

平成22年5月25日現在

研究種目： 特定領域研究  
 研究期間： 2005～2009  
 課題番号： 17020006  
 研究課題名（和文）ヒトゲノム多型解析による疾患発症関連遺伝子解明のための研究支援  
 研究課題名（英文）Support of genotyping to identify genes involved in human diseases  
 研究代表者  
 山本 健（YAMAMOTO KEN）  
 九州大学・生体防御医学研究所・准教授  
 研究者番号：60274528

研究成果の概要（和文）：疾病発症の遺伝要因解明を目的としたゲノム研究を推進するための遺伝子多型タイプングを支援した。対象となった疾患は、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、脳動脈瘤、統合失調症、多系統委縮症、アルツハイマー病、家族性血球貪食症候群、自己免疫性甲状腺炎、骨そしょう症などである。糖尿病においては日本人特有の発症関連遺伝子 KCNQ1 遺伝子、高血圧については7遺伝子、心筋梗塞では MLF1 遺伝子などを 同定した。他の疾患においても、原因遺伝子が存在するゲノム領域を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We supported the studies that aim to identify genes involved in human diseases such as diabetes, hypertension, CAD, brain aneurysm, schizophrenia, MSA, Alzheimer disease, FHL, AITD and osteoporosis, by large scale genotyping. The collaboration studies identified novel susceptible gene, KCNQ1 and MLF1 to diabetes and CAD, respectively. We also identified seven hypertension-related genes. The candidate loci of the other diseases were found for future research.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	83,500,000	0	83,500,000
2006年度	85,800,000	0	85,800,000
2007年度	85,800,000	0	85,800,000
2008年度	125,800,000	0	125,800,000
2009年度	126,600,000	0	126,600,000
総計	507,500,000	0	507,500,000

研究分野：ゲノム医科学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：ゲノム、多型、多因子疾患、単一遺伝病、SNP、マイクロサテライト

## 1. 研究開始当初の背景

多因子疾患や単一遺伝病に関わる原因遺伝子多型あるいは変異の同定を基盤として、疾患の発症機序を、分子・細胞・個体レベルで解明し、さらに、多因子疾患においては、コホート集団解析を通じて、最終的に、個々

人のゲノム情報に基づいた新しい予防法や診断法・治療法を開発するためには、家系や集団を対象としたゲノム多型解析が必須である。近年の多型タイプング技術の進歩により、大規模検体を用いた症例・対照研究が、欧米を中心として急速に進展し、多くの多因

子疾患において、疾患発症関連遺伝子多型研究が進行している。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまでの特定領域研究「ゲノム医科学」によって整備されたヒト多型タイピングセンターの設備と技術を活用し、さらに、従来の体制の見直しと新しい技術の導入によって、より高効率な多型タイピング体制を構築しつつ、「応用ゲノム」領域と密接に連携を取り、疾患関連遺伝子多型の解明という明確なミッションのもと、本特定領域研究の研究プロジェクトを対象として、SNP タイピング、MS マーカータイピングを中心としたゲノム解析を支援する。

## 3. 研究の方法

(1) 単一遺伝病、多因子疾患の連鎖解析  
家系を対象とした連鎖解析を支援する。遺伝マーカーとして、MS マーカーあるいは SNP マーカーが本支援班で利用可能である。得られた連鎖領域を対象として、追加マーカーによる連鎖の確認を行い、有力な領域については高密度 SNP マーカーによる関連解析へと進める。

(2) 多因子疾患の関連解析  
患者およびコントロール集団を対象とした関連解析を支援する。遺伝マーカーとして MS マーカーおよび SNP マーカーが本支援班で利用可能である。数個の機能 SNP や MS を対象としたタイピングから数千個の SNP マーカータイピングまで、プロジェクトの内容に応じ適宜タイピング支援を行う。本特定領域によって導入した ABI7900HT (TaqMan) およびイルミナ SNP タイピングシステムが利用可能である。候補遺伝子解析 (SNP: シークエンス、TaqMan)、候補領域解析 (SNP: イルミナ GoldenGate) から全ゲノム関連解析 (SNP: イルミナ Infinium) まで、多型タイピング委員会での協議を経た後に、適宜支援を進めていく。

