

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号	14301
研究種目	若手研究 (B)
研究期間	2011 ~ 2012
課題番号	23791027
研究課題名 (和文)	カロリー制御、肥満、糖尿病アカゲザルの次世代シークエンサーを用いた解析
研究課題名 (英文)	Genomic analysis of caloric restricted, obese and type 2 diabetic rhesus monkeys by next-generation sequencing
研究代表者	
	北本 綾 (KITAMOTO AYA)
	京都大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・教務補佐員
	研究者番号 : 30381627

## 研究成果の概要 (和文) :

脂肪分布に関連する SNP を 4 カ所 (SH2B1、FTO、NUDT3、LYPLAL1) 同定した。非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD) についてゲノムワイド相関解析 (GWAS) を行い PNPLA3、SAMM50、及び PARVB 遺伝子を含む領域が NAFLD 発症に有意に関連していた。この領域をアカゲザルでターゲットリシーケンスを行った。de novo アッセムブルにより配列を決定し約 1500 ヲ所の多型を同定した。各遺伝子のプロモーター領域の CpG island を検索し、メチル化特異的 PCR 用のプライマーを設計し増幅した。

## 研究成果の概要 (英文) :

SNPs in the *SH2B1*, *FTO*, *NUDT3*, and *LYPLAL1* genes were associated with fat distribution. We performed genome-wide association study (GWAS) and identified the genomic region including *PNPLA3*, *SAMM50*, and *PARVB* genes as susceptible locus for the development of non-alcoholic steatohepatitis. We succeeded in developing specific long-range PCR amplification and performed sequence of the corresponding region of rhesus monkey using the Illumina MiSeq. We determined the nucleotide sequence by *de novo* assembly and identified approximately 1,500 novel polymorphisms. CpG islands in the promoter region of *PNPLA3*, *SAMM50*, and *PARVB* genes were searched by Methyl Primer Express software and amplified by methylation-specific PCR.

## 交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野 : 医歯薬学

科研費の分科・細目 : 内科系臨床医学・代謝学

キーワード : メタボリックシンドローム

## 1. 研究開始当初の背景

肥満は、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症、すなわちメタボリックシンドロームの基盤となる重要な病態である。脂肪蓄積によりアディポネクチンやレプチンなどのアディポサイトカインの血中濃度が変化し、インスリン抵抗性、高中性脂肪、高血圧などの代謝異常を発症することが明らかにされつつある。肥満の合併症発症機構は種々のアデ

ィポサイトカインの発見により解明されつつあるが、肥満そのものの発症機構は未だ不明な点が多い。肥満は遺伝素因に環境因子が加わって発症する。肥満、糖尿病の自然発症モデルであるアカゲザルは、ヒトに比較して環境因子がコントロールされている。摂取カロリーが異なるだけで、栄養バランスは同じで、嗜好品（たばこ、アルコール、コーヒーなど）の摂取もなく、気温や湿度も一定に保

たれている。肥満になると内臓脂肪などでの炎症が増加するが、カロリー制限を行ったアカゲザルは糖尿病、癌、動脈硬化性疾患などの炎症性疾患が減少し、寿命が延びると報告されている。

## 2. 研究の目的

正常、肥満、2型糖尿病、約10年間のカロリー制限を行ったアカゲザルのゲノムを次世代シーケンサーにて解析しカロリー過剰摂取によるゲノムの後天的変化（エピジェネティクス）や発現変化を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 脂肪分布関連遺伝子の検索

#### ①対象

CTで測定した内臓脂肪面積、皮下脂肪面積のデータのある1424人を対象に行った。症例の臨床情報を表1に示す。全ての研究は京都大学医学部及び共同研究機関での倫理委員会での承認を受けた。全ての対象者より書面によるインフォームドコンセントを得た。

