

令和元年5月20日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19804

研究課題名(和文)ゲノムコホートを対象にしたHLA-omicsに基づく薬剤副作用予防診断システム

研究課題名(英文)HLA-omics-based pharmacogenomics for adverse drug reactions in genome cohort studies

研究代表者

細道 一善 (Hosomichi, Kazuyoshi)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：50420948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：主要組織適合遺伝子複合体(Human leukocyte antigen; HLA)は自己と非自己を認識することで免疫応答の入り口として働く遺伝子であるが、HLA遺伝子は多くの疾患との関連に加え、薬剤副作用の発症とも強く関連する。ところが、なぜこのHLAが薬剤副作用と関連するのか、その発症メカニズムはいまだ不明である。

本研究では薬剤副作用と特定のHLAアレルやハプロタイプとの関係を明確にし、その発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。これを実現するため、ゲノムコホートサンプルを対象とした網羅的HLA遺伝子解析を実施し、データベースとして整備した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HLA遺伝子と薬剤副作用の関連は非常に強いことは明らかであるが、なぜ免疫応答の入り口として自己と非自己を認識するHLAが薬剤副作用と関連するのか、その発症メカニズムはいまだ不明である。本研究により、薬剤副作用と特定のHLAアレルやハプロタイプとの関係が明確になれば、重篤な薬剤副作用を予測し、予防医学的診断システムとして実用化することが可能となる。さらに、薬剤代謝関連変異およびパスウェイとHLAの発現およびその制御を統合的に解析し、その発症メカニズムを明らかにすることも期待できる。

研究成果の概要(英文)：The HLA region, a 3.6-Mb segment of the human genome at 6p21, has been associated with more than 100 different diseases, primarily autoimmune diseases. Furthermore, specific alleles of the HLA genes are strongly associated with hypersensitivities to specific drugs. For a better understanding of the adverse effects of drugs, the HLA gene and HLA haplotype structure should be extensively and unambiguously determined. Here we determined genotypes of 33 HLA genes for genome cohort samples and constructed HLA genotype database with various phenotypes including severe adverse effects of various drugs.

研究分野：ゲノム情報学

キーワード：HLA 薬剤副作用 コホート研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

遺伝子の集合体がゲノムであり、「ゲノムは生命の設計図」といわれたこともあるものの、ゲノムは生命の設計図といえるほど絶対的なものではない。遺伝要因の効果が強い家族性の希少疾患は極めて集団内頻度の低いアミノ酸置換を伴う変異を原因とすることが多いが、ありふれた疾患では集団内頻度の高い複数のコモンバリエーションの関与が示唆されている。加えて、遺伝要因以外に環境要因が疾患のリスクとなっていることも疾患メカニズムを複雑化し、その発症機序の理解を困難にしている。ところが、コモンバリエーションでありながら、強い遺伝要因となり、かつ医学において重要な形質が存在する。それは薬剤副作用リスクにおける主要組織適合遺伝子複合体 (Human leukocyte antigen; HLA) である。これらの関連は非常に強く、オッズ比が 1,000 を超えるもの、陽性率 100% のものも複数報告されている。ところが、なぜ免疫応答の入り口として自己と非自己を認識する HLA が薬剤副作用と関連するのか、その発症メカニズムはいまだ不明である。

### 2. 研究の目的

研究期間内に目指すゴールは HLA 遺伝子の多様性に基づく薬剤副作用予防診断システムの構築である。薬剤副作用の発症メカニズムの解明はその発症機序の複雑さ故に、生活環境情報も含めた網羅的な生体分子情報との統合解析(オミックス解析)が必要とされる。この多様な薬剤代謝とその結果としての作用と副作用の一つの理解として、本研究は HLA 遺伝子情報を軸とした NGS と情報解析から解き明かすことを目指した。

本研究の実施には、申請者の所属する金沢大学で進めている、志賀町など能登地域を対象にした 1 万人規模のゲノムコホートのサンプルの一部を用いた。2012 年より始動したこのコホート研究は連携病院の電子カルテ情報を含み、すでに薬剤副作用の情報を含むデータベースが稼働している。予防医学の実用化を目指した大規模ゲノムコホートの優位性を発揮し、予防医学上重要な課題の一つである薬剤副作用における HLA の機能的な役割と薬剤代謝遺伝子との関連を明らかにすることに加え、これらの知見を予防医学的診断システムとして実用化することを本研究の最終目標とした。

