

領域略称名：脳疾患ゲノム情報
領域番号：3220

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患メカニズムの解明」

(領域設定期間)
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 東京大学医学部附属病院・教授・辻 省次

目次

1. 研究領域の目的及び概要	2
2. 研究の進展状況	6
3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	13
4. 主な研究成果	14
5. 研究成果の公表の状況	17
6. 研究組織と各研究項目の連携状況	27
7. 研究費の使用状況	28
8. 今後の研究領域の推進方策	29
9. 総括班評価者による評価の状況	30

1. 研究領域の目的及び概要

本研究の目的は、①実用化されたばかりである次世代シーケンサーをコアとする最先端のゲノム解析技術研究、②次世代シーケンサーによって産出される膨大な情報に対する最先端のインフォマティクス研究、③ヒトの代表的な脳疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、統合失調症など）の高精度の全ゲノム配列解析（パーソナルゲノム解析）に基づいて、疾患の発症に関与するゲノムの多様性（common variantsからrare variantsまでを含む）を明らかにし、発症機構を解明し、治療法開発の基盤構築の実現をめざすゲノム医学研究、という3つの最先端研究領域を融合することにより、全く新しい研究領域を創成し、将来のゲノム科学・医学研究を飛躍的に発展させていくことにある。さらに、このような学際的な研究領域はこれまでには存在しなかった研究領域であり、これらの分野全体に精通した人材を育成し、我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域を創造することも本研究の目的である。

疾患には、家族性に発症する単一遺伝子疾患から、孤発性疾患まで幅広く存在する。孤発性疾患は、複数の疾患感受性遺伝子や環境要因が複合的に関与して発症するものと考えられている。単一遺伝子疾患の病因遺伝子の研究については、大きな成果を上げてきているものの、一方で、困難な課題に直面するようになってきている。単一遺伝子疾患では、疾患遺伝子の存在領域を明らかにすること（連鎖解析）が出发点となるが、領域を十分に絞り込むためには、診断の確かな大家系の存在が必須となる。この条件を満たす家系は限られており、候補領域の十分な絞り込みができないために、これまでのゲノム解析技術では病因遺伝子の同定が著しく困難な疾患が少なからず残されている（筋萎縮性側索硬化症では75%以上が未解明）。この課題を克服するには、例えば100Mbという広大な領域の全塩基配列を解析し、そこに存在する多様性(variants)をすべて同定し、その中から病因遺伝子を解明していく必要がある。一方、孤発性疾患については、ゲノム上の一定の領域を代表し、アレル頻度の高い一塩基多型（single nucleotide polymorphisms, 以下SNPs）情報が整備されたことから、ゲノム全域をカバーする50万-100万個のSNPsを用いたゲノムワイド関連解析（genome-wide association study, 以下GWAS）による疾患感受性遺伝子の同定を目指す研究が進められるようになった。GWASは成果をあげているものの、見出される疾患感受性遺伝子のオッズ比は1.1-2.0程度と小さいものがほとんどで、疾患の病態機序の全体を理解するには至っていない。その根本的な理由としては、疾患の病態に強く関与するvariantsは、アレル頻度が低く、多種類のものが存在する(multiple rare variants)と考えられ、頻度の高いSNPsを用いたGWASでは、これらのmultiple rare variantsを検出することは、原理的に不可能であるためである。この課題を克服するためには、大規模ゲノム配列解析に基づいてすべてのvariantsを同定する技術を確立し、疾患発症に関与するvariantsを決定、病態機序を解明するというパラダイムシフトが求められている。領域代表者の辻、計画研究代表者の戸田、豊田らは、最近、Gaucher病の病因遺伝子(GBA遺伝子)内の複数のrare variantsが孤発性パーキンソン病の極めて強力なリスクファクターになっていることを発見し、この新しいパラダイムシフトを裏付ける成果を得ており（*Arch. Neurol.* 2009, *New Engl J Med.* 2009）、脳疾患はこのようなパラダイムシフトを適用する疾患として最適であることを示した。

このように、現在直面している困難な課題を克服するためには、ゲノム上の特定の広大な領域、さらには、全ゲノムを対象として、高精度のゲノム配列情報を取得し、疾患の病態に大きく影響を与えるvariantsを網羅的に同定することが必須のものとなってきている。ゲノム配列解析には、これまで、Sanger法と呼ばれる塩基配列決定法が用いられていたが、そのスループットは1回の解析あたり 10^6 塩基対（1Mbp）以下であり上記の課題を解くことは、不可能ではないとしても、労力的にもコスト的にも非常に困難であった。最近になり次世代シーケンサーと呼ばれ、読める長さは短いものの、大規模な並列化により、 10^9 塩基対(Gbp)オーダーの配列情報の取得が可能になった。しかしながら、次世代シーケンサーの技術は実用化されたばかりであり、そこから産出される配列情報については一定のerrorを伴っていて、疾患感受性遺伝子の解明研究に応用するには、その精度をいかに高めるかが重要な課題となっている。さらにvariantsの解析には、日本人ゲノムの精度の高い参照配列が必須のものとなるが、このような参照配列はまだ実現していない。次世代シーケンサーを使ったヒトゲノムの再

解読は国際的に急速に進展しているものの、日本人では少数に限られており、さらに日本人内ゲノム多様性の理解は大きな課題である。従って、次世代シーケンサーを用いた高精度の解析技術の確立、日本人ゲノムの参照配列の確立、全ゲノムの配列の取得およびゲノム多様性(variants)の網羅的取得のための最適化を実現することが強く求められている。

次世代シーケンサーから産出される塩基配列の特性として、100塩基対以下のshort readが膨大な数産生される。これらの膨大な数のshort readから、全ゲノム配列をアセンブルし、そこに存在する多様性（1塩基置換から挿入、欠失、コピー数変化までを含む）を高精度に見つけ出すこと、さらには、見いだされた多様性について、機能的な影響を解釈する技術など、ゲノムインフォマティクス研究の発展が必須のものとなる。シーケンサー技術が発展途上のため高精度（errorを含まない）のゲノム多様性の同定自体がまだ十分ではない。さらには、見いだされた多様性についての機能的解釈技術は未確立である。従って、これらの多様性の中で生物学、医学的に意味のある多様性を抽出するためのインフォマティクス研究を推し進め、配列の種間保存性、機能ドメインの解析からシステムズバイオロジーまで幅広い研究を展開していくことが必須となる。さらに、わが国では、インフォマティクス・生物学・医学という分野を横断的に扱える人材が極端に不足しており、このような横断的な研究分野の人材育成も大きな課題となっている。

インフォマティクス上の最大の障壁は、パーソナルゲノム解析におけるデータ量の巨大さにある。例えば、1000人分のヒトゲノムデータを解析するには、1人あたり200億塩基対(ゲノムの7倍の被覆度)、全体では20兆塩基対の情報量を処理するインフォマティクスを必要とする。検索エンジンが扱うデータ量に匹敵するので、例えるなら「Googleの検索エンジンを構築できる技術力をもったゲノム医科学研究者」を育てなければならない。これは不可能ではない。研究参加者の森下と笠原は過去10年間、脊椎動物のゲノム解読・モデル生物ゲノムからの多様性の検出・エピゲノムの研究を通じ、基本ソフトウェアをすべて自製している。本研究領域では、これらの蓄積を発展させ、パーソナルゲノム解析から最大限の成果を実現するためのインフォマティクス研究を発展させ、この分野の人材育成をしていく。

以上のように、次世代シーケンサーによる大規模ゲノム解析技術開発研究、高精度のvariants検出、生物学医学的に意義のあるvariants検出を目指した先進的なインフォマティクス研究、そして、代表的な脳疾患の病態解明への応用という3つの柱を機動的に融合して進めることにより新たな研究領域の創成を実現するものである。本研究の到達目標は、①高精度でハイスループットの全ゲノム配列解析技術の確立、②日本人ゲノムの参照配列の確立、③ゲノム上の多様性を網羅的に、高精度で検出する技術の確立、④variantsの機能的な解釈を与える技術の確立、⑤以上の成果に基づいて、対象とする脳疾患（単一遺伝子疾患、孤発性疾患）の発症に関与するゲノム上のvariantsを網羅的同定し、その病態機序を解明し、有効な治療法開発への道筋をつけることである。研究の初期の段階では、既に候補領域の絞り込みが達成できている単一遺伝子疾患や多発家系疾患を重点的に解析しそれぞれの病因遺伝子を解明する。後半においては、パーソナルゲノム解析技術のハイスループット化の成果に基づき孤発性疾患における疾患感受性遺伝子の探索へと拡大していく。単一遺伝子疾患で見いだされた病因遺伝子やそのパスウェイを対象とした候補遺伝子の網羅的解析、pooled DNAを用いて全ゲノム配列解析に基づきアレル頻度を正確に評価できる技術開発研究の成果に基づき、疾患発症に関連するrare variantsを同定する。これらを実現するための疾患リソース（GWASが既に完了している孤発性疾患の大規模リソース、多発家系リソース）は計画研究代表者により、既に十分な規模で整備されている。

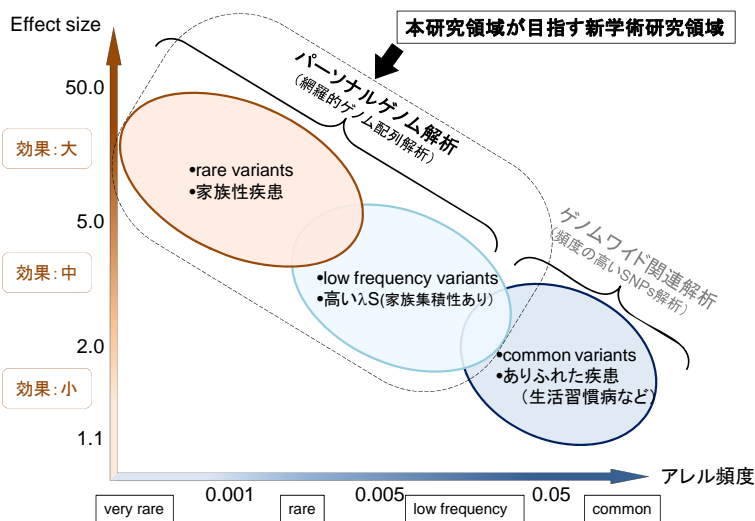
本領域は、次世代シーケンサーを基盤とする最先端ゲノム解析研究、最先端のゲノムインフォマティクス研究、最先端のゲノム医学研究という3つの、これまでは直接関連することの少なかった分野を新たに融合した学際的な研究分野を創成するというものであり、この新しい研究領域において研究者間の連携により、従来の研究では到達し得なかった新しい研究領域の創成と発展が期待される。特に、ゲノム解析、ゲノムインフォマティクス、ゲノム医学という学際的な研究領域に精通した研究者の育成も大きな成果として期待される。本研究領域が、インフォマティクス系の研究者と、大規模ゲノム配列解析分野の研究者、疾患の病態機構の研究者という全く異なる分野の研究者が学際的に集う

場となり、すべての領域に精通した新世代の”tri-lingual”の研究者を育てるという点で我が国の人材育成、学術水準の向上・強化に大きく貢献する。医学領域においては、脳疾患における本研究領域の成果が、ロールモデルとなり、全ての診療分野の疾患の研究の発展に大きく貢献することが成果として期待できる。さらに、その先には、パーソナルゲノム医療という新しい分野、すなわち、患者1人1人のパーソナルゲノムの解析に基づき、最適な診断と治療、予防を実現するという、近未来の医療パラダイムの実現のための重要な基盤が構築される。

研究計画の概要

本領域では、脳疾患の病態機序の根本的な解明を実現するためには、従来の、頻度の高い多型性 (common SNPs)に着目したGWASでは困難であって、疾患の発症に大きなインパクト(effect sizeが大)を持つrare variantsの探索が重要であると考え、その実現には、次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術研究、高度のゲノムインフォマティクス研究が必須であるという考え方に立ち、1. 次世代シーケンサーによるゲノム解析技術研究を進め、この成果に基づき、2. rare variantsの探索に適した脳疾患に焦点を置いて大規模ゲノム配列解析を実施し、3. 高度のゲノムインフォマティクス解析研究の成果に基づき、疾患発症に関与するゲノム上のrare variantsを同定し、疾患の病態機序を解明するという、3つの柱を融合させ、新たな学際的研究領域の創成を目指し、次の研究項目を設ける。

アレル頻度とEffect sizeに基づく疾患関連遺伝子探索パラダイム



A01. 次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究

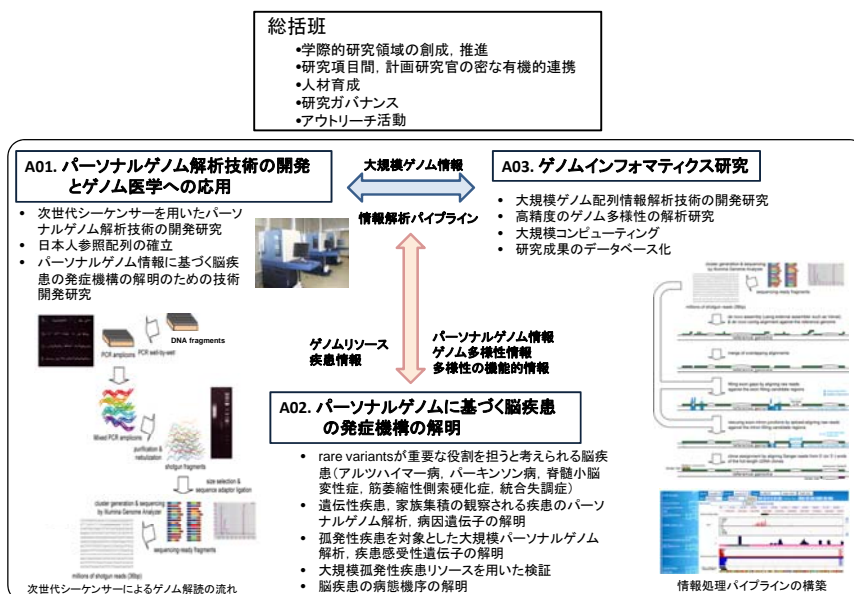
A02. 脳疾患の発症機構の解明

A03. ゲノムインフォマティクス研究

研究項目A01においては、次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術研究を進める。

ゲノム医学研究へ応用に必須である、精度の高い配列情報を取得するための研究を重点的に進め、パーソナルゲノム情報取得基盤を構築し、日本人ゲノムの参照配列を整備する。研究項目A02においては、疾患の発症にrare variantsが強く関与すると考えられる脳疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症等の疾患など）を対象とする。初期の段階は、少数の検体数であっても確実な結

パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患メカニズムの解明



論が得られると期待される多発家系を中心に解析し、病因遺伝子を解明し、ゲノム医学研究基盤を確立する。パーソナルゲノム解析のスループットの向上と共に、孤発性疾患を対象とした大規模ゲノム解析に拡大していく。研究項目A03においては、産出される膨大な規模の情報から高精度の多様性情報を取得するための研究、ゲノム多様性の医学生物学的な意義づけを行う研究を進める。

研究項目A01は、高精度のパーソナルゲノム解析のために必須のものである。研究項目A02は脳疾患の発症に関与するrare variantsを同定するために必須の研究項目である。研究項目A03は、高精度のパーソナルゲノム情報解析、ゲノム多様性の解析研究に必須の研究分野となる。

3つの研究項目間で密接に連携することにより極めて強力な研究領域を実現し、高精度パーソナルゲノム解析、ゲノムインフォマティクスで、飛躍的な成果が期待できるとともに、疾患の病態の根本的理解という、社会に対してインパクトの大きい研究成果が期待される。成果実現のために、1年に2回程度開催する研究班会議に加えて、成果を常時共有し、必要に応じて頻回の情報交換を進める。パーソナルゲノム解析では、全ゲノムの配列を解析することから生命倫理の観点で適切な配慮が必要であり、総括班にこの領域の専門家である加藤和人氏を迎え、適切な対応を取ることができるようにする。

具体的な研究計画は次の通りである

研究項目A01次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究

次世代シーケンサーは頻繁に試薬類やプログラム等のバージョンアップを行っているため、その特性を見極めつつ、最適な実験系を確立する。具体的には、鋳型調製時におけるバイアスや反応効率の改良、鋳型DNAの定量および極微量のDNAからの調製についての検討に基づいて、高精度に全ゲノム配列を取得する技術を開発する。ヒトゲノム計画により整備された参照配列は多くのリソースを用いて再構築しているため、本研究で日本人個人からなるゲノム参照配列の決定を目指す。さらに、ゲノム医学研究への応用のために、全エクソンのゲノム配列解析技術、連鎖解析で決定された候補領域の大規模ゲノムは入れる解析技術、ホモ接合、ヘテロ接合領域に分けvariants検出技術の開発研究を進める。

1分子計測、リアルタイム性、1000塩基対以上の配列の解読等を可能する第3世代機の開発状況も視野に入れつつ、実験系の最適化を目指す。パーソナルゲノム解析技術をパイプライン化し、多くの疾患に応用する。孤発性疾患においてeffect sizeの大きいrare variantsの探索に応用する。

研究項目A03と連携して、パーソナルゲノム解析技術のハイスループット化を進め、日本人ゲノムの参照配列の整備を進め、その成果を研究項目A02の研究に活用するとともに、研究者コミュニティが利用できるようなデータベースの共有・公開を進める。