表1. 対象の臨床情報

	Men	Women	Total
n	635	789	1424
Age (years)	48.6 ± 12.5	52.3 ± 11.3	50.7 ± 12.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.9 ± 6.0	28.2 ± 5.2	29.0 ± 5.6
VFA (cm <sup>2</sup> )	153.9 ± 66.6	102.6 ± 54.1	125.5 ± 65.1
SFA (cm <sup>2</sup> )	205.5 ± 108.3	243.3 ± 97.7	226.5 ± 104.3
Plasma glucose (mg/dL)	109.4 ± 31.9	108.4 ± 36.5	108.9 ± 34.5
Insulin (μU/mL)	13.6 ± 17.9	10.4 ± 10.3	11.8 ± 14.3
HOMA-IR	3.9 ± 7.5	2.9 ± 3.8	3.4 ± 5.8
T. Chol. (mg/dL)	211.4 ± 37.1	220.1 ± 38.6	216.2 ± 38.2
Triglycerides (mg/dL)	170.0 ± 147.9	120.6 ± 80.8	142.6 ± 118.1
HDL (mg/dL)	51.7 ± 13.9	61.0 ± 16.0	56.8 ± 15.8
SBP (mmHg)	131.4 ± 16.8	130.5 ± 18.4	130.9 ± 17.8
DBP (mmHg)	84.7 ± 12.5	80.7 ± 11.2	82.4 ± 12.0

#### ②ゲノムDNA精製とSNPタイピング

ゲノムDNAはGenomixを用いて精製した。対象SNPは海外で報告されたBMI感受性、ウエスト：ヒップ比感受性SNP（表1）のインベータープローブを作製し、インベーター法にてタイピングを行った。

#### ③統計

内臓脂肪面積（VFA）あるいは皮下脂肪面積（SFA）を従属変数として、遺伝子多型（リスクアレル保有数で0、1、2に変換）、性別、

年齢を説明変数として重回帰分析を行った。

表1 タイピングを行ったSNP

Nearest gene	SNP ID
<i>NEGR1</i> (Neuronal growth regulator 1)	rs2568958
<i>SEC16B</i> (SEC16 homolog B)	rs10913469
<i>TMEM18</i> (transmembrane protein 18)	rs6548238
<i>ETV5</i> (ets variant gene 5)	rs7647305
<i>GNPDA2</i> (glucosamine-6-phosphate deaminase 2)	rs10938397
<i>BDNF</i> (brain-derived neurotrophic factor)	rs925946, rs6265
<i>MTCH2</i> (mitochondrial carrier homolog 2)	rs10838738
<i>SH2B1</i> (SH2B adaptor protein 1)	rs7498665
	rs1558902,
<i>FTO</i> (fat mass and obesity associated)	rs1421085
<i>MAF</i> (v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog)	rs1424233
	rs489693,
<i>MC4R</i> (melanocortin 4 receptor)	rs17700144
<i>KCTD15</i> (potassium channel tetramerisation domain containing 15)	rs29941,
	rs11084753
<i>TNNI3K</i> (TNNI3 interacting kinase)	rs1514175
<i>PTBP2</i> (polypyrimidine tract binding protein 2)	rs1555543
<i>ADCY3</i> (adenylate cyclase 3)	rs713586
<i>IRS1</i> (insulin receptor substrate 1)	rs2943650
<i>POC5</i> (POC5 centriolar protein homolog)	rs2112347
<i>NUDT3</i> (nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 3)	rs206936
<i>LINGO2</i> (leucine rich repeat and Ig domain containing 2)	rs10968576
<i>STK33</i> (serine/threonine kinase 33)	rs4929949
<i>MTIF3</i> (mitochondrial translational initiation factor 3)	rs4771122
<i>SPRY2</i> (sprouty homolog 2)	rs534870
<i>MAP2K5</i> (mitogen-activated protein kinase kinase 5)	rs2241423
<i>QPCTL</i> (glutaminy-peptide cyclotransferase-like)	rs2287019
<i>ZC3H4</i> (zinc finger CCCH-type containing 4)	rs3810291
<i>TBX15</i> (T-box 15)	rs984222
<i>DNM3</i> (dynamin 3)	rs1011731

