

[0027]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2012

<https://doi.org/10.15017/26861>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 27, 2013. 九州大学生体防御医学研究所
バージョン :
権利関係 :

遺 伝 情 報 実 験 セ ン タ ー

Research Center for Genetic Information

ゲノム構造学分野

Division of Genome Analysis

准教授：山本 健

Associate Professor : Ken Yamamoto, M.D., Ph.D.

当教室では、基礎ゲノム科学分野としての日本人のゲノム多様性情報取得、および遺伝子多型とエピゲノムの個体差の連関に関する研究、ならびに応用ゲノム科学分野としての疾患の遺伝学研究を軸として研究活動を行っている。平成 24 年 4 月より大学院生として、システム生命科学府 1 年生谷口愛樹、岩谷千寿、3 年生藤岡竜太、10 月より研究生として賈楊が研究室に加わった。平成 25 年 3 月、北島秀俊が博士課程を、磯本明子が修士課程 を修了した。

A. 基礎ゲノム科学分野における研究

a. 日本人の全ゲノムハプロタイプ

ゲノム情報に基づく疾患要因の解析には、ヒトゲノム中の一塩基多様性 (SNV) 及びコピー数多型 (CNV) 等の多様な構造多型の同定と、それらの染色体上での組み合わせ (ハプロタイプ) を決定することが重要である。しかし、2 倍体 (ディプロイド) 細胞を用いてこれを決定することは困難であり、とくに日本人ゲノムにおける多型構造は不明で解決すべき課題である。この課題への取り組みとして、倍加ハプロイドゲノムをもつ約 100 個の全胎状奇胎細胞をゲノムワイドマイクロアレイにより解析し、確定ハプロタイプを決定してきた。このタイピング結果を最新のヒトゲノム参照配列 (GRCh37) をもとに解析し、約 170 万個の SNP と 2300 個の CNV 領域からなる確定ハプロタイプを決定し、D-HaploDB (phase IV) データベースとして公開している (<http://orca.gen.kyushu-u.ac.jp/>)。CNV は遺伝子の構造や発現に影響するものが多いため、その生物学的意義を検討している。さらにヒトゲノムの構造多型をより精細に塩基レベルで解明するため、新型シーケンサーの利用を検討している。

b. 遺伝多型とエピゲノム個体差の連関

エピゲノムの個体差が疾患発症の個体差を規定している可能性がある。これまでの一塩基多型を用いた疾患感受性遺伝子の同定に引き続き、エピゲノムの個体差とヒト表現型との相関を明らかにすべく、ヒト集団を用い、まず、一塩基多型の DNA メチル化に与える影響についてチップをベースにしたゲノムワイドな解析を進めている。さらに家系を用い、DNA メチル化の遺伝について、一塩基多型との関連を中心に解析を進めている。また、一般住民集団を対象として、環境因子が DNA メチル

化に与える影響をゲノムワイドに解析し、各種環境の標的となる遺伝子を同定した上で、一塩基多型を含めた統合的な解析を行っている。

c. DNA を用いたナノ構造体の構築

DNA の「自己組織化」、すなわち水素結合により塩基対形成する性質を利用した「DNA origami」が素材として広い可能性をもつことが最近報告されている。しかし、これらの多くは M13 ファージの DNA 配列に基づいており、構造体形成に至適化されていない。我々は至適化された配列の選択により階層的でアドレス可能なナノ構造体を構築する新しいデザインシステムの確立を目指している。この一例として正八面体のモノマーを基本ユニットとし、2~4 個を連結した三次元構造体を構築した。さらに、このデザインのために iGUSP というソフトウェアを開発している。

B. 応用ゲノム科学分野における研究

a. 単一遺伝病の原因遺伝子解明に関する研究

単一遺伝病における原因遺伝子変異同定は、ヒト表現型を形成する遺伝子機能の直接的な理解に有意義である。平成 24 年度進めたゲノム解析は以下の通りである。優性遺伝様式をとる甲状腺腫瘍家系、TNF 受容体関連周期性発熱症候群、家族性小瞳孔および劣性遺伝様式を示す家族性血球貪食症候群。甲状腺腫瘍家系および家族性小瞳孔においては、連鎖領域の同定と次世代シーケンサーによる変異同定が終了した。

