

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：32644

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06502

研究課題名（和文）ネオ・セルフの遺伝子解析

研究課題名（英文）Genetic analysis of neo-self

研究代表者

椎名 隆（SHIINA, Takashi）

東海大学・医学部・教授

研究者番号：00317744

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 71,300,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ネオ・セルフ現象の解明のために、HLAやそれに関連するゲノム領域の遺伝子多型、遺伝子発現、転写調節を網羅的に理解する種々の革新的な手法を開発した。また、日本人のHLA多型や発現情報をそれら手法により収集したと共に、HLA関連疾患、腫瘍、薬剤副作用における病態解明から、HLA遺伝子の質的・量的な異常が疾患発症に關する新規の分子機序を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人におけるHLA多型情報や転写レベル情報は臨床に直結する極めて汎用性の高い基礎データであるため、それらを有機的に結び付けた新たなHLAアレルの分類体系の構築、それに基づくHLA疾患関連解析や移植医療への応用が期待される。また、本研究により同定された疾患感受性多型情報は個々人の体質に合わせた最適な治療法を選択するPrecision Medicineの実現に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed various innovative methods to comprehensively understand gene polymorphisms, gene expression, and transcriptional regulation in HLA and its related genomic regions to elucidate the neo-self phenomenon. We also collected HLA polymorphism and expression information in Japanese population. Furthermore, we identified novel molecular mechanisms involved in qualitative and quantitative abnormalities of the HLA and its related genes by elucidating the pathophysiology of HLA-related diseases, cancers, and adverse drug reactions.

研究分野：免疫遺伝学

キーワード：ネオ・セルフ HLA 疾患感受性 遺伝子多型 NGS オミックス

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

HLA 遺伝子は遺伝子全領域に渡り高度な多型性を有しており、計 14,232 もの膨大な数の HLA アレルがこれまでに公開されている。古くから HLA 多型と疾患との関連解析は、技術的問題から多型に富むエキソン (クラス Ⅰではエキソン 2 と 3、クラス Ⅱではエキソン 2) を中心に進められている。その一方、プロモーター領域から 3' 側非翻訳領域までの遺伝子全領域における疾患発症機序を示唆する報告は、HLA-C の 3' UTR の 1 塩基多型と血漿中の HIV コピー数との関連 (Nature. 2011)、HLA-DPB1 の 3' UTR の 1 塩基多型と移植片対宿主病 (GVHD) の重症度との関連 (NEJM. 2015) のみであることから、HLA 遺伝子全領域における疾患関連解析が重要な課題であるにもかかわらず、その詳細な解析は殆ど行われていない。すなわち、「臨床知見を規定している真の HLA 多型とは何か」という、長年の重要な課題は未解決状態にある。ネオ・セルフ形成においても HLA 遺伝子全領域におけるその形成に関連する HLA 多型やその多型に起因する HLA 発現量変化に関する研究報告はない。また、ネオ・セルフ形成には HLA に提示される自己抗原側の遺伝子多型が関与する可能性があるが、その多型性を明らかにした自己免疫疾患はない。したがって、ネオ・セルフ形成に関連する遺伝要因をゲノムの観点から包括的に明らかにすることが急務の課題である。申請者らは、このような停滞した状況を打破するために、先の新学術領域研究などの先行研究にて、次世代シーケンシング技術を駆使した HLA 遺伝子全領域の高解像度 HLA DNA タイピング (NGS-SBT) 法などの多型解析法 (Tissue Antigens. 2012、Tissue Antigens. 2014、BMC Genomics. 2014、BMC Genomics. 2015、J. Hum. Genet. 2015) や遺伝子発現解析法 (未発表) を世界に先駆けて開発している。このような研究動向から、本課題「ネオ・セルフの遺伝子解析」の着想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、申請者らがこれまでに培ってきた次世代シーケンシング技術を駆使して HLA 遺伝子における多型解析法や遺伝子発現解析法を開発し、実際にそれら解析を実施することにより、転写産物の質的・量的な面からネオ・セルフ形成に関連する遺伝要因を特定することを目的とする。具体的には、特定の HLA アレルとの関連が明らかにされている免疫関連疾患を対象に、次世代シーケンサーを用いた HLA 遺伝子全領域の多型解析を実施し、健康対照者との関連解析から高いオッズ比や陽性率を示す HLA 多型・変異を同定する。また、新規のスプライスバリエントやアンチセンス RNA の有無の検出、HLA 遺伝子発現の転写制御機構の明確化、転写調節因子およびその結合領域の同定などの遺伝子発現解析などを実施し、関連多型・変異の意味付けを行う。