研究項目A02脳疾患の発症機構の解明

研究項目A01, A03の研究と密接に連携しながら、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症などの脳疾患を対象として、多発家系例については、開発済みのハイスループット連鎖解析パイプラインを駆使した候補領域の絞り込み、パーソナルゲノム解析を適用して、候補領域に存在するrare variantsの探索を開始する。見出されたrare variantsの中から疾患発症に関与する変異を同定する、さらに、大規模リソースを用いた解析により、孤発性疾患を対象とした検証研究を併せて進める。

研究項目A03 ゲノムインフォマティクス研究

次世代シーケンサーが出力する大量の短い断片配列(50-100塩基)をアセンブリし、ゲノムを再構築する技術を研究開発する。アセンブリした結果はから、マイクロからマクロに至るゲノム多様性を検出するソフトウェア群を整備する。検出精度はアセンブリやエラー修復などの情報技術の性能に大きく依存するため精度改善を継続する。パーソナルゲノム情報の機密性を保証したデータ解析環境を整える。

数多くのサンプルデータからマイクロからマクロに至るゲノム多様性を検出し、rare variantsを詳細に分類し、個々の多様性が現れるメカニズム(機序)を、ゲノムの高次構造から理解するために、ゲノムの1次配列データおよびクロマチン構造やエピゲノム等の高次構造から総合的に分

析する。さらに、多様性としてクロマチン構造やエピゲノムなどのゲノム修飾も視野に入れた研究を進める。

2. 研究の進展状況

2.1 研究項目A01次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究

研究項目A01においては、次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術研究を進める。パーソナルゲノム解析をゲノム医学研究に応用していくために、1. 次世代シーケンサーのプラットフォーム毎に最適化したゲノム配列解析の最適化、2. 精度の高いゲノム配列上のvariationの検出方法の最適化、3. パーソナルゲノム解析に基づき疾患関連遺伝子を同定していくための探索方法の開発、が必要となる。本研究項目では、研究項目A03の研究と密接に連携して、これらの課題に対して重点的に取り組み、その成果を、研究項目A01と共有することで、多くの神経疾患、精神疾患の発症に関与する遺伝子の探索を協力的に推進している

次世代シーケンサー (HiSeq2000: Illumina) は頻繁に試薬類やプログラム等のバージョンアップを行っているため、その特性を見極めつつ、最適な実験系を確立する。具体的には、鋳型調製時におけるバイアスや反応効率の改良、鋳型DNAの定量および極微量のDNAからの調製についての検討に基づいて、高精度に全ゲノム配列を取得する技術開発を進めた (豊田)。

精度の高いゲノム配列上のvariationの検出方法の最適化については、本研究領域では、A. single nucleotide variation (SNV) 検出のアルゴリズムの開発。B. 日本人ゲノムの参照配列の整備、日本人ゲノムのvariation databaseの整備に基づく、日本人ゲノム配列のデータ解釈の高精度化、の2点について研究を進めている (辻)。

SNVの検出の最適化については、既存の解析ソフトウェアでは、”false positive” のSNVが少なからず検出されてしまう傾向がある。この点を改良するために、ホモ接合領域のゲノム配列を用いて徹底的な分析を進めており、QV値、strand bias、alignmentのparameter設定、paired-endを用いた場合の精度の問題点などについての検討に基づき、SNV検出のパラメータ設定の最適化を進めた。日本人ゲノムの参照配列、variation databaseの必要性については、次のように実際の疾患関連遺伝子の探索において極めて重要であることが判明した (辻)。

最近になって、筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉変性症で発見された、C9ORF72のintron中のhexanucleotide repeat expansion のような例は今後さらに多くの疾患で見出されていくと予測される。このような遺伝子を効率よく見出すためには、short readのデータから、このような特殊なrepeat motifの伸長を見出すアルゴリズムの開発を進めている、さらには、long readが可能なPacific Biosciences RSを用いた探索法についても開発を進めている。(辻)

日本人ゲノムの配列を、欧米人を中心とする多型情報のデータベースを参照配列とした場合、登録されていないrare variantsが多く検出されてしまうことを見出しており、このことが、疾患関連遺伝子を探索する場合、ノイズとなって研究効率を落としてしまう。一方で、最近では、データベースに登録されるゲノム配列情報が著増しており、その中には、疾患関連のvariationも稀に登録されていることがあり、これまでのように、データベースに登録されていないvariantsを“novel variants”として、疾患関連のvariantsとするアプローチでは、overfilteringになってしまう可能性が高まってきている。このような点から、精度の高い日本人ゲノムの参照配列の整備と、日本人集団における正確なアレル頻度を伴ったvariation databaseが今後の日本人のゲノム医学研究に極めて重要なresourceとなる。本研究領域では、研究項目A03と連携して、日本人ゲノムの参照配列の整備を進めており、現在最初のバージョンは完了している。現在、Pacific Biosciences RSを用いて、日本人ゲノムに固有の構造多型についての詳細な解析を進めており、これらの構造多型を含めて、論文としての発表、日本人ゲノムの参照配列の研究者間での共有の実現を目指している。日本人ゲノムのvariation databaseについては、195例の日本人ゲノム配列の解析に基づくvariation database version 0.1を作成し、JSTの統合化推進プ

プログラムの「研究開発課題名「ヒトゲノムバリエーションデータベースの開発」プロジェクト（研究代表者：徳永勝士）と連携して、データベースの公開に向けての作業を進めている。（辻，豊田，森下）

【計画研究】

パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患の発症機構の解明（辻 省次）

精度の高いゲノム配列上のvariationの検出方法の最適化，精度の高い日本人ゲノムの参照配列の整備と，日本人集団における正確なアレル頻度を伴ったvariation databaseの構築，これらの成果に基づいて，パーソナルゲノム解析に基づく疾患関連遺伝子の探索を進めた。

SNVの検出の最適化については，QV値，strand bias，alignmentのparameter設定，paired-endを用いた場合の精度の問題点などについての検討に基づき，SNV検出のパラメータ設定の最適化を進めた。日本人ゲノムの参照配列，variation databaseの必要性については，上述のように，研究項目A03と連携をして進めた。これらの日本人ゲノム参照配列，variation databaseは，in-house databaseとして，疾患関連遺伝子の探索に活用すると共に，JSTの統合化推進プログラムの「研究開発課題名「ヒトゲノムバリエーションデータベースの開発」プロジェクト（研究代表者：徳永勝士）と連携して，データベースの公開に向けての作業を進めている。

研究項目A03と密接な連携の元に，パーソナルゲノム解析に基づく疾患関連遺伝子の探索を進めた。これまでに，33例（多系統萎縮症多発家系，家族性筋萎縮性側索硬化症，筋萎縮性側索硬化症，パーキンソン病，認知症複合，眼咽頭遠位型ミオパチー，ミオクロヌスてんかん，封入体筋炎多発家系，家族性舞踏病，家族性側頭葉てんかん，家族性脊髄小脳変性症）のパーソナルゲノム解析を完了している。これまでの解析で，6疾患で有力な病因遺伝子変異を見出しており，現在，国際共同研究を含めその意義について，大規模なvalidation studyを進めている。

次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究（豊田 敦）

パーソナルゲノム解析が可能となった背景には，短時間に膨大な配列決定を可能にした第二世代のシーケンサーの登場があげられる。しかしながら，頻度は低いがリスクの高い変異を見出すためには，ヒトゲノム上に存在する多型を高感度，高精度に取得することが求められ，配列の精度や配列解析プロトコルの整備が重要な課題である。

本研究では，第二世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術の開発およびゲノム配列決定によりヒトの脳疾患に関与する多型を明らかにし，発症機構の解明を目的としている。これまでに，HiSeq2000 (Illumina)1台を導入し，高精度かつ高い処理能力をもつ配列決定システムを構築するとともにペアエンドシーケンス用のインサートサイズが均一でバイアスがかかりにくい鋳型調製法を開発した。さらに，高精度に遺伝子コピー数多型やゲノム構造多型などを検出するためには，両端の距離の分散が小さいメイトペア情報の活用が必要である。しかしながら，現行のメイトペアライブラリー作製法では多くのDNA量が必要であるため，さらに効率の良い方法の開発を進めている。また，情報処理においては，ベースコールを含むデータ処理（ヒト標準配列との比較による多型の検出）を迅速に実行するために解析サーバーの増強および解析パイプラインを構築した。

現在，再同意が得られた脳疾患由来の検体を中心に全ゲノム解析（25検体：アルツハイマー病，統合失調症，多系統萎縮症）およびエクソーム解析（33検体：筋萎縮性側索硬化症，多系統萎縮症）を進めており，網羅的な多型情報の収集を行っている。今後，研究項目A03と連携することにより日本人ゲノムの多型データベース（頻度情報）の構築および高精度な日本人ゲノムの標準配列を作成する。

【公募研究】

真の全エクソン解読を達成するための改良エクソーム解析法の開発（工藤 純）

近年，核酸ビーズを用いてエクソン領域由来ゲノムDNA断片をハイブリダイゼーションにより濃縮し，次世代シーケンサーで解読する“エクソーム解析法”が開発され，これにより全ゲノム中に1%強程度しか存在しないヒト全遺伝子のタンパク質コーディング領域のみを効率的に解析が可能となり，実際にヒト疾患原因遺伝子の同定に活用されている。しかし，これまでの解析の結果から，エクソーム解析法では，解読が困難なエクソン領域（低カバレレッジ領域）が約10%近くも存在することが明らかになってきている。そこで本研究では（1）エクソーム解析データからの解析不能領域の抽出と，その原因の考察（2）現行法での解析不能領域を解読する方法の開発を目指している。エクソーム解析における低カバレレッジ領域を確認するため，核酸ビーズとしては現在最も汎用されているSureSelect（アジレント）を，次世代シーケンサーはIllumina社GAIIxを用いて得られたシーケンスを解析した結果，低カバレレッジ領域がGCリッチ領域とほぼ一致することを確認した。PCR法を用いない全ゲノムシーケンシング法ではこれらの領域が解読困難領域となっていないことから，エクソーム解析法で解読困難領域が生じる原因はシーケンシングの問題ではなく，ライブラリー作成時のPCR工程の問題であることが示唆された。PCR工程で起こる高GC含量による増幅バイアスを解消するために，PCR条件を検討した。ゲノムDNAを切断後Agilent社SureSelect

あるいはSureSelectXT, 改良法の条件でPCRによる増幅を行った後, 各々のPCR産物を鋳型として解読困難領域を対象とした定量PCRを行ない, 増幅効率を解析した. その結果, SureSelect, SureSelectXTでは, GC含量が60%を超えるあたりで増幅効率が低下しはじめ, GC含量が70%を超えると顕著に低下した. それに対し改良法の条件では, GC含量が70%を超えても良好な増幅効率が見られた. 以上の結果から, PCR条件の改善によりPCR工程に起因する高GC含量領域の喪失は回避できることが期待されたが, さらに, 核酸ビーズを用いたハイブリダイゼーションのステップにも問題があることが示唆されたため, 従来の狭義のエクソーム解析法の部分的改良ではなくて, まったく異なる方法を採用することとした. 現在, 低カバレレッジ領域の網羅的シーケンシングを目指し, (1) 最近開発されたHaloPlex ターゲットエンリッチメントシステム (アジレント) で低カバレレッジ領域を標的とするプローブライブラリーを設計・作成し, 低カバレレッジ領域のみを増幅した後, 次世代シーケンサーでシーケンシング (2) 低カバレレッジ領域をmultiplex-PCR法で増幅した後, 次世代シーケンサーでシーケンシングの2つの方法の検討を進めている.

2.2 研究項目A02脳疾患の発症機構の解明

研究項目A01, A03の研究と密接に連携しながら, アルツハイマー病, パーキンソン病, 筋萎縮性側索硬化症, 統合失調症などの脳疾患を対象として, 多発家系例については, 開発済みのハイスループット連鎖解析パイプラインを駆使した候補領域の絞り込み, パーソナルゲノム解析を適用して, 候補領域に存在するrare variantsの探索を開始する. 見出されたrare variantsの中から疾患発症に関与する変異を同定する, さらに, 大規模リソースを用いた解析により, 孤発性疾患を対象とした検証研究を併せて進める.

【計画研究】

パーソナルゲノムの高次構造に基づくアルツハイマー病発症病態の解明 (桑野 良三)

アルツハイマー病の大多数を占める孤発性においても遺伝素因の関与が考えられ, 疾患関連遺伝子を探索し理解することは重要である. これまでに大規模なGenome-wide association study (GWAS) が行われてきたが, リスク遺伝子APOEに匹敵 (近い) する疾患関連遺伝子は見出されていない. 一つには比較的頻度の高いSNP(一塩基多型)を用いるGWASの限界かもしれない. 本研究では, アルツハイマー病発症に関連する遺伝子を解明するために, 多発家系を対象として, 稀な変異, コピー数多型, 挿入/欠失等のパーソナルゲノム情報を取得する.

最初に次世代シーケンサーを用いる解析方法の確立も兼ねて, ゲノム提供が1例だけの多発家系を対象に, exon capture法でエクソンを濃縮するエクソームシーケンスならびに一部の検体については全ゲノムシーケンスを行い, 両方法のゲノム情報取得の効率を検討した. 次に, 多発家系のなかで原因遺伝子に変異がなく, さらに家族内に二人以上の同胞発症者と年上の未発症者の3家系9人を対象として全ゲノム塩基配列解析およびエクソームを行い, 発症者に共通する変異及びコピー数多型情報を取得した. これらのゲノム配列情報を公開参照配列と比較して, アルツハイマー病に関連する新規の変異を探索・同定する解析フローチャートを作った. 現在, 3家系に共通する遺伝子候補を見つけたので, これらの変異を検証するために5000人 (疾患—対象群) を対象とするTaqMan法アッセイをデザインしたところである.

孤発性アルツハイマー病は老化に伴って有病率, 罹病率共に増加するので, パーソナルゲノムの多様性をベースとしてエピジェネティック効果あるいはゲノム高次構造を観察する必要がある. そこで, 神経系で高発現している遺伝子のプロモーター領域のメチル化解析並びに核内タンパクを介するDNA相互作用解析の実験系を立ち上げた.

パーキンソン病および認知機能関連分子とパーソナルゲノム解析 (戸田 達史)

孤発性パーキンソン病遺伝子を同定するため, (1) 第2期ゲノムワイド関連解析をおこなった. またパーキンソン病の, エクソンに存在するRareながら強い遺伝子リスクを発見するため, (2) 候補遺伝子のエクソンのサンガーシーケンスによる関連解析をおこなった. さらに, 強いRare Variantリスクは, 家系に濃縮されていると思われるので, (3) 多発家系について, 次世代シーケンサーによるエクソームシーケンス (全エクソン塩基配列の解読) を行った.

(1) では, ゲノムワイド関連解析の上位9000個のSNPにまで, 再現研究の対象を拡大し, 検討した. 中間解析では, ゲノムワイド有意水準をこえる, $P = 1 \times 10^{-8}$ の関連を示す新規遺伝子を見出している.

(2) では, 脂質代謝カスケードの遺伝子, および, パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子, の原因変異についてサンガーシーケンスで検討したが, 有意な関連を示す結果を得なかった.

