

ライフサイエンスデータベース統合推進事業（統合化推進プログラム）

「個別化医療に向けた  
ヒトゲノムバリエーションデータベース」  
研究開発期間：平成26年4月～平成29年3月

研究開発終了報告書

研究代表者：徳永勝士  
（東京大学 大学院医学研究科 教授）

## §1. 研究開発実施の概要

研究の目的:

比較的低価格での高速大容量の SNP タイピング技術の確立により、SNP による疾患関連解析 (GWAS) が可能となり、ここ 2000 年中頃から 10 年程は世界レベルでの大規模なプロジェクトも計画・実施され、多くの疾患関連候補 SNP が発見された。その一部は機能的な疾患関連性も明らかになりつつある。一方、ここ 5 年程は、次世代シーケンサ (NGS) によるゲノムワイドな疾患関連変異の検出も可能となりつつあり、家族性の単一遺伝子疾患の難治性・希少疾患のみならず、徐々に多因子疾患にも適用され、多くの疾患関連候補新規変異が発見されつつある。また、癌に関しては ICGC (International cancer genome consortium) や TCGA (The cancer of genome atlas) などの大型プロジェクトの実施により、多様な癌細胞がシーケンシングされ、新規の体細胞変異が多く発見されるとともに、癌細胞の性質・悪性度に関係する変異も明らかになってきた。

これらのデータは多様でかつ情報量も膨大であることから散逸を防ぎ、研究者間で共有仕組みを作ることは重要である。この問題を解決するために NCBI では dbGAP が、EBI では EGA を構築し、phenotype と genotype の関係性を探索するための GWAS データ、及び NGS データをアーカイブする仕組みを作成している。しかし、集団によっても疾患関連変異が異なることが知られており、アジア人の変異・表現型の体系化が必要である。

実施内容:

我々の研究グループは 2006-2010 年の統合データベースプロジェクト、2011-2013 年度の統合化推進プログラムにおいて、GWAS DB、SNP control DB、CNV DB、CNV association DB を構築し、GWAS データの登録・共有化を実施した。更に、GWAS-DB を拡張した human genome variation DB を構築し、GWAS に限らず変異の登録を可能とし、また、文献からの抽出した生殖細胞の変異の体系化を行ってきた。本 PJ においては、変異データの充実化及び体系化、変異と薬剤応答性との関係の充実化と、既存の体細胞変異データベースとの連携を図った。

具体的には、human genome variation DB への文献から抽出する疾患・薬剤・変異データの登録を充実させると共に、体細胞変異のデータベースとの連携機能を入れ、生殖細胞の変異のうち、がんを特徴づける体細胞変異遺伝子が明示できるようにした。また、他のデータベース情報との連携を可能とするため変異データの RDF 化に取り組んだ。

また、NBDC の GWAS, NGS の生データとの受入れと再配布部門とも連携し、web による計算結果の公開可能なデータについて受入れを行った。

## §2. 研究開発実施体制

### 1. 研究グループ

#### (1)「東京大学」グループ(研究代表者グループ)

##### 人員構成

氏名	所属機関	役職	研究開発項目	参加時期
徳永 勝士	東京大学 大学院医学研究科	教授	総括	H26.4～ H29.3
澤井 裕美	東京大学大学院医学系大学院	助教	variation DB の構築	H26.4～ H29.3
豊田 裕美	東京大学大学院医学系大学院	特任助教	variation DB の構築	H27.4～ H29.3
山崎 茉莉亜	東京大学大学院医学系大学院	特任研究員	variation DB の構築	H27.4～ H29.3

##### 担当項目

研究項目: ヒト多型・変異 DB の機能拡張とデータ収集

- 1) ゲノムワイド関連解析の DB の機能拡張とデータの収集
- 2) Human genome variation DB, HLA DB の拡張構築

#### (2)「東京大学医学部附属病院」グループ(主たる共同研究者グループ)

##### 人員構成

氏名	所属機関	役職	研究開発項目	参加時期
辻 省次	東京大学 医学部附属病院	教授	新学術研究産出データの整理と体系化	H26.4～ H29.3
阿山 晴取	同上	研究員	新学術研究産出データの整理と体系化	H26.10～ H28.10

##### 担当項目

研究項目: ヒト多型・変異データの体系化とデータ登録

- 1) 新学術領域研究「パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患メカニズムの解明」で産出した全ゲノム配列解析による神経変性疾患の新規変異の整理と登録
- 2) 新学術領域研究の「ゲノム支援」で産出した変異データの整理と登録

#### (3)「遺伝研」グループ(主たる共同研究者グループ(1))

##### 人員構成

氏名	所属機関	役職	研究開発項目	参加時期
井ノ上 逸朗	国立遺伝学研究所	教授	統計遺伝学的計算手法の開発	H26.4～ H29.3
早野 崇英	国立遺伝学研究所	研究員	統計遺伝学的計算手法の開発	H26.4～ H29.3
杉本 竜太	国立遺伝学研究所	研究補助員	統計遺伝学的計算手法の開発	H26.4～ H29.3

##### 担当項目

研究項目: 遺伝統計学的計算手法の開発とデータ登録

- 1) 新学術「ゲノム支援」で産出された変異データのクオリティーコントロールを行うとともに登録

を行う。

2) 新学術以外で産出された変異データの収集と整理・登録

3) HLA ハプロタイプの配列決定およびDB登録

4) GWAS メタ解析手法の開発と適用

5) エクソームデータからの新規Alu挿入の探索手法の開発および登録

#### (4)「日立製作所」グループ(主たる共同研究者グループ(2))

##### 人員構成

氏名	所属機関	役職	研究開発項目	参加時期
小池 麻子	日立製作所 研究開発グループ テクノロジーイノベーション統括本 部ヘルスケアイノベーションセンタ	センタ長	変異・多型関連の 計算手法の開発	H26.4～ H29.3
安田 知弘	日立製作所 研究開発グループ テクノロジーイノベーション統括本 部ヘルスケアイノベーションセンタ バイオシステム研究部	主任研究員	統計遺伝学的計 算手法の開発	H26.4～ H29.3
湯川 真澄	同上	研究補助員	Variation DB 用 データの収集と体 系化	H26.5～ H28.11
藤田 暁歌	同上	研究補助員	Variation DB 用 データの収集と体 系化	H26.6～ H29.3

##### 担当項目

多型・変異関連の計算手法の開発

- 1) 前プロジェクトから引き継ぎ、GWAS データの解析と運用受け入れ・再配布と解析・登録を行う。
- 2) Human genome variation DBを他のDBと連携させ、pathway情報、メチル化情報、種間での保存性を鑑みた形で変異を解釈できるような知識型データベースとしての機能追加を行う。
- 3) 文献から、変異(構造多型を含む)と疾患感受性、薬剤応答性、ウイルス耐性などの表現型情報との関係性を抽出し、Human genome variation DBへ登録する。その際、HGVSが推奨しているフォーマットに準拠し、データの互換性を高める。
- 4) 必要に応じて、Human genome variation DBの参照ゲノムデータを登録データ及び公開データから計算して登録する。

## 2. 有識者会議等

なし

### §3. 研究開発の目的、実施内容及び成果

#### 1. 研究開発の背景

2000年代中頃のゲノムワイドな SNP タイピング技術の確立により高速大容量の解析が可能となり、数千検体から数万検体の大規模な症例対照研究やコホート研究が実施され、多くの疾患関連 SNP が発見された。GWAS はそれまでにない大規模のデータ量であったため、データの散逸を防ぎ、研究者間でいかにして共有するかが問題となった。この問題を解決するために NCBI では dbGAP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>) が、EBI では EGA (<https://www.ebi.ac.uk/ega/home>) を構築し、phenotype と genotype の関係性を探索するための GWAS データ、及び NGS データをアーカイブする仕組みを作成した。これらのデータ利用を希望する申請者はデータアクセス委員会の承認を経てアーカイブデータを利用することができ、研究者間のデータ共有が可能となった。dbGAP、EGA はそれぞれ、研究ファンドと結びついており、特定の研究ファンドを利用した場合は、これらの DB への登録が義務化されている。この他、特定の研究ファンドとリンクしていない形で GWAS データや genotype-phenotype の関連データを取り扱うものとして、GWAS Central (<http://www.gwascentral.org/>)、gen2phen (<http://www.p3g.org/biobank-toolkit/gen2phen>) なども存在する。一方、特定のローカスもしくは特定の遺伝性疾患に関する変異データを集積する DB としては、Human Genome Variation Society (HGVS, <http://www.hgvs.org/>) が中心となって変異データの標準化を行いながら、LSDB (Locus specific database, [\)として各機関によって開発された DB のリンク集として機能する DB がある。一つの DB で変異データと疾患の関係を体系化したものとしては、OMIM\(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>\)、HGMD \(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>\) が上げられる。前者は研究成果を総括する総説としての充実度は高いが変異情報としては情報が少なく、後者は変異データは充実しているが、ゲノム上の位置情報の記載に曖昧性が残るものが多く、しかも最新版はアカデミアに対しても有料である。また、両者ともに、集団による疾患関連変異の違いなどは十分に考慮されていない。](http://www.hgvs.org/locus-specific-mutation-databases/?field hgnc gene symbol title=)