b. 多因子疾患の遺伝背景解明に関する研究

多因子疾患の原因遺伝子多型を基盤として、疾患の発症機序を、分子・細胞・個体レベルで解明し、さらに、コホート集団解析を通じて、個々人のゲノム情報に基づいた新しい予防法や診断法・治療法を開発するためには、集団を対象としたゲノム多型解析が必須である。本研究室では、多施設共同研究活動を主体として、多因子疾患発症に関わる遺伝背景の解明を進めている。平成 24 年度進めたゲノム共同研究の対象疾患は以下の通りである。①自己免疫性甲状腺炎、②心筋梗塞、③糖尿病・肥満・高脂血症・高血圧、④痛風、⑤全身性エリテマトーデス、⑥サルコイドーシス、⑦大腸がん、⑧食道がん。

C. 遺伝子発現制御に関する研究

転写因子 MIBP1 による発現調節と糖転移酵素 OGT による修飾

MIBP1 (別名 HIVEP2, Schnurri2) の発現調節機能をマイクロアレイで解析した結果より、MIBP1 が NF- κ B パスウェイの抑制因子であると結論した。一方、MIBP1 の結合タンパク質として O 結合型 β -N-アセチルグルコサミン転移酵素 (OGT) を免疫沈降と質

量分析により同定した。OGTのエピゲノム制御因子としての役割に注目し、そのMIBP1との結合の意義について検討している。

業績目録

原著論文

1. J.Y. Lee, Y.A. Shin, K.J. Kim, H. Lyong, J.Y. Lee, Y.K. Kim, Y.J. Kim, C.B. Hong, D.J. Shin, S.H. Lee, K.W. Park, B.S. Lee, D. Yoon, H.J. Ku, I.Y. Oh, S.J. Park, J. Kim, H.K. Kawk, J.E. Lee, H.K. Park, J.E. Lee, H.Y. Nam, H.Y. Park, C. Shin, M. Yokota, H. Asano, M. Nakatochi, T. Matsubara, H. Kitajima, K. Yamamoto, H.L. Kim, B.G. Han, Y. Jang, H.S. Kim, J.E. Park, J.Y. Lee. 2013.
A genome-wide association study of a coronary artery disease risk variant.
J. Hum Genet. in press
2. H. Shibata, K. Yamamoto, Z. Sun, A. Oka, H. Inoko, T. Arinami, T. Inada, H. Ujike, M. Itokawa, M. Tochigi, Y. Watanabe, T. Someya, H. Kunugi, T. Suzuki, N. Iwata, N. Ozaki, Y. Fukumaki. 2013.
Genome-wide association study of schizophrenia using microsatellite markers in the Japanese population.
Psychiatric Genet. in press.
3. F. Takeuchi, K. Yamamoto, M. Isono, T. Katsuya, K. Akiyama, K. Ohnaka, H. Rakugi, Y. Yamori, T. Ogihara, R. Takayanagi, N. Kato. 2013.
Genetic impact on uric acid concentration and hyperuricemia in the Japanese population.
JAtheroscler Thromb. in press.
4. Y. Takatsuno, K. Mimori, K. Yamamoto, T. Sato, A. Niida, H. Inoue, S. Imoto, S. Kawano, R. Yamaguchi, H. Toh, H. Iinuma, S. Ishimaru, H. Ishii, S. Suzuki, S. Tokudome, M. Watanabe, J.I. Tanaka, S.E. Kudo, H. Mochizuki, M. Kusunoki, K. Yamada, Y. Shimada, Y. Moriya, S. Miyano, K. Sugihara, M. Mori. 2013.
The rs6983267 SNP Is Associated with MYC Transcription Efficiency, Which Promotes Progression and Worsens Prognosis of Colorectal Cancer.
Ann Surg Oncol. in press.
5. H.Kondo, S. Kusaka, A. Yoshinaga, E. Uchio, A. Tawara, T. Tahira. 2013.
Genetic variants of FZD4 and LRP5 genes in patients with advanced retinopathy of prematurity.
Mol Vis. 19, 476–485.
6. N. Honma, K. Yamamoto, K. Ohnaka, M. Morita, K. Toyomura, S. Kono, M. Muramatsu, T. Arai, T. Ueki, M. Tanaka, Y. Kakeji, Y. Maehara, T. Okamura, K. Ikejiri, K. Futami, T. Maekawa, Y. Yasunami, K. Takenaka, H. Ichimiya, R. Terasaka. 2013.
Estrogen receptor-beta gene polymorphism and colorectal cancer risk: effect modified by body

mass index and isoflavone intake.