(3) では, 試験的に, 同胞例2検体について, 次世代シーケンサーによるエクソームシーケンス (全エクソン塩基配列の解読) を行った. 参照配列へのマッピングと多型・変異の検出などのパーソナルゲノム情報解析を行い, 検出した多型・変異から既知の多型・変異を引き算したところ, 同胞に共通する新規の多型・変異を, 321個検出した. 多発家系の次世代シーケンサー解析により候補遺伝子が絞り込まれたが,

1つの小家系のみからでは、まだ候補が多すぎるので、今後、より多くの家系・検体を重ねていく必要がある。また、絞られた候補を孤発例で検証する（サンガー・次世代シーケンサー）ことにより孤発例への広がりをしらべ、さらに、自験のゲノムワイド関連解析データをつかうことにより、現在、多数例の家族例・孤発例を統合したゲノム解析をおこなって、パーキンソン病遺伝子同定を目指す。

パーソナルゲノム解析に基づくALSの疾患関連遺伝子探索と病態解明（田中 章景）

最も過酷な神経難病の一つである筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動ニューロンが特異的に障害され変性脱落するという特徴を有し、これにより進行性の筋萎縮と筋力低下をきたし、発症から平均3-4年で死亡または人工呼吸器装着が必要となる神経難病である。ALSのほとんどが孤発性であり、家族性が占める割合は5-10%と決して高くはない。しかし、近年同定された家族性ALSの病因分子TAR DNA binding protein 43 kDa(TDP-43)は、孤発性ALSの運動ニューロンにおいて、その細胞内局在が核内から細胞質へと変化しユビキチン陽性封入体の主要構成成分となっていることが明らかにされるなど、孤発性ALSにとっても極めて重要な病態関連分子であることが示されている。このように、新たに家族性ALSの病因遺伝子を同定することは、孤発性ALS解明のためにも非常に重要であると考えられる。そこで、我々が遺伝子検体や臨床情報を集積してきた家族性ALSの6家系、患者および非発症者をあわせた11名よりゲノム解析の同意を得て、エクソーム解析を行った。

解析を行った11名において検出された全SNVの数は平均して各々約450,000程度であり、このうち既知の多型を除外したrareなものが約30,000程度、そしてそのうち、非同義置換やプライス部位の変異は約400程度明らかになった。一方、indelについては、約35,000程度が同定され、そのうち既知の多型を除外したrareなものが約2,500、コーディング領域のあるものが約35前後であった。そして、各々の家系について、遺伝様式、発症者・非発症者による絞り込みを行った。この結果、家系によって違いはあるが、サンプル数が比較的確保できている家系については病因遺伝子候補をSNVで数十カ所、indelで数カ所まで絞り込むことができた。

ALSは発症から死亡までの期間が短く、家系内の多くのサンプルを収集することが非常に困難である。今回解析した家系も、少ないものは発症者1名のみ解析に留まっている。今回の解析で病因遺伝子同定にまで至った家系はなかったが、例えば家系内の発症者2例、非発症者2例の計4例の解析でも予想以上に候補領域を絞り込むことができたことは大きな成果と言える。家族性ALSでは、その病因遺伝子もheterogeneousであることから、今後も家系を増やして解析することで、複数家系に共通する変異を見出すことができると考えている。

一方、名古屋大学におけるゲノム研究の環境整備として、全ゲノムシーケンス、エクソームシーケンスを実施できる体制を構築した。

統合失調症を含む精神疾患の病態に関与する網羅的rare variantsの探索（糸川 昌成）

地理的に閉鎖された地域で50名からなる統合失調症多発大家系を取集した。家系から発症者と非発症者11例についてパーソナルゲノムの再同意を取り付け、リンパ球から抽出したDNAを用いて次世代シーケンサーによる全ゲノムresequenceを実施した。5名までのresequenceが完了し、bioinformaticsによる絞り込みを行い、これまで候補遺伝子として有望と考えられた遺伝子PGBD1に劣性遺伝モデルに一致するミスセンス変異を同定した。HTR2Aのintron上にデータベースにない新規のrare variantを劣性遺伝モデルに一致するホモ接合で同定した。illumina社のHumanOmni2.5-8を用いて、上記多発家系の連鎖解析を実施中である。連載座位が同定されたら、その座位に候補部位を絞り込み、統合失調症と関連するrare variantを同定する予定である。

別の統合失調症多発家系から、Glyoxalase I (GLO1)遺伝子に50%活性低下をもたらすフレームシフト変異を同定し、終末糖化産物(Advanced Glycation End-products; AGEs)の蓄積とAGEs抑制効果を持つビタミンB6の枯渇(カルボニルストレス)を認めた。GLO1に酵素活性を20%低下させるGlu111AlaのAlaホモ接合体も同定したことから、一般症例にもカルボニルストレスが関連する可能性が示唆された。そこで、統合失調症45例、対照61例のAGEsを計測したところ、患者の46.7%で有意なAGEs (pentosidine)の蓄積を認めた($\chi^2=28.69$, $df=1$, $P<0.0001$, Odds比=25.81) (Arai et al. Arch Gen Psychiatry 2010, 読売新聞6月8日)。フレームシフトというrare variantからカルボニルストレス性統合失調症のプロトタイプを同定し、稀な症例を一般症例に敷衍してカルボニルストレスを呈する比較的均一な亜型を同定することに成功した。患者ではビタミンB6が有意に低下しており($\chi^2=25.90$, $df=1$, $P<0.0001$, Odds比=10.58)、補充療法による治療の可能性が示唆された。AGEs抑制作用をもつ活性型ビタミンB6(ピリドキサミン:未承認薬)を用いたカルボニルストレス性統合失調症への医師主導治験を実施した(臨床試験登録UMIN000006398)。未承認薬を用いた医師主導治験は国内で初めてである。

【公募研究】

エクソーム解析による新規パーキンソン病原因遺伝子の単離（船山 学）

新規の家族性パーキンソン病原因遺伝子を単離するため、常染色体優性遺伝性パーキンソン病家系(以下家系1)について全ゲノム解析を実施した。家系1は10名の発症者が確認されており、そのうち7名につ

いてDNA・RNAを採取している。さらに家系内非/未発症者5名についても同様にDNA・RNAを採取済である。

まず、原因遺伝子座を同定する目的でゲノムワイドSNPsチップをもちいた連鎖解析を行った。採血済みメンバー全員（合計12名）について全ゲノム約90万カ所のSNPsについて遺伝子型を決定し、SNP HiTLink (Fukuda et al., BMC Bioinformatics 2009, 10:121) およびMerlin (Abecasis et al., Nat Genet 2002, 30:97-101) によるゲノムワイドパラメトリック連鎖解析を行った。その結果、HLOD>1の候補領域を17カ所、合計195Mbの範囲に絞り込むことが出来た。

次に疾患特異的遺伝子変異を同定するため、次世代シーケンサーをもちいた高速シーケンスを行った。家系1の発症者3名について全エクソン解析（エクソーム解析）、1名について全ゲノム解析を実施した。カバー率はエクソーム解析では10xで約80%、全ゲノム解析で約90%だった。その結果、4検体から合計約370万のvariantsを検出した。このvariantsから以下の方法で候補variantsを絞り込んだ。(1) 先に述べた候補領域に存在していたvariantsが約19万5千→(2) dbSNPに登録のない新規variantsが約3万8千→(3) exonまたはsplice siteに存在しているvariantsが973→(4) 解析した4名において共通または優性遺伝性に矛盾のないvariantsが299→(5) アミノ酸置換またはスプライス異常が予想されたvariantsが10、以上により最終的に10種類のvariantsが候補として残った。このvariantsについて家系1の発症者および健常兄弟のゲノムDNAをもちいてサンガー法で検証した結果、9 variantsは変異が確認されず、否定された。唯一残った候補variantはスレオニン (T) がイソロイシニン (I) に置換するミスセンス変異であり、エクソームおよび全ゲノム解析共にヘテロ接合体変異と検出されていた。変異塩基のリード数はエクソームで10~14リード、全ゲノム解析で36リードだった。この変異は家系1においてco-segregationが確認され、非血縁健常者524名から検出されなかった。さらに家系1とは別の常染色体優性遺伝性パーキンソン病家系約400家系について候補遺伝子全エクソムのシーケンス解析を行った結果、1家系から家系1とは別のミスセンス変異 (R→Q) を検出した(家系2)。このミスセンス変異についても非血縁健常者519名から検出されなかった。

以上の結果より、新規家族性パーキンソン病原因遺伝子の単離に成功した。

連鎖・エクソームアプローチによる神経責任遺伝子変異の効率的な同定(服巻 保幸)

次世代シーケンサーを用いたエクソームリシーケンシングによる稀少遺伝性疾患の解析が近年注目されているが、単一家系しか得られない研究には膨大な数の変異の絞り込みが必要となる。そこで連鎖解析を併用することにより、その絞り込みの決め手とすることを考え、「連鎖・エクソームアプローチ」と名付け、家族性ニューロパチー1家系に応用した。本家系は、近位筋優位の筋力低下をきたし、常染色体優性遺伝形式をとる運動感覚ニューロパチー家系であり、神経因性膀胱と発作性乾性咳嗽を特徴としている。まず、患者8名を含む4世代計23名を用いた連鎖解析を行った。その結果、1p31.1-q23.3 (LOD = 1.704) と4pter-p15.2 (LOD = 1.421) に最も強い連鎖を見出した。1q23.3には常染色体優性の運動感覚ニューロパチーの責任遺伝子として知られているMPZが存在したため、全エクソームの変異検索及びリアルタイムPCRによるコピー数異常の検討を行ったが、異常は見られなかった。また、近位筋優位のニューロパチーの連鎖領域として報告されている3p12-q13については、本家系での連鎖は否定され (LOD < -3)、本家族性ニューロパチーが遺伝学的に新規な疾患であることが確認された。そこで、5人の患者と1人の非発症血縁者の検体につき、イルミナGAIIxを用いたエクソームシーケンシングを行った。75 bpペアエンドで1検体あたり2レーン分のデータを取得し、キャプチャーゲットに対して平均100以上のシーケンス深度を達成した。その結果、5人の患者に特異的に共有され、非発症血縁者には見られないSNVを2,120個見出した。このうちの71個は、これまでに報告のない新規な非同義置換で、さらにそのうちの20個を、連鎖領域にヘテロ接合型で存在する疾患責任候補SNVとして同定した。さらに、これらのSNVについて、家系内の共分離の確認及び日本人健常者520人のスクリーニングによる低頻度SNPの除外を、個別のサンガーシーケンシングにより進め、1p領域に2個、4p領域に1個候補SNVを選別した。また、家族性無症候性高CK血症および家族性ミオクロームスτένかんの家系についても「連鎖・エクソームアプローチ」を適用すべく、連鎖解析に引き続きエクソーム解析を行なっている。

日本人統合失調症家系のゲノム解析に基づく疾患発症に関わるゲノム多様性と病態の解明(有波 忠雄)

統合失調症には数千の遺伝子が関わっていると推測されているが、これまで統合失調症の関連変異として同定されたものは統合失調症の病因としての影響力は極めて小さいものであった。家族性の統合失調症ではより影響の大きい、しかし、稀な変異が関与している可能性がある。本研究ではそのような変異を同定するため日本人の家族性統合失調症家系を対象に行われた連鎖解析で発見された連鎖領域1p, 14q, 22pに特に注目して統合失調症関連遺伝子を同定することを目的とした。連鎖解析の対象となった家系に対するゲノムワイド関連解析用のSNPチップを用いた研究を行ったところ、連鎖を説明できる変異は発見できなかった。その理由の一つとして家系により関連している変異が異なる事が考えられた。そこで、エクソーム解析を使い、連鎖領域に存在する連鎖を説明できる可能性のある変異を同定することを目的とした。

方法は各連鎖領域において罹患同胞において2 IBD共有の家系（連鎖家系）と0 IBD共有の家系（非連

鎖家系)の発端者のエクソーム解析をして連鎖領域内の変異を比較して連鎖を説明する変異の候補を同定し、さらに多くの患者で確認することとした。これまで2 IBD共有家系の6例について解析を済ませた。その結果、1pでは有意に5'非翻訳領域にデータベースに未登録の変異が多いこと、20pでは有意にデータベース未登録の非同義置換が多いこと、に加えて3連鎖領域において連鎖家系により異なるナンセンス変異やindel変異、フレームシフト変異を同定した。また、2例においては同じ遺伝子で複数のindel、フレームシフト変異やナンセンス変異が検出された。今後さらに解析数を増やすこと、とくに非連鎖家系の解析を行うことにより、連鎖家系と非連鎖家系の比較をして、日本人の家族性統合失調症の原因となっているゲノム変異の同定につなげたい。

この他に統合失調症の抗精神病薬による重篤な副作用の一つである葉原性遅発性ジスキネジアをターゲットにゲノムワイド関連解析を行い、DPP6遺伝子が発症脆弱性に関わっていることを突き止めた。また、候補遺伝子法によりSLC1A1遺伝子の第一イントロンの遺伝子変異が統合失調症と関連していることを同定した。

優性遺伝型脊髄小脳変性症のハイスループット遺伝子変異探索 (石川 欽也)

単一遺伝性脳疾患である常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(ここではSCAと略す)の家系を集積し、原因遺伝子の探索を行った。SCAには既に、辻省次研究代表者を始めとして我が国の研究者により多くの原因遺伝子の解明がなされてきたが、石川ら東京医科歯科大学で450人の患者発端者を解析した結果では、ほぼ半数の患者では原因が未だ同定されていないということが判明した。この中の半数の患者には確かに常染色体優性遺伝性の遺伝歴があり、SCAと判断できる。

つまり、かなり多数の対象疾患が存在すると言える。

この患者群の中から、確かにSCAと言える遺伝形式があり、複数の家族員から研究に協力いただいた家系5つについて、一塩基多型(SNP)とコピー数多型(CNV)を搭載するマイクロアレーを用いて、連鎖解析を行った。背景で既に記載した通り、各家系の規模は大きくなく単一家系で特定の染色体領域との確実な連鎖を証明できるものではないことが、このような研究の現在の障壁の1つである。このため、臨床家の診断では同一と判断できる4つを同じ原因に基づくと判断した場合、4つの染色体領域に連鎖する可能性が示唆された。

一方並行して辻研究代表者と協力し、各家系2名、5家系合計10名についてエクソームシーケンシングを行った。その結果、各々の患者で300個程度、種々のデータベースにない非同義置換などの遺伝子変化を見出し、各家系2名ずつ解析したためその2名間での共有を検証したところ、約100個程度の変異候補となる遺伝子変化を見出した。さらに、臨床的に4つの家系が同一と考えることが出来るため、4つの家系で共通する変化は2つ発見された。これらは先の連鎖解析で示唆された染色体には位置しなかった。サンガー法で遺伝子変化を検証したところ、その部位の遺伝子変化はデータベースにはないものの、日本人に存在する低頻度多型であることが明らかになった。一方、4家系の中で最も情報量が大きい家系である家系Aについて注目し、エクソームシーケンスをした2名間で共有する100個程度の変異変化についてサンガー法で検証を進めている。特に4つの染色体領域と連鎖する可能性が示された部分に位置する、遺伝子変化が実際に12個認められた。これらを風潰しに家系A内の他の発症者で共有し非発症者では見られない変化を追求した。その結果、ある遺伝子にミスセンス(アミノ酸の置換が生じる)変化に至る1塩基置換を見出した。対照者120名にはその変化がなかったため、強い連鎖不平衡を示していることが判った。目下この変化が真の変異であるかを検証している。

「研究の目的および概要」の部分に記載したとおり、遺伝子解析技術が進歩しているとはいえ、原因が未同定となっている家系の規模は小さいことが多く、原因同定への道のりは必ずしも容易ではない。原因を同定するためには、多数の家系を解析して原因が同一の家系に解析が及ぶことである。今回の期間で、有力な候補遺伝子が解明された。このため、周辺領域の綿密な遺伝子変化探索を行い、より確かに遺伝子レベルで未同定SCAを鑑別することが出来るようになると、原因遺伝子解明に近づくと考えられる。目下、その解析も進めている。

2.3 研究項目A03 ゲノムインフォマティクス研究

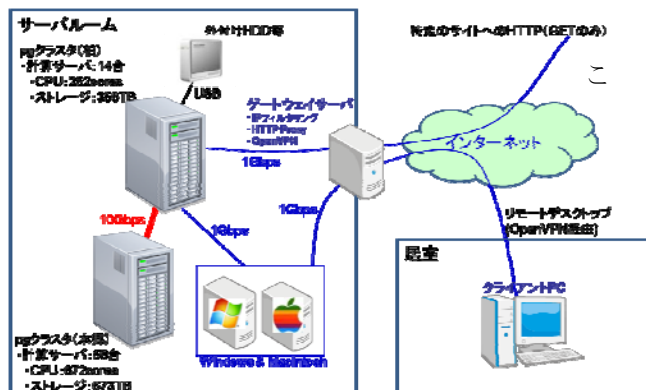
【計画研究】

脳疾患個人ゲノム多様性を分析する情報学の創成 (森下 真一)

ヒトゲノムの多様性は大きく分けて、1塩基置換(SNP)/短い挿入削除等のマイクロな多様性、大規模な脆弱領域/染色体内逆位/染色体の融合転座等のマクロな多様性がある。ヒトゲノム全域わたって多様性情報を収集し分類することは人類遺伝学の大きな目標であるが、その情報量の大きさゆえ、効率的に観測することは過去には困難であった。さいわい近年、観測限界を超える方法論の進展が著しい。とくに超高速DNA解読装置の登場は、疾患関連遺伝子座の状態を、塩基対単位すなわち約30億ポイントの解像度で観測することを可能にした。この結果、稀な変異が多様に起こり発症すると考える仮説の検証を可能にしつつある。本研究では、これまでの研究でゲノムと疾患の相関について先駆的研究が展開されてきた脳疾患を対象に、個人ゲノム情報を収集し、疾患と相関の高い多様性モチーフを探し出し、モチーフが生まれる

機序を推定する新しい情報学を創成することを目指している。

ハードウェア基盤システムの構築 (高セキュリティ計算機システム): 研究の基盤となるハードウェアを平成22~23年度に整備した。パーソナルゲノムは個人情報であるか否かについては議論がある。我々は現在のところ保守的な立場に立って、個人情報として厳重に管理している。詳しくは、パーソナルゲノムを解読するシーケンサーと解読データを分析する計算機は、生体認証により入室できる部屋に設置している。計算機はインターネットから隔離されている(右図参照)。東京大学では病院でDNAを解読し、病院内の計算機でも解析を行うが、柏地区の大型クラスター計算機も一部利用している。2つの地区間のデータ転送には、専用線(ダークファイバー)を利用している。のように、一般ユーザーが利用する計算機は一切利用していない。解析結果を依頼者に送付する際も、暗号化し、運送会社の高度なセキュリティサービスを利用。



ソフトウェア基盤システムの構築 (パーソナルゲノム情報解析パイプライン): 高度なセキュリティ計算機システム上に、パーソナルゲノムを高速に解析する以下の情報パイプラインを構築した。

- DNAシーケンサーにより全ゲノムまたは全エクソンのDNA断片配列を解読し計算機へデータ転送。
- DNA断片配列をヒト標準配列(hg19)へ写像。シーケンスの良否を判断できるように、写像率、PCR duplicate 率、DNA断片配列長の分布、全ゲノム/エクソンのカバー率を算出し表示。
- マルチプルアラインメントにより1塩基変異と短い挿入削除を同定。各変異の重篤度を判定するため、同義/非同義、フレームシフト等の特長へ分類。各変異が新規の変異であるか否かを dbSNP に存在するか否かで判定。欧米人の頻度分布を利用しているが、日本人の分布に将来置き換える。
- 家系データが存在する場合には、優性劣性の遺伝様式別に連鎖解析を実施し、疾患関連遺伝子が存在する領域を絞り込む。