### 3. 研究の方法

(1) HLA 遺伝子の多型解析は NGS-SBT 法により 11 座を対象に実施し、HLA 遺伝子全領域の多型を検出する。HLA 遺伝子の転写解析は、strand specific RNA-seq 法により実施し、HLA アレルごとの転写量を算出し、HLA RNA 発現プロファイルを完成させる。さらに、HLA-C を対象に高発現アレルと低発現アレル間の組換え体を作製し、Ectopic Expression assay 法や miRNA のマッピング等により転写量の差異を規定する多型や変異を同定する。

(2) 喘息、アトピー性皮膚炎、慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、グレーブス病、花粉症、関節リウマチおよび 1 型糖尿病のデータを基盤とし、HLA 領域における転写制御領域も含めた解析を実施し、より詳細な遺伝子型-表現型の関連の構造の解明を試みる。HLA 領域の各遺伝子に転写調節領域多型も含めた遺伝的相関ネットワーク解析から、表現型に共有される HLA 遺伝子および転写調節領域多型による構造パターンを検討する。

### 4. 研究成果

疾患と HLA 多型、HLA アレル特異的遺伝子発現および HLA 遺伝子の転写制御との関連性を明らかにするために NGS による高頻度・高精度アレル情報と RNA 発現情報の基盤情報の整備を進めた。また、遺伝統計学的な解析手法およびオミックス解析手法の開発とそれをツールとした HLA 関連疾患における病態の解明を進めた。その具体的な成果を以下に記す。

#### (1) HLA ゲノム領域や HLA 遺伝子における多型情報の基盤整備

HLA ゲノム領域の特徴の一つに 4 Mb に及ぶ長大な連鎖不平衡が挙げられるが、詳細なハプロタイプブロックは不明であった。そこで、95 種類の HLA ゲノム領域ホモ接合体の既知ゲノム塩基配列を用いて詳細なハプロタイプの分類とハプロタイプ間の相違を明らかにした (Front Genet. 2021a、Front Genet. 2021b)。

日本人に検出される高頻度・高精度アレル（第2区域にて0.005%以上の頻度）を有する46検体を用いてHLA 8座（HLA-A、-C、-B、-DRB1、-DQA1、-DQB1、-DPA1、-DPB1）について日本人に代表的なHLA遺伝子全領域の塩基配列をNGS-SBT法により収集した。その結果、20種類のHLA-A、26種類のHLA-C、45種類のHLA-B、41種類のHLA-DRB1、36種類のHLA-DQA1、28種類のHLA-DQB1、15種類のHLA-DPA1、40種類のHLA-DPB1の計251種類のアレル配列を決定した。日本人に検出された17種類のアレル配列を含めた場合、日本人の0.005%以上に検出される第2区域アレルの99.814%（DQA1: 99.219%~DQB1: 100%）以上を占めるアレル配列を収集したことになる（Front Immunol. 2018）。この成果をさらに展開させるために、骨髄移植を行ったドナー・AML患者406ペア、計812検体のHLAクラス座（HLA-A、-C、-B）のアレル配列を決定した結果、決定された142種類のアレル配列のうちの71種類は新規アレルであった。

以上の成果より、HLAゲノム領域のハプロタイプ構造や日本人高頻度アレル配列を決定したため、臨床に直結する極めて汎用性の高い基礎データを産出したと言える。新規アレルは今後も増加することが予想されることから、日本人を対象とした大規模なアレル配列収集、それに基づく表現型変化に関係するHLA多型の抽出、HLA疾患関連解析や移植医療への応用が将来的に必要であろう。