Int J Cancer. 132, 951-958.

7. T. Okamura, R. Yanobu-Takanashi, F. Takeuchi, M. Isono, Y. Shimizu, M. Goto, Y.Q. Liang, K. Yamamoto, T. Katsuya, A. Fujioka, K. Ohnaka, R. Takayanagi, T. Ogihara, Y. Yamori, N.Kato. 2012.
Deletion of CDKAL1 affects high-fat diet-induced fat accumulation and glucose-stimulated insulin secretion in mice, indicating relevance to diabetes.
PLoS One. 7, e49055.
8. S. Yoshimura, N. Isobe, T. Yonekawa, T. Matsushita, K. Masaki, S. Sato, K. Yamamoto, J. Kira, the South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. 2012.
Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients.
PLoS One. 7, e48592.
9. F. Takeuchi, M. Isono, T. Katsuya, M. Yokota, K. Yamamoto, T. Nabika, K. Shimokawa, E. Nakashima, T. Sugiyama, H. Rakugi, S. Yamaguchi, T. Ogihara, Y. Yamori, N. Kato. 2012.
Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals.
PLoS One. 7, e46385.
10. H. Kitajima, M. Sonoda, K. Yamamoto. 2012.
HLA and SNP haplotype mapping in the Japanese population.
Genes Immun. 13, 543-548.
11. K. Tabara, R. Kanda, K. Sonoda, T. Kubo, Y. Murakami, A. Kawahara, K. Azuma, H. Abe, M. Kage, A. Yoshinaga, T. Tahira, K. Hayashi, T. Arao, K. Nishio, R. Rosell, M. Kuwano, M. Ono. 2012.
Loss of Activating EGFR Mutant Gene Contributes to Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer Cells.
PLoS One. 7, e41017.
12. S. Ishimaru, K. Mimori, K. Yamamoto, H. Inoue, S. Imoto, S. Kawano, R. Yamaguchi, T. Sato, H. Toh, H. Iinuma, T. Maeda, H. Ishii, S. Suzuki, S. Tokudome, M. Watanabe, J. Tanaka, S.E. Kudo, K. Sugihara, K. Hase, H. Mochizuki, M. Kusunoki, K. Yamada, Y. Shimada, Y. Moriya, G.F. Barnard, S. Miyano, M. Mori. 2012.
Increased Risk for CRC in Diabetic Patients with the Nonrisk Allele of SNPs at 8q24.
Ann Surg Oncol. 19, 2853-2858.
13. F. Takeuchi, K. Yamamoto, T. Katsuya, T. Sugiyama, T. Nabika, K. Ohnaka, S. Yamaguchi, R. Takayanagi, T. Ogihara, N. Kato. 2012.
Reevaluation of blood pressure and hypertension association with seven candidate genes by replication study and meta-analysis with larger sample size.
Hypertens Res. 35, 825-831.

14. Y. Takahashi, K. Mimori, K. Yamamoto, M. Watanabe, J. Tanaka, S.E. Kudo, K. Sugihara, K. Hase, H. Mochizuki, M. Kusunoki, K. Yamada, Y. Shimada, Y. Moriya, M. Mori. 2012.
Genomic copy number of a carcinogenic single nucleotide polymorphism at 8q24 in non-risk allele colorectal cancer associated with insulin growth factor 2 receptor expression.
J Gastroenterol Hepatol. 3, 95-99.
15. A. Hirata, K. Ohnaka, M. Morita, K. Toyomura, S. Kono, K. Yamamoto, M. Adachi, H. Kawate, R. Takayanagi. 2012.
Behavioral and clinical correlates of high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men and women.
Clin Chem Lab Med. 50, 1469-1476.
16. H. Li, T.O. Kilpeläinen, C. Liu, J. Zhu, Y. Liu, C. Hu, Z. Yang, W. Zhang, W. Bao, S. Cha, Y. Wu, T. Yang, A. Sekine, B.Y. Choi, C.S. Yajnik, D. Zhou, F. Takeuchi, K. Yamamoto, J.C Chan, K.R. Mani, L.F. Been, M. Imamura, E. Nakashima, N. Lee, T. Fujisawa, S. Karasawa, W. Wen, C.V. Joglekar, W. Lu, Y. Chang, Y. Xiang, Y. Gao, S. Liu, Y. Song, S.H. Kwak, H.D. Shin, K.S. Park, C.H. Fall, J.Y. Kim, P.C. Sham, K.S. Lam, W. Zheng, X. Shu, H. Deng, H. Ikegami, G.V. Krishnaveni, D.K. Sanghera, L. Chuang, L. Liu, R. Hu, Y. Kim, M. Daimon, K. Hotta, W. Jia, J.S. Kooner, J.C. Chambers, G.R. Chandak, R.C. Ma, S. Maeda, R. Dorajoo, M. Yokota, R. Takayanagi, N. Kato, X. Lin, R.J. Loos. 2012.
Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians.
Diabetologia. 55, 981-995.

