

気管支喘息・アトピー、精神分裂病、血清脂質異常関連遺伝子の解明

●有波 忠雄¹⁾ ◆野口 恵美子¹⁾ ◆下川 広明²⁾

1) 筑波大学基礎医学系 2) 九州大学大学院医学研究院

〈研究の目的と進め方〉

患者家系を用いて遺伝学的方法により喘息・アトピー、精神分裂病(以下統合失調症とする)、血清脂質異常の関連遺伝子を同定することを目的とする。患者家系を対象に連鎖解析を行い、連鎖領域を特定する。連鎖領域内に存在している遺伝子の連鎖不平衡/関連解析により疾患関連遺伝子を同定する。連鎖領域内の関連遺伝子の位置をより狭めるために、マイクロサテライトマーカー、SNPを利用して疾患との連鎖不平衡のあるマーカーを検出し、疾患関連遺伝子が存在している可能性のある領域を狭める。アレルギー性疾患でとくに問題となるのはコントロール(素因を持っていない人)の選択が難しい点である。その問題を回避するため関連解析はTDTで行う。また、患者に多いがコントロールに稀な変異を見落とさないために変異検索は家系発端者を対象として行う。対象をより均質にするために、気管支喘息はダニ感受性アトピー性喘息を、花粉症はカモガヤによる花粉症を対象とする。

〈研究開始時の研究計画〉

気管支喘息：2001年度までにダニに対する高IgE免疫応答性(RASTスコア3以上)を有する小児気管支喘息同胞とその両親45家系190人を収集して、398のマイクロサテライトマーカーで連鎖解析を行い、5q31-q33領域でロッド値4.8、4q35領域でロッド値2.7、13q11領域でロッド値2.4、6p22-p21.3領域でロッド値1.9、12q21-q23領域でロッド値1.9、13q14.1-q14.3領域でロッド値2.0を得た。そこで、これら連鎖領域にある関連遺伝子を同定することを計画した。特にもっともロッド値の高かった5q31-q33領域を中心に解析することとした。アレルギーではコントロール選出が難しいため、関連は家系を用いた伝達不平衡テストTDTを使った。この領域に存在しているマイクロサテライトマーカーでスクリーニングして、気管支喘息と連鎖不平衡にあるマーカーを検出して、その近傍にある関連遺伝子を同定する計画とした。

花粉症：花粉症はカモガヤ花粉症を対象とした。カモガヤはイネ科の多年草でヨーロッパ原産であり、世界でもっとも普及している牧草である。日本でも牧草として栽培されているが、全国に広く野生している。花粉飛散量が多いためイネ科花粉症としてはもっとも頻度の高いものであり、4月の終わりから7月中頃までが花粉症の時期である。カモガヤはりんご園の下草としても植えられている。その地域の住民はカモガヤ花粉症に悩む人が多い。そのような地域では住民間で花粉被曝歴の差は少ないと考えられる。そのような地域住民を対象とすれば、環境要因の大きい花粉症でも、遺伝要因の特定に有利なはずである。そのような地域住民のカモガヤ花粉症患者を発端者として選び、家系を収集して、連鎖解析を行い、連鎖領域にある関連遺伝子を同定することを計画した。連鎖領域を検出したあとの関連遺伝子の同定法は気管支喘息と同様の方法を計画した。

統合失調症：統合失調症は遺伝解析のために患者、家

族の強力を得ることは難しい疾患であるので、大規模共同研究グループJapanese Schizophrenia Sibpair Linkage Group (JSSLG)を結成して、家系の収集に努めてきた。このグループにより収集された家系を対象に、罹患同胞対法を行い、連鎖領域に存在している関連遺伝子を同定することを計画した。統合失調症は生化学的指標がない疾患であるが、手がかりとしてのendophenotypeが知られている。統合失調症のendophenotypeのひとつである探索的眼球運動による連鎖解析もあわせて行う計画とした。連鎖領域を検出したあとの関連遺伝子の同定法は気管支喘息と同様の方法を計画した。理想的には統合失調症の罹患同胞対法と探索的眼球運動の連鎖解析が一致すれば、より信頼度が高くなると考えた。

血清脂質異常：高コレステロール血症の連鎖解析を実施するが、量的形質なので検出力をあげるために、高コレステロール血症を発端者とする家系を収集し、連鎖解析を実施し、関連遺伝子を同定する計画とした。

