

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目: 特定領域研究
 研究期間: 2005 年度～2009 年度
 課題番号: 17019027
 研究課題名(和文) ゲノム塩基配列の網羅的解析法による疾患遺伝子探索と新規分子生命現象の発掘
 研究課題名(英文) Exploration of disease-causative and -associated genes and prospect of novel molecular/cellular phenomenon
 研究代表者 蓑島 伸生(MINOSHIMA, SHINSEI)
 浜松医科大学・光量子医学研究センター・教授
 研究者番号: 90181966

研究成果の概要 (和文):

本邦国民の失明原因の上位を占める緑内障と加齢黄斑変性の克服を目指し、ゲノム解析の手法を活用して発症機序解析を行った。緑内障研究としては、既知原因遺伝子の産物蛋白質、ミオシリンとオプチニューリンにそれぞれ結合する蛋白質を新たに同定し、同疾患に新たな現象や細胞機能が関与する可能性を見出した。加齢黄斑変性の研究には、ラット網膜光障害実験モデルを用いた。可視光照射による網膜光障害の感受性がラットの系統に依存することから、感受性の責任遺伝子を追究したところ、二つの遺伝子が同時に関与することが判明し、ゲノム解析によりそれらをラット5番、19番染色体に限局化できた。これらの遺伝子のヒト相同遺伝子を解析して、加齢黄斑変性発症との関連を解析する計画である。

研究成果の概要 (英文):

Using various techniques based on genomic analysis, we approached the onset mechanism of glaucoma and age-related macular degeneration (AMD) which lead the cause of blindness in Japan. For glaucoma, we newly isolated the proteins which interact with either of myocilin or optineurin. From the known functions of those interacting proteins, involvement of novel phenomenon and cellular function in the development of glaucoma was suggested. For AMD, a rat experimental model of retinal photic injury was employed. Since the susceptibility in the retinal photic injury by irradiation of visible light depended on the rat strain, we performed a genetic analysis to identify the responsible genes. Two loci on rat chromosome 5 and 19 were necessary for the 'susceptible' trait. Cloning of these 2 responsible genes is ongoing to analyze the possible association of their human counterparts on the onset of AMD will be done.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	13,600,000	0	13,600,000
2006 年度	13,600,000	0	13,600,000
2007 年度	13,500,000	0	13,500,000
2008 年度	12,700,000	0	12,700,000
2009 年度	12,700,000	0	12,700,000
総計	66,100,000	0	66,100,000

研究分野: -

科研費の分科・細目: -

キーワード: ゲノム悉皆解析法、拡張候補遺伝子アプローチ、データベース、光関連疾患、
 遺伝性眼疾患、緑内障、加齢黄斑変性

1. 研究開始当初の背景

2003年4月に終了したゲノムシーケンシングは

ゲノムの基本情報である一次構造の解明というゲノム研究の大きな節目であった。本申請当時、我々は、その一次構造が意味することを理解して、本来の生命科学研究に即時利用可能な情報を引き出す、真の意味での“ゲノムの解読”研究を開始すべき時であった。そのためにまず当然重要なことは、(1) ヒトゲノムの持つ全遺伝子の実験による同定、(2) 全遺伝子の機能解析、(3) 塩基配列の多様性と表現型の対応付け、であり、これらを通じて、疾患発症メカニズムを解明することを念頭においたゲノム研究の新たな方向性を模索する必要があった。

本研究は、ゲノム研究を、“DNA シーケンスを得るための研究”から“それを我国の多くの研究者の今後の研究、産業の発展、国民の健康の維持のために実用に供し得る段階まで進めるための研究”に移行させるための礎とするべく、計画したものである。

2. 研究の目的

(1) 未同定疾患原因遺伝子候補ゲノム領域の精密転写物マップの作成 原因遺伝子未知の遺伝子疾患のリンケージ解析等の情報を基礎として、特定の染色体領域に関する精密な転写マップを作成することを目指す。

