

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05271

研究課題名(和文) 国際メタ解析および新たな統計解析法を活用した結核症と類縁疾患の関連遺伝子の探索

研究課題名(英文) Identification of human genetic factors associated with tuberculosis and associated diseases through the meta-analysis and new statistical approaches

研究代表者

徳永 勝士 (Tokunaga, Katsushi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：40163977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々はタイ、日本、インドネシアでNAT2遺伝子のslow acetylator群において抗結核薬による肝障害の発症リスクが高いことを示した。その中のultra-slow acetylator群が更に肝障害のリスクが高い可能性を検討していたが、3カ国ではサンプル数が少なく、結論づけることはできなかった。そこで、国際メタ解析を行いultra-slow metabolizer群が肝障害のゲノムバイオマーカーとして重要であることを示した。更に、新たな解析アプローチとしてロジック回帰と遠距離にある複数遺伝子のハプロタイプを推定しフェノタイプとの関連を見る遺伝統計手法の有用性を発表した。

研究成果の概要(英文)：We have set up the Asian network to study human genetics factors associated with tuberculosis with common protocol. NAT2 slow acetylator status is confirmed as a risk factor of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATDILI) in Thailand, Japan, and Indonesia. We conducted the first meta-analysis of NAT2 genotypes and risk of ATDILI and demonstrated that NAT2 ultra-slow acetylator status will have the significant effect on the increased risk of ATDILI, which has not been clear in the country-based analyses due to the small sample size. In addition, we have developed new statistical approach, logic regression, and long multigene haplotype analysis and proved their utility by our GWAS (genome-wide association study) data.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：人類遺伝学 ゲノム医学 薬理遺伝学 結核 関連遺伝子 国際共同研究 タイ インドネシア

### 1. 研究開始当初の背景

東京大学医学系研究科・人類遺伝学教室は国内外の多数の大学、研究機関と協力し、各種多因子疾患に係る関連遺伝子のゲノムワイドな探索研究で国際的な実績を積んでいる。数十万箇所及び SNP (single nucleotide polymorphism, 一塩基多型) の頻度を疾患群と健常人群で比較し疾患感受性遺伝子を同定するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) にいち早く取り組み、睡眠障害であるナルコレプシー (Miyagawa, Nat Genet 2008)、ウイルス性肝炎 (Tanaka, Nat Genet 2009)、ネフローゼ症候群 (Okamoto, Nat Genet 2011)、原発性胆汁性胆管炎、関節リウマチ (Okada, Nat Genet 2012, Nature 2014) 等、いくつもの多因子疾患で新しい知見を得てきた。

結核は世界三大感染症の一つで、世界人口の 1/3 が結核菌に感染している。一方で感染者の生涯発症率は 10% 程度である。生涯未発症か、発症するかにはヒト側の遺伝要因が関与することが知られている。研究代表者はこれまでに結核の疾患感受性遺伝子同定の為、結核の疾患感受性遺伝子同定のゲノムワイド連鎖解析 (Mahasirimongkol, Genes Immun 2009)、同定された領域の fine mapping (Ridruechai, Genes Immun 2010)、候補遺伝子研究を実施してきた (Kobayashi, Tissue Antigens 2012, Hum Immunol 2011; Yuliwulandari, Hum Immunol. 2010)。さらに、複十字病院が参加するオーダーメイド医療実現化プログラムによるバイオバンク・ジャパンの検体を利用し、日本人とタイ人の GWAS の国際メタ解析を実施した。全年齢での解析ではゲノムワイドで有意な関連を認められなかったが、結核の病態モデルやゲノムワイド連鎖解析により患者の年齢が関連因子として示されていたことから、年齢による層別化解析を実施し、若年患者群において、ゲノムワイドで有意な関連を示す SNP を見出した (Mahasirimongkol, J Hum Genet 2012)。

### 2. 研究の目的

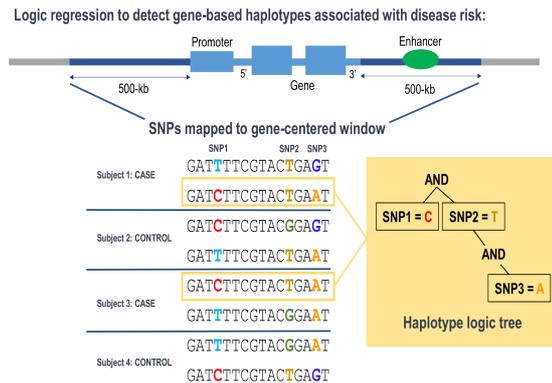
本研究の目的は、ゲノム情報を用いて結核の関連遺伝子を国際メタ解析や遺伝統計手法の改良など新たなアプローチにより探索するとともに、それを診断および治療に繋げることである。