心筋梗塞：心筋梗塞の罹患同胞対法家系を収集して、連鎖解析を行う計画とした。

以上の研究はすべて筑波大学の遺伝子・ゲノム解析研究のための倫理委員会の承認を得て行った。

〈研究期間の成果〉

気管支喘息・アトピー

気管支喘息：関連解析のため、TDT家系を収集し、158家系、538人を収集し、以下の解析を行った。

染色体5q: 関連遺伝子の検索は5q33.1-q34にある48のマイクロサテライトマーカーでTDTによりスクリーニングした。しかし、有力な連鎖不平衡を示すマーカーは得られなかった。連鎖について追加したマイクロサテライトマーカーで再解析したところ、最大ロッド値5.28となり連鎖領域を5q33.1-q33.3の10 cMまで狭めることができた。そこでその領域に存在しているすべての遺伝子のエクソンとその近傍に変異検索を行い、検出された多型をTDTで解析する方法に切り替えた。検出されたSNPsのうち、遺伝子頻度が比較的高く、連鎖不平衡のない263 SNPsについてTDTにより検討した結果、cytoplasmic FMR1 interacting protein 2 (CYFIP2)遺伝子の1 SNPにおいて、 $P = 2.6 \times 10^{-5}$ と有意な結果が得られた。さらに、変異検索をすすめていくと、このSNPとほぼ完全な連鎖不平衡にある複数のSNPが第1イントロンにあり、 $P = 5.3 \times 10^{-6}$ であった。遺伝子発現をReal-Time quantitative PCRでみると末梢血リンパ球でのCYFIP2遺伝子発現は気管支喘息のリスク遺伝子型では増加しており、また、ゲルシフト法では第1イントロンの多型のアレルによりこの多型を含むDNAは核内タンパク質との結合に差が見られた。この遺伝子はリンパ球系で遺伝子発現が強く見られ、また、T細胞の分化と発現量が関連していた。CYFIP2遺伝子はもともとFMR1遺伝子産物であるFMRPと結合するタンパク質として同定された。また、多発性硬化症ではT細胞の接着性を増すことが報告されている。しかし、アレルギーとの関係はこれまで報告がなく、この遺伝子

産物がアレルギーと関係する機構については今後の課題として残された。ポジショナルアプローチにより同定された気管支喘息関連遺伝子としてはこの遺伝子が世界で4番目である(研究成果41)。これとともに、近接するIL2-inducible T-cell kinase (ITK) 遺伝子とも気管支喘息は関連が認められた。ITK遺伝子多型とCYFIP2遺伝子多型とは連鎖不平衡は見られず、この関連は連鎖不平衡によるものではない。ITK遺伝子はT細胞特異的なチロシンキナーゼをコードしており、ノックアウトマウスはアレルギー性刺激に対して肺の炎症反応が抑制されることが知られている。

染色体5qには他の位置的候補遺伝子もあり、それらの候補遺伝子も関連を検討した。interleukin 4 (IL4), IL13サイトカイン遺伝子領域ではIL4遺伝子プロモーター領域とIL4, IL13遺伝子の介在領域の多型とのハプロタイプが気管支喘息と関連していることを発見した(研究成果6)。beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) 遺伝子は夜間喘息との関連が報告されていたが、気管支喘息の発症との関連は見られなかった。これはメタ解析しても同様であった(研究成果33)。IL12B遺伝子は5q33の連鎖領域の有力な候補遺伝子であったので、変異検索をしてTDT解析を行った。しかし、気管支喘息との連鎖不平衡/関連は見られなかった。これは我々の家系の5qの連鎖がこの遺伝子によるものではないことを示していた(研究成果5)。hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR1) 遺伝子はマウスの研究からアレルギーに対する気道過敏性に影響していることが示されている。我々の家系で変異解析をした結果、HAVCR1タンパク質の機能に変化をもたらすと予想される変異は検出されたものの、TDT解析の結果は気管支喘息との関連を支持しなかった(研究成果27)。

染色体6p: 6pの連鎖領域は位置的候補遺伝子アプローチで関連遺伝子を検索した。その結果、lymphotoxin alpha (LTA) 遺伝子からtumor necrosis factor (TNF) 遺伝子の大きな連鎖不平衡ブロックが気管支喘息と関連していることを同定した。詳細に解析を行ったところLTA遺伝子とTNF遺伝子の両遺伝子のプロモーター多型からなるハプロタイプが気管支喘息と関連していることが示された。そのハプロタイプが転写活性の違いと関連していることをルシフェラーゼアッセイで確認した(研究成果12, 40)。

染色体13q: 13qの連鎖領域には位置的候補遺伝子としてcysteinyl leukotriene receptor 2 (CYSLTR2) 遺伝子が存在した。論文やデータベースでは1エクソンの遺伝子であったがプロモーター領域と思われる領域には転写活性が見られなかったため、5' race法で5'UTRである新規の3エクソンを検出した。それらは選択的プロモーターにより複数の転写産物が産生されていたが、もっとも多くの臓器で使われるプロモーター領域で検出された多型と気管支喘息の関連が見られ、その多型はルシフェラーゼアッセイで転写能に影響を与える多型であることが示唆された。これらの結果はCYSLTR2が気管支喘息の関連遺伝子であることを示していた(研究成果30)。