### 3. 研究の方法

薬剤副作用発症者を含むコホートサンプルの DNA より HLA 領域のゲノム配列を決定、HLA 遺伝子全長の完全長配列を決定し、HLA アレルおよび全多型・変異を網羅的に同定した。申請者はこれまでに NGS を用いた HLA 領域ならびに HLA 遺伝子の解析手法を開発してきた (Hosomichi *et al.* BMC Genomics 2014, Hosomichi *et al.* BMC Genomics 2013, PCT/JP2013/079007, 特願 2014-052203, 特願 2016-018942)。また、その HLA を中心としたメカニズムの解明に HLA-omics と命名した HLA の統合解析を提案している (Hosomichi *et al.* 2015. Journal of Human Genetics)。本研究ではこれまで開発してきた手法をファインチューニングし、HLA 遺伝子を網羅的かつ、より高精度に解析する手法を構築し、この情報を網羅的 HLA 遺伝子情報のデータベースとして整備した。

### 4. 研究成果

HLA 遺伝子を網羅的に解析する手法として、DNA オリゴプローブとのハイブリダイゼーションによる低コストのターゲットリシーケンス手法を開発した。これまでの HLA タイピング手法は対象となる HLA 遺伝子を PCR 増幅するところから始めるが、本手法では全ゲノムからの DNA ライブラリ作成から開始する。これを対象とする HLA 遺伝子群の相補的な配列を持つピオチン標識オリゴ DNA プローブとハイブリダイゼーションさせ、ハイブリダイズした HLA 遺伝子配列をもつ DNA 断片のみをストレプトアビジンビーズにより濃縮する。これを NGS により解析するというものである。この次世代 HLA タイピング法は DNA の劣化の影響が無く、最大 96 検体を 33 遺伝子同時にシーケンス 1 ランで解析することが可能であり、手法が簡便で迅速であることに加えて、既存手法が問題としていた PCR 増幅時の増幅効率問題を解消している。解析対象となるターゲット遺伝子は IMGT/HLA データベースに多型の登録されている 33 の HLA 遺伝子ならびに非 HLA 遺伝子 (HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DOA、HLA-DOB、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQA1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DRB2、HLA-DRB3、HLA-DRB4、HLA-DRB5、HLA-DRB6、HLA-DRB7、HLA-DRB8、HLA-DRB9、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-H、HLA-J、HLA-K、HLA-L、HLA-V、MICA、MICB、TAP1 および TAP2) とした (Hirata *et al.* 2019 Nature Genetics)。

現在、国内で用いられている HLA タイピング手法は蛍光ビーズ法による PCR-Sequence specific oligonucleotide (PCR-SSO) およびダイレクトシーケンスによる PCR-Sequencing based typing (PCR-SBT) であり、これらの技術は 10 年以上もの間置き換わっていない。PCR-SSO は高頻度アレルのみを同定する手法であり、低頻度のものを同定できない。また、塩基配列を直接決定する PCR-SBT は HLA-A、-B および -C それぞれの遺伝子座で 5,000、6,000 および 4,800 以上の HLA アレルの組み合わせの結果であり、phase ambiguity に起因する曖昧なタイピング結果となる問題点があった。本研究の結果はこれらの問題を解決し、より高解像度、高精度な HLA タイピング法を実現するものであった。本研究ではゲノムコホートサンプルのうち、重要な 1187 検体について 33 の HLA 遺伝子ならびに非 HLA 遺伝子の遺伝子型を決定し、データベースとして整備した。本研究と並行して実施した日本人集団 1,120 名を対象に 33 の HLA 遺伝子におけるゲノム配列を決定した研究では得られた HLA 遺伝子ゲノム配列情報に対して機械学習手法である tSNE を適用