### (2) HLA遺伝子の転写情報の基盤整備と転写レベルを規定するHLA多型の同定

古典的HLA 12座を標的としたNGSによるキャプチャーRNA-Seq法を開発し、臍帯血48検体および末梢単核球161検体を用いて本法の正確性を評価したと共にHLAアレルごとの転写レベルの特徴を見出した。まず、本法によるリード数の中央値と既知のRNA-SeqデータのRPKM値との相関をHLA座ごとに調べた結果、両法間に強い相関（ $R^2=0.913$ ）が観察されたことから、本法はRNA-Seqと同等の解析能力を有することを確認した。次いで、HLA座ごとにアレル間の転写レベルのばらつきを調べた結果、HLA-DRAとHLA-DPA1を除くHLA 10座にて1.3（HLA-B,  $P=2.3 \times 10^{-6}$ ） - 5.8（HLA-DQB1,  $P=1.4 \times 10^{-15}$ ）倍の転写レベルのアレル間差異が観察された。この転写レベルのアレル間差異を別の検証するために、1.8倍の転写レベルのアレル間差異が観察された低発現アレル（C\*03:23）、高発現アレル（C\*04:01）およびそれらの中間の発現を示すアレル（C\*03:03）のHLA遺伝子全領域のDNA断片を用いたEctopic Expression assay法を開発した。そして、両アレル間の転写レベルを*in vitro*で再現させた結果、C\*04:01はC\*03:03よりも2-4倍高い転写レベル、C\*03:23よりも7-8倍高い転写レベルをそれぞれ示したなど、キャプチャーRNA-Seq法と矛盾しない結果が得られた。また、C\*03:03とC\*03:23の間の転写レベルを規定する変異を同定した。さらに、HLA-Aでは、転写レベルの高低2グループに分類されたが（ $P=1.7 \times 10^{-19}$ ）、A26アレルグループに属するA\*26:01やA\*26:02は高発現グループ、A\*26:03は低発現グループにそれぞれ分類された（Front. Immunol. 2020）。

以上の成果より、対象とする塩基配列が極めて多様性に富むという、通常のCapture法とは異なる技術的ハードルを克服し、HLA多型が転写レベルの差異に影響を及ぼすことを実証した。この転写レベルに基づく新たなHLAアレルの分類体系の構築は、転写レベルとDNA多型の両面からHLA疾患関連解析や移植医療への応用のために、またEctopic Expression assay法は転写レベルを規定するHLA多型を同定するための貴重なツールになると考えられた。

### (3) HLA多型情報と転写情報の疾患関連解析への応用

HLA-DPB1遺伝子全領域のアレル配列を用いたHLA多型情報と同種造血幹細胞移植に伴う急性GVHDとのゲノム関連解析を実施した結果、従来から示唆されているエキソン2のTCEアルゴリズムとは独立し、且つ転写量に関連するエキソン3~3'非翻訳領域の遺伝子構造が急性GVHDの新たにリスクになることを見出した（Blood. 2018）。その後、血液腫瘍症例についてNGS-SBTとCapture RNA-Seqを実施した結果、NGS-SBTで同定されたHLA遺伝子のヘテロ接合性の消失（LOH）が、Capture RNA-Seqにおいても矛盾なく検出されたと共に、ナンセンス変異依存性mRNA分解機構（NMD）やエピジェネティクス制御と考えられる転写抑制も新たに同定された（投稿中）。

NGS-SBTなどのHLA DNAタイピングによる筋炎のゲノム関連解析を実施した結果、自己抗体や病態情報による筋炎の体系的な分類に基づく壊死性ミオパチー（IMNM: Neurology. 2016）、PD-1阻害薬副作用筋炎（JAMA Neurol. 2017）および封入体筋炎（PLoS One. 2020）は特定のHLAアレルとそれぞれ感受性や抵抗性を示すことを見出した。IMNMの場合、IMNMと診断された162名の日本人患者についてHLA-DRB1におけるHLA関連解析を行った結果、DRB1\*08:03とHLA-DRB1\*11:01がIMNM患者群で有意に多いことを明らかにした。これらの関連アレルについて、危険因子やIMNM特異的自己抗体を有する群に分類しサブグループ解析を行った結果、statinにより誘発されたIMNMにおけるDRB1\*08:03、悪性腫瘍関連IMNMにおけるDRB1\*11:01および膠原病合併IMNMにおけるDRB1\*11:01、抗体ごとのサブ解析においても抗SRP抗体陽性群におけるDRB1\*08:03および抗HMGR抗体陽性群におけるDRB1\*11:01がそれぞれ有意に多かった。特に、