一方、アジア人の変異・表現型の体系化として、2006-2010 年度実施の統合データベースプロジェクトの中で、我々(東大、東大病院、東海大、日立)は、ゲノムワイド関連解析の集約的・半永久的な管理と研究者間の情報共有を目的とし、ゲノムワイド関連解析のデータベース(健常者の SNP database, GWAS の database, CNV の database)を構築するとともに、データ共有審査委員会を組織し、個人毎の genotype や生データの預け入れと再配布を整備・運用してきた。また、一方、疾患別に疾患感受性変異及び臨床データを網羅的に登録する DB のモデルとして、神経変性疾患の4疾患(ALS:筋萎縮性側索硬化症、PD:パーキンソン病、ALD:副腎白質ジストロフィー、HSP:家族性痙攣性対麻痺)について mutation DB を構築した。本 DB には、国内コンソーシアムで収集した検体のターゲットシーケンシングによって発見した変異情報と文献から収集した変異情報、臨床情報(発症年齢、発症部位など)を登録し、変異特異的な予後が俯瞰できるようにした。

更に 2011-2013 年度実施の統合化推進プログラムにおいては、生殖細胞系列の疾患感受性変異の登録を可能とした human genome variation DB を構築した。本 DB では、GWAS だけでなく、NGS データ及びその他の機器によって検出した疾患関連変異を登録対象とし、アジア人を中心として、疾患関連変異と疾患との関係の体系化を行った。さらに、GWAS データ・NGS 変異データの受け入れと再配布の仕組みを NDBC と連携して整えた。

本 PJ(2014-2016 年度)では、これらの問題を解決するため、human genome variation DB への文献から抽出する疾患・変異データの登録を充実させるとともに、薬剤応答性遺伝子変異のデータ等を登録することも目的とした。また、パスウェイデータなどのオミックスデータとも連携させ、変異の表現型への影響の解釈を可能とした。これにより、疾患の機序の理解も深まるとともに、変異の表現型との関連に基づく疾患間の共通性と異質性、集団間の差異も俯瞰でき、新規変異の

表現型に与える影響の予想や、薬剤応答に与える影響の予想にも役立ち、個別化医療実現に資すると考えられる。

また、他データと連携した解釈等を可能とするため変異の RDF 化等も行った。

## 2. 研究開発対象のデータベース・ツール

### (1) データベース

#### 主要なもの

正式名称	略称	概要
Human genome variation database	HGVD	ヒトゲノムのゲノムワイド関連解析に関するポータルサイトです。「ヒトゲノムバリエーションデータベース共有方針」と、下述の CNV association DB、CNV control DB、GWAS-DB、HLA DB、Human Variation DB、SNP-DB、および Re-Sequencing DB へのリンクと関連組織へのリンクが記述されています。
Genome wide association database	GWAS DB	数十万から数百万の SNP チップによる疾患関連解析の頻度情報と遺伝統計解析の結果を登録し、GUI により結果を閲覧できるようにしています。
HLA database	HLA DB	次世代シーケンサーによって検出された HLA 領域における健常者変異、疾患関連変異、及び、文献に発表されている疾患関連変異を抽出・登録し、GUI により閲覧できるようにしています。

#### 上記以外のもの

正式名称	略称	概要
copy number variation association database (CNV association DB)	CNV association DB	健常者の数十万から数百万の SNP チップデータから検出した CNV のケースコントロール解析の結果を登録し、GUI により結果を閲覧できるようにしています。
CNV control DB	CNV control DB	健常者の数十万から数百万の SNP チップデータから検出した CNV を登録し、GUI により結果を閲覧できるようにしています。
SNP Control DB (SNP DB)	SNP DB	日本 PGx データサイエンスコンソーシアムデータ等追加

### (2) ツール等

正式名称	略称	概要
HOSOMICHI HLA ANALYSIS TOOLS	HLA ANALYSIS TOOLS	NGS による HLA 遺伝子配列決定法ならびにタイピング法の解析パイプライン

※データベース、ツールの詳細は別紙参照。

### 3. 達成目標及び実施計画

#### (1) 当初の実実施計画・達成目標

##### 1. Human genome variation DB の拡張と関連する計算手法の開発

次世代シーケンサー (NGS) で検出されている癌などの体細胞における変異データベースとの連携し、疾患の進行に伴う体細胞変異が生殖細胞中にすでに存在して疾患リスクを上昇させているかわかるよう、Human genome variation DB を拡張する。但し、体細胞変異には表現型への影響度が小さいものも多く含まれるため特に高頻度に体細胞突然変異が生じる遺伝子を優先し、driver mutation を中心に連携する。HLA 領域については、引き続き HLA のハプロタイプごとの変異の登録、検体ごとの HLA ハプロタイプの組み合わせなどが登録できるようにし、HLA のハプロタイプと疾患感受性、免疫応答性、薬剤応答性との関係を俯瞰できるようにする。

DB は、従来同様に内部用 DB と公開用 DB を構築し、内部用 DB は複数の共同研究機関の情報共有の場としても使えるようにする。NGS の生データについては DDBJ の short read archive に登録し、そのアクセッション情報を保持する。内部用については、個体レベルでの臨床データ等も登録できるようにする。

疾患遺伝子探索研究の結果についても、一定の品質を確保したデータについてのみ多型・変異の頻度情報の計算対象とし、個人が特定できないレベルで臨床情報と変異の関係が検索できる形で公開する。

また、引き続き文献に記載されている変異・疾患情報、変異・薬剤応答の関係性情報について抽出し、DB のデータを充実化させる。

Human genome variation DB においては、臨床情報、疾患、薬剤応答性、遺伝子変異/構造多型での横断検索を可能とすることにより、同一遺伝子の複数疾患での関与、疾患変異箇所依存の症状の差異等が俯瞰できるようにする。専門家以外にも一層使いやすいデータベースへと機能向上させる。

疾患のステージ、及び、薬剤応答性とゲノム変異の関係性の解釈には、パスウェイ情報などのオミックス情報が重要であるため、これらの情報についても充実化を図る。

変異の記載は、今迄通り HGVS が推奨している表記に統一し、世界規模のデータの互換性を高くしたコンテンツとする。

データ収集については、ユーザからのデータ登録を学会等で広く呼び掛けるとともに、過去情報については文献からの抽出を行いデータの充実化を図る。

##### 2. GWAS 関連データベースの機能追加と運用

我々の研究グループは 2006-2010 年度の統合 DB プロジェクト、2011-2013 年度の統合化推進プロジェクトにおいて、GWAS 関連の DB (健常者 SNP, GWAS, CNV, CNV association DB) を構築しデータの集約的な管理を行うとともに、データの預け入れと再配布を行う枠組みを構築・運用し、研究者間のデータの共有化を図ってきた。また、Illumina Omni-2.5, Affymetrix6.0, AXIOM の健常者データを使い、各プラットフォーム間での imputation などでもできるように整えてきた。

DB を引き続き運用して新たな成果を受け入れるとともに、メタ解析機能などの高機能化させる。(1-3 年目解析機能の強化)

##### 3. データの受け入れと再配布について

また、現在 GWAS、次世代シーケンサーの変異データについてもデータの受け入れと再配布を可能とする。NBDC のデータアクセス委員会と協調して進める。(但し、シーケンサー配列生データは遺伝研の short read archive での保管となるため再配布の対象外である)。