し、日本人集団の HLA 遺伝子型を 11 パターンの組み合わせに分類可能であることを明らかにしている。さらに日本人集団 17 万人のゲノムデータを対象に、HLA 遺伝子型をコンピューター上で高精度に推定し、そのパターンに基づき、多彩な表現型との関連を調べるフェノムワイド関連解析を実施したところ、50 以上の表現型において、HLA 遺伝子型が発症に関与していることを明らかとした(Hirata *et al.* 2019 Nature Genetics)。薬剤副作用についても本研究のデータを精査し、HLA 遺伝子型の関与とメカニズムの解明をすすめていく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 29 件)

1. Elbadry MI, Mizumaki H, Hosokawa K, Espinoza JL, Nakagawa N, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Imi T, Nguyen MAT, Fujii Y, Tajima A, Ogawa S, Takenaka K, Akashi K, Nakao S. Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2019 Mar 19. pii: haematol.2018.210856. doi: 10.3324/haematol.2018.210856. [Epub ahead of print] 査読有
2. Hirata J, Hosomichi K, Sakaue S, Kanai M, Nakaoka H, Ishigaki K, Suzuki K, Akiyama M, Kishikawa T, Ogawa K, Masuda T, Yamamoto K, Hirata M, Matsuda K, Momozawa Y, Inoue I, Kubo M, Kamatani Y, Okada Y. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet*. 2019 Mar;51(3):470-480. doi: 10.1038/s41588-018-0336-0. Epub 2019 Jan 28. 査読有
3. Morimoto J, Nishikawa Y, Kakimoto T, Furutani K, Kihara N, Matsumoto M, Tsuneyama K, Kozono Y, Kozono H, Hozumi K, Hosomichi K, Nishijima H, Matsumoto M. Aire Controls in Trans the Production of Medullary Thymic Epithelial Cells Expressing Ly-6C/Ly-6G. *J Immunol*. 2018 Dec 1;201(11):3244-3257. doi:10.4049/jimmunol.1800950.
4. Yamaguchi T, Hosomichi K, Takahashi M, Haga S, Nakawaki T, Hikita Y, Maki K, Tajima A. Orthognathic surgery induces genomewide changes longitudinally in DNAmethylation in saliva. *Oral Dis*. 2018 Oct 26. doi: 10.1111/odi.12998. 査読有
5. Romero V, Nakaoka H, Hosomichi K, Inoue I. High Order Formation and Evolution of Hornerin in Primates. *Genome Biol Evol*. 2018 Dec 1;10(12):3167-3175. doi:10.1093/gbe/evy208. 査読有
6. Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, Teramoto R, Hosomichi K, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Tajima A, Yamagishi M. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDLcholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2018 Nov -Dec;12(6):1436-1444. doi: 10.1016/j.jacl.2018.08.006. 査読有
7. Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Marazita ML, Weinberg SM, Maki K, Tajima A. Exploration of genetic factors determining cleftside in a pair of monozygotic twins with mirror-image cleft lip and palate using whole-genome sequencing and comparison of craniofacial morphology. *Arch Oral Biol*. 2018 Dec;96:33-38. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.009. 査読有
8. Koba H, Kimura H, Nishikawa S, Sone T, Abo M, Hara J, Hosomichi K, Tajima A, Kasahara K. Next-generation sequencing analysis identifies genomic alterations in pathological morphologies: A case of pulmonary carcinosarcoma harboring EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2018 Aug;122:146-150. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.026. 査読有
9. Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Maki K, Marazita ML, Weinberg SM, Tajima A. Whole-genome sequencing in a pair of monozygotic twins with discordant cleft lip and palate subtypes. *Oral Dis*. 2018 Oct;24(7):1303-1309. doi: 10.1111/odi.12910. 査読有
10. Imi T, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Hoang Nguyen V, Nakagawa N, Tajima A, Yoshizato T, Ogawa S, Nakao S. Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood Adv*. 2018 May 8;2(9):1000-1012. doi: 10.1182/bloodadvances.2017013953. 査読有
11. Horikawa Y, Hosomichi K, Enya M, Ishiura H, Suzuki Y, Tsuji S, Sugano S, Inoue I, Takeda J. No novel, high penetrant gene might remain to be found in Japanese patients with unknown MODY. *J Hum Genet*. 2018 Jul;63(7):821-829. doi:10.1038/s10038-018-0449-4. 査読有
12. Higashino T, Takada T, Nakaoka H, Toyoda Y, Stiburkova B, Miyata H, Ikebuchi Y, Nakashima H, Shimizu S, Kawaguchi M, Sakiyama M, Nakayama A, Akashi A, Tanahashi Y, Kawamura Y, Nakamura T, Wakai K, Okada R, Yamamoto K, Hosomichi K, Hosoya T, Ichida

