H., Higasa, K., Takano, M., Tsuchiya, K., Hayashida, T., Oka, S. and Gatanaga, H.	Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study	<i>Clin. Infect. Dis.</i>	55	1558-1567	2012
Mitsui, J. <i>et al.</i> (共著者17名中4番目)	CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy	<i>Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.</i>	159	951-957	2012

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：寺尾 知可史

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者96/94名中5番目)	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery	<i>Nature</i>	506	376-381	2014
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者32名中1番目)	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	289-297	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者17名中1番目)	Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein	<i>Rheumatol.</i>	52	1769-1774	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者20名中1番目)	PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population	<i>Arthritis Rheum.</i>	65	472-480	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者18名中1番目)	Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis-analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMAdatabase	<i>PLoS One</i>	8	e59341	2013
Cui, J. <i>et al.</i> (共著者56名中11番目)	Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis	<i>PLoS Genet.</i>	9	e1003394	2013
Myouzen, K. <i>et al.</i> (共著者19名中4番目)	Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF-κB pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002949	2012

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載