##### 4. 国際連携について (1年目:検討:2年目以降運用)

EBI-EGA、および GWAS Central、Gene2Phen との国際連携を開始し、必要に応じてデータの交換を行えるようにする。

## (2) 期間中に追加・削除・変更した実施計画・達成目標

RDF 機能を追加。データの受入れ・再配布に関しては NBDC が実施に変更。

## 4. 実施内容

### (1) 実施内容

#### 1) Human genome variation DB の充実化

計画通り、NGS の変異データのアーカイブ、臨床情報の登録等をアーカイブ可能とし、内部用と公開用の DB を構築した。また、Human genome variation DB においては、臨床情報、疾患、薬剤応答性、遺伝子変異/構造多型での横断検索を行えるようにし、同一遺伝子の複数疾患での関与、疾患変異箇所依存の症状の差異等が俯瞰できるようにした。

また、薬剤応答性とゲノム変異の関係性の解釈のため、パスウェイ情報などのオミックス情報を充実させた。変異の記載は、今迄通り HGVS が推奨している表記に統一し、世界規模のデータの互換性を高めた。

詳細は以下の通りである。

マニュアルキュレーションを行い文献から疾患情報 7000 レコード以上を追加し、データを充実させた。また、日本 PGx データサイエンスコンソーシアム、東北メディカルメガバンク、京大コホートデータなども日本人健常者データとして取り込み、参照ゲノム配列も充実させた。(図 1) また、偏頭痛および四肢痛 (Nagata E. PLoS One 2014)、脾類上皮嚢腫 (Omer WH. BMC Med Genet 2014)、高グレード漿液性卵巣がん (Hayano T. PLoS One 2014)、遺伝性腎疾患 (Mori T. Clin Exp Nephrol 2016)、および前立腺がん (Hayano T. PLoS One 2016) で産出された変異データについて、データの収集と整理を行った。

がん変異データとして COSMIC のデータと連携し、がんのバリエーション変異を生殖細胞変異と共に表示可能とし、生殖細胞変異のうちドライバー変異かどうかを明示できるようにした。(図1)



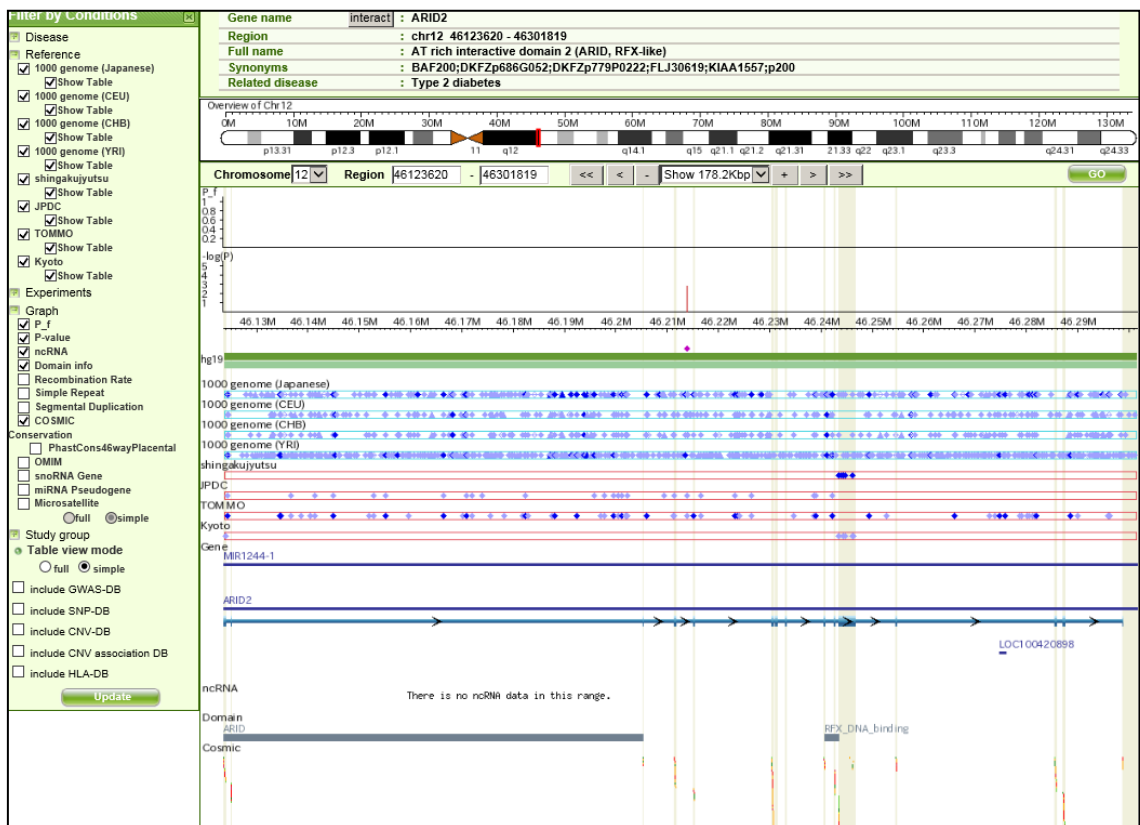
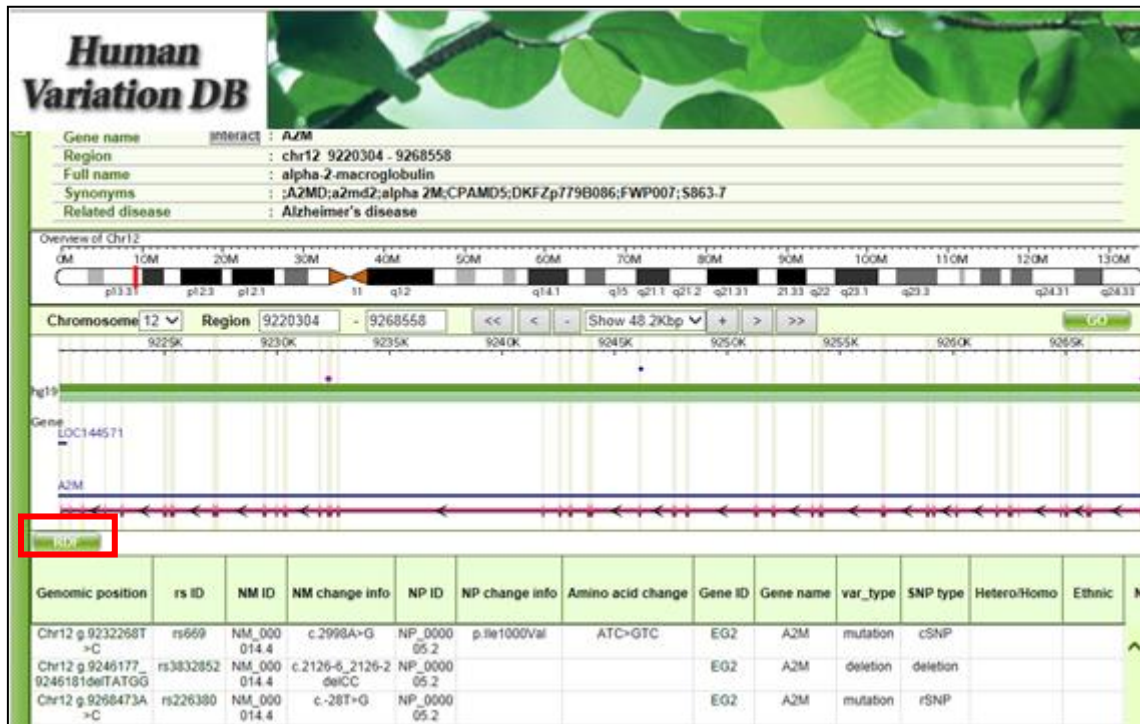
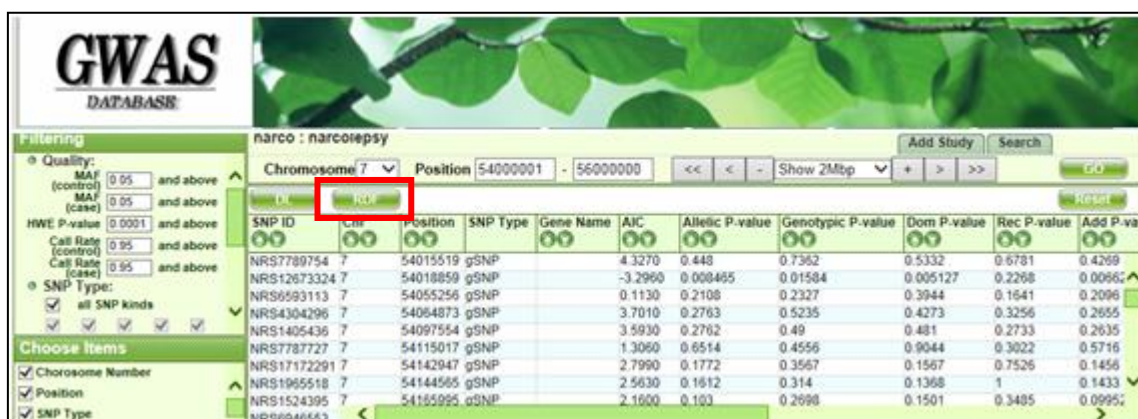