日本人標準ゲノムの作成: 同定された塩基変異が新しいか否かを判定するために、A01 班と連携して日本人195 サンプル (390 アレル) の頻度情報を集計し、日本人標準ゲノム version 0.1 としてまとめた。今後は 1000 アレルを超える情報量のデータから日本人標準ゲノムversion 1.0 を作成し、検出された塩基変異が日本人の中でどの程度の頻度をもつかを推定できるようにする計画である。

パーソナルゲノム内の構造多型の検出アルゴリズムの研究開発: 長い挿入削除、逆位、染色体融合等の構造多型を精度よく検出することに取り組んだ。これらの変異が起こっているゲノム上の位置を精度良く推定するために、split alignment アルゴリズムを作成した。また PacBio sequencer が導入され、長いread が収集可能になった。PacBio read には10%を超える挿入削除が含まれる。この補正のため、Illumina reads とマッチングを取る高精度かつ高速なアルゴリズムを研究開発した。一方で、個人固有の de novo insertion のカタログ化を進めている。

【公募研究】

疾患原因となる希少変異を絞り込み疾患機序を推測するための情報技術開発 (岩崎 渉)

近年の猛烈な配列シーケンス能力の向上によって、common variant のみならずrare variantをも解析できるパーソナルゲノム解読が現実のものとなった。実際に疾患の原因となるrare variantを特定した例も報告されつつある。しかし今後、単一性遺伝病ではない場合・普遍的な疾患の場合・顕著な変異が起きていない疾患の場合などにおいては、疾患原因となるrare variantをパーソナルゲノムデータからスムーズに特定できる例は限られてくると予測される。そこで本公募研究では、今後そういった困難が生じる場合に備え、統計的な手段によって絞り込むことが難しい多数の疾患原因変異候補群が見つかった際に、その中から既存のデータベース・生物医学知識を用いてより疾患原因らしい変異群を絞り込み、かつその疾患機序を示唆するためのインフォマティクス技術開発を行うことを目的とした。具体的には、英文中からの遺伝子名の抽出(固有表現認識)に関して既存手法の改良を行うとともに、医学生物学分野の文献データベースPubMedに含まれる1000万件を超える英文アブストラクトに対してこれを適用し、網羅的に遺伝子名の抽出および遺伝子IDとの対応付けを行った。さらにその結果をもとに、エクソーム解析の結果得られた疾患原因変異候補の遺伝子群を入力すると、その疾患機序に関連すると想定される生物医学概念を表示するシステムの開発を行った。すでにプロトタイプの実装を完了し、より疾患原因らしい変異群を見いだすためのパラメータの改良を行っている。

3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

日本人ゲノムの参照配列：疾患ゲノム解析には民族固有のゲノムを反映した解析が必須であるが、現在は日本人の健常者の参照配列が不十分であるため、参照配列としてHG19またはDBSNPを使用している。使用可能な日本人全ゲノム情報は主として本研究班の脳神経疾患データであるので、早急に健常な日本人全ゲノムデータを準備する必要がある。とりわけ、高齢で発症するアルツハイマー病のような加齢性疾患に関しては、健常高齢者のゲノム情報は非常に重要である。

データベース：ゲノム配列情報の充実と共に、疾患関連の変異が健常者集団にもわずかに存在することが明らかになってきており、これまでのように、データベースに存在しない配列をnovel mutationとして、疾患に関連する候補変異とするやり方では、overfilteringになってしまう。この点に対処するために、日本人ゲノムについて、詳細なallele frequency情報を含めたvariation databaseの充実が必須のものとなっており、日本人ゲノムのallele frequencyに基づくデータ処理のシステムを整備していく。そのためのサンプルリソースを多施設研究コンソーシアムから提供を受けつつあり、解析を進めていく。

アルゴリズムの改善：SNV, short indelの検出については、実用的な感度・特異度の水準に達しており、成功例が増えつつある。その一方、連鎖解析で候補領域を十分に絞り込んだ、明らかな遺伝性疾患で、一見して十分なsequence coverageを得ているにも関わらず、原因変異と考えられる候補変異が見つからず、難渋する事例が一定数存在することが分かった。原因の一つとして、繰り返し配列の伸長、新規変異の挿入などの特殊な変異においては、ショートリード・シーケンサーに基づく従来のアルゴリズムでは、検出が難しい可能性が示唆される。この問題に対処するためには、変異の種類によって、その特徴をとらえた独立した検索アルゴリズムが必要であり、開発に努めている。

シーケンサー自体の問題：GC richな領域など、全ゲノム解析でも1%程度のゲノム領域が解析不能であることが分かった。実際、ショートリード・シーケンサーで解析した後、C9ORF72のイントロン/プロモーター領域のhexanucleotide repeatの伸長変異が指摘されたサンプルでは、データをレトロスペクティブに解析しなおしたが、変異自体がGC richであるためか、変異が検出できなかったことが分かった。また、前述のようにショートリードでは検出の難しい変異がある。これらの問題に対応して、GC biasを受けにくいシーケンサー、ロングリード・シーケンサーの活用などが今後の課題である。

計算機リソースの問題：シーケンサー能力の加速度的進歩に計算機リソースの充実が追いついていないのが現状である。さらに大容量の記憶媒体を確保するとともに、効率よいデータ保管の方策を検討する必要がある。処理速度に関しては、さらに並列化を推進しオーバーヘッドを減少させることで対応する必要があると考えられる。

サンプルリソース：原因未同定の遺伝性疾患の多くが希少な疾患であるが、仮に1家系で原因変異の候補が同定されても、遺伝学的に確度を高めることが困難であるため、独立した別家系の変異同定が必要になる。また、遺伝性疾患で原因変異が同定されたときに、孤発性疾患に検索を進めていくためには、大規模なサンプルリソースが必要になる。この状況に対応するため、わが国において、疾患リソースを収集する臨床系の研究者が積極的に大規模な多施設共同研究体制を構築していく必要がある。

疾患関連遺伝子同定のアルゴリズム：遺伝性疾患については、現在でも病因遺伝子未同定の疾患が少なからず存在する。病因遺伝子の同定を困難にしている要因は、1. 家系数が限られており、連鎖解析による絞り込みが困難である、2. 家系毎に病因遺伝子が異なり (genetic heterogeneity)、複数家系で同一遺伝子に変異が確認できないことがある、3. 遺伝子変異が、特殊なrepeat motifの伸長による場合、short readが得られる次世代シーケンサーでは同定が困難であること、などをあげることができる。家系数が限られる点については、サンプルリソースの項で述べたように、臨床系の研究者が協力して、積極的に大規模な多施設共同研究体制を構築していく必要がある。genetic heterogeneityについては、国内だけでなく、国際的な共同研究体制の構築を行い、より大規模な変異解析の体制を構

築することが必要である。特殊なrepeat motif の伸長については、最近、筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉変性症で発見された、C9ORF72のintron中のhexanucleotide repeat expansion のような例は今後さらに多くの疾患で見出されていくと予測される。このような遺伝子を効率よく見出すためには、short readのデータから、このような特殊なrepeat motif の伸長を見出すアルゴリズムの開発、さらには、long readが可能なPacific Biosciences RSを用いた探索法の開発を進める必要がある。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）

4.1 研究項目A01次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究

<計画研究>

- ・ ヘテロ接合性SNVの高精度の検出方法の開発（論文執筆中）（辻）
- ・ 日本人ゲノムのvariation databaseについては、195例の日本人ゲノム配列の解析に基づくvariation database バージョン0.1 を作成し、JSTの統合化推進プログラムの「研究開発課題名「ヒトゲノムバリエーションデータベースの開発」プロジェクト（研究代表者：徳永勝士）と連携して、データベースの公開に向けての作業を進めている。（豊田，辻，森下）
- ・ 遺伝性末梢神経疾患の疾患遺伝子の発見（Am. J. Hum. Genet. (provisionally accepted)）（辻）
- ・ 再同意が得られた脳疾患由来の検体を中心に全ゲノム解析（25検体：アルツハイマー病，統合失調症，多系統萎縮症）およびエクソーム解析（33検体：筋萎縮性側索硬化症，多系統萎縮症）を進めており，網羅的な多型情報の収集を行っている。（豊田）

<公募研究>

- ・ 真の全エクソン解読を達成するための改良エクソーム解析法の開発（工藤）
- ・ エクソーム解析における低カバレッジ領域を確認するため、核酸ビーズとしては現在最も汎用されているSureSelect（アジレント）を用いて、上記解析で抽出した低カバレッジ領域を標的とするプローブライブラリーを設計した。（工藤）
- ・ PCR工程に起因する高GC含量領域の喪失を解消するために、PCR条件を検討した結果、SureSelect, SureSelectXTの標準プロトコールと比べて鋳型DNAのGC含量が70%を超えても良好な増幅効率を示す改良PCR法の条件が設定できた。（工藤）
- ・ 低カバレッジ領域の網羅的シーケンシングを目指し、最近開発されたHaloPlex ターゲットエンリッチメントシステム（アジレント）を用いて、上記解析で抽出した低カバレッジ領域を標的とするプローブライブラリーを設計した。（工藤）

4.2 研究項目A02脳疾患の発症機構の解明

<計画研究>

- ・ 3家系9人のエクソーム解析でアルツハイマー病発症者に共通する新規の変異を見つけた。（桑野）
- ・ 6家系11名の家族性筋萎縮性側索硬化症患者のエクソーム解析を行い，変異候補の絞り込みを行っている。（田中）
- ・ ゲノムワイド関連解析の上位9000個のSNPにまで，再現研究の対象を拡大し，検討した．中間解析では，ゲノムワイド有意水準をこえる， $P = 1 \times 10^{-8}$ の関連を示す新規遺伝子を見出した．脂質代謝カスケードの遺伝子，および，パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子，の原因変異についてサンガーシーケンスで検討したが，有意な関連を示す結果を得なかった．同胞例2検体について，次世代シーケンサーによる全エクソン解読を行い，共通する新規の多型・変異を，321個検出した．知能に関するエピジェネティックな要因の同定を目指し，IQ差の顕著な一卵性双生児17組34検体の血液由来ゲノムを用いて網羅的DNAメチル化解析を行い，それぞれの双生児のIQが高い方のミトコンドリアのリボソームタンパク質とDNAヘリカーゼ関連遺伝子群の発現が上昇する傾向にあることが明らかになった．（戸田）
- ・ 特許出願

タイトル： パーキンソン病発症リスクマーカー
出願人： エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
出願番号： 特願2010-112507
出願日： 平成22年5月14日
発明者： 戸田達史 佐竹渉

- ・ 統合失調症の発症に関与する遺伝子を見出し、以下の臨床試験を開始している。
TM8001のカルボニルストレス性統合失調症患者を対象とした臨床薬理試験 (CTR 臨床試験登録UMIN000006398) 治験責任医師：糸川昌成 [2011/10/01]

<公募研究>

- ・ 研究対象家系のエクソームおよび全ゲノム解析により新規パーキンソン病原因遺伝子単離に成功した。現在新規遺伝子変異家系を対象家系の他に1家系発見した。現在大規模変異スクリーニングと共に、病態生理解明に向けて原因遺伝子の機能解析・病態解析に着手している。(船山)
- ・ 優性遺伝性パーキンソン病原因遺伝子の1つであるVPS35について対象家系に加え日本人優性遺伝性パーキンソン病約300家系、孤発性パーキンソン病約400症例について変異解析を実施し、欧米人症例で報告されているD620N変異を合計4家系(優性遺伝性パーキンソン病3家系および孤発例1症例)から同定した (Mov Disord. in revision). (船山)
- ・ ヘテロ接合体変異と判定されたparkin遺伝子変異家系の詳細な遺伝子解析により、偽ヘテロ接合体変異であると同定した1家系を発見した。この変異は通常の遺伝子解析では見落とす可能性の高い変異である。新規原因遺伝子単離研究を行う場合、まず先に既知の原因遺伝子変異スクリーニングを実施し変異が無いことを確認するが、本家系のような複雑な変異タイプも考慮する必要がある事を示唆した (Mov Disord. 27:552-5, 2012). (船山)
- ・ 「連鎖・エクソームアプローチ」を家族性ニューロパチー1家系に応用し、1p領域に2個、4p領域に1個候補SNVを選別した。(服巻)
- ・ 薬原性遅発性ジスキネジアの発症脆弱性にDPP6遺伝子変異が関与していることを発見した。(有波)
- ・ SLC1A1遺伝子の第一イントロンの遺伝子変異が統合失調症と関連していることを発見した。(有波)
- ・ 未同定SCAの探索でSCA15の解析を行ったところ、400に及ぶ家系の中で1家系だけITP15遺伝子の欠失を見出した (J Hum Genet. 2012 in press). (石川)
- ・ SCA31の遺伝子変化をフランス人、ドイツ人合計900名で解析した。日本人と同じ変化は見られず、SCA31は見出されなかった。しかし、ヨーロッパの健常者の実に5.5%と高い頻度で、SCA31ローカスに多種類の5塩基伸長を見出した。人種によって異なる塩基が伸長するというユニークなローカスであることが判った (Neurology 15:1853-5, 2011). (石川)

4.3 研究項目A03 ゲノムインフォマティクス研究

<計画研究> (森下)

パーソナルゲノムを解読する情報システムを構築することは我国では未曾有の経験であり、脳疾患パーソナルゲノムの多様性を分析するには必要不可欠な研究基盤となる。この基盤を構築・運用できたことが平成22~23年度の最大の研究成果である。

ハードウェア基盤システムの構築: 高セキュリティ計算機システムを構築するには、インターネットから隔離された状態で利便性を確保することが問題であった。様々な問題を克服し、システムを運用できるようになった。さらに、この2年間だけでも、次世代型シーケンサーの解読速度は10倍以上となった。シーケンサーと計算機システムを結ぶ回線を整備することも難しい問題であった。特に、平成23年度前半までは、東大病院ゲノム医学センターに計算機システムが無かったため、柏地区の計算機システムにデータを転送する必要があった。この本郷-柏間のデータ転送を円滑に行うために、専用回線(ダークファイバー)を東京大学情報基盤センターとともに整備した。論文の形ではまとめにく

い成果であるが、基盤整備として欠くことのできない研究活動であった。

ソフトウェア基盤システムの構築: パーソナルゲノム情報解析パイプラインにおける最大の問題は、塩基変異を検出する精度を落とさずに、計算時間を最適化するという課題であった。ヒト1人分の全ゲノムデータをシーケンサーで収集するのに、2012年5月現在、約1日で済むようになった。そのため、計算機システムのデータ処理も、ヒト1人分のデータを1日で処理できることが望ましい。我々は、約200CPUコアの計算機システムを使って、4日間で処理するシステムを構築することができた。現在、利用可能なCPU コア数が約1000であるため、5人分の全ゲノムデータを4日間で処理できる。したがってシステム全体の平均処理能力は1.2人/日という換算になる。今後もシーケンサーの解読能力は指数関数的に増えるであろう。すると計算機システムの並列度を上げて対応してゆかなければならない。並列ファイルシステムの高速化に主眼を置いて研究を進めたい。

計画班員のデータ解析支援: 構築したパーソナルゲノム情報解析パイプラインを用いて、本新学術研究領域の計画班員である辻先生、祖父江先生、桑野先生、糸川先生が収集した家系データを連鎖解析法により分析し、疾患関連の塩基置換の候補を同定している。

パーソナルゲノム内の構造多型の検出アルゴリズムの研究開発: 次世代シーケンサーが解読するDNA断片配列を標準ヒトゲノムへ写像することは、予想以上に困難であることが分かってきた。特に挿入削除配列の周辺で「塩基置換」と判断された場合には、誤りが多いので注意が必要である。研究分担者の笠原雅弘はこの問題を解決するアルゴリズムを開発した。また挿入削除が10塩基以上と長い場合には、*split alignment* という操作が必要である。これについても高速なアルゴリズムを設計することができた。もう一つの難しい問題は、標準ゲノムに存在せず、パーソナルゲノムに固有の新規的な挿入配列を検出することである。100塩基前後の短い配列をつなげて長い新規的挿入配列を見つけることは難しいため、新規挿入配列の全貌はほとんど理解されていない。そこで平均長3500塩基の非常に長いリードを解読できる PacBio RS を本領域では購入し、この問題にアプローチしている。PacBio リードは 15%の塩基エラーがある。くわしく調べると、塩基ミスマッチが1-3% 程度で、残りは挿入削除であることがわかった。この特徴的なエラーを除くために、コストの高い PacBio リードを多数収集せずに、低コストのIllumina sequencing を実施して、PacBio リードを補正することが、省コストで現実的な解決策である。そこで高速に補正するアルゴリズムを開発した。

日本人標準ゲノムの作成: 全ゲノムおよび全エクソン解読により得られる塩基置換 (SNV) を多数収集し、アレル頻度を付加したデータベースは着実に整備されつつある。A01 班と連携して日本人195 サンプル (390 アレル) の頻度情報を集計し、日本人標準ゲノム version 0.1 としてまとめた。今後は 1000 アレルを超える情報量のデータから日本人標準ゲノムversion 1.0 を作成し、検出された塩基変異が日本人の中でどの程度の頻度をもつかを推定できるようにする計画である。400アレル分の情報は得られた。加えて PacBio リードを使った日本人固有の新規挿入配列も追加する作業が進みつつある。最終的には構造的変化が、クロマチン構造をどのように変化させるかという問題へ迫りたい。

