

ヒトゲノム多型解析による疾患発症関連遺伝子解明のための研究支援

●山本 健¹⁾ ◇徳永 勝士²⁾ ◇桑野 良三³⁾

1) 九州大学生体防御医学研究所 2) 東京大学大学院医学系研究科 3) 新潟大学脳研究所

<研究の目的と進め方>

多因子疾患や単一遺伝病に関わる原因遺伝子多型あるいは変異の同定を基盤として、疾患の発症機序を、分子・細胞・個体レベルで解明し、さらに、多因子疾患においては、コホート集団解析を通じて、最終的に、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、家系や集団を対象としたゲノム多型解析が必須である。近年の多型タイピング技術の進歩により、大規模検体を用いた症例・対照研究が、欧米を中心として急速に進展し、多くの多因子疾患において、疾患発症関連遺伝子多型研究が進行している。

本支援班は、これまでの特定領域研究「ゲノム医科学」によって整備されたヒト多型タイピングセンターの設備と技術を活用し、さらに、従来の体制の見直しと新しい技術の導入によって、より高効率な多型タイピング体制を構築しつつ、「応用ゲノム」領域と密接に連携を取り、疾患関連遺伝子多型の解明という明確なミッションのもと、本特定領域研究の研究プロジェクトを対象として、SNPタイピング、MSマーカータイピングを中心としたゲノム解析を支援する。

<研究開始時の研究計画>

1) 単一遺伝病、多因子疾患の連鎖解析

家系を対象とした連鎖解析を支援する。遺伝マーカーとして、MSマーカーあるいはSNPマーカーが本支援班で利用可能である。得られた連鎖領域を対象として、追加マーカーによる連鎖の確認を行い、有力な領域については高密度SNPマーカーによる相関解析へと進める。

2) 多因子疾患の相関解析

患者およびコントロール集団を対象とした相関解析を支援する。遺伝マーカーとしてMSマーカーおよびSNPマーカーが本支援班で利用可能である。数個の機能SNPやMSを対象としたタイピングから数千個のSNPマーカータイピングまで、プロジェクトの内容に応じ適宜タイピング支援を行う。本特定領域によって導入したABI7900HT (TaqMan) およびイルミナSNPタイピングシステムが利用可能である。候補遺伝子解析 (SNP: シークエンス、TaqMan)、候補領域解析 (SNP: イルミナ GoldenGate) から全ゲノム相関解析 (SNP: イルミナ Infinium) まで、多型タイピング委員会での協議を経た後に、適宜支援を進めていく。

研究開始時の支援対象疾患として、自己免疫性甲状腺炎、冠動脈疾患、統合失調症、2型糖尿病、アルツハイマー病、家族性血球貪食症候群、多系統萎縮症、脳動脈瘤などが挙げられたが、新たな連鎖解析の要請があれば、多型タイピング委員会での協議を経た後に、適宜支援を進めていく。

<研究期間の成果>

順次疾患ごとのタイピング支援成果を挙げる。

1) 「ローカスおよびゲノムワイド関連解析による統合失調症の

分子基盤の解明」 (九州大学・服巻保幸)

東海大学猪子教授らと共同で、MSマーカー・プールDNA法による3次スクリーニングを終了し、374陽性マーカーを最終的に同定した。これらについて、優先的に解析を進める約50個のMSマーカーを選択し、MSマーカーの前後約100Kb領域を対象として、GoldenGate Assayが可能で、かつ、CHB+JPTのアレル頻度情報から $MAF > 0.1$ 、 $r^2 = 0.8$ の条件でTagSNPを設定した(1536個)。スクリーニングに用いた患者+コントロール合わせて960検体についてGolden Gate Assayによるタイピングを実施した。その結果SNP167個について有意差を認めた。この中から有意差の強い31個のSNPについて、異なる検体セット2,450ペアの検体を用いて再現実験を行った。その結果SLC23A3の5'上流領域のSNPに有意差を認めた。さらにその周辺の6個のSNPのタイピングを全サンプル2,900ペアで行ったところ、先に有意差が見いだされたSNPとともに、SLC23A3 5'側に位置するC2orf24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。両遺伝子とも中枢神経系での発現が観察されており、近年報告されたSNPを用いたGWASにおいては、上記遺伝子の記載はなく、日本人集団における統合失調症の新たな疾患感受性遺伝子候補と考えられた。

