

領域略称名：脳疾患ゲノム情報
領域番号：3220

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (東京大学・医学部・教授・辻 省次)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究領域の設定目的の達成度	7
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	9
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	10
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	12
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	17
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	23
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22129001 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	辻 省次	東京大学・医学部・教授	3
A01 計	22129002 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	辻 省次	東京大学・医学部・教授	3
A01 計	22129003 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	豊田 敦	国立遺伝学研究所・比較ゲノム解析研究室・特任准教授	1
A02 計	22129004 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	桑野 良三	新潟大学・脳研究所・フェロー	3
A002 計	22129005 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	田中 章景	横浜市立大学・医学部・教授	4
A002 計	22129006 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	戸田 達史	神戸大学・医学部・教授	3
A002 計	22129007 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	糸川 昌成	(財) 東京都医学研究機構・主任	3
A003 計	22129008 脳疾患パーソナルゲノム多様性を分析する情報学の創成	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	森下 真一	東京大学・新領域・教授	2

計画研究 計 8 件

A01 公	23129505 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	工藤 純	慶應義塾大学・医学部・教授	3
A01 公	25129702 PBAT 法による高感度な エクソメチロームとエ クソヒドロキシメチロ ーム解析の実現	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	三浦 史仁	九州大学・医科学分野・講師	1
A01 公	25129706 エクソーム解析におけ る難読領域を標的とし る解読法の開発	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	工藤 純	慶應義塾大学・医学部・教授	4
A01 公	25129709 ゲノム断片の再整列に よるゲノム構造変異の 同定法の構築	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	樽井 寛	独立行政法人理化学研究所・研究 員	1
A02 公	23129501 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	有波 忠雄	筑波大学・医学医療系・名誉教授	1
A02 公	23129503 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	石川 欽也	慶應義塾大学・医学部・教授	1
A02 公	23129504 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	服巻 保安	九州大学・生体防御医学研究所・ 教授	2
A02 公	23129506 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	船山 学	順天堂大学・医学部・准教授	1
A02 公	25129703 多系統型脊髄小脳失調 症の遺伝子同定	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	石川 欽也	東京医科歯科大学・医学部・教授	1

A02 公	25129704 広汎性発達障害を合併した孤発例統合失調症のパーソナルゲノム解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	安田 由華	大阪大学・医学研究科・特任助教	2
A02 公	25129705 先天性 GPI 欠損症の疾患概念の確立と発症機序の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	村上 良子	大阪大学・微生物病研究所・准教授	4
A02 公	25129707 新規パーキンソン病・本態性振戦原因遺伝子のゲノム解析と分子病態解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	船山 学	順天堂大学・医学部・准教授	1
A02 公	25129708 パーソナルゲノム解析によるてんかんの分子生物学的発症機序の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	廣瀬 伸一	福岡大学・医学部・教授	1
A03 公	23129502 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	岩崎 渉	東京大学・理学系研究科・准教授	1
A03 公	25129701 パーソナルゲノム情報のための遺伝統計手法の開発	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	田宮 元	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構 ・教授	2
公募研究 計 15 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

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)が出発点となるが, 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用いたヒトゲノム全配列の取得はこれまでに5例の報告があるが, 日本人では未だ達成されていない. 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、これらの蓄積を進展させ、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進展させ、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。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

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として設定した。

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については、東京大学医学部附属病院ゲノム医学センター、国立遺伝学研究所に、HiSeq2000, 5500xl, PacBio RS などの次世代シーケンサーを整備し、ゲノム解析拠点を整備した。早い段階から、exome 配列解析、全ゲノム配列解析を実施し、ゲノムインフォマティクス解析拠点を東京大学医学部附属病院ゲノム医学センターに整備し、これらが、シームレスなパイプラインとして稼働できるようにしたことで、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列解析のスループット、精度を高めることができた。特に、インフォマティクスパイプラインを一本化したことでデータの精度を高めることができ、日本人ゲノムの variation についても、in-house DB として整備し、領域全体で参照できるようにしたことで、ゲノム医学研究の充実した基盤として機能した。

インフォマティクス研究の面では、次世代シーケンサーから産生される膨大なデータを処理するパイプラインの構築と稼働により大規模な全ゲノム配列解析、exome 配列解析が実現した。また、PacBioRS II を活用した、日本人ゲノムの構造変異の解析についても、A03 計画研究代表者の森下の努力により、実現した。この解析方法は、神経疾患のゲノム解析に応用され、新規の構造変異の検出に大きく貢献している。ヒトゲノムには、short tandem repeat 変異、トランスポゾン挿入・削除、逆位、染色体融合・転座、homologous recombination が生むゲノム重複など様々な大規模変異があると考えられている。しかし短いリードでは検出できないため、大規模構造変異が個人ゲノムにどの程度広がっているかは謎であった。PacBio RS II を用いて構造変異を検出するアルゴリズムを研究開発した。長いリードの塩基長が改善され平均 2,000 塩基から 10,000 塩基へと伸ばすことができた。得られた長いリードだけを組合せ、大規模構造変異を精度よく検出できる可能性が広がったため、新しいアルゴリズムも研究開発した。本研究領域代表の研究室と共同で複数の日本人ゲノムにおける大規模構造変異を解明しつつある。また世界的にもこの研究領域は注目されており、Pacific Biosciences 社および Howard Hughes Medical Institute 等の米国の研究機関の研究者とも連絡を取りながら、個人ゲノムにおける大規模構造変異の広がりを分析しつつある。論文は投稿準備中である。親から子に伝えられる時に生じる新生突然変異（*de novo* mutation）が、子の世代で疾患発症につながる場合が知られているが、このような新生突然変異を検出すすためには、両親と子どもの全ゲノム配列解析を行い、それらのゲノム配列間で、異なっている塩基を高感度に検出する必要がある。そのためには、ノイズとなる false positive call を極力少なくし、かつ、real positive call の感度を落とさないことが求められる。このようなトリオ解析に最適化したアルゴリズムが、A03 で開発され、このアルゴリズムを用いて、新生突然変異の検出で大きな成果が得られた（*J Bone Miner Res.* 2014, *PLOS One* 2013, *Neurol Clin Neurosci* 2014）。このように、ゲノムインフォマティクス分野の研究は、次世代シーケンサーから産生されるゲノム配列データの標準的な情報処理にとどまらず、構造変異の検出、新生突然変異の検出などに応用される新しいアルゴリズムの開発が実現し、領域内の研究に幅広く活用され、さらに、関連分野の研究への波及効果もあり、当初の目標を超えた成果を得ることができた。

ゲノム医学研究については、遺伝性神経疾患と孤発性神経疾患という2つの分野に分けて、本領域の成果、目標達成について記述する。

遺伝性神経疾患については、positional cloning と呼ばれ、連鎖解析により、疾患遺伝子座を絞り込み、候補遺伝子領域に存在する病因遺伝子を見出すという研究パラダイムが確立されていたが、家系の数が限られている、家系サイズが小さく、同一家系内の発症者数が少ないなどにより、連鎖解析を行っても、候補領域が十分に絞り込めないために、病因遺伝子の探索が非常に困難であった。さらに、浸透率が 100%でない場合など、病因遺伝子の探索が困難になる。このようなことから、次世代シーケンサーを駆使して、1家系であっても病因遺伝子を探るという研究が、領域内で活発に行われた。成果が得られたプロジェクトとして、家族性筋萎縮性側索硬化症の病因遺伝子の発見（計画研究、辻）、家族性パーキンソン病の病因遺伝子の発見（公募研究、船山）を指摘することができる。家族性筋萎縮性側索硬化症、家族性パーキンソン病ともに、それぞれ1家系の解析から、幅広い候補領域から次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム配列解析を実施し、病因遺伝子を見出したもので、当初提案した研究パラダイムの有効性を証明した点で当初目的を十分に達成できたと言える。この他にも、

脊髄小脳変性症、遺伝性近位神経原性筋萎縮症の新規病因遺伝子の発見を達成している。

孤発性神経疾患の発症に対する影響度の大きいゲノム要因の探索を、それまでの、common disease-common variants 仮説から、common disease-multiple rare variants 仮説にパラダイムシフトに基づき、次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム配列解析を行い、疾患発症に対する影響度の大きい低頻度アレルの検索を進めた。影響度の大きい低頻度アレルの探索には、1. 影響度の大きい低頻度アレルを有する場合、家系内に複数の発症者が出やすい(多発家系が観察されやすい)という視点に立脚したアプローチ、2. exome 配列解析に基づき、低頻度アレルを含めた網羅的に variants を抽出し、疾患患者群とコントロール群の間で頻度に違いのあるアレルを見出す(exome-関連解析)、3. 疾患発症についての医学生物学的情報を前提に、候補遺伝子を抽出し、それらの遺伝子のゲノム配列解析を行い、そこで見出された variants に関する関連解析を実施する。という3つのアプローチを検討した。この中で、1. 多発家系に集中した解析については、多系統萎縮症の多発家系の連鎖解析、全ゲノム配列解析により、COQ2 遺伝子を多発家系における病因遺伝子として同定し、さらに、大規模な症例、コントロール群の COQ2 解析により、COQ2 の multiple rare variants が多系統萎縮症の発症リスクを高める因子であることを証明した (*New Engl. J. Med.* 2013)(計画研究, 辻)。公募班員の船山らにより、家族性パーキンソン病で見出した病因遺伝子が、孤発性パーキンソン病の発症リスクを高めることが見出され、多発家系に基づくアプローチの有効性が確認された。また、3. の候補遺伝子アプローチについては、辻らにより、多系統萎縮症の候補リスク遺伝子として、パーキンソン病で見出されている GBA についての詳細な関連解析を実施し、GBA の multiple rare variants が、パーキンソン病だけでなく、多系統萎縮症の発症リスクを高めることを見出し、このアプローチの有効性を示した (*Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015)。2. exome-関連解析については、多系統萎縮症、パーキンソン病について実施し、解析を進めてきた。そこで確認されたことは、低頻度アレルの場合、統計学的な検出力が小さくなることから、data-driven の解析で、有意な結果を得ようとすると、サンプルサイズをさらに巨大化する必要があるということである。多系統萎縮症については、900 例の多系統萎縮症の患者集団についての exome のデータを取得しているが、さらにサンプルサイズを大きくする必要性、あるいは、見出された低頻度アレルについて、deleterious variants など、機能的な予測をすることにより、関連解析の対象に含める variants の数を減じるなど、統計学的な検出力を高める必要があることが確認された。このように、common disease-multiple rare variants に焦点を当てて、影響度の大きい遺伝子を見出すためには、3つの strategy が考えられ、このうちで、1. 多発家系に集中したアプローチ、3. 候補遺伝子アプローチは、サンプルサイズが比較的小さい場合であっても有効であることを証明した。一方で、exome-関連解析については、検出力を確保するために十分にサンプルサイズを大きくする、あるいは、検証する variants を、インフォマティクス解析に基づき、機能障害性のアレルを抽出してその数を減じることが必要であることが認識され、今後の孤発性神経疾患の発症に対する影響度の大きい遺伝子の探索を進める際に、有効な strategy を明確に証明した点で、大きな成果が得られた。孤発性疾患の発症に関連する例頻度アレルを同定できたこと、さらに、今後の孤発性神経疾患研究について、ゲノム配列解析に基づき進めるべき研究パラダイムが明確になった点で、初期の目標を達成できたと評価できる。