染色体4q: 4q35の連鎖領域は気管支喘息と有意に関する連鎖多型は見つからなかった。しかし、候補遺伝子interferon regulatory factor 2 (IRF2) 遺伝子はアトピー性皮膚炎との関連していた(研究成果2)。

連鎖領域ではないが、この他に候補遺伝子アプローチを行いactivation-induced cytidine deaminase (AICDA) 遺伝子(研究成果7)、hematopoietic prostaglandin D合成酵素遺伝子(研究成果13)、血漿platelet-activating factor acetylhydrolase (PAFAH2) 遺伝子(研究成果16)、

SECRETOGLOBIN, FAMILY 3A, MEMBER 2 (SCGB3A2, UGRP1) 遺伝子(研究成果25)、eosinophil cationic protein (RNASE3) 遺伝子(研究成果28)、toll-like受容体 (TLR2, TLR3, TLR4, TLR9) 遺伝子(研究成果35)と気管支喘息との関連を報告した。

アトピー性皮膚炎: 気管支喘息とならんでアトピー関連疾患であるアトピー性皮膚炎についてTDT解析を目的に144家系、476人を収集した。気管支喘息の連鎖領域近傍である5q32にある遺伝子のうちserine peptidase inhibitor, Kazal type 5 (SPINK5) 遺伝子とアトピー性皮膚炎が連鎖不平衡にあることを検出した(研究成果22)。また4q35の連鎖領域では気管支喘息との有意な連鎖不平衡の遺伝子は検出できなかったが、IRF2遺伝子がアトピー性皮膚炎に関連していることを発見した(研究成果2)。

カモガヤ花粉症: カモガヤ花粉症は、48家系、67罹患同胞対数、計190人を収集し、連鎖解析を行った。罹患者は5月から8月にかけてくしゃみ・鼻汁・鼻閉・結膜充血・掻痒感などの花粉症症状を有し、カモガヤRAST陽性の者とした。ABI PRISM(r) Linkage Mapping Set ver 2を用いて全ゲノム連鎖解析の結果、1p36.2, 4q13.3, 9q34.3において花粉症との連鎖が示唆された(研究成果19)。連鎖領域の関連遺伝子を同定するためにこの領域にあるマイクロサテライトマーカーでスクリーニングした。その結果、4qの機能未知の遺伝子内のマイクロサテライトマーカーと花粉症との連鎖不平衡が検出されたので、その遺伝子および近傍の遺伝子のエクソンを中心に変異検索を行い、SDA1 domain containing 1 (SDAD1) 遺伝子、chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9) 遺伝子、CXCL10 遺伝子、CXCL11 遺伝子の約30 kbpのハプロタイプブロックと花粉症が関連していることを突き止めた。これらの遺伝子のうちSDAD1遺伝子がかもガヤ花粉症と有意に関連していた。しかし、これらの遺伝子は同じひとつのハプロタイプブロックにあったため、家系集団の解析ではこのうちのどの遺伝子が関連しているかを決定することはできなかった。そこで、花粉症の時期とその時期が終了した時期の2回採血し、末梢血リンパ球での発現の比較を行った。その結果、CXCL10 遺伝子発現量と花粉症との関連が示唆され、総合するとCXCL10 遺伝子がかもガヤ花粉症と有意な関連遺伝子であると考えられた(研究成果42)。CXCL9, CXCL10 遺伝子と喘息、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎との関連の報告はすでであったが、遺伝子多型との関連はこれまで報告がない。また、もっとも関連が強かったSDAD1 遺伝子は機能不明の遺伝子であった。実際にCXCL10のみが関連遺伝子である可能性はあるが、このハプロタイプブロックにある複数の遺伝子が関連遺伝子である可能性は否定できない。

統合失調症: 統合失調症では日本人における統合失調症の罹患同胞対法の大規模共同研究集団であるJSSLGを中心に研究を進めた。一次スクリーニングとして、130家系338人に対して417のマイクロサテライトマーカーで解析した。その結果、ゲノムワイドに見たときの有意水準、あるいは示唆水準に達する連鎖領域は検出されず、日本人における統合失調症に関わる遺伝子で強い影響を持つものはないと推測された(研究成果39)。そこでさらに家系を収集して共同研究を継続した。その結果、236家系が解析可能となり、さらに情報量を増すために5,726 SNPsからなるIllumina Linkage Panel ver 4でタイピングし、解析した。その結果、1p21.2-1p13.2 (LOD 3.39)に有意な連鎖を14q11.2 (LOD 2.87), 14q11.2-q13.2 (LOD 2.33), 20p12.1-p11.2 (LOD 2.33)に連鎖を示唆する領域を検出した(研究成果39)。連鎖領域にある統合失調症の関連遺伝子を同定