学会発表

1. 北島秀俊, 市原佐保子, 大中佳三, 中柝昌弘, 松原達昭, 横田充弘, 高柳涼一, 山本健 (2012, 6/23- 6/26).
Aging alters DNA methylation level in the genes involved in common diseases
European Human Genetic Conference 2012, Nurnberg, Germany.
2. 北島秀俊, 市原佐保子, 大中佳三, 中柝昌弘, 松原達昭, 横田充弘, 高柳涼一, 山本健 (2012, 10/24- 10/27).
全エピゲノム解析により同定された, メタボリック症候群に関連する遺伝子を含む DNA メチル化レベルと加齢との相関.
日本人類遺伝学会第57回大会, 東京.
3. 磯本明子, 市原佐保子, 中柝昌弘, 松原達昭, 横田充弘, 高柳涼一, 山本健 (2012, 10/24- 10/27).
イルミナ450Kメチル化チップを用いた喫煙により影響を受けるDNAメチル化サイトの同定.

- 日本人類遺伝学会第57回大会，東京.
4. 北島秀俊，市原佐保子，大中佳三，中枿昌弘，松原達昭，横田充弘，高柳涼一，山本健 (2012, 11/6- 11/10).
Epigenome-wide association analysis identified ageing alteration of DNA methylation level in the genes related to metabolic pathways
The 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, U.S.A.
 5. 田平知子，吉永亜紀，日下俊次，林孝彰，内尾英一，田原昭彦，林健志，近藤寛之 (2012, 12/14)
家族性滲出性硝子体網膜症の遺伝的要因: Norrin- β -catenin シグナル系遺伝子の変異.
第35回日本分子生物学会年会，福岡.
 6. 田平知子，久木田洋児，矢原耕史，山本健，加藤聖子，和気徳夫，林健志 (2013, 3/28)
日本人集団の確定的ハプロタイプ決定とゲノム薬理学への応用.
日本薬学会第133年会，横浜.

ゲノム機能学分野

Division of Human Molecular Genetics

教授：服巻 保幸

Professor : Yasuyuki Fukumaki, M.D., Ph.D.

当研究室では、一個の遺伝子の異常により起きる単一遺伝子病や、複数の遺伝子と環境因子の相互作用により発症する多因子病の解析を行うとともに、疾病や適応進化と深い関わりを持つ遺伝的多様性の解析を行うことにより、遺伝情報制御機構や分子進化の観点から生命現象を理解することを目指している。さらに疾病の診断および治療法や予防法の確立にも寄与したいと考えている。

A. 統合失調症の分子基盤の解明

統合失調症は主に思春期に発病し、幻覚、妄想、思考障害などの陽性症状や、感情の平板化、寡動、意欲・自発性の欠如などの陰性症状を特徴として、多くは慢性に経過する頻度の高い精神疾患である。複雑な遺伝様式から多因子病と考えられている。生涯発症リスクは約 1%，同胞発症相対リスク λ_s は 10，遺伝率は約 80% であり、遺伝子の関与が比較的高いことが知られている。この疾患の感受性遺伝子を同定し、分子機構を解明するために、遺伝統計学的、機能ゲノム学および発生工学的アプローチをとっている。