治療法開発の基盤構築の実現という目標に関しては、多系統萎縮症について見出された COQ2 遺伝子の変異が、疾患発症リスクを高めることを明らかにし、コエンザイム Q10 の合成低下が発症に関与することを明らかにした。この結果から、コエンザイム Q10 の補充が、多系統萎縮症の進行を抑制する効果が期待され、医師主導治験として準備が進められている。このように、ゲノム解析から見出した遺伝子の異常が、治療法開発の基盤構築につながったという点で、当初の目的を十分に達成できたとと言える。

人材育成、特にインフォマティクス分野の人材育成は、わが国の大きな課題である。本研究領域では、後述するように、A03 研究項目(森下)に参画した、ポスドク研究員は、全ゲノムおよび exome データから疾患関連変異を検出するパイプラインを作成するという成果を出し、京都大学へ特任助教として異動、もう1名のポスドク研究員は、Pacific Biosciences 社のシーケンサー PacBio RS II のデータ生産効率を高める研究に従事し、金沢大学へ特任助教として異動した。また、A03 公募研究代表者の岩崎渉は、研究中と終了後のそれぞれに、平成23年7月に東京大学大気海洋研究所 講師に、平成26年4月に東京大学大学院理学系研究科 准教授に昇進した。このように、インフォマティクス分野で、着実に人材育成の成果が得られたことを強調したい。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

研究推進に問題が生じたことはなかった。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

【審査結果の所見】

本研究領域は、次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム情報の解析によって、孤発性神経変性疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、統合失調症、脊髄小脳変性症）の疾患関連遺伝子を探索し、それら疾患のメカニズムを解明することを目的とする提案である。領域マネジメント体制と研究組織については妥当である。これまで、Common disease-common variants 仮説に基づいて、頻度の高いSNPs解析によるゲノムワイド関連解析（GWAS）が広く行われてきたが、十分な結果が得られなかったことに鑑み、common disease-multiple rare variants 仮説に基づいた探索をしようとしていることは、非常にタイムリーで挑戦的な研究内容である。多くの症例を集積しており、研究を進めるにあたっての準備も整っていることから、実績のある領域代表者の下で、研究成果が期待できる。

一方で、次世代シーケンサーを用いた膨大な解析の実行可能性に不安が残るという意見があった。また、日本人の標準ゲノム情報を得る必要性を指摘する意見があった。

【対応状況】

common disease-multiple rare variants 仮説に基づいた探索は、本研究領域で重点的に取り組んだテーマである。この仮説に基づき、疾患発症に対する影響度の大きい遺伝的要因を解明するために、次の、3つのアプローチを取った。1. 疾患発症に対する影響度の大きい遺伝的要因が存在する場合、家系内に複数の発症者が観察される傾向がある、すなわち、多発家系に集中した解析、2. Exome-関連解析という data-driven 型の解析、3. 疾患 pathway を考慮した、候補遺伝子アプローチによる解析。1. のアプローチにより、多系統萎縮症多発家系に集中した解析に基づき、COQ2 遺伝子を発見、この COQ2 遺伝子の multiple rare variants が孤発性多系統萎縮症の発症リスクになっていることを証明した（*New Engl. J. Med.* 2013）、2. については、大規模 exome 解析を完了。統計学的検出力を確保するために、機能的予測などに基づき検証対象となる variants の数を絞り込むことの重要性を確認し、解析を進めている、3. のアプローチに基づき、多系統萎縮症の新たなリスク遺伝子（GBA）を発見し、common disease-multiple rare variants 仮説に基づく研究パラダイムの有効性を実証した。

次世代シーケンサーを用いた膨大な解析の実行可能性については、A01による次世代シーケンサーを用いたシーケンシング技術の研究、A03によるゲノムインフォマティクス研究の推進により、十分な解析実績をあげることができた。日本人の標準ゲノムについては、in-house のデータベースとして標準ゲノム、variation データベースを整備し、領域内で共有することにより、variants の解釈、研究の推進に大きく貢献した。その一部は、公開データベースとして研究者コミュニティに提供した。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

【中間評価で指摘を受けた事項】

総合所見

本研究領域は、代表的な脳疾患の発症機構の解明、さらには治療法の開発基盤構築を目指して、次世代シーケンサー解析を駆使してパーソナルゲノム解析を行うことを目的とする。既に、最先端の次世代シーケンサーを整備したパーソナルゲノム解析拠点の構築を完了し、ゲノムインフォマティクス拠点を整備しており、各種の脳疾患の原因候補遺伝子同定の準備が整ったと言える。研究期間内に領域目標に到達することが十分期待され、さらに、他の疾患解析への波及効果にも大きな貢献をすることが予想される。

評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究の進展状況

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、ゲノム解析の拠点が形成され、研究計画に沿った順調な進展が見られた。特に、今後の解析の基盤となる日本人ゲノムの参照配列の variation database の構築は高く評価できる。今後、既に保有している各種脳疾患のパーソナルゲノムの解析から、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症の原因探求、あるいは治療法の開発基盤に関して、ブレークスルーが生まれることが期待される。

(b) 研究成果

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」としては、拠点整備によって推進される個別の疾患研究については、既に複数の疾患について原因遺伝子候補が特定されつつあるが、今後、各拠点の相互作用に立脚した本領域の最終目標が明確にされることを期待する。「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、未だ論文発表の前段階にある研究が多いが、本領域計画の性質上、拠点作成に時間がかかることを考慮すれば、現時点での研究成果は十分であると評価された。なお、中間評価資料に記載する研究成果は、本領域の成果に限定するべきである。

(c) 研究組織

最先端の次世代シーケンサーを配備したパーソナルゲノム解析拠点、及びゲノムインフォマティクス拠点の整備によって、領域研究の支援体制が形成された。バイオインフォマティクス研究との有機的連携により、今後の解析の基盤が整えられたことは高く評価できる。なお、当該研究領域の若手研究者育成の観点から、公募研究課題の数を増やすべきである。

(d) 研究費の使用

日本人ゲノムの variation database 構築に関しては、JST の統合化推進プログラムと本領域との役割分担がなされており、研究費の使用に関しては、特に問題点はなかった。

e) 今後の研究領域の推進方策

研究項目 A02 の「重篤な脳疾患の解明、治療・予防の確立」グループの進展が、今後の研究推進の鍵を握ると思われるが、既に確立、保有しているデータベースの活用、対象の絞り込みの方策などの明確な研究戦略が用意されていることが評価された。なお、若手研究者育成の具体的な方策が必要であり、特に、研究領域の発展にとって必要不可欠なバイオインフォマティクスの育成に注力する必要が指摘された。

【中間評価で指摘を受けた事項への対応状況】

研究項目 A02 の「重篤な脳疾患の解明、治療・予防の確立」グループの進展が、今後の研究推進の鍵を握ると思われるが、既に確立、保有しているデータベースの活用、対象の絞り込みの方策などの明確な研究戦略が用意されていることが評価された。この点に関しては、同一のインフォマティクスパイプラインにより、一定の基準で、variants を call して得られたデータについて、日本人ゲノムの variation に関する in-house DB を構築し、領域内の研究者が利活用できるようにした。さらに、遺伝性疾患、孤発性疾患の発症に関与する遺伝子の探索について、研究パラダイムを明確にし、領域内で共有することにより、多数の成果を得ることができた。すなわち、遺伝性疾患としては、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、近位神経原性筋萎縮症、脊髄小脳変性症の病因遺伝子を発見した。さらに、孤発性神経疾患については、多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の発見、パーキンソン病の疾患関連遺伝子の発見という成果を得た。これらの研究パラダイムは、今後更に、多くの、遺伝性疾患、孤発性疾患の分子病態機序の解明に貢献していくものと期待される。

研究領域の発展にとって必要不可欠なバイオインフォマティクスの育成に注力する必要が指摘された点については、A03 の計画研究の森下が、ゲノム配列解析のパイプラインを整備したことにより、膨大な規模のゲノム配列データを一定のパイプラインで処理した、充実した in-house DB を構築したことにより、領域内のゲノム医学研究が大きく発展した。さらに、PacBio RSII を用いた、構造変異の解析、伸長リピート配列の検出など、新しい解析アルゴリズムを開発して、領域内の研究に活用されたことが、領域内の研究の発展に大きく貢献した。

人材育成の点では、A03 研究項目（森下）に参画した、ポスドク研究員 2 名が、京都大学、金沢大学へ特任助教として異動した実績、A03 公募研究代表者の岩崎渉は、研究中と終了後のそれぞれに、平成 23 年 7 月に東京大学大気海洋研究所 講師に、平成 26 年 4 月に東京大学大学院理学系研究科 准教授に昇進しており、インフォマティクス分野の人材育成という点で、大きな成果が得られたことを強調したい。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ程度）