### 3. 研究の方法

国際メタ解析については、東京大学はこれまでに、理化学研究所、結核予防会、タイ保健省医科学局、インドネシア・ヤルシ大学等のアジアの研究者チームと共同して結核の関連遺伝子研究ネットワークを形成している。結核の感受性遺伝子探索の他に、抗結核薬による肝障害についての薬理遺伝学的研究も国際メタ解析ができる様に出来る限り共通プロトコールで実施している。また、アジア最大の研究グループとして Oxford 大

学 Hill 教授が運営している国際結核人類遺伝学コンソーシアム (International Tuberculosis Human Genetics Consortium: ITHGC) の国際メタ解析へ参加した。

遺伝統計手法の改良など新たなアプローチについては、現在汎く使用されている、SNP を個別に関連解析し最も統計学的に有意な SNP のみを検出する方法 (the "most-significant SNPs/genes" approach) では、SNP 間の相互作用を考慮していないことが問題であると考えられた。セントジュード研究病院およびアルバータ大学の安井教授の統計解析手法 (下図) は、多変量解析の一つであるロジック回帰を活用し、遺伝子多型間の相互作用も検討できる特性を持つ。



遺伝子内の SNPs セットをみるロジック回帰の方法は以下のようにまとめられる。

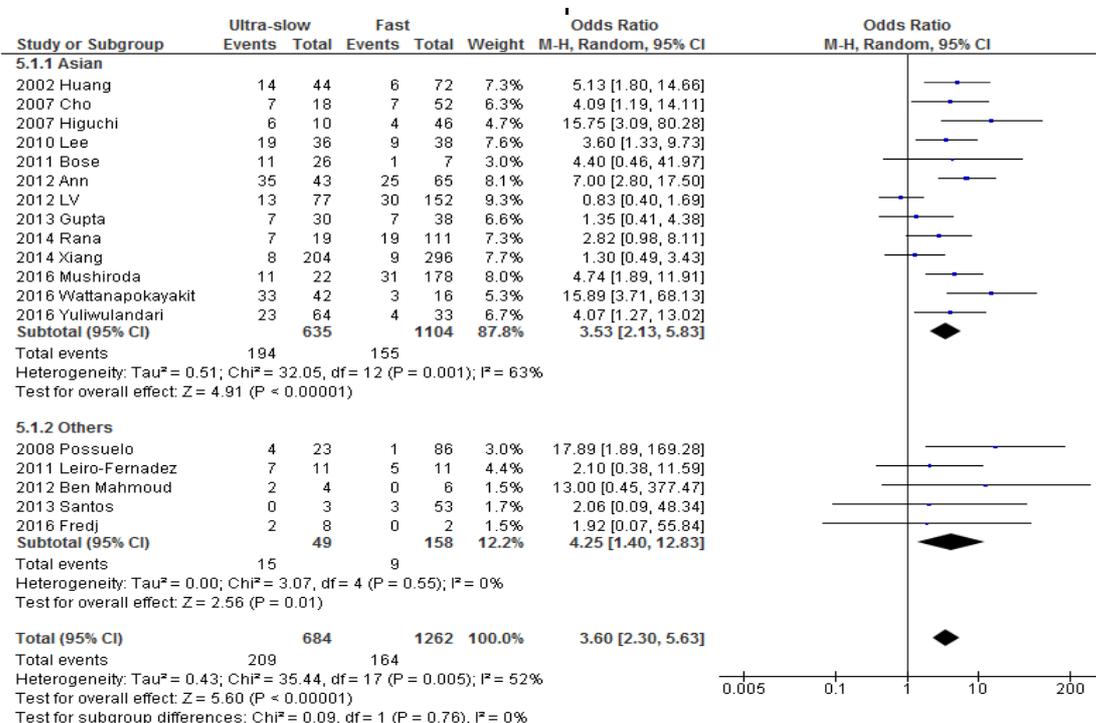
1. 各遺伝子内の SNP の genotype を X1, X2, ... の binary (yes/no) コードで表す。
2. 三種のオペレーター, ^ (AND), v (OR), and c (NOT), を用い、各遺伝子内での多 SNP の関与を Boolean ロジックで表す (例えば、 $L1 = (X1 \wedge X2) \vee X3^c = (SNP1 \wedge SNP2) \vee SNP3^c$ )。
3. 疾患の有無を最もよく説明するロジックモデル (複数のロジックを用いた回帰モデル) を特殊なコンピューターアルゴリズムにより同定し、その統計的推定を行う。

Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) のクローン病 GWAS データを事例として開発したが (Dinu, PLoS ONE 2012)、今回は更なる改善と応用を試みた。また、他の複数遺伝子間の相互作用を検出する遺伝統計学的手法の研究開発を平行して試みた。

他の新たな解析アプローチとして、HLA imputation 法を活用した解析を結核症 GWAS データに対して大前、豊岡が適用している。結核菌ゲノムは世界的な多様性を示すため、結核発症の遺伝的リスクは結核菌側のゲノム情報も考慮する必要性が示唆されていた。結核菌ゲノム情報を活用した解析に関してヒトゲノムと菌体ゲノムとの相互作用の解析を進めた。

### 4. 研究成果

国際メタ解析で、我々の直接の研究ネットワークの成果を示す。まずそれぞれタイ (Wattanapokayakit, Int J Tuberc Lung Dis



2016)、日本(Mushiroda, Hum Genome Var 2016)、インドネシア(Yuliwulandari, J Hum Genet 2016) で NAT2 遺伝子の slow acetylator 群において抗結核薬による肝障害の発症リスクが高いことを示した。その中の ultra-slow acetylator 群が更に肝障害のリスクが高い可能性を検討していたが、3 カ国ではサンプル数が少なく、結論づけることはできなかった。そこで、国際メタ解析を行った結果、上図の様に ultra-slow metabolizer 群が肝障害のゲノムバイオマーカーとして重要であることを示した (オッズ比 3.60 (95% 信頼区間 2.30-5.63)) (Suvichapanich, Pharmacogenet Genomics 2018)。この様に国際メタ解析は、検出力の向上に非常に有効であった。

ITHGC で結核症例 15,573、対照例 24,843 と高い同定力に基づいた一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) 毎の基本的なメタ解析にて、新しい結核症感受性遺伝子領域を国際共通で 2 箇所、地域特有で 4 箇所発見した。我々はその Replication study を日本とインドネシアの結核症サンプルを使用し、DigiTag2 にて実施している。ITHGC では遺伝子間相互作用解析を担当している。

新たな解析アプローチとしてロジック回帰に基づく SNP セット解析法では関連 SNP が遺伝子レベルで議論される事が多い中、我々は Pathway レベルでの解析法を提案した [J. of National Cancer Inst. 2015]。徳永研究室で保有の原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis: PBC) のデータに適用することでその有用性を確認している。ゲノム上で離れた Enhancer が標的とする遺伝子の Promoter に作用して遺伝子発現に貢献する点に注目し、Enhancer と Promoter に関わる生物学的データベースの

情報を活用することで、最大 3 つの論理的な SNP の相互作用をロジック回帰で同定する方法を開発し、研究代表者が GWAS を担当した PBC の GWAS データで有用性の実証 (Im, Sci Rep 2018) と、解析手法の改良・確立を行った (Im, Eur J Human Genetics, 2018)。更に発展的手法として空間ベイズ的改良も試みている。

また、遠距離にある複数遺伝子のハプロタイプを推定しフェノタイプとの関連を見る遺伝統計手法については、ゲノム上で離れた複数遺伝子に関与するハプロタイプが自己免疫疾患に関連するという報告に注目し、これまでに様々な集団での GWAS データから、1 Mb 以上離れて複数遺伝子に関与し各集団に特徴的な遠距離ハプロタイプを網羅的に同定している。さらに、関連解析にて第 6 染色体の HLA 領域に PBC と関連する 2 つのハプロタイプを同定し、2017 年日本人類遺伝学会大会で発表した。

