

平成 22 年 6 月 21 日現在

研究種目：特定領域研究（応用ゲノム）

研究期間：2005～2009

課題番号：17019055

研究課題名（和文） 多発家系を基盤にした単・少・多因子疾患関連遺伝子の探索

研究課題名（英文） A family-analysis-based search for genes susceptible to mono-, oligo- and polygenic disorders

研究代表者

新川 詔夫（NIIKAWA NORIO）

北海道医療大学・個体差健康科学研究所・教授

研究者番号：00111170

研究成果の概要（和文）：国内外の単・寡少・多因子疾患罹患家系を集積し、ゲノム医科学手法によって疾患関連遺伝子の単離・同定を行った。研究期間内に、耳垢型（乳癌関連）および先天性白内障の原因遺伝子を単離・同定し、家族性日本熱、裂手裂足症、先天性爪欠損症ではその候補遺伝子を同定し、家族性原発性手掌多汗症、家族性眼瞼下垂症、軟口蓋裂、家族性動静脈奇形、発作性運動誘発性コレオアテトーシス、デュプイトラン拘縮症では疾患遺伝子座をマップし、さらに家族性心房中核欠損症では候補遺伝子における解析で変異を同定した。歌舞伎症候群、無鼻症、2型糖尿病では染色体構造異常の切断点解析を基に、核型正常の患者における変異解析を行ったが、病的変異は見いだせなかった。

研究成果の概要（英文）：We tried to isolate or identify disease-related genes by genomic-medicine methods using families with monogenic, oligogenic or polygenic disorders. During a five-year period of study, we identified the gene determining human earwax type, gene responsible for a congenital cataract, and those candidate for familial Japan fever, split hands and feet, and congenital absence of nails. We mapped gene loci for primary palmar hyperhidrosis, familial blepharoptosis, cleft soft palate, familial arteriovenous malformation, paroxysmal kinesigenic choreoathetosis, and Dupuytren contracture. We also identified a novel mutation in a family with familial atrial septal defect by a candidate gene analysis. However, although chromosomal translocation breakpoints were analyzed in patients with Kabuki syndrome, congenital arhinia and type 2 diabetes mellitus, any causative genes were found.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	21,800,000	0	21,800,000
2006年度	21,900,000	0	21,900,000
2007年度	21,700,000	0	21,700,000
2008年度	20,400,000	0	20,400,000
2009年度	20,400,000	0	20,400,000
総計	106,200,000	0	106,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：染色体異常、疾患遺伝子、連鎖解析、単因子疾患、多因子疾患、関連解析、疾患感受性遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

2003年にヒトゲノムの全塩基配列が解読され、3万2千強の構造遺伝子の存在が明らかになった。ミレニアムプロジェクトが標的とする疾患感受性遺伝子の探索が進展していたが、単因子疾患の重要性も忘れてはならない。機能が判明している遺伝子は約1万5千内外であり、表現型・形質として確認できたものは1万ほどに過ぎず、依然として形質や遺伝性疾患の多数は不明であった。ゲノム塩基配列がデータベースから利用できる当時は、材料と手法のほとんどが手中にあり、位置的候補遺伝子探索法の好機であった。疾患遺伝子探索はポストシーケンス期でも強力に推進する継続すべき戦略であり、網羅的に解析することが望まれていた。新しい遺伝学上の発見につながる可能性があるからである。また、単因子疾患の多くは実は寡少因子疾患である可能性があり、明らかになる遺伝子群は多因子疾患を理解する上でのモデルとなるであろうと考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究は単・寡少・多因子疾患に罹患した複数の罹患者がいる多発家系の遺伝学的解析により、疾患座の局在を明らかにし、次いで疾患関連遺伝子を単離・同定し、発症機構を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 罹患同胞対および多発家系の収集、試料の採取：研究期間の5年間に、独自にまたは過去の研究で形成した臨床コンソーシアムを通して多数の未知の遺伝性疾患の罹患同胞対家系、多発家系および染色体構造異常を有する罹患者を集積した。インフォームド・コンセントを得て血液あるいは爪などの試料を採取した。研究開始時点に集積した疾患あるいは遺伝形質の多発家系は先天性心疾患、眼瞼下垂、種々の骨系統疾患、下顎前突症などであった。一方、染色体構造異常症例はMarfan症候群2型、無鼻症、糖尿病、思春期早発症などの血液・核型・細胞株などの試料を既に入手した。過去の実績から、研究期間内にさらに多数試料の集積ができると考えた。

