

ゲノム構造情報研究グループ

Human Genome Research Group

プロジェクトディレクター 篠崎 一 雄
SHINOZAKI, Kazuo

ゲノム情報解析研究チーム

チームリーダー TAYLOR, Todd

ゲノム機能解析研究チーム

チームリーダー 小島 俊 男
KOJIMA, Toshio

当研究グループは、ヒトゲノム科学の最も基本となるヒトゲノム塩基配列（シーケンス）をもとにゲノム上に書かれた生物の遺伝情報の設計原理や法則性を見いだすことを目標としている。具体的には国際ヒトゲノム計画に参画し 11 番, 18 番, 21 番染色体を対象として全シーケンスの決定を進め、2004 年 10 月にヒトゲノム全体の解析結果を国際チームとして報告した。このプロジェクトを通して学んだ技術やノウハウを通して、ヒトゲノムから遺伝子等の有用情報を抽出するため、マウスや霊長類の相同染色体と比較ゲノム解析を行い、チンパンジー、ニホンザル、メダカ、マウス（日本産）などの比較解析を行った。またこれらを遂行するための BAC マッピングおよび遺伝子予測プログラムなどの情報処理システムも確立した。

1. ゲノム情報解析研究

ゲノム情報解析研究チームでは、ゲノム配列データの産出からその構造情報・機能情報のアノテーションに至る一連の解析作業を効率化することを目指し、様々なコンピュータシステムを設計・開発・運用してきた。

(1) 比較ゲノム解析 (Taylor, 村上)

チンパンジーゲノムプロジェクトの推進の第一段階として、チンパンジーゲノムの BAC クローンライブラリから約 64,000 個のクローンを選び、その末端配列を決定するとともに、その塩基配列をヒトゲノム配列と比較することによってクローンの物理位置の推定、配列の相同性、染色体内の転位、転座などの解析を進めた。さらに、チンパンジー 22 番染色体全体のシーケンス解析を完成させた。

進化的に互いに近い 5 種のショウジョウバエのゲノムライブラリーを委託業務として昨年度作成していたが、その末端配列を決定するとともに、その塩基配列を *D. melanogaster* ゲノム配列と比較することによってクローンの物理位置の推定、配列の相同性、染色体再構成に関わるブレイクポイントの推定などの解析を進めた。また、各情報をゲノム配列上で閲覧するためのデータベースシステムを構築した。

(2) 非経験的アプローチによるゲノム構造情報アノテーションシステムとその実験的検証 (十時, 竹田)

昨年度まで開発、改良を進めてきた、複数の ab initio 遺伝子発見プログラムを組み合わせる信頼性の高い遺伝子発見を行うプログラム DIGIT を最新のヒトゲノム配列全体に応用し、3,611 個の新規遺伝子を予測した。さらにその中のヒト 11, 21 番染色体で予測された新規遺伝子について、実験的検証を行った。

ヒトの種々組織由来 PolyA RNA を用いた RT-PCR に引

き続き、Nested-PCR により、これまで見いだされていない 34 個の遺伝子座において、新規遺伝子およびそれらのアイソフォームを同定するとともに、4 種の遺伝子およびアイソフォームについて、オープンリーディングフレーム (CDS) を決定した。これら遺伝子の多くは組織発現が極めて低いことから、これら遺伝子が通常の方法では単離困難な遺伝子と推定された。また、これら遺伝子の発現は多くが組織特異的に見られ、遺伝子産物の組織特異的な生理機能にも今後、興味を持たれる。これら遺伝子の機能アノテーションについても解析を進めている。

2. ゲノム機能解析 (小島)

我々は慶応大学と東京都老人総合研究所による全国超百寿者訪問調査に参加した超百寿者 (105 歳を越える年齢の方) から提供していただいた DNA サンプルを用いて、健康長寿関連遺伝子の検索を行っている。これまでに行った研究により明らかになった超百寿者の遺伝素因の特徴としては、高齢者の遺伝的特徴として確定しているアポタンパク E genotype では、E2/E2 頻度が若年健康者 3%, 百寿者 7% に対して、超百寿者では 10% と高く長寿関連遺伝素因の検討に最適のグループと考えられた。モデル生物で長寿に関連するとされるインスリン・IGF-1 受容体系遺伝多型の検討では、インスリン受容体の遺伝多型の頻度が超百寿者と若年者と異なることを世界で初めて報告した。

We have participated in the international human genome project and published a paper on the completion of the human genome sequence in October 2004. We played major roles in the analysis of chromosome 21, 11, and 18

and we found (for the first time) the existence of an extremely gene poor region called the “Gene-desert”. We have also developed a highly reliable gene prediction system named “DIGIT” and we predicted nearly 8000 new genes from the completed human genome sequence. As well, we constructed human-chimpanzee BAC comparative map to identify human specific genotypes. For further understanding of the genetic difference between humans and the chimpanzee, we have sequenced chimpanzee chromosome 22 (the counterpart of human chromosome). The data showed the base substitution rate of 1.44% and also the existence of nearly 68000 insertion/deletion between both genomes.

