

平成22年 3月 31日現在

研究種目：特定領域研究（計画研究）

研究期間：2005年～2009年

課題番号：17019063

研究課題名（和文）疾患遺伝子探索の方法論の開発

研究課題名（英文）Development of new strategy for detection of disease genes

研究代表者

猪子 英俊（INOKO HIDETOSHI）

東海大学・医学部・教授

研究者番号：10101932

研究成果の概要（和文）：生活習慣病をはじめとする多因子疾患の感受性遺伝子を同定する方法として、30,000個のマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析法と事後同祖性による集団を用いた連鎖解析法を開発し、30以上感受性遺伝子を同定した。これらの感受性遺伝子の創薬に向けての機能解析として、in silico ネットワーク解析と新酵母ツーハイブリッド法の開発を行った。

研究成果の概要（英文）：In order to identify susceptible gene for multi-factorial disease such as common disease, we have developed two methods, GWAS (genome-wide association study) using 30,000 microsatellites and detection of linkage between a trait and a marker in a random mating population without pedigree record. Utilizing these new methods, we could identify more than 30 disease susceptible genes. Towards genome-based drug discovery based on these disease genes, we have developed in silico network analysis and new yeast two hybrid system.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	31,800,000	0	31,800,000
2006年度	32,400,000	0	32,400,000
2007年度	32,100,000	0	32,100,000
2008年度	30,200,000	0	30,200,000
2009年度	30,200,000	0	30,200,000
総計	156,700,000	0	156,700,000

研究分野：分子遺伝学

科研費の分科・細目：ゲノム科学・応用ゲノム科学

キーワード：相関解析、マイクロサテライト、多因子疾患、同祖性、連鎖解析、酵母ツーハイブリッド、ネットワーク、ゲノム創薬

1. 研究開始当初の背景

急速なヒトゲノムの配列、多型情報の蓄積により、生活習慣病などの多因子性疾患の

感受性遺伝子のポジショナルクローニングによる同定への期待が高まっている。我々は、リウマチについて3万個のマイクロサテラ

イトを用いた世界初のゲノムワイドな相関解析を進め、47 個の感受性遺伝子候補領域 (約 100 kb) を同定し、さらにそれらの領域より 7 個の感受性遺伝子を見出した。我々の本解析の検出力は 40% であり、他に遺伝的な寄与が小さい遺伝子を含めれば、おそらく 100 個以上の感受性遺伝子の存在が予想される。したがって、発症の分子機構解明のためには、そのような多くの疾患感受性遺伝子について、それぞれの機能を解析するという、気の遠くなる膨大な作業も遂行しなければならない。そこで本研究は、(1) 疾患感受性遺伝子の同定、(2) 遺伝疫学的解析、(3) ネットワーク解析 の 3 つの項目に課題を設定した

2. 研究の目的

次の 3 項目を目的とした。

(1) 疾患感受性遺伝子の同定

生活習慣病などの疾患の感受性遺伝子を数多く同定する。そのため、pooledDNA法の導入、独立な 4 回の相関解析の実施、実際のデータにもとづく検出力の評価、及び連鎖不平衡 (LD: linkage disequilibrium)、すなわち遺伝的距離にもとづくマイクロサテライトの評価を行う。

(2) ゲノムワイドな新しい疾患遺伝子マッピング法の開発

疾患について集団遺伝学にもとづく遺伝疫学的解析法を駆使して、遺伝的、環境的要因を見出すことにより、多因子性疾患の感受性遺伝子の数と遺伝的寄与の様式を明らかにし、効率的にマッピングする方法を構築する、

(3) ネットワーク解析

同定された感受性遺伝子の情報をもとに、遺伝的要因から発症にいたるネットワークをパスウェイ回路として明らかにすることにより、煩雑な機能解析なしに疾患発症の分子機構を解明して、効率的なゲノム創薬に資すること、を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 疾患感受性遺伝子の同定