するところまでは研究期間内には達しなかった。しかし、弱い連鎖ではあるが3pの連鎖の可能性のある領域についてはスクリーニングを行い、cell adhesion molecule with homology to L1CAM (CHL1)遺伝子が統合失調症と関連していることをはじめ報告した(研究成果14)。

患者およびコントロールの死後脳の前頭前野での遺伝子発現の違いをチップでスクリーニングし、117遺伝子において違いが見られ、発現の変化がゲノム変異と関連している可能性について、237 SNPsでスクリーニングし、関連する遺伝子PDZ and LIM domain 5 (PDLIM5)を同定した。統合失調症と関連している多型はプロモーター領域にあり、核内タンパク質の結合能に差が見られた(研究成果43)。

統合失調症のendophenotypeと考えられる生理学的マーカーである探索眼球運動試験を用いて、量的形質の連鎖解析を行った。探索眼球運動のデータのある統合失調症患者を発端者とする38家系、122人を収集し、連鎖解析の対象とした。これらの対象に対し、約400のマイクロサテライトマーカーの遺伝子型決定を行い、ノンパラメトリック法を用いて連鎖解析を行った。その結果22q11-q12領域に探索眼球運動のQTLが存在していることを同定した(研究成果21)。この領域に存在している候補遺伝子について解析をすすめた。有力な候補遺伝子であるproline dehydrogenase (PRODH)に関しては関連が見られなかった(研究成果37)。また、beta-adrenergic receptor kinase 2 (ADRB2)遺伝子に関しては機能喪失変異を検出したが、稀であり統合失調症との関係は不明であった(研究成果34)。また、ZNF74遺伝子多型は発症年齢と関連していることを発見した(研究成果4)。また、22q11.2の欠失は統合失調症のリスクを大きく高めることが知られているが、統合失調症に占めるこの変異の頻度は不明であったので、統合失調症集団での頻度をスクリーニングした。その結果300人に1人検出された。その人は軽度精神遅滞はあったものの心奇形は存在せず、外表奇形も軽度であり、比較的稀ではあるものの未診断の22q11.2欠失の患者がいることが示された。なお、この例のような学習障害を伴い、発症年齢が早い統合失調症例では10%以上にこのゲノム異常が検出される(研究成果3)。さらに、22qの連鎖領域にあるマイクロサテライトマーカーが日本人では関連していたが、それが日本人のみならず、ヨーロッパ系アメリカ人、アフリカ系アメリカ人、中国人でも関連が確認された(研究成果26)。ただ、そのマーカーは遺伝子内にはないため、関連している遺伝子はまだ同定には至っていない。

この他にv-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 (AKT1)遺伝子(研究成果20)、metabotropic 7 glutamate receptor (GRM4)遺伝子(研究成果8)、adenylate cyclase activating polypeptide 1 (pituitary) (ADCYAP1)遺伝子(研究成果9)、glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B (GRIN2B)遺伝子(研究成果10)、Notch homolog 4 (NOTCH4)遺伝子(研究成果24)、chromogranin B (CHGB)遺伝子(研究成果32)と統合失調症との関連を報告した。さらにこの他に、統合失調症とは関連していなかったもののgamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 1 (GABRA1)遺伝子(研究成果38)、5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 4 (HTR4)遺伝子(研究成果11)と双極性障害との関連を報告した。

血清脂質異常：高コレステロール血症の発端者とした83家系364人を用いて、全ゲノム連鎖解析を行った結果、15qに連鎖領域を検出し、15qにあるhepatic lipase

(LIPC)遺伝子が関連遺伝子の一つであることを同定した(研究成果15)。さらに、血清脂質値と関連しているEL遺伝子の新規多型を検出し、HDLコレステロール値と関連していることを発見した(研究成果23)。また、HDLコレステロール値と関連する遺伝子変異を検索し、ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1 (ABCA1)遺伝子のプロモーター領域の多型が関連することを同定した(研究成果36)。その他、peroxisome proliferative activated receptor, alpha (PPARA)遺伝子が血清脂質値に関連することを報告した(研究成果17)。この他にadipocyte-derived leucine aminopeptidase (ALAP)遺伝子と高血圧が関連していること(研究成果18)を報告した。心筋梗塞：22家系26罹患同胞対組を収集した。17家系19組の段階での全ゲノム連鎖解析により、17q25, 18q22, 20q13において、LOD値がそれぞれ1.1, 1.2, 1.0を示す領域を見出した。