図 1. 特定遺伝子の表示例 (COSMIC データも併せて表示)

DBの一部データは、Ensembleの定義に従いRDF化を実施した。SPARQLエンドポイントとしてはVirtuosoを利用した。(図2)



(a)



(b)

図 2. RDF の出力

その他、セキュリティー対策として、内部用データベースなどもユーザ情報を暗号化するなどの対策を実施している。

Omics データと変異の連携の一環として、東大鈴木教授チームとの連携により、パスウェイデータ上に登録されている変異を表示するシステムを構築。パスウェイ上の遺伝子に(疾患関連候補)変異をもつ疾患を自動選択し表示。また、同じパスウェイ上に疾患遺伝子を有する疾患を検索可能とした。(図 3-1、図 3-2)

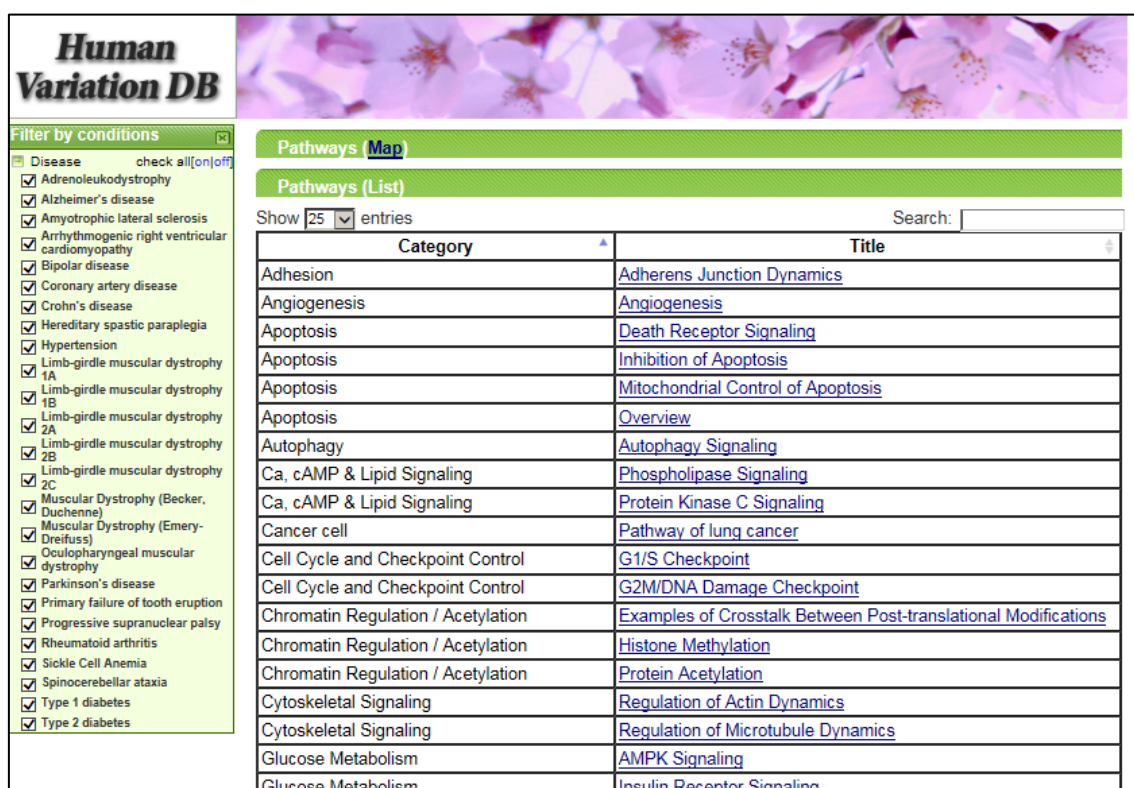


図 3-1 Pathway と疾患のリスト

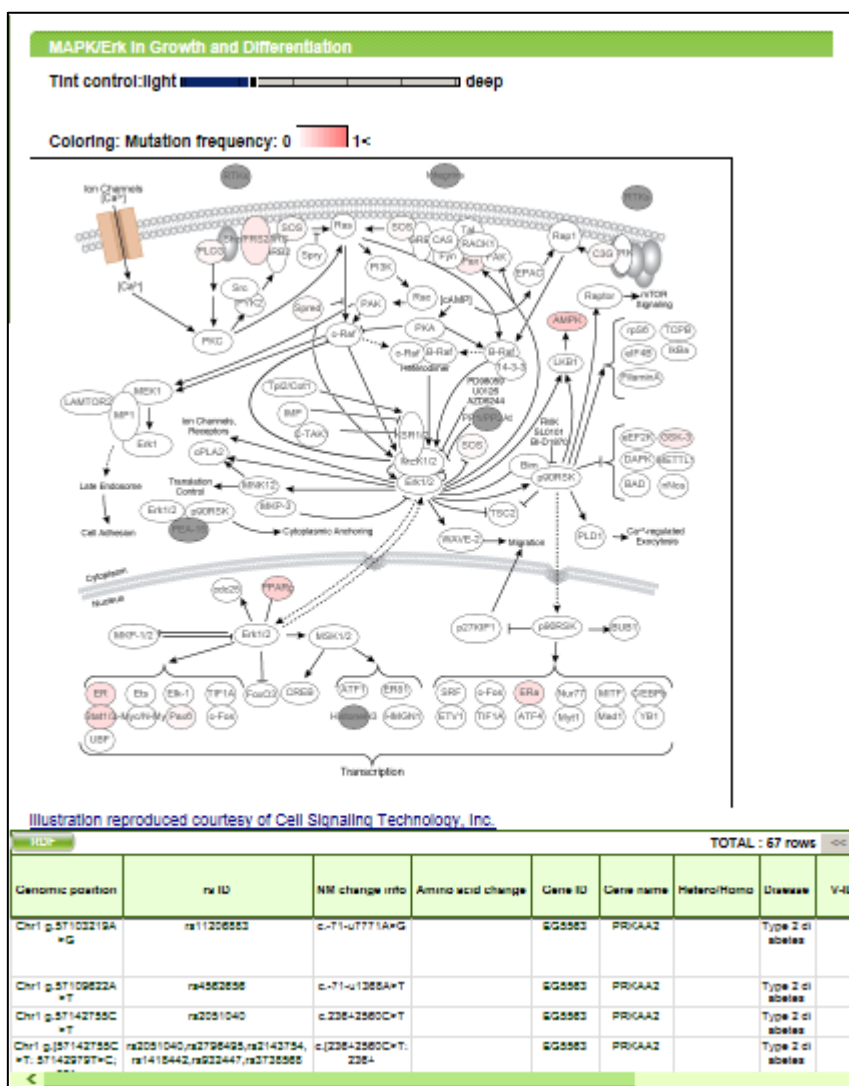


図 3-2 各 Pathway の図と Pathway 上の疾患関連候補変異のリスト

## 2) GWAS 関連データベースの機能追加と運用

内部用のデータ登録から外部用のデータ登録へのデータ移行の簡易化などを行うと共に、公開しているデータ(理研のオーダーメイド医療実現プロジェクトなど)のデータ登録を実施した。