<i>LYPLAL1</i> (lysophospholipase-like 1)	rs4846567
<i>GRB14</i> (growth factor receptor-bound protein 14)	rs10195252
<i>NISCH</i> (nischarin)	rs6784615
<i>ADAMTS9</i> (ADAM metalloproteinase the with thrombospondin type 1 motif, 9)	rs6795735
<i>CPEB4</i> (cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4)	rs6861681
<i>LY86</i> (lymphocyte antigen 86)	rs1294421
<i>VEGFA</i> (vascular endothelial growth factor A)	rs6905288
<i>RSPO3</i> (R-spondin 3)	rs9491696
<i>NFE2L3</i> (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 3)	rs1055144
<i>ITPR2</i> (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 2)	rs718314
<i>HOXC13</i> (homeobox C13)	rs1443512
<i>ZNRF3</i> (zinc and ring finger 3)	rs4823006
<i>THNSL2</i> (threonine synthase-like 2)	rs1659258

Men/Women	199/193	-	95/77	500/512
Age (year)	49.9 ± 14.8	-	53.5 ± 13.8	53.1 ± 15.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 ± 5.0	-	27.4 ± 4.6	22.7 ± 3.2
FPG (mg/dL)	118.8 ± 37.3	-	114.8 ± 36.8	98.2 ± 19.0
Hb.A1c (%)	6.4 ± 1.3	-	6.3 ± 1.1	5.5 ± 0.7
T.Chol. (mg/dL)	213.7 ± 41.4	-	205.0 ± 39.6	208.5 ± 36.2
Triglycerides (mg/dL)	172.2 ± 120.6	-	153.3 ± 74.4	110.0 ± 88.5
HDL-C (mg/dL)	52.9 ± 15.7	-	53.8 ± 12.7	62.7 ± 15.5
SBP (mmHg)	127.5 ± 15.0	-	129.6 ± 14.0	124.5 ± 19.1
DBP (mmHg)	78.0 ± 11.7	-	81.1 ± 9.4	76.3 ± 11.6
AST (IU/L)	51.3 ± 31.5	-	47.9 ± 25.4	23.0 ± 10.2
ALT (IU/L)	84.3 ± 60.2	-	75.4 ± 53.6	20.3 ± 11.8
Ferritin (ng/ml)	237.1 ± 225.0	-	229.1 ± 227.3	-
Hyaluronic acid (ng/dL)	44.5 ± 70.2	-	74.8 ± 208.2	-
Type IV collagen 7s (ng/dL)	4.4 ± 1.3	-	6.2 ± 12.8	-
Steatosis grade (1-3)	1.6 ± 0.7	-	1.5 ± 0.8*	-
Inflammation (0-3)	1.2 ± 0.8	-	1.5 ± 0.6*	-
Ballooning (0-2)	1.1 ± 0.7	-	1.2 ± 0.5*	-
NAS (0-8)	4.0 ± 1.7	-	4.2 ± 1.3*	-
Fibrosis stage (0-4)	1.6 ± 1.0	-	2.0 ± 1.0*	-

\*n=101

## (2) 非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD) のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS)

### ①症例

GWAS のために 392 人の NAFLD (NAFLD-1 ; 345 人は NASH、47 人は脂肪肝) のゲノムを収集した。日本人一般集団の 934 人の JSNP データベースをコントロール (Control-1) として GWAS の解析をおこなった。Replication として 172 人の NAFLD (NAFLD-2; 97 人の NASH、4 人の脂肪肝、71 人の NAFLD) と 1012 人の一般集団 (Control-2) を用いた。Control-2 は検診で収集した。NAFLD-1 の全員と NAFLD-2 のうち 101 人は肝生検にて NASH あるいは脂肪肝と診断した。NAFLD-2 の残りの 71 人については CT や MRI にて NAFLD と診断した。症例の臨床情報を表 3 に示す。