DNAメチル化と遺伝的多様性が相関する新しい知見: 塩基変異の中で最も多いのは、CpGサイトのシトシンがメチル化されチミンへと変異することであることは以前より知られていた。我々は、CpGサイトがメチル化されている場合と、メチル化されていない場合で、周辺10塩基の変異率が顕著に異なる事実をヒトゲノムに於いて発見した (Qu et al. *Genome Research*, 2012)。メチル化されている場合は塩基変異率は 50% 程度上昇し、統計学的にも極めて有意な変化であることを確認した ($p < 10^{-566}$, two-proportion z-test)。この結果は、deaminated cytosine (U:G mismatch) の修復機構が、1塩基だけでなく周辺塩基を含めて修復し、しかも効率が必ずしも高くないことを示唆している。今後、DNAメチル化と変異の関係を調べる際に、あたらしい重要な視点を与えている。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

領域全体の発表論文数：英文原著151編

【計画研究】

辻 省次

1. Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, and *Tsuji S. *TRPM7* is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am. J. Med. Genet.* 153B:310-313, 2010.
2. Sato K, Yabe I, Fukuda Y, Soma H, Nakahara Y, Tsuji S, and *Sasaki H. Mapping of autosomal dominant cerebellar ataxia without the pathogenic PPP2R2B mutation to the locus for spinocerebellar ataxia 12. *Arch Neurol*67: 1257-1262, 2010
3. Mitsui J, Fukuda Y, Azuma K, Tozaki H, Ishiura H, Takahashi Y, Goto J, and *Tsuji S. Multiplexed resequencing analysis to identify rare variants in pooled DNA with barcode indexing employing next-generation sequencer Running Title: Multiplexed resequencing analysis of pooled DNA. *J. Hum. Genet.* 55: 448-455, 2010
4. *Tsuji S. Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing. *Hum. Mol. Genet.* 19: R65-70, 2010 (doi: 10.1093/hmg/ddq162, 2010)
5. Koike A, Nishida N, Inoue I, Tsuji S, and *Tokunaga K. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J. Hum. Genet.* 55:91-96, 2010
6. *Yoshida M, Takahashi Y, Koike A, Fukuda Y, Goto J, and Tsuji S. A variation database for amyotrophic lateral sclerosis. *Human Mutation* 31:875-884, 2010
7. Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice I, Hattori N, and *Tsuji S. Mechanisms of genomic instabilities underlying two common fragile site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines. *Amer J Hum Genet* 87: 75-89, 2010
8. Yamada K, Miura K, Hara K, Suzuki M, Nakanishi K, Kumagai T, Ishihara N, Yamada Y, Kuwano R, Tsuji S and *Wakamatsu N. A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Medical Genetics* 11:171, 2010 (doi: 10.1186/1471-2350-11-171.)
9. Matsumoto L, Takuma H, Tamaoka A, Kurisaki H, Date H, Tsuji S, and *Iwata A. CpG Demethylation Enhances Alpha-Synuclein Expression and Affects the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *PLOS One* 5(11):e15522, 2010
10. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P and *Tsuji S. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenetics* 12: 41-50, 2011
11. Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T and *Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in *FLVCR1*. *Neurogenet* 12:117-21, 2011
12. Yokoseki A, Ishihara T, Koyama A, Shiga A, Yamada M, Suzuki C, Sekijima Y, Maruta K, Tsuchiya M, Date H, Sato T, Tada M, Ikeuchi T, Tsuji S, Nishizawa M and *Onodera O. Genotype-phenotype correlations in early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminaemia. *Brain* 134:1387-99, 2011
13. Matsukawa T, Wang X, Liu R, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuda Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa T, Shimizu J, Goto J, Proud CG and *Tsuji S. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in *EIF2B2*, *EIF2B3*, and *EIF2B5*. *Neurogenet* 12:259-61, 2011
14. Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J and *Tsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Hum. Genet.* 56:671-5, 2011
15. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, *Ikegawa S. A functional variant in *ZNF512B* is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 20:3684-3692, 2011
16. Martins S, Soong B-W, Wong VCN, Giunti P, Brice A, Ranum LPW, Sasaki H, Riess O, Tsuji S, Coutinho P, Amorim A, Sequeiros J, Nicholson GA. Mutational Origin of Machado-Joseph Disease in the Australian Aboriginal Communities of Groote Eylandt and Yirrkala. *Arch. Neurol.* (in press)
17. *Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S, Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F. Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene

mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* **83**: 205-212, 2012

18. Doi H, Yoshida, K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y and *Matsumoto N. Exome Sequencing Reveals a Homozygous SYT14 Mutation in Adult-Onset, Autosomal-Recessive Spinocerebellar Ataxia with Psychomotor Retardation. *Amer. J. Hum. Genet.* **89**: 320-327, 2011
19. Hashimoto Maeda M, Mitsui J, Soong B-W, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shiota Y, Ichikawa Y, Matsumoto H, Arai M, Okamoto T, Miyama S, Shimizu J, Inazawa J, Goto J and *Tsuji S. Increased gene dosage of myelin protein zero causes Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol.* **71**:84-92, 2012
20. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R and *Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am J Cardiol.* **108**:1801-1807,2011
21. Suzuki K, Zhou J, Sato T, Takao K, Miyagawa T, Oyake M, Yamada M, Takahashi H, Takahashi Y, Goto J, and *Tsuji S. DRPLA transgenic mouse substrains carrying single copy of full-length mutant human DRPLA gene with variable sizes of expanded CAG repeats exhibit CAG repeat length- and age-dependent changes in behavioral abnormalities and gene expression profiles. *Neurobiol. Dis.* **46**: 336-50, 2012
22. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EGP, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pampillet R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O, The Chromosome 9-ALS/FTD Consortium, The French research network on FTL/FTLD/ALS, The ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu C-S, Yeh T-H, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Ber IL, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, *Traynor BJ. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in sporadic ALS and FTD around the world. *Lancet Neurol* **11**: 323-30, 2012
23. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LPW, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, and *Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* (in press)
24. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S and *Goto J. Mutational Analysis of Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis with OPTN Mutations in Japanese Population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (in press)
25. *Hida A, Ishiura H, Arai N, Fukuoka H, Kurohara H, Hasuo K, Shimizu K, Goto J, Uesaka Y, Tsuji S and Takeuchi S. Adult-onset Alexander disease with a novel R66Q mutation of GFAP gene presenting severe vocal cord paralysis during sleep. *J. Neurol* (in press)
26. Taira M, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Saito N, Okada K, Tsuji S, Sawamura H, Amano S, Goto J and *Tsuji S. Clinical features and haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenet* (in press)

<ホームページ> http://www.personal-genome.jp/about/personal_genome_analysis/
<http://square.umin.ac.jp/neuroky/>

<公開情報> 遺伝性黄斑症の原因解明 2010年9月10日 朝日新聞
難病ゲノム解析 2011年3月1日 産経新聞
超長寿遺伝子探せ 2012年6月9日 読売新聞

森下 真一

1. Wu H, Saito TL, *Morishita S. Accelerating Path-free XML Queries in RDBMS. *IPSJ Online Transactions.* **3**:206-217, 2010
2. Kuroshu RM, Watanabe J, Sugano S, Morishita S, Suzuki Y, *Kasahara M. Cost-effective sequencing of full-length cDNA clones powered by a de novo-reference hybrid assembly. *PLoS One.* **7**;5(5):e10517, 2010
3. Ogoshi K, Hashimoto S, Nakatani Y, Qu W, Oshima K, Tokunaga K, Sugano S, Hattori M, Morishita S, Matsushima K*. Genome-wide profiling of DNA methylation in human cancer cells. *Genomics.* **98**(4):280-7, 2011
4. Funakoshi M, Tsuda M, Muramatsu K, Hatsuda H, Morishita S, *Aigaki T. A gain-of-function screen identifies wdb and lkb1 as lifespan-extending genes in Drosophila. *Biochem Biophys Res Commun.* **405**(4):667-72, 2011.
5. Higasa K, Nikaido M, Saito L, Yoshimura J, Suzuki Y, Suzuki H, Nishihara H, Aibara M, Ngatunga BP, Kalombo HWJ, Sugano S, *Morishita S, *Okada N. Extremely slow rate of evolution in the HOX cluster revealed by comparison between Tanzanian and Indonesian coelacanths. *Gene* (in press)
6. Qu W*, Hashimoto S, Shimada A, Nakatani Y, Ichikawa K, Saito TL, Ogoshi K, Matsushima K, Suzuki Y, Sugano S, Takeda H, and *Morishita S. Genome-wide genetic variations are highly correlated with proximal DNA methylation patterns. *Genome Research* (in press)

豊田 敦

1. *Morita A, Nakahira K, Hasegawa T, Uchida K, Taniguchi Y, Takeda S, Toyoda A, Sakaki Y, Shimada A, Takeda H, *Yanagihara I. Establishment and characterization of Roberts syndrome and SC phocomelia model medaka (*Oryzias latipes*). *Dev Growth Differ*. 54(5):588-604, 2012
2. Nakamura S, Watakabe I, Nishimura T, Picard JY, Toyoda A, Taniguchi Y, di Clemente N, *Tanaka M. Hyperproliferation of mitotically active germ cells due to defective anti-Mullerian hormone signaling mediates sex reversal in medaka. *Development*. 139(13):2283-7, 2012
3. Dang Z, Yagi K, Oku Y, Kouguchi H, Kajino K, Matsumoto J, Nakao R, Wakaguri H, Toyoda A, Yin H, *Sugimoto C. A pilot study on developing mucosal vaccine against alveolar echinococcosis (AE) using recombinant tetraspanin 3: Vaccine efficacy and immunology. *PLoS Negl Trop Dis*. 6(3):e1570, 2012
4. Kim RN, Kim DS, Choi SH, Yoon BH, Kang A, Nam SH, Kim DW, Kim JJ, Ha JH, Toyoda A, Fujiyama A, Kim A, Kim MY, Park KH, Lee KS, *Park HS. Genome analysis of the domestic dog (korean jindo) by massively parallel sequencing. *DNA Res*. 19(3):275-88, 2012
5. Izutsu M, Zhou J, Sugiyama Y, Nishimura O, Aizu T, Toyoda A, Fujiyama A, Agata K, *Fuse N. Genome features of "Dark-fly", a *Drosophila* line reared long-term in a dark environment. *PLoS One*. 7(3):e33288, 2012
6. Tsukahara S, Kawabe A, Kobayashi A, Ito T, Aizu T, Shin-i T, Toyoda A, Fujiyama A, Tarutani Y, *Kakutani T. Centromere-targeted de novo integrations of an LTR retrotransposon of *Arabidopsis lyrata*. *Genes Dev*. 26(7):705-13, 2012
7. Moriyama Y, Kawanishi T, Nakamura R, Tsukahara T, Sumiyama K, Suster ML, Kawakami K, Toyoda A, Fujiyama A, Yasuoka Y, Nagao Y, Sawatari E, Shimizu A, Wakamatsu Y, Hibi M, Taira M, Okabe M, Naruse K, Hashimoto H, Shimada A, *Takeda H. The medaka *zic1/zic4* mutant provides molecular insights into teleost caudal fin evolution. *Curr Biol*. 22(7):601-7, 2012
8. *Takami H, Noguchi H, Takaki Y, Uchiyama I, Toyoda A, Nishi S, Chee GJ, Arai W, Nunoura T, Itoh T, Hattori M, Takai K. A deeply branching thermophilic bacterium with an ancient acetyl-CoA pathway dominates a subsurface ecosystem. *PLoS One*. 7(1):e30559, 2012
9. Nakamura S, Watakabe I, Nishimura T, Toyoda A, Taniguchi Y, *Tanaka M. Analysis of medaka *sox9* orthologue reveals a conserved role in germ cell maintenance. *PLoS One*. 7(1):e29982, 2012
10. Murtagh VJ, O'Meally D, Sankovic N, Delbridge ML, Kuroki Y, Boore JL, Toyoda A, Jordan KS, Pask AJ, Renfree MB, Fujiyama A, Graves JA, *Waters PD. Evolutionary history of novel genes on the tammar wallaby Y chromosome: Implications for sex chromosome evolution. *Genome Res*. 22(3):498-507, 2012
11. *Chisada S, Okamoto H, Taniguchi Y, Kimori Y, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, *Yoshiura Y. Myostatin-deficient medaka exhibit a double-muscling phenotype with hyperplasia and hypertrophy, which occur sequentially during post-hatch development. *Dev Biol*. 359(1):82-94, 2011
12. *Renfree MB, *Papenfuss AT, Deakin JE, Lindsay J, Heider T, Belov K, Rens W, Waters PD, Pharo EA, Shaw G, Wong ES, Lefèvre CM, Nicholas KR, Kuroki Y, Wakefield MJ, Zenger KR, Wang C, Ferguson-Smith M, Nicholas FW, Hickford D, Yu H, Short KR, Siddle HV, Frankenberg SR, Chew KY, Menzies BR, Stringer JM, Suzuki S, Hore TA, Delbridge ML, Patel HR, Mohammadi A, Schneider NY, Hu Y, O'Hara W, Al Nadaf S, Wu C, Feng ZP, Cocks BG, Wang J, Flicek P, Searle SM, Fairley S, Beal K, Herrero J, Carone DM, Suzuki Y, Sugano S, Toyoda A, Sakaki Y, Kondo S, Nishida Y, Tatsumoto S, Mandiou I, Hsu A, McColl KA, Lansdell B, Weinstock G, Kuczek E, McGrath A, Wilson P, Men A, Hazar-Rethinam M, Hall A, Davis J, Wood D, Williams S, Sundaravadanam Y, Muzny DM, Jhangiani SN, Lewis LR, Morgan MB, Okwuonu GO, Ruiz SJ, Santibanez J, Nazareth L, Cree A, Fowler G, Kovar CL, Dinh HH, Joshi V, Jing C, Lara F, Thornton R, Chen L, Deng J, Liu Y, Shen JY, Song XZ, Edson J, Troon C, Thomas D, Stephens A, Yapa L, Levchenko T, Gibbs RA, Cooper DW, Speed TP, Fujiyama A, Graves JA, O'Neill RJ, Pask AJ, Forrest SM, Worley KC. Genome sequence of an Australian kangaroo, *Macropus eugenii*, provides insight into the evolution of mammalian reproduction and development. *Genome Biol*. 12(8):R81, 2011
13. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Kirschek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, *Hashimoto N, *Koizumi A. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One*. 6(7):e22542, 2011
14. Takahashi S, Toyoda A, Sekiyama Y, Takagi H, Nogawa T, Uramoto M, Suzuki R, Koshino H, Kumano T, Panthee S, Dairi T, Ishikawa J, Ikeda H, Sakaki Y, *Osada H. Reveromycin A biosynthesis uses RevG and RevJ for stereospecific spiroacetal formation. *Nat Chem Biol*. 7(7):461-8, 2011
15. Ono R, Kuroki Y, Naruse M, Ishii M, Iwasaki S, Toyoda A, Fujiyama A, Shaw G, Renfree MB, Kaneko-Ishino T, *Ishino F. Identification of tammar wallaby SIRH12, derived from a marsupial-specific retrotransposition event. *DNA Res*. 18(4):211-9, 2011
16. Ohnishi Y, Totoki Y, Toyoda A, Watanabe T, Yamamoto Y, Tokunaga K, Sakaki Y, Sasaki H, *Hohjoh H.