(2) 開放隅角緑内障(OAG)原因遺伝子の探求 眼を中心とした光に関連する器官や組織で起こる遺伝子疾患の原因遺伝子探索および既知原因遺伝子を含めた機能解析を行う。既知原因遺伝子の産物タンパクと相互作用するタンパクを新規の疾患原因候補として解析するアプローチ(「拡張候補遺伝子アプローチ」と命名)を考案したので、それを積極的に用いて OAG の原因遺伝子探索を進める。既知原因遺伝子の産物タンパクと相互作用タンパクを実験によりスクリーニングし、候補に挙がる遺伝子について、当該疾患の発症との関連を考慮しつつ、種々の解析を行い、原因遺伝子・関連遺伝子としての可能性を追究する。また、候補遺伝子が既報告の原因遺伝子候補領域にマップされるものについては、新規原因遺伝子の候補として、患者での変異を解析して、その可能性を追究する。

前項において得られる高精度転写物マップから、機能や発現組織を考慮して疾患関連/原因遺伝子として可能性の高いものを選択してここでの解析対象とする。ヒト症例検体を用いるリンケージ解析を独自に行い、新たな疾患候補ゲノム領域の同定を目指す。

(3) 加齢黄斑変性(AMD)原因遺伝子の探求

AMD の危険因子として長期の太陽光曝露がある。ラット等に強い光を長時間照射すると網膜光障害を来し、視細胞と網膜色素上皮細胞がアポトーシスを起す現象があり、AMD での網膜変性と共通点が多い。この動物実験モデルで起こる現象に関与する遺伝子を解析することで、AMD 発症機序の追究への糸口が得られることが期待できる。この網膜光障害の程度はラットの

系統により大きく異なるので、網膜光障害の感受性を遺伝学的に解析することを目指す。

(4) 遺伝子変異・表現型データベース構築

遺伝子疾患や、癌、糖尿病などの生活習慣病の遺伝的要素について解析するために、あらゆる疾患の症状を原点とした、まったく新しいデータ分類・統合方法の創造、構造設計、データ項目の体系化を通じて、疾患症状データベース SYMPHONIE の構築を目指す。

これと並行して、以前から構築してきた遺伝子変異・多型データベース *MutationView* のデータ増補を推進し、データベースとしての有用性を高めることを目指した。また、*MutationView* には、上記 SYMPHONIE からの有機的なリンクを設置し、遺伝子構造や変異の分子遺伝学的な詳細等をサポートすることになることを目指す。

3. 研究の方法

(1) 未同定疾患原因遺伝子候補ゲノム領域の精密転写物マップの作成 原因遺伝子未知の遺伝子疾患のリンケージ解析等の情報を基礎として染色体特定領域を Mb オーダーの長さで選択し、自ら確立した「ゲノム悉皆解析法」により網羅的に遺伝子を探索し、新規遺伝子、新規転写物を予測して、実験による裏付けも行なって精密な転写マップを作成した。

(2) OPTN および MYOC 相互作用タンパクの探求 OPTN は酵母 2-hybrid 法(Y2H)およびブルダウン-質量分析(MS)法により、MYOC は Y2H 法により、直接・間接に結合するタンパクをスクリーニングした。ヒト網膜 RNA を入手して Y2H 法のプレライブラリーに用いる cDNA ライブラリーを構築した。得られたタンパクは機能、遺伝子マップ等により分類した。一部の遺伝子は、さらに詳細な解析を行った。

(3) AMD 原因遺伝子の探求

網膜光感受性を示す WKY 系統および耐性を示す LEW 系統のラットを交配して、F-1 ラットを作製した。これらのラットに対して、光照射実験およびモリス水迷路による水泳実験の組み合わせにより表現型(網膜光障害感受性・耐性)を解析した。優性、劣性形質を示し、メンデル遺伝として扱えることが判明したため、F-1 に劣性系統ラットを戻し交配して、戻し交配各個体(BC-1)での表現型の分離を確認し、優性の表現型を示す個体を使用し、さらに戻し交配を行った。この操作を繰り返して、「優性の表現型を示し、優性の純系親のゲノムの存在率が低い戻し交配個体」を作製している。