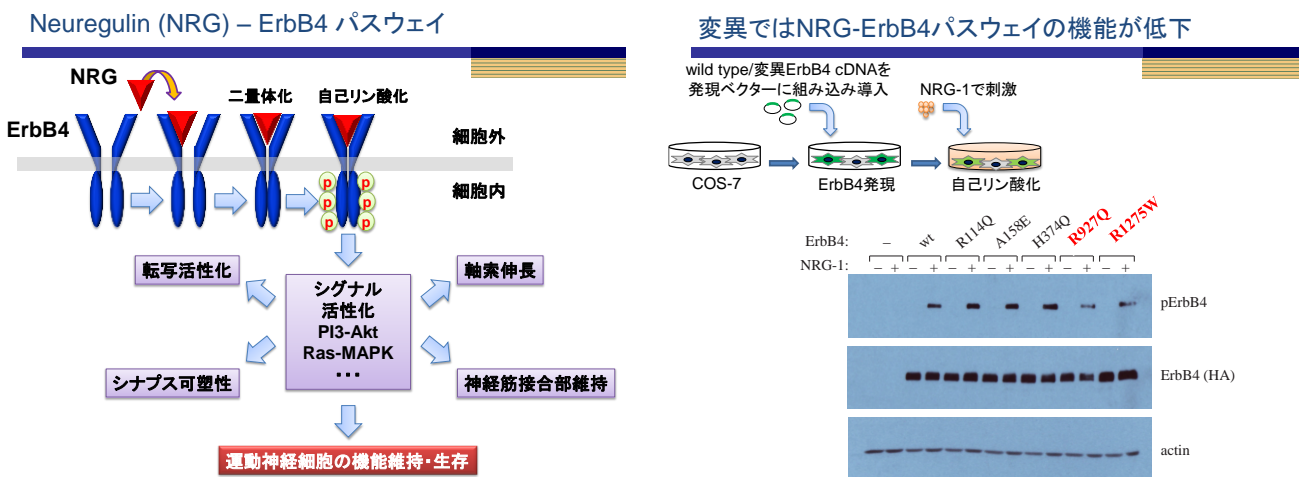
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

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

HiSeq2000（その後、HiSeq2500 にアップグレード）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、ゲノム構造多型を検出するためには種々のメイトペア情報の活用が有効であり、メイトペア間の距離が 3kb-15kb 程度までについては距離の分散が小さいライブラリ作製法を確立した。本研究で確立したペアエンドとメイトペアの作製法は、非モデル生物などの新規ゲノム配列決定（*de novo assembly*）においても非常に有効であったが、繰り返し配列の異常伸長や遺伝子コピー数多型、大きな挿入・欠失、重複領域などの検出（特にヘテロの場合）には、ショートリード（HiSeq データ）だけでは非常に困難な状況である。そこで、ロングリード（PacBio や Moleculo 技術）を用いた解析手法についても検討することにより鋳型調製法や解析に必要なデータ量、検出精度の条件などを確立した。（豊田）

遺伝性筋萎縮性側索硬化症については、既に開発済みの連鎖解析パイプライン SNP HiTLink を用いた連鎖解析と、全ゲノム配列解析、exome 配列解析、を駆使することにより、新規病関連遺伝子 *TFG*, *ERBB4* を発見した (*Am. J. Hum. Genet.* 2013, *Am. J. Hum. Genet.* 2014) を達成した (辻)。この研究は、A01 項目の豊田（計画研究）による全ゲノム配列解析、A03 項目の森下（計画研究）によるゲノムインフォマティクス解析により、領域内の共同研究として得られた成果である。



孤発性神経疾患の発症機構を解明するために、common disease-multiple rare variants 仮説に基づき、疾患発症に対する影響度の大きいゲノム上の変異の探索研究を進めた。rare variants に焦点を置いた場合、十分な統計学的な検出力を達成しにくいという課題があり、その解決に向けての検討を進めた。疾患発症に対する影響度が大きい場合には、多発家系が観察されやすくなるという仮説に立ち、頻度の上では非常に稀な多系統萎縮症多発家系に集中したゲノム解析を行った。すなわち、さまざまな遺伝モデルに基づくパラメトリック連鎖解析、遺伝モデルを前提としないノンパラメトリック連鎖解析による候補遺伝子領域の絞り込みと、全ゲノム配列解析に基づき、候補領域内に存在する変異から疾患発症に関連する遺伝子として、*COQ2* 遺伝子を発見した (*New Engl. J. Med.* 2013)。*COQ2* 遺伝子は、コエンザイム Q10 の合成系の酵素をコードしており、*COQ2* 遺伝子変異により、小脳におけるコエンザイム Q10 の低下、変異 *COQ2* 酵素の活性低下が生じることを示した。コエンザイム Q10 は、ミトコンドリアにおける電子伝達系において電子の運搬を担っており、コエンザイム Q10 の低下により電子伝達系の活性の低下、さらには、酸化的リン酸化の低下、ATP 産生の低下をもたらすことが多系統萎縮症の発症機構に関与する可能性が示される。また、コエンザイム Q10 は、強い還元活性を持ち、酸化的ストレスに対する防御機構を担っていると考えられているが、コエンザイム Q10 の低下により酸化的ストレスに対する脆弱性を増すことも発症機構に関わっている可能性がある。この研究は、A02 項目の戸田（計画研究）、桑野（計画研究）を含む共同研究であり、領域内の共同研究の成果である。本研究成果は、孤発性神経疾患の発症機構を解明する上

で、common disease-multiple rare variants 仮説に基づく研究パラダイムのモデルとして、果たした役割が大きい。また、本研究結果から、多系統萎縮症の進行を予防する治療として、コエンザイム Q10 の大量投与の効果が期待され、医師主導治験の準備が進められている点でも、その成果が期待される。

日本人で観察されるV393A (軽度機能障害性変異)は、多系統萎縮症の発症リスクに関連する

変異	日本人 MSA	日本人 コントロール	P value	Odds ratio (95% CI)
	363	520		
Heterozygote V393A	31	17		
homozygote V393A	2	0		
alleles	35/726 (4.8%)	17/104(1.6%)	$p=1.5 \times 10^{-4}$	3.05 (1.65-5.85)
Carrier freq	33/363 (9.1%)	17/520 (3.3%)		

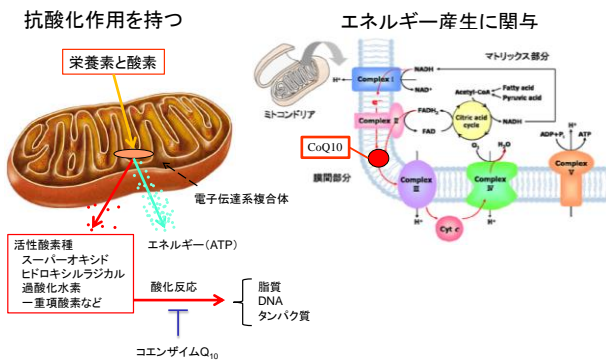
Mitsui et al. *New Engl. J. Med.* (2013)

人種を問わず観察される高度機能障害性COQ2 変異は、MSA発症のリスクに関連する

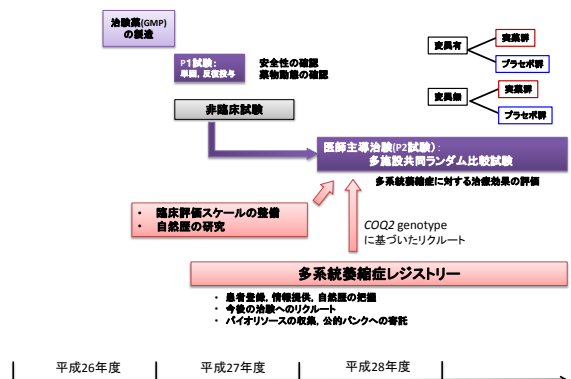
mutations	MSA 758	controls 1,129	P value	Odds ratio (95% CI)
P99H	1	0		
S107T	1	0		
R119H	0	1		
I147T	1	0		
P157S	1	0		
S163F	1	0		
T317A	1	0		
S347C	1	0		
R387Q	1	0		
alleles	8/1,516 (0.53%)	1/2,258 (0.05%)	$p=0.0039$	11.97 (1.60-531.52)
Carrier freq.	8/758 (1.06%)	1/1,129 (0.09%)		

Mitsui et al. *New Engl. J. Med.* (2013)

コエンザイムQ10の働き



多系統萎縮症の治療法開発のロードマップ



公募研究

工藤は、SureSelect を用いたエキソーム解析では解読困難な 724kb からなる領域に注目し、その多くは GC 含量が 60~80%の GC リッチな配列であった。これらを解決するために、HaloPlex ターゲットエンリッチメントシステムによる難読領域の増幅と解読により、GC リッチの標的領域のうち 60%以上について、×10 以上の厚みで解読に成功した。さらに、MultiPlex-PCR による難読領域の増幅と解読について、GC 含量 65%以上の 300bp の 96 領域について特異的 PCR プライマーを作成し、個別に PCR を行ったところ、92/96 組のプライマーで増幅に成功し、難読領域のシーケンス解析を可能にした。

三浦は、エピゲノム解析のための新しい解析方法として PBAT 法 (Post Bisulfite-Conversion Adaptor Tagging) 法を開発している。アジレント社の SureSelect を用いて濃縮処理を施したゲノム DNA を PBAT 法に供することにより、最低 30 ng のサンプル DNA から TMS (target methylome sequencing) 解析を実現できるプロトコル (SureSelect-PBAT 法) を確立した。得られたプロトコルは論文発表すると共に、アジレント社から詳細なプロトコルを記載したアプリケーションノートとして公開した。

A02. 脳疾患の発症機構の解明

計画研究

戸田らは、パーキンソン病の発症に関与する低頻度アレルを発見するため、全エクソン配列解読し、患者・対照関連解析をおこない、LRRK2 領域に、中等度の強さのリスクとなる 2つのアミノ酸置換を伴う SNV を検出した。優性遺伝性ミオパチーの大家系のエクソーム解析にて MYH7 遺伝子の 3 塩基欠失変異を同定し、東アジア人で最初の Laing 遠位型ミオパチーを見出した。

糸川は、統合失調症多発家系から発症・未発症を含む 11 例について、パーソナルゲノム解析を行った。優性モデルで絞り込まれた 6705 個の SNV について coding 領域に存在するものは 43 個の SNV で、さらに Illumina human omni 2.5-8 (SNP array) を用いて連鎖解析で連鎖領域に絞り込まれたものは、NKPAL であった。NKPAL は GWAS で有意な遺伝子として報告されていた (Hau-Yue et al. *Nature* 2011)。男性モデ

ルで絞り込まれ、coding でかつ連鎖領域に絞り込まれた遺伝子は USP36 であった。一般症例 255 例、健康者 195 例を用いて関連解析をしたところ、USP36 の NLS 近傍の c. 2874_2879delGAAAAA, c. 3022+44G>A が有意に統合失調症と関連した。USP36 の resequence により、26 ヶ所に rare variants が同定され、そのうち cystein-box, NLS 近傍に位置した 9 ヶ所は統合失調症のみから exclusive に検出された。