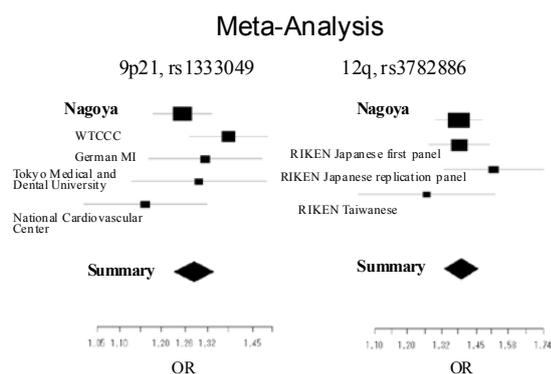
2) 「糖尿病疾患関連遺伝子の同定と医療への応用」 (国立国際医療センター・春日雅人)

前特定領域から継続して進めていた全ゲノム相関解析 (MSプールDNA法) について、3次スクリーニングにて得られた40陽性マーカーのうち、イントロンに位置する16マーカーに着目し、それらを約10kb間隔でのマーカーSNPによって相関解析した (症例1600人、対照1600人)。有意な相関を示す一群のSNPを3遺伝子領域に同定し結果を返却した。このうち1遺伝子は、インスリン分泌に関わる遺伝子であることが示され、共同研究者である猪子教授を中心として分子創薬へと展開している。また、前特定領域から引き続きタイピング支援を行ってきたJSNPを用いた全ゲノム相関解析3次スクリーニングSNPと欧米から相関が報告されているDM関連遺伝子多型計22SNPについて、前者は症例1000名、対照1000名、後者は症例1600名、対照1600名のSNPタイピングをTaqMan法により実施した。その結果、10SNPにおいて明らかな相関を認め、3次スクリーニング陽性SNP、日本人における相関の再現性が確認された。これらの成果のうち、KCNQ1遺伝子多型の発見は、日本人を含む東アジア人に特有の糖尿病感受性遺伝子として注目された。

3) 「全ゲノム罹患同胞対連鎖解析および候補遺伝子関連解析による心筋梗塞感受性遺伝子の同定」 (愛知学院大学・横田充弘)

心筋梗塞を含む冠状動脈疾患罹患同胞対約200組について、MSマーカーを用いた全ゲノム連鎖解析を、追加マーカーでの連鎖の確認も含め、東海大学・井ノ上逸朗教授らと共同で実施し、有力な候補染色体領域を2箇所を得た。このうちの1領域を対象