関節リウマチを対象とした我々自身の先行研究に倣い、3 万個のマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析による方法を用いて、尋常性乾癬、高血圧、摂食障害、糖尿病など多因子性疾患の遺伝的要因を特定する。また、pooled DNA 法の確立、独立な 4 回の相関解析の実施による解析法の検出力を実際のデータにもとづき評価するとともに、連鎖不平衡すなわち遺伝的距離にもとづ

くマイクロサテライトの評価を行う。

(2) ゲノムワイドな新しい疾患遺伝子マッピング法の開発

モンゴルの集団 (ホトン集団、ハルハ集団)、及び、日本人集団を対象にして、これらの疾患の表現型を量的形質ととらえ、居住環境、生活習慣、家系などを調査し、それらの情報の統計解析を行うことにより、形質の値が様々な環境要因と遺伝的要因から、どのように説明されるかを明らかにする。さらに、遺伝的分散の分析から多様性を維持する集団遺伝学的な機構を推定し、感受性遺伝子の個数と個々の感受性遺伝子の表現型への寄与の大きさを推定する。さらに、上記の遺伝疫学的解析にもとづいた適切なマッピング法の開発に着手する。

(3) ネットワーク解析

同定された感受性遺伝子について、文献学的な考察とコンピューターを用いた解析を駆使して、遺伝的要因から発症にいたるパスウェイをシステム回路として理解することにより、煩雑な機能解析なしに発症の分子機構を解明して、効率的なゲノム創薬に資する。Pathway Assist、VLX Design Suite VoyaGene、SPARK、WebGen-Net、さらに、我々自身が作成した統合ソフトウェアによりネットワーク解析を行い、発症カスケードを明らかにして疾患発症の分子機構を予測するとともに、疾患発症カスケードを明らかにすることを通して、遺伝的要因から発症にいたるネットワークをパスウェイ回路として理解し、多因子性疾患の感受性遺伝子の発症機構を明確にする手法を確立する。

4. 研究成果

(1) 疾患感受性遺伝子の同定

[マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析法の改良]

マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析の方法論を改良するため、pooled DNA法の導入、独立な4回の相関解析の実施から構成される手法を確立した。統計学的な計算によれば、3万個のマイクロサテライト多型マーカーを用いて $P < 0.05$ 以下を有意とする4回の独立の相関解析により、擬陽性を拾うマーカーの数は1以下である。

マイクロサテライトマーカーの再設定に向けては、実際のデータに基づきマーカー間の遺伝的距離を算出するとともに、アップデートされたSNP情報をもとに、プライマー領域に存在するSNPを検索し、新たなマーカーセット収集した。これらの新たなマーカーセットを用いた実証実験を行い、検出力のゲノムワイドな高い相関解析法を確立した。

[疾患感受性遺伝子の同定]

関節リウマチに続き、計8疾患を対象としたマイクロサテライト遺伝相関解析を完了し、各々約100Kbから成る、計108個の疾患感受性領域を同定した(下の表)。さらに、これらの領域を対象としてSNP相関解析を行い、

疾患名	リウマチ	尋常性乾癬	高血圧	強度近視
100kbまで絞りこまれた候補領域数	46	36	19	23
同定された感受性遺伝子数	8	6	5	8

子宮内膜症	摂食障害	ナルコレプシー	糖尿病	心筋梗塞
7	11	3	5	4
1	4	1	2	2

新たに、29個の疾患感受性遺伝子を同定した。

同定した遺伝子には、新規疾患感受性遺伝子が数多く含まれる一方、リウマチ HLA-DR 遺伝子、尋常性乾癬 HLA-C 遺伝子、糖尿病感受性タンパクリン酸化酵素遺伝子等、ヒト、あるいは、動物モデルにおいて、既に疾患との関連が確立されている遺伝子も含まれる。さらに、高血圧感受性 LPIN1 についてはヒト QTL 解析を通して、また、リウマチ感受性遺伝子 NFKBIL1 については、ノックアウトマウス等の独自の動物実験を通して、疾患との関連を見出している。これらの結果は、本研究で見出した疾患感受性遺伝子の妥当性を裏付けるものであると考える。国内外の約70以上の大学、研究所、病院などの研究グループと、マイクロサテライトを用いた相関解析による疾患感受性遺伝子の同定のための共同研究を進めており、今後もこれらを継続する計画である。