- K, Ooyama H, Suzuki H, Inoue I, Merriman TR, Shinomiya N, Matsuo H. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open*. 2017 Aug 29;3(2):e000464. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000464. 査読有
13. Nishijima H, Kajimoto T, Matsuoka Y, Mouri Y, Morimoto J, Matsumoto M, Kawano H, Nishioka Y, Uehara H, Izumi K, Tsuneyama K, Okazaki IM, Okazaki T, Hosomichi K, Shiraki A, Shibutani M, Mitsumori K, Matsumoto M. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmuneregulator (AIRE). *J Autoimmun*. 2018 Jan;86:75-92. doi:10.1016/j.jaut.2017.09.006. 査読有
  14. Maruyama K, Aotsuka N, Kumano Y, Sato N, Kawashima N, Onda Y, Maruyama H, Katagiri T, Zaimoku Y, Nakagawa N, Hosomichi K, Ogawa S, Nakao S. Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jan;24(1):43-49. doi:10.1016/j.bbmt.2017.08.018. 査読有
  15. Shinmyo Y, Terashita Y, Dinh Duong TA, Horiike T, Kawasumi M, Hosomichi K, Tajima A, Kawasaki H. Folding of the Cerebral Cortex Requires Cdk5 in Upper-Layer Neurons in Gyrencephalic Mammals. *Cell Rep*. 2017 Aug 29;20(9):2131-2143. doi:10.1016/j.celrep.2017.08.024. 査読有
  16. Kawano T, Hosomichi K, Inoue I, Shimono R, Onishi S, Nakame K, Kaji T, Matsufuji H, Ieiri S. Identification of a novel variant of the RET proto-oncogene in a novel family with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*. 2017 Oct;33(10):1041-1046. doi: 10.1007/s00383-017-4134-z. 査読有
  17. Akatsuka H, Kuga S, Masuhara K, Davaadorj O, Okada C, Iida Y, Okada Y, Fukunishi N, Suzuki T, Hosomichi K, Ohtsuka M, Tanaka M, Inoue I, Kimura M, Sato T. AMBRA1 is involved in T cell receptor-mediated metabolic reprogramming through an ATG7-independent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Sep 30;491(4):1098-1104. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.019. 査読有
  18. Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H. RXRB Is an MHC-Encoded Susceptibility Gene Associated with Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2017 Sep;137(9):1878-1886. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.028. 査読有
  19. Yamaguchi T, Hosomichi K, Yano K, Kim YI, Nakaoka H, Kimura R, Otsuka H, Nonaka N, Haga S, Takahashi M, Shiota T, Kikkawa Y, Yamada A, Kamiyo R, Park SB, Nakamura M, Maki K, Inoue I. Comprehensive genetic exploration of selective toothagenesis of mandibular incisors by exome sequencing. *Hum Genome Var*. 2017 Feb 23;4:17005. doi: 10.1038/hgv.2017.5. 査読有
  20. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, Nakao S. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2908-2916. doi:10.1182/blood-2016-11-752378. 査読有
  21. Ahmadloo S, Nakaoka H, Hayano T, Hosomichi K, You H, Utsuno E, Sangai T, Nishimura M, Matsushita K, Hata A, Nomura F, Inoue I. Rapid and cost-effective high-throughput sequencing for identification of germline mutations of BRCA1 and BRCA2. *J Hum Genet*. 2017 Apr;62(5):561-567. doi: 10.1038/jhg.2017.5. 査読有
  22. Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Yano K, Funatsu T, Adel M, Haga S, Maki K, Tajima A. Whole-exome sequencing analysis of supernumerary teeth occurrence in Japanese individuals. *Hum Genome Var*. 2017 Jan 26;4:16046. doi:10.1038/hgv.2016.46. 査読有
  23. Romero V, Hosomichi K, Nakaoka H, Shibata H, Inoue I. Structure and evolution of the filaggrin gene repeated region in primates. *BMC Evol Biol*. 2017 Jan 11;17(1):10. doi: 10.1186/s12862-016-0851-5. 査読有
  24. Mori T, Hosomichi K, Chiga M, Mandai S, Nakaoka H, Sohara E, Okado T, Rai T, Sasaki S, Inoue I, Uchida S. Comprehensive genetic testing approach for major inherited kidney diseases, using next-generation sequencing with a custom panel. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Feb;21(1):63-75. doi: 10.1007/s10157-016-1252-1. 査読有
  25. Kanzawa-Kiriyama H, Kryukov K, Jinam TA, Hosomichi K, Saso A, Suwa G, Ueda S, Yoneda M, Tajima A, Shinoda KI, Inoue I, Saitou N. A partial nuclear genome of the Jomons