## 4. 研究成果

(1) 統合失調症のゲノム解析  
MS マーカー・プール DNA 法による 3 次スクリーニングを終了し、374 陽性マーカーを最終的に同定した。これらについて、優先的に解析を進める約 50 個の MS マーカーを選択し、MS マーカーの前後約 100Kb 領域を対象として、GoldenGate Assay が可能で、かつ、CHB+JPT のアレル頻度情報から  $MAF > 0.1$ 、 $r^2 = 0.8$  の条件で TagSNP を設定した (1536 個)。スクリーニングに用いた患者+コントロール合わせて 960 検体について Golden Gate Assay によるタイピングを実施した。その結果 SNP167 個について有意差を認めた。この中から有意差の強い 31 個の SNP について、異なる検体セット 2,450 ペアの検体を用いて再現実験を行った。その結果 SLC23A3 の 5' 上流領域の SNP に有意差を認めた。近年報告された SNP

を用いた GWAS においては、上記遺伝子の記載はなく、日本人集団における統合失調症の新たな疾患感受性遺伝子候補と考えられた。

## (2) 糖尿病のゲノム解析

前特定領域から継続して進めていた全ゲノム関連解析 (MS プール DNA 法) について、3 次スクリーニングにて得られた 40 陽性マーカーのうち、イントロンに位置する 16 マーカーに着目し、それらを約 10kb 間隔でのマーカー SNP によって関連解析した (症例 1600 人、対照 1600 人)。有意な相関を示す一群の SNP を 3 遺伝子領域に同定し結果を返却した。このうち 1 遺伝子は、インスリン分泌に関わる遺伝子であることが示され、共同研究者らにより分子創薬へと展開している。また、前特定領域から引き続きタイピング支援を行ってきた JSNP を用いた全ゲノム関連解析 3 次スクリーニング SNP と欧米から相関が報告されている DM 関連遺伝子多型計 22SNP について、前者は症例 1000 名、対照 1000 名、後者は症例 1600 名、対照 1600 名の SNP タイピングを TaqMan 法により実施した。その結果、10SNP において明らかな相関を認め、3 次スクリーニング陽性 SNP、日本人における相関の再現性が確認された。これらの成果のうち、KCNQ1 遺伝子多型の発見は、日本人を含む東アジア人に特有の糖尿病感受性遺伝子として注目された。

## (3) 心筋梗塞のゲノム解析

心筋梗塞を含む冠状動脈疾患罹患同胞対約 200 組について、MS マーカーを用いた全ゲノム連鎖解析を実施し、有力な候補染色体領域を 2 箇所を得た。このうちの 1 領域を対象として、高密度 SNP マーカーによる関連解析を実施した。その結果、一遺伝子領域に相関を示す複数の SNP を同定した。階層化解析により、この遺伝子領域が、若年心筋梗塞発症例に特異的な責任遺伝子である可能性が示された。またプール DNA 法による関連解析から、新規感受性遺伝子 MLF1 を同定した。

## (4) 脳動脈瘤のゲノム解析

症例・対照計約 960 検体について、イルミナ Golden Gate Assay による約 2300SNP の二次スクリーニングタイピング支援を実施し、結果を研究代表者に返却した。

## (5) 多系統委縮症のゲノム解析

多系統委縮症に関する GWAS を実施した。日本人症例、対照、外国人症例、対照、計 1,031 検体についてイルミナ 550K あるいは 660K を用いた SNP タイピングを実施し、その結果を研究代表者に返却した。

## (6) アルツハイマー病のゲノム解析

症例および対照それぞれ 1,000 検体を対象とした GWAS を進めた。一次スクリーニングを Affymetrix6.0SNP チップを用いて実施し、上位に相関する 1,536SNP について、異なる症例および対照それぞれ 1,000 検体を対象と