〈国内外での成果の位置づけ〉

気管支喘息：気管支喘息のポジショナルアプローチとしては5q33で同定されたCYFIP2遺伝子は世界で4番目の成果である。これまでこの方法で発見されたものはいずれも気管支喘息との関係は不明の遺伝子であった。そのなかで最初に同定されたADAM metallopeptidase domain 33 (ADAM33)がもっとも解析が進み、気管支の再構築に関係しているデータが提出されている。

花粉症：花粉症のゲノムワイド連鎖解析の発表は世界初のものであった。また、ポジショナルアプローチで遺伝子を同定したが、これも世界初のものであった。

統合失調症：統合失調症のゲノムワイド連鎖解析は世界ですでに20以上の研究発表があり、目新しいものではないが、アジアの民族では初めての発表であり、また、単一民族の研究としては最大規模の研究成果である。

この他、上記の研究成果はほとんどが世界初の発表である。以上のように、世界的に見ても、はじめてあるいはそれに近い成果をあげた。

気管支喘息の連鎖領域内にある候補遺伝子IL12Bについては、他の複数の研究施設から精力的な研究がなされ、関連遺伝子である可能性が示されている。統合失調症の研究で検出された関連遺伝子CHL1については中国で追試がなされ、確認された。さらに、この遺伝子のノックアウトマウスの報告も続き、統合失調症に関連する表現型として知られている感覚運動ゲート機構の異常が確認された。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

本研究の計画の中心は気管支喘息の家系を用いた解析である。連鎖解析は終了し、もっとも連鎖の証拠の強かった5q33については系統的にスクリーニングが終了し、関連遺伝子の同定に至り、この領域に関しては計画は達成された。ただ、同定された遺伝子と気管支喘息との関係の解明までには至らず、現時点では研究成果を気管支喘息の治療に役立てる情報の提供までには至っていない。これには遺伝子改変動物の作成などさらに時間を必要とする研究が必要である。5q33以外の連鎖領域に関しては系統的スクリーニングにまで至らなかった。その理由のひとつはゲノムの多型情報が研究の途中まで十分でなかったためであり、また、遺伝子型判定のスピードも十分ではなかった。研究がスタートした頃はマイクロサテライトマーカーでスクリーニングしていたが、領域によっては登録されていたマイクロサテライトマーカーの密度は十分ではなく、気管支喘息の5qでの検索では有効に機

能しなかった。しかし、花粉症ではマイクロサテライトマーカーは有効であった。研究が終了する頃はHapMap情報も充実し、タイピング法も飛躍的にスループットをあげたので、これらの困難は研究経費の問題を除けば解消されている。

問題点の第二はサンプル数である。ことにアレルギー性疾患はコントロールが問題である。この点家系サンプルは理論的には優れているが、サンプルの収集には困難が伴い、短期間では十分な数の家系を収集することができない。ことにこの研究計画のようにゲノムワイドに解析することを前提にしている場合は、多重比較を解消するためにサンプル数を飛躍的に大きくする必要があるが、この問題を解決することはできなかった。この点は現時点でも解消できてはいないが、症例・対照解析も加えて、サンプル数の問題を解消することが現実的である。

上記の点は花粉症においても同様である。花粉症は花粉量の環境に大きく左右されることからコントロールサンプルの問題は大きい。本研究ではある地域の家系を対象としたのでその点は問題は少なかったが、逆にサンプルサイズを大きくすることが不可能になってしまった。この点は米国で行われた孤立集団を使う研究の長所と短所と通じるものがある。

統合失調症の研究では大規模な共同研究グループを中心に研究を進めたために、研究の進捗が当初計画したよりも遅れて、ゲノムワイドな系統的な解析は連鎖解析のみで終わった。しかし、家系と症例・対照解析用のサンプルを組み合わせることにより、世界最大規模のサンプル数を収集することができ、サンプル数の問題はほぼ解消されている。

血清脂質異常については研究計画通りには進まなかった。また、心筋梗塞は目標の100家系の収集ができなかった。

〈今後の課題〉

本研究はゲノムワイドな連鎖解析を行い、連鎖領域に存在する関連遺伝子を同定する方法をとった。この方法は、純粋に遺伝学的方法で理論的には優れているが、家系の収集が困難である点や検出力が小さい点が問題である。本研究でポジショナルアプローチにより同定された関連遺伝子は各々の領域に複数の関連遺伝子が隣接していたため、個々の遺伝子の影響力は小さくても複数の遺伝子の相加的作用により、その領域の疾患に対する連鎖は比較的大きくなっていった。結果的にはこのような理由により、本研究では連鎖で検出できたと見ることができ、このことは逆にみると連鎖解析から関連遺伝子同定の方法は比較的大きな関連遺伝子がない場合には、見落としも多いことを示している。ゲノムワイドな関連解析も可能になりつつある今日の水準からすれば、ゲノムワイド連鎖解析とゲノムワイド関連解析をあわせて実施することが現実的な選択である。

