

遺伝子多型解析チーム

Laboratory for SNP Analysis

チームリーダー 大 西 洋 三
OHNISHI, Yozo

当研究チームは、平成 15 年 6 月よりスタートした文部科学省リーディングプロジェクト「個人の遺伝情報に応じた医療実現プロジェクト」（オーダーメイド医療実現化プロジェクト）においてバイオバンクに収集される、47 疾患、30 万人のゲノム DNA を対象に SNP タイピングを行い、オーダーメイド医療に必要な遺伝子データベースの構築を支援する。数多くの患者サンプルを対象とするため、大量・高速 SNP タイピング法の技術開発も行う。

1. 高速・大量 SNP タイピングの実施（大西，斎藤）

本年度は、複数の SNP タイピングシステムを用いて高速・大量 SNP タイピングを行った。Multiplex-PCR をベースにした Invader 法では、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関連する遺伝子の同定および複数の薬剤の副作用発現に関連する遺伝子の同定のために、52,608 SNP を用いてスクリーニングを行った。スクリーニングにより、カットオフ値に設定した p 値より低い相関を認めた SNP については、サンプル数を拡大し領域の絞込みを行った。この結果、ALS の発症に関連すると考えられる複数の遺伝子、複数の薬剤に対して副作用発現に関連すると考えられる遺伝子を同定した。

Golden-Gate 法では、薬剤の代謝に関連する遺伝子上の 1,536 SNP を用いて約 1 万サンプルについて SNP タイピングを行い、代謝酵素関連遺伝子の SNP について日本人の多型頻度情報を収集した。

2. 大量・高速 SNP タイピング法の技術開発（大西，斎藤）

本年度は、昨年度に引き続き、さらに効率のよいタイピングを行うためのタイピング条件の検討を行った。

“Personalized Medicine” project supported by MEXT started from June 2003. The aims of this project are: (1) discovery of genes susceptible to diseases, or those related to efficacy or adverse reactions of drugs, (2) evidence-based development of drugs or diagnostic methods, (3) providing the important medical information that can be applied for establishment of “Personalized Medicine”, and (4) genetic and environmental epidemiology. This project plans to collect genomic DNA from 300,000 patients with 47 common diseases for 4 years. The aims of laboratory for SNP Analysis are: (1) genotyping support for “Personalized Medicine” project, and (2) development of high-throughput SNP genotyping systems. We performed SNP genotyping at 52,608 SNP loci to identify the genes related with the onset of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or some drug side-effects for initial screening by means of Invader assay. We also expanded the sample size to confirm the association of initial screening. As the results of case-control association studies we identified some genes related with ALS or drug side-effects. With Golden-Gate assay we

genotyped at 1,536 loci of drug metabolizing enzymes with 10,000 samples. We collected allele frequency information of SNPs on drug metabolizing enzymes.

Research Subjects

1. Genotyping support for “Personalized Medicine” project
2. Development of high-throughput SNP genotyping systems

Staff

Laboratory Head

Dr. Yozo OHNISHI

Research Scientist

Mr. Susumu SAITO

Technical Staff

Ms. Hanae AMITANI
Ms. Tamami FUJISAKI
Ms. Satoko HARIGAE
Ms. Shoko HIGUCHI
Ms. Yoshiko HIRAYAMA
Mr. Shunji ISHII
Ms. Harumi IWAI
Ms. Saori KAWAGUCHI
Ms. Emi MANIWA
Ms. Kazuna MOROHOSHI
Ms. Aiko ONO
Ms. Saori OWAKI
Ms. Masahito SHINODA
Ms. Makiko WATABE
Ms. Hitomi YAMANAKA

Assistant

Ms. Ayano CHIKUBA

Ms. Chikako OTSUKA

Visiting Members

Mr. Nobuhiro ETOU (NTT Data Corp.)

Mr. Takashi ISHIKURA (INTEC Web and Genome Inf. Corp.)

Ms. Fumiko KOMINE (Science Service Inc.)

Mr. Takashi KURAMOTO (Science Service Inc.)