Research Subjects

1. Genome informatics
2. Functional genomics

Staff

Project Director

Dr. Kazuo SHINOZAKI

Team Leader

Dr. Todd TAYLOR (Genome Informatics Team)
Dr. Toshio KOJIMA (Functional Genomics Team)

Genome Informatics Team

Senior Scientist

Mr. Yasushi TOTOKI

Research Scientist

Dr. Katsuhiko MURAKAMI

Technical Staff

Ms. Tomoko HASEGAWA
Mr. Shuji INOUE
Ms. Kaoru KAIDA
Ms. Hiroko MORITA
Mr. Satoru YOSHIDA

Assistant

Ms. Yui BANDO

Functional Genomics Team

Senior Scientist

Dr. Tadayuki TAKEDA

Research Associate

Dr. Masashige BANDO
Dr. Yuki KATO
Dr. Kunihiko TAKAMATSU

Dr. Ming-Chin HUANG

Technical Staff

Ms. Naomi INAGAKI
Ms. Miwako TOCHIGI
Ms. Hiromi WADA
Ms. Wakako HASHIMOTO
Ms. Mariko IWATATE
Ms. Mikiko IWATSU
Ms. Asako NAKADA
Ms. Aki NISHIDA
Ms. Ritsuko OZAWA
Mr. Nobuhiro TAKANO
Ms. Maho NAKA

Assistant

Ms. Naoko KOBAYASHI

Visiting Members

Ms. Yukiko ABE (Sch. Medicine, Keio Uni.)
Dr. Naoki ADACHI (Sch. Sci., Kitasato Univ.)
Mr. Sven M. DEMIYA (Natl. Inst. Inf.)
Mr. Mitiru FUJIOKA (HITACHI Instrum. Serv. Co., Ltd.)
Dr. Asao FUJIYAMA (Natl. Inst. Inf.)
Dr. Chie FURIHATA (Coll. Sci. Eng., Aoyama Gakuin Univ.)
Dr. Masahira HATTORI (Sch. Sci., Kitasato Univ.)
Dr. Takashi ITO (Grad. Sch. Front. Sci., Univ. Tokyo)
Dr. Seishi KATO (Natl. Rehabil. Cen. Persons Disabilities)
Ms. Moe KIMURA (JST)
Mr. Nobuhiro OOMORI (HITACHI Instrum. Serv. Co., Ltd.)
Dr. Akira SATO (JST)
Dr. Katsuhiko SHIRAHIGE (Cen. Biol. Resour. Inf., Tokyo Inst. Technol.)
Dr. Masahiro SHIRAKAWA (Grad. Sch. Integr. Sci., Yokohama City Univ.)
Dr. Hiroshi YASUE (Natl. Inst. Agrobiol. Sci.)

Trainees

Mr. Hidehiko KAMEI (Grad. Sch. Dentistry, Aichi Gakuin Univ.)
Ms. Nurtami SOEDARSONO (Grad. Sch. Tokyo Med. Den. Univ.)
Ms. Doralina do Amaral RABELLO (Grad. Sch. Tokyo Med. Den. Univ.)
Ms. Yan LI (Grad. Sch. Front. Sci., Univ. Tokyo)
Mr. Daisuke FUMA (Grad. Sch. Dentistry, Aichi Gakuin Univ.)
Ms. Mizuki TAKAHASHI (Dept. Biosci. Biotechnol., Tokyo Inst. Technol.)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

- Phan X. T., Nguyen T. K., Nagao H., Nakazato H., Taketazu F., Fujisawa S., Yagasaki F., Chen Y. Z., Hayashi Y., Toyoda A., Hattori M., Sakaki Y., Tokunaga K., and Sato Y.: “Breakpoints at 1p36.3 in three MDS/AML(M4) patients with t(1;3)(p36;q21) occur in the first intron and in the 5' region of *MELI*”, *Genes, Chromosomes Cancer* **36**, 313–316 (2003). *
- Murakami K., Kojima T., and Sakaki Y.: “Assessment of clusters of transcription factor binding sites in relationship to human promoter, CpG islands and gene expression”, *BMC Genom. (Web)* (<http://www.biomedcentral.com/bmcgenomics/>) **5**, 16-1–16-17 (2004). *
- Shirohzu H., Yokomine T., Sato C., Kato R., Toyoda A., Purbowasito W., Suda C., Mukai T., Hattori M., Okumura K., Sakaki Y., and Sasaki H.: “A 210-kb segment of tandem repeats and retroelements located between imprinted subdomains of mouse distal chromosome 7”, *DNA Res.* **11**, 325–334 (2004). *
- Kojima T., Kamei H., Aizu T., Arai Y., Takayama M., Nakazawa S., Ebihara Y., Inagaki H., Masui Y., Gondo Y., Sakaki Y., and Hirose N.: “Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways”, *Exp. Gerontol.* **39**, 1595–1598 (2004). *
- Abe K., Noguchi H., Tagawa K., Yuzuriha M., Toyoda A., Kojima T., Ezawa K., Saitou N., Hattori M., Sakaki Y., Moriaki K., and Shiroishi T.: “Contribution of Asian mouse subspecies *Mus musculus molossinus* to genomic constitution of strain C57BL/6J, as defined by BAC-end sequence-SNP analysis”, *Genome Res.* **14**, 2439–2447 (2004). *
- Hirose N., Arai Y., Gondoh Y., Nakazawa S., Takayama M., Ebihara Y., Shimizu K., Inagaki H., Masui Y., Kitagawa K., and Kojima T.: “Tokyo centenarian study: Aging inflammation hypothesis”, *Geriatr. Gerontol. Int.* **4**, S182–S185 (2004).
- Lengronne A., Katou Y., Mori S., Yokobayashi S., Kelly G. P., Itoh T., Watanabe Y., Shirahige K., and Uhlmann F.: “Cohesin relocation from sites of chromosomal loading to places of convergent transcription”, *Nature* **430**, 573–578 (2004). *
- Nishizawa M., Katou Y., Shirahige K., and Toh-e A.: “Yeast Pho85 kinase is required for proper gene expression during the diauxic shift”, *Yeast* **21**, 903–918 (2004). *
- Yokomine T., Shirohzu H., Purbowasito W., Toyoda A., Iwama H., Ikeo K., Hori T., Mizuno S., Tsudzuki M., Matsuda Y., Hattori M., Sakaki Y., and Sasaki H.: “Structural and functional analysis of a 0.5-Mb chicken region orthologous to the imprinted mammalian

Ascl2/Mash2-Igf2-H19 region”, *Genome Res.* **15**, 154–165 (2005). *

(総 説)

豊田敦, 服部正平: “クローン化・配列決定できない配列”, *Molecular Medicine Vol. 41 臨時増刊号: ヒトゲノム*, pp. 37–39 (2004).

口 頭 発 表 Oral Presentations

(国際会議等)