[マイクロサテライトによる若いSNPレアバリアントの検出]

マイクロサテライト多型の起源(2~3万年前)が、SNP多型(起源は10万年~20万年)に比較して新しいこと、及び、マイクロサテライトのより高度の多型性故に、我々は、マイクロサテライト多型は比較的若いSNPレアバリアントを検出する上で特に有効であると予測してきた。そこで、既知のSNPを用いたハプロタイプ解析では疾患と有意に相関するSNPを見出せなかった尋常性乾癬感受性マイクロサテライトを対象として、その近傍のリシーケンシングを行い、疾患と極めて強い相関を示す新たなSNPを見出した(P値1.30E-10, Odds 2.88)。このSNPは、患者・健常者で、各々、4.5%、11.9%の出現頻度を

示し、感受性マイクロサテライト多型との連鎖不平衡故に、400人規模の患者サンプルでマイクロサテライト相関解析により検出が可能であった。この感受性SNPは最高頻度ハプロタイプ(頻度42%)に最近生じたSNP(頻度4.5%)であり、またこのSNPと連鎖不平衡をしめすSNPがないため、SNPを用いたゲノムワイドな相関解析ではこの最高頻度ハプロタイプの患者群での増大を検出しなければならないため、感受性SNPを検出するには、15,000以上もの患者サンプルが必要となる。この結果は、近年広く行われているゲノムワイドSNP解析では検出し得ないようなSNPレアバリアントの検出に、マイクロサテライトが高い有効性を持つことを実証するものである。我々が同定した他の感受性マイクロサテライト多型に対しても、近傍領域のリシーケンシングによって、疾患と強い相関を示す新たなSNP多型が見出される可能性が期待される。

(2) ゲノムワイドな新しい疾患遺伝子マッピング法の開発

[モンゴル集団の検討]

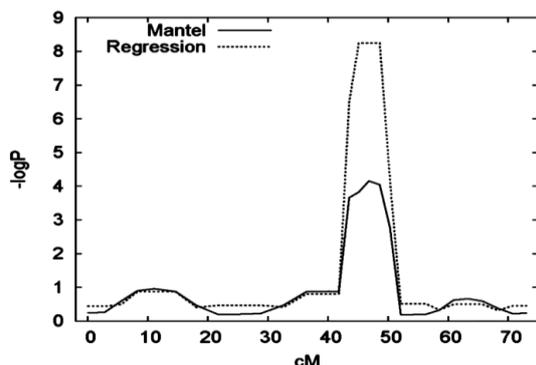
モンゴルのハルハとホトン集団について、X染色体、Y染色体、常染色体上のSNPやマイクロサテライト多型の頻度分布と連鎖不平衡の強度に関する解析により、特にホトン集団が、遺伝的な隔離集団として有名なノルウェーのサーミ集団に匹敵するほどの遺伝的隔離集団であることを明らかにするとともに、両集団は比較的近年に少数集団に由来し、白人集団との混血を経て、形成されたことがわかった。従って、ホトン集団は、連鎖不平衡の長さが長いことから、相関解析の対象集団として優れている。一方、ハルハ集団はそれほどの遺伝的隔離集団ではなく、日本人よりもやや少し遺伝的に隔離された集団であり、ロシア人などの白人との混血が明らかに認められることから、遺伝率の低い疾患(高血圧や糖尿病)などについては、相関解析の対象集団としてはホトンほどに理想的な集団ではないことが判明した。しかしながら、ホトン集団は全体6千人と少数民族でありサンプリングが容易でないのに対し、ハルハ集団は人口が多いことから、今後の遺伝疫学的解析については、ホトンとハルハの両集団について、血糖値を量的形質の指標とし、集団遺伝学にもとづく遺伝疫学的解析により遺伝的、環境的要因を明らかにして、糖尿病の発症に関与する遺伝子の数と遺伝的寄与を決定する予定である。