- who lived 3000 years ago in Fukushima, Japan. *J Hum Genet.* 2017 Feb;62(2):213-221. doi: 10.1038/jhg.2016.110. 査読有
26. 細道 一善、秋山 雅人、岡田 随象:「バイオインフォマティクスを使い倒すために必要なこと」**最新医学** 74(2):171-184、2019年2月、査読無
  27. 細道 一善:「次世代シーケンサーを用いた MHC 領域のシーケンシング」**炎症と免疫** 26(6): 3-7 2018年10月、査読無
  28. 細道 一善:「HLA・KIR 遺伝子の次世代シーケンス解析」**遺伝子医学 MOOK33号 遺伝統計学と疾患ゲノムデータ解析 病態解明から個別化医療、ゲノム創薬まで** 97-105 2018年4月、査読無
  29. 細道 一善:「HLA シーケンシングによるゲノム医科学研究」**炎症と免疫** 25(3): 177-181 2017年4月、査読無

〔学会発表〕(計 18 件)

1. 細道 一善、ゲノム医科学における Single Cell 解析、東海医学会、2019年3月15日、東海大学伊勢原キャンパス(神奈川)
2. 細道 一善、最新のゲノム解析とその手法、臨床と基礎をつなぐ会、2019年2月21日、ブリーゼプラザ(大阪)
3. 細道 一善、ネオ・セルフの遺伝子解析における現状と課題、新学術領域研究「ネオ・セルフの生成・機能・構造」第2回 若手の会、2019年1月10日、ニューウェルシティ湯河原(静岡)
4. Hiroki Mizumaki, Kazuyoshi Hosomichi, Tanabe Mikoto, Takeshi Yoroidaka, Tatsuya Imi, Yoshitaka Zaimoku, Kohei Hosokawa, Takamasa Katagiri, Hiroyuki Takamatsu, Tatsuhiko Ozawa, Fumihiro Azuma, Hiroyuki Kishi, Atsushi Tajima, Shinji Nakao, Loss-of-Function Mutations in HLA-Class I Alleles in Acquire Aplastic Anemia: Evidence for the Involvement of Limited Class I Alleles in the Auto-Antigen Presentation of Aplastic Anemia, 2018 ASH Annual Meeting, December 2, 2018, San Diego, CA
5. 松尾 洋孝、東野 俊英、高田 龍平、中岡 博史、豊田 優、清水 聖子、川口 真、中山 昌喜、青柳 有香、中島 真由子、河村 優輔、中村 好宏、若井 建志、岡田 理恵子、山本 健、細道 一善、市田 公美、大山 博司、井ノ上 逸朗、四ノ宮 成祥、尿酸トランスポーター遺伝子 ABCG2 のレアバリエントはコモンバリエントと同様に痛風を引き起こす、日本人類遺伝学会第63回大会、2018年10月12日、パシフィコ横浜(神奈川)
6. 神澤 秀明、ティモシー ジナム、河合 洋介、佐藤 丈寛、細道 一善、田嶋 敦、安達 登、松村 博文、キリル クリュコフ、斎藤 成也、篠田 謙一、北海道船泊遺跡の高深度縄文人ゲノムから、日本人類遺伝学会第63回大会、2018年10月11日、パシフィコ横浜(神奈川)
7. 奥平 裕子、榎屋 安里、朝治 桜子、安藤 麻子、猪子 英俊、細道 一善、ナノポアシーケンサー MinION を用いた新たな NGS-HLA タイピング法、第27回日本組織適合性学会大会、2018年9月22日、まつもと市民芸術館(長野)