本研究では連鎖解析から関連遺伝子の同定を行ったが、気管支喘息の5q、カモガヤ花粉症の4q以外の連鎖領域を系統的にスクリーニングする課題が残っている。また、ポジショナルアプローチで同定された遺伝子の気管支喘息、花粉症との関係を解明する必要がある。それにより、同定された遺伝子を手がかりとした治療法の開発の道が開かれる。とくに統合失調症では、生化学的な変化を病態と結びつけることができないので、マウスなど動物で遺伝子改変などにより個体レベルで解析することが必要である。これらの解析を総合して実際にヒトで起こっている病態に近いヒトの喘息、花粉症、統合失調症のモデ

ル動物の作成を試みることができる。それに基づいた治療法の開発をすること、各々の関連遺伝子を複合的に検討して、遺伝子診断、治療の役に立つ情報としてまとめること、などが課題としてあげられる。これらが完成すれば、ヒトのアトピー・喘息、統合失調症についての大きな知見が得られるとともに、有効な治療法の開発が容易になると予想される。

血清脂質異常のQTL解析には、血清脂質値が身体状況や生活習慣など他の要素により変動する形質であるため、多くの因子を考慮に入れた大規模な集団を対象とすることが必要である。この点はさらに大きな計画が必要となる。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1) 論文/プロシーディング (査読付きのものに限る)

1. 0202082003

Noguchi E, Arinami T: Candidate genes for atopic asthma: current results from genome screens. *Am J Pharmacogenomics* 1(4): 251-261, (2001)

2. 0602102022

Nishio Y, Noguchi E, Ito S, Ichikawa E, Umebayashi Y, Otsuka F, Arinami T: Mutation and association analysis of the interferon regulatory factor 2 gene (IRF2) with atopic dermatitis. *J Hum Genet* 46(11): 664-667, (2001)

3. 0202082023

Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, Shimizu H, Yoshikawa T, Horigome H, Nakayama J, Toru M: Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res* 52(3): 167-170, (2001)

4. 0202082025

Takase K, Ohtsuki T, Migita O, Toru M, Inada T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Association of ZNF74 gene genotypes with age-at-onset of schizophrenia. *Schizophr Res* 52(3): 161-165, (2001)

5. 0202082007

Noguchi E, Yokouchi Y, Shibasaki M, Kamioka M, Yamakawa-Kobayashi K, Matsui A, Arinami T: Identification of missense mutation in the IL12B gene: lack of association between IL12B polymorphisms and asthma and allergic rhinitis in the Japanese population. *Genes Immun* 2(7): 401-403, (2001)

6. 0602102026

Noguchi E, Nukaga-Nishio Y, Jian Z, Yokouchi Y, Kamioka M, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Matsui A, Shibasaki M, Arinami T: Haplotypes of the 5' region of the IL-4 gene and SNPs in the intergene sequence between the IL-4 and IL-13 genes are associated with atopic asthma. *Hum Immunol* 62(11): 1251-1257, (2001)

7. 0202082020

Noguchi E, Shibasaki M, Inudou M, Kamioka M, Yokouchi Y, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Matsui A, Arinami T: Association between a new polymorphism in the activation-induced cytidine deaminase gene and atopic asthma and the regulation of total serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 108(3): 382-386, (2001)

8. 0202082012

Ohtsuki T, Toru M, Arinami T: Mutation screening of the metabotropic glutamate receptor mGluR4 (GRM4) gene in patients with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 11(2): 79-83, (2001)