公募研究

船山は、家族性パーキンソン病 4 家系について連鎖解析、全ゲノム配列解析、exome 配列解析に基づき、新規病因遺伝子 *CHCHD2* を発見した。家族性パーキンソン病患者から同定された変異のうち 1 種類はスプライス異常を引き起こしエクソンスキップが生じることが明らかとなった。さらに、孤発性パーキンソン病についても、本遺伝子の変異が発症リスクを高めていることを発見した。(*Lancet Neurology*, 2015)

石川らは、原因未同定の常染色体優性遺伝型脊髄小脳変性症について、連鎖解析、exome-配列解析、全ゲノム配列解析を実施し、候補領域を 1 つに絞り込み、病因遺伝子の発見が確実になった。

村上は、日本での初めての先天性 GPI 欠損症 (IGD)、PIGO 欠損症 (*Neurology* 2013) と新規の PIGW 欠損症 (*JMG* 2013) を発見した。また拠点班との連携で全国から収集された乳児早期に発症するてんかん性脳症の患者 172 人の全エクソーム解析結果から 4 家系 5 人の PIGA 欠損症を発見した (*Neurology* 2014)。

A03. ゲノムインフォマティクス研究

計画研究

ゲノムインフォマティクス研究では、次のようなインフォマティクス研究の成果をあげた (森下)。

1 塩基変異、挿入削除の検出：本研究領域がはじまった当初は短いリードの DNA 解読装置を使って、全ゲノム解読および全エクソーム解読の情報解析パイプラインを作成した。本研究領域代表の辻研究室との共同研究を通じて、各変異の重篤性、体細胞変異の検出の精度をあげ、家系解析も充実した。本研究領域の研究者のために DNA 情報分析を支援し、多数の論文を出版することに貢献した。

Short tandem repeat の検出方法：short tandem repeat と呼ばれる長さが 2-6 塩基のユニットが繰り返し異常な長さ (典型的には 1000 塩基以上) に伸長する現象が脳疾患と関連することが知られている。本研究領域代表の辻研究室と共同で、個人ゲノムの中に見出すための検出感度を上げるためのアルゴリズムを設計した。特に工夫したのは、長さ 100 塩基前後の短い配列を利用して、長い short tandem repeat の存在を予測することである。10-20 億本の短い配列を高速に処理するために様々な最適化技術を取り入れる必要があったが、1 日以下程度で処理することが可能になった (Bioinformatics, 2014)。この予測により、長い short tandem repeat が存在するゲノム上の位置までを推定できるようになったが、内部を完全解読するのは困難であった。幸い、位置情報が得られるため short tandem repeat 周辺の配列を使って PCR 増幅できる場合は増幅し、長い配列を解読可能な Pacific Biosciences 社の PacBio RS II シーケンサーにより解読ができるか否かを、SCA31 をサンプルとして検証した。その結果、いままでは中身を解読できていなかった short tandem repeat を完全解読できるようになった。この方法を、本研究領域の研究者のゲノムデータに適用してきており、最終年度以降もその努力を継続している。

構造変異の検出方法：short tandem repeat は DNA 構造を大規模に変化させる変異の一つである。ヒトゲノムには他にもトランスポゾン挿入・削除、逆位、染色体融合・転座、homologous recombination が生むゲノム重複など様々な大規模変異があると考えられている。しかし短いリードでは検出できないため、大規模構造変異が個人ゲノムにどの程度広がっているかは謎であった。そこで平成 24 年度から PacBio RS II を用いて構造変異を検出するアルゴリズムを研究開発した。コストを抑えるため、当初は低コストの短いリードを集め、長いリードのエラーを補正することに取り組み、ある程度の成果を得た。しかし最終年度の平成 26 年度には、長いリードの塩基長が改善され平均 2,000 塩基から 10,000 塩基へと伸び、コストも徐々に下がった。長いリードだけを組合せ、大規模構造変異を精度よく検出できる可能性が広がったため、新しいアルゴリズムも研究開発した。本研究領域代表の辻研究室と共同で複数の日本人ゲノムにおける大規模構造変異を解明しつつある。また世界的にもこの研究領域は注目されており、Pacific Biosciences 社および Howard Hughes Medical Institute 等の米国の研究機関の研究者とも連絡を取りながら、個人ゲノムにおける大規模構造変異の広がりを分析しつつある。論文は投稿準備中である。

リピート配列上の DNA メチル化の検出方法：ヒトゲノムの半分近くは繰り返し配列 (Alu, LINE 等のトランスポゾン, short tandem repeat expansion) により占められている。その DNA メチル化状態は従来技術 (マイクロアレイ, バイサルファイトシーケンシング) では検出が難しく、理解が進んでいない。そこで、PacBio RS II が出力する微小な kinetic information を増幅し、DNA メチル化情報を抽出する高感度なアルゴリズムを平成 24 年度から研究開発し、平成 26 年度には実用的なレベルになった。現在論文を投稿中である。Pacific Biosciences 社および Howard Hughes Medical Institute 等の米国の研究機関の研究者とも連絡を取りながら、個人ゲノム間での変化、体細胞変異についての分析をしている。

本研究項目は、A01, A02 の研究項目の計画研究、公募研究の研究者と活発な領域内共同研究が展開され、遺伝性疾患の病因遺伝子の発見 (*Am. J. Hum. Genet.* 2014, *PLoS One* 8:e56120, 2013, *JAMA*

Neurol 2015 May 26), クリニカルシーケンシングへの応用 (*Am J Med Genet Neuropsych Genet*159B:951-7, 2012, *J Neurol Sci* 331:158-60, 2013, *Neurol Clin Neurosci* 2: 1-4, 2014) などの成果をあげている。

公募研究

田宮は、人類集団の急速膨張モデルを仮定し、ヒトゲノム中に存在するバリエーションの総数やその頻度といったアレル頻度構成（ゲノム多様性）の情報に関する、理論的予測を行い、さらに、標準中立モデルを帰無仮説とする各種中立性検定において、急速膨張モデルを帰無仮説と変更することで、より柔軟で適切なモデルに立脚した余剰バリエーションの同定と削減、効果バリエーションの同定とプーリングの手法に関する開発を行った。その結果、急速膨張モデルの下で、主要なゲノム領域ごとに帰無仮説を設定し、それに従って統計量を計算することによって、従来の中立性検定をより妥当で効率的に行うことを試みた。また、上記のような基準で、実際のパーソナルゲノム情報を分析することで、ヒト集団で疾患に対して寄与するバリエーションと余剰バリエーションの分布を得ることができた。この分布から、余剰バリエーションの削減と効果バリエーションのプーリングを行うことが可能となり、例えば1000万以上のバリエーションを10万~100万単位にまで次元削減を行うことが出来れば、主要な効果サイズの疾患バリエーションの同定が現実的になると期待される。さらに、Fanによって開発された超高次元変数選択法であるSIS (Sure Independence Screening) の枠組みを用いて、手法の開発を行った。また、遺伝子型のコーディング法として、リスクアレルの増加に伴う相加的な効果の上昇を仮定するモデルとともに、アレルのあるなしによるコーディングも行い、それぞれのコーディング法でバリエーション（あるいはプール）ごとに分割表を作成し、オッズ比やp値、尤度のような統計量を計算してランキングを作成し、周辺回帰を行った。周辺回帰で上位となった変数に関して、ロジスティック重回帰モデルを立て、Lassoタイプの変数選択を実施した。以上のアルゴリズムを、GPGPU技術 (NVIDIAのCUDA) を用いてLinux上ソフトウェア実装した。また、SKATやT1のような既存手法と次元削減手法を組み合わせることで、高速で柔軟な手法の開発も行い、それらの手法をエクソーム解析から得られたいくつかのテストデータに適用した。

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

出願状況

□ 名称：「筋萎縮側索硬化症の新規病因遺伝子」

発明者：辻省次，高橋祐二

権利者：辻省次，高橋祐二

産業財産権の種類，番号：特許 特願P 1 3 - 0 0 6 7

出願年月日：2 0 1 3年8月2日

国内・外国の別：外国

□ 名称：「多系統萎縮症リスクの検査方法，検査キット，及び多系統萎縮症の治療又は予防薬」

発明者：辻省次，三井純

権利者：辻省次，三井純

産業財産権の種類，番号：PCT/JP2014/052658

出願年月日：2 0 1 4年5月2日

国内・外国の別：外国

□ 名称：福山型筋ジストロフィー治療用アンチセンス核酸

発明者：戸田達史，小林千浩，池田真理子，増田博文，若山達志，佐藤洋平

権利者：国立大学法人神戸大学，日本新薬株式会社

種類：特許

番号：特開 2015-091229

出願年月日：2012年04月05日

国内外の別：国内

□ 名称：福山型筋ジストロフィー治療用医薬組成物

発明者：戸田達史，小林千浩，池田真理子

権利者：国立大学法人神戸大学

種類：特許

番号：特開 2013-216595

出願年月日：平成26年10月3日

国内外の別：国内

□ 名称：パーキンソン病の診断
発明者：服部信孝， 船山学
権利者：学校法人順天堂
種類：特許
番号：特願 2014-228827
出願年月日：平成 26 年 11 月 11 日
国内外の別： 国内

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

辻 省次（東京大学医学部附属病院教授）

1. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and *Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 417-426, 2015. DOI: 10.1002/acn3.185. 査読有
2. Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I and *Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 59:163-72, 2014. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. 査読有
3. *Tsuji S. Neurogenomics view of neurological diseases. *JAMA Neurol* 70:689-94, 2013. 査読有
4. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Iwata A, Goto J, Yamamoto Y, Komata M, Shirahige K, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Takashima H, Kuwano R, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Soma H, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Shults CW, Tanner CM, Kukull WA, Lee V M-Y, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T and *Tsuji S. Mutations of COQ2 in familial and sporadic multiple system atrophy. *New Engl J Med* 369:233-44, 2013. 査読有
5. Takahashi Y, Fukuda Y, Yoshimura J, Toyoda A, Kurppa K, Moritoyo H, Belzil VV, Dion PA, Higasa K, Doi K, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Ahsan B, Matsukawa T, Ichikawa Y, Moritoyo T, Ikoma M, Hashimoto T, Kimura F, Murayama S, Onodera O, Nishizawa N, Yoshida M, Atsuta N, Sobue G, JaCALS, Fifita JA, Williams KL, Blair IP, Nicholson GA, Gonzalez-Perez P, Brown, Jr.RH, Nomoto M, Elenius K, Rouleau GA, Fujiyama A, Morishita S, Goto J and *Tsuji S. ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19. *Am J Hum Genet* 93:900-5, 2013. 査読有
6. 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 査読有
7. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa N, Kaji R and *Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 91: 320-329, 2012. 査読有