[事後同祖性による集団を用いた連鎖解析]

現在広く行われている連鎖不平衡を用いた関連解析は、(i)連鎖不平衡の確率論的性質、(ii)集団の構造化による連鎖を伴わな

い関連、(iii) 対立遺伝子異質性による検出力の低下、等の問題を内包し、連鎖解析によって得られる情報は依然として重要である。欧米では、教会の記録等に基づく大規模な家系の連鎖解析によって、多くの量的形質の連鎖が検出されている。日本ではこのような大規模な家系を用いる連鎖解析は困難であるが、反面、日本人集団は1-3万年前から日本列島に孤立してきた故に、潜在的な同祖性は高いと推察される。従って、本研究では、集団中の個体間の同祖性 IBD (identical by descent) の推定による連鎖解析を行う Lander-Green algorithm 法の拡張として、回帰分析を通常の回帰ではなく、一般化推定方程式で行う方法を開発し、これを日本人集団に適用した。具体的には、尋常性乾癬患者、健常者、各々375個体を対象として、6番染色体上に設定した8個の

マイクロサテライトマーカー (平均10.4 cM 間隔) を用いた乾癬連鎖領域の区間マッピングを行い、既知の感受性マイクロサテライトマーカー近傍7 cM のみに、有意な連鎖を検出した (下の図)。この結果は、集団における個体間の同祖性を Coalescent 過程として表すことで、Hidden Markov Model を用いて Bayes 推定することが可能であり、表現型をノンパラメトリックに回帰することで、家系を用いない連鎖解析が可能であることを実証するものである。日本人集団では、極限標



本500個体、5 cM 間隔のマーカーで、遺伝率5割程度の遺伝子座を検出すること (検出率0.82) が可能であると考えられる。今後は、この独自の連鎖解析法を、allelic heterogeneityがあることが予想されると統合失調症のゲノムワイド連鎖解析等に適用し、その検出力を評価する計画である。

(3) ネットワーク解析

[in silico ネットワーク解析]

得られた疾患感受性遺伝子を対象として、文献学的な考察とコンピューターを用いた解析を用いて、糖尿病感受性タンパクリン酸化酵素遺伝子が有望な創薬ターゲットであることを見出した。既に3次元構造が解析されているこのPKXを対象として、in silico で

のドラッグスクリーニングを行い、それらがPKXの活性化に及ぼす効果を培養細胞系で検討した結果、複数の阻害化合物を同定した。今後、動物モデルを用いた解析を通して、これらの化合物の糖尿病治療効果を検討する計画である。

[個別的機能・ネットワーク解析]

・リウマチ感受性遺伝子 NFKBIL1

NFKBIL1 は、関節リウマチ感受性遺伝子として我々が独自に同定した遺伝子であり、リウマチの抑制因子であると考えられる。NFKBIL1 は、元来、構造的類似性に基づいて NF κ B inhibitor-like protein 1 と命名された。しかし、ハエからヒトまで種を越えて生体防御反応に重要な役割を果たす転写調節因子 NF κ B との機能的な関連はまったく明らかではなかった。

リウマチ感受性遺伝子 NFKBIL1 の機能の解明を目指して、まず、NFKBIL1 タンパクと相互作用する因子を、Affinity 精製・マस्पック法によって解析し、USP9 を同定した。USP9 は、脱ユビキチン酵素の一つで、ユビキチン化タンパクのユビキチンを除去することを通してタンパクの分解や安定性に寄与すると考えられている。さらに、Superti-Furga らによる NF κ B シグナル伝達系の大規模ネットワーク解析により、USP9 は NF κ B p100 (NFKB2) と相互作用することが見出されており、従って、NFKBIL1 は、USP9 との相互作用を通して、NF κ B シグナル伝達系と直接的にリンクすると考えられる。