Ms. Hazuki TAKADA (Science Service Inc.)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Kamatani N., Sekine A., Kitamoto T., Iida A., Saito S., Kogame A., Inoue E., Kawamoto M., Harigai M., and Nakamura Y.: "Large-scale single-nucleotide polymorphism (SNP) and haplotype analyses, using dense SNP maps, of 199 drug-related genes in 752 subjects: the analysis of the association between uncommon SNPs within haplotype blocks and the haplotypes constructed with haplotype-tagging SNPs", *Am. J. Hum. Genet.* **75**, 190–203 (2004). *

Tsunoda T., Lathrop G. M., Sekine A., Yamada R., Takahashi A., Ohnishi Y., Tanaka T., and Nakamura Y.: "Variation of gene-based SNPs and linkage disequilibrium patterns in the human genome", *Hum. Mol. Genet.* **13**, 1623–1632 (2004). *

Iida A., Saito S., Sekine A., Kataoka Y., Tabei W., and Nakamura Y.: "Catalog of 300 SNPs in 23 genes encoding G-protein coupled receptors", *J. Hum. Genet.* **49**, 194–208 (2004). *

Iida A., Saito S., Sekine A., Tabei W., Kataoka Y., and Nakamura Y.: "Identification of 20 novel SNPs in the guanine nucleotide binding protein alpha 12 gene locus", *J. Hum. Genet.* **49**, 445–448 (2004). *

Ozaki K., Inoue K., Sato H., Iida A., Ohnishi Y., Sekine A., Sato H., Odashiro K., Nobuyoshi M., Hori M., Nakamura Y., and Tanaka T.: "Functional variation in *LGALS2* confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin- α secretion *in vitro*", *Nature* **429**, 72–75 (2004). *

Ohtsubo S., Iida A., Nitta K., Tanaka T., Yamada R., Ohnishi Y., Maeda S., Tsunoda T., Takei T., Obara W., Akiyama F., Ito K., Honda K., Uchida K., Tsuchiya K., Yumura W., Ujiie T., Nagane Y., Miyano S., Suzuki Y., Narita I., Gejyo F., Fujioka T., Nihei H., and Nakamura Y.: "Association of a single-nucleotide polymorphism in the immunoglobulin μ -binding protein 2 gene with

immunoglobulin A nephropathy", *J. Hum. Genet.* **50**, 30–35 (2005). *

[単行本・Proc.]

(総 説)

大西洋三, 田中敏博: "心筋梗塞の遺伝子解析", *Annual Review 循環器* 2004, 矢崎義雄ほか (編), 中外医学社, 東京, pp. 53–56 (2004).

口 頭 発 表 Oral Presentations

(国際会議等)

Ozaki K., Inoue K., Sato H., Iida A., Ohnishi Y., Sato H., Odashiro K., Nobuyoshi M., Hori M., Nakamura Y., and Tanaka T.: "Genome-wide association study to identify genes related to myocardial infarction and their functional analyses", *American Soc. of Human Genetics 54th Ann. Meet. (ASHG 2004)*, Toronto, Canada, Oct. (2004).

Mushiroda T., Ohnishi Y., Saito S., Yamazaki T., Kamatani N., Beck Y., and Nakamura Y.: "Genome-wide SNP association studies for cardiovascular adverse reactions by calcineurin inhibitors in renal transplant recipients", *American Soc. of Human Genetics 54th Ann. Meet. (ASHG 2004)*, Toronto, Canada, Oct. (2004).

Ohnishi Y. and Nakamura Y.: "'BioBank Japan' for developing personalized medicine", *American Soc. of Human Genetics 54th Ann. Meet. (ASHG 2004)*, Toronto, Canada, Oct. (2004).

Tsunoda T., Lathrop G. M., Sekine A., Yamada R., Takahashi A., Ohnishi Y., Tanaka T., and Nakamura Y.: "Genome-wide map of gene-based and block-based haplotypes and tag SNPs and comparison of power for association study", *13th Takeda Science Foundation Symp. on Bioscience on Genome Analysis and Medicine*, Tokyo, Dec. (2004).

(国内会議)

大西洋三: "目の前にあるオーダーメイド医療", 「オーダーメイド医療を考える」公開シンポジウム, 大阪, 11月 (2003).

大西洋三: "オーダーメイド医療の実現とバイオバンク", *バイオジャパン* 2004, 東京, 9月 (2004).

大西洋三: "「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」でのメディカルコーディネーターの役割", *日本人類遺伝学会第49回大会*, 東京, 10月 (2004).

大西洋三: "目の前にあるオーダーメイド医療", 「オーダーメイド医療を考える」公開シンポジウム, 大阪, 2月 (2005).

大西洋三: "ゲノムワイドSNP解析によるオーダーメイドがん医療の実現", *第2回日本癌学会カンファレンス*, 長野, 3月 (2005).

大西洋三: *第69回日本循環器学会総会・学術集会*, 横浜, 3月 (2005).