豊田 敦（国立遺伝学研究所特任准教授）

1. An Y, Toyoda A, Zhao C, Fujiyama A, Agata K. A colony multiplex quantitative PCR-Based

3S3DBC method and variations of it for screening DNA libraries. *PLoS One*. 10(2): e0116997, 2015. 査読有

- Miyake K, Yang C, Minakuchi Y, Ohori K, Soutome M, Hirasawa T, Kazuki Y, Adachi N, Suzuki S, Itoh M, Goto YI, Andoh T, Kurosawa H, Oshimura M, Sasaki M, Toyoda A, Kubota T. Comparison of Genomic and Epigenomic Expression in Monozygotic Twins Discordant for Rett Syndrome. *PLoS One*. 8(6): e66729, 2013. 査読有

桑野良三 (新潟大学脳研究所教授)

- Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Schellenberg GD, Farrer LA, *Kuwano R. 他 (61人中61番) SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One*. 8: e58618, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0058618. 査読有
- Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y, **Kuwano R. SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 35: 387-394, 2013. DOI: 10.3233/JAD-122395. 査読有

田中章景 (横浜市立大学医学部教授)

- Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Fukuda-Yuzawa Y, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous DDHD2 mutation. *Sci Rep*. 4:7132, 2014. 査読有
- 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. 査読有
- 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.e13-14, 2011. 査読有

戸田達史 (神戸大学医学部教授)

- Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 302-306, 2015. doi:10.1002/acn3.167. 査読有
- Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, *Toda T. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. *PLoS One* 7:e47081, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0047081. 査読有
- 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. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.021. 査読有

糸川昌成 ((財)東京都医学研究機構研究員)

- Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry* 19(1): 55-62, 2014
- Shibata H, Yamamoto K, Sun Z, Oka A, Inoko H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Genome-wide

association study of schizophrenia using microsatellite markers in the Japanese population.

Psychiatr Genet 23(3): 117-123, 2013. 査読有

森下真一 (東京大学大学院新領域創成科学研究科教授)

1. K Ichikawa, *S Morishita. "A linear time algorithm for detecting long genomic regions enriched with a specific combination of epigenetic states" *BMC Genomics* 16 (Suppl 2): S8, 2015. 査読有
2. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiko E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S. "A recurrent *de novo* FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2." *J Bone Miner Res.* 29(4): 992-8, 2014. 査読有
3. Doi K, Monjo T, Hoang PH, Yoshimura J, Yurino H, Mitsui J, Ishiura H, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Tsuji S, *Morishita S. "Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing." *Bioinformatics.* 30(6): 815-22, 2014. 査読有
4. 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: 280-287, 2011. 査読有
5. 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* 5(5): e10517, 2010. 査読有
6. Hongyan Wu, Taro L Saito, *Shinichi Morishita: "Accelerating Path-free XML Queries in RDBMS." *IPSJ Online Transactions* 3: 206-217, 2010. 査読有

【公募班員】

工藤 純 (慶應義塾大学医学部教授)

1. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M. Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Am J Hum Genet* 93: 945-6, 2013 doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.015. 査読有
2. Mutai H, Suzuki N, Shimizu A, Torii C, Namba K, Morimoto N, Kudoh J, Kaga K, Kosaki K, Matsunaga T. Diverse spectrum of rare deafness genes underlies early-childhood hearing loss in Japanese patients: a cross-sectional, multi-center next-generation sequencing study. *Orphanet J Rare Dis* 8: 172, 2013 doi: 10.1186/1750-1172-8-172. 査読有

三浦史仁 (九州大学大学院医学研究員医化学学分野講師)

1. Miura F, Ito T. Highly sensitive targeted methylome sequencing by post-bisulfite adaptor tagging. *DNA Research*, 2: 13-18, 2015. 査読有

石川欽也 (東京医科歯科大学医学部教授)

1. Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, *Ishikawa K. A novel mutation in ELOVL4 leading to spinocerebellar ataxia with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34. *JAMA Neurol* 2015 May 26. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0610. [Epub ahead of print]. 査読有

服巻保幸 (九州大学生体防御医学研究所名誉教授)

1. *Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Toyama T, Iwasaki N, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T, Fukumaki Y. Partial SPAST and DPY30 deletions in a Japanese spastic paraplegia type 4 family. *Neurogenetics.* 12: 2011, 25-31. 査読有

船山 学 (順天堂大学医学部准教授)

1. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Yuanzhe L, Ogaki K, Ando M, Yoshinon H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *LANCET Neurol* 14: 274-282, 2015. 査読有

安田由華 (大阪大学医学研究科研究員)

1. Yasuda Y, *Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hiraki Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K,

Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Ann Gen Psychiatry* 13: 22, 2014. 8 doi: 10.1186/s12991-014-0022-2. eCollection 2014. 査読有

2. Ohi K, *Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia. *J Hum Genet* 58(10): 700-5. 2013. 10 ; doi: 10.1038/jhg.2013.82. Epub 2013. 8. 査読有

村上良子 (大阪大学微生物病研究所准教授)

1. Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kanno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita T, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A* 2015 doi: 10.1002/ajmg.a.36987. 査読有
2. Murakami Y, H. Tawamie, Y. Maeda, C. Buttner, R. Buchert, F. Radwan, S. Schaffer, H. Sticht, M. Aigner, A. Reis, T. Kinoshita and R. A. Jamra. Null mutation in PGAP1 impairs GPI-anchor maturation and causes severe non-syndromic recessive intellectual disability. *PLoS Genet* 10(5): e1004320, 2014. 査読有

廣瀬伸一 (福岡大学医学部教授)

1. Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, *Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLoS One* 8(2): e56120, 2013. 査読有

岩崎 渉 (東京大学新領域創成科学研究科准教授)

1. Thanet Praneenararat, Toshihisa Takagi, and Wataru Iwasaki. Interactive, Multi-Scale Navigation of Large and Complicated Biological Networks. *Bioinformatics* 27: 1121-1127, 2011. 査読有

田宮 元 (東北メディカル・メガバンク機構教授)

1. *Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, Tanaka A, Ito C, Toshimori K, Ogawa N, Terashima T, Maegawa H, Yanagisawa D, Tooyama I, Tada M, Onodera O, Hayasaka K. A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet* 95: 294-300, 2014. 査読有

学会発表 (発表者名、発表標題、学会名 等)

辻 省次 (東京大学医学部附属病院教授)

1. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Goto J, Yamamoto Y, Shirahige K, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Kondo T, Murayama S, Durr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wulner U, Nicholson G, Gilman S, Tsuji S, JAMSAC, JGSCAD, JPDSGC, JaCALS and NAMSA-SG. Mutations of COQ2 in Familial and Sporadic Multiple System Atrophy. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2013
2. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson G, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, and Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P). Annual meeting of American Society of Human Genetics 2012

豊田 敦 (国立遺伝学研究所特任准教授)

1. Asao Fujiyama, Masahiro Kasahara, Atsushi Toyoda Incorporation of Long-Read Technologies into Hybrid-*de novo* Genome Sequencing Strategy: An Assessment on PacBio and Moleculo Read. PLANT & ANIMAL GENOME ASIA 2014 (May 19-21, 2014, SINGAPORE)

桑野良三 (新潟大学脳研究所教授)

1. Kuwano R, Miyashita A, Koike A, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Ihara Y, Kim JW, Pericak-Vance M, Farrer L, Schellenberg G. Genome-wide association study of Alzheimer's disease: a collaborative genetic study on Alzheimer's disease with Japan, Korea and the Alzheimer's Disease Genetics Consortium. AAIC, 2012年7月14日~19日バンクーバー, カナダ

田中章景 (横浜市立大学医学部教授)

1. 飯田 有俊, 田中 章景, 中村 祐輔, 祖父江 元, 池川 志郎. 新規 ALS 感受性遺伝子 ALSC1 は, TGF- β シグナルのポジティブレギュレーターである. 第 84 回日本生化学会大会, 2011.9.22-24, 京都

戸田達史 (神戸大学医学部教授)

1. Toda T, Satake W, Hattori N, Murata M. Exome sequencing and 2nd snp-gwas of PD. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Related Neurological Disorders. Nice, France. 2015.3.19.
2. Toda T, Satake W, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Japanese PD Gene Consortium. Japanese 2nd GWAS Identifies Strong Association at a Novel Risk Locus and MCCC1 for Parkinson's Disease. The 11th international conference on alzheimer's and parkinson's diseases. Firenze, Italy. 2013.3.9.