抗 HMGR 抗体陽性群については、米国や豪州でも DRB1\*11:01 との強い関連を示すことから、DRB1\*11:01 は民族を超えた HMGR 抗体関連アレルといえる。その一方、DRB1\*08:03 のアレル頻度は日本では 8.0%と高いが Caucasian では 0.2%と低いため、日本人のみに有意差が得られたと考えられる。

#### (4) HLA 遺伝子 PheWAS による遺伝子型-表現型の関連の構造の解明

HLA 領域はこれまでに 100 以上の疾患との関連が報告されているものの、その強い連鎖不平衡から、HLA 遺伝子そのものが関連しているのか、ハプロタイプブロックに存在する真の原因が存在するのか、は長年の謎であった。特定の遺伝型からフェノタイプを網羅的に解析していく、フェノムワイド関連解析 (Phenome-wide association study, PheWAS) を HLA 領域について実施し、HLA の遺伝的な多様性もたらず表現型について、遺伝子型-表現型の関連の構造を明らかにした。日本人集団 (n=1,120) の 33 個の古典的 HLA 遺伝子と非古典的 HLA 遺伝子の NGS による高解像度 HLA タイピングとそれらの連鎖不平衡構造を元に HLA imputation のためのリファレンスを作成し、日本人集団における膨大な GWAS データ (n=166,190) の SNP データから HLA imputation を実施した。免疫疾患、生活習慣病、悪性腫瘍などの疾患や、身長、肥満、血液検査値、生理検査結果などの量的形質を含む 106 の臨床表現型の PheWAS から古典的 HLA 遺伝子の独立したリスクを与える複数の会合パターンを明らかにし、52 の表現型において顕著な遺伝子型-表現型の関連を同定した。HLA 関連疾患は特定の遺伝子との関連、HLA 領域の広範囲ハプロタイプとの関連、さらにこれらの組み合わせによる関連、の 3 パターンに大別されことを明らかにした。この特定の遺伝子は古典的 HLA 遺伝子の場合もあれば非 HLA 遺伝子の場合も認められ、HLA 関連疾患の発症には遺伝要因が複雑に寄与していることが示唆されたが、発症メカニズムの理解のためには PheWAS によるアプローチが遺伝学的に有効な手法であることを証明した (Nature Genet. 2019)。この知見はその他の HLA 関連形質における原因同定の基盤情報ともなり、再生不良性貧血 (Blood. 2021, Haematologica. 2020)、多発性硬化症 (J Neuroinflammation. 2019)、血栓性血小板減少性紫斑病 (Blood. 2020)、円形脱毛症 (EBioMedicine. 2020)、顎骨骨髄炎 (J Dent Res. 2020)、薬剤副作用の無顆粒球症 (Pharmacogenomics J. 2021) など数多くの HLA 関連疾患の理解へと発展させることができた。

#### (5) HLA 片アレル分子欠損による病態メカニズムの解明

HLA を中心とした免疫メカニズムの解明のために、ゲノム、遺伝子発現、転写調節、エピジェネティクスをより網羅的・統合的に解析する手法開発をすすめた。特に注目したのが、HLA 片アレル分子欠損に起因する病態のメカニズムの解明である。再生不良性貧血 (AA) 患者白血球における HLA 片アレル分子欠損を対象に RNA-seq によるトランスクリプトーム解析、ATAC-seq によるオープンクロマチン領域の網羅的解析、ゲノム DNA およびメチル化 DNA 解析を実施した。6p 染色体ヘテロ接合欠失白血球を有する 43 人の AA 患者を含む 312 人の HLA 対立遺伝子喪失頻度を検討した結果、B\*40:02 が最も高頻に欠失していた。また、顆粒球で B\*40:02 欠損を認めた 15 人の患者すべてにおいて、フレームシフト、ナンセンスおよびスプライス部位突然変異などの様々な体細胞突然変異が認められた。体細胞突然変異で説明できない HLA 片アレル分子欠損についてはエピジェネティックな機序が予想されたが、オープンクロマチン領域の異常、ゲノム DNA およびメチル化異常は認められず、体細胞突然変異に起因しない HLA 片アレル分子欠損の解明は今後の課題となっている。しかし、病態メカニズムの解明としては顕著に高い AA 罹患率を示す B\*40:02 分子欠損白血球の解析から、HLA-B アレルを介した造血幹/前駆細胞による細胞傷害性 T 細胞への抗原提示が AA の発症機序であることが示唆された (Blood. 2021, Haematologica. 2020, Blood Adv. 2018, Biol Blood Marrow Transplant. 2018, Blood. 2017)。