- Taylor T.: “Biological characterization and incremental updating of DNA sequence databases to facilitate gene annotation and analysis”, 9th Int. Human Genome Meet. (HGM2004), (HUGO), Berlin, Germany, Apr. (2004).
- Kuroki Y., Toyoda A., Taylor T., Noguchi H., Watanabe H., Lee Y., Kim D., Park H., Choi S., Yamada T., Morishita S., Ito T., Hattori M., Sakaki Y., and Fujiyama A.: “Comparative analysis of Human and Chimpanzee Y chromosomes”, 9th Int. Human Genome Meet. (HGM2004), Berlin, Germany, Apr. (2004).
- Totoki Y., Takeda T., Yada T., and Sakaki Y.: “Experimental verification of novel human genes predicted by combining gene-finders”, 9th Int. Human Genome Meet. (HGM2004), (HUGO), Berlin, Germany, Apr. (2004).
- Kojima T., Kamei H., Arai Y., Ebihara Y., Gondo Y., Hirose N., and Sakaki Y.: “Molecular variation of LMNA gene in Japanese centenarians”, 9th Int. Human Genome Meet. (HGM2004), (HUGO), Berlin, Germany, Apr. (2004).
- Demiya S., Schonbach C., Toyoda A., Nagashima T., Stahl U., Sakaki Y., Kuroki Y., and Fujiyama A.: “Screening of ancestral polymorphisms of immune response gene”, 9th Int. Human Genome Meet. (HGM2004), (HUGO), Berlin, Germany, Apr. (2004).
- Kojima T., Kamei H., Arai Y., Gondo Y., Hirose N., Sakaki Y., and et al.: “Association analysis of the SHC1 gene locus with longevity in the Japanese population”, 2nd Int. Conf. on Functional Genomics of Ageing, (Elsevier), Crete, Greece, Apr.–May (2004).
- Gondo Y., Adati N., Kojima T., Sakaki Y., Hirose N., Arai Y., Inagaki H., Masui Y., Takayama M., Ebihara Y., Nakazawa S., Shimizu K., and Kitagawa K.: “XBP-1 is not associated with longevity but with functional status of centenarians”, 2nd Int. Conf. on Functional Genomics of Ageing, (Elsevier), Crete, Greece, Apr.–May (2004).
- Kuroki Y., Toyoda A., Noguchi H., Taylor T., Watanabe H., Yamada T., Morishita S., Ito T., Lee Y., Kim D., Park H., Hattori M., Fujiyama A., and Sakaki Y.: “Comparative analysis of human and chimpanzee Y chromosomes”, Cold Spring Harbor Meet. on the Biology of Genomes, New York, USA, May (2004).
- Totoki Y., Takeda T., Yada T., and Sakaki Y.: “Experimental verification of novel human genes predicted by combining gene-finders”, Cold Spring Harbor Meet. on the Biology of Genomes, (Cold Spring Harbor Labora-