して二次スクリーニング相関解析を実施し、その結果を研究代表者に返却した。

#### (7) 免疫関連疾患のゲノム解析

これまでの連鎖解析によって既に同定していた有力な候補染色体領域(5番染色体長腕)における発症関連遺伝子同定に向け、当該領域に3072SNPを設定し、コントロール499検体、罹患同胞対86家系(181検体)、孤発症例374検体をタイピングした。その結果有意な陽性SNPは得たものの、いずれも多重補正にて明らかな相関を認めず、連鎖に基づく相関の同定には至らなかった。あらたに高密度SNPチップを用いたGWASを平成21年度より進めた。AITD 322検体および対照390検体を用い、イルミナ550Kによる全ゲノム相関解析一次スクリーニングを実施した。その結果、アレルテストにて $P < 10^{-6}$ を示す5SNPをHLA領域に認めた。また、 $10^{-5} < P < 10^{-6}$ に分布する26SNPのうち、20SNPがHLA領域に位置していたが、5SNPは欧米人集団においてクローン病の感受性領域として報告された領域に位置していた。またHLA領域に関しては異なるコントロール検体を用いた相関解析においても同様の相関を認めた。HLA領域も含め、一次スクリーニングにおいて相関を認めたSNPのうち、3領域約80SNPについて他のコントロール群およびAITD症例を用いた検証を進めている。

#### (8) 血液疾患のゲノム解析

家族性血球貪食症候群の新規原因遺伝子変異をMUNC13-4遺伝子内に同定した。

#### (9) 高血圧のゲノム解析

GWASによって、日本人高血圧に関与する7SNPを同定し報告した。

#### (10) 国内外での位置づけ

本研究は、タイピング支援活動として実施されたものであり、個々の疾患研究については、それぞれの研究代表者が担当している。したがって、具体的な成果の位置付けは個々の代表者が行うのが妥当であり、ここでは概要のみ記載する。

多因子疾患の感受性遺伝子のどの程度が民族に固有であるかは、それぞれの民族でGWASあるいはそれに準ずる解析によって遺伝子を同定し、比較検討をしなければ明らかとならない。本支援班にて支援した疾患の中で、2型糖尿病においては、明らかに日本人を含む東アジア民族特有の疾患感受性遺伝子が同定され注目に値する。一方、2型糖尿病の感受性遺伝子として同定されたその他の遺伝子は、欧米人において同定されたものと同じであり、少なくともCommon SNPを用いたSNPスキャンにおいて検出された遺伝子については、その多くが欧米人と共通であり、一部が東アジア人固有と考えられる。現在進めている2型糖尿病以外の他の疾患についても同様である可能性が高く、日本人固有の疾

患感受性遺伝子を同定するためには、SNPチップを用いたGWASのみならず様々なアプローチが必要であろう。その観点から、MSマーカー相関解析によって得られた統合失調症の感受性遺伝子、連鎖解析を開始点として同定された若年心筋梗塞感受性遺伝子は、今後のさらなる相関の検証とそれに続く機能解析によって、病因・病態の解明のための有力な遺伝子となることが期待される。また、多系統委縮症のような稀少疾患について、本支援班ではSNPチップタイピングを支援したが、今後のリシーケンシングでの解析結果と統合することによって、Oligogeneによって支配される形質を対象とした原因遺伝子探索法について、より有効な方法論を構築し国内外に発信するための基礎データとして活用可能である。

#### (11) 展望

現在進めているAITD、アルツハイマー病のGWASは2次スクリーニングから再現性確認のための相関解析の段階にあり、これを完遂することによって、新規の感受性遺伝子の同定が期待される。AITDにおけるHLA領域の相関は既に知られていることであるが、HLAも含めた複数の非HLA遺伝子の関与も示唆されており、興味深い結果が得られる可能性がある。さらに冠動脈疾患においても、韓国人検体での再現性が得られ、これにおいても新規遺伝子の同定が期待される。

タイピング支援の展望については、1000人ゲノムプロジェクトによって得られるレアバリエーションを搭載したSNPチップが、近い将来利用可能となることが予想されており、大量の検体をリシーケンシングすることはコスト的に不可能であることを考慮すれば、チップベースで大量の検体についてレアバリエーションを対象とした相関解析を実施することが可能であろう。したがって、現在進めているGWASを継続すると同時に、新しいチップへの対応を考える必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計24件、すべて査読あり)

① Kukita Y, Yahara K, Tahira T, Higasa K, Sonoda M, Yamamoto K, Kato K, Wake N, Hayashi K. A definitive haplotype map as determined by genotyping duplicated haploid genomes finds a predominant haplotype preference at copy number variation events. *Am. J. Hum. Genet.*, 2010 in press

② Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, Yamamoto K, Yokota M, Sugiyama T, Nabika T, Fujioka A, Ohnaka K, Nakatochi M, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Takayanagi R, Ogiwara T, Kato N. Blood pressure and

hypertension are associated with seven loci in the Japanese population. *Circulation*, in press

③Takeuchi F, Katsuya T, Chakrewarthy S, Yamamoto K, Fujioka A, Serizawa M, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Nabika T, Kasturiratne A, Yamaguchi S, Kono S, Takayanagi R, Yamori Y, Kobayashi S, Ogihara T, de Silva A, Wickremasinghe R, Kato N. Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11 and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia*. 2010 Feb;53(2):299-308

④ Ohnaka K, Yamamoto K, Nakamura K, Adachi M, Kawate H, Kono S, Takayanagi R. Association of single nucleotide polymorphisms in secreted frizzled-related protein 1 gene with bone mineral density in Japanese women. *Geriatr Gerontol Int*. 2009 Sep;9(3):304-9.

⑤ Hinohara K, Nakajima T, Yasunami M, Houda S, Sasaoka T, Yamamoto K, Lee BS, Shibata H, Tanaka-Takahashi Y, Takahashi M, Arimura T, Sato A, Naruse T, Ban J, Inoko H, Yamada Y, Sawabe M, Park JE, Izumi T, Kimura A. Megakaryoblastic leukemia factor-1 gene in the susceptibility to coronary artery disease. *Hum Genet*. 2009 Oct;126(4):539-547.

⑥ Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Katsuya T, Miyagishi M, Nakashima N, Nawata H, Nakamura J, Kono S, Takayanagi R, Kato N. Confirmation of multiple risk Loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1690-1699.

⑦ Miyake K, Yang W, Hara K, Yasuda K, Horikawa Y, Osawa H, Furuta H, Ng MC, Hirota Y, Mori H, Ido K, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Takeda J, Maeda E, Yamamoto K, Tokunaga K, Ma RC, So WY, Chan JC, Kamatani N, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet*. 2009;54(4):236-241.

⑧ Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y,

Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MC, Ma RC, So WY, Chan JC, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet*. 2008 Sep;40(9):1092-1097.

⑨ Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Tomiyasu K, Yamamoto K, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T, Fukumaki Y. Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy in the lower extremities, urinary disturbance, and paroxysmal dry cough. *J Neurol Sci*. 2008 Oct 15;273(1-2):88-92.

⑩ Horikawa Y, Miyake K, Yasuda K, Enya M, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Kasuga M. Replication in Japanese of genome-wide association studies of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):3136-41.

⑪ Furuno K, Ikeda K, Hamano S, Fukuyama K, Sonoda M, Hara T, Sasazuki T, Yamamoto K. One cut transcription factor OC2 is a direct target of T-bet in type-1 T-helper cells. *Genes Immun*. 2008 Jun; 9(4):302-308.

⑫ Nakao T, Shimizu T, Fukushima T, Saito M, Okamoto M, Sugiura M, Yamamoto K, Ueda I, Imashuku S, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Sumazaki R, Matsui A. Fatal sibling cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) with MUNC13-4 mutations: case reports. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Apr-May;25(3):171-180.

⑬ Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *J Hum Genet*. 2008;53(2):174-180.

⑭ Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, Yamamoto K, Horiuchi H, Takada K, Ohshima K, Nakamura S, Kinukawa N, Oshimi K, Kawa K. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in

Japan. *Int J Hematol.* 2007 Jul; 86(1): 58-65.

⑮ Furuno K, Takada H, Yamamoto K, Ikeda K, Ohno T, Khajoev V, Mizuno Y, Hara T. Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2007 Aug; 151(2): 155-160.

⑯ Shide K, Shimoda K, Kamezaki K, Kakumitsu H, Kumano T, Numata A, Ishikawa F, Takenaka K, Yamamoto K, Matsuda T, Harada M. Tyk2 mutation homologous to V617F Jak2 is not found in essential thrombocythaemia, although it induces constitutive signaling and growth factor independence. *Leuk Res.* 2007 Aug; 31(8): 1077-1084.