(2) 遺伝学的連鎖・罹患同胞対解析：ゲノム上に配置したマイクロサテライトマーカーパネルを利用したアレルタイピングを行った。ここで候補連鎖領域が得られたら、多型マーカー数を増やし、さらにハプロタイプ解析で連鎖領域を特定し詳細なマッピングを行った。解析はコンピュータソフトウェアを利用した。次いでマーカー座を含むクローンを単離し、そのFISH解析で染色体上の局在を確認した。

(3) 染色体構造異常の解析：ゲノムデータベ

ースを基にBACクローンによるFISH解析で切断点領域を同定した。同時にゲノムCGHマイクロアレイによって微細欠失の有無を同定した。

(4) 候補遺伝子解析：NCBIデータベースを利用し、遺伝子、ESTを特定し、塩基配列を参考に候補遺伝子を絞り、直接塩基配列決定あるいはWAVE法で変異の有無を検索し、変異は別の家系・患者において、さらに正常対照者にはないことを確認し、原因遺伝子だと確定した。

(5) 倫理的配慮：患者の過去の試料および新規収集試料の解析は、3省ガイドラインに基づいて設置されている北海道医療大学「ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会」の承認を得て行った。さらに、試料提供者の人権保護への配慮、および個人情報漏洩防止に対する特段の対策を講じて行った。

## 4. 研究成果

### (1) 単因子・寡少因子疾患の連鎖解析

(A) 耳垢型（乳癌関連）遺伝子の単離と機能の解明：先に特定した16q11.2-q12.1の5.9cM連鎖領域のSNPタイピング(126名)による関連解析を行い、*ABCC11* 遺伝子中の機能的SNP (c.538G>A) が耳垢型を決定していることを突き止めた。つまりGGとGA遺伝子型は湿型を、AAホモ接合体が乾型である。スーパーサイエンスハイスクール (SSH) の高校生と共に全国県別 (計1,963人) のAアレル頻度の全国地図を作成した結果、兵庫県～滋賀県にまたがる近畿地方が最も高値のアレル頻度を示し、西方および北東地域では低値であった。比較的高いAアレル頻度は北九州から東九州、四国北部瀬戸内海側、近畿地方であり、逆に低値は沖縄県、九州西南部、中国地方、東北地方東部でみられた。現代のAアレル頻度の高い地域と、弥生時代の大陸渡来系弥生人の人骨の分布が一致する地域があることは興味深い。この全国地図は乾型耳垢型をもつ大陸からの渡来系弥生人が北部九州から東へと在来の湿型耳垢をもつ縄文人と混血をくりかえしながら広がって行ったことを裏付ける重要な資料となる。

*ABCC11* の機能解析の結果、Aアレル由来の蛋白(MRP8)は細胞内→外への基質排出能が低下していた。Gアレル由来MRP8ではN結合型糖鎖合成化が起こるのに対して、Aアレル蛋白では合成が欠如する。Aアレル蛋白発現は低下しているが、プロテアソーム阻害剤(MG132)の存在下では発現は著明に増加した。このことは、Aアレル蛋白はプロテアソーム変性が起きやすいことを示唆する。これらの結果から、GアレルMRP8は細胞小胞体においてN結合型糖鎖合成化された後に、ゴルジ装置で適正にプロセスされ細胞質内顆粒や空胞膜を形成し、最終的に耳垢はこの蛋白を