a. ゲノムワイド関連解析

約 3 万個のマикроサテライトマーカー（マーカー間平均距離 108 kb、平均ヘテロ接合度 0.67）につき、多重検定によるタイプ 1 エラーを考慮し、3 つの独立したサンプルを段階的に用いてスクリーニングを行った。1 次スクリーニングでは 2,966 個に、2 次スクリーニングでは 1,019 個のマーカーについて有意差を認めた。さらに 3 次スクリーニングでは 352 個につき有意差を認めた。各スクリーニング間で出現するアレルの再現性の検討などにより、さらにマーカー 59 個を選択した。これらのマーカーの周辺約 200 kb の領域内の 1,564 個の tagSNP を HapMap 日本人集団のデータをもとに選択し、1 次、2 次、3 次スクリーニングで使用したサンプルを集積した罹患群、健常群のタイピングを行った。その結果 167 個について有意差を認めた。この中からアレル、ゲノタイプ、トレンド、優性モデル、劣性モデル検定のなかの複数で有意差が見られた 31 個の SNP について、1 次、2 次、3 次スクリーニングとは独立の約 2,450 ペアの検体を用いて確

認のための関連解析を行った。その結果 1 個の SNP で有意差が見られた。さらに周辺の 6 個の SNP のタイピングを全サンプル約 2,900 ペアで行ったところ、先に有意差が見いだされた *SLC23A3* の 5' 上流領域の SNP とともに、*SLC23A3* の 5' 側に位置している *CNPPD1* の 3' 下流、およびそのコード領域内の SNP にも有意差が見られた。これらの SNP は約 20 kb の LD ブロック上に位置しており、このブロックには上記遺伝子の他に *FAM134A* も存在していた。これらの遺伝子はいずれも中枢神経系での発現が観察されている。今回用いたような約 3 万個からなる高密度なマイクロサテライトマーカーによる統合失調症のゲノムワイド関連解析 (GWAS) は、これまで報告がない。また統合失調症関連遺伝子のデータベースである SZGene データベースにおいて上記遺伝子はリストされていず、今回見いだされたこれらの遺伝子は新たな疾患感受性遺伝子候補と考えられた (Shibata *et al.*, 2013 印刷中)。

b. 関連遺伝子のノックアウトマウスの解析

統合失調症のグルタミン酸伝達系異常仮説に基づき、統合失調症とグルタミン酸受容体遺伝子群との系統的な関連解析を行い、*GRM3* (代謝型グルタミン酸受容体 3:mGluR3) 遺伝子と疾患との有意な関連を見出した (Fujii *et al.*, 2003)。そこで統合失調症の病態や高次脳機能における *GRM3* の関与を検討するために、ノックアウト (KO) マウスを作出し、系統的な行動解析を行った。その結果、作業記憶の低下、参照記憶の低下、さらに運動過多が認められた。作業記憶の低下と運動過多は統合失調症のエンドフェノタイプとして知られている。そこで、この KO マウスの行動異常の分子機構を解明するために電気生理学的解析と薬理的解析とを行った。(1) 電気生理学的解析：記憶の低下について、短期可塑性の Paired-pulse facilitation (PPF) と長期可塑性の Long-term potentiation (LTP) を測定した。行動解析と同週齢の 12~14 週齢の KO マウス海馬を使用し、CA1 領域で、PPF と LTP を野生型 (WT) マウスと比較した。しかし、共に有意差は認められず、参照記憶の低下は LTP の低下によるものではないと考えられた。また海馬の LTP には *GRM3* は必須ではないと考えられた。(2) 薬理的解析：運動過多については、マイクロダイアリス法により、側坐核におけるメタンフェタミン (MAP) により誘導されるドーパミン遊離の程度を HPLC を用いて測定した。その結果、WT マウスと比較して、KO マウスでは遊離されるドーパミン量が有意に増加することが観察され、*GRM3* がドーパミン遊離に関与していることが示唆された。以上から、グルタミン酸伝達系とドーパミン伝達系との相互作用が、変異マウスの統合失調症様症状の表出に関与していることが考えられた (論文準備中)。