#### < 引用文献 >

- Nature. 472(7344):495-8, 2011. doi: 10.1038/nature09914.  
N Engl J Med. 373(7):599-609, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500140.  
Tissue Antigens. 80(4):305-16, 2012. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01941.x.  
Tissue Antigens. 83(1):10-6, 2014. doi: 10.1111/tan.12258.  
BMC Genomics. 15(1):645, 2014. doi: 10.1186/1471-2164-15-645.  
BMC Genomics. 16(1):318, 2015. doi: 10.1186/s12864-015-1514-4.  
J Hum Genet. 60(11):665-73, 2015. doi: 10.1038/jhg.2015.102.  
Front Genet. 11:594318, 2021. doi: 10.3389/fgene.2020.594318.  
Front Genet. Accepted on 12/04/2021. doi: 10.3389/fgene.2021.665899.  
Front Immunol. 9:2294, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02294.  
Front Immunol. 11:941, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00941.  
Blood. 131(7):808-817, 2018. doi: 10.1182/blood-2017-08-801449.

Neurology. 87(18):1954-1955, 2016. doi: 10.1212/WNL.0000000000003160.  
JAMA Neurol. 74(8):992-999, 2017. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0934.  
J Autoimmun. 100:105-113, 2019. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.005.  
PLoS One. 15(8):e0237890, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0237890.  
Nature Genet. 51:470-480, 2019. doi: 10.1038/s41588-018-0336-0.  
Blood. Online ahead of print, 2021. doi: 10.1182/blood.2020010586.  
Haematologica. Online ahead of print, 2020. doi: 10.3324/haematol.2020.247809.  
J Neuroinflammation. 16:162, 2019. doi: 10.1186/s12974-019-1551-z.  
Blood. 135(26):2413-2419, 2020. doi: 10.1182/blood.2020005395.  
EBioMedicine. 102810, 2020. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102810.  
J Dent Res. 99:271-276, 2019. doi: 10.1177/0022034520901519.  
Pharmacogenomics J., 21:94-101, 2021. doi: 10.1038/s41397-020-00187-4.  
Blood Adv. 2:1000-1012, 2018. doi: 10.1182/bloodadvances.2017013953.  
Biol Blood Marrow Transplant. 24:43-49, 2018 doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.018.  
Blood. 129:2908-2916, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-11-752378.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計64件（うち査読付論文 63件／うち国際共著 21件／うちオープンアクセス 32件）