Active role of small non-coding RNAs derived from SINE/B1 retrotransposon during early mouse development. *Mol Biol Rep.* 39(2):903-9, 2011

17. *Watanabe T, Tomizawa S, Mitsuya K, Totoki Y, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Iida N, Hoki Y, Murphy PJ, Toyoda A, Gotoh K, Hiura H, Arima T, Fujiyama A, Sado T, Shibata T, Nakano T, Lin H, Ichianagi K, Soloway PD, *Sasaki H. Role for piRNAs and noncoding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse Rasgrf1 locus. *Science.* 332(6031):848-52, 2011
18. *Hongoh Y, Toyoda A. Whole-genome sequencing of unculturable bacterium using whole-genome amplification. *Methods Mol Biol.* 733:25-33, 2011
19. *Watanabe T, Chuma S, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Totoki Y, Toyoda A, Hoki Y, Fujiyama A, Shibata T, Sado T, Noce T, Nakano T, Nakatsuji N, Lin H, *Sasaki H. MITOPLD is a mitochondrial protein essential for nuage formation and piRNA biogenesis in the mouse germline. *Dev Cell.* 20(3):364-75, 2011
20. Sato S, Hirakawa H, Isobe S, Fukai E, Watanabe A, Kato M, Kawashima K, Minami C, Muraki A, Nakazaki N, Takahashi C, Nakayama S, Kishida Y, Kohara M, Yamada M, Tsuruoka H, Sasamoto S, *Tabata S, Aizu T, Toyoda A, Shin-i T, Minakuchi Y, Kohara Y, Fujiyama A, Tsuchimoto S, Kajiyama S, Makigano E, Ohmido N, Shibagaki N, Cartagena JA, Wada N, Kohinata T, Atefeh A, Yuasa S, Matsunaga S, *Fukui K. Sequence analysis of the genome of an oil-bearing tree, *Jatropha curcas* L. *DNA Res.* 18(1):65-76, 2011
21. *Taji T, Komatsu K, Katori T, Kawasaki Y, Sakata Y, Tanaka S, Kobayashi M, Toyoda A, Seki M, Shinozaki K. Comparative genomic analysis of 1047 completely sequenced cDNAs from an Arabidopsis-related model halophyte, *Thellungiella halophila*. *BMC Plant Biol.* 10:261, 2010
22. Kazuki Y, Hoshiya H, Takiguchi M, Abe S, Iida Y, Osaki M, Katoh M, Hiratsuka M, Shirayoshi Y, Hiramatsu K, Ueno E, Kajitani N, Yoshino T, Kazuki K, Ishihara C, Takehara S, Tsuji S, Ejima F, Toyoda A, Sakaki Y, Larionov V, Kouprina N, *Oshimura M. Refined human artificial chromosome vectors for gene therapy and animal transgenesis. *Gene Ther.* 18(4):384-93, 2011
23. Shang WH, Hori T, Toyoda A, Kato J, Popendorf K, Sakakibara Y, Fujiyama A, *Fukagawa T. Chickens possess centromeres with both extended tandem repeats and short non-tandem-repetitive sequences. *Genome Res.* 20(9):1219-28, 2010
24. Kuramochi-Miyagawa S, Watanabe T, Gotoh K, Takamatsu K, Chuma S, Kojima-Kita K, Shiromoto Y, Asada N, Toyoda A, Fujiyama A, Totoki Y, Shibata T, Kimura T, Nakatsuji N, Noce T, Sasaki H, *Nakano T. MVH in piRNA processing and gene silencing of retrotransposons. *Genes Dev.* 24(9):887-92, 2010
25. Nishito Y, Osana Y, Hachiya T, Popendorf K, Toyoda A, Fujiyama A, Itaya M, *Sakakibara Y. Whole genome assembly of a natto production strain *Bacillus subtilis* natto from very short read data. *BMC Genomics.* 11:243, 2010
26. Ohnishi Y, Totoki Y, Toyoda A, Watanabe T, Yamamoto Y, Tokunaga K, Sakaki Y, Sasaki H, *Hohjoh H. Small RNA class transition from siRNA/piRNA to miRNA during pre-implantation mouse development. *Nucleic Acids Res.* 38(15):5141-51, 2010
27. Takahashi S, Takagi H, Toyoda A, Uramoto M, Nogawa T, Ueki M, Sakaki Y, *Osada H. Biochemical characterization of a novel indole prenyltransferase from *Streptomyces* sp. SN-593. *J Bacteriol.* 192(11):2839-51, 2010
28. Toh H, Oshima K, Toyoda A, Ogura Y, Ooka T, Sasamoto H, Park SH, Iyoda S, Kurokawa K, Morita H, Itoh K, Taylor TD, Hayashi T, *Hattori M. Complete genome sequence of the wild-type commensal *Escherichia coli* strain SE15, belonging to phylogenetic group B2. *J Bacteriol.* 192(4):1165-6, 2010
29. Matsui H, Taniguchi Y, Inoue H, Kobayashi Y, Sakaki Y, Toyoda A, Uemura K, Kobayashi D, Takeda S, *Takahashi R. Loss of PINK1 in medaka fish (*Oryzias latipes*) causes late-onset decrease in spontaneous movement. *Neurosci Res.* 66(2):151-61, 2010

桑野 良三

1. Koshy B, Miyashita A, St Jean P, Stirnadel H, Kaise T, Rubio JP, Mooser V, Kuwano R, *Irizarry MC. Genetic Deficiency of Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (PLA2G7 V297F Null Mutation) and Risk of Alzheimer's Disease in Japan. *J Alzheimers Dis* 21:775-780, 2010
2. Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, and *Tsuji S. *TRPM7* is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am. J. Med. Genet* 153B:310-313, 2010
3. Yamada K, Miura K, Hara K, Suzuki M, Nakanishi K, Kumagai T, Ishihara N, Yamada Y, Kuwano R, Tsuji S, *Wakamatsu N. A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Med Genet* 11:171, 2010
4. Adachi S, Tajima A, Quan J, Haino K, Yoshihara K, Masuzaki H, Katabuchi H, Ikuma K, Suginami H, Nishida N, Kuwano R, Okazaki Y, Kawamura Y, Sasaki T, Tokunaga K, Inoue I, *Tanaka K. Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. *J Hum Genet* 55:816-821, 2010
5. Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru AM, Ishii K, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Miyashita

- A, Kuwano R, Nakashima K, *Murayama S. Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 69:737-744, 2010
6. Fu YJ, Nishihira Y, Kuroda S, Toyoshima Y, Ishihara T, Shinozaki M, Miyashita A, Piao YS, Tan CF, Tani T, Koike R, Iwanaga K, Tsujihata M, Onodera O, Kuwano R, Nishizawa M, Kakita A, Ikeuchi T, *Takahashi H. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol* 120:21-32, 2010
 7. Maksimova N, Hara K, Nikolaeva I, Chun-Feng T, Usui T, Takagi M, Nishihira Y, Miyashita A, Fujiwara H, Oyama T, Nogovicina A, Sukhomyasova A, Potapova S, Kuwano R, Takahashi H, Nishizawa M, *Onodera O. Neuroblastoma amplified sequence gene is associated with a novel short stature syndrome characterised by optic nerve atrophy and Pelger-Huët anomaly. *J Med Genet* 47:538-548, 2010
 8. *Ikeuchi T, Hirayama S, Miida T, Fukamachi I, Tokutake T, Ebinuma H, Takubo K, Kaneko H, Kasuga K, Kakita A, Takahashi H, Bujo H, Saito Y, Nishizawa M. Increased levels of soluble LR11 in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30:28-32, 2010
 9. Fu YJ, Nishihira Y, Kuroda S, Toyoshima Y, Ishihara T, Shinozaki M, Miyashita A, Piao YS, Tan CF, Tani T, Koike R, Iwanaga K, Tsujihata M, Onodera O, Kuwano R, Nishizawa M, Kakita A, Ikeuchi T, *Takahashi H. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol* 120:21-32, 2010
 10. Komatsu J, Ono K, Yanase D, Samuraki M, Shima K, Kuwano R, Matsunari I, *Yamada M. Imaging findings of familial dementia with a tau R406W mutation. *Acta Neurol Belg* 2011 Dec;111(4):374-5.
 11. Kawamura Y, Otowa T, Koike A, Sugaya N, Yoshida E, Yasuda S, Inoue K, Takei K, Konishi Y, Tanii H, Shimada T, Tochigi M, Kakiuchi C, Umekage T, Liu X, Nishida N, Tokunaga K, Kuwano R, Okazaki Y, Kaiya H, *Sasaki T. A genome-wide CNV association study on panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet* 56:852-856, 2011
 12. Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, *Ihara Y; the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 4: 344-352, 2012
 13. Kutoku Y, Miyazaki Y, Yamashita Y, Kuwano R, Murakami T, *Sunada Y. FTDP-17 presenting amnesic MCI as an initial symptom: case report. *Rinsho Shinkeigaku* 52: 73-78, 2012
 14. *Fujiwara T, Morimoto K, Kakita A, Takahashi H. Dynein and dynactin components modulate neurodegeneration induced by excitotoxicity. *J Neurochem* (in press)
 15. Matsui C, *Inoue E, Kakita A, Arita K, Deguchi-Tawarada M, Togawa A, Yamada A, Takai Y, Takahashi H. Involvement of the γ -Secretase-Mediated EphA4 Signaling Pathway in Synaptic Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Brain Pathol* (in press)

戸田 達史

1. Kogo H, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Bolor H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Taniguchi M, Toda T, *Kurahashi H. Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: toward the identification of genes responsible for infertility in humans. *J Hum Genet* 55:293-299, 2010
2. Tan EK, Kwok HH, Tan LC, Zhao WT, Prakash KM, Au WL, Pavanni R, Ng YY, Satake W, Zhao Y, Toda T, *Liu JJ. Analysis of GWAS-linked loci in Parkinson disease reaffirms PARK16 as a susceptibility locus. *Neurology* 75:508-512, 2010
3. Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, *Toda T. Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. *J Biol Chem* 285:31208-31216, 2010
4. *Kojima K, Nosaka H, Kishimoto Y, Nishiyama Y, Fukuda S, Shimada M, Kodaka K, Saito F, Matsumura K, Shimizu T, Toda T, Takeda S, Kawachi H, Uchida S. Defective glycosylation of α -dystroglycan contributes to podocyte flattening. *Kidney Int* 79:311-316, 2010
5. *Krüger R, Sharma M, Riess O, Gasser T, Van Broeckhoven C, Theuns J, Aasly J, Annesi G, Bentivoglio AR, Brice A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Klein C, Lambert JC, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Mellick GD, de Nigris F, Opala G, Prigione A, Quattrone A, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM; Genetic Epidemiology of Parkinson's disease consortium. A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 32:548.e9-548.e18, 2011
6. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, *Yamamura T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:3701-3706, 2011.
7. Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, *Chu J, *Toda T. Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet*

- 56: 330-334, 2011.
8. Kuga A, Ohsawa Y, Okada T, Kanda F, Kanagawa M, Toda T, *Sunada Y. Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice. *Hum Mol Genet* 20: 2975-2983, 2011
 9. Popiel HA, Burke JR, Strittmatter WJ, Oishi S, Fujii N, Toda T, Wada K, and *Nagai Y. The Aggregation Inhibitor Peptide QBP1 as a Therapeutic Molecule for the Polyglutamine Neurodegenerative Diseases. *J Amino Acids* 2011; doi:10.4061/2011/265084
 10. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, *Toda T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* 478:127-131, 2011
 11. *Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JP, Riess O, Aasly JO, Annesi G, Abahuni N, Bentivoglio AR, Brice A, Van Broeckhoven C, Chartier-Harlin MC, Destée A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Gispert S, Hattori N, Jasinska-Myga B, Klein C, Lesage S, Lynch T, Lichtner P, Lambert JC, Lang AE, Mellick GD, De Nigris F, Opala G, Quattrone A, Riva C, Rogaeva E, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Theuns J, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Gasser T, Krüger R; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium. Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 32:2108.e1-5, 2011
 12. *Ueda T, Kanda F, Aoyama N, Fujii M, Nishigori C, Toda T. Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A. *Brain Behav* 2011; doi: 10.1002/brb3.22
 13. Tachikawa M, Kanagawa M, Yu CC, Kobayashi K, *Toda T. Mislocalization of fukutin protein by disease-causing missense mutations can be rescued with treatments directed at folding amelioration. *J Biol Chem* 287:8398-8406, 2012
 14. Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Manya H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, *Toda T. Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing a non-laminin binding form of alpha-dystroglycan. *J Biol Chem* 287: 9560-9567, 2012
 15. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, Destefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, Toda T, Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe, The Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium; The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); The Parkinson's Disease GWAS Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, *Bertram L. Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. *PLoS Genet*. 2012 Mar;8(3):e1002548. Epub 2012 Mar 15.
 16. Sharma M, Ioannidis JPA, Aasly JO, Brice A, Van Broeckhoven C, Annesi G, Bertram L, Bozi M, Crosiers D, Clarke C, Facheris MF, Farrer M, Gispert S, Auburger G, Vilarino-Guell, Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon BS, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Mok VCT, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Opala GM, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva EA, Ross OA, Stefanis L, Stockton J, Satake W, Silburn P, Theuns J, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Xiromerisiou G, Yueh KC, ZHAO YI, Gasser T, Maraganore DM, Krüger R. Worldwide replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci. *Neurology* (in Press)
- < ホームページ > <http://www.med.kobe-u.ac.jp/im3/rinsyo/shinkei/index.html>
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>

田中 章景

1. *Tanaka F, Ikenaka K, Yamamoto M, Sobue G. Neuropathology and Omics in Motor Neuron Diseases. *Neuropathology* in press
2. *Tanaka F, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Sobue G. Current status of treatment of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neural Plast.* in press
3. Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Jiang YM, Huang Z, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Tanaka F, Muramatsu SI, *Sobue G. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nature Med.* in press
4. Iguchi Y, Katsuno M, Takagi S, Ishigaki S, Niwa J, Hasegawa M, Tanaka F, *Sobue G. Oxidative stress induced by glutathione depletion reproduces pathological modifications of TDP-43 linked to TDP-43 proteinopathies. *Neurobiol Dis.* 45: 862-870, 2012
5. Iida M, Koike H, Ando T, Sugiura M, Yamamoto M, Tanaka F, *Sobue G. A novel MPZ mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B with focally folded myelin and multiple entrapment neuropathies. *Neuromuscul Disord* 22: 166-169, 2012

6. Ikenaka K, *Katsuno M, Kawai K, Ishigaki S, Tanaka F, Sobue G. Disruption of axonal transport in motor neuron diseases. *Int J Mol Sci*. 13: 1225-1238, 2012
7. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, *Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet*. 20: 3684-3692, 2011
8. Sone J, *Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, Watanabe H, Sobue G. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology*. 76: 1372-1376, 2011
9. Iida A, Takahashi A, Deng M, Zhang Y, Wang J, Atsuta N, Tanaka F, Kamei T, Sano M, Oshima S, Tokuda T, Morita M, Akimoto C, Nakajima M, Kubo M, Kamatani N, Nakano I, Sobue G, Nakamura Y, Fan D, *Ikegawa S. Replication analysis of SNPs on 9p21.2 and 19p13.3 with amyotrophic lateral sclerosis in East Asians. *Neurobiol Aging*. 32: 757.e13-4, 2011
10. *Kato T, Emi M, Sato H, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Katagiri T, Tsuburaya K, Toyoshima I, Tanaka F, Sobue G, Matsubara K. Segmental copy-number gain within the region of isopenentenyl diphosphate isomerase genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 402: 438-442, 2010

糸川 昌成

1. Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, *Someya T. The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: Case-control studies and an updated meta-analysis. *Schizophr Res* 116:61-67, 2010
2. Tamaoka A, Arai M, Itokawa M, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Takuma H, Tsuji H, Ishii A, Watanabe M, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, *Akiyama H. TDP-43 M337V Mutation in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan. *Intern Med* 49:331-334, 2010
3. Amagane H, Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Hashimoto R, Itokawa M, Ozaki N, *Someya T. Failure to find an association between myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9) and schizophrenia: a three-stage case-control association study. *Schizophr Res* 118:106-112, 2010
4. Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Otowa T, Watanabe Y, Someya T, *Arinami T. Replication study of association between ADCYAP1 gene polymorphisms and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 20:123-125, 2010
5. Nozaki I, Arai M, Takahashi K, Hamaguchi T, Yoshikawa H, Muroishi T, Noguchi-Shinohara M, Ito H, Itokawa M, Akiyama H, Kawata A, *Yamada M. Familial ALS with G298S mutation in TARDBP: A comparison of CSF tau protein levels with those in sporadic ALS. *Inter Med* 49:1209-1212, 2010
6. Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Masuda N, Mozue Y, Nakamura K, Kawasaki Y, Itokawa M, Sato Y, Yamasue H, Kasai K, Okazaki Y, *Suzuki M. Volume reduction and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 121:55-65, 2010
7. Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, Itokawa M, Niizato K, Iritani S, Ozaki N, Takahashi M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Keino-Masu K, Arikawa-Hirasawa E, *Arinami T. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 35:1155-1164, 2010
8. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Takahashi T, Orikabe L, Toyoda E, Mozue Y, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Matsushita M, *Suzuki M. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:10-17, 2010
9. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, *Arinami T. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 67:974-982, 2010
10. Yazaki S, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Otowa T, Watanabe Y, Someya T, Iwata N, Kunugi H, Ozaki N, *Arinami T. An association study between the dymeclin gene and schizophrenia in the Japanese population. *J Hum Genet* 55:631-634, 2010
11. Arai M, *Itokawa M. A hard road in psychiatric genetics: schizophrenia and DPYSL2. *J Hum Genet* 55:397-399, 2010
12. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, *Sora I. The adenosine A2A receptor is associated with methamphetamine dependence/psychosis in the Japanese population. *Behav Brain Funct* 6:50, 2010
13. Itokawa M, Arinami T, *Toru M. Advanced Research on Dopamine Signaling to Develop Drugs for the Treatment of Mental Disorders: Ser311Cys Polymorphisms of the Dopamine D(2)-Receptor Gene and Schizophrenia. *J Pharmacol Sci* 114:1-5, 2010

14. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, *Itokawa M. Enhanced Carbonyl Stress in a Subpopulation of Schizophrenia. *Arch Gene Psychiatry* 67:589-597, 2010
15. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Noguchi E, Morikawa M, Suzuki Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, *Arinami T. Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36:756-765, 2010
16. Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, *Suzuki M. Classification of First-Episode Schizophrenia Patients and Healthy Subjects by Automated MRI Measures of Regional Brain Volume and Cortical Thickness. *PLoS One* 6(6):e21047, 2011
17. Toyosima M, Maekawa M, Toyota T, Iwayama Y, Arai M, Ichikawa T, Miyashita M, Arinami T, Itokawa M, *Yoshikawa T. Schizophrenia with the 22q11.2 deletion and additional genetic defects: case history. *The British Journal of Psychiatry* 199:245-246, 2011
18. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, *Sora I. Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9(1):176-182, 2011
19. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, *Sora I. Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9(1):137-142, 2011
20. Arai M, Koike S, Oshima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, *Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at-risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci* 65:604-607, 2011
21. Ikeda Y, Inagi R, Miyata T, Nagai R, Arai M, Miyashita M, Itokawa M, Fujita T, *Nangaku M. Glyoxalase I retards renal senescence. *Am J Pathol* 179(6):2810-2821, 2011
22. Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada at, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, *Fukumaki Y. Positive association of Phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156(7):850-858, 2011
23. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, *Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B(1):30-37, 2012
24. Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, *Someya T. A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res* 137(1-3):264-266, 2012
25. Ichikawa T, Arai M, Miyashita M, Arai M, Obata N, Nohara I, Oshima K, Niizato K, Okazaki Y, Doi N, *Itokawa M. Maternal inheritance and heteroplasmy of mtDNA mutations. *Mol Genet Metab* 105(1):103-109, 2012
26. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, *Tachikawa H. Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? *Behav Brain Funct* (in press)