B. 神経疾患の分子基盤の解明

a. 本態性高 CK 血症の解析

次世代シーケンサを用いたエクソームリシーケンシングによる稀少遺伝性疾患の解析が近年注目されているが、単一の家系しか得られない研究には膨大な数の変異の絞り込みが必要となる。そこで連鎖解析を併用することにより、その絞り込みの決め手とすることを考え（連鎖・エクソームアプローチ）、本態性高 CK 血症一家系に応用した。本疾患では、CK（クレアチンキナーゼ）値が著しい高値を示すが、原因となる筋疾患等が否定され通常は主な症状がみられない。常染色体優性の本態性高 CK 血症家系の発症者 5 名を含む 4 世代家系の計 9 名を用いて Human OmniExpress BeadChip による連鎖解析を行った。その結果、1, 7, 10, 19 番染色体に LOD 値 1.40~1.50 の領域を見出し、この領域を連鎖領域とした。次に発症者と家系内非発症者各 1 名につき SureSelectVer4 でエクソンをキャプチャした後、GAIIx によるシーケンシングを行った。その結果、発症者でのみ見られた新規の SNV (Single Nucleotide Variant) を 65,180 個見出した。この中から連鎖解析のデータおよび高 CK 血症を来す可能性のある 40 個の候補遺伝子領域で絞り込んだところ、発症者の *RYR1* (Ryanodine receptor 1 遺伝子) の中に、これまでに報告のない非同義置換を見出した。本変異の機能への影響を Polyphen-2 で検討したところ 0.911 を示し、possibly damaging の評価であった。さらに、サンガーシーケンスにより本変異について、家系内における共分離を確認した。また筋生検サンプルを用いた細胞免疫染色とウェスタンブロッティングで *RYR1* の発現低下が見られた。*RYR1* は 4 量体で機能するため、本変異により優性阻害が起きたものと考えられた。以上から、上記ミスセンス変異が本疾患の責任変異であると結論した(論文準備中)。

b. 先天性大脳白質形成不全症の解析

先天性大脳白質形成不全症とは中枢神経系のミエリン形成不全を主徴とする稀な小児神経疾患の一群であり、その代表的な原因遺伝子である *PLP1* の変異（重複・欠失・点変異）では重症な先天型 Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) から家族性痙性対麻痺 2 型 (SPG2) まで幅広いスペクトラムを呈する。今年度は非常に稀な *PLP1* 完全欠失による軽症型 PMD を見出した。本症例の組換えの切断点の配列を調べた結果、*PLP1* だけでなく隣接する *RAB9B* を含む 73,087 bp の領域が欠失していることが明らかとなった。近位の切断点は *PLP1* の 12.9 kb 上流に位置する HERVH LTR 内に、遠位の切断点は 44.5 kb 下流の L1

element 内に存在しており, nonhomologous end joining (NHEJ)で組換えが起っていることが示唆された (Torisu, Iwaki *et al.*, 2012).

C. 高次脳機能関連遺伝子の進化学的研究

精神疾患関連遺伝子群の集団遺伝学的解析

統合失調症をはじめとする精神疾患は, 高次脳機能の障害と考えられる. ヒト系譜における高次脳機能形成の進化過程解明を目指して, 統合失調症関連遺伝子群の進化集団遺伝学的解析を行っている. 統合失調症は, 遺伝的要因の寄与が強い ($\lambda_s = 10$) 複雑疾患であり, 多くは青年期までに発症する. その精神症状から, 発症者の婚姻, 挙子および子供の養育は困難となり, 疾患感受性アレルの集団遺伝学的適応度は極めて低いことが期待される. しかし, その罹患率は地域・集団によらずほぼ一定 (1%) である. 疾患感受性アレルの集団内での維持機構を解明するために, 統合失調症との有意な関連が報告されている多くの遺伝子群の感受性多型の周辺領域および転写開始点上流の遺伝子発現調節領域を対象に, ヒト 72 検体とチンパンジー 24 検体についてリシークエンサによる全変異検出を行い, 頻度スペクトラム法による自然選択の検出を行っている. 統合失調症との関連が古くから指摘されているドーパミン受容体遺伝子群について, 関連が報告されている SNP の周辺領域各 7 kb および上流領域 5 kb を対象に全変異検出を行った. その結果, 古くから統合失調症との関連が示唆されてきた *DRD2* の exon7 において有意な中立からの逸脱が観察され, 平衡選択が示唆された (Tajima's $D = +2.15$). この領域には統合失調症との関連がメタ解析でも確認されている 3 つの SNPs (rs6275, rs6277, rs1801028) が存在するため, 我々の見出した平衡選択のターゲットが統合失調症に関連する表現型である可能性が強く示唆された (論文準備中).