1. 著者名 Ogawa Kotaro, Okuno Tatsusada, Hosomichi Kazuyoshi, Hosokawa Akiko, Hirata Jun, Suzuki Ken, Sakaue Saori, Kinoshita Makoto, Asano Yoshihiro, Miyamoto Katsuichi, Inoue Ituro, Kusunoki Susumu, Okada Yukinori, Mochizuki Hideki	4. 巻 16
2. 論文標題 Next-generation sequencing identifies contribution of both class I and II HLA genes on susceptibility of multiple sclerosis in Japanese	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1551-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seki Morinobu, Uruha Akinori, Ohnuki Yuko, Kamada Sachiko, Noda Tomoko, Onda Asako, Ohira Masayuki, Isami Aiko, Hiramatsu Sumie, Hibino Makoto, Nakane Shunya, Noda Seiya, Yutani Sachiko, Hanazono Akira, Yaguchi Hiroshi, Takao Masaki, Shiina Takashi, Katsuno Masahisa, Nakahara Jin, Matsubara Shiro, Nishino Ichizo et al.	4. 巻 100
2. 論文標題 Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 105 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2019.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shingo, Ranade Swati, Osaki Ken, Ito Sayaka, Shigenari Atsuko, Ohnuki Yuko, Oka Akira, Masuya Anri, Harting John, Baybayan Primo, Kitazume Miwako, Sunaga Junichi, Morishima Satoko, Morishima Yasuo, Inoko Hidetoshi, Kulski Jerzy K., Shiina Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Reference Grade Characterization of Polymorphisms in Full-Length HLA Class I and II Genes With Short-Read Sequencing on the ION PGM System and Long-Reads Generated by Single Molecule, Real-Time Sequencing on the PacBio Platform	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirata Jun, Hosomichi Kazuyoshi, Sakaue Saori, Kanai Masahiro, Nakaoka Hirofumi, Ishigaki Kazuyoshi, Suzuki Ken, Akiyama Masato, Kishikawa Toshihiro, Ogawa Kotaro, Masuda Tatsuo, Yamamoto Kenichi, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Momozawa Yukihide, Inoue Ituro, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori	4. 巻 51
2. 論文標題 Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 470 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-018-0336-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imi Tatsuya, Katagiri Takamasu, Hosomichi Kazuyoshi, Zaimoku Yoshitaka, Hoang Nguyen Viet, Nakagawa Noriharu, Tajima Atsushi, Yoshizato Tetsuichi, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 2
2. 論文標題 Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1000 ~ 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017013953	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zaimoku Yoshitaka, Takamatsu Hiroyuki, Hosomichi Kazuyoshi, Ozawa Tatsuhiko, Nakagawa Noriharu, Imi Tatsuya, Maruyama Hiroyuki, Katagiri Takamasu, Kishi Hiroyuki, Tajima Atsushi, Muraguchi Atsushi, Kashiwase Koichi, Nakao Shinji	4. 巻 129
2. 論文標題 Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2908 ~ 2916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2016-11-752378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Eri, Uruha Akinori, Suzuki Shigeaki, Hamanaka Kohei, Ohnuki Yuko, Tsugawa Jun, Watanabe Yurika, Nakahara Jin, Shiina Takashi, Suzuki Norihiro, Nishino Ichizo	4. 巻 74
2. 論文標題 Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JAMA Neurology	6. 最初と最後の頁 992 ~ 992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2017.0934	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morishima Satoko, Shiina Takashi, Suzuki Shingo, Ogawa Seishi, Sato-Otsubo Aiko, Kashiwase Koichi, Azuma Fumihiro, Yabe Toshio, Satake Masahiro, Kato Shunichi, Kodera Yoshihisa, Sasazuki Takehiko, Morishima Yasuo	4. 巻 131
2. 論文標題 Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 808 ~ 817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-08-801449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosokawa Kohei, Hosomichi Kazuyoshi, Nakao Shinji et al.	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020010586	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakakura Saya, Hosomichi Kazuyoshi, Uchino Shinya, Murakami Akiko, Oka Akira, Inoue Ituro, Nakaoka Hirofumi	4. 巻 21
2. 論文標題 HLA-B*39:01:01 is a novel risk factor for antithyroid drug-induced agranulocytosis in Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Pharmacogenomics Journal	6. 最初と最後の頁 94 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41397-020-00187-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kulski Jerzy K., Suzuki Shingo, Shiina Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 SNP-Density Crossover Maps of Polymorphic Transposable Elements and HLA Genes Within MHC Class I Haplotype Blocks and Junction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 594318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2020.594318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する