また、痛風患者について、GWAS メタ解析手法を用い関連遺伝子領域を同定した(Matsuo H. Ann Rheum Dis. 2015)。GWAS によって報告されているヒト染色体 9p21 領域について、子宮内膜症の発症リスクとなる SNP が遺伝子の調節領域に存在することを発見した(Nakaoka H. PLoS Genet 2016)。

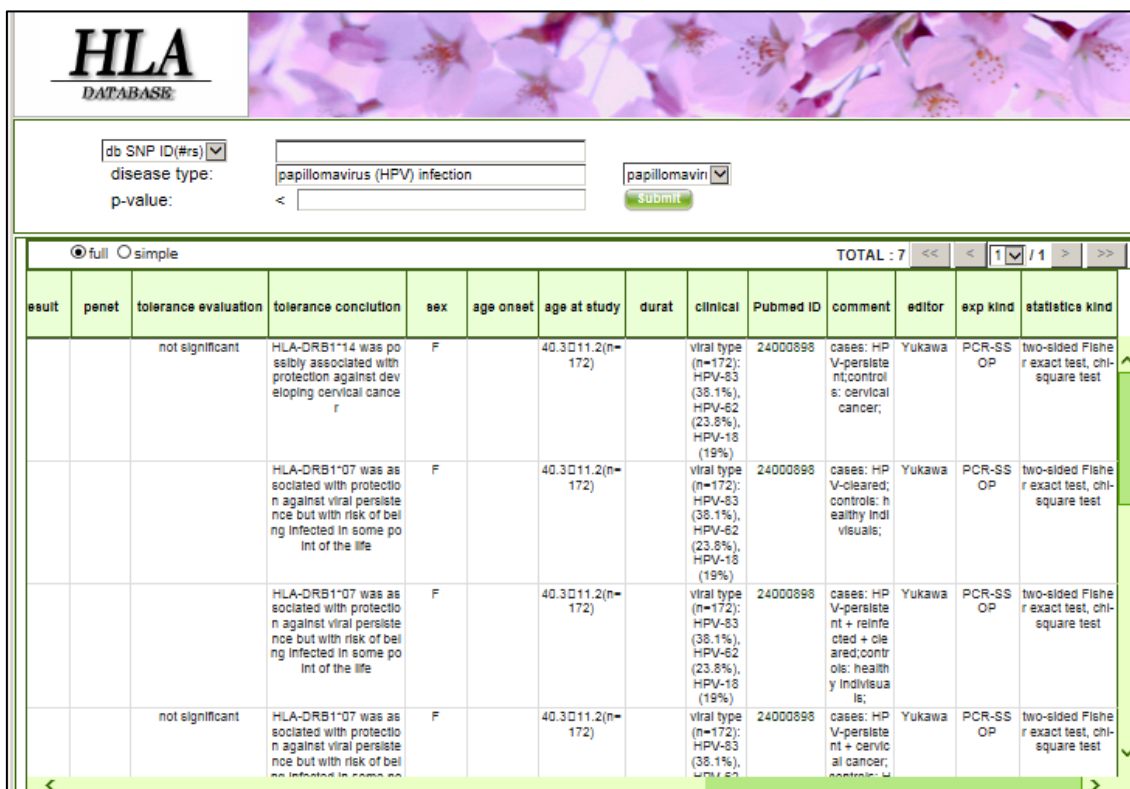
個々の変異データについても GWAS データから RDF 化を行うツールを整備した。

## 3) HLA -DB

疾患情報関連の HLA 情報とともに、ウイルス耐性と HLA ハプロタイプとの関係を登録できるようにした。(図 4)

より簡便で効率の良いハイスループットな HLA ハプロタイプの配列決定を行うために、磁気ビ

ーズ法を改変することでライブラリーサイズとモル濃度を均一化し、サンプル間で均一なシーケンスカバレッジを得る手法 (BeNUS) を開発した (Hosomichi K. BMC Genomics 2014)。この手法を用いて新たに取得したデータを用い配列解析を実施した。



result	penet	tolerance evaluation	tolerance conclusion	sex	age onset	age at study	durat	clinical	Pubmed ID	comment	editor	exp kind	statistics kind
		not significant	HLA-DRB1*14 was possibly associated with protection against developing cervical cancer	F		40.3□11.2(n=172)		viral type (n=172): HPV-83 (38.1%), HPV-62 (23.8%), HPV-18 (19%)	24000898	cases: HPV-persistent; controls: cervical cancer;	Yukawa	PCR-SS OP	two-sided Fisher exact test, chi-square test
			HLA-DRB1*07 was associated with protection against viral persistence but with risk of being infected in some point of the life	F		40.3□11.2(n=172)		viral type (n=172): HPV-83 (38.1%), HPV-62 (23.8%), HPV-18 (19%)	24000898	cases: HPV-cleared; controls: healthy individuals;	Yukawa	PCR-SS OP	two-sided Fisher exact test, chi-square test
			HLA-DRB1*07 was associated with protection against viral persistence but with risk of being infected in some point of the life	F		40.3□11.2(n=172)		viral type (n=172): HPV-83 (38.1%), HPV-62 (23.8%), HPV-18 (19%)	24000898	cases: HPV-persistent + reinfectd + cleared; controls: healthy individuals;	Yukawa	PCR-SS OP	two-sided Fisher exact test, chi-square test
		not significant	HLA-DRB1*07 was associated with protection against viral persistence but with risk of being infected in some po	F		40.3□11.2(n=172)		viral type (n=172): HPV-83 (38.1%), HPV-62 (23.8%), HPV-18 (19%)	24000898	cases: HPV-persistent + cervical cancer; controls: L	Yukawa	PCR-SS OP	two-sided Fisher exact test, chi-square test

図 4

#### 4) NGS データからの新規トランスポゾン挿入の探索手法の開発および登録

新規トランスポゾン挿入探索手法 (iHoanys) の開発を進めるとともに、既存の手法 (Mobster) を用いて卵巣がんのトランスポゾン探索を行い、エクソン領域への新規体細胞トランスポゾン挿入変異を検出した。また、既存の手法 (Mobster) のアウトプットに対して、エクソン領域を抽出し、既知の挿入箇所を排除し、偽陽性を減らすプログラムを加えたパイプラインを構築した。このパイプラインを用いて卵巣がんのエクソームデータを解析し、エクソン領域への新規トランスポゾン挿入を高精度 (87.5%, 7/8) で検出できることを実証した (Hayano T. et al., Hum Genome Var 2015)。

新学術で産出された変異データの収集と整理として関節リウマチ (Mitsunaga S. et al., J Hum Genet 2015) で産出された変異データの収集と整理を行った。HLA ハプロタイプの配列決定として、キャプチャー法を用いて、HLA 領域 33 遺伝子の配列を 96 検体同時に決定する手法を開発した (トーゴの日シンポジウム 2015 にて発表)。

#### 5) データの受け入れと再配布について

生データの受け入れと再配布については NBDC のミッションとしたため、別途、web 閲覧用データを受け入れたもののみ、データに登録とした。

## (2) データベースの利便性に関する利用者ニーズと具体的な対応

変異データの解釈の簡易化ニーズに対して、アノテーション情報の充実等を図った。

**(3) 持続的なデータベース運用体制の構築に向けた取り組み**

DB の構造を簡潔にし、データ収集の負荷を軽減した。また、解析パイプライン等の構築によりデータ追加等を簡便にした。

**(4) 統合化推進プログラムの他のチームや DBCLS との連携**

東大菅野教授、鈴木教授チームとはデータの DB のリンク、プログラムの共通化含連携した。また、DBCLS とは RDF 化のところでご協力を頂いた。

**(5) データ産出を行う研究組織や研究室、プロジェクトとの連携**

新学術領域研究、厚生労働科学研究費補助金「神経系疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する拠点研究」との連携を図った。