D. 毒生物のオミクス解析

生物毒は, 生理活性物質の新たな創薬シーズとして, 近年大変注目を浴びている. 特に日本固有の毒蛇ハブ (*Protobothrops flavoviridis*) は, 毒成分タンパク質が加速進化していることがわかっており, 進化学的にも大変興味深い. ハブにおける加速進化機構の解明と創薬シーズ開拓を目指して, 次世代シーケンサを用いたハブのオミクス解析及び遺伝的多様性の解析を行っている. 毒腺由来の RNA を, ロシユ 454 シーケンサで解析し, 平均長 400 bp のリードを 190 万本以上取得した. これらを新規アセンブリしたところ, 167 個の毒関連遺伝子を含む合計 14,816 個の遺伝子と, 15,000 個以上の新規 EST を同定した (論文準備中). またハブの全ゲノム配列決定も進めており, イル

ミナ GAIIX とロシユ 454 を用いて, これまでにゲノムサイズの 87 倍に相当するショットガンシーケンスデータを取得済みである.

業績目録

原著論文

1. S. Nakagome, S. Mano, L. Kozlowski, J.M. Bujnicki, H. Shibata, Y. Fukumaki, J.R. Kidd, K.K. Kidd, S. Kawamura, H. Oota. 2012.
Crohn's disease risk alleles on the *NOD2* locus have been maintained by natural selection on standing variation.
Mol Biol Evol. 29, 1569-1585.
2. H. Torisu, A. Iwaki, K. Takeshita, A. Hiwatashi, M. Sanefuji, Y. Fukumaki, T. Hara. 2012.
Clinical and genetic characterization of a 2-year-old boy with complete *PLP1* Deletion.
Brain Dev. 34: 852-856.
3. M. Hamamura, J. Okouchi, H. Ozawa, Y. Kimuro, A. Iwaki, Y. Fukumaki. 2012.
Amphiphysin I but not dynamin I nor synaptojanin mRNA expression increased after repeated methamphetamine administration in the rat cerebrum and cerebellum.
J Neural Transm. [Epub ahead of print]
4. H. Shibata, K. Yamamoto, Z. Sun, A. Oka, H. Inoko, T. Arinami, T. Inada, H. Ujike, M. Itokawa, M. Tochigi, Y. Watanabe, T. Someya, H. Kunugi, T. Suzuki, N. Iwata, N. Ozaki, Y. Fukumaki. 2013.
Genome-wide association study of schizophrenia using microsatellite markers in the Japanese population.
Psychiatr Genet. In press.
5. S. Kusuda, Y. Yasukawa, H. Shibata, O. Doi, Y. Ohya, N. Yoshizaki. 2013.
Diversity in the matrix structure of eggshells in the Testudines (Reptilia).
Zoolog Sci. In press.

総説

1. 服巻 保幸. 2013. ゲノム多様性と精神疾患. 細胞 45, 124-127.

著書

- 1 柴田 弘紀. 2013.

ヒトらしさの進化的起源を精神疾患の遺伝子解析から探る.

ヒトは病気とともに進化した (長谷川真理子、太田博樹編). 勁草書房. 印刷中.

学会発表

1. H. Shibata, S. Miura, H. Kida, K. Noda, Y. Kaku, A. Iwaki, M. Ayabe, T. Taniwaki, Y. Fukumaki. (2012, 03/11-14).

Linkage-assisted exome sequencing to identify the responsible variant for a novel type of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance in the lower extremities found in a single Japanese family.

Human Genome Meeting 2012, Sydney, Australia.

2. 井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂 仁 (2012,5/17-19).

先天性大脳白質形成不全症: ゲノム解析から診断, 治療への取り組み

第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌.

3. 永光信一郎, 渡辺順子, 芳野 信, 渋谷郁彦, 大矢 崇志, 山下裕史朗, 岩城明子, 黒澤健司, 小坂 仁, 下澤伸行, 松石豊次郎 (2012,5/17-19).

PLP 遺伝子の重複と *ABCD1* 遺伝子変異を持つ Pelizaeus-Merzbacher Disease の 1 例

第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌.

4. 柴田弘紀, 山本真由美, 千々岩崇仁, 服部正策, 上田直子, 大野素徳, 服巻保幸 (2012, 5/26-27).

日本固有の毒蛇ハブ (*Protobothrops flavoviridis*) の島集団間の遺伝的分化

平成 24 年度日本生化学会九州支部例会, 福岡.

5. 中村仁美, 柴田弘紀, 森一樹, 田代康介, 久原哲, 千々岩崇仁, 服部正策, 大野素徳, 服巻保幸, 上田直子 (2012, 5/26-27).