9. 0202082042
Ishiguro H, Ohtsuki T, Okubo Y, Kurumaji A, Arinami T: Association analysis of the pituitary adenyl cyclase activating peptide gene (PACAP) on chromosome 18p11 with schizophrenia and bipolar disorders. *J Neural Transm* 108(7): 849-854, (2001)
10. 0202082026
Ohtsuki T, Sakurai K, Dou H, Toru M, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T: Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6(2): 211-216, (2001)
11. 0303221545
Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Hattori E, Yoshikawa T, Arinami T: Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees. *Mol Psychiatry* 7(9): 954-961, (2002)
12. 0303221422
Noguchi E, Yokouchi Y, Shibasaki M, Inudou M, Nakahara S, Nogami T, Kamioka M, Yamakawa-Kobayashi K, Ichikawa K, Matsui A, Arinami T: Association between TNFA polymorphism and the development of asthma in the Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med* 166(1): 43-46, (2002)
13. 0303221438
Noguchi E, Shibasaki M, Kamioka M, Yokouchi Y, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Matsui A, Arinami T: New polymorphisms of haematopoietic prostaglandin D synthase and human prostanoid DP receptor genes. *Clin Exp Allergy* 32(1): 93-96, (2002)
14. 0303221613
Sakurai K, Migita O, Toru M, Arinami T: An association between a missense polymorphism in the close homologue of L1 (CHL1, CALL) gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7(4): 412-415, (2002)
15. 0303221721
Yamakawa-Kobayashi K, Somekawa Y, Fujimura M, Tomura S, Arinami T, Hamaguchi H: Relation of the -514C/T polymorphism in the hepatic lipase gene to serum HDL and LDL cholesterol levels in postmenopausal women under hormone replacement therapy. *Atherosclerosis* 162(1): 17-21, (2002)
16. 0303221143
Ito S, Noguchi E, Shibasaki M, Yamakawa-Kobayashi K, Watanabe H, Arinami T: Evidence for an association between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency and increased risk of childhood atopic asthma. *J Hum Genet* 47(2): 99-101, (2002)
17. 0303221645
Yamakawa-Kobayashi K, Ishiguro H, Arinami T, Miyazaki R, Hamaguchi H: A Val227Ala polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with variations in serum lipid levels. *J Med Genet* 39(3): 189-191, (2002)
18. 0303221730
Yamamoto N, Nakayama J, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Miyazaki R, Arinami T: Identification of 33 polymorphisms in the adipocyte-derived leucine aminopeptidase (ALAP) gene and possible association with hypertension. *Hum Mutat* 19(3): 251-257, (2002)
19. 0303221743
Yokouchi Y, Shibasaki M, Noguchi E, Nakayama J, Ohtsuki T, Kamioka M, Yamakawa-Kobayashi K, Ito S, Takeda K, Ichikawa K, Nukaga Y, Matsui A, Hamaguchi H, Arinami T: A genome-wide linkage analysis of orchard grass-sensitive childhood seasonal allergic rhinitis in Japanese families. *Genes Immun* 3(1): 9-13, (2002)
20. 0303221143
Ohtsuki T, Watanabe H, Toru M, Arinami T: Lack of evidence for associations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency and schizophrenia. *Psychiatry Res* 109(1): 93-96, (2002)
21. 0403291425
Takahashi S, Ohtsuki T, Yu SY, Tanabe E, Yara K, Kamioka M, Matsushima E, Matsuura M, Ishikawa K, Minowa Y, Noguchi E, Nakayama J, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Kojima T: Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 123(1): 27-32, (2003)
22. 0403291415
Nishio Y, Noguchi E, Shibasaki M, Kamioka M, Ichikawa E, Ichikawa K, Umebayashi Y, Otsuka F, Arinami T: Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese. *Genes Immun* 4(7): 515-517, (2003)
23. 0403291550
Yamakawa-Kobayashi K, Yanagi H, Endo K, Arinami T, Hamaguchi H: Relationship between serum HDL-C levels and common genetic variants of the endothelial lipase gene in Japanese school-aged children. *Hum Genet* 113(4): 311-315, (2003)
24. 0602102035
Takahashi S, Cui YH, Kojima T, Han YH, Yu SY, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Nakayama J, Arinami T, Shen YC, Faraone SV, Tsuang MT: Family-based association study of the NOTCH4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese samples. *Biol Psychiatry* 54(2): 129-135, (2003)
25. 0403291513
Jian Z, Nakayama J, Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T: No evidence for association between the -112G/A polymorphism of UGRP1 and childhood atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 33(7): 902-904, (2003)
26. 0602102037
Takahashi S, Cui YH, Kojima T, Han YH, Zhou RL, Kamioka M, Yu SY, Matsuura M, Matsushima E, Wilcox M, Arinami T, Shen YC, Faraone SV, Tsuang MT: Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American, and Chinese families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120(1): 11-17, (2003)
27. 0303221815
Noguchi E, Nakayama J, Kamioka M, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T: Insertion/deletion coding polymorphisms in hHAVcr-1 are not associated with atopic asthma in the Japanese population. *Genes Immun* 4(2): 170-173, (2003)
28. 0403291220
Noguchi E, Iwama A, Takeda K, Takeda T, Kamioka M, Ichikawa K, Akiba T, Arinami T, Shibasaki M: The