8. 竹嶋 伸之輔、岩崎 信太郎、広瀬 智哉、Wlaa Assi、細道 一善、間 陽子、牛白血病感受性 MHC ハプロタイプにおける MHC 分子の発現解析、第27回日本組織適合性学会大会、2018年9月22日、まつもと市民芸術館(長野)
9. Kazuyoshi Hosomichi, Landscape of the human MHC via NGS technologies, The 1st International Symposium on NEO-SELF, July 11th, 2018, Awaji Yumebutai International Conference Center, Hyogo
10. 細道 一善、NGS による HLA 分子片アレレル欠失を示す病態メカニズムの解明、東海医学会、2018年5月11日、東海大学伊勢原キャンパス(神奈川)
11. 細道 一善、次世代シーケンサーによる HLA 遺伝子解析、静岡県立静岡がんセンター研究所 拡大リサーチカンファ、2018年4月18日、静岡県立静岡がんセンター(静岡)
12. 細道 一善、ゲノム解析技術の革新と医学・医療へのインパクト～次世代シーケンサーによる HLA 遺伝子解析と可能性～、第8回あきた免疫・移植・感染症研究会、2017年12月7日、ホテルメトロポリタン秋田(秋田)
13. 細道 一善、HLA および KIR 遺伝子のシーケンシング、日本人類遺伝学会 第62回大会 シンポジウム 18、2017年11月18日、神戸国際会議場(兵庫)
14. 中倉 沙弥、細道 一善、内野 眞也、塚谷 延枝、中岡 博史、井ノ上 逸朗、無顆粒球症と HLA 領域における遺伝的変異との相関解析、日本人類遺伝学会 第62回大会 2017年11月18日、神戸国際会議場(兵庫)
15. 細道 一善、井ノ上 逸朗、田嶋 敦、中岡 博文、椎名 隆、東史 啓、猪子 英俊、屋部 登志雄、森島 泰雄、Sequence Capture 法による KIR ハプロタイプ構造決定と日本人におけるその多様性、第26回日本組織適合性学会大会、2017年10月29日、LMS アステールプラザ(広島)
16. 細道 一善、多検体の DNA サンプル処理に適したライブラリー調製キットは?、NGS 現場の会 第5回研究会 スポンサーセッション、2017年5月22日、仙台国際センター(宮城)

17. 細道一善、NGSによるHLA/KIRタイピングの現状と展望、第1回関東HLA研究会、2017年5月13日、東京大学本郷キャンパス(東京)
18. 細道一善、ロングPCR-Nextera-MiniSeqで始めるお手軽シーケンス、イルミナ iSchool プロフェッショナル、2017年5月12日、イルミナ株式会社東京オフィス(東京)

〔図書〕(計1件)

1. 有森直子, 溝口満子, 編著, 井ノ上逸朗, 医学監修, 青木美紀子, 井本逸勢, 小笹由香, 大川恵, 須坂洋子, 西垣昌和, 野間口千香穂, 藤田みどり, 細道一善, 御手洗幸子, 武藤香織, 森藤香奈子, 森屋宏美, 木根麻美加, 森智里, 遺伝/ゲノム看護 医歯薬出版 2018/02/03 原著書 分担執筆、pp.229-236

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：田嶋 敦  
ローマ字氏名：Atsushi Tajima  
所属研究機関名：金沢大学  
部局名：医学系  
職名：教授

研究協力者氏名：観音 隆幸  
ローマ字氏名：Takayuki Kannon  
所属研究機関名：金沢大学  
部局名：医学系  
職名：特任助教

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。