介して輸送・分泌される。一方、A アレル MRP8 は糖鎖合成が行われないために、細胞内で異常な折り畳み構造の蛋白と認識され、直ちにユビキチン化され、プロテオソームで変性・不活化され、処理されてしまうと考えられる。

ABCC11 は乳癌組織で強発現するので、耳垢型がこれらの要因の 1 つである可能性が高いと考え、91 人の乳がん患者の ABCC11 遺伝子型解析による乾・湿型耳垢型頻度を調べた。患者中の A アレル頻度 (0.862) は、一般集団 127 人中頻度 (0.890) と差がなかった ( $p = 0.31$ )。また、エストロゲン受容体陽性乳がん患者 (0.873) と陰性乳がん患者 (0.824) の間にも有意差がみられなかった。

乳腺もアポクリン腺なので、乳腺分泌 (乳汁) と耳垢型が関係するか否かを解析した。通常の母乳量は個人差が大きく、また経産婦と初産婦で差が大きすぎるので、分娩後 24 時間後の初乳に注目し、助産師の協力の基に初乳量を測定し、量と産婦の耳垢型を調べた。その結果、乾型産婦 (155 人) からの初乳量は湿型産婦 (70 人) に比べて少なく、特に、湿型産婦からの分娩後 24 時間以内の初乳量は 0~20ml の間に広く分布しているのに対して、155 人の乾型産婦のうち、120 人以上が分娩後 24 時間以内の初乳が全く出ない (0 ml) 人が非常に多かった。

腋窩臭治療のため、形成外科クリニックを受診した患者から除去された腋窩腺組織の *ABCC11* 遺伝子多型を調べた。その結果、79 人中 78 人は GG ホモ接合体か GA ヘテロ接合体 (共に湿型耳垢型) で、1 人が AA ホモ接合体 (乾型) であった ( $p < 2.5 \times 10^{-21}$ )。

(B) 家族性心房中核欠損症における遺伝子変異：4 世代 11 名の罹患者家族の連鎖解析で *D8S552* 座が高い LOD 得点を示したので、同領域の候補遺伝子 *GATA4* の変異解析を行った結果、罹患者全員に 1 塩基欠失 (c.1074del C) を同定した。

(C) 家族性原発性手掌多汗症 (PPH) の責任座位の特定：11 家族 (42 罹患者・40 非罹患者) の連鎖を行い、3 家族の複合 LOD 得点が D14S283 と D14S264 座領域に (3.08~3.16)、ハプロタイプ解析で *D14S1070* と *D14S990* の間 6 cM にマップされた。従って本症の 1 つの座が 14q11.2 に局在する。遺伝的異質性も明らかなので、多数の罹患者同胞対解析を行う予定である。3 家族の疾患は PPH の初めてのマッピングである。

(D) 家族性眼瞼下垂症座の特定：5 世代 9 名の罹患者がいる遺伝性の先天性眼瞼下垂症の 1 家系における連鎖解析・ハプロタイプ解析を行った結果、8q21.11-q22.1, 12q24.32-q24.33 および 14q21.1-q23.2 の 3 箇所と比較的高いロッド得点を得た。従来の疾患座の研究から、このうち 8q21.11-q22.1 が候補領

域だと考えられる。同領域中の候補遺伝子 *ZFX4* について変異解析を行ったが、病的変化は認められなかった。

(E) 好酸球浸潤を伴う表皮水疱症家系における遺伝子変異：罹患者 3 名を含む家系の連鎖解析で *COL17A1* と連鎖 (LOD 得点=3.08) し、変異解析の結果、209-210insCA を同定した。*COL17A1* 発現は半定量 RT-PCR で確認したが、切断 COL17A1 蛋白は証明されなかった。

(F) 4 型合指症のマッピングと遺伝子変異：5 世代 8 名の罹患者がいる中国人家系の鏡像を呈する IV 型合指趾症において計 406 個のマイクロサテライトマーカーによる連鎖解析を行い、7q36 の D7S3070-D7S559 間 17cM 領域に比較的高い LOD 得点 (1.613,  $\theta = 0.00$ ,  $p = 1.00$ ) を得て、疾患座を同マーカー座領域にマップした。同領域の候補遺伝子 *LMBR1*, *SHH*, *ZRS* には変異はみられなかったが、その後の解析で *SHH* 遺伝子の約 1 Mb 上流にある *SHH* の調節領域 *ZRS* に上記家系の患者に DNA 重複が同定された。ソニックヘッジホック遺伝子 *SHH* の機能はホットな研究領域であり、本研究の結果は *SHH* 発現調節領域の知識に加えられる新知見である。

(G) 発作性運動誘発性コレオアテトーシス (PKC) における位置的候補遺伝子探索：過去、研究代表者らによる 2 回の連鎖解析で 16p11.2-q12.1 にマップ (PKCCR) したが、責任遺伝子は未同定である。PKCCR 付近の計 158 遺伝子 (計 1588 エクソン) の変異解析で、*SCN11G* エクソン 3 の 6186C>A と *ITGA1* エクソン 29 の 45842A>G の 2 つの変異は 2 家族で疾患と共分離し、正常人 400 人以上にはみられなかった。その後新規に集積した 5 家系が従来の候補領域外側の D16S3131~D16S503 だと判明したので、同領域の 66 遺伝子を候補として変異解析を行ったが、原因遺伝子は特定できなかった。現在マップ領域の外側をさらに解析中である。

(H) 先天性白内障の原因遺伝子の同定：2000 年に研究代表者らが報告した常染色体優性の後極性白内障座と同じ領域に白人家系の白内障がマップされたのを受け、候補遺伝子探索を行った結果、両家系に *CHMP4B* 遺伝子の点変異を同定した。先天性白内障の原因遺伝子の 1 つを特定した成果である。

(I) 家族性日本熱 (FJF、中條症候群) 座の同定：患者家系の多くに血族婚が認められ常染色体劣性遺伝病だと考えられる。候補ゲノム領域の検索を目的に、血族婚によって発症した 4 例において SNP 遺伝子型に基づくホモ接合性マッピングを SNP マイクロアレイを用いて行った。>1 Mb の ROH (runs of homozygosity) 領域を重ね合わせ、症例間に共通したホモ接合領域を抽出した (未発表)。さらに対象試料を増やし、ハプロタイプ解析によって候補領域を特定する予定である。

(J) 家族性動脈奇形のマッピング: 25 家系 53 症例の報告のみの希な血管奇形である。罹患者 4 名を含む、4 世代 19 人の 1 家系を常染色体優性遺伝の仮定下による SNP タイピングと候補領域のマикроサテライトマーカーおよびハプロタイプ解析した。5p13.3-5q13.2 の約 40 Mb 領域で LOD 値 2.107 ( $p=1.0$ ) を得た。従来の知見から、候補領域に 10 の候補遺伝子を選出し変異解析を行ったが病的変異は同定できなかった。

(K) 軟口蓋裂家系の連鎖解析: 日本人における口蓋裂罹病率は約 0.03% である。罹病率はアジア人が高く、人種により候補遺伝子領域が異なることが考えられる。常染色体優性遺伝を示す軟口蓋裂の 1 家系 (5 名の患者を含む 15 名の構成員) の協力を得て、Affymetrix 社の 10K 2.0 Array を用いて連鎖解析を行った。パラメトリック連鎖解析の結果、LOD 値は 1p36.32 で 2.107、2p24.1-p22.2 で 2.107、5p15.33 で 1.837 を示し、この 3 領域が候補領域として示唆された。