1. 著者名 Oyama Munenori, Ohnuki Yuko, Inoue Michio, Uruha Akinori, Yamashita Satoshi, Yutani Sachiko, Tanboon Jantima, Nakahara Jin, Suzuki Shingo, Shiina Takashi, Nishino Ichizo, Suzuki Shigeaki	4. 巻 15
2. 論文標題 HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0237890 ~ 0237890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0237890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Fumiko, Suzuki Shingo, Mizutani Akiko, Shigenari Atsuko, Ito Sayaka, Kametani Yoshie, Kato Shunichi, Fernandez-Vi?a Marcelo, Murata Makoto, Morishima Satoko, Morishima Yasuo, Tanaka Masafumi, Kulski Jerzy K., Bahram Seiamak, Shiina Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Capturing Differential Allele-Level Expression and Genotypes of All Classical HLA Loci and Haplotypes by a New Capture RNA-Seq Method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Oka Akira, Hosomichi Kazuyoshi, Ikeda Shigaku et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 Alopecia areata susceptibility variant in MHC region impacts expressions of genes contributing to hair keratinization and is involved in hair loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102810 ~ 102810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102810	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizumaki Hiroki, Hosomichi Kazuyoshi, Nakao Shinji et al.	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2020.247809	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakai Kazuya, Hosomichi Kazuyoshi, Matsumoto Masanori et al.	4. 巻 135
2. 論文標題 HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2413 ~ 2419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020005395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohnuki Yuko, Suzuki Shigeaki, Shiina Takashi, Uruha Akinori, Watanabe Yurika, Suzuki Shingo, Izumi Shunichiro, Nakahara Jin, Hamanaka Kohei, Takayama Kazuko, Suzuki Norihiro, Nishino Ichizo	4. 巻 87
2. 論文標題 HLA-DRB1 alleles in immune-mediated necrotizing myopathy: Table 1	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 1954 ~ 1955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000003160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yahara H., Horita S., Yanamoto S., Kitagawa Y., Asaka T., Yoda T., Morita K., Michi Y., Takechi M., Shimasue H., Maruoka Y., Kondo E., Kusukawa J., Tsujiguchi H., Sato T., Kannon T., Nakamura H., Tajima A., Hosomichi K., Yahara K.	4. 巻 99
2. 論文標題 A Targeted Genetic Association Study of the Rare Type of Osteomyelitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 271 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520901519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama Kana, Aotsuka Nobuyuki, Kumano Yoshihisa, Sato Naoko, Kawashima Naomi, Onda Yoshiyuki, Maruyama Hiroyuki, Katagiri Takamasa, Zaimoku Yoshitaka, Nakagawa Noriharu, Hosomichi Kazuyoshi, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 24
2. 論文標題 Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 43 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2017.08.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計52件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Takashi Shiina
2. 発表標題 HLA diversity analyses for infectious diseases
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎名隆、山本富美子、鈴木進悟、重成敦子、伊藤さやか、水谷晃子、田中正史、森島聡子、村田誠、森島泰雄
2. 発表標題 キャプチャー-RNA-Seq解析によるHLAアレル間のRNA発現量比較 -新たなHLA適合性解析法の基盤として-
3. 学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細道 一善、堀川 幸男
2. 発表標題 メガゲノミクスによる糖尿病遺伝素因の同定
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎名隆、Fumiko Yamamoto1、鈴木進悟、重成敦子、伊藤さやか、水谷晃子、田中正史、森島聡子、村田誠、森島泰雄
2. 発表標題 HLA Expression Typingに向けて：キャプチャー-RNA-Seq解析による末梢単核球におけるHLAアレル間のRNA発現量比較
3. 学会等名 第27回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 椎名 隆
2. 発表標題 NGSによるHLA DNAタイピング法の特徴と臨床応用
3. 学会等名 第36回日本染色体遺伝子検査学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 椎名 隆
2. 発表標題 NGSによるHLA遺伝子のDNAタイピング法について
3. 学会等名 日本遺伝子診療学会第14回臨床遺伝情報検索講習会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 椎名 隆
2. 発表標題 臨床応用に向けたNGSによるHLAタイピングの現状
3. 学会等名 第26回日本組織適合性学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細道一善
2. 発表標題 HLAおよびKIR 遺伝子のシークエンシング
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細道一善, 副田憲司, 江畑明彦, 藤村興輝, 尾畑浩司, 猪子英俊, 田嶋敦
2. 発表標題 HLA遺伝子群の網羅的タイピング法の臨床検査に向けた自動化システム開発
3. 学会等名 第25回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 細道一善
2. 発表標題 HLA個別化医療の実現に向けて
3. 学会等名 日本遺伝学会第88回大会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 椎名隆, Fiona Yamamoto, 鈴木進悟, 森島聡子, 細道一善, 伊藤さやか, 重成敦子, 加藤俊一, 森島泰雄
2. 発表標題 臍帯血を用いた次世代シーケンシングによるHLA遺伝子のRNA発現解析
3. 学会等名 第25回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 細道一善
2. 発表標題 ゲノム解析技術の革新と医学・医療へのインパクト
3. 学会等名 第56回日本移植学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細道 一善
2. 発表標題 MHCおよびKIR遺伝子群のNGS解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鈴木 重明、大貫 優子、椎名 隆	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 Annual Review 神経 2017	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	細道 一善  (Hosomichi Kazuyoshi)  (50420948)	金沢大学・医学系・准教授    (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------