【公募研究】

船山 学

1. * Hayashi C, Funayama M, Li Y, Kawano A, Suzuki M, Hattori N, Ikeda K. Prevalence of GJB2 Causing Recessive Profound Non-Syndromic Deafness in Japanese Children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 75:211-214, 2011.
2. Tomiyama H, Yoshino H, Ogaki K, Li L, Yamashita C, Li Y, Funayama M, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, * Hattori N. PLA2G6 variant in Parkinson's disease. *J Hum Genet*. 56:401-403. 2011.
3. Usami Y, Hatano T, Imai S, Kubo S, Sato S, Saiki S, Fujioka Y, Ohba Y, Sato F, Funayama M, Eguchi H, Shiba K, Ariga H, Shen J, * Hattori N. DJ-1 associates with synaptic membranes. *Neurobiol Dis*. 43:651-62, 2011.
4. * Funayama M, Yoshino H, Li Y, Kusaka H, Tomiyama H, Hattori N. Pseudo-heterozygous rearrangement mutation of parkin. *Mov Disord*. 27:552-5, 2012.
5. Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, Nakamura R, Yoshino H, Yato S, Tamura A, Naito Y, Taniguchi A, Izumi Y, Kaji R, Hattori N, * Sobue G, and the Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Analysis of *C9orf72* repeat expansion in 563 Japanese

patients with ALS. *Neurobiol Aging* (in press)

服巻 保幸

1. * Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Toyama T, Iwasaki N, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T and Fukumaki Y. Partial *SPAST* and *DPY30* deletions in a Japanese spastic paraplegia type 4 family. *Neurogenetics*. 12:25-31, 2011
2. “Exome sequencing approach to identify the responsible variant for a novel type of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance in the lower extremities found in a Japanese descent.”, The 12th International Congress of Human Genetics / The 61st Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, 2011.10.14, Montreal, Canada (paper in preparation)
<ホームページ> <http://www.gen.kyushu-u.ac.jp/~byouin/>

有波 忠雄

1. * Ishiguro H, Onaivi ES, Horiuchi Y, Imai K, Komaki G, Ishikawa T, Suzuki M, Watanabe Y, Ando T, Higuchi S, Arinami T. Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa. *Synapse* 65(2):103-108, 2011
2. Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Noguchi E, Ozaki N, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, * Arinami T. DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J.* (in press)
3. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, * Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 159B(1):30-37, 2012.

石川 欽也

1. Obayashi M, * Ishikawa K, Izumi Y, Takahashi M, Niimi Y, Sato N, Onodera O, Kaji R, Nishizawa M, Mizusawa H. Prevalence of inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor type 1 gene (ITPR1) deletion, the mutation for spinocerebellar ataxia type 15 (SCA15), in Japan screened by gene dosage. *J. Hum Genet.* 57: 202-206, 2011.
2. * Ishikawa K, Dürr A, Klopstock T, Müller S, De Toffol B, Vidailhet M, Vighetto A, Marelli C, Wichmann H-E, Illig T, Niimi Y, Sato N, Amino T, Stevanin G, Brice A, Mizusawa H. Pentanucleotide repeats at the spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) locus in Caucasians. *Neurology*, 77: 1853-1855, 2011.

工藤 純

1. Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, * Kosaki K. Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. *Am J Med Genet A.* 152A: 950-3, 2010
2. * Matsuki E, Miyakawa Y, Asakawa S, Tsukada Y, Yamada T, Yokoyama K, Kudoh J, Ikeda Y, Okamoto S. Identification of loss of p16 expression and upregulation of MDR-1 as genetic events resulting from two novel chromosomal translocations found in a plasmablastic lymphoma of the uterus. *Clin Cancer Res.* 17: 2101-9, 2011.
3. * Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, Amagai M. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol. Med.* 3: 320-33, 2011.
4. * Sandilands A, Brown SJ, Goh CS, Pohler E, Wilson NJ, Campbell LE, Miyamoto K, Kubo A, Irvine AD, Thawer-Esmail F, Munro CS, McLean WH, Kudoh J, Amagai M, Matsui T. Mutations in the SASPase gene (ASPRV1) are not associated with atopic eczema or clinically dry skin. *J Invest Dermatol* (in press).
5. Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa S, Sakabe J, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, * Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J. Dermatol. Sci.* (in revision)

岩崎 渉

1. * Iwasaki W, Yamamoto Y, Takagi T. TogoDoc server/client system: smart recommendation and efficient management of life science literature. *PLoS One* 5: e15305, 2010.
2. Praneenararat T, Takagi T, * Iwasaki W. Interactive, multiscale navigation of large and complicated biological networks. *Bioinformatics* 27: 1121-7, 2011.
3. * Hamada M, Kiryu H, Iwasaki W, Asai K. Generalized centroid estimators in bioinformatics. *PLoS One* 6:e154650, 2011.

「国民との科学・技術対話」について

平成24年8月22日に、川中島中学校の学生を東大病院ゲノム医学センターに招待し、次世代シーケンサーを基盤とするゲノム医学研究についてのレクチャーを実施する予定（JST SPP（サイエンス パートナーシップ プロジェクト）プランAとの連携）

6. 研究組織と各研究項目の連携状況

研究組織

領域名：パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患メカニズムの解明

Personal genome-based initiatives toward understanding brain diseases

研究項目A01. パーソナルゲノム解析技術の開発とゲノム医学への応用

計画研究

次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究（遺伝学研究所 豊田 敦）
パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患の発症機構の解明（東京大学 辻 省次）

公募研究

真の全エクソン解読を達成するための改良エクソーム解析法の開発（慶應義塾大学 工藤 純）

研究項目A02. パーソナルゲノムに基づく脳疾患の発症機構の解明

計画研究

パーキンソン病および認知機能関連分子とパーソナルゲノム解析（神戸大学 戸田 達史）
個人ゲノムの高次構造に基づくアルツハイマー病発症病態の解析（新潟大学 桑野 良三）
個人ゲノム解析に基づく筋萎縮性側索硬化症(ALS)の疾患関連遺伝子探索と病態機序解明（名古屋大学 田中 章景）
統合失調症を含む精神疾患の病態に關与する網羅的rare variantsの探索（東京都医学研究所 糸川 昌成）

公募研究

日本人統合失調症家系のゲノム解析に基づく疾患発症に関わるゲノム多様性と病態の解明（筑波大学 有波 忠雄）
連鎖・エクソームアプローチによる神経疾患責任遺伝子変異の効率的な同定（九州大学 服巻 保幸）
優性遺伝型脊髄小脳変性症のハイスループット遺伝子変異探索（東京医科歯科大学 石川 欽也）
エクソーム解析による新規パーキンソン病原因遺伝子の単離（順天堂大学 船山 学）

研究項目A03. ゲノムインフォマティクス研究

計画研究

脳疾患個人ゲノム多様性を分析する情報学の創成（森下 真一）

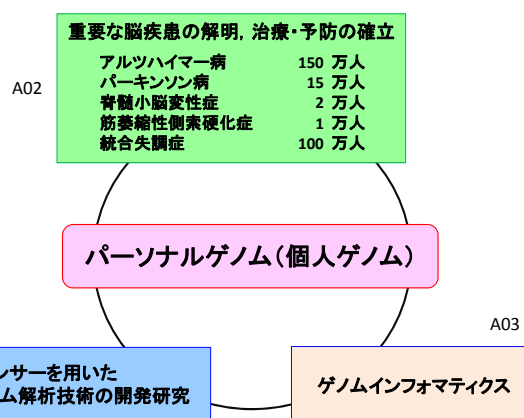
公募研究

疾患原因となる希少変異を絞り込み疾患機序を推測するための情報技術開発（岩崎 渉）

領域全体として、次世代シーケンサーを用いた解析を、遺伝学研究所（豊田）、東京大学医学部附属病院ゲノム医学センター（辻）が集中的に担当する体制を取っている。ゲノムインフォマティクスはすべて、森下研究室が担当をする連携体制を取っている。

ゲノムインフォマティクス解析は、東京大学医学部附属病院ゲノム医学セ

パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患メカニズムの解明



ンター内にsecurityの高い解析サーバーを設置し、大規模なゲノムインフォマティクスを行う体制を取っている。

ゲノムインフォマティクスを担当する森下研究室は、東京大学本郷キャンパス内、ゲノム医学センターに研究スペースを持ち、週1回程度の定例ミーティングを行うなど緊密な連携のもと、研究を進めている。

年2回の班会議を実施し、研究進捗状況の報告とともに、問題点や改善点についてそれぞれの研究組織が連携して、研究の効率化に努めている。

具体的な連携事例

- ・統合失調症を含む精神疾患の病態に関与する網羅的rare variantsの探索（糸川）：全ゲノム解析データの処理
- ・パーソナルゲノムの高次構造に基づくアルツハイマー病発症病態の解析（桑野）：連鎖解析のパイプライン提供
- ・パーソナルゲノム解析に基づくALSの疾患関連遺伝子探索と病態解明（田中）：コンソーシアム（JaCALS）からのサンプル提供による他の疾患研究利用
- ・次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究（豊田）：BAC作成，シーケンスリソースの共有的利用による効率化

7. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）

次世代シーケンサーの設備を効率よく充実するために、Illumina HiSeq2000（遺伝学研究所）、Life Technologies 5500xl（東大病院ゲノム医学センター）、Pacific Biosciences RS（東大病院ゲノム医学センター）を総括班の予算で導入し、領域内での有効活用を図っている。ゲノムインフォマティクスについては、ディスク領域：673TB, CPU：672 cores (12 cores x 56 nodes), memory: 96 GB/unitを東大病院ゲノム医学センターに整備し、securityの高いシステムを整備した。すべてのゲノムインフォマティクス解析をこのシステムに集中して効率の良い解析を進めている。

8. 今後の研究領域の推進方策

パーソナルゲノム解析のためのパイプライン（次世代シーケンサーの整備，ゲノムインフォマティクス）の整備が完了しており，日本人ゲノムの参照配列，日本人ゲノムのvariation databaseの充実も進められている．日本人ゲノムの参照配列については，既に完成しており，現在，Pacific Biosciences RS を用いて，in/delなどの構造多型を含め，より高精度の参照配列の完成を目指している．variation databaseについて，本年度中に，200名規模のvariation databaseを完成させる予定である．これらの基盤的な情報は，本研究領域のパーソナルゲノム解析に対して大きく貢献するものと期待される．

現在の課題としては，ゲノム配列情報の充実と共に，疾患関連の変異が健常者集団にもわずかに存在することが明らかになってきており，これまでのように，データベースに存在しない配列をnovel mutationとして，疾患に関連する候補変異とするやり方では，overfilteringになってしまうことである．この点に対処するために，日本人ゲノムについて，詳細なallele frequency情報を含めたvariation databaseの充実が必須のものとなっており，日本人ゲノムのallele frequencyに基づくデータ処理のシステムを整備していく．

エクソーム解析については，十分なcoverageで配列情報を取得できる領域が全エクソンの90%程度にとどまることがこれまでの研究で明らかになっており，この効率の改善を目指す．

神経疾患の研究では，最近になり，筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉変性症で，C9ORF72遺伝子のイントロン/プロモーター領域のhexanucleotide repeatの伸長が頻度の高い変異として注目されてきており，transcribed sequence中に存在するrepeat expansionがRNAを介在する機序で発症原因となるメカニズムが注目されるようになってきている．このようなshort tandem repeatの伸長変異は，short readの配列しか得られない次世代シーケンサー（HiSeq2000, 5500xl）にとっては，解析が困難であり，このようなrepeat expansionの伸長変異を効率よく検出するアルゴリズムの開発が急務となっている．このようなアプローチと並行して，1分子シーケンシングによるlong read が得られるPacific Biosciences RSを活用した，repeat expansionの検出方法の開発も重要な課題となっている．

疾患関連研究に対しては，これまでは，単一遺伝子疾患の病因遺伝子の探索研究が主体であったが，今後，孤発性疾患（アルツハイマー病，筋萎縮性側索硬化症，パーキンソン病，多系統萎縮症，統合失調症など）へのアプローチが重要となってくる．エクソーム解析のパイプラインの整備が完了しており，大規模症例，対照のエクソーム解析に基づく，疾患関連遺伝子探索研究を推進していく必要がある．

9. 総括班評価者による評価の状況

総括班評価者： 豊橋技術大学学長 榎 佳之
東京大学新領域創成科学研究科教授 菅野 純夫

本研究領域は、ゲノム解析を基盤として脳疾患の病態機序の根本的な解明を目指している。目標達成のため、本研究班は、研究項目A01「次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究」、研究項目A02「脳疾患の発症機構の解明」、研究項目A03「ゲノムインフォマティクス研究」と3つの分野から構成されているが、分野の異なる多様な研究者が集まった組織にも関わらず、その中で非常に協力的かつ建設的に共同研究が展開されている。

疾患遺伝子の探索においては、これまで行われていたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS)では検出困難なrare variantsに重点を置いた解析の重要性が認識され始めている。このようなrare variantsは網羅的なゲノム配列解析によって初めて検出が可能であることから、本研究領域では、先ず、次世代シーケンサーの集中した整備に基づく大規模解析拠点の構築、大規模なゲノムインフォマティクス拠点の構築など、しっかりとした研究・解析の基盤体制を構築している。そして、このような拠点を基盤として、領域内の疾患研究者との共同研究が活発に行われており、疾患遺伝子探索研究が大きく進展し、期待以上の成果が得られていると言える。本研究領域で進められている解析システムの構築や分野の異なる研究者の連携は、本邦においてこれから一段と活発になるであろう大規模ゲノム医学研究の推進・普及にあたって一つのロールモデルとなりうると思う。

また、わが国では、ゲノムインフォマティクスの分野の研究者の不足が指摘されているが、本領域ではインフォマティクス研究者、医学系の研究者が同じ場所でon the job で研究を推進する環境となっていて、インフォマティクス人材育成の最適の環境が構築されている。このような点でも、本研究領域が、日本全体のゲノム科学の研究の発展のモデルとなると期待する。

研究成果については、計画研究・公募研究ともに非常に良い成果を期待させる結果が得られている。中でも、特筆すべきは、本研究領域で行っている日本人ゲノムの参照配列の整備、variation databaseの構築が非常に重要であると考えられ、この成果は本邦のゲノム科学研究にとって非常に良い波及効果を持つと考えられる。

疾患遺伝子の探索研究は、発見した遺伝子の知財化などを含めて、その成果が論文として発表されるまでには、一定の時間を要する分野であるが、大きな成果につながる知見が、既に数多く得られていることが理解できた。疾患遺伝子探索では、脊髄小脳変性症、遺伝性末梢神経障害、家族性パーキンソン病などで、疾患遺伝子が見出されてきており、診断治療に通じる重要な成果が得られている。これまでに構築してきたゲノム配列解析、ゲノムインフォマティクスの拠点をフルに活用することにより、今後さらに疾患遺伝子探索において大きな成果が得られるものと期待される。その際には、本研究領域の研究項目A02の計画研究の各研究代表者が収集してきている大規模ゲノムリソースが改めて重要となり、今後の発展が期待できる。

ゲノム科学全体として、シーケンス能力の向上が目覚ましく、産生されるデータが著増しており、今後は情報解析能力の向上が大きな課題となってくる。そのような状況にあって、本研究領域では、ゲノムインフォマティクスの専門家が、人材育成を行いつつ、情報解析能力の向上にも成功を収めており、この取り組みを、積極的に研究者コミュニティ、社会に発信していくことも勧めたい。

本領域の今後の発展の課題は爆発的に増大しているゲノム配列情報を適切に処理できるシステムの確立である。計算サーバー、ファイルサーバーの更なる整備・充実とともにデータ処理のプロセス自体を一層進化させる必要がある。これは広く今後のわが国の大規模ゲノム医学研究分野の大きな課題でもあり、本研究領域のゲノムインフォマティクス拠点がこの困難な課題に挑戦してくれることを期待したい。