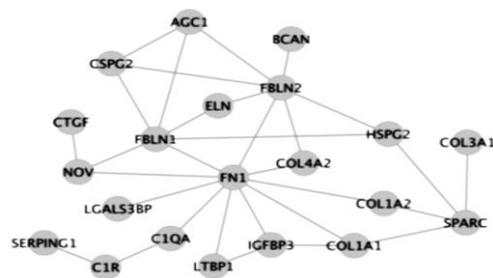
ヒトを含む哺乳類での NF κ B シグナル伝達系は、主に、古典的経路と非古典的経路に分類される。古典的経路は、一般的な炎症反応や自然免疫、或いは、細胞生存に不可欠である。他方、非古典的経路の機能はより特異的で、B 細胞の成熟や、リンパ節等二次リンパ器官の形成、樹状細胞や破骨細胞の分化・機能に重要である。そこで、NFKBIL1、及び、これと相互作用する USP9 の NF κ B シグナル伝達系における役割を明らかにする目的で、過剰発現実験、及び、RNA 干渉を用いたノックダウン実験を行ったところ、NFKBIL1、USP9 はともに、非古典的 NF κ B シグナル伝達系の抑制因子として機能することが見出された。さらに、免疫沈降・イムノブロット法を用いて、NFKBIL1 が RelB と NFKB2 (p100/p52) と特異的に相互作用することが観察された。これらは何れも非古典的経路特異的な NF κ B 因子であり、NFKBIL1 による非古典的経路特異的な抑制作用と符合する。また、NFKBIL1 と RelB/NFKB2 (p100/p52) の相互作用は非古典的 NF κ B シグナル伝達系が誘導された条件下でのみ観察される。この結果は、NFKBIL1 は、非古典的シグナル伝達系が誘導されて初めて抑制効果を発揮することを示唆してお

り、NFKBIL1 が、既知の NF κ B 抑制因子 (I κ B α 、I κ B β) とは異なる新しいタイプの NF κ B 抑制因子であることを示すものである。

非古典的 NF κ B シグナル伝達系の特異的抑制因子であることが明らかになったリウマチ遺伝要因 NFKBIL1 の生物学的な活性を検討する目的で、NFKBIL1 過剰発現トランスジェニックマウス、及び、ノックアウトマウスを作成し、リウマチモデルとして広く用いられているコラーゲン誘導関節炎の発症への影響を観察した。NFKBIL1 過剰発現によって発症率と重症度が顕著に減少することが見出された。この結果は、NFKBIL1 が、動物個体においても炎症性免疫疾患の決定要因として機能することを示すものである。今後は、非古典的 NF κ B シグナル伝達系を抑制する分子機構をより詳細に明らかにすることによって、創薬の標的として有望なタンパク因子（もしくは、タンパク因子表面）を同定し、新たな治療薬の開発を目指した研究を展開する計画である。

・高血圧感受性遺伝子 SMOC2

後述する独自の酵母ツーハイブリッド (YTH) 法を利用して、高血圧感受性遺伝子 SMOC2 に対する YTH 相互作用因子を 277 個同定した。これら 277 因子中には、互いに相互作用する因子対が多数含まれており、それらを BioGRID 相互作用データベースより選択したところ、FBNL1、FBNL2、FN1 を中心とし、ELN、IGFBP3 や CTGF を含む 20 遺伝子から成る密なネットワークが抽出された (下の図)。

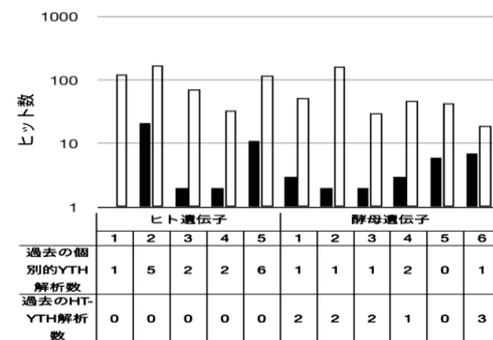


この結果は、SMOC2 がこれらの細胞外基質因子や細胞外因子と相互作用することによって、恐らくは、血管の性状や、内皮細胞の増殖調節を通じて、血圧に作用していることを示唆する。今後は、これらの相互作用の生化学的検証を進めるとともに、個体レベルでの SMOC2 の血圧への作用の検討が重要となる。