- promoter polymorphism in the eosinophil cationic protein gene and its influence on the serum eosinophil cationic protein level. *Am J Respir Crit Care Med* 167(2): 180-184, (2003)
29. 0403291458
- JSSLG (Arinami T, Fukumaki Y, Okazaki Y et al.) Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families. *Am J Med Genet* 120(1), 22-28 (2003).
30. 602091934
- Fukai H, Ogasawara Y, Migita O, Koga M, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T, Noguchi E: Association between a polymorphism in cysteinyl leukotriene receptor 2 on chromosome 13q14 and atopic asthma. *Pharmacogenetics* 14(10): 683-690, (2004)
31. 0602091943
- Ohtsuki T, Inada T, Arinami T: Failure to confirm association between AKT1 haplotype and schizophrenia in a Japanese case-control population. *Mol Psychiatry* 9(11): 981-983, (2004)
32. 0602091946
- Iijima Y, Inada T, Ohtsuki T, Senoo H, Nakatani M, Arinami T: Association between chromogranin b gene polymorphisms and schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry* 56(1): 10-17, (2004)
33. 0602091938
- Migita O, Noguchi E, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ichikawa K, Matsui A, Arinami T: ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 134(2): 150-157, (2004)
34. 0602091948
- Yu SY, Takahashi S, Arinami T, Ohkubo T, Nemoto Y, Tanabe E, Fukura Y, Matsuura M, Han YH, Zhou RL, Shen YC, Matsushima E, Kojima T: Mutation screening and association study of the beta-adrenergic receptor kinase 2 gene in schizophrenia families. *Psychiatry Res* 125(2): 95-104, (2004)
35. 0403291858
- Noguchi E, Nishimura F, Fukai H, Kim J, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T: An association study of asthma and total serum immunoglobulin E levels for Toll-like receptor polymorphisms in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 34(2): 177-183, (2004)
36. 0403291903
- Yamakawa-Kobayashi K, Yanagi H, Yu Y, Endo K, Arinami T, Hamaguchi H: Associations between serum high-density lipoprotein cholesterol or apolipoprotein AI levels and common genetic variants of the ABCA1 gene in Japanese school-aged children. *Metabolism* 53(2): 182-186, (2004)
37. 0403291852
- Ohtsuki T, Tanaka S, Ishiguro H, Noguchi E, Arinami T, Tanabe E, Yara K, Okubo T, Takahashi S, Matsuura M, Sakai T, Muto M, Kojima T, Matsushima E, Toru M, Inada T: Failure to find association between PRODH deletion and schizophrenia. *Schizophr Res* 67(1): 111-113, (2004)
38. 0602102044
- Horiuchi Y, Nakayama J, Ishiguro H, Ohtsuki T, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Yamada K, Nankai M, Shibuya H, Yoshikawa T, Arinami T: Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (GABRA1) and mood disorders. *Biol Psychiatry* 55(1): 40-45, (2004)
39. 0602091941
- Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Mineta M, Takeichi M, Yamada S, Imamura A, Ohara K, Shibuya H, Ohara K, Suzuki Y, Muratake T, Kaneko N, Someya T, Inada T, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Kojima T, Takahashi S, Osamu O, Shinkai T, Nakamura M, Fukuzako H, Hashiguchi T, Niwa SI, Ueno T, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Nanko S, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Arai H, Ohnuma T, Kusumi I, Koyama T, Yoneda H, Fukumaki Y, Shibata H, Kaneko S, Higuchi H, Yasui-Furukori N, Numachi Y, Itokawa M, Okazaki Y: Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet* 77(6): 937-944, (2005)
40. 0602091928
- Migita O, Noguchi E, Koga M, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ito S, Ichikawa K, Matsui A, Arinami T: Haplotype analysis of a 100 kb region spanning TNF-LTA identifies a polymorphism in the LTA promoter region that is associated with atopic asthma susceptibility in Japan. *Clin Exp Allergy* 35(6): 790-796, (2005)
41. 0602091930
- Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, Bannai M, Tokunaga K, Doi H, Tamari M, Shimizu M, Shirakawa T, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T: Positional identification of an asthma susceptibility gene on human chromosome 5q33. *Am J Respir Crit Care Med* 172(2): 183-188, (2005)
42. 0602091933
- Zhang J, Noguchi E, Migita O, Yokouchi Y, Nakayama J, Shibasaki M, Arinami T: Association of a haplotype block spanning SDAD1 gene and CXC chemokine genes with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 115(3): 548-554, (2005)
43.
- Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Noguchi E, Ohtsuki T, Koga M, Kato T, Itokawa M, Arinami T: A Polymorphism in the PDLIM5 Gene Associated with Gene Expression and Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. in press
- 2) データベース/ソフトウェア
なし
- 3) 特許など
出願番号 特許願2004-259103
「喘息および/またはアレルギー性鼻炎の素因の評価法」
出願日 平成16年9月7日
- 4) その他顕著なもの
なし