## (2) 染色体転座・構造異常を伴う単因子疾患の解析

(A) 歌舞伎症候群 (KS) の解析: KS は 1981 年に確立された先天奇形症である。世界中から約 400 例の報告があるが未だ原因不明である。大多数は孤発例で、染色体異常をもつ患者は過去 13 例に過ぎないが、位置的単離の糸口として重要である。多発性外骨種と KS を合併した新生転座  $t(8;18)(q22;q21)$  をもつ中国人患者の転座切断点解析を行った。自製 2.1K 全ゲノム BAC マイクロアレイ上で CGH を行った結果、8q22.3 と 18q21 付近に計 7 箇所の切断点をもつ複雑異常であった。欠失領域中の遺伝子群を候補原因遺伝子と想定し、正常核型の日本人 KMS 患者 30 名 (女性 14 人と男性 16 人) において、直接シーケンシングによって共通する変異を探索したが、明らかな病的変異は検出されなかった。研究途中で米国から本症例と同じ 8q22.3 に欠失をもつ患者 (原論文では別の疾患としているが、明らかに KS である) の報告があり、KS の遺伝的異質性を示唆する知見となった。KS は、少なくとも 2 つの疾患座があり、1 つは 8q22.3、もうひとつは 1q32 領域であり、前者は極く少数で後者が大部分を占めると考えられる。

従来の研究でゲノムワイド解析では検出困難であった数 10kb のコピー数変化を検出すべく、以下の解析を行った。正常核型の KS 患者 18 名において、高密度オリゴマイクロアレイによるゲノムワイドのコピー数変化の検索を行った。述べ 10 名で 9 箇所に 35kb ~ 1.27Mb の微細欠失を検出した。このうち 4 領域には遺伝子がなく、遺伝子が存在する 6 領域の欠失は DGV に既登録の多型であった。DGV 登録がなく遺伝子の存在する

9q21.11-q21.12 の欠失が 1 患者の責任部位と考えられたため、ここに存在する遺伝子 *MAMDC2*, *SMC5*, *KLF9*, *TRPM3* を候補遺伝子とし、43 名の KMS 患者において変異解析を行ったが共通の病的変異は同定されなかった。さらに新規に集積した下唇小窩あるいは下唇中央溝をもつ 3 名の KMS 患者を同様に解析した。40 例の CEPH 対照者と比べて、3 例に共通する数 100Kb 以上のゲノム欠失や *IRF6* 遺伝子領域にも欠失をみとめなかったが、コピー数の違いは、解析プログラムの条件により、各染色体上に多数認められた。

近年、RAS-MAPK シグナル伝達系遺伝子の germline 変異が多発奇形・精神遅滞症候群の原因として注目されているので、KS における同遺伝子群との関連を調べた。KS 患者 30 名において 16 遺伝子の変異解析を行ったが患者に特異な変異はみられなかった。

2007 年に海外から、20p12.1 の *C20orf133* における 250kb 欠失が KS の責任領域であると報告されたため、日本人患者 43 名の試料を用いた追試を行った。TaqMan プローブを用いた定量 PCR ではいずれの患者においても当該領域の欠失は検出されず、また直接シーケンシングでも *C20orf133* および *FLRT3* (*C20orf133* 内部に存在する遺伝子) の変異は認めず、これが KMS の主たる責任遺伝子であるとは考えにくいと判断した。

(B) 裂手裂足症患者の染色体逆位の解析: 本症はかなり高頻度にみられる先天異常であり、従来から疾患座が 7q21 にマップされているが責任遺伝子は未知である。染色体逆位挿入  $inv\ ins(3;7)(q21;q32\ q21.1)$  をもつ患者の 7q21.3 切断点解析を行った。切断点にはデータベース登録遺伝子はなかったが、近傍の 3 つの EST から RACE 法によってヒト精巣由来 RNA 全長をクローニングした結果、新規転写物 *SHFMIRI* 遺伝子を単離した。患者ではイントロン 3 内に切断点が存在した。RT-PCR で、大脳、小脳、腎、肺、筋、甲状腺、胃、小腸、骨、T 細胞、線維芽細胞での発現に加え、精巣、胎盤、胎児大脳で非常に強い発現が確認された。