糸川昌成 ((財)東京都医学研究機構研究員)

1. 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 新井麻友美, 小幡菜々子, 野原泉, 新里和弘, 大島健一, 岡崎祐士 (2010) 大きな機能変化をともなう稀な遺伝子異常を利用した統合失調症の病態研究. 第43回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2010/12/03]

森下真一 (東京大学大学院新領域創成科学研究科教授)

1. Shinichi Morishita: "Searching Massive Epigenome Data for Evolutionarily Conserved Sequence Motifs" First International IEEE Conference on Computational Advances in Bio and medical Sciences (ICCABS 2011). (20110203). Orlando, Florida, USA
2. Shinichi Morishita: "Genetic Variation Associated with Nucleosome Structure and DNA Methylation" Fish Genome Meeting. (20110311). Sanger Center, UK
3. Shinichi Morishita: "Genetic Variation Associated with Nucleosome Structure and DNA Methylation" BioSoft-2011. (20110323). Beijing, China

【公募班員】

工藤 純 (慶應義塾大学医学部教授)

1. Jun Kudoh, Takashi Sasaki, Atsushi Shimizu, Aiko Shiohama, Asami Hirakiyama, Torayuki Okuyama, Atsuhito Seki, Kenji Kabashima, Atsushi Otsuka, Akira Ishiko, Keiji Tanese, Shun-ichi Miyakawa, Jun-ichi Sakabe, Masamitsu Kuwahara, Masayuki Amagai, Hideyuki Okano, Makoto Suematsu, Hironori Niizeki. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 in Japanese patients with pachydermoperiostosis. American Society of Human Genetics 2012 Annual Meeting 2012年11月7日 San Francisco, USA

三浦史仁 (九州大学医科学分野)

1. 三浦史仁, 伊藤隆司, PBATによるショットガンバイサルファイトシークエンシングの高感度化とその応用, 第36回日本分子生物学会年会, 平成26年11月27日, パシフィコ横浜(神奈川県)

樽井 寛 (独立行政法人理化学研究所研究員)

なし

有波忠雄 (筑波大学名誉教授・筑波福祉医療センター医療部長)

1. 朝倉明果, 鈴木千裕, 飯嶋良味, 野口恵美子, 有波忠雄, 日本人統合失調症罹患同胞対家系における連鎖領域の変異探索, 日本人類遺伝学会第58回大会, 2013年11月22日, 仙台

石川欽也 (東京医科歯科大学医学部教授)

なし

服巻保幸 (九州大学生体防御医学研究所名誉教授)

1. Sano K, Miura S, Fujiwara T, Yamamoto K, Yorita A, Noda K, Kida H, Azuma K, Kaieda S, Taniwaki T, Fukumaki Y, Shibata H. A novel missense mutation of ryanodine receptor 1 (RYR1) in a Japanese idiopathic hyper CK-emia family. 64th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, 2014年10月18-22日, San Diego, USA

船山 学 (順天堂大学医学部准教授)

1. Funayama M, Tomiyama H, Hattori N. Genetic Analysis for Parkinson's Disease in Juntendo University, Tokyo, Japan. 2011 Meeting of the Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium. 2011.9.19. Chicago, USA.

安田由華 (大阪大学医学研究科研究員)

1. Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M. Intermediate phenotype studies in schizophrenia (Current research topics in schizophrenia and future perspectives.) 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6.22-26(23), 2014. invited speaker

村上良子 (大阪大学微生物病研究所准教授)

1. Murakami, Y.; Kato, M.; Saitsu, H.; Kikuchi, K.; Watanabe, S.; Iai, M.; Matsuura, R.; Takayama,

R.; Ohba C.; Hamano, S.; Osaka H.; Hayasaka, K.; Matsumoto, N. Kinoshita, T.Inherited GPI-anchor deficiencies caused by the hypomorphic mutations in PIGA gene: comparison to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 55th ASH Annual Meeting 2013.12.7-10 New Orleans, LA

廣瀬伸一 (福岡大学医学部教授)

1. Hirose S. Molecular basis of benign familial infantile epilepsy and related syndromes. 30Th international Epilepsy Congress, 2013.6.23-27, Montreal, Canada.

岩崎 渉 (東京大学新領域創成科学研究科准教授)

1. Wataru Iwasaki, Yasunori Yamamoto, and Toshihisa Takagi. TogoDoc: Paper Recommendation and Management. 5th Asian Young Researchers Conference for Computational and Omics Biology. 2011/8/10-12 University of Sciences and Technology, Daejeon, Korea.

田宮 元 (東北メディカル・メガバンク機構教授)

1. Ueki M. Ultrahigh-dimensional variable selection for genome-wide SNP-SNP interaction analysis, The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting (招待講演), 2014年7月3日, 台湾・台北市

図 書 (著者名、出版社名、書名 等)

田宮 元 (東北メディカル・メガバンク機構教授)

1. 田宮元, 植木 優夫, 小森 理, 共立出版, ゲノム医学のための遺伝統計学, 2015年, 205 ページ

Web, マスメディア, 公開行事等による情報発信

領域の Web サイト

<http://www.personal-genome.jp/>

辻 省次

1. 筋萎縮性の難病原因遺伝子を特定. 読売新聞 平成24年8月12日
2. 筋力低下の原因遺伝子. 東大など発見 難病 ALS 解明に道 日本経済新聞 平成24年8月10日
3. 神経難病の原因遺伝子 朝日新聞 平成25年7月15日
4. 神経難病の遺伝子発見 東大「多系統萎縮症」治療に道 日本経済新聞 平成25年6月13日
5. Genetic Mutations Identified for Multiple-System Atrophy. Neurology Today 平成25年8月15日
6. 筋萎縮性側索硬化症の新たな原因遺伝子を発見・根本治療への手がかりを得る 時事通信 平成25年10月11日

桑野良三

日本人の家族性アルツハイマー病のデータベースを公開 (JFAD: Japanese Familial Alzheimer's Disease Database)

<http://alzdb.bri.niigata-u.ac.jp>

戸田達史

Web サイト <http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>

船山 学

1. 遺伝性のパーキンソン病 順大, 原因遺伝子を発見. 日本経済新聞 平成27年2月4日
2. パーキンソン病の遺伝子発見. 毎日新聞 平成27年2月19日
3. パーキンソン病の原因遺伝子発見—遺伝性タイプ、順天堂大チーム. 共同通信 平成27年2月4日

村上良子

Web サイト <http://igd.biken.osaka-u.ac.jp/>

安田由華

Web サイト <http://www.sp-web.sakura.ne.jp/lab/index.html>

田宮元

Web サイト <http://www.genetix-h.com/~AMERI/>

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本研究領域では、実用化され始めた次世代シーケンサーによるパーソナルゲノム解析、新たなアルゴリズム開発を含むゲノムインフォマティクスを基軸にして、脳疾患の発症メカニズムの解明を目指した。研究項目の構成としては、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、という全く異なる研究領域の連携による新たな研究領域の発展を目指した。次世代シーケンサーを駆使したゲノム配列解析技術が、低頻度アレルに着目した疾患関連遺伝子の解析研究パラダイムが A01 から提供され、さらに、新規アルゴリズムの開発を含む高度のゲノムインフォマティクス解析研究の成果が A03 から提供され、その上で、A02 の領域の研究者を中心にして、ゲノム医学研究、特に、病因遺伝子、疾患関連遺伝子の解明研究に応用された。

本研究領域では、毎年、2 回の班会議を開催し、研究成果の発表とともに、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列解析技術開発、新規の次世代シーケンサーの情報、新規のゲノムインフォマティクスの解析手法などを研究領域で共有することにより、計画研究、公募研究の研究者が積極的に次世代シーケンサーを活用できる体制を構築した。A02 の研究者が、A01 の研究者と積極的に連携し、次世代シーケンサーが有効に活用され、遺伝性疾患の病因遺伝子の発見という成果が得られた (*Am. J. Hum. Genet.* 2014, *Am. J. Hum. Genet.* 2014, *PLOS One* 8:e56120, 2013, *JAMA Neurol* 2015 May 26). クリニカルシーケンシングへの応用 (*Am J Med Genet Neuropsych Genet*159B:951-7, 2012, *J Neurol Sci* 331:158-60, 2013, *Neurol Clin Neurosci* 2: 1-4, 2014) においても成果をあげている。さらに、A03 において、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム配列解析に基づきリピート伸長を検出する新規のアルゴリズムが開発された (*Bioinformatics* 2014)。リピート伸長は神経疾患では多く見られるもので、特に最近、non-coding region のリピート配列の伸長が発症機構として注目されるようになっている。このアルゴリズムは、領域内の研究者によって広く活用され、現在、研究が発展している。

J. Hum. Genet. 2014, *Am. J.*

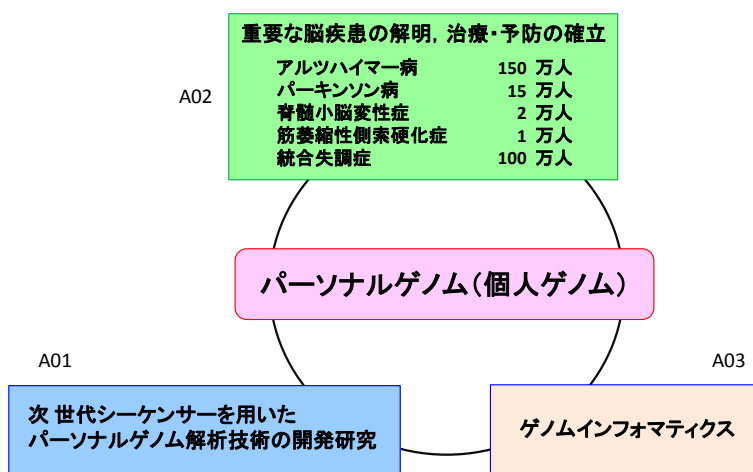
Hum. Genet. 2014, *PLOS One* 8:e56120, 2013, *JAMA Neurol* 2015 May 26). クリニカルシーケンシングへの応用 (*Am J Med Genet Neuropsych Genet*159B:951-7, 2012, *J Neurol Sci* 331:158-60, 2013, *Neurol Clin Neurosci* 2: 1-4, 2014) においても成果をあげている。さらに、A03 において、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム配列解析に基づきリピート伸長を検出する新規のアルゴリズムが開発された (*Bioinformatics* 2014)。リピート伸長は神経疾患では多く見られるもので、特に最近、non-coding region のリピート配列の伸長が発症機構として注目されるようになっている。このアルゴリズムは、領域内の研究者によって広く活用され、現在、研究が発展している。

親から子に伝えられる時に生じる新生突然変異 (*de novo mutation*) が、子の世代で疾患発症につながる場合が知られているが、このような新生突然変異を検出すすためには、両親と子どもの全ゲノム配列解析を行い、それらのゲノム配列間で、異なっている塩基を高感度に検出する必要がある。そのためには、ノイズとなる false positive call を極力少なくし、かつ、true positive call の感度を落とさないことが求められる。このようなトリオ解析に最適化したアルゴリズムが、A03 で開発され、このアルゴリズムを用いて、新生突然変異の検出で大きな成果が得られた (*J Bone Miner Res.* 2014, *PLOS One* 2013, *Neurol Clin Neurosci* 2014)。

わが国では、ゲノムインフォマティクス分野の研究者の人材不足が久しく指摘されているように、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析では、そこから産生された膨大なデータについて、高度の情報解析を実施することが、医学系の研究者にとって大きなハードルとなりがちである、本研究領域では、A03. ゲノムインフォマティクス研究を設置したこと、領域全体の研究者が、緊密な連携を取ることができたことから、ゲノムインフォマティクスを駆使した解析を積極的に展開できるようになったことが大きな成果である。A03 の研究項目の計画研究者の研究室を本研究領域の研究者が訪れ、PC 端末を使いながら、インフォマティクス解析のトレーニングを受けることも頻繁に行われ、その成果として、本領域の研究者が自らの研究室でゲノムインフォマティクス解析研究を展開することが可能になり、その波及効果が大きかったと評価される。