⑰ Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Yamamoto K, Maruya E, Akatsuka Y, Onizuka M, Sakamaki H, Sao H, Ogawa S, Kato S, Juji T, Sasazuki T, Kadera Y; Japan Marrow Donor Program. Effects of HLA Allele and Killer Immunoglobulin-Like Receptor Ligand Matching on Clinical Outcome in Leukemia Patients Undergoing Transplantation With T-cell-Replete Marrow From an Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Mar; 13(3): 315-328.

⑱ Kusuhara K, Yamamoto K, Okada K, Mizuno Y, Hara T. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes. *Int J Immunogenet.* 2007 Feb; 34(1): 35-44.

⑲ Yoshida S, Yamaji Y, Yoshida A, Ikeda Y, Yamamoto K, Ishibashi T. Rapid detection of SAG 926delA mutation using real-time polymerase chain reaction. *Mol Vis.* 2006 Dec 6; 12: 1552-1557.

⑳ Yoshida S, Yamaji Y, Yoshida A, Kuwahara R, Yamamoto K, Kubata T, Ishibashi T. Novel triple missense mutations of GUCY2D gene in Japanese family with cone-rod dystrophy: possible use of genotyping microarray. *Mol Vis.* 2006 Dec 6; 12: 1558-1564.

㉑ Mizumoto H, Hata D, Yamamoto K, Shirakawa R, Kumakura A, Shiota M, Yokoyama A, Matsubara H, Kobayashi M, Nishikomori R, Adachi S, Nakahata T, Kita T, Horiuchi H, Yasukawa M, Ishii E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with the MUNC13-4 mutation. *Eur J Pediatr.* 2006 Jun; 165(6): 384-388.

㉒ Ueda I, Kohdera U, Hibi S, Inaba T, Yamamoto K, Sugimoto T, Morimoto A, Ishii E, Imashuku S. A novel perforin gene mutation in a Japanese family with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2006 Jan; 83(1): 51-54.

㉓ Yamamoto K, Ishii E, Horiuchi H, Ueda I, Ohga S, Nishi M, Ogata Y, Zaitsum M, Morimoto A, Hara T, Imashuku S, Sasazuki T, Yasukawa M. Mutations of syntaxin 11 and SNAP23 genes as causes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis were not found in Japanese people. *J Hum Genet.* 2005 50(11): 600-603.

㉔ Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, Yamamoto K, Horiuchi H, Ohga S, Furuno K, Morimoto A, Imayoshi M, Ogata Y, Sako M, Koike K, Sakata A, Takada H, Hara T, Imashuku S, Sasazuki T, Yasukawa M. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood.* 2005 May 1; 105(9): 3442-3448.

[学会発表] (計 23 件)

① 北島秀俊ほか (2009, 9/24) 日本人における冠動脈疾患の発症感受性遺伝子多型の解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京.

② Ken Yamamoto (2009, 11/11) Genetics of coronary artery diseases. 10th International Symposium on Host Genetic Epidemiology, Seoul.

③ 山本 健. (2008, 6/13) 各種プラットフォームでの SNP 遺伝子型タイピング. ゲノムワイド関連解析ワークショップ, 東京.

④ 山本 健. (2008, 11/21-22) 中高年一般集団における 2 型糖尿病関連遺伝子多型と生活習慣因子の評価. 第 3 回バイオインフォマティクス研究者と医学研究者の交流会, 柏.

⑤ 北島秀俊ほか (2008, 9/27-30) 日本人における急性心筋梗塞と 9p21.3 遺伝子多型との相関. 日本人類遺伝学会第 53 回大会, 横浜.

⑥ 山本 健ほか (2008, 9/27-30) 一般集団における CDKAL1 および CDKN2B 遺伝子多型と HbA1c 値との関連. 日本人類遺伝学会第 53 回大会, 横浜.

⑦ 山本健 (2007, 9/8) ゲノムワイドな多因子疾患発症関連遺伝子同定戦略. 山形大学 21 世紀 COE プログラム「分子疫学研究拠点合同シンポジウム—山形大学、九州大学、自治医科大学—」, 山形.

⑧ T. Hara ほか (2006, 5/6-9) Genetic susceptibility to tuberculosis in Japanese: a gene-based analysis. the 38th European Human Genetics Conference (EHGC), Amsterdam, Netherlands.