- tory), New York, USA, May (2004).
- Taylor T., Toyoda A., Kuroki Y., Itoh T., Totoki Y., Noguchi H., Yada T., Watanabe H., Fujiyama A., Hattori M., and Sakaki Y.: "The DNA sequence and analysis of human chromosome 11", Cold Spring Harbor Meet. on the Biology of Genomes, (Cold Spring Harbor Laboratory), New York, USA, May (2004).
- Sakaki Y.: "The new current in post-sequence era", 4th Int. Bio Expo Japan 2004, (Reed Exhibitions Japan Ltd.), Tokyo, May (2004).
- Ohta K., Kugou K., Sasanuma H., Shibata T., Shirahige K., Mori S., and Katou Y.: "Dynamic relocation of Spo11 and Mre11 on meiotic yeast chromosomes", EMBO Workshop on Recombination Mechanisms, Seillac, France, May (2004).
- Kojima T., Gondo Y., and Hirose N.: "Genetic analyses from the Tokyo centenarian study and the semi-super centenarian study of Japan", 7th Meet. of the Int. Centenarian Consortium (ICC), Hano, Sweden, May (2004).
- Gondo Y., Kojima T., and Hirose N.: "Overview of Tokyo centenarian study and proposal to the future international comparison", 7th Meet. of the Int. Centenarian Consortium (ICC), Hano, Sweden, May (2004).
- Taylor T.: "The DNA sequence of human chromosome 21 - what's new?", Expert Workshop on the Biology of Chromosome 21 Genes: Towards the Gene-Phenotype Correlations in Down Syndrome, (Fondation Jerome Lejeune and others), Washington DC, USA, June (2004).
- Kojima T., Kamei H., Aizu T., Arai Y., Takayama M., Nakazawa S., Ebihara Y., Inagaki H., Masui Y., Gondo Y., Sakaki Y., and Hirose N.: "Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways", 7th Int. Symp. on Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging, (Southern Illinois University), Bregenz, Austria, July (2004).
- Taylor T., Toyoda A., Kuroki Y., Itoh T., Totoki Y., Noguchi H., Yada T., Fujiyama A., Hattori M., and Sakaki Y.: "The DNA sequence and analysis of human chromosome", Joint Cold Spring Harbor Laboratory/Wellcome Trust Conf. on Genome Informatics, Hinxton, UK, Sept. (2004).
- Gondo Y., Inagaki H., Masui Y., Kojima T., and Hirose N.: "Could we successfully age in extremely old?: findings from Tokyo centenarian study", 2004 Sunchang Int. Centenarian Symp., (Sunchang Country, Seoul National University Aging and Apoptosis Research Center), Sunchang, Korea, Oct. (2004).
- Hirose N., Gondo Y., Kojima T., Inagaki H., Masui Y., Nakazawa S., Arai Y., Ebihara Y., Takayama M., and Shimizu K.: "The biomedical and genetic characteristics of Japanese centenarians and preliminary result of semisupercentenarian study", 2004 Sunchang Int. Centenarian Symp., (Sunchang Country, Seoul National University Aging and Apoptosis Research Center), Sunchang, Korea, Oct. (2004).
- Kuroki Y., Toyoda A., Taylor T., Itoh T., Hattori M., Sakaki Y., and Fujiyama A.: "Isolation and analysis of primate telomeric regions", American Soc. of Human Genetics 54th Ann. Meet. (ASHG 2004), Toronto, Canada, Oct. (2004).
- Taylor T., Toyoda A., Kuroki Y., Itoh T., Totoki Y., Noguchi H., Yada T., Fujiyama A., Hattori M., Sakaki Y., and Human Chromosome 11 Sequencing Consortium: "The DNA sequence and analysis of human chromosome 11", American Soc. of Human Genetics 54th Ann. Meet. (ASHG 2004), Toronto, USA, Oct. (2004).
- Takamatsu K., Takahashi M., Murakami K., Maekawa K., Toyoda A., Taylor T., Fujiyama A., Hattori M., Takeda T., and Sakaki Y.: "Comparative analysis of primate-specific gene DSCR9", 5th HUGO Pacific Meet. and 6th Asia-Pacific Conf. on Human Genetics, (Human Genetics Organization), Biopolis, Singapore, Nov. (2004).
- Murakami K., Kojima T., and Sakaki Y.: "Mining relationship between clusters of predicted transcription factor binding sites and human promoter sequences", 5th HUGO Pacific Meet. and 6th Asia-Pacific Conf. on Human Genetics, (Human Genetics Organization), Biopolis, Singapore, Nov. (2004).
- Totoki Y., Noguchi H., Takeda T., Yada T., and Sakaki Y.: "Novel human genes predicted by combining gene-finders", Cold Spring Harbor Laboratory 2004 Genomics Workshop on Identification of Functional Elements in Mammalian Genomes, Cold Spring Harbor, USA, Nov. (2004).
- Murakami K. and Sakaki Y.: "Inferring breakpoints from large-scale BAC-end sequences and a complete genome sequence", 15th Int. Conf. on Genome Informatics (GIW 2004), (Japanese Society for Bioinformatics (JSBi)), Yokohama, Dec. (2004).
- (国内会議)
- 阿部訓也, 野口英樹, 豊田敦, 小島俊男, 服部正平, 榊佳之, 森脇和郎, 城石俊彦: "日本固有実験用マウス系統 MSM/Ms からの BAC ゲノムライブラリーの作製とその応用", 第 51 回日本実験動物学会総会, 長崎, 5 月 (2004).
- 竹田忠行: "ゲノム解明の意義と方法および現状", 第 13 回理化学研究所里庄セミナー, (仁科会館), 岡山県里庄, 8 月 (2004).
- 兼子直, 岡田元宏, 朱剛, 金井数明, 福岡五龍, 廣瀬伸一, 小島俊男, 伊藤正利, 小国弘量: "熱性けいれん, 熱性けいれんプラス, 及び乳児重症ミオクロニーてんかんの遺伝子解析と遺伝子診断の設定", 第 16 回研究報告会, (てんかん治療研究振興財団), 大阪, 8 月 (2004).
- 久郷和人, 森沙織, 柴田武彦, 白髭克彦, 太田邦史: "出芽酵母 Mre11, Spo11 の減数分裂期における染色体上の結合分布の解析", 酵母遺伝学フォーラム第 37 回研究報告会, 松江, 9 月 (2004).
- 高松邦彦, 高橋瑞希, 前川耕平, 豊田敦, Taylor T., 藤山秋佐夫, 服部正平, 竹田忠行, 榊佳之: "霊長類特異的遺

伝子 DSCR9 の比較ゲノム解析”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).

村上勝彦, 榊佳之: “BAC エンド配列の近縁種ゲノムへの高精度マッピングとそれを用いたブレークポイントの推定”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).
十時泰, 小沢里津子, 奥村玲奈, 榊佳之, 矢田哲士, 竹田忠行: “複数の遺伝子発見プログラムを組み合わせで発見された

新規ヒト遺伝子の実験的検証”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).

加藤由起, 荒木弘之, 白髭克彦: “Identification of proteins involved in arrest and recover of replication fork under replicative stress”, 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2004).