領域間の連携で重要な成果として指摘できるのは、ゲノムインフォマティクス研究、ゲノムシーケン

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



ス研究という基礎系の研究者にとって、疾患に関連する医学情報に接する機会が飛躍的に増大したことである。特に、医学研究者とのネットワークが形成され、このネットワークの中で、幅広い共同研究が展開されるようになってきている。この共同研究ネットワークは、本新学術領域研究の研究期間における成果にとどまらず、研究期間終了後も、さらに発展的に共同研究ネットワークが広がるものと期待され、新学術領域研究としての役割として大きな成果をあげたと言える。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

辻 省次 （東京大学医学部附属病院教授）

総括班経費により購入した 5500x1 について、ゲノム配列解析に用いた。特に、解析精度に関する詳細な検討、他の次世代シーケンサーから産生されるデータの検証などに活用した。Covaris は、次世代シーケンサーで解析するためのライブラリー作成の段階で、DNA 断片化を効率よく行うことに活用した。

豊田 敦 （国立遺伝学研究所特任准教授）

総括班予算により購入した HiSeq2000 は、2013 年 8 月に HiSeq2500 にアップグレードを実施（1 年リース：2013 年度と 2014 年度の補助金）、毎年保守契約（4 年間）を結び、使用した。

連携研究員からの検体は、ゲノム DNA のクオリティチェック後、鋳型調製を行い、5 年間で合計 287 レーン分のランを実施した（リード数：約 65M リード、総塩基数：約 6,894Gb）。

桑野良三 （新潟大学脳研究所教授）

設備費：非接触・超音波破碎システム（アコースティックソルビライザー）米国コバリス社製

活用状況：次世代シーケンサーのサンプル前処理としての DNA の細断が再現性良く行うことができ、その後の解析精度が向上した。

田中章景 （横浜市立大学医学部教授）

冷却遠心分離機、サーマルサイクラー、超低温フリーザー、次世代シーケンス解析システム ソフトウェア、純水製造装置といったゲノム研究推進に必要な基本的な装置を購入・使用し、研究活動に役立った。

戸田達史 （神戸大学医学部教授）

H23. 2 月購入 グラジェント・マスター

パーキンソン病と神経難治性疾患のモデル細胞をもとに、当該装置を用いて疾患原因/関連遺伝子産物や精神・神経機能・疾患に関与する遺伝子産物の機能解析に活用した。

H23. 2 月購入 オールインワン蛍光顕微鏡

パーキンソン病と神経難治性疾患のモデル動物をもとに、当該装置を用いてパーキンソン病原因遺伝子産物や精神・神経機能・疾患に関与する遺伝子産物の機能解析に活用した。

H23. 5 月購入 超低温フリーザ MDF-U500V X

全国各地から収集した患者検体（病理組織、血液、細胞、DNA、RNA）を超低温フリーザーにて保存し、遺伝子発現解析、機能解析を行った。

H23. 7 月購入 キャピラリーアレイ 96 本 36cm3730x1 用 一式

メンデル遺伝性 PD 遺伝子の同定実験に活用した。

森下真一 （東京大学大学院新領域創成科学研究科教授）

初年度に個人ゲノムデータ解析用クラスター式を購入し、その後の情報分析に活用した。また総括班経費により購入した PacBio RS II は、short tandem repeat expansion、大規模構造変異、リピート配列上のメチル化分析に活用されている。この 2 つの設備備品は本領域全体のために活用された。

【公募班員】

松山 学 （順天堂大学医学部准教授）

連鎖解析用としてワークステーション（HP Z600/CT workstation 後期型 SAS モデル）を購入した。本機器を導入したことで、連鎖解析による候補多様性の絞り込みが可能になり、その結果候補多様性を約 10 分の 1 まで絞り込むことが出来た。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	次世代シーケンサー用ワークステーションコンピュータ	米国アプライトバイオシステムズ社 5500xl SOLiD	1	14,173,950	14,173,950	東京大学
	DNA断片化装置	米国アプライトバイオシステムズ社 Covaris TM S2システム	1	6,728,400	6,728,400	東京大学
	ジェネティックアナライザー	米国アプライトバイオシステムズ社 PRISM3130 XLアップグレードキット	1	4,578,000	4,578,000	東京大学
2 3	全自動電気泳動システム	キャリパーライフサイエンス社 LabChipGXDNAシステム	1	4,394,250	4,394,250	東京大学
	サーバー本体	Dell Power Edge R710	1	2,084,250	2,084,250	東京大学
	VeritiTMマルチサイクラー	米国アプライトバイオシステムズ社 VeritiTM-96-Well 0.2ml	2	769,650	1,539,300	東京大学
	コロナ蛍光マイクロプレートリーダー	日立ハイテクノロジーズ社 MTP-601Lab	1	1,417,500	1,417,500	東京大学
2 4	シーケンス試薬キット	イルミナ社 TruSeqSBS Kitv3-HS (200cycle)	6	646,737	3,880,422	東京大学
	Blue Pippin本体	米国 SageScience 社 BLU0001	1	3,213,000	3,213,000	東京大学
	マイクロアレイキャピラリーアップグレード	アジレント社 マイクロアレイキャピラリーアップグレード	1	2,756,250	2,756,250	東京大学
	超低温槽	日本フリーザー社 CLN-510D1	1	1,680,000	1,680,000	東京大学
2 5	大型液体窒素容器	大洋日酸社 DR-430LM (気相)	1	4,914,000	4,914,000	東京大学
	高速冷却遠心機	ベックマン社 Avanti-JE	1	1,648,500	1,648,500	東京大学
	3730 DNA アナライザー 消耗品	米国アプライトバイオシステムズ社 Capillary Array, 36 cm	3	400,208	1,200,622	東京大学
	遠心濃縮機	トミー精工 CC-105	1	1,176,000	1,176,000	東京大学
2 6	シーケンサー試薬	ライフテクノロジーズ社 BigDyeTerminator v3.1 (1000rxn)	1	971,040	971,040	東京大学
	バックハイトRSシステム消耗品	バックハイト社 SMRT Cell18PacV3 (8Cells)	20	151,200	3,024,000	東京大学
	シーケンサー試薬	ライフテクノロジーズ社 BigDyeTerminator v3.1 (1000rxn)	1	878,169	878,169	東京大学
	パルスフィールド電気泳動ハードウェア	日本ジェネティクス社 Pippin Pulse	1	819,590	819,590	東京大学
	シーケンス試薬キット	イルミナ社 TruSeqSBS Kitv3-HS (200cycle)	1	779,220	779,220	東京大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

・旅費

第1回班会議出席者旅費 1,373,700円
海外出張旅費(ワシントン) 923,420円 第60回米国人類遺伝学会出席のため
第2回班会議出席者旅費 340,850円
班会議のための打ち合わせ3名分旅費 70,380円
採血のための旅費(堺市)2名分 60,840円
採血のための旅費(名古屋市)1名分 46,830円

・人件費・謝金

短時間教職員 1年分人件費 2,233,400円
謝金 203,500円

・その他

PacBio RS system 一式 リース代金1回目/全5回 三井住友ファイナンス&リース 16,359,840円

【平成23年度】

・旅費

海外出張旅費(フィレンツェ) 1,124,770円 第8回IBRO世界大会出席のため
海外出張旅費(トロント) 1,100,720円 第16回国際パーキンソン病学会出席のため
海外出張旅費(モントリオール) 986,770円 第61回米国人類遺伝学会出席のため
海外出張旅費(ハワイ) 620,670円 第63回米国神経学会出席のため
院生海外出張旅費(ハワイ) 203,320円 第63回米国神経学会出席のため
第3回班会議出席者旅費 466,640円
第4回班会議出席者旅費 368,200円
国内出張旅費(京都) 30,500円 第52回日本神経学会総会学術研究会出席のため

・人件費・謝金

短時間教職員 1年分人件費 3,478,511円

・その他

次世代シーケンサ 5500 x 1 SOLiDTM システム賃貸借一式 12か月分 日立キャピタル 17,123,400円
PacBio RS system 一式 リース代金2回目/全5回 三井住友ファイナンス&リース 16,359,840円

【平成24年度】

・旅費

海外出張旅費(ニューオーリンズ) 906,010円 第64回米国神経学会出席のため
海外出張旅費(サンディエゴ) 868,170円(714,475円) 第65回米国神経学会出席のため
海外出張旅費(ボストン) 778,567円 Annual Meeting of American Neurological Association に出席のため
海外出張旅費(サンフランシスコ) 885,960円 第62回米国人類遺伝学会出席・編集会議
第5回班会議出席者旅費 444,620円
第6回班会議出席者旅費 414,360円
平成24年度第1回総括班会議出席者旅費 77,500円
国内出張旅費(名古屋) 24,160円 第35回日本神経科学大会に出席・シンポジウムを行うため

・人件費・謝金

短時間教職員 1年分人件費 2,217,517円
短時間教職員 1年分人件費 1,327,755円
総括班評価者への謝金 25,200円

・その他

次世代シーケンサ 5500 x 1 SOLiDTM システム賃貸借一式 12か月分 日立キャピタル 17,123,400円
PacBio RS system 一式 リース代金3回目/全5回 三井住友ファイナンス&リース 16,359,840円
次世代シーケンサ 5500 x 1 SOLiDTM 保守一式 4,583,250円

【平成25年度】

・旅費

海外出張旅費（ラスベガス） 1,005,380円 5th Ataxia Investigators Meeting 出席のため
海外出張旅費（ボストン） 912,570円 第63回米国人類遺伝学会出席のため
海外出張旅費（ウィーン） 907,600円 第21回世界神経学会に出席のため
海外出張旅費（シドニー） 763,770円 第17回国際パーキンソンおよび運動異常症学会に出席のため
海外出張旅費（サンディエゴ） 706,190円 RNA Metabolism in Neurological Disease に出席のため
第8回班会議出席者旅費 613,700円
第7回班会議出席者旅費 491,880円