**(6) 人材の育成**

前 PJ から引き続き、文献からの変異情報の抽出のためキュレータの教育を行った。

また、研究員に関しては NGS、及び、GWAS の解析プログラムの開発、実データへの適用、DB の運用等を行った。

**(7) その他**

なし

## §4. 主要なデータベースの利活用状況

### 1. アクセス数

#### (1) 実績

名称	種別	平成 25(2013) 年度	平成 26(2014) 年度	平成 27(2015) 年度	平成 28(2016) 年度
Human genome variation database	訪問者数	8,065	10,169	11,391	12,864
	訪問数	15,301	15,583	18,426	23,920
	ページ数	100,838	129,961	130,761	108,570

表 1-1 研究開発対象の主要なデータベースの利用状況(年度別)

名称	種別	平成 25(2013) 年度	平成 26(2014) 年度	平成 27(2015) 年度	平成 28(2016) 年度
Human genome variation database	訪問者数	672	847	949	1,429
	訪問数	1,275	1,299	1,536	2,658
	ページ数	8,403	10,830	10,897	12,063

表 2-2 研究開発対象の主要なデータベースの利用状況(月間平均)

#### (2) 分析

- ・訪問者数は年 10-20%の割合で増加しており、期待どおりに成長している。人類遺伝学会、ASHG、分子生物学会等でのアピールの成果と考える。

### 2. データベースを利用して得られた研究成果事例

- ・Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, et al., “Genome-wide association studies identify *PRKCB* as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cirrhosis in the Japanese population.”, Hum. Mol. Genet., Epub ahead of print, Jan 2017 (DOI: 10.1093/hmg/ddw406).
- ・Miura K, Mishima H, Kinoshita A, et al., “Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women.”, J. Med. Virol., 86(7): 1153-1158, 2014 (DOI: 10.1002/jmv.23943).
- ・Adachi S, Tajima A, Quan J, et al., “Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population”, J. Hum. Genet., 55(12): 816-21, 2010 (DOI: 10.1038/jhg.2010.118).

### 3. その他

なし

## §5. 研究開発期間中に得られた科学・技術や産業に対する波及効果

各種の疾患に関連する遺伝要因の探索研究のために、日本人健常者における SNP や CNV の頻度分布データを提供した。また、欧米の公的データベースには登録されていない日本人 GWAS のデータを公開した。これらによって我が国のゲノム医学の発展に貢献した。

## §6. 今後の展開

今後はデータベース自体の大幅な変更は必要ないが、今後も本研究で開発したデータベースに疾患発症、病態進行や薬剤応答性などに関する新たな GWAS データ、エクソーム解析データ、全ゲノム解析データを着実に登録し、研究者コミュニティで共有する意義は極めて大きい。



## §7. 自己評価

前回の PJ までは直接預かり、再配布を実施してきたが、本 PJ において NBDC においてデータの預け入れと再配布可能となったため、本 PJ は別途データを頂いた場合に閲覧できる仕組みとした。文献等の公開データからの収集に力を入れ、変異数の充実を行った。

## §8. 外部発表等

### 1. 原著論文発表

#### (1) 論文数概要

種別	国内外	件数
発行済論文	国内(和文)	5 件
	国際(欧文)	35 件
未発行論文 (accepted, in press 等)	国内(和文)	0 件
	国際(欧文)	4 件

#### (2) 論文詳細情報

1. Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Koike A, Nitta A, Akiyama K, Sasaki T, Honda M, and Tokunaga K. "Genome-wide analysis of CNV (copy number variation) and their associations with narcolepsy in a Japanese population.", *J. Hum. Genet.*, 59(5): 235-240, 2014 (DOI: 10.1038/jhg.2014.13.)
2. Hosomichi K, Mitsunaga S, Nagasaki H, Inoue I. "A Bead-based Normalization for Uniform Sequencing depth (BeNUS) protocol for multi-samples sequencing exemplified by HLA-B." *BMC Genomics*. 15: 645, 2014 (DOI: 10.1186/1471-2164-15-645)
3. Awata T, Yamashita H, Kurihara S, Morita-Ohkubo T, Miyashita Y, Katayama S, Mori K, Yoneya S, Kohda M, Okazaki Y, Maruyama T, Shimada A, Yasuda K, Nishida N, Tokunaga K, and Koike A. A genome-wide association study for diabetic retinopathy in a Japanese population: potential association with a long intergenic non-coding RNA. *PLoS One* 9(11): e111715, 2014. (DOI: 10.1371/journal.pone.0111715.)
4. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, and Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum. Genet.* 134(3): 279-289, 2015. (DOI: 10.1007/s00439-014-1520-7.)
5. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, Seo KY, Yoon KC, Joo CK, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Ozeki T, Mushiroda T, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Aihara M, Matsunaga K, Sekine A, Gomes JÁP, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, and Tokunaga K. *IKZF1*, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvements. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Jan 2015 Epub ahead of print] (DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1916.)
6. Nagata E, Fujii N, Hosomichi K, Mitsunaga S, Suzuki Y, Mashimo Y, Tsukamoto H, Satoh T, Osawa M, Inoue I, Hata A, Takizawa S. "Possible association between dysfunction of vitamin D binding protein (GC Globulin) and migraine attacks." *PLoS One*. 9 (8): e105319, 2014 (DOI: 10.1371/journal.pone.0105319)
7. Omer WH, Narita A, Hosomichi K, Mitsunaga S, Hayashi Y, Yamashita A, Krasniqi A, Iwasaki Y, Kimura M, Inoue I. "Genome-wide linkage and exome analyses identify variants of HMCN1 for splenic epidermoid cyst." *BMC Med Genet.* 15: 115, 2014, (DOI: 10.1186/s12881-014-0115-4)
8. Hayano T, Yokota Y, Hosomichi K, Nakaoka H, Yoshihara K, Adachi S, Kashima K, Tsuda H, Moriya T, Tanaka K, Enomoto T, Inoue I. "Molecular

- characterization of an intact p53 pathway subtype in high-grade serous ovarian cancer." PLoS One. 9 (12): e114491, 2014, (DOI:10.1371/journal.pone.0114491)
9. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Takahashi A, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Danjoh I, Shimizu S, Abe J, Kawamura Y, Terashige S, Ogata H, Tatsukawa S, Yin G, Okada R, Morita E, Naito M, Tokumasu A, Onoue H, Iwaya K, Ito T, Takada T, Inoue K, Kato Y, Nakamura Y, Sakurai Y, Suzuki H, Kanai Y, Hosoya T, Hamajima N, Inoue I, Kubo M, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N. "Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes." *Ann Rheum Dis*. pii: annrheumdis-2014-206191, 2015 (DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206191)
  10. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2: 417–426, 2015 DOI: 10.1002/acn3.185
  11. Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J and Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 59:163-72, 2014 doi: 10.1038/jhg.2013.139
  12. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Khor SS, Kashiwase K, Sugaya N, Kawamura Y, Umekage T, Kojima H, Saji H, Miyashita A, Kuwano R, Kaiya H, Kasai K, Tanii H, Tokunaga K, and Sasaki T. Immune-related pathways including *HLA-DRB1\*13:02* are associated with panic disorder. *Brain Behav. Immun*. 46: 96-103, 2015. (DOI: 10.1016/j.bbi.2015.01.002.)
  13. Tamura M, Isojima T, Kawashima M, Yoshida H, Yamamoto K, Kitaoka T, Namba N, Oka A, Ozono K, Tokunaga K, and Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS ONE* 10(7): e0131157, 2015. (DOI: 10.1371/journal.pone.0131157.)
  14. Toyoda H, Miyagawa T, Koike A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikwgami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Takeuchi M, Kirino Y, Meguro A, Remmers EF, Kawamura Y, Otowa T, Miyashita A, Kashiwase K, Khor SS, Yamasaki M, Kuwano R, Sasaki T, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Mizuki N, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, and Tokunaga K. A polymorphism in *CCR1/CCR3* is associated with narcolepsy. *Brain Behav. Immun*. 49: 148-155, 2015. (DOI: 10.1016/j.bbi.2015.05.003.)
  15. Liu X, Shimada T, Otowa T, Wu Y-Y, Kawamura Y, Tochigi M, Iwata Y, Umekage T, Toyota T, Maekawa M, Iwayama Y, Suzuki K, Kakiuchi C, Kuwabara H, Kano Y, Nishida H, Sugiyama T, Kato N, Chen CH, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K, Tokunaga K, Sasaki T, and Gau SS-F. Genome-wide association study of autism spectrum disorder in the East Asian populations.