国内から集積した片側または両側性の裂手裂足症の日本人患児 61 人中 2 名に *SHFMIRI* のエクソン 6 内のミスセンス変異 (C→T) またはエクソン 7 内の変異 (A→G) を同定した。健常対照 120 名には変異は認めなかった。本切断点近傍より約 60kb~400kb テロメア側にある遺伝子のうち、*DLX5* と *DSS1* 遺伝子発現は、健常人と比べて変化がなかった。さらに、全ゲノムアレイ CGH 解析でも、明らかなコピー数の変化のある領域は認めなかった。*SHFMIRI* は近傍の遺伝子発現を制御している可能性が考えられる。実際に、本切断点より約 300kb セントロメア側に存在する *SLC25A13* 遺伝子は、発現が患児の株化 B 細胞で健常人

の約半分に低下していることを確認した。

(C) inv(17)を伴う爪欠損症患者における切断点解析：特異顔貌、外耳道狭窄、鼻涙管閉鎖、右乳頭低形成、全爪低形成をもつ患者の逆位 [inv(17)(q21.31q23.1)] 切断点を解析した。近位切断点 17q21.2 はケラチン遺伝子クラスターの一部 (*KRTAP9-2*, *KRTAP9-3*, *KRTAP9-8*, *KRTAP9-4*, *KRTAP17-1*, *KRTHA3A*) を含み、遠位切断点 17q23.2 は *BCAS3* 遺伝子の一部と *TBX4* 遺伝子的一部分を含むことが判明した。患者の爪形成不全は、逆位によりケラチン関連遺伝子の1つが断裂されたことが原因だと考えられる。また胎生期に高発現する転写因子 *TBX4* 遺伝子の断裂が外表奇形の原因である可能性がある。

(D) 新生転座 t(3;12)を伴う無鼻症の切断点解析：t(3;12)症例の・マイクロアレイ解析を行った結果、転座は均衡型ではなく、3q11.2 切断点に 19 Mb の欠失が同定された。切断点領域が本症座の1つであると考え、別の核型正常4例を集積して全ゲノムマイクロアレイ解析および欠失内の2つの遺伝子 (*COL8A1* and *CPOX*) における変異解析を行った。しかし、4例には欠失はなく、切断点領域の候補遺伝子探索でも有用情報はなかった。

(E) 2型糖尿病 (DM2)：染色体転座とDM2を合併した母娘の3p21.31切断点解析を行い、断裂した *KIAA0263* (*IHPK1*) 遺伝子を同定した。405名のDM2患者の解析では他の変異はみられなかった。DM2の新しい候補遺伝子なのか、単なる偶然の切断なのかは今後の類似症例の検討が必要である。

### (3) 関連・罹患同胞対による疾患の解析

(A) デュブイトラン拘縮症の関連解析：Dupuytren 拘縮症は常染色体優性遺伝性の疾患である。過去、5世代にわたるスウェーデンの大家系連鎖解析によって疾患座が16q11.1-q22の6cM領域にマップされ、ベラルーシ共和国でも多発していることから、本研究を開始した。ベラルーシ人試料を用いて、16qの6cM領域の524 SNPを選択し、患者65試料と正常対照者55試料をタイピングし、関連解析を行った。P<0.01を示す5つのSNP (うち2個は遺伝子FTO中に局在)を含む遺伝子のエクソン部分の変異解析を行ったが、変異は発見できなかった。次いで、Affymetrix社の50K Arrayを用いた患者49試料と対照者50試料の全ゲノム関連解析を行った。p<0.0006のSNPについて、試料を追加して(患者77試料と対照者66試料)解析した結果、3 SNPでp<0.001以下となった(最小はp=0.0000722)。現在、さらに多くの患者試料を収集中である。遺伝子はアポトーシス関連機能をもつマウス遺伝子のヒトホモログであり、遺伝子変異をもつマウスのヘテロ