こうして得られた戻し交配個体群のゲノムを、純系親のゲノムを識別できる DNA 多型マーカーで解析して、共通して残存する優性純系親のゲノム領域をマッピングした。

(4) 遺伝子変異・表現型データベース構築 我々が従来から行ってきた「研究者の手作業による論文の詳細な解釈と情報抽出」による従来までの遺伝子変異・多型でのデータ構築を引き

続き行った。これに追加して、タンパク機能ドメイン情報、変異や多型による表現型(疾患の症状、薬効、薬副作用等)変化にまで拡大させるため、システムを更新した。

4. 研究成果

(1) 未同定疾患原因遺伝子候補ゲノム領域の精密転写物マップの作成

① OAG 候補領域 GLC1F(7q35-q36)の解析
 マーカーD7S2442-D7S483 間の 4 Mb を解析したところ、機能未知の cDNA /EST を含め何らかの転写物が高い相同性を示した遺伝子または推定遺伝子 73 個を確認した。このうち眼での発現が見られる遺伝子(EST)は 47 個であった。また今回の解析により、(A) GLC1F 領域は D7S2442 の下流約 400 kb~1100 kb の位置に Zn フィンガータンパク遺伝子が密集して存在すること(8/73 個)、(B) D7S2442 の下流約 1200 kb~1700 kb 間はアクティブな遺伝子が存在しない領域であった。73 個の遺伝子のうち 3 個の遺伝子の近傍には、エキソン様の配列を持つが転写物の登録がない領域があった。新たな転写物を 3 種類 (GLC1FN1~3) 同定した。

② OAG 候補領域 GLC1C(3q22-q23)の解析
 マーカーD3S3637-D3S3694 間の 8 Mb の領域を解析したところ、推定遺伝子を含めて 60 個の遺伝子を同定した。このうち眼での発現が見られる遺伝子は 39 個であった。

(2) OAG 原因遺伝子の探究

① 緑内障患者家系の収集とリンケージ解析

家系性発症を示す緑内障症例を収集した。現在までに、日本人 69 家系(患者 166 人)を収集し、111 例(患者 106 人、非発症者 5 人)から採血し DNA を抽出した。患者の病型内訳は、開放隅角緑内障 57 人、正常眼圧緑内障 39 人、高眼圧症 3 人、その他 12 人であった。全例についてB細胞株樹立に成功した。

これらの緑内障家系のうち、比較的大きな家系について多型マーカーを用いてリンケージ解析を行った。連鎖が推測される領域が複数得られているが、中でも8p21.3付近のD8S258はLOD値2.50を示し、新たな緑内障原因遺伝子の存在可能性が示唆された。

② OPTN および MYOC 相互作用タンパクの探求
 OPTN や MYOC と直接・間接に結合するタンパクを機能や遺伝子マップ等により分類した。

< OPTN >

- [1] 遺伝子座が7q35-q36の中に存在する 2種 (OIP-F01とOIP-F02) (図1)
- [2] 眼、神経等に特異的な発現を示す遺伝子
- [3] OPTNの核での機能を想起し得る遺伝子
- [4] ユビキチンに関連する遺伝子

[2]~[4]: 多数検出

このうち、[1]には OIP-F01 と OIP-F02 の遺伝子が含まれ、緑内障候補領域 GLC1F 内に存在していた(図1)。これらの遺伝子の分子生物学的・生化学的検討により、両遺伝子ともに OPTN タンパクとの結合が確認できた。両者のう

ち、どちらが新たな緑内障原因遺伝子である可能性を検証した結果、患者の OIP-F02 で 5 種類の塩基配列変化を同定した。

[2]に含まれる NRL は網膜色素変性の原因遺伝子である。培養細胞での共免疫沈殿法、ラット眼での免疫組織染色、ラット網膜核画分における両タンパクの解析により、OPTN と NRL が結合していること、視細胞、とりわけ杆体細胞における共局在性を確認した。

[3]には核内で機能するタンパク、核内外の物質輸送に関連するタンパクが含まれ、これらは、ストレス時の OPTN の核移行現象や核移行後の OPTN の機能に関連している可能性がある。

[4]にはユビキチンやユビキチン化関連タンパクが含まれており、OPTN によるユビキチン関連現象の調節機構の存在が示唆された。

< MYOC >

- [1] 遺伝子座が緑内障候補領域内に存在する 9種 (図1)

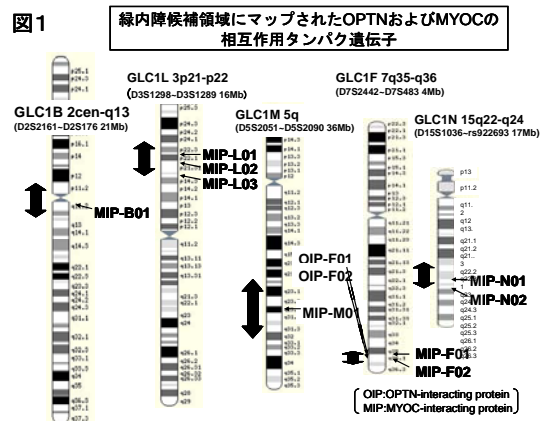


図1 緑内障候補領域にマップされたOPTNおよびMYOCの相互作用タンパク遺伝子

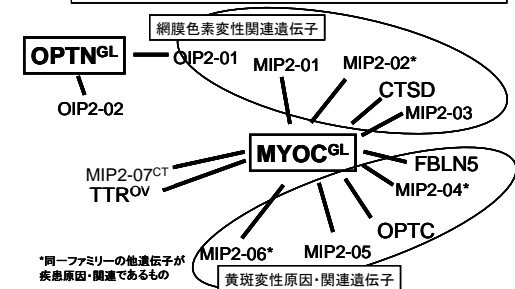


図2 MYOC相互作用タンパクと他の疾患との関連

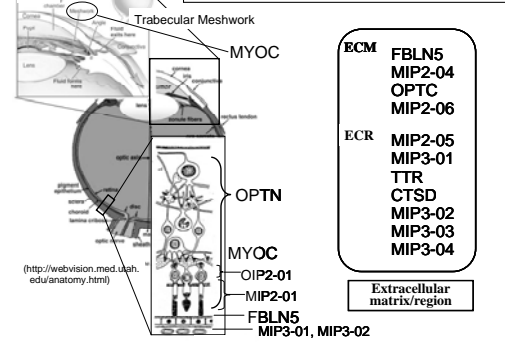


図3 細胞外で機能するMYOC相互作用タンパク

- [2] 他の眼疾患の原因・関連遺伝子
9種 (図2)
- [3] 細胞外 (ECM及びECR) で機能すると考えられているタンパクの遺伝子
11種 (図3)

[1]のうち、GLC1L (3p21-p22)領域にマップされたMIP-F01とMIP-F02、GLC1F (7q35-q36) 領域にマップされたMIP-L01, MIP-L02, MIP-L03の3種について変異解析を行っている。

[2]に関しては、黄斑変性症、網膜色素変性症等の他の重要な失明疾患の発症機構が緑内障と関連する可能性を想起させた。

[3]に含まれるタンパクにはOPTC、FBLN5、PEDF (SERPINF1)等が含まれ、分泌タンパクとして報告されてきたMYOCの機能を推測する上で有効である。その中より、PEDFについて性状解析を行った。カニクイザルの眼組織からの抽出タンパクを用いて共免疫沈殿を行ったところ、MYOCとPEDFが結合していることが判明した。その他、細胞内に沈着して分泌されないと言われている変異MYOCの細胞内での存在様式、MYOCとPEDFとの結合特性、マウス眼組織におけるMYOCとPEDFの共局在性についても検討し、網膜におけるMYOCとPEDFの結合の可能性を補強する結果を得られたと考えている。

(3) AMD原因遺伝子の探求 網膜光感受性を示す WKY 系統および耐性を示す LEW 系統のラットを用いた。F-1 ラットは雌雄に関わらず光感受性 (優性) を示したため、光感受性・耐性はメンデル遺伝形質で、感受性は耐性に対して優性と判断した。BC-1 群には感受性と耐性の個体が混在していた。感受性個体の中で、泳ぎの所要時間が長い個体を選び、LEW と戻し交配し、BC-2 を得た。同様に、BC-3 以降を作製し、現在 BC-5 を作製している。

BC-1 (71 匹)、BC-2 (40 匹)、BC-3 (41 匹)、BC-4 (96 匹) についてヒストグラム解析を行ったところ、BC-1~BC-4 のどの世代でもおよそその個体数比が感受性 : 耐性 = 1 : 3 となり、2 遺伝子の同時関与が想定された。そこで、DNA 多型解析を行った結果、行動学的表現型を解析して得られた関連遺伝子数と一致する 2 遺伝子の存在を示す、2 箇所 のゲノム領域 (5 番および 19 番染色体) が各感受性戻し交配個体に残存していた。当該ゲノム領域は、それぞれ 10 Mb 未満であった。これらを、光感受性原因遺伝子候補領域とし、それぞれ *Retinal Photic Injury-susceptibility (RPI)-1*、*RPI-2* と命名した。*RPI-1* と *RPI-2* にそれぞれ含まれる遺伝子が同時に感受性タイプである時のみ、網膜光感受性を示すと考えられる。この知見は、AMD が多因子遺伝子疾患と考えられていることと整合性がある。

(4) 遺伝子変異・表現型データベース構築
平成16年度まで行ってきた単一遺伝子疾患の

変異データベースのコンテンツ構築は、慶應義塾大学医学部清水信義教授との共同研究として本研究でも継続した。平成17年度当初から21年12月までに、480疾患、135遺伝子、14,005の症例データを4002報の文献から抽出して、データ構築を行った。現在の総計データは、928疾患、403遺伝子、症例数29,374、文献数5839報である。これらのデータは疾患カテゴリー別に収集しており、その内訳を図4に示す。それらの新規データ項目について、用語を分類、階層化し、必要に応じてオントロジー構築も行った。従来の変異のデータとは別のレイヤーで表現型や症状等を検索でき、変異データとの相互参照も実現させた。

一方、疾患症状の体系化と遺伝的要因への関連づけを目指したオントロジーデータベース *SYMPHONIE* (*SYMP*tomics *Hamamatsu Ontology for New Investigative Etiology*)をシステム設計し、ウェブ公開した。現在、眼科、皮膚科、耳鼻咽喉科疾患のデータ構築が完了した。(上記のデータベースのURLは、次の項目の5. [その他]を参照。)

図4 Data amount in *MutationView*

Data amount		Gene	403
		Disease	928
		Mutation/Polymorphism (27,541 /1,833)
		Data source (Literature)	29,374
			5,389
Oct 2009)			

disease categories	#	genes	(typical diseases)
Eye :	166		(retinitis pigmentosa, glaucoma, corneal dystrophy)
Ear :	59		(deafness)
Heart :	34		(cardiomyopathy, heart dysmorphism)
Muscle :	35		(DMD/BMD, MD Fukuyama type)
Bone :	47		(craniofacial dysplasia)
Brain/Neuron :	79		(familial Parkinsonism, Alzheimer disease)
Cancer -related :	61		(breast cancers, retinoblastoma)
Blood :	47		(CML, citrullinemia)
Kidney :	27		(Bartter syndrome)

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 17 件) (全て査読あり)

1. Kawamura, T., Ohtsubo, M., Mitsuyama, S., Ohno-Nakamura, S., Shimizu, N., Minoshima, S. *KMeyeDB: A Graphical Database of Mutations in Genes That Cause Eye Diseases. Hum. Mutat.* **31**(6):667-74(2010).
2. Nakanishi, H., Ohtsubo, M., Iwasaki, S., Hotta, Y., Mizuta, K., Mineta, H., Minoshima, S.: Identification of 11 novel mutations in *USH2A* among Japanese patients with Usher syndrome type 2. *Clin. Genet.* **76**(4):383-91 (2009).
3. Wang, C., Nakanishi, N., Hikoya, A., Koide, K., Ohishi, K., Sato, M., Nakamura, M., Hotta, Y., Minoshima, S.: Novel *RDH5* mutation in family with mother having fundus albipunctatus and three children with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet.* **29**(1):29-32 (2008).

4. Yamaguchi-Kabata, Y., Shimada, M.K., Hayakawa, Y., Minoshima, S., Chakraborty, R., Gojobori, T., Imanishi, T.: Distribution and effects of nonsense polymorphisms in human genes. *PLoS ONE*. **3**(10):e3393 (2008).
 5. Yamasaki, C., Murakami, K., Fujii, Y., Sato, Y., Harada, E., *et al.* (Minoshima, S., Ohtsubo, M.を含む): *Nucleic Acids Res.* **36**(Database issue):D793-799, Epub (2008).
 6. 王 春霞、小出健郎、細野克博、中西伸夫、藪島伸生、堀田喜裕. 分子遺伝学的検査により確定診断し得た Best 病の一例. *臨床眼科*. **62**(9): 1563-1567 (2008).
 7. Genome Information Integration Project and H-Invitational 2 (2008) (including Minoshima, S. and Ohtsubo, M.): The H-Invitational Database (H-InvDB), a comprehensive annotation resource for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.*, (Database issue):D793-9 (2008).
 8. 大平明弘、植田俊彦、大石健太郎、平光忠久、明尾潔、小原喜隆: 酸化ストレスと眼. *日本眼科学会雑誌* 112(1) 22-29 (2008).
 9. Shimizu, N., Ohtsubo, M., Minoshima, S.: *MutationView/KMcamcer DB*: a database for cancer gene mutations. *Cancer Sci.* **98**(3), 259-267 (2007).
 10. Kato, M., Haku, T., Hibino, T., Fukada, H., Mishima, Y., Yamashita, I., Minoshima, S., Nagayama, K., Shimizu, N.: Stable minihairpin structures forming at minisatellite DNA isolated from yellow fin sea bream *Acanthopagrus latus*. *Comp. Biochem. Physiol. Biochem. Mol. Biol.* **146**(3), 427-37 (2007).
 11. Kawano, T., Wang, C., Hotta, Y., Sato, M., Iwata-Amano, E., Hikoya, A., Fujita, N., Koyama, N., Shirai, S., Azuma, N., Ohtsubo, M., Shimizu, N., Minoshima, S.: Three novel mutations of PAX6 gene in Japanese aniridia patients. *J. Hum. Genet.* **52**(7), 571-574 (2007).
 12. Yang, H., Sasaki, T., Minoshima, S., and Shimizu, N.: Identification of three novel proteins (SGSM1, 2, 3) which modulate small G protein (RAP and RAB)-mediated signaling pathway. *Genomics* **90**, 249-260 (2007).
 13. Shiohama, A., Sasaki, T., Noda, S., Minoshima, S., and Shimizu, N. Nucleolar localization of DGCR8 and identification of eleven DGCR8-associated proteins. *Exp. Cell Res.* **313**(20):4196-207 (2007).
 14. Ohishi, K., Zhang, X.M., Moriwaki, S., Hiramitsu, T., Matsugo, S.: In the presence of ferritin, visible light induces lipid peroxidation of the porcine photoreceptor outer segment. *Free Radic. Res.* **40**(8), 799-807 (2006).
 15. Koide, K., Zhang, X.M., Ohishi, K., Usami, Y., Hotta, Y., Hiramitsu, T.: Ascorbic acid concentration in rabbit vitreous measured by microdialysis with HPLC-electrochemical detection before and after vitreous surgery. *Exp. Eye Res.* **82**(5):868-73 (2006).
 16. Nusbaum, C., Mikkelsen, T.S., Zody, M.C., ---, Minoshima, S., *et al.*: DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 8. *Nature* **439**:331-335 (2005).
 17. Ohishi, K., Zhang, X.M., Moriwaki, S., Hiramitsu, T., Matsugo, S.: Iron release analyses from ferritin by visible light irradiation. *Free Radic. Res.* **39**:875-882 (2005).
- [学会発表] (計 36 件)
1. Ohtsubo, M., Kawaguchi, K., Adachi, K., Horisawa, T., Shimizu, N., Minoshima, S.: The new version of *MutationView*: Enhanced Search Function and Significant Increase in the Number of Gene Entries. *20th International Conference on Genome Informatics (GIW2009)*, 2009.12.14-16, 横浜.
 2. 大坪正史、Thanseem Ismail、細野克博、堀田喜裕、藪島伸生: 緑内障原因遺伝子産物オブチニューリンと相互作用するタンパクの同定. 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009.12.9-12, 横浜.
 3. 大石健太郎、細野克博、平光忠久、藪島伸生: ラット網膜光障害感受性の責任遺伝子探索. 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009.12.9-12, 横浜.
 4. Minoshima, S.: *MutationView*. *International Symposium on Applied Genomics 2009 Medical Genome Science in the Personal Genome Era*, 2009.12.3-4, Tokyo (Japan).
 5. 藪島伸生、大坪正史、清水信義: ヒト遺伝子多様性データベースの構築の現状. 第 16 回日本遺伝子診療学会大会, 2009.7.30-8.1, 札幌.
 6. 大石健太郎、平光忠久、藪島伸生: ラット網膜光障害の感受性遺伝子検索のための遺伝学的アプローチ —— 病理組織所見と行動学所見の関係比較 ——. 第 20 回眼科酸化ストレス研究会, 2009.7.25, 大阪.
 7. Wang, C., Hosono, K., Ohtsubo, M., Ohishi, K., Nakanishi, N., Hikoya, A., Sato, M., Hotta, Y., Minoshima, S.: Interaction between optineurin and bZIP transcription factor NRL. *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, 2009.5.3-7, Florida (USA).
 8. 大坪正史、中西伸夫、Thanseem Ismail、堀田喜裕、藪島伸生: 緑内障原因遺伝子ミオシリンの相互作用蛋白の同定 発症を修飾する因子としての可能性. 第 113 回日本眼科学会総会, 2009.4.16-18, 東京.
 9. Ohtsubo, M., Minoshima, S., Kawaguchi, K., Adachi, K., Horisawa, T., Shimizu, N.: Construction of independent LSDBs with smooth user-interface and real-time analysis function using *MutationView* softwares, *MV4LSDB*. *The 2008 Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics (JSBi2008)*, 2008.12.15-16, Osaka (Japan).
 10. 王春霞、細野克博、大坪正史、大石健太郎、中西伸夫、堀田喜裕、藪島伸生: オブチニューリンと NRL タンパクの相互作用の解析. 第 31 回日本分子生物学会年会 第 81 回日本生

化学会大会 合同年会、2008.12.9-12、神戸。

11. 中西伸夫、大坪正史、大石健太郎、Ismail Thanseem、細野克博、王春霞、堀田喜裕、葦島伸生：緑内障発症機序の分子レベルでの解明：緑内障原因遺伝子ミオシリンの産物蛋白質が細胞外で相互作用する蛋白質の探索。第31回日本分子生物学会年会 第81回日本生化学会大会合同年会、2008.12.9-12、神戸。
12. 大石健太郎、平光忠久、葦島伸生：ラット網膜光障害の感受性遺伝子検索のための遺伝学的アプローチ。第30回日本光医学・光生物学会、2008.7.11-12、松江。
13. 大坪正史、細野克博、朝岡亮、王春霞、中西啓、WirtzMary K.、峯田周幸、堀田喜裕、葦島伸生：緑内障候補領域に座し既知原因遺伝子 OPTN と相互作用するタンパク遺伝子の変異解析、第112回日本眼科学会総会、2008.4.17-20、横浜。
14. Ohtsubo, M., Wang, CX., Hotta, Y., Nakanishi, H., Mineta, H., Moriwaki, S., Kawaguchi, K., Nakanishi, N., Adachi, K., Horisawa, T., Terao, T., Minoshima, S.: SYMPHONIE, a knowledge-base of symptoms exhibited in diseases with genetic factors. *The 2007 Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics (JSBi2007)*, 2007.12.17-19、東京。
15. Ohtsubo, M., Hosono, K., Wang, C., Hotta, Y., Minoshima, S.: Myocilin interacting proteins: Screening of a human retina yeast two hybrid cDNA library. *American Society of Human Genetics (ASHG) 57th Annual Meeting*, 2007.10.23-27, San Diego (USA).
16. 王春霞、大坪正史、細野克博、大石健太郎、堀田喜裕、葦島伸生：オブチニューリンと NRL タンパク質の相互作用の解析。第111回日本眼科学会総会、2007.4.19-22、大阪。
17. Minoshima, S.: Human genomics and disease mutation database. *JSPS COLLOQUIUM on Frontiers of Genome Science and Challenges to Medical Application*, 2006.8.30, Stockholm (Sweden).
18. Ohtsubo, M., Moriwaki, S., Wang, C. X., Hotta, Y., Horisawa, T., Shimizu, N., Terao, T., Minoshima, S.: SYMPHONIE: A knowledge-base to hierarchically classify symptoms associated with gene-related diseases. *The 11th International Congress of Human Genetics*. 2006.8.6-10, Brisbane (Australia).
(他 18 件)

[その他]

ホームページ等

1. MutationView

(<http://mutview.dmb.med.keio.ac.jp/>)

慶大清水信義名誉教授との共同研究で構築しているヒト遺伝子疾患における変異のデータベース。高度な GUI と分散データベース機能を有する。

2. SYMPHONIE

(<http://symphonie.mpb.hama-med.ac.jp/>)

遺伝的要因がある疾患の症状オントロジーデータベース。それらの疾患の患者が示す症状をオントロジーとして記述してオブジェクトデータベースに収納した上で、症状からあるいは疾患や遺伝子からオンラインでビジュアルに検索を可能にしたシステム。現在は、眼科、皮膚科、耳鼻科疾患を収載。

3. ゲノムひろば(一般市民への示説展示)

(<http://hiroba.genome-sci.jp/>)

子供からお年寄りまで社会の人々にゲノムについて理解し、身近に感じてもらうために開催された、特定領域研究ゲノム4領域が計画、実施した一般市民への示説展示で、毎年開催されていた。この期間に4回参加し、我々の研究を、写真などを交え、分かりやすく解説した。

4. 応用ゲノム市民講座

上記のゲノムひろばと同様の趣旨で応用ゲノム班が主催で開催された市民講座。2008年、葦島が発表した。

葦島伸生、大坪正史：講演題目：「病気の遺伝子とその症状をデータベースで見る」(市民講座テーマ『私たちのゲノム情報をどう活かすか?』)、2008.1.19、東京。

6. 研究組織

(1) 研究代表者 葦島伸生

(MINOSHIMA, SHINSEI)

浜松医科大学・光量子医学研究センター・教授

研究者番号:90181966

(2) 研究分担者 大石健太郎

(OHISHI, KENTARO)

浜松医科大学・光量子医学研究センター・助教

研究者番号:80345826

研究分担者 大坪正史

(OHTSUBO, MASAFUMI)

浜松医科大学・光量子医学研究センター・助教

研究者番号:10327653

研究分担者 堀田喜裕

(HOTTA, YOSHIHIRO)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号:90173608

(3) 連携研究者 森脇真一

(MORIWAKI, SHINICHI)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号:40303565

研究協力者:中西伸夫、細野克博、王春霞、Thanseem Ismail、杉山将隆。