研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

平成22年度に発足した新学術領域研究（研究領域提案型）としての研究成果の公表状況は以下のとおりであるので、一部修正して再掲する。

【計画研究】

辻 省次

1. Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, and *Tsuji S. TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am. J. Med. Genet.* 153B:310-313, 2010.
2. Sato K, Yabe I, Fukuda Y, Soma H, Nakahara Y, Tsuji S, and *Sasaki H. Mapping of autosomal dominant cerebellar ataxia without the pathogenic PPP2R2B mutation to the locus for spinocerebellar ataxia 12. *Arch Neurol*67: 1257-1262, 2010
3. Mitsui J, Fukuda Y, Azuma K, Tozaki H, Ishiura H, Takahashi Y, Goto J, and *Tsuji S. Multiplexed resequencing analysis to identify rare variants in pooled DNA with barcode indexing employing next-generation sequencer Running Title: Multiplexed resequencing analysis of pooled DNA. *J. Hum. Genet.* 55: 448-455, 2010
4. *Tsuji S. Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing. *Hum. Mol. Genet.* 19: R65-70, 2010 (doi: 10.1093/hmg/ddq162, 2010)
5. *Yoshida M, Takahashi Y, Koike A, Fukuda Y, Goto J, and Tsuji S. A variation database for amyotrophic lateral sclerosis. *Human Mutation* 31:875-884, 2010
6. Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice I, Hattori N, and *Tsuji S. Mechanisms of genomic instabilities underlying two common fragile site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines. *Amer J Hum Genet* 87: 75-89, 2010
7. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P and *Tsuji S. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenetics* 12: 41-50, 2011
8. Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T and *Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in *FLVCR1*. *Neurogenet* 12:117-21, 2011
9. Matsukawa T, Wang X, Liu R, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuda Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa T, Shimizu J, Goto J, Proud CG and *Tsuji S. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5. *Neurogenet* 12:259-61, 2011
10. Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J and *Tsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Hum. Genet.* 56:671-5, 2011
11. *Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S, Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F. Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 83: 205-212, 2012
12. Hashimoto Maeda M, Mitsui J, Soong B-W, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shirota Y, Ichikawa Y, Matsumoto H, Arai M, Okamoto T, Miyama S, Shimizu J, Inazawa J, Goto J and *Tsuji S. Increased gene dosage of myelin protein zero causes Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol.* 71:84-92, 2012
13. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R and *Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am J Cardiol.* 108:1801-1807,2011
14. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EGP, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pampillet R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O, The Chromosome 9-ALS/FTD Consortium, The French research network on FTL/FTLD/ALS, The ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu C-S, Yeh T-H, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Ber IL, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, *Traynor BJ. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in sporadic ALS and FTD around the world. *Lancet Neurol* 11: 323-30, 2012
15. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LPW, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, and *Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* (in press)

16. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S and *Goto J. Mutational Analysis of Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis with OPTN Mutations in Japanese Population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (in press)
17. Taira M, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Saito N, Okada K, Tsuji S, Sawamura H, Amano S, Goto J and *Tsuji S. Clinical features and haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenet* (in press)

<ホームページ> http://www.personal-genome.jp/about/personal_genome_analysis/
<http://square.umin.ac.jp/neurotky/>

<公開情報> 遺伝性黄斑症の原因解明 2010年9月10日 朝日新聞
 難病ゲノム解析 2011年3月1日 産経新聞
 超長寿遺伝子探せ 2012年6月9日 読売新聞

森下 真一

1. Wu H, Saito TL, *Morishita S. Accelerating Path-free XML Queries in RDBMS. *IPSJ Online Transactions*. 3:206-217, 2010
2. Kuroshu RM, Watanabe J, Sugano S, Morishita S, Suzuki Y, *Kasahara M. Cost-effective sequencing of full-length cDNA clones powered by a de novo-reference hybrid assembly. *PLoS One*. 7:5(5):e10517, 2010
3. Ogoshi K, Hashimoto S, Nakatani Y, Qu W, Oshima K, Tokunaga K, Sugano S, Hattori M, Morishita S, Matsushima K*. Genome-wide profiling of DNA methylation in human cancer cells. *Genomics*. 98(4):280-7, 2011
4. Higasa K, Nikaido M, Saito L, Yoshimura J, Suzuki Y, Suzuki H, Nishihara H, Aibara M, Ngatunga BP, Kalombo HWJ, Sugano S, *Morishita S, *Okada N. Extremely slow rate of evolution in the HOX cluster revealed by comparison between Tanzanian and Indonesian coelacanths. *Gene* (in press)
5. Qu W*, Hashimoto S, Shimada A, Nakatani Y, Ichikawa K, Saito TL, Ogoshi K, Matsushima K, Suzuki Y, Sugano S, Takeda H, and *Morishita S. Genome-wide genetic variations are highly correlated with proximal DNA methylation patterns. *Genome Research* (in press)

<ホームページ> <http://www.personal-genome.jp/>

豊田 敦

1. Kim RN, Kim DS, Choi SH, Yoon BH, Kang A, Nam SH, Kim DW, Kim JJ, Ha JH, Toyoda A, Fujiyama A, Kim A, Kim MY, Park KH, Lee KS, *Park HS. Genome analysis of the domestic dog (korean jindo) by massively parallel sequencing. *DNA Res*. 19(3):275-88, 2012
2. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Kirschek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, *Hashimoto N, *Koizumi A. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One*. 6(7):e22542, 2011
3. Ohnishi Y, Totoki Y, Toyoda A, Watanabe T, Yamamoto Y, Tokunaga K, Sakaki Y, Sasaki H, *Hohjoh H. Active role of small non-coding RNAs derived from SINE/B1 retrotransposon during early mouse development. *Mol Biol Rep*. 39(2):903-9, 2011
4. *Watanabe T, Tomizawa S, Mitsuya K, Totoki Y, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Iida N, Hoki Y, Murphy PJ, Toyoda A, Gotoh K, Hiura H, Arima T, Fujiyama A, Sado T, Shibata T, Nakano T, Lin H, Ichiyangi K, Soloway PD, *Sasaki H. Role for piRNAs and noncoding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse Rasgrfl locus. *Science*. 332(6031):848-52, 2011
5. Ohnishi Y, Totoki Y, Toyoda A, Watanabe T, Yamamoto Y, Tokunaga K, Sakaki Y, Sasaki H, *Hohjoh H. Small RNA class transition from siRNA/piRNA to miRNA during pre-implantation mouse development. *Nucleic Acids Res*. 38(15):5141-51, 2010
6. Matsui H, Taniguchi Y, Inoue H, Kobayashi Y, Sakaki Y, Toyoda A, Uemura K, Kobayashi D, Takeda S, *Takahashi R. Loss of PINK1 in medaka fish (*Oryzias latipes*) causes late-onset decrease in spontaneous movement. *Neurosci Res*. 66(2):151-61, 2010

桑野 良三

1. Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, and *Tsuji S. *TRPM7* is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am. J. Med. Genet* 153B:310-313, 2010
2. *Ikeuchi T, Hirayama S, Miida T, Fukamachi I, Tokutake T, Ebinuma H, Takubo K, Kaneko H, Kasuga K, Kakita A, Takahashi H, Bujo H, Saito Y, Nishizawa M. Increased levels of soluble LR11 in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30:28-32, 2010
3. Fu YJ, Nishihira Y, Kuroda S, Toyoshima Y, Ishihara T, Shinozaki M, Miyashita A, Piao YS, Tan CF, Tani T, Koike R, Iwanaga K, Tsujihata M, Onodera O, Kuwano R, Nishizawa M, Kakita A, Ikeuchi T, *Takahashi H. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological

and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol* 120:21-32, 2010

4. Komatsu J, Ono K, Yanase D, Samuraki M, Shima K, Kuwano R, Matsunari I, *Yamada M. Imaging findings of familial dementia with a tau R406W mutation. *Acta Neurol Belg* 2011 Dec;111(4):374-5.
5. Kutoku Y, Miyazaki Y, Yamashita Y, Kuwano R, Murakami T, *Sunada Y. FTDP-17 presenting amnesic MCI as an initial symptom: case report. *Rinsho Shinkeigaku* 52: 73-78, 2012
6. *Fujiwara T, Morimoto K, Kakita A, Takahashi H. Dynein and dynactin components modulate neurodegeneration induced by excitotoxicity. *J Neurochem* (in press)
7. Matsui C, *Inoue E, Kakita A, Arita K, Deguchi-Tawarada M, Togawa A, Yamada A, Takai Y, Takahashi H. Involvement of the γ -Secretase-Mediated EphA4 Signaling Pathway in Synaptic Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Brain Pathol* (in press)

戸田 達史

1. Tan EK, Kwok HH, Tan LC, Zhao WT, Prakash KM, Au WL, Pavanni R, Ng YY, Satake W, Zhao Y, Toda T, *Liu JJ. Analysis of GWAS-linked loci in Parkinson disease reaffirms PARK16 as a susceptibility locus. *Neurology* 75:508-512, 2010
2. Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T. Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. *J Biol Chem* 285:31208-31216, 2010
3. *Krüger R, Sharma M, Riess O, Gasser T, Van Broeckhoven C, Theuns J, Aasly J, Annesi G, Bentivoglio AR, Brice A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Klein C, Lambert JC, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Mellick GD, de Nigris F, Opala G, Prigione A, Quattrone A, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM; Genetic Epidemiology of Parkinson's disease consortium. A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 32:548.e9-548.e18, 2011
4. Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, *Chu J, Toda T. Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet* 56: 330-334, 2011.
5. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, Toda T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* 478:127-131, 2011
6. *Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JP, Riess O, Aasly JO, Annesi G, Abahuni N, Bentivoglio AR, Brice A, Van Broeckhoven C, Chartier-Harlin MC, Destée A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Gispert S, Hattori N, Jasinska-Myga B, Klein C, Lesage S, Lynch T, Lichtner P, Lambert JC, Lang AE, Mellick GD, De Nigris F, Opala G, Quattrone A, Riva C, Rogaeva E, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Theuns J, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Gasser T, Krüger R; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium. Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 32:2108.e1-5, 2011
7. Tachikawa M, Kanagawa M, Yu CC, Kobayashi K, Toda T. Mislocalization of fukutin protein by disease-causing missense mutations can be rescued with treatments directed at folding amelioration. *J Biol Chem* 287:8398-8406, 2012
8. Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Many H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, Toda T. Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing a non-laminin binding form of alpha-dystroglycan. *J Biol Chem* 287: 9560-9567, 2012
9. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, Destefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, Toda T, Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe, The Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium; The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); The Parkinson's Disease GWAS Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, *Bertram L. Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. *PLoS Genet*. 2012 Mar;8(3):e1002548. Epub 2012 Mar 15.
10. Sharma M, Ioannidis JPA, Aasly JO, Brice A, Van Broeckhoven C, Annesi G, Bertram L, Bozi M, Crosiers D, Clarke C, Facheris MF, Farrer M, Gispert S, Auburger G, Vilarino-Guell, Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon BS, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Mok VCT, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Opala GM, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva EA, Ross OA, Stefanis L, Stockton J, Satake W, Silburn P, Theuns J, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Xiromerisiou G, Yueh KC, ZHAO YI, Gasser T, Maraganore DM, Krüger R. Worldwide replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci. *Neurology* (in Press)

<ホームページ> <http://www.med.kobe-u.ac.jp/im3/rinsyo/shinkei/index.html>
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>

田中 章景

1. Higashiyama Y, *Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Ohba C, Fukai R, Miyatake S, Joki H, Koyano S, Suzuki S, Tanaka F, Kuroiwa Y, Matsumoto N. A novel SCARB2 mutation causing late-onset progressive myoclonus epilepsy. *Movement Disord.* in press
2. *Tanaka F, Ikenaka K, Yamamoto M, Sobue G. Neuropathology and Omics in Motor Neuron Diseases. *Neuropathology* in press
3. Iguchi Y, Katsuno M, Takagi S, Ishigaki S, Niwa J, Hasegawa M, Tanaka F, *Sobue G. Oxidative stress induced by glutathione depletion reproduces pathological modifications of TDP-43 linked to TDP-43 proteinopathies. *Neurobiol Dis.* 45: 862-870, 2012
4. Iida M, Koike H, Ando T, Sugiura M, Yamamoto M, Tanaka F, *Sobue G. A novel MPZ mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B with focally folded myelin and multiple entrapment neuropathies. *Neuromuscul Disord* 22: 166-169, 2012
5. Ikenaka K, *Katsuno M, Kawai K, Ishigaki S, Tanaka F, Sobue G. Disruption of axonal transport in motor neuron diseases. *Int J Mol Sci.* 13: 1225-1238, 2012
6. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, *Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 20: 3684-3692, 2011
7. Iida A, Takahashi A, Deng M, Zhang Y, Wang J, Atsuta N, Tanaka F, Kamei T, Sano M, Oshima S, Tokuda T, Morita M, Akimoto C, Nakajima M, Kubo M, Kamatani N, Nakano I, Sobue G, Nakamura Y, Fan D, *Ikegawa S. Replication analysis of SNPs on 9p21.2 and 19p13.3 with amyotrophic lateral sclerosis in East Asians. *Neurobiol Aging.* 32: 757.e13-4, 2011
8. *Kato T, Emi M, Sato H, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Katagiri T, Tsuburaya K, Toyoshima I, Tanaka F, Sobue G, Matsubara K. Segmental copy-number gain within the region of isopentenyl diphosphate isomerase genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 402: 438-442, 2010

糸川 昌成

1. Arai M, *Itokawa M. A hard road in psychiatric genetics: schizophrenia and DPYSL2. *J Hum Genet* 55:397-399, 2010
2. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, *Sora I. Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropsychopharmacol* 9(1):176-182, 2011
3. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, *Sora I. Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropsychopharmacol* 9(1):137-142, 2011
4. Arai M, Koike S, Oshima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, *Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at-risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci* 65:604-607, 2011
5. Ikeda Y, Inagi R, Miyata T, Nagai R, Arai M, Miyashita M, Itokawa M, Fujita T, *Nangaku M. Glyoxalase I retards renal senescence. *Am J Pathol* 179(6):2810-2821, 2011
6. Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, *Fukumaki Y. Positive association of Phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156(7):850-858, 2011
7. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, *Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B(1):30-37, 2012
8. Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, *Someya T. A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res* 137(1-3):264-266, 2012
9. Ichikawa T, Arai M, Miyashita M, Arai M, Obata N, Nohara I, Oshima K, Niizato K, Okazaki Y, Doi N, *Itokawa M. Maternal inheritance and heteroplasmy of mtDNA mutations. *Mol Genet Metab* 105(1):103-109, 2012
10. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, *Tachikawa H. Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? *Behav Brain Funct* (in press)

船山 学

1. * Funayama M, Yoshino H, Li Y, Kusaka H, Tomiyama H, Hattori N. Pseudo-heterozygous rearrangement mutation of parkin. *Mov Disord.* 27:552-5, 2012.
2. Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, Nakamura R, Yoshino H, Yato S, Tamura A, Naito Y, Taniguchi A, Izumi Y, Kaji R, Hattori N, * Sobue G, and the Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Analysis of *C9orf72* repeat expansion in 563 Japanese patients with ALS. *Neurobiol Aging* 33:2527.e11-6. 2012.
3. Ando M, *Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. VPS35 mutation in Japanese patients with typical Parkinson disease. *Mov Disord.* 27:1413-7, 2012.
4. Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa KI, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, *Hattori N. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 19:15-20, 2013.
5. *Itokawa K, Sekine T, Funayama M, Tomiyama H, Fukui M, Yamamoto T, Tamura N, Matsuda H, Hattori N, Araki N. A case of α -synuclein gene duplication presenting with head-shaking movements. *Mov Disord.* doi: 10.1002/mds.25243, 2012. [Epub ahead of print]

服巻 保幸

1. * Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Toyama T, Iwasaki N, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T and Fukumaki Y. Partial *SPAST* and *DPY30* deletions in a Japanese spastic paraplegia type 4 family. *Neurogenetics.* 12:25-31, 2011
2. * Shibata H, Miura S, Kida H, Kaku Y, Iwaki A, Ayabe M, Taniwaki T, Fukumaki Y. "Exome sequencing approach to identify the responsible variant for a novel type of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance in the lower extremities found in a Japanese descent.", The 12th International Congress of Human Genetics / The 61st Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, 2011.10.14, Montreal, Canada (paper in preparation)

<ホームページ>

<http://www.gen.kyushu-u.ac.jp/~byouin/>

有波 忠雄

1. Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Noguchi E, Ozaki N, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, * Arinami T. DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J.* (in press)
2. Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, * Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 159B(1):30-37, 2012.

石川 欽也

1. Obayashi M, * Ishikawa K, Izumi Y, Takahashi M, Niimi Y, Sato N, Onodera O, Kaji R, Nishizawa M, Mizusawa H. Prevalence of inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor type 1 gene (ITPR1) deletion, the mutation for spinocerebellar ataxia type 15 (SCA15), in Japan screened by gene dosage. *J. Hum Genet.* 57: 202-206, 2011.
2. * Ishikawa K, Dürr A, Klopstock T, Müller S, De Toffol B, Vidailhet M, Vighetto A, Marelli C, Wichmann H-E, Illig T, Niimi Y, Sato N, Amino T, Stevanin G, Brice A, Mizusawa H. Pentanucleotide repeats at the spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) locus in Caucasians. *Neurology*, 77: 1853-1855, 2011.

工藤 純

1. Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa S, Sakabe J, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, * Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J. Dermatol. Sci.* 68: 36-44, 2012

岩崎 渉

1. * [Iwasaki W](#), Yamamoto Y, Takagi T. TogoDoc server/client system: smart recommendation and efficient management of life science literature. *PloS One* 5: e15305, 2010.
2. Praneenarat T, Takagi T, * [Iwasaki W](#). Interactive, multiscale navigation of large and complicated biological networks. *Bioinformatics* 27: 1121-7, 2011.
3. * Hamada M, Kiryu H, [Iwasaki W](#), Asai K. Generalized centroid estimators in bioinformatics. *PloS One* 6:e154650, 2011.

「国民との科学・技術対話」について

平成 24 年 8 月 22 日に、川中島中学校の学生を東大病院ゲノム医学センターに招待し、次世代シーケンサーを基盤とするゲノム医学研究についてのレクチャーを実施する予定 (JST SPP (サイエンス パートナースhip プロジェクト) プラン A との連携)