この研究は京都大学医学部及び共同研究機関である横浜市立大学、広島大学及び久留米大学での倫理委員会での承認を受けた。全ての対象者より書面によるインフォームドコンセントを得た。

表 3 GWAS の対象者の臨床情報

	GWAS		Replication	
	NAFLD-1 (n=392)	Control-1 (n=934)	NAFLD-2 (n=172)	Control-2 (n=1012)
No. of NASH	345	-	97	-

### ②DNA 精製、ゲノムワイドタイピングの精度チェック

ゲノム DNA は Genomix を用いて精製した。ゲノムスキャンはイルミナの Human660 W-Quad BeadChip (n=104) あるいは HumanOmniExpress BeadChip で NAFLD-1 のサンプルで反応した。Control-1 は JSNP のデータベースを用いた。DNA チップが異なるので各サンプルに共通の常染色体上 SNP は 295,887 個となった。個人の成功率は 99%以上であった。31,177SNP が minor allele frequency <0.01 で、901SNP が成功率 95%未満、2,269SNP が Hardy-Weinberg 平衡から逸脱していた ( $P<0.001$ ) ので解析から除外した。最終的には 261,540SNPs を解析に用いた。NAFLD-1 は MDS 解析で日本人であることが確認できた。NAFLD-1 は PI\_HAT が 0.05 未満であった。

### ③統計解析

ケース・コントロール関連解析は

Cochran-Armitage trend test を用いた。Combined  $P$  は Fisher's combined probability test で計算した。Hardy-Weinberg 平衡は  $\chi^2$  検定で解析した。PI\_HAT と MDS 解析は PLINK1.07 を用いた。Manhattan plot と LD は HaploView を用いて作製した。遺伝モデルは additive model を用いた。量的形質に関しては年齢、性別、BMI と遺伝子型を説明変数として、重回帰分析を行った。BMI、空腹時血糖、中性脂肪、フェリチン、4型コラーゲン7S は log 変換を行い解析に用いた。統計は R ソフトウェアを用いた。

### (3) アカゲザルを用いた NAFLD 感受性領域のリシークエンスとメチル化解析

2型糖尿病のアカゲザル6匹、肥満で2型糖尿病のないアカゲザル2匹、正常(非肥満、非糖尿病)のアカゲザル4匹の組織から抽出したゲノムを用いて、long PCR を行い、増幅産物を次世代シーケンサーで解析した。

PNPLA3、SAMM50 遺伝子、及び PARVB 遺伝子を含む領域の配列を決定し、各遺伝子のプロモーター領域の CpG island を検索し、メチル化解析用のプライマーを設計し、目的領域を PCR にて増幅した。

## 4. 研究成果

### (1) 脂肪分布関連遺伝子の検索

表2の SNP に関して、VFA、SFA、V/S 比を検討した結果と先行研究の結果をかんがみて表4に示す SNP が脂肪分布に関連している可能性が高いことが示された。脂肪分布には性差があることも明らかとなった。

### (2) 非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD) の GWAS

トレンドテストを行った結果、NAFLD 感受性領域は染色体 22q13 の領域に存在することが判明した(図1)。 $P < 5.0 \times 10^{-5}$  となった 56SNP について NAFLD-2 と Control-2 で検討したところ、8SNP が NAFLD と有意に関連していることが判明した。この 8SNP は同じ LD 上に存在していた(図1)。

表4 脂肪分布に関連すると示された SNP

	BMI		VFA		SFA		V/S	
	$\beta$	$P$	$\beta$	$P$	$\beta$	$P$	$\beta$	$P$
<i>SH2B1</i> rs7498665								
Men	+	0.093	+	0.0023 (0.011)	+	0.021 (0.11)	+	0.50
Women	+	0.43	+	0.051 (0.064)	+	0.18 (0.27)	+	0.23
Total	+	0.086	+	$7.1 \times 10^{-4}$ (0.0035)	+	0.0090 (0.049)	+	0.15
<i>FTO</i> rs1558902								
Men	+	0.0058	+	0.089	+	0.0019	-	0.14