として、高密度 SNP マーカーによる相関解析を実施した。約 20Mb の候補染色体領域に CHB+JPT のアレル頻度情報から、GoldenGateAssay が可能で、かつ、MAF > 0.1 の SNP を約 3,072 個選択した。これらについて、罹患同胞対解析に用いた心筋梗塞患者および孤発症例計 460 検体とコントロール群約 500 検体をタイピングし、SNP を用いた連鎖解析および罹患同胞対発端者、孤発症例、コントロール群を対象とした相関解析を実施した。QC チェックを、Sample Call Rate > 0.95、SNP Call Rate > 0.95、Maf > 0.01、HWE_p > 10E-6 の基準で行い、最終的に採択された 931 検体と 2978SNP を対象として相関解析を行った。相関解析はアレルテスト、トレンドテスト、遺伝子型優性モデル、劣性モデルにて実施した。対照 480 名と罹患同胞発端者 110 名の 2 群間の解析にて、何れかのテストで P 値 < 0.05 を示す SNP を 295 個同定した。さらに孤発症例 142 名を対象とした相関解析において、一遺伝子領域に相関を示す複数の SNP を同定した。この陽性 SNP の代表的な 3SNP について、異なる検体セット、症例・対照群計約 9500 検体 (AP 症例を含む) での再現実験を実施し、若年心筋梗塞発症例での有意な相関を認めた。相関をさらに確認するために韓国人検体での解析を依頼したところ、日本人検体にて相関を認めた遺伝子領域に、同様に若年者心筋梗塞において相関を認めた。これまでの日本人検体での解析では若年発症例の検体数が少ないことから、あらたにバイオバンクジャパンから検体を購入し、日本人若年心筋梗塞症例での最終的な相関の確認を進めている。また、国立国際医療センター加藤部長との共同研究において SNP チップを用いた GWAS (症例 1000 対対照 1000 を進め、二次スクリーニングの段階で、これまで欧米からは報告されていない感受性多型を少なくとも 1 SNP 同定した。一方、既報の GWAS による冠動脈疾患相関 SNP は殆どが欧米人を対象としていることから、日本人でアレル頻度が 0.1 以上の 10SNP について上記約 9500 検体を用い日本人での再現性を検討し、2SNP について相関の再現性を確認した。以上より、現報告書の記載段階で、冠動脈疾患の発症に関わる新規感受性遺伝子の有力な 2 候補遺伝子を同定し、また、既報の SNP については、2SNP の日本人における相関を確定した。既報の 2SNP のメタアナリシス結果を下に示した。



4) 「脳動脈瘤関連遺伝子の探索」 (東海大学・井ノ上逸朗)

症例・対照計約960検体について、イルミナGolden Gate Assay による約2300SNPの二次スクリーニングタイピング支援を実施し、結果を研究代表者に返却した。

5) 「ゲノム解析を基盤とした神経疾患の病因・病態機序の解明」 (東京大学・辻省次)

多系統委縮症に関するGWASを実施した。日本人症例、対照、外国人症例、対照、計1,031検体についてイルミナ550Kあるいは

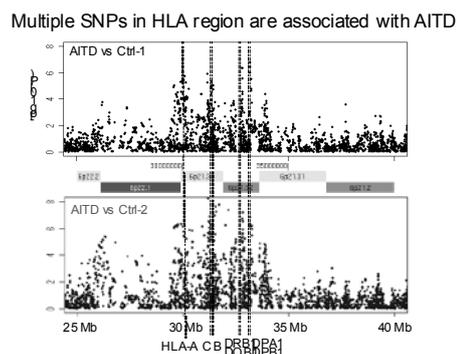
660Kを用いたSNPタイピングを実施し、その結果を研究代表者に返却した。

6) 「アルツハイマー病を中心とした神経系疾患の多型タイピング体制の確立と応用」 (新潟大学・桑野良三)

症例および対照それぞれ1,000検体を対象としたGWASを東京大学・徳永教授らと共同で進めた。一次スクリーニングをAffymetrix6.0SNPチップを用いて実施し (新潟大学、東京大学)、上位に相関する1,536SNPについて、異なる症例および対照それぞれ1,000検体を対象としてGolden Gate Assayを用いた二次スクリーニング相関解析を実施し、その結果を研究代表者に返却した。

7) 「自己免疫性甲状腺疾患を中心とした自己免疫疾患関連遺伝子の解明」 (国立国際医療センター・笹月健彦)

これまでの連鎖解析によって既に同定していた有力な候補染色体領域 (5 番染色体長腕) における発症関連遺伝子同定に向け、当該領域に 3072SNP を設定し、コントロール 499 検体、罹患同胞対 86 家系 (181 検体)、孤発症例 374 検体をタイピングした。その結果有意な陽性 SNP は得たものの、いずれも多重補正にて明らかな相関を認めず、連鎖に基づく相関の同定には至らなかった。あらたに高密度 SNP チップを用いた GWAS を平成 21 年度より進めた。AITD 322 検体および対照 390 検体を用い、イルミナ 550K による全ゲノム相関解析一次スクリーニングを実施した。タイピング品質チェックを、検体 CR > 0.98, SNP CR > 0.99, HWE_p > 0.0001, MAF > 0.10 にて行い、また IBD チェック (excluded cryptic relative, (proportion of IBD > 0.125) の実施後、312 症例、388 対照および 371,188 SNPs が相関解析の対象となった。アレルテストにて P < 10⁻⁶ を示す 5SNP を HLA 領域に認めた。また、10⁻⁵ < P < 10⁻⁶ に分布する 26SNP のうち、20SNP が HLA 領域に位置していたが、5SNP は欧米人集団においてクローン病の感受性領域として報告された領域に位置していた。また HLA 領域に関しては異なるコントロール検体を用いた相関解析においても同様の相関を認めた (下図)。