奄美大島ハブの情報基盤としての遺伝子カタログの作製

平成 24 年度日本生化学会九州支部例会, 福岡.

6. 柴田弘紀, 山本真由美, 千々岩崇仁, 服部正策, 上田直子, 大野素徳, 服巻保幸 (2012, 8/21-24).

日本産ハブ属 (*Protobothrops* 属) の島集団間における mtDNA の遺伝的分化

第 14 回日本進化学会大会, 東京.

7. 山田知江美, 柴田弘紀, 熊澤慶伯 (2012, 8/21-24).

- カメ類ミトコンドリアゲノムにおける翻訳フレームシフトの分子進化
第 14 回日本進化学会大会, 東京.
8. 柴田弘紀, 山本真由美, 千々岩崇仁, 服部正策, 上田直子, 大野素徳, 服巻保幸 (2012, 9/24-26).
日本産ハブ属 (*Protobothrops* 属) の島集団間における mtDNA の遺伝的分化
第 84 回日本遺伝学会大会, 福岡.
9. 藤原敏弥, 柴田弘紀, 三浦史郎, 山本真由美, 貴田浩志, 野田和人, 加來庸一郎, 岩城明子, 綾部光芳, 谷脇考恭, 服巻保幸 (2012, 9/24-26).
連鎖・エクソームアプローチによる新規家族性ニューロパチーの変異検索
第 84 回日本遺伝学会大会, 福岡.
10. 中込滋樹, 間野修平, Lukasz Kozlowski, Janusz M. Bujnicki, 柴田弘紀, 服巻保幸, Judith R. Kidd, Kenneth K. Kidd, 河村正二, 太田博樹 (2012, 10/25-27).
NOD2 遺伝子座におけるクローン病原因変異の地域特異性
日本人類遺伝学会第 57 回大会, 東京.
11. 藤岡 竜太, 二井 偉暢, 岩城 明子, 柴田 篤志, 伊藤 功, 北市 清幸, 野村 政壽, 服部 聡子, 高雄 啓三, 宮川 剛, 服巻 保幸.(2012, 10/25-27)
統合失調症関連遺伝子 *GRM3* のノックアウトマウスにおける行動異常とその分子機構の解析.
日本人類遺伝学会第 57 回大会, 東京.
12. Y. Fukumaki, R. Fujioka, T. Nii, A. Iwaki, A. Shibata, I. Ito, K. Kitaichi, M. Nomura, S. Hattori, K. Takao, T. Miyakawa. (2012, 11/6-10)
Behavioral abnormalities of knockout mice of *Grm3*, a candidate gene for schizophrenia susceptibility.
The 62nd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, San Francisco, USA.
13. 楠田哲士, 安川雄一郎, 柴田弘紀, 吉崎範夫 (2012, 11/9-10).
カメ類における卵殻構造の多様性
日本爬虫両棲類学会 第 51 回大会, 豊田.
14. 梅根健一, 吉田正己, 服巻保幸(2012, 11/13-15)
単純ヘルペスウイルス 1 型ゲノム上の安定した反復配列である reiteration VII の多様性
第 60 回 日本ウイルス学会学術集会, 大阪.
15. 柴田弘紀, 山本真由美, 千々岩崇仁, 服部正策, 上田直子, 大野素徳, 服巻保幸 (2012, 12/11-14).

日本産ハブ属 (*Protobothrops* 属) のミトゲノム解析からみた遺伝的多様性

第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.

16. 藤原敏弥, 三浦史郎, 山本真由美, 貴田浩志, 野田和人, 加來庸一郎, 岩城明子, 綾部光芳, 谷脇考恭, 柴田弘紀, 服巻保幸 (2012, 12/11-14).

Linkage-exome approach to identify the responsible variant for a novel type of hereditary neuropathy

第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.

17. Kenichi Umene, Masami Yoshida, Yasuyuki Fukumaki (2012, 12/11-14).

Diversity of reiteration VII, a stable region containing tandemly reiterated sequences in the genome of herpes simplex virus type 1

第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.

18. 古谷博和, 渡邊暁博, 荒畑創, 河野祐治, 藤井直樹, 藤原敏弥, 銚之原敏博, 岩城明子, 柴田弘紀, 服巻保幸 (2012, 12/11-14).

九州地域の孤発性および家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の遺伝子解析

第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡.