Women	+	0.0019	+	0.21 (0.41)	+	0.0019 (0.19)	-	0.32
Total	+	$3.4 \times 10^{-5}$	+	0.048 (0.67)	+	$1.1 \times 10^{-5}$ (0.044)	-	0.079

<i>NUDT3</i> rs206936								
Men	-	0.19	-	0.53 (0.99)	-	0.10 (0.32)	+	0.29
Women	+	$5.3 \times 10^{-5}$	+	0.018 (0.88)	+	$3.9 \times 10^{-4}$ (0.42)	+	0.99
Total	+	0.33	+	0.13 (0.68)	+	0.23 (0.55)	+	0.52

<i>LYPLAL1</i> rs4846567								
Men	-	0.71	+	0.27 (0.14)	-	0.71 (0.89)	+	0.12
Women	-	0.31	+	0.25 (0.022)	-	0.091 (0.14)	+	<b>0.0078</b>
Total	-	0.33	+	0.11 (0.0080)	-	0.16 (0.29)	+	0.0020

( ) 内の  $P$  値は BMI で補正した値。

NAFLD 症例はコントロール群に比較して BMI が大きいので、臨床情報のある NAFLD-1、NAFLD-2 と Control-2 を用いて、年齢、性別、BMI、SNP を説明変数としてロジスティック解析を行った。これまでに報告されているが、今回使用したチップには存在しなかった rs738409 の SNP も加え、計 9SNP について検討を行った。BMI などの補正を加えてもこの領域の SNP は有意に NAFLD に関連していた(表5)。

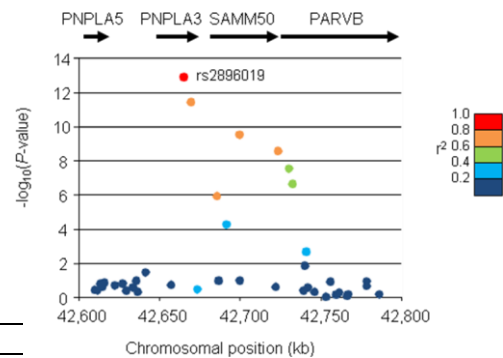


図4. Regional plots of genome-wide significant loci

表5. 年齢、性別、BMI で補正した NAFLD 感受性 SNP のロジスティック解析の結果

dbSNP ID	Unadjusted $P$ -value	Adjusted $P$ -value <sup>†</sup>	Adjusted OR (95%CI) <sup>†</sup>

rs738409	2.1×10 <sup>-18</sup>	6.8×10 <sup>-14</sup>	2.05 (1.70- 2.47)
rs2896019	8.3×10 <sup>-18</sup>	1.8×10 <sup>-13</sup>	2.02 (1.67- 2.43)
rs3810622	1.3×10 <sup>-15</sup>	1.7×10 <sup>-11</sup>	1.95 (1.60- 2.36)
rs738491	2.1×10 <sup>-13</sup>	2.3×10 <sup>-11</sup>	1.90 (1.57- 2.29)
rs3761472	1.1×10 <sup>-13</sup>	2.3×10 <sup>-11</sup>	1.91 (1.58- 2.31)
rs2143571	1.4×10 <sup>-12</sup>	1.8×10 <sup>-10</sup>	1.85 (1.53- 2.24)
rs6006473	3.1×10 <sup>-12</sup>	1.2×10 <sup>-10</sup>	1.85 (1.53- 2.23)
rs5764455	4.4×10 <sup>-12</sup>	1.4×10 <sup>-10</sup>	1.84 (1.53- 2.21)
rs6006611	9.7×10 <sup>-12</sup>	4.2×10 <sup>-11</sup>	1.89 (1.56- 2.28)

### (3) アカゲザルを用いた NAFLD 感受性領域のリシーケンスとメチル化解析

正常（非肥満、非糖尿病）のアカゲザル 8 個体の骨格筋、5 個体の肝臓、1 個体の腎臓の計 14 個体からゲノムを抽出した。肥満で 2 型糖尿病のないアカゲザルの 3 個体の骨格筋、1 個体の肝臓の計 4 個体からゲノムを抽出した。2 型糖尿病のアカゲザルの 6 個体の骨格筋、3 個体の肝臓、1 個体の腎臓、5 個体の脾臓、1 個体の心臓の計 16 個体からゲノムを抽出した。正常、肥満、2 型糖尿病のそれぞれアカゲザルから、糖代謝の中心的役割をしている骨格筋、肝臓、腎臓からゲノムを得ることが出来た。次世代シーケンサーの技術確立のため、まず方法が確立しているヒトで予備実験を行った。健康人のゲノムを用いてペアエンドとメイトペアでシーケンスを行った。実験条件をいくつか変えて、シーケンスの技術を確立した。既存のソフトウェアを用いて、アライメントや多型解析などの解析が出来ることを確認した。

GWAS で NAFLD 感受性領域を同定できたので、この領域に関してアカゲザルでターゲットリシーケンスを行った。2 型糖尿病のアカゲザル 6 匹、肥満で 2 型糖尿病のないアカゲザル 2 匹、正常（非肥満、非糖尿病）のアカゲザル 4 匹の組織から抽出したゲノムを用いて、long PCR を行い、増幅産物を次世代シーケンサーで解析した。領域内には配列の決まっていない所が 6 カ所あったが、de novo アセンブルにより配列を決定することが出来た。ヒトと同様にアカゲザルにも多型を認め、約 1500 カ所の多型を同定した。ほとんどが新規の多型であった。PNPLA3、SAMD5 遺伝子、及び PARVB 遺伝子を含む領域の配列を決定出来たので、各遺伝子のプロモーター領域の CpG island を検索し、メチル化解析用のプライマーを設計し、目的領域の増幅に成功した。

#### 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 7 件)

- (1) Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A, Hotta K.

NUDT3 rs206936 is associated with body mass index in obese Japanese women. *Endocrine J.* 査読有、印刷中  
DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0100

- (2) Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Teranishi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A, Hotta K.

Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum Genet.* 査読有、印刷中、2013 Mar 28,  
DOI: 10.1007/s00439-013-1294-3.

- (3) Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Replication study of 15 recently published Loci for body fat distribution in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb.* 査読有、2013 Apr 25; 20(4):336-50.  
DOI: 10.5551/jat.14589.

- (4) Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H,

Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography. J Hum Genet. 査読有、2012 May;57(5):305-10. DOI: 10.1038/jhg.2012.21.

- (5) Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Genetic variations in the CYP17A1 and NT5C2 genes are associated with a reduction in visceral and subcutaneous fat areas in Japanese women. J Hum Genet. 査読有、2012 Jan; 57(1):46-51. DOI: 10.1038/jhg.2011.127.

- (6) Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Computed tomography analysis of the association between the SH2B1 rs7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area. J Hum Genet. 査読有、2011 Oct; 56(10):716-9. DOI: 10.1038/jhg.2011.86.

- (7) Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H,

Sakata T, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. J Hum Genet. 査読有、2011 Sep; 56(9):647-51. DOI: 10.1038/jhg.2011.74.

[学会発表] (計2件)

- ① 北本綾、次世代シーケンサーを用いた薬物代謝関連遺伝子群のターゲットリシーケンス、日本人類遺伝学会第57回大会、2012年10月25日、東京都京王プラザホテル  
② 北本綾、薬物代謝関連遺伝子群の高密度、高精度な遺伝子型決定法の確立、日本人類遺伝学会第56回大会、2011年11月11日、千葉県幕張メッセ

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

北本 綾 (KITAMOTO AYA)  
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・  
教務補佐員  
研究者番号: 30381627

##### (2) 研究協力者

堀田 紀久子 (HOTTA KIKUKO)  
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・  
特定助教  
研究者番号: 30360639  
北本 卓也 (KITAMOTO TAKUYA)  
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・  
特定技術職員  
研究者番号: 10456882