HLA 領域も含め、一次スクリーニングにおいて相関を認めた SNP のうち、3 領域約 80SNP について他のコントロール群および AITD 症例を用いた検証を進めている (症例 1,000、対照 2,000 検体)。

<国内外での成果の位置づけ>

本研究は、タイピング支援活動として実施されたものであり、個々の疾患研究については、それぞれの研究代表者が担当している。したがって、具体的な成果の位置付けは個々の代表者が行うのが妥当であり、ここでは概要のみ記載する。

多因子疾患の感受性遺伝子のどの程度が民族に固有であるか

は、それぞれの民族で GWAS あるいはそれに準ずる解析によって遺伝子を同定し、比較検討をしなければ明らかとならない。本支援班にて支援した疾患の中で、2 型糖尿病においては、明らかに日本人を含む東アジア民族特有の疾患感受性遺伝子が同定され注目に値する。一方、2 型糖尿病の感受性遺伝子として同定されたその他の遺伝子は、欧米人において同定されたものと同じであり、少なくとも Common SNP を用いた SNP スキャンにおいて検出された遺伝子については、その多くが欧米人と共通であり、一部が東アジア人固有と考えられる。現在進めている 2 型糖尿病以外の他の疾患についても同様である可能性が高く、日本人固有の疾患感受性遺伝子を同定するためには、SNP チップを用いた GWAS のみならず様々なアプローチが必要であろう。その観点から、MS マーカー相関解析によって得られた統合失調症の感受性遺伝子、連鎖解析を開始点として同定された若年心筋梗塞感受性遺伝子は、今後のさらなる相関の検証とそれに続く機能解析によって、病因・病態の解明のための有力な遺伝子となることが期待される。また、多系統萎縮症のような稀少疾患について、本支援班では SNP チップタイピングを支援したが、今後のリシーケンシングでの解析結果と統合することによって、Oligogene によって支配される形質を対象とした原因遺伝子探索法について、より有効な方法論を構築し国内外に発信するための基礎データとして活用可能である。また、自己免疫疾患の GWAS においては、HLA 領域に複数の相関ピークを同定したが、これらの相関 SNP の連鎖不平衡を検討すると、HLA - A や DR53、DP5 などの既報の遺伝子座とは異なる遺伝子とも相関している可能性が高く、より詳細な SNP タイピングによって、HLA 領域に位置する HLA 以外の真の感受性遺伝子が内外に先駆けて同定することが可能である。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

冠動脈疾患の連鎖解析において、増幅後の DNA によって MS タイピングを実施したことから、アレルタイピングが不正確となり、研究時間のロスを生じた。当初、ヘテロ接合度の高い MS マーカーを 1000 個タイピングする予定であったが、上記の理由から、一部が既にタイピングされていた 405 個の MS マーカータイピングへと変更した。しかし、405 個の MS マーカーでの結果に基づき、連鎖候補領域については、新しいマーカーによってさらにタイピングを行い、連鎖の確認を実施しており、連鎖領域の検出には差支えなかったと考える。

自己免疫性甲状腺炎に関する 5 番染色体を標的とした相関解析において、多重検定を越える相関 SNP が得られなかった。この領域は、サイトカイン遺伝子クラスターなど、感受性候補遺伝子が複数存在していたが、明確な相関が得られなかった。連鎖解析自体の偽陽性が否定できず、結果的には、21 年度より開始した GWAS による一次スクリーニングが有効であると考えられた。