接合体は前肢の部分合指を示すものである。したがって、FTOはDupuytren 拘縮症原因遺伝子の候補の1つである。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計56件) 全て査読あり

1. The Super Science High School (SSH) Consortium (Yoshiura K, Kinoshita A, Ohta T, Niikawa N et al): Japanese map of the earwax gene frequency: a nation-wide collaborative study by Super Science High School (SSH) Consortium. *J Hum Genet* 54: 499-503, 2009.
2. Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N, et al: Earwax, osmidrosis, and breast cancer: Why does one SNP (538G>A) in the human ABC transporter *ABCC11* gene determine earwax type? *FASEB J* 23 (6): 2001-2013, 2009.
3. Wu L, Niikawa N, Yoshiura K, et al: A *ZRS* duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia. *Am J Med Genet* 149A (4): 816-818, 2009.
4. Kuniba H, Yoshiura K, Niikawa N et al: No mutation in RAS-MAPK pathway genes in 30 patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 146A: 1893-1896, 2008.
5. Sato D, Niikawa N, Yoshiura K et al: A Down syndrome girl with partial trisomy for 21pter-q22.13: A clue to narrow the Down syndrome critical region. *Am J Med Genet* 146A (1): 124-127, 2008.
6. Nakashima M, Niikawa N, Yoshiura K, et al: Genome-wide linkage analysis and mutation analysis of hereditary congenital blepharoptosis in a Japanese family. *J Hum Genet* 53(1): 34-41, 2008.
7. Kuniba H, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N, et al: Lack of *C20orf133* and *FLRT3* mutations in 43 patients with Kabuki syndrome in Japan. *J Med Genet* 45 (7): 479-480, 2008.
8. Hu H, Niikawa N, Xia JH, et al: Molecular analysis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct in the mainland Chinese: A unique *SLC26A4* mutation spectrum. *J Hum Genet* 52: 492-497, 2007.
9. Miura K, Yoshiura K, Niikawa N, et al: A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. *Hum Genet* 121 (5): 631-633, 2007.
10. Kikuchi, T., Yoshiura K, Niikawa N, et al: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): Confirmation of linkage of to 16p11-q21 but unsuccessful detection of mutations among 158 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. *J Hum Genet* 52: 334-341, 2007.
11. Sato D, Kinoshita A, Niikawa N, Yoshiura K, et al: Congenital arhinia: Molecular-genetic analysis of five patients. *Am J Med Genet* 143A: 546-552, 2007.
12. Kaname T, Yoshiura K, Niikawa N, et al: Opitz C (trigonocephaly) syndrome caused by deficiency of a member of the immunoglobulin superfamily, CD96. *Am J Hum Genet* 81(4): 835-841, 2007.
13. Shiels A, Yoshiura K, Niikawa N, et al: CHMP4B, a novel gene for autosomal dominant cataracts linked to chromosome 20q. *Am J Hum Genet* 81 (3): 596-606, 2007.
14. Sato D, Yoshiura K, Niikawa N, et al: A syndactyly type IV locus maps to 7q36. *J Hum Genet* 52(6): 561-564, 2007.
15. Sakurai A, Yoshiura K, Niikawa N, et al: Quantitative SAR analysis and molecular dynamics simulation to functionally validate nonsynonymous polymorphisms of human ABC transporter ABCB1. *J Biochem* 46 (26):