・人件費・謝金

短時間教職員 1年分人件費 2,474,083円
短時間教職員 1年分人件費 589,117円
謝金 177,600円

・その他

PacBio RS system 一式 リース代金4回目/全5回 三井住友ファイナンス&リース 16,359,840円
次世代シーケンサー 5500 x 1 SOLiD システム賃貸借一式 12か月分 日立キャピタル 17,123,400円

【平成26年度】

・旅費

海外出張旅費（ストックホルム） 1,145,270円 第18回国際パーキンソンおよび運動異常症学会出席のため
海外出張旅費（フィラデルフィア） 1,078,210円 第66回米国神経学会出席のため
海外出張旅費（サンディエゴ） 747,660円 第64回米国人類遺伝子学会出席のため
第9回班会議出席者旅費 641,990円
第10回班会議出席者旅費 447,400円

・人件費・謝金

常勤教員 1年分人件費 11,762,090円
短時間教職員 1年分人件費 2,162,121円

・その他

次世代シーケンサー 5500 x 1 SOLiD システム賃貸借一式 12か月分 日立キャピタル 17,123,400円
PacBio RS system 一式 リース代金5回目/全5回 三井住友ファイナンス&リース 16,359,840円

(3) 最終年度（平成26年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本研究領域を開始した時点では、次世代シーケンサーがようやく実用化されたところで、次世代シーケンサーによって得られる DNA 配列情報についても、一定の error read が含まれることや、膨大なゲノム配列情報を適切に処理する情報解析技術などに課題があった。特に、標準的な次世代シーケンサーである、HiSeq2000 から産生されるデータは、100 塩基程度の short read であることから、構造変異や、反復配列の解析などについて、十分なデータが得られないという課題があった。ゲノム医学研究の立場からは、家系サイズが小さい、家系数が少ない場合（そのような家系が大部分）に、次世代シーケンサーを駆使していかに効率よく病因遺伝子を探索するか、という点が大きな課題であった。また、孤発性神経疾患については、それまで主流であった、頻度の高い SNPs を用いるゲノムワイド関連解析では、疾患発症に対する影響度の大きいゲノム上の variants の探索ができないという壁にぶつかっており、それまでの、common disease-common variants 仮説から、common disease-multiple rare variants 仮説へのパラダイムシフトの必要性が認識され始めた時期であった。

そのような背景の上で、本研究領域の成果として、次世代シーケンサーを用いたシーケンス技術の開発、ゲノムインフォマティクスの新しいアルゴリズムの開発、これらを含めて、遺伝性神経疾患、孤発性神経疾患の遺伝子の探索に応用した。ゲノム解析の面からは、構造変異、伸長配列の検出などで、新規のアルゴリズムを開発し、領域内で広く活用され、今後の普及が期待される。ゲノム医学研究については、特に、孤発性疾患の疾患関連遺伝子について、低頻度アレルの重要性と、その検出には、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列研究が必要であることが、研究者コミュニティに広く普及してきたことに、関連学問分野への貢献が大きいと考えられる。また、日本人ゲノムの variation についても、高精度の in-house DB が整備され、領域内で広く活用されたこと、またその一部は公開データベースに登録されて、幅広く研究者コミュニティに活用されている点でも、関連学問分野への貢献が大きいと考えられる

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

A01 研究項目の計画研究（辻）に参画し、筋萎縮性側索硬化症の病因遺伝子を発見した連携研究者（高橋祐二, *Am. J. Hum. Genet.* の first author）は、平成25年4月に国立精神・神経センター神経医療研究センター医長に転出し、神経遺伝学研究の責任者として活躍している。

A02 研究項目の計画研究（戸田）に、平成24年度日本学術振興機構外国人特別研究員として参加した若手研究員が、期間終了後、平成27年1月より、新学術領域研究「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」学術研究員として雇用され（神戸大学大学院医学研究科）、平成27年4月より、日本医療研究開発機構研究費「次世代シーケンサーを用いた孤発性の神経難病の発症機構の解明と治療法開発に関する研究」学術研究員として雇用（神戸大学大学院医学研究科）され活躍している。

A02 研究項目の計画研究（糸川）に参画した、研究分担者の新井誠研究員は主席研究員から副参事（管理職）へ昇任し、平成27年4月からプロジェクトリーダーとして研究室の主催者になった。

A02 の公募研究（石川）に参画した尾崎心（大学院生）が、平成27年4月に東京医科歯科大学・医学部附属病院神経内科・助教に昇進した。佐藤 望（特任助教・ポスドクとして参加）が平成27年4月に東京医科歯科大学・医学部附属病院神経内科・助教に昇進した。

A02 の公募研究代表者の船山学は、平成27年8月より順天堂大学大学院医学研究科ゲノム・再生医療センターゲノム医科学研究室室長補佐に就任した。

A02 公募研究代表者である安田由華は、特任研究員から平成27年4月に大阪大学医学部附属病院の特任助教に昇進した。

A02 公募研究（服巻）に、博士課程学生として研究に参画した藤岡竜太が、平成27年4月に、別府大学短期大学部講師として赴任した。

A03 研究項目（森下）に参画した、ポスドク研究員は、全ゲノムおよびエキソームデータから疾患関連変異を検出するパイプラインを作成という成果を出し、京都大学へ特任助教として異動、もう1名のポスドク研究員は、Pacific Biosciences 社のシーケンサー PacBio RS II のデータ生産効率を高める研究に従事し、金沢大学へ特任助教として異動したなど、ゲノムインフォマティクス分野の若手研究者の人材育成として大きな成果を得た。

A03 公募研究代表者の岩崎渉は、研究中と終了後のそれぞれに、平成23年7月に東京大学大気海洋研究所 講師に、平成26年4月に東京大学大学院理学系研究科 准教授に昇進した。

特に、人材不足が指摘されているインフォマティクス分野の研究者の成長が見られたことが評価できる。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

ヒトゲノムの解読後、ヒト集団に存在するゲノム配列の多型 (Variant) を手掛かりに、連鎖解析や相関解析など統計学的手法をベースに疾患関連遺伝子の探索が行われてきた。しかし、この手法はハンチントン病のように大きな家系の存在するケースやアルツハイマー病における ApoE のようにごく少数の多型が大きな相関を示す一部のケースを除いて疾患の本質に切り込むことに成功したとはいえない。生活習慣病など Common Disease と集団の Common Variant との相関は決して高くないことが判明し、稀な多型 Rare Variant の寄与が大きいことが想定されるようになった。また、数多くみられる希少疾患や孤発性の疾患でも Rare Variant の寄与が大きいと予想され、Rare Variant の迅速な検出技術の確立が望まれてきた。

このような背景の中、次世代シーケンサーの高度な発達によって個人ゲノムの解析が容易となり、それを基に Rare Variant を迅速に検出することが技術的に可能となり、ゲノムをベースとする医学・医療は次の新しいフェーズへ移ろうとしている。本研究は次世代シーケンサーをコア技術とした新しいヒトゲノム解析の基盤を我が国にも確立し、次世代のゲノム医学・医療の発展を図ろうとするものである。具体的には到達目標とした、①高精度でハイスループットの全ゲノム配列解析技術基盤の確立とそれを用いた日本人ゲノムの参照配列の構築、②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、そこで見出された variants の機能的な解釈を与えるインフォマティクス技術の確立、③これらの技術基盤の有効性、有用性の実証として、脳疾患（単一遺伝子疾患、孤発性疾患）の発症に関するゲノム上の 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研究の展開、を掲げた。

研究は領域代表者辻省次のリーダーシップもとに推進され、以下に述べるように期待以上の成果を挙げた。

1) 高精度でハイスループットの全ゲノム配列解析技術基盤の構築とそれを用いた日本人ゲノムの参照配列の構築、及び高度なデータ解析インフォマティクス技術の確立

東京大学医学部の拠点を中心に国立遺伝学研究所の協力を得た次世代シーケンサーによる高精度データ生産パイプラインが構築され、これが東京大学新領域創成科学研究科の森下教授を中心とするインフォマティクスグループと一体となってデータ生産から詳細なデータ解析まで一貫して展開できる強力なデータ解析拠点を構築した。これを基に日本人ゲノムの rare variant や大きな構造変化の検出システムなど日本人ゲノムの高度な解析システムの構築、また、迅速な全エキソーム配列解析のパイプラインを構築し日本人標準ゲノム (exome) 配列の決定など我が国のゲノム医学・医療の学術発展のための強力な技術基盤を確立した。

また、この基盤構築・データ解析過程で育った若手研究者が独り立ちして新たなポジションを得たことは、この分野の将来の発展にとって大きな力となるであろう。

2) 強力な技術基盤を活用した脳疾患（単一遺伝子疾患、孤発性疾患）に関する variants の網羅的同定と、それに基づく病態機序の解明、有効な治療法開発に関する研究の展開

疾患の解析では、多くの新規遺伝子の変異を見出し、本領域の目標をほぼ達成できたといえよう。特に COQ2 遺伝子を多発家系における病因遺伝子として同定し、さらに COQ2 の multiple rare variants が多系統萎縮症の発症リスクを高める因子であることを証明した。また、COQ2 の機能からコエンザイム Q10 の補充が、多系統萎縮症の進行を抑制する効果が期待され、医師主導治験として準備が進んでいる。その他、家族性パーキンソン病で見出した病因遺伝子が、孤発性パーキンソン病の発症リスクを高

めることが見出され、多発家系に基づくアプローチの有効性が確認された。さらに、パーキンソン病で見出されている GBA についての詳細な関連解析を実施し、GBA の multiple rare variants が、パーキンソン病だけでなく、多系統萎縮症の発症リスクを高めることを見出した。このように、common disease-multiple rare variants に焦点を当てて、影響度の大きい遺伝子を見出すためには、多発家系に集中したアプローチと候補遺伝子アプローチが有効であることが証明された。今後の、ゲノム配列解析研究で進むべきパラダイムを明確にした点は高く評価したい。

以上をまとめ以下のように結論した。

新学術領域研究はこれまでの学術研究の土台の上に立って、更に大きな、新しい学問領域を拓き、わが国の学術研究の一層の発展に寄与することが期待されている。この観点から、本「新学術領域研究」はゲノム医学・医療の新しい技術基盤を確立し、幾つかの脳神経疾患を対象にその有用性、有効性を実証し、更には次の時代を担う人材の育成にも成功したもので、新学術領域研究の期待に十分に応える成果を挙げたものと判断される。

(総括班評価者：東京大学名誉教授 榎 佳之，東京大学新領域創成科学研究科 菅野 純夫)