<今後の課題、展望>

現在進めている AITD、アルツハイマー病の GWAS は 2 次スクリーニングから再現性確認のための相関解析の段階にあり、これを完遂することによって、新規の感受性遺伝子の同定が期待される。AITD における HLA 領域の相関は既に知られていることであるが、先に記載したように、HLA も含めた複数の非 HLA 遺伝子の関与も示唆されており、興味深い結果が得られる可能性がある。さらに冠動脈疾患においても、韓国人検体での再現性が得られ、日本人検体での解析検体数を増やし、相関の確認を行う最終段階にあることから、これにおいても新規遺伝子の同定が期待される。特に冠動脈疾患の新規遺伝子については、単一遺伝病の

原因疾患としても報告された遺伝子であり、表現型として心臓疾患や肥満糖尿病を呈すること知られており、機能解析を今後進めることによって、分子創薬への道が拓かれる可能性がある。

タイピン支援の展望については、1000 人ゲノムプロジェクトによって得られるレアバリエントを搭載した SNP チップが、近い将来利用可能となることが予想されており、大量の検体をリシーケンシングすることはコスト的に不可能であることを考慮すれば、チップベースで大量の検体についてレアバリエントを対象とした相関解析を実施することが可能であろう。したがって、現在進めている GWAS を継続すると同時に、新しいチップへの対応を考える必要がある。

<研究期間の全成果公表リスト>

1) 論文

Takeuchi F, Katsuya T, Kasturiratne A, Yamamoto K, Fujioka A, Serizawa M, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Nabika T, Yamaguchi S, Kono S, Takayanagi R, Yamori Y, Kobayashi S, Ogihara T, Wickremasinghe AR, de Silva HJ, Kato N. Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11, and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia*. 2009 in press

Hinohara K, Nakajima T, Yasunami M, Houda S, Sasaoka T, Yamamoto K, Lee BS, Shibata H, Tanaka-Takahashi Y, Takahashi M, Arimura T, Sato A, Naruse T, Ban J, Inoko H, Yamada Y, Sawabe M, Park JE, Izumi T, Kimura A. Megakaryoblastic leukemia factor-1 gene in the susceptibility to coronary artery disease. *Hum Genet*. 2009 Oct;126(4):539-547.

Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Katsuya T, Miyagishi M, Nakashima N, Nawata H, Nakamura J, Kono S, Takayanagi R, Kato N. Confirmation of multiple risk Loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1690-1699.

Miyake K, Yang W, Hara K, Yasuda K, Horikawa Y, Osawa H, Furuta H, Ng MC, Hirota Y, Mori H, Ido K, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Takeda J, Maeda E, Yamamoto K, Tokunaga K, Ma RC, So WY, Chan JC, Kamatani N, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet*. 2009;54 (4): 236-241.

Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MC, Ma RC, So WY, Chan JC, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet*. 2008 Sep;40(9):1092-1097.

Miura S, Shibata H, Kida H, Noda K, Tomiyasu K, Yamamoto K, Iwaki A, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T, Fukumaki Y. Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance in the lower extremities, urinary disturbance, and paroxysmal dry cough. *J Neurol Sci*. 2008 Oct 15;273(1-2):88-92.

Horikawa Y, Miyake K, Yasuda K, Enya M, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Kasuga M. Replication in Japanese of genome-wide association studies of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8): 3136-41.

Furuno K, Ikeda K, Hamano S, Fukuyama K, Sonoda M, Hara T, Sasazuki T, Yamamoto K. Onecut transcription factor OC2 is a direct target of T-bet in type-1 T-helper cells. *Genes Immun.* 2008 Jun;9(4):302-308.

Nakao T, Shimizu T, Fukushima T, Saito M, Okamoto M, Sugiura M, Yamamoto K, Ueda I, Imashuku S, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Sumazaki R, Matsui A. Fatal sibling cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) with MUNC13-4 mutations: case reports. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Apr-May ;25 (3): 171-180.

Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *J Hum Genet.* 2008;53(2):174-180.

Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, Yamamoto K, Horiuchi H, Takada K, Ohshima K, Nakamura S, Kinukawa N, Oshimi K, Kawa K. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007 Jul;86(1):58-65.

Furuno K, Takada H, Yamamoto K, Ikeda K, Ohno T, Khajoev V, Mizuno Y, Hara T. Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2007 Aug;151(2):155-160.

Kusuhara K, Yamamoto K, Okada K, Mizuno Y, Hara T. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes. *Int J Immunogenet.* 2007 Feb;34(1):35-44.

Mizumoto H, Hata D, Yamamoto K, Shirakawa R, Kumakura A, Shiota M, Yokoyama A, Matsubara H, Kobayashi M, Nishikomori R, Adachi S, Nakahata T, Kita T, Horiuchi H, Yasukawa M, Ishii E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with the MUNC13-4 mutation. *Eur J Pediatr.* 2006 Jun;165 (6): 384-388.

Ueda I, Kohdera U, Hibi S, Inaba T, Yamamoto K, Sugimoto T, Morimoto A, Ishii E, Imashuku S. A novel perforin gene mutation in a Japanese family with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2006 Jan; 83 (1): 51-54.

Yamamoto K, Ishii E, Horiuchi H, Ueda I, Ohga S, Nishi M, Ogata Y, Zaitzu M, Morimoto A, Hara T, Imashuku S, Sasazuki T, Yasukawa M. Mutations of syntaxin 11 and SNAP23 genes as causes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis were not found in Japanese people. *J Hum Genet.* 2005 50 (11): 600-603.

Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, Yamamoto K, Horiuchi H, Ohga S, Furuno K, Morimoto A, Imayoshi M, Ogata Y, Sako M, Koike K,

Sakata A, Takada H, Hara T, Imashuku S, Sasazuki T, Yasukawa M. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood.* 2005 May 1;105(9):3442-3448.

2) 学会発表

K. Yamamoto (2009, 11/11)

Genetics of coronary artery disease.

10th International Symposium on Host Genetic Epidemiology
Seoul, Korea

山本 健. (2008, 6/13) .

各種プラットフォームでのSNP遺伝子型タイピング。
ゲノムワイド関連解析ワークショップ, 東京。

山本 健 (2007, 3/30).

Update on genetic analysis for HLH.

第2回HLH講演会, 東京。

K. Yamamoto, M. Aoki, T. Sasazuki. (2005, 4/18-21)

Heterozygosities of 4703 microsatellite markers in the Japanese population.

Human Genome Meeting 2005, Kyoto.

K. Furuno, T. Hara, T. Sasazuki, K. Yamamoto. (2005, 4/18-21)

Identification of a target gene of T-box transcription factor Tbet in Th1 cell by human CpG microarray.

Human Genome Meeting 2005, Kyoto.

K. Yamamoto, M. Aoki, T. Sasazuki. (2005, 9/19-22)

Heterozygosities of 4867 microsatellite markers in the Japanese population.

The 5th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetics Societies, Okayama.

K. Furuno, T. Hara, T. Sasazuki, K. Yamamoto. (2005, 10/28-30)

Transcriptional Cross Regulation between T-bet and Onecut2 in Type 1 Helper T Cell.

International Cytokine Society Council 2005, Seoul.

3) 図書

古野 憲司, 山本 健. 2008. 血球貪食症候群の発症機序.
血液・腫瘍科, 57 (suppl.6) , 33-39.

E. Ishii, S. Ohga, S. Imashuku, N. Kimura, I. Ueda, A. Morimoto, K. Yamamoto, M. Yasukawa. 2005. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol*, 53, 209-223.

山本 健. 2005. 連鎖解析.

臨床遺伝子学'05「多因子遺伝病研究の最前線」.

最新医学, 60, 9月増刊, 16-24.

4) データベース/ソフトウェア

Polymorphism of Microsatellite Loci in the Japanese Population

(<http://www002.upp.so-net.ne.jp/kyama-Q/MS.html>)