- 7678-7693, 2007.
16. Miura, S., Niikawa N, et al: Origin and mechanisms of formation of fetus-in-fetu: Two cases with genotype and methylation analyses. *Am J Med Genet* 140 A(16):1737-1743, 2006 (Aug 15).
  17. Miura, S., Yoshiura K, Niikawa N, et al: Microarray comparative genomic hybridization (CGH)-based prenatal diagnosis for chromosome abnormalities using cell-free fetal DNA in amniotic fluid. *J Hum Genet* 51: 412-417, 2006.
  18. Liang D, Yoshiura K, Niikawa N, et al: A father and son with mental retardation, a characteristic face inv(12), and insertion trisomy 12p12.3-p11.2. *Am J Med Genet* 140A: 238-244, 2006.
  19. Higashimoto I, Yoshiura K, Niikawa N, et al: A primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. *Am J Med Genet* 140A (6): 567-572, 2006.
  20. Visser R, Hasegawa T, Niikawa N, Matsumoto N: Analysis of the NSD1 promoter region in patients with a Sotos syndrome phenotype. *J Hum Genet* 51 (1): 15-20, 2006.
  21. Yoshiura K, Kinoshita A, Ohta T, Niikawa N, et al: SNP in the *ABCC11* gene is the determinant of human earwax type. *Nat Genet* 38: 324-330, 2006.
  22. Ichikawa E, Kinoshita A, Niikawa N, Yoshiura K, et al: *PAX9* and *TGFB3* are susceptible to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Japanese: Population-based and family-based candidate gene analyses. *J Hum Genet* 51 (1): 38-46, 2006.
  23. Miyake N, Yoshiura K, Ohta T, Niikawa N, et al: No detectable genomic aberrations by BAC array CGH in Kabuki make-up syndrome patients. *Am J Med Genet* 140A: 291-293, 2006.
  24. Miyake N, Yoshiura K, Ohta T, Niikawa N, et al: BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 140A: 205-211, 2006.
  25. Visser R, Niikawa N, et al: Non-hotspot-related breakpoints of common deletions in Sotos syndrome are located within destabilized DNA regions. *J Med Genet* 42 (11): e66, 2005.
  26. Shimokawa O, Ohta T, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N, et al: Molecular characterization of del(8)(p23.1p23.1) in a case of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 136 A:49-51, 2005.
  27. Iwanaga H, Niikawa N, Yoshiura K, et al: A large deletion involving the 5' -UTR in the spastin gene caused mild phenotype of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Am J Med Genet A* 133: 13-17, 2005
  28. Miyake N, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N, et al: Four novel *NIPBL* mutations in Japanese patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 135A: 103-105, 2005.
  29. Miura K, Niikawa N: Do monozygotic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet* 50 (1): 1-6, 2005.
  30. Visser R, Kinoshita A, Ohta T, Niikawa N, et al: Identification of a 3.0-kb major recombination hotspot in patients with Sotos syndrome who carry a common 1.9-Mb microdeletion. *Am J Hum Genet* 76 (1): 52-67, 2005.

[学会発表]

省略

[図書] (計1件)

Niikawa N, Miyake N, Matsumoto N: Sotos syndrome. In: *Encyclopedia of Life Sciences*, Wiley & Sons, Chichester, pp 1-8, 2008

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 耳垢型又は腋下臭症の評価方法

発明者: 新川 詔夫、吉浦 孝一郎

権利者: 長崎大学

種類: 国際特許出願

番号: PCT/JP2006/312673

出願年月日: 平成19年12月14日

国内外の別: 国外

○取得状況 (計0件)

[その他]

○新聞掲載

朝日新聞(朝刊) 平成19年9月17日

読売新聞(朝刊) 平成19年9月18日

産経新聞(朝刊) 平成20年8月4日

日本経済新聞(朝刊) 平成21年7月18日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

新川 詔夫 (NIIKAWA NORIO)

北海道医療大学・個体差健康科学研究  
所・教授

研究者番号: 00111170

### (2) 研究分担者

太田 亨 (OHTA TOHRU)

北海道医療大学・個体差健康科学研究  
所・准教授

研究者番号: 10223835

木下 晃 (KINOSHITA AKIRA)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
助教

研究者番号: 60372778

吉浦 孝一郎 (YOSHIURA KOH-ICHIRO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
教授

研究者番号: 00304931

三輪 晋智 (MIWA NOBUTOMO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
助教

研究者番号: 30419626

### (3) 連携研究者