[酵母ツーハイブリッド法の再構築]

酵母ツーハイブリッド (YTH) 法は開発されて約 20 年になるが、相互作用因子同定法として、依然、中心的な役割を果たしている。YTH 法は、相互作用する因子対 A、B に依存した転写活性化因子の形成 (DNA 結合ドメインと転写活性化ドメインの会合) を、形成された転写活性化因子によるリポーター遺伝子

の発現促進を指標として検出する、相互作用検出法である。実際のアッセイでは、A、B の双方に依存しないリポーター遺伝子の発現促進が多数見られ、これら両依存性を示さない偽陽性を如何に確実に排除し得るかがスクリーニングの鍵となる。ここで、我々は、蛍光タンパク標識を利用することによって、A、B 両依存性を簡便、且つ、直接的に判定する新たなコンセプトを用いた方法を考案し、これを YTH システムに導入した。この方法は、従来法の複数リポーターを用いる方法、さらには、個別的なプラスミドシャプリングを用いる方法に比較して、はるかに簡便であるとともに、原理的に、A、B 両依存性の判定法としてより直接的であり、高い信頼性が予想される。また、従来法には無いモノマー型 DNA 結合ドメインの使用や、リポータープロモーターの構造の検討等の最適化も加え、従来法の 10 倍以上の検出力を持つ新たなシステムを構築した。この新規システムを用いて行った YTH 解析中、過去に既に個別的 YTH 解析、もしくは、ハイスループット (HT) YTH 解析が行われている遺伝子について、ヒット数を集計した結果を下図に示した。全体としては、



計 11 遺伝子について、従来法での総ヒット数が 60 であるのに比較して、我々の方法では 865 のヒットが得られており、格段に高い検出力が明らかである。ちなみに、上記蛍光判別法によって、すべてのヒットについて、A、B 両依存性が保証されており、偽陽性の混入はほとんどあり得ない。

この図で示した酵母遺伝子の YTH 解析は、過去に行われた複数の HT-YTH 解析や、大規模のタンパクアフィニティ/マススペック解析との比較を目的として行ったが、たとえば、この図の酵母遺伝子 3 に当たる TPK3 (cAMP-dependent kinase catalytic subunit) の場合、従来法では TPK3 自身と、その制御サブユニットである BCY1 が得られているに過ぎないのに比較して、我々の方法では 30 個の YTH 相互作用因子が得られており、これらの中には、TPK1、TPK2、PKH1、SSN2 等、他の方法によって相互作用が認められている因子も含まれている。また、同定された YTH ヒット因子群を出発点としたネット

ワーク解析によって、TPK3 と機能的に密接に関連する RAS1、RAS2、CYR1 等を含むネットワークの抽出にも成功している。従って、得られた YTH ヒットに対する既知の相互作用情報が充実している場合には、確度の高い遺伝子機能の推定が可能である。我々の高感度 YTH 法の最大の特徴は、一次コロニーの段階での直接的な陽性検出法（擬陽性排除法）であるが、この方法はそのままハイスループット化が可能であり、また、圧倒的多数の擬陽性存在下でも問題無く適用する。従って、今後、ハイスループットシーケンサーの使用を前提とした大規模相互作用解析へと展開する計画である。

[疾患感受性遺伝子の YTH 解析]