⑨K. Kusuvara ほか(2006, 8/6-10). Genetic susceptibility to tuberculosis in Japanese: a gene-based analysis. 11th International Congress of Human Genetics, Brisbane, Australia

⑩I. Ueda ほか(2006, 10/6-8). Perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): Asian collaborative study. 第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会, 福岡.

⑪I. Ueda ほか (2006, 10/15-17). Update of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) studies in Japan. Histiocyte Society 22nd Annual Meeting, Buenos Aires, Argentina.

⑫I. Ueda ほか(2006, 12/8-10). Perforin mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): Collaborative study in Asia. 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Research, Yokohama

⑬山本 健 (2007, 3/30). Update on genetic analysis for HLH. 第 2 回 HLH 講演会, 東京.

⑭ K. Yamamoto ほか (2005, 4/18-21) Heterozygosities of 4703 microsatellite markers in the Japanese population. Human Genome Meeting 2005, Kyoto.

⑮ K. Furuno ほか (2005, 4/18-21) Identification of a target gene of T-box transcription factor Tbet in Th1 cell by human CpG microarray. Human Genome Meeting 2005, Kyoto.

⑯ K. Ikeda ほか (2005, 4/18-21) Novel genetic markers predict the development of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Human Genome Meeting 2005, Kyoto.

⑰白川龍太郎ほか(2005, 7/22-23) 血小板放出制御因子 Munc13-4 の同定とその異常による家族性血球貪食症候群. 第 42 回日本臨床分子医学会, 京都.

⑱ K. Yamamoto ほか (2005, 9/19-22) Heterozygosities of 4867 microsatellite markers in the Japanese population. The 5th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetics Societies, Okayama.

⑲ E. Ishii ほか(2005, 9/25-27) Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and functions of cytotoxic T lymphocytes. 21th Annual Meeting of the Histiocyte Society, Vancouver.

⑳ I. Ueda ほか (2005, 9/25-27). Atypical features in type 2 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL). 21th Annual Meeting of the Histiocyte Society, Vancouver.

㉑ K. Ihara ほか (2005, 11/25-26) Susceptibility genes for type 1 diabetes in Japanese children: Association studies on immuno-regulatory genes. First Congress Asian Society of Pediatric Research, Tokyo.

㉒ K. Furuno ほか (2005, 10/28-30) Transcriptional Cross Regulation between T-bet and OneCut2 in Type 1 Helper T Cell. International Cytokine Society Council 2005, Seoul.

㉓井原健二ほか(2005, 10/20-22)日本人小児 1 型糖尿病発症に関わる遺伝的背景: 免疫を制御する遺伝子群の疾患関連解析. 第 39 回日本小児内分泌学会, 東京.

〔図書〕(計 6 件)

①山本 健. 2009. 多因子疾患遺伝子多型研究の現状. 日本臨床 vol. 67, No. 6, 1063-1067.

②古野 憲司, 山本 健. 2008. 血球貪食症候群の発症機序. 血液・腫瘍科, 57, 33-39.

③E. Ishii, S. Ohga, S. Imashuku, N. Kimura, I. Ueda, A. Morimoto, K. Yamamoto, M. Yasukawa. 2005. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. Crit Rev Oncol Hematol, 53, 209-223.

④石井榮一, 上田育代, 山本 健, 堀内久徳, 今宿晋作, 安川正貴. 2005. 家族性血球貪食症候群の遺伝子異常. 血液・腫瘍科, 50, 332-340.

⑤石井榮一, 山本 健, 堀内久徳, 今宿晋作, 安川正貴. 2005. MUNC13-4 遺伝子異常による家族性血球貪食症候群. 臨床免疫, 43, 575-583.

⑥山本 健. 2005. 連鎖解析. 臨床遺伝子学 '05 「多因子遺伝病研究の最前線」. 最新医学, 60, 9 月増刊, 16-24.

〔その他〕

ホームページ等

マイクロサテライトマーカーデータベース  
<http://www.gen.kyushu-u.ac.jp/~genome/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 健 (YAMAMOTO KEN)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授  
研究者番号: 60274528

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

徳永勝士 (TOKUNAGA KATSUSI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 40163977

桑野良三 (KUWANO RYOZO)

新潟大学・脳研究所・教授  
研究者番号: 20111734