複数の結核菌遺伝系統の報告があることからその影響が比較しやすいタイ国において検体を収集したところ、結核菌遺伝系統は 4 割が北京型、6 割が非北京型に大別された。この情報に基づき結核患者を層別化し、結核菌遺伝系統毎に GWAS を実施した結果、非北京型株の結核菌感染群特異的に、ヒトの CD53 遺伝子の近傍に位置する SNP が結核発症と関連することを見出した (Omae, J Human Genet 2017)。CD53 遺伝子は白血球の細胞表面抗原タンパク質のひとつをコードしており、結核発症患者の白血球では CD53 遺伝子が高発現していた。また、北京型株というもう一方の結核菌遺伝系統の感染群においては HLA-DRB1\*09:01 という宿主の獲得免疫に関わる遺伝子が結核発症と関連することを見出した (Toyo-oka, HLA 2017)。これらの成果

により、結核菌遺伝系統ごとにヒトの発症遺伝要因が異なり、ヒトと結核菌双方のゲノム情報を用いた解析が結核の発症リスクを評価するうえで重要であることが明らかとなってきた

現在、研究チームは菌体ゲノムの解析を先行研究での層別化に使用した結核菌 Large sequence polymorphism (LSP)の PCR 増幅に基づく遺伝系統分類より更に進め、次世代シーケンサーを用いて結核菌全ゲノム解析データを完了させた。そして、結核菌側の系統解析ならびに、薬剤耐性や病原性に関与する遺伝子変異の同定を進めている。今後、「どの結核菌のゲノム多型が特異的にどの宿主遺伝子の発症リスクをもたらすか」という問いを明らかにするための宿主・菌体相互作用の解析が期待されるが、その検出に有効な統計手法が必要であり、PBC 症への応用で有効性が確立した新しい統計手法の活用が今後、期待される。

## 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 10 件) 全て査読あり

Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y. Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese. *Sci Rep*. 2018 May 17;8(1):7806.

DOI:10.1038/s41598-018-26112-1.

Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-Oka L, Chaikledkaew U, Jittikoon J, Yuliwulandari R, Yanai H,

Wattanapokayakit S, Tokunaga K. NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2018 May 17.

DOI:10.1097/FPC.0000000000000339.

Omae Y, Toyo-Oka L, Yanai H, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Satproedprai N, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Inunchot W, Pasomsab E, Wichukchinda N, Mushiroda T, Kubo M, Tokunaga K, Mahasirimongkol S. Pathogen lineage-based genome-wide association study identified CD53 as susceptible locus in tuberculosis. *J Hum Genet*. 2017;62(12):1015-22.

DOI:10.1038/jhg.2017.82.

Toyo-Oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Yamada N, Smittipat N, Juthayothin T, Palittapongarnpim P, Nedsuwan S, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K. Strain-based HLA association analysis identified HLA-DRB1\*09:01 associated

with modern strain tuberculosis. *HLA*. 2017;90(3):149-56. DOI:10.1111/tan.13070

Petros Z, Lee MT, Takahashi A, Zhang Y, Yimer G, Habtewold A, Schuppe-Koistinen I, Mushiroda T, Makonnen E, Kubo M, Aklillu E. Genome-Wide Association and Replication Study of Hepatotoxicity Induced by Antiretrovirals Alone or with Concomitant Anti-Tuberculosis Drugs. *OMICS*. 2017;21(4):207-216.

DOI:10.1089/omi.2017.0019.

Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, Rojanawiwat A, Denjanta S, Kantima T, Wongyai J, Suwankesawong W, Rungapiromnan W, Kidkeukarun R, Bamrungram W, Chaiwong A, Suvichapanich S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1364-9. DOI:

10.5588/ijtld.15.0310

Petros Z, Lee MM, Takahashi A, Zhang Y, Yimer G, Habtewold A, Amogne W, Aderaye G, Schuppe-Koistinen I, Mushiroda T, Makonnen E, Kubo M, Aklillu E.

Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity. *BMC Genomics*. 2016;17(1):755.

DOI:10.1186/s12864-016-3078-3

Mushiroda T, Yanai H, Yoshiyama T, Sasaki Y, Okumura M, Ogata H, Tokunaga K. Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. *Hum Genome Var*. 2016;3:16014.

DOI:10.1038/hgv.2016.14

Nakauchi A, Wong JH, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yuliwulandari R, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K.

Identification of ITPA as a susceptibility gene to young-onset tuberculosis on Chromosome 20. *Hum Genome Var*. 2016;3:15067.