独自の YTH 法を用いて、我々が同定した 6 個の疾患感受性遺伝子の相互作用因子解析を行い、遺伝子当たり、平均 136 個の YTH 相互作用因子を同定した。1 遺伝子については、従来法による YTH 解析の結果、26 の YTH 相互作用因子が報告されていたが、それ以外の遺伝子については、今回の YTH 解析が初めての例である。SMOC2 の YTH 解析の結果については上に触れたが、さらに特筆すべき結果として、YTH 相互作用解析を通して浮かび上がった、疾患感受性因子間の密接な機能的関連をあげることができる。即ち、エンドサイトーシス関連の糖尿病感受性遺伝子 S1 は、神経伝達物質のリリースに関与する接触障害感受性遺伝子 S2 と直接相互作用し得ることが YTH 解析を通じて明らかになり、さらに、S1 と S2 の YTH 相互作用因子は、シナプス小胞リサイクリングに関与すると考えられている因子を多く含む。また、接触障害感受性遺伝子 N（エンドサイトーシス関連因子）に対して、22 個の YTH 相互作用因子を得たが、これらのうち 17 因子は S2 の YTH 相互作用因子でもあった。従って、我々が遺伝的相関解析によって同定した疾患感受性遺伝子 S1、S2、N は、互いに密接な機能的関連を有し、シナプス小胞リサイクリングを含む情報伝達過程に関与すること、さらに、この過程への何らかの効果が、摂食行動と関連する深い糖尿病・摂食障害の両疾患と関連することが強く示唆される。今後の計画としては、YTH 解析で抽出した相互作用（候補）の細胞生物学的・生化学的検証を進めるとともに、特にこれらの因子がシナプスにおける情報伝達に及ぼす効果の検討を中心に研究を遂行する計画である。また、個体レベルでの遺伝子機能の解析、疾患との関連の検証を目的として、既に取得している変異マウスを用いた神経科学的・行動学的解析を展開する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 113 件, 全て査読有)

- ① Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota

T, Kawagoe T, Okada T, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H: Genome-wide association studies define *IL23R/IL12RB2* and *IL10* as susceptibility loci for Behçet's disease. *Nature Genetics* in press

- ② Mano S, Endo TA, Oka A, Ozawa A, Gojobori T, Inoko H: Detecting linkage between a trait and a marker in a random mating population without pedigree record.. *PLoS ONE* 4: e4956, (2009)
- ③ Hui J, Oka A, James A, Palmer LJ, Musk AW, Beilby J, Inoko H: A genome-wide association scan for asthma in a general Australian population. *Hum Genet* 123: 297-306 (2008)
- ④ Bahram S, Inoko H: Microsatellite markers for genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics* 8(2), 164 (2007).
- ⑤ Ota M, Fukushima H, Kulski JK, Inoko H: Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nature Protocol* 2(11):2857-6284 (2007).
- ⑥ Tamiya G, Shinya M, Imanish T, Ikuta T, Makino S, Okamoto K, Furugaki K, Matsumoto T, Mano S, Gojobori T, Bahram S, Inoko H: Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27,039 microsatellites. *Hum Mol Genetics* 14: 2305-2321, (2005)

[学会発表] (計 112 件)

- ① Inoko H: Identification of NFKBIL1 as a susceptible locus of rheumatoid arthritis by genome-wide association using microsatellites and its functional analysis in steoclastogenesis. *Simposium in the 10th Congress of International Ocular Inflammation Society*, (2009 年 6 月 2 月)
- ② Inoko H: Genome-wide scan of disease gene by association analysis using 30,000 microsatellites. *The 8th International Meeting on Human Genome Variation on Complex Genome Analysis*, (2006 年 9 月 15 日)

[産業財産権]

○出願状況 (計 9 件)

名称: 尋常性乾癬検査用マーカー遺伝子

発明者: 猪子英俊、岡晃

権利者: 東海大学、ジェノダイブファーマ

種類: 特許

番号: 2008-000095

出願年月日: 2008 年 1 月 25 日

国内外の別: 国内

番号: 2008-000095

[その他]

ホームページ: <http://inoko.med.u-tokai.ac.jp>

3 万個のマイクロサテライトの位置、PCR プライマー、多型頻度などの情報に関するデータ

データベース: <http://www.jbirc.aist.go.jp/gdbs>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

猪子 英俊 (INOKO HIDETOSHI)

東海大学・医学部・教授

研究者番号: 10101932

(2) 研究分担者

間野 修平 (MANO SYUHEI)

名古屋市立大学・大学院システム自然科学

研究科: 准教授

研究者番号: 20372948

(3) 連携研究者 ()

研究者番号: