

平成23年5月15日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17019051

研究課題名（和文） 定量的一塩基多型解析技術の開発と医療への応用

研究課題名（英文） DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE METHODS FOR SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS ANALYSIS AND ITS APPLICATION IN MEDICAL GENETICS

研究代表者

田平 知子 (TAHIRA TOMOKO)

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号：50155230

研究成果の概要（和文）：

プールDNAを用いた、飛躍的に低コスト且つ信頼出来る疾患遺伝子の関連解析法を開発・確立した。本法はマイクロアレイ法、定量的SSCP法の2段階からなり、これを用いて全身性エリテマトーデスのゲノムワイド関連解析を行い、多数の疾患関連遺伝子を同定した。また、多数の全胎状奇胎のゲノムを解析し、SNPおよびコピー数多型に関する確定ハプロタイプを決定し、日本人ゲノムの連鎖不平衡構造の情報基盤を「D-HaploDB」として公開した。

研究成果の概要（英文）：

We have established the cost-effective and reliable pooling-based methods for genome-wide association study. This method screens disease-associated regions by determining allele frequencies of SNPs in pooled DNA first by microarray analysis and then by quantitative SSCP analysis. Using this method, we detected many disease-related genes of systemic lupus erythematosus. We also determined definitive haplotype consisting of SNPs and copy number polymorphisms by genotyping duplicated haploid genomes of complete hydatidiform moles. This linkage disequilibrium information of Japanese genome has been made available from "D-HaploDB".

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	24,200,000	0	24,200,000
2006年度	25,500,000	0	25,500,000
2007年度	25,300,000	0	25,300,000
2008年度	21,000,000	0	21,000,000
2009年度	21,000,000	0	21,000,000
総計	117,000,000	0	117,000,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・ゲノム医科学

キーワード：SNP・疾患関連解析・自己免疫疾患・SSCP・ハプロタイプ・データベース

1. 研究開始当初の背景

ヒトの全ゲノム配列が解読され、疾患の遺伝的背景をゲノムレベルで解析することが可能になった。多因子疾患の原因遺伝子をゲ

ノムワイド関連解析により同定するための情報基盤としては、個々の染色体における多型の並び方（ハプロタイプ）および多型の頻度を決定することが重要である。我々は文部

科学省「21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト(テラーメイド医療基盤整備プログラム)」により、プールDNAのPLACE-SSCP解析によるSNPアレル頻度算出法を開発し、この方法により遺伝子転写開始点領域のSNPを網羅的に解析しdbQSNPデータベースとして公開してきた。この成果は、定量的SSCP解析によるSNPアレル頻度決定法の信頼性・拡張性を示すものであり、患者群・対照群でのSNPアレル頻度を比較する関連解析にもこの方法は有用であると考えた。

一方、同プロジェクトにより、日本人ゲノムのハプロタイプ構造に関する情報を整備することも開始した。具体的には、単一精子由来のハプロイドゲノムを持つ全胎状奇胎試料を収集し、そのジェノタイプを解析することにより、ゲノム全体のハプロタイプを直接決定しデータベース化することに取り組んできた。国際ハップマッププロジェクトでも同様の試みはなされているが、同プロジェクトでは日本人及び中国人の試料に関しては、血縁関係のない個人のジェノタイプデータからハプロタイプを遺伝統計学的に推定している。ハプロイドゲノムを利用した確定的ゲノムワイドハプロタイプ決定は世界に例がなく、これを発展させてより精細なハプロタイプ地図を作成することが疾患関連解析に重要であると考えた。

2. 研究の目的

(1) 自動化された一塩基多型(SNP)アレル頻度高効率高精度決定法である「pooled DNAのPLACE-SSCP解析法」を発展させ、多数の多因子性遺伝性疾患の原因遺伝子を大規模に探索することを現実的なものとする方法論を確立する。

(2) 疾患遺伝子の関連解析に必要な日本人ゲノムのハプロタイプ多様性に関する情報基盤を確立する。

(3) 上記の方法論及び情報基盤を利用して、自己免疫疾患をはじめとする多因子性遺伝性疾患の候補遺伝子の大規模な関連解析を行い、疾患の要因となる遺伝的背景を解明する。これによって、多因子性遺伝性疾患の適切な診断、新治療法の開発、及び予防に寄与する。

3. 研究の方法

(1) DNAプールの作成

DNAプールは多数の個人DNAを同濃度に調整し、等量を混和することにより作製した。濃度測定はDNAを蛍光試薬ピコグリーンと混合してその蛍光をプレートリーダーで測定することにより行った。濃度調整は分注ロボ

ット(Tecan Genesis)を利用して行った。DNA検体は、がんコホート研究により収集された国内7地域の一般人集団DNA、また各疾患の患者集団DNAであり、その使用については九州大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。

(2) 蛍光SSCP解析(PLACE-SSCP法)

PCR産物を蛍光標識ヌクレオチドでポストラベルし、キャピラリーアレイ自動シーケンサー(ABI3100)を用いてSSCP解析した。このとき、担体としてジメチルアクリルアミドのリニアポリマーを用い、エアチャンバーの温度は通常27度に設定して非変性条件で電気泳動した。これらは独自開発のプロトコルである。定量的解析をおこなうときは、ヘテロ、ホモのアレルをもつ個人をDNAプールと同時に解析することにより、アレルの量比を補正した。

(3) シークエンス解析

PCR産物をシーケンシングし、キャピラリーシーケンサー(ABI3100・ABI3730)により解析した。データ処理はベースコール・整理のための「PhredPhrap」及び配列変化検出のための「PolyPhred」をLinuxマシン上で実行することにより行った。

(4) 定量的SSCP解析のためのソフトウェア開発

DNAプールの定量的SSCP解析を広く関連解析研究に応用するために、Windows PCで作動するSNP同定・アレル頻度定量解析ソフトウェア「QSNP lite」を開発した。これは、SSCP解析によるSNPタイピング及びアレル頻度決定と、シーケンシングによるSNP配列の同定・確認を統合して行うものである。このソフトウェアは、SSCP解析における波形解析には「QUISCA」モジュール(Higasa et al. 2002)を用い、さらに各アレルのピークが重なっている場合に分離してアレル頻度を算出する機能を加えた。シーケンシング解析はWindows内に組み込んだCoLinuxの仮想ディスク上で「PhredPhrap」及び「PolyPhred」を実行することによる。また挿入・欠失変異を高い確度で判定する独自開発の機能も組み込んだ。

(5) プールDNAのマイクロアレイ解析

全身性エリテマトーデスのゲノムワイド関連解析をプールDNAで行うために、患者集団・一般人集団のプールDNAを作製し、それぞれを各6セットのAffymetrix 500Kアレイでタイピングし、蛍光強度シグナルデータを得た。これらをもとにアレル間相対シグナル強度(RAS)を算出し、両群で頻度に違いのあるマーカーをRASから求めたシルエットスコアのランクにより検出した。シルエットス

コアの計算には「GenePool」を用いた。

(6) 全胎状奇胎のマイクロアレイ解析

全胎状奇胎 DNA は先行研究で国内各地より収集されたもので、九州大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て使用した。これを Affymetrix 500K アレイ、Affymetrix SNP 6.0 アレイ、Illumina 1M-duo アレイによりジェノタイプした。それぞれベンダーのソフトウェアで1次解析を行った。ジェノタイプのクオリティーコントロール、異なるプラットフォーム間のデータ統合には「plink」を用いた。コピー数解析には「QuantiSNP」, 「DNACopy」なども使い、検出感度等を検討した。

(7) D-HaploDB の構築

全胎状奇胎 DNA のジェノタイプ結果より SNP 間の連鎖不平衡 (r^2) を計算し、またこの値をもとに「tagzilla」を用いて LD bin (連鎖不平衡の関係にある SNP をまとめたもの、 $r^2 \geq 0.8$) および tag SNP を決定した。これらのデータを linux 上の MySQL データベースに格納し Gbrowse によりウェブサイト公開した。

4. 研究成果

(1) 定量的 SSCP 解析法の開発

多数の SNP についてプール DNA の SSCP 解析を行い、QSNP-lite ソフトウェアによりアレル頻度を推定し、そのプールを構成する各検体のタイピングから得られたアレル頻度と比較することにより推定の精度を検討し、両者が極めて高い相関を示すことを確認した (Tahira et al., 2006)。またこのシステムを用いてプール DNA の定量的 SSCP 解析により SNP アレル頻度を決定するプロトコルを総説として発表した (Tahira et al. 2009)。

(2) 定量的 SNP 解析技術を利用した病因遺伝子解析

① DNA プールによる候補遺伝子解析

自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) の発症機構は未だ不明で、環境要因と遺伝的要因の関与が考えられる。この遺伝的要因を解明するために関連解析を行った。先行研究として「dbQSNP」システムを用いて免疫系のシグナル伝達やアポトーシスに関連する 53 候補遺伝子の全エクソンおよびプロモーター領域の SNP を患者検体から探索し、患者群および対照群の DNA プールのアレル頻度を定量し関連解析を行った。これにより補体 C3 をコードする遺伝子内に疾患との関連の強い SNP を検出した。(Miyagawa et al. 2008)。

次に欧米での先行研究で SLE との関連が示唆された遺伝子について同様にプール DNA を

用いた関連解析を行い、転写因子 IRF5 遺伝子領域の SNP が疾患と強い関連を示すことを見出した。個別サンプルのタイピングによって、欧米人とアジア人ではリスクハプロタイプには違いがあることを明らかにした。

② がん組織での遺伝子異常の解析

癌細胞でのヘテロ接合性欠失 (LOH) やコピー数変化の検出に PLACE-SSCP 解析を応用した。正常組織が多く混入した腫瘍組織でも、LOH を的確に検出可能であることを明らかにし、高頻度 LOH 領域を決定した (Hata et al., 2006)。またこの方法で多数の髄芽腫検体を解析し共通欠失部位を同定した (Guan et al., 2008)。LOH をゲノムワイドに解析するため、レーザーマイクロダイセクション法により切り出した脳腫瘍細胞の DNA をマイクロアレイを用いて解析し、コピー数が変化しない LOH、つまり片側のアレルが倍加しているものを高頻度に検出し、このような特異な染色体変化が癌化に関わっていることを示した (Kuga et al. 2008)。

③ 遺伝性眼科疾患の変異解析

家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) の多数の家系での原因遺伝子突然変異探索を行い、細胞外シグナル分子 norrin 及びこれの受容体—シグナル伝達系蛋白質である frizzled 4 (Wntシグナルの細胞表面受容体) をコードする FDZ4、共受容体をコードする LRP5、の3つの共役複合体の遺伝子にそれぞれ複数の突然変異・多型を同定し、その機能解析を行った (Qin et al., 2005; Kondo et al., 2007; Qin et al., 2008)。

(3) プール DNA を用いたゲノムワイド関連解析 (P-GWAS)

SLE 患者群および対照群の DNA プールを被検材料とし、SLE の P-GWAS を行った。まず、Affymetrix 500K アレイによる定量的 SNP 解析で1次スクリーニングを行った。両群のRASのクラスターがどのぐらい分離しているかの指標であるシルエットスコアで SNP をランク付けした。マイクロアレイを用いた解析ではノイズによる偽陽性が大きな問題となるので、これを除外するためにランクに基づくスライディングウィンドウ解析を行った。この解析では複数の SNP が連鎖不平衡にある場合にその領域のランクが上がるので検出力が向上する。これにより、患者群と健常者群のプールでアレル頻度が異なると予想される複数の領域が検出された。

この中からさらに偽陽性のシグナルを除外するために、定量的 SSCP 法を2次スクリーニングとして用いて DNA プールの SNP アレル頻度を測定し、疾患と関連が強い領域をさらに絞り込んだ。

これら2段階の検討で非常に強い関連が示された複数の SNP について TaqMan アッセ

イによる個別タイピングを行い最終的に疾患との関連を確認した。最も強く疾患と関連していたのは IKZF1 (Ikaros) 遺伝子上流で、このほかに PRDM1 (Blimp1) 遺伝子下流領域、HLA-G 下流領域、TNFAIP3 (A20) 遺伝子領域、BLK 遺伝子が上位に検出された。IKZF1 遺伝子上流、PRDM1 遺伝子下流領域、HLA-G 下流領域、の3領域の SNP については東京大学の山本教授らとの共同研究で別の地域のサンプルでも関連解析を行い、すべてが再現性よく疾患との関連を示すことを確認した。特に IKZF1 遺伝子上流の SNP はメタアナリシスによっても強い関連を示した (odds ratio 1.5, $P = 3 \times 10^{-13}$)。

以上の結果は、患者群および対照群の DNA プールをゲノムワイドアレイでのタイピングによる定量と PLACE-SSCP 法による定量の2段階で関連解析する手法が疾患関連 SNP を効率的に同定するのに有用であることを示した。また、SLE の疾患要因として、多数の遺伝子が関与していることを明らかにした。さらに、今回同定した感受性領域の多くは、他の自己免疫疾患とも関連していることから、これら疾患に共通のパスウェイに係わる遺伝子領域を検出していると考えた。

(4) 遺伝子転写開始点領域の SNP のアレル頻度と分布

dbQSNP データベース (Tahira et al., 2005) で見出された SNP について転写開始点を起点とした場合の SNP 密度に周期性がある傾向に気付いた。更に米国の dbSNP データベースの SNP を対象として詳細に解析したところ、この周期は 146 塩基であり、CpG アイランドを有する多くの遺伝子の転写開始点付近に特徴的に認められた。この結果より、生殖細胞系列での転写開始点近傍のヌクレオソーム構造が変異率あるいは変異の定着に関与している可能性を提示した (Higasa & Hayashi, 2006)。

(5) 全胞状奇胎を用いた全ゲノムハプロタイプの直接決定

① 確定的 SNP ハプロタイプの決定およびデータベース構築 (D-HaploDB D1)

マイクロアレイを用いて全胞状奇胎のジェノタイピングを行い、ゲノムワイドな確定ハプロタイプを決定し、情報学的解析を行い、日本人ゲノムの連鎖不平衡構造を決定した。また、関連解析を効率よく行うためにタグ SNP の選定を行った。これらの結果を高度検索機能を有するデータベース「D-HaploDB」に集約し、公開した (Kukita et al., 2005; Higasa et al., 2007)。

② 確定的ハプロタイプの解析による自然選択の検出 (D-HaploDB D2, Affymetrix 500K)

全胞状奇胎 DNA による日本人確定ハプロ

タイプ構造 (D-HaploDB) と国際 HapMap 計画による日本人推定ハプロタイプ構造とを比較した結果、大部分の領域では類似の構造であるが、HLA 領域をはじめ、多くの領域で推定ハプロタイプの誤り (スイッチエラー) の頻度が高くなっており、またこのような領域の多くがこれまでの遺伝学的解析で自然選択を受けた領域として報告されたものと一致することを見出した (Higasa et al., 2009)。

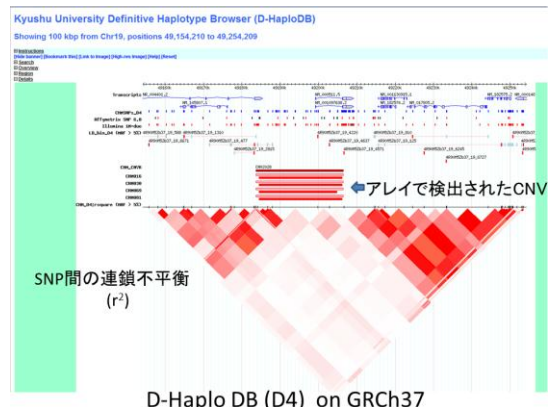
③ コピー数多型 (CNV) を含むハプロタイプの決定 (D-HaploDB D3 および D4)

CNV は近年疾患との関連が注目されているものであるが、ディプロイドゲノムでこれを検出するのは技術的に困難であり、また CNV のハプロタイプを決定するのも難しい。全胞状奇胎は、倍加したハプロイドゲノムをもつので、これを解析することにより CNV が感度良く検出されると考えられる。実際 Illumina 1M-duo アレイと、Affymetrix SNP 6.0 アレイの両方で CHM サンプルと通常のディプロイドサンプルを解析した結果を比較し、CHM サンプルでは CNV 領域がはるかに検出されやすいことを確認した。CNV プローブを持つ Affymetrix SNP アレイ 6.0 により全胞状奇胎 84 検体をタイピングした結果のコピー数解析を行い、これにより日本人ゲノムの CNV 領域を決定し、その分布の特徴を明らかにした (Kukita et al., 2010)。さらに、Illumina 1M-duo アレイでの解析結果を統合することにより、173 万個の SNP および 2259 個の CNVR 領域を含む確定ハプロタイプを決定し、D-HaploDB D4 を構築した。

Dhaploデータベースの概要

Ver.	Platform	#genotype*	#LD-bins
D1	Perlegen 281K	281,439	176,174
D2	Perlegen 281K + Affymetrix 500 K	581,235	254,762
D3	Affymetrix SNP Array 6.0	876,399	250,751
D4	Affymetrix SNP Array 6.0 + Illumina 1M-duo	1,727,336	367,178

*Number of genotyped SNPs after quality control



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42件)

- ① Kukita Y, Yahara K, Tahira T, Higasa K, Sonoda M, Yamamoto K, Kato K, Wake N, Hayashi K. A definitive haplotype map as determined by genotyping duplicated haploid genomes finds a predominant haplotype preference at copy number variation events. *Am. J. Hum. Genet.* (査読有), 86(6):918-928 (2010).
- ② Higasa K, Kukita Y, Kato K, Wake N, Tahira T, Hayashi K. Evaluation of haplotype inference using definitive haplotype data obtained from complete hydatidiform moles, and its significance for the analyses of positively selected regions. *PLoS Genetics* (査読有), 5(5): e1000468 (2009)
- ③ Tahira T, Kukita Y, Higasa K, Okazaki Y, Yoshinaga A, Hayashi K. Estimation of SNP allele frequencies by SSCP analysis of pooled DNA. *Methods in Molecular Biology* (査読無) 578: 193-207 (2009)
- ④ Kuga D, Mizoguchi M, Guan Y, Hata N, Yoshimoto K, Shono T, Suzuki SO, Kukita Y, Tahira T, Nagata S, Sasaki T, Hayashi K. Prevalence of copy number neutral LOH in glioblastomas revealed by genome-wide analysis of laser-microdissected tissues. *Neuro Oncol* (査読有). 10(6): 995-1003 (2008)
- ⑤ Miyagawa H, Yamai M, Sakaguchi D, Kiyohara C, Tsukamoto H, Kimoto Y, Nakamura T, Lee J-H, Tsai C-Y, Chiang B-L, Nagasawa K, Harada M, Tahira T, Hayashi K, Horiuchi T. Association of polymorphisms in complement component C3 gene with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (査読有) 47(2): 158-164 (2008)
- ⑥ Guan Y, Hata N, Kuga D, Yoshimoto K, Mizoguchi M, Shono T, Suzuki S, Tahira T, Kukita Y, Higasa K, Yokoyama N, Nagata S, Iwaki T, Sasaki T, Hayashi K. Narrowing the regions of allelic losses of chromosome 1p36 in meningioma tissues by an improved SSCP analysis. *Int. J. Cancer* (査読有) 122(8): 1820-1826 (2008)
- ⑦ Qin M, Kondo H, Tahira T, Hayashi K. Moderate reduction of Norrin signaling activity associated with the causative missense mutations identified in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Human Genetics* (査読有) 122(6): 615-623 (2008)
- ⑧ Kondo H, Qin M, Tahira T, Hayashi K. Severe form of familial exudative vitreoretinopathy caused by homozygous R417Q mutation in frizzled-4 gene. *Ophthalmic Genetics* (査読有) 28(4): 220-223 (2007)
- ⑨ Kondo H, Qin M, Kusaka S, Tahira T, Hasebe H, Hayashi H, Uchio E, Hayashi K. Novel mutations in Norrie disease gene in Japanese patients with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* (査読有). 48(3): 1276-1282 (2007)
- ⑩ Higasa K, Miyatake K, Kukita Y, Tahira T, Hayashi K. D-HaploDB: a database of definitive haplotypes determined by genotyping complete hydatidiform mole samples. *Nucleic Acids Res.* (査読有) 35: D685-689 (2007)
- ⑪ Horiuchi T, Kiyohara C, Tsukamoto H, Okamura S, Nagasawa K, Harada M et al. A functional M196R polymorphism of tumor necrosis factor receptor type 2 is associated with systemic lupus erythematosus: a case-control study and a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* (査読有) 66(3): 320-324 (2007)
- ⑫ Qin M, Kondo H, Uno H, Fujiwara E, Uchino E, Tahira T, Hayashi K. Novel OPA1 mutations identified in Japanese pedigrees with optic atrophy. *Molecular Vision* (査読有) 12: 485-491 (2006)
- ⑬ Tahira T, Okazaki Y, Miura K, Yoshinaga A, Masumoto K, Higasa K, Kukita Y, Hayashi K. QSNPlite, a software system for quantitative analysis of SNPs based on capillary array SSCP analysis. *Electrophoresis* (査読有) 27(19): 3869-3878 (2006)
- ⑭ Jespersgaard C, Larsen LA, Baba S, Kukita Y, Tahira T, Christiansen M, Vuust J, Hayashi K, Andersen PS*. Optimization of capillary array electrophoresis single strand conformation polymorphism analysis for routine molecular diagnostics. *Electrophoresis* (査読有) 27(19): 3816-3822 (2006)
- ⑮ Higasa K, Hayashi K. Periodicity of SNP distribution around transcription start sites. *BMC Genomics* 7: 66 (2006)
- ⑯ Hata N, Yoshimoto K, Yokoyama N,

Mizoguchi M, Shono T, Guan Y, Tahira T, Kukita Y, Higasa K, Nagata S, Iwaki T, Sasaki T, Hayashi K. Allelic Losses of Chromosome 10 in Glioma Tissues Detected by Quantitative Single-Strand Conformation Polymorphism Analysis. Clin. Chem(査読有). 52(3): 370-378 (2006)

- ⑰ Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H, Otsuka J, Inaba S, Nagafuji K, Takase K, Tsukamoto H, Koyama T, Mitoma H, Tamimoto Y, Miyagi Y, Tahira T, Hayashi K, Hashimura C, Okamura S, Harada M. Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. Gene Immun(査読有). 6(2): 162-166 (2005)
- ⑱ Qin M, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K, Kondo H. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. Human Mutation(査読有) 26(2): 104-112 (2005)
- ⑲ Tahira T, Baba S, Higasa K, Kukita Y, Suzuki Y, Sugano S, Hayashi K. dbQSNP: a database of SNPs in human promoter regions with allele frequency information determined by single-strand conformation polymorphism-based method. Human Mutation(査読有) 26(2): 69-77 (2005)
- ⑳ Kukita Y, Miyatake K, Stokowski R, Hinds D, Higasa K, Wake N, Hirakawa T, Kato H, Matsuda T, Pant K, Cox D, Tahira T, Hayashi K. Genome-wide definitive haplotypes determined using a collection of complete hydatidiform moles. Genome Res. (査読有) 15(11): 1511-1518 (2005)

[学会発表] (計3件)

- ① Hayashi K, et al. Definitive SNP/CNV haplotyping of Asian genomes using DNAs derived from complete hydatidiform moles. 58th Annual Meeting of American Society of Human Genetics. 2009年10月23日 Honolulu, U.S.A.
- ② Tahira T, et al. Identification of loci for systemic lupus erythematosus by pooling-based genome-wide association study. 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2008年11月12日, Philadelphia, U.S.A.

- ③ Hayashi K. D-haplo: a genome-wide definitive haplotype determined using complete hydatidiform moles. The 8th international meeting on human genome variation and complex genome analysis (HGV2006), 2006年9月14日, Hong Kong, SAR, China (招待講演)

[図書] (計3件)

- ① 田平知子, 林 健志 羊土社, “PCR-SSCP法” 実験医学別冊「新遺伝子工学ハンドブック」改訂第5版(2010) pp.110-114.
- ② 久木田洋児, 林 健志, メディカルトウ, “SNP ゲノタイピング (総論)” 「DNAチップ/マイクロアレイ臨床応用の実際」(油谷浩幸編), (2008) pp.105-110
- ③ 林 健志, 羊土社, “メンデルから DNAを経てゲノムへ” バイオ研究マスターシリーズ「遺伝子工学集中マスター」, (2006) pp.14-30.

[その他]

ホームページ等

- ① 「dbQSNP」データベース
<http://qsnp.gen.kyushu-u.ac.jp/>
- ② 「D-HaploDB」データベース
<http://orca.gen.kyushu-u.ac.jp/>
- ③ 「QSNP-lite」ソフトウェア
<http://qsnp.gen.kyushu-u.ac.jp/placeSSCP/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田平 知子 (TAHIRA TOMOKO)
九州大学・生体防御医学研究所・助教
研究者番号: 50155230

(2) 研究分担者

林 健志 (HAYASHI KENSHI)
九州大学・生体防御医学研究所・特任教授
研究者番号: 00019671
(H17→H18: 研究代表者)
堀内 孝彦 (HORIUCHI TAKAHIKO)
九州大学・大学病院・准教授
研究者番号: 90219212
久木田 洋児 (KUKITA YOJI)
大阪府立病院機構大阪府立成人病センター研究所・研究員
(H19→H21)
研究者番号: 69372744
日笠 幸一郎 (HIGASA KOICHIRO)
九州大学・学術研究員
研究者番号: 10419583
(H19)