DOI:10.1038/hgv.2015.67;

Yuliwulandari R, Susilowati RW, Wicaksono BD, Viyati K, Prayuni K, Razari I, Kristin E, Syafrizal, Subagyo, Sri Diana E, Setiawati S, Ariyani A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Tokunaga K. NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. *J Hum Genet*. 2016;61(6):533-7.

DOI:10.1038/jhg.2016.10.

〔学会発表〕(計 25 件)

1. 徳永勝土: 感染症におけるヒトゲノム・病原体ゲノム解析: シンポジウム「ゲノム医学の新展開」、生命科学系学会合同年次大会(招待講演)、神戸、2017.12.8
2. Yasui Y, Moon W, Im C, Nakamura M, Tokunaga K. 複数遺伝子ハプロタイプの発見と自己免疫疾患リスクとの相関 Long multigene haplotypes: their discovery, specificity to populations, and associations with autoimmune disease risk, 日本人類遺伝学会第 62 回大会、2017.11.16、神戸国際会議場
3. Miyahara R, Satproedprai N, Wichukchinda N, Yanai H, Toyo-oka L, Tokunaga K, Mahasirimongkol S. Gene expression signature as a potential treatment monitoring biomarker for active tuberculosis in Thailand. the 67th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (PgmNr 418), 2017.10.18., the Orange County Convention Center, Orlando, USA
4. 徳永勝土: 免疫関連疾患、特に感染症のヒト遺伝要因、Advanced Seminar Series on Microbiology and Immunology、大阪大学微生物病研究所(招待講演)、2017.10.6.
5. Suvichapanich S, Zarah H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-oka L, Chaikledkaew U, Jittikoon J, Yuliwulandari R, Yanai H, Wattanapokayakit S, Tokunaga K. Meta-analysis of NAT2 Genotypes and the Risk for Anti-tuberculosis Induced Liver Injury (ATDILI). The 15<sup>th</sup> International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 2017 (IATDMCT 2017). Kyoto, 2017.9.25.
6. Tokunaga K: HLA as predominant genetic factors for autoimmune diseases, infectious diseases and adverse drug reactions, The 17<sup>th</sup> International HLA & Immunogenetics Workshop(招待講演), Asilomar, USA, 2017.9.10.
7. Tsuchiya N, Wichukchinda N, Mahasirimongkol S, Rojanawiwat A, Naranbhai V, Yanai H, Tokunaga K, Ariyoshi K, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P. The association between the ratio of monocytes to lymphocytes and incidence of tuberculosis among antiretroviral treatment-naive HIV-infected adults in Lampang, northern Thailand. The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology, Omiya, Japan, 2017.8.20.
8. Miyahara R, Piyaworawong S, Tsuchiya N, Prechamat P, Kriengwatanapong P, Wongyai J, Bupachat S, Yamada N, Summanapan S, Mahasirimongko S, Yanai H. Monocyte/Lymphocyte Ratio predict the risk of Tuberculosis among HIV- infected population in Mae Chan, Thailand P1-157, The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology, Omiya, Japan, 2017.8.20.
9. Imsanguan W, Nedsuwan S, Wongyai J, Summanapan S, Yamada N, Mahasirimongkol S, Yanai H. Risk factors and causes of death in new smear positive pulmonary TB patients at Chiangrai, Thailand P1-53, The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology, Omiya, Japan, 2017.8.20.
10. Nedsuwan S, Yamada N, Yanai H, Mahasirimongkol S, Wongyai J, Sayanpanyalert P, Yoshiyama T, Yamada N. Trend of Tuberculosis incidence since 1987, Chiang Rai, Thailand: Impact of HIV epidemic and medico-social determinants OS7-3 6<sup>th</sup> Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region, Tokyo, 2017.3.26. (Awarded by the conference Travel grant).
11. Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wichukchinda N, Yamada N, Nedsuwan S, Smittipat N, Disratthakit A, Imsanguan W, Kantipong P, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K. NAT2 rapid acetylator showed significant association with mortality in HIV positive tuberculosis patients OS8-3 6<sup>th</sup> Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region, Tokyo, 2017.3.25.
12. Piyaworawong S, Tsuchiya N, Miyahara R, Prechamat P, Kriengwatanapong P, Wongyai J, Bupachat S, Yanai H, Summanapan S, Mahasirimongkol S, Yamada N. Risk factor for tuberculosis incidence and mortality in people living with HIV, Chiang Rai, Thailand. PS52, 6<sup>th</sup> Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region, Tokyo, 2017.3.25.
13. Mukmued P, Rojanawiwat A, Mahasirimongkol S, Buachum J, Sripaoraya K, Fukunaga K, Nosoongnoen W, Jittikoon J, Tokunaga K, Mushiroda T. Simultaneous quantification of first line anti-tuberculosis drugs in human plasma by development and validation of liquid chromatography tandem mass spectrometry method. 6<sup>th</sup> Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia

- Pacific Region, Tokyo, 2017.3.25.
14. 徳永勝土 : 感染症とヒトの遺伝的要因-肝炎と結核を例として、国立感染症研究所学友会共催 シンポジウム 「感染症とゲノム解析」(招待講演)、東京、2017.3.17.
  15. Tokunaga K: Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies(招待講演), Taipei, Taiwan, 2016.12.15
  16. 大前陽輔, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 蒔田泰誠, 久保充明, Mahasirimongkol S, 徳永勝土, 病原菌ゲノム情報に基づいた結核発症の宿主側遺伝的要因の探索, 口頭, 第25回日本組織適合性学会大会, 2016.10.24
  17. Tokunaga K, Mahasirimongkol S, Mizokami M. Genomic approaches to tuberculosis and hepatitis B virus related diseases, International Seminar: Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases in Borderless Era 2016(招待講演), Surabaya, Indonesia, 2016.8.8.
  18. 大前陽輔, Mahasirimongkol S, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 蒔田泰誠, 久保充明, 徳永勝土, Pathogen lineage based genome-wide analysis of host genetic risk factors in tuberculosis 結核発症の遺伝的要因の探索 -病原菌ゲノムとヒトゲノム双方の解析から-, ポスター, 第16回 東京大学生命科学シンポジウム, 2016.4.23.
  19. Omae Y, Mahasirimongkol S, Toyo-oka L, Yanai H, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, Mushiroda T, Kubo M, Tokunaga K, Pathogen lineage based analysis of host genetic risk factor in young onset tuberculosis. 口頭発表 The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), 2016.4.7.
  20. Suvichapanich S, Yuliwulandari R, Mushiroda T, Yanai H, Wattanapokayakit S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K. Trans-ethnic study of N-acetyltransferase 2 diplotypes in anti-tuberculosis drug-induced liver injury across Thai, Japanese, and Indonesian patients. ポスター, The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016.4.4.
  21. Fukunaga K, Momozawa Y, Kubo M, Mushiroda T. Development of a method for targeted resequencing of 100 pharmacogenes. ポスター, The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016.4.4.
  22. 徳永勝土 : ゲノム多様性、疾患感受性と薬剤応答性 Genome Diversity, Disease Susceptibility and Drug Response 学会賞受賞講演(招待講演)、第60回日本人類遺伝学会大会、東京、2015.10.16
  23. Tokunaga K: Revisiting HLA polymorphisms and disease associations, Asia-Pacific Histocompatibility and Immunogenetics Association Conference 2015(招待講演), Bangkok, 2015.10.13.
  24. Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Yamada N, Smittipat N, Nedsuwan S, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K. HLA association analysis and haplotype analysis identify susceptible alleles of HLA class II to tuberculosis, ポスター, The 65<sup>th</sup> Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (ASHG), 2015.10.9.
  25. Tokunaga K : Genome-wide search for disease-related genes with special reference to HLA-disease associations - Towards clinical application, Yarsi Genomic Medicine Conference 2015(招待講演), Jakarta, 2015.5.7.
- 〔その他〕  
 東京大学大学院医学系研究科・人類遺伝学教室ホームページで結核研究紹介  
<http://www.humgenet.m.u-tokyo.ac.jp/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
徳永勝土 (TOKUNAGA, Katsushi)  
 東京大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号 : 40163977
  - (2) 研究分担者  
蒔田泰誠 (MUSHIRODA, Taisei)  
 理化学研究所・統合生命医科学研究センター・ファーマコゲノミクス研究グループ・グループディレクター  
 研究者番号 : 40392146
- 野内英樹 (YANAI, Hideki)  
 東京大学・大学院医学系研究科・客員研究員 (公益財団法人結核予防会・複十字病院・臨床検査部長)  
 研究者番号 : 60437845
- 大前陽輔 (OMAE, Yousuke)  
 東京大学・大学院医学系研究科・特任助教  
 研究者番号 : 70722552