- Autism Res. 9(3): 340-349, 2016. (DOI: 10.1002/aur.1536.)
16. Nishida N, Ohashi J, Khor S-S, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike k, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang J-H, Tanaka E, Akinobu Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Hiroto Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, and Mizokamoi M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep* 6: 24767 Epub, 2016. (DOI: 10.1038/srep24767.)
  17. Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor S-S, Liu X, Kuwabara H, Kano Y, Shimada T, Sugiyama T, Nishida H, Sugaya N, Tochigi M, Otowa T, Okazaki Y, Kaiya H, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Kasai K, Tanii H, Honda Y, Honda M, and Tokunaga K. Evaluation of polygenic risks for narcolepsy and essential Hypersomnia. *J. Hum. Genet.* (in press)
  18. Hayano T, Yamada S, Hosomichi K, Nakaoka H, Yoshihara K, Adachi S, Kashima K, Tanaka K, Enomoto T, Inoue I. "Identification of novel exonic mobile element insertions in epithelial ovarian cancers." *Hum Genome Var.* 2: 15030, 2015 (DOI: 10.1038/hgv.2015.30)
  19. Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Oka A, Shiina T, Inoko H, Inoue I. "Aggregation of rare/low-frequency variants of the mitochondria respiratory chain-related proteins in rheumatoid arthritis patients." *J Hum Genet.* 60(8): 449-454, 2015 (DOI: 10.1038/jhg.2015.50)
  20. Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. "The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research." *J Hum Genet.* 60(11): 665-673, 2015 (DOI: 10.1038/jhg.2015.102)
  21. Nishida N, Ohashi J, Khor S-S, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, et al. "Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis." *Sci. Rep.* 6: e24767, 2016. (DOI: 10.1038/srep24767).
  22. Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor S-S, Liu X, Kuwabara H, et al. "Evaluation of polygenic risks for narcolepsy and essential Hypersomnia." *J. Hum. Genet.* 61(10): 873-878, 2016 (DOI: 10.1038/jhg.2016.65).
  23. Otowa T, Kawamura Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Kan C, Shimada T, et al. "The first pilot genome-wide gene-environment study of depression in the Japanese population." *PLoS One* 11(8): e0160823, 2016 (10.1371/journal.pone.0160823).
  24. Matsunami K, Nishida N, Kaneko N, Ikeo K, Toyo-oka L, Takeuchi H, et al. "Genome-wide association study identifies ZNF354C variants associated with depression by interferon-based therapy for chronic hepatitis C." *PLoS One* 11(10): e0164418, 2016 (DOI: 10.1371/journal.pone.0164418).
  25. Kawashima M\*, Hitomi Y\*, Aiba Y\*, Nishida N\*, Kojima K\* (equal contribution), Kawai Y, et al. "Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cirrhosis in the Japanese population." *Hum. Mol. Genet.* (in press)
  26. Ueta M\*, Sawai H\* (equal contribution), Shingaki R, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, et al. "Genome-wide association study using the ethnicity-specific Japonica array: Identification of new susceptibility loci for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications." *J. Hum. Genet.* (in press)
  27. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, et al. "A

- genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder." *Mol. Psychiatry* (in press)
28. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saitsu H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J Hum Genet.* 61(6): 547-53, 2016. (doi: 10.1038/jhg.2016.12).
  29. Hosomichi K, Mitsunaga S, Nagasaki H, Inoue I. "A Bead-based Normalization for Uniform Sequencing depth (BeNUS) protocol for multi-samples sequencing exemplified by HLA-B." *BMC Genomics.* 15: 645, 2014 (DOI: 10.1186/1471-2164-15-645)
  30. Nagata E, Fujii N, Hosomichi K, Mitsunaga S, Suzuki Y, Mashimo Y, Tsukamoto H, Satoh T, Osawa M, Inoue I, Hata A, Takizawa S. "Possible association between dysfunction of vitamin D binding protein (GC Globulin) and migraine attacks." *PLoS One.* 9 (8): e105319, 2014 (DOI: 10.1371/journal.pone.0105319)
  31. Omer WH, Narita A, Hosomichi K, Mitsunaga S, Hayashi Y, Yamashita A, Krasniqi A, Iwasaki Y, Kimura M, Inoue I. "Genome-wide linkage and exome analyses identify variants of HMCN1 for splenic epidermoid cyst." *BMC Med Genet.* 15: 115, 2014, (DOI: 10.1186/s12881-014-0115-4)
  32. Hayano T, Yokota Y, Hosomichi K, Nakaoka H, Yoshihara K, Adachi S, Kashima K, Tsuda H, Moriya T, Tanaka K, Enomoto T, Inoue I. "Molecular characterization of an intact p53 pathway subtype in high-grade serous ovarian cancer." *PLoS One.* 9 (12): e114491, 2014, (DOI: 10.1371/journal.pone.0114491)
  33. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Takahashi A, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Danjoh I, Shimizu S, Abe J, Kawamura Y, Terashige S, Ogata H, Tatsukawa S, Yin G, Okada R, Morita E, Naito M, Tokumasu A, Onoue H, Iwaya K, Ito T, Takada T, Inoue K, Kato Y, Nakamura Y, Sakurai Y, Suzuki H, Kanai Y, Hosoya T, Hamajima N, Inoue I, Kubo M, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N. "Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes." *Ann Rheum Dis.* pii: annrheumdis-2014-206191, 2015 (DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206191)
  34. Hayano T, Yamada S, Hosomichi K, Nakaoka H, Yoshihara K, Adachi S, Kashima K, Tanaka K, Enomoto T, Inoue I. "Identification of novel exonic mobile element insertions in epithelial ovarian cancers." *Hum Genome Var.* 2: 15030, 2015 (DOI: 10.1038/hgv.2015.30)
  35. Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Oka A, Shiina T, Inoko H, Inoue I. "Aggregation of rare/low-frequency variants of the mitochondria respiratory chain-related proteins in rheumatoid arthritis patients." *J Hum Genet.* 60(8): 449-454, 2015 (DOI: 10.1038/jhg.2015.50)
  36. Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. "The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research." *J Hum Genet.* 60(11): 665-673, 2015 (DOI: 10.1038/jhg.2015.102)
  37. Mori T, Hosomichi K, Chiga M, Mandai S, Nakaoka H, Sohara E, Okado T, Rai T, Sasaki S, Inoue I, Uchida S. "Comprehensive genetic testing approach for major inherited kidney diseases, using next-generation sequencing with a custom panel." *Clin Exp Nephrol.* [Epub ahead of print] 2016 (DOI:

10.1007/s10157-016-1252-1)

38. Nakaoka H, Gurumurthy A, Hayano T, Ahmadloo S, Omer WH, Yoshihara K, Yamamoto A, Kurose K, Enomoto T, Akira S, Hosomichi K, Inoue I. "Allelic Imbalance in Regulation of ANRIL through Chromatin Interaction at 9p21 Endometriosis Risk Locus." PLoS Genet. 12 (4): e1005893, 2016, (DOI: 10.1371/journal.pgen.1005893)
39. Hayano T, Matsui H, Nakaoka H, Ohtake N, Hosomichi K, Suzuki K, Inoue I. "Germline Variants of Prostate Cancer in Japanese Families." PLoS One. 11 (10): e0164233, 2016 (DOI: 10.1371/journal.pone.0164233)

## 2. その他の著作物(総説、書籍など)

1. 小池麻子、徳永勝士:ヒトゲノムの多様性の体系化とバリエーションデータベース、遺伝子医療の現状とゲノム医療の近未来、医学のあゆみ 250(5): 326-330, 2014.
2. 宮川卓、徳永勝士:遺伝疫学-多因子疾患感受性遺伝子の探索法、臨床遺伝学の最新知識、産婦人科の実際、64(3): 309-313, 2015.
3. Hirofumi Nakaoka, Kazuyoshi Hosomichi, Shigeki Mitsunaga, Hidetoshi Inoko, Ituro Inoue. "The Admixed Origin of Japanese Population from HLA Alleles." Major Histocompatibility Complex 21 (1): 37, 2014, (DOI:10.12667/mhc.21.37)
4. 細道一善、井ノ上逸朗 次世代シーケンサー解析スタンダード 実験医学別冊、2014
5. 細道一善、井ノ上逸朗 次世代シーケンサーによるゲノム解析技術の進歩 医学のあゆみ、250 巻、2014

## 3. 国際学会発表及び主要な国内学会発表

### (1) 概要

種別	国内外	件数
招待講演	国内	7 件
	国際	4 件
口頭発表	国内	5 件
	国際	1 件
ポスター発表	国内	6 件
	国際	2 件

### (2) 招待講演

(国内)

1. 徳永勝士:ゲノム解析から医療へ貢献する:薬剤応答遺伝子を中心に、医療薬学フォーラム 2014・第 22 回臨床薬学シンポジウム、東京、2014.6.28.
2. 徳永勝士:Complex disease の遺伝研究アップデート、第 18 回小児分子内分泌研究会、札幌北広島、2014.7.6.
3. 徳永勝士:Complex disease の遺伝子探索:現状と課題、生命医薬情報学連合大会 2014 セッション:個別化医療に向けたゲノム解析、仙台、2014.10.3.
4. 徳永勝士:Complex disease の遺伝研究:現状と課題、第 15 回眼科 DNA チップ研究会、神戸、2014.11.13.
5. 徳永勝士:オープンアクセスジャーナルとデータベースから支援するヒトゲノムバリエーションのデータ共有、第 5 回生命医薬情報学連合大会、東京、2016.9.30.
6. 徳永勝士:個別化医療に向けたヒトゲノムバリエーションデータベース、トーゴの日 シンポジウム 2016~統合データベース、実りの時へ~、東京、2016.10.5.
7. Tokunaga K, Ueta M, Sawai H, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Nagasaki M, and Kinoshita S: Search for diseases-associated genes by ethnic specific SNP array and genome-wide imputation based on large-scale whole-genome sequencing:

Application to cold medicine related Stevens-Johnson syndrome (CM-SJS) with severe ocular complications (SOC), Workshop “HUGO-PAPGI(Pan-Asian Population Genomics Initiative)”, The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.6.

〈国際〉

1. Katsushi Tokunaga: Lessons from genome-wide search for disease susceptibility genes and drug response genes, National Cancer Center, Korea, 2014.7.18.
2. Katsushi Tokunaga: HLA and non-HLA susceptibility genes to human immune-mediated diseases, Siriraj International Conference in Medicine and Public Health 2014, Bangkok, 2014.7.24.
3. Ishiura H, Koh K, Shimazaki H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Yoshimura K, Doi K, Morishita S, Sasaki H, Takiyama Y, Tsuji S, JASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium). Exome analysis of 116 patients supposed to be autosomal recessive hereditary spastic paraplegia established molecular diagnoses of 49 patients with broad genetic heterogeneities. The 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics
4. Tokunaga K: Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies, Taipei, Taiwan, 2016.12.15.

### (3) 口頭講演

〈国内〉

1. 細道一善、井ノ上逸朗 et al. HLA-omics:HLA 領域におけるゲノム多様性、メチル化および遺伝子発現の統合的解析 第 23 回日本組織適合性学会大会、長崎、2014 年、9 月 14 日
2. 徳永勝士:個別化医療に向けたヒトゲノムバリエーションデータベース、トーゴの日シンポジウム 2014、東京、2014.10.5.
3. 早野崇英 p53 パスウェイ正常型高グレード漿液性卵巣癌の分子機序の解析 日本人類遺伝学会第 59 回大会、東京、2014 年 11 月 21 日
4. 細道一善、井ノ上逸朗 et al. HLA-omics:HLA 領域におけるゲノム多様性、メチル化および遺伝子発現の統合的解析 日本人類遺伝学会第 59 回大会、東京、2014 年 11 月 22 日
5. 早野崇英、井ノ上逸朗 et al. NGS データを用いた上皮性卵巣癌のトランスポゾン挿入解析、人類遺伝学会、東京、2015 年 10 月 16 日

〈国際〉

1. 早野崇英、井ノ上逸朗 et al. Germline mutations in familial prostate cancer, ICHG2016、京都、2016 年 4 月 7 日

### (4) ポスター発表

〈国内〉

1. 早野崇英、井ノ上逸朗 et al. NGS データを用いたトランスポゾン Alu 検出プログラムの開発 日本分子生物学会第 37 回大会、神奈川、2014 年 11 月 25 日
2. 早野崇英、井ノ上逸朗 et al. HLA 遺伝子完全配列決定パイプラインの構築、トーゴの日シンポジウム 2015、東京、10 月 5 日
3. 早野崇英、井ノ上逸朗 et al. ヒト内在性レトロウイルス由来転写調節エレメントデータベースの構築、トーゴの日シンポジウム 2016、東京、10 月 5 日
4. 早野崇英、井ノ上逸朗 et al. 前立腺癌家系の生殖細胞系列変異、第 39 回日本分子生

物学会年会、神奈川、2016年12月2日

5. 小池麻子、澤井裕美、川嶋実苗、井ノ上逸朗、辻省次、徳永勝士、統合化推進プログラムにおけるヒトゲノムバリエーションデータベース 統合データベースシンポジウム、2014年10月10日
6. 小池麻子、澤井裕美、川嶋実苗、井ノ上逸朗、辻省次、徳永勝士、統合化推進プログラムにおけるヒトゲノムバリエーションデータベース 日本分子生物学会 特別企画 2014年11月25日-27日

〈国際〉

1. 細道一善、井ノ上逸朗 et al. PCR-based method for complete HLA gene sequencing and capture-based method for entire HLA region sequencing. ASHG 2014 Annual Meeting, USA, 2014年10月19日
2. A. Koike, H. Sawai, I. Inoue, S. Tsuji, K. Tokunaga Update and expansion of Human Variation Database in Japanese Database Integration Program. ASHG 2014 Annual Meeting, USA, 2014年10月19日

#### 4. 知財出願

なし

#### 5. 受賞・報道等

##### (1) 受賞

なし

##### (2) メディア報道

1. 日刊工業新聞・京都新聞など、スティーブンス・ジョンソン症候群発症関連遺伝子を特定、平成27年2月9日～11日

##### (3) その他

なし



## §9. 研究開発期間中の活動

### 1. 進捗ミーティング

なし

### 2. 主催したワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ活動等

年月日	名称	場所	参加人数	目的・概要
2015年 2月20日	ゲノム医科学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究	国立遺伝学研究所	30人程度	ゲノム医学研究者とバイオインフォマティクス研究者が集学的な議論をおこない、お互いが補完しあう形であらたな医学研究の進展に寄与することを目的とする。
2016年 6月29日	ゲノム医科学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究	国立遺伝学研究所	40人程度	ゲノム・オミックスなどのビッグデータを処理し、臨床情報と共に解析し、新たな知見を得るために、ゲノム医学研究者とバイオインフォマティシャンが集学的な議論を行う。

以上

別紙1 研究開発対象のデータベース等

No.	正式名称	別称	概要	URL	公開日	状態	分類	生命科学系データベースアーカイブ	NBDCヒトデータベース	NBDC RDFポータル	関連文献 (論文集に記載があれば、その番号でも可)
1	CNV association DB	copy number variation association database	健常者の数十万から数百万のSNPチップデータから検出したCNVのケースコントロール解析の結果を登録し、GUIにより結果を閲覧できるようにしています。なお、データの利用に際しては共有方針のページ ( <a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html">http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html</a> ) をご参照ください。	<a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/cccdb/cc_top.cgi">http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/cccdb/cc_top.cgi</a>	2011年12月1日	継続・発展	データベース等	対象外	調整中	調整中	
2	CNV control DB	copy number variation database	健常者の数十万から数百万のSNPチップデータから検出したCNVを登録し、GUIにより結果を閲覧できるようにしています。なお、データの利用に際しては共有方針のページ ( <a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html">http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html</a> ) をご参照ください。	<a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/cnvdb/cnv_top.cgi">http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/cnvdb/cnv_top.cgi</a>	2010年1月18日	継続・発展	データベース等	対象外	調整中	調整中	
3	GWAS DB	Genome wide association database	ゲノムワイド関連解析(非血縁の患者群と健常対照群を対象として、疾患遺伝子と多型マーカーの連鎖不平衡をゲノム全域にわたって検出する手法)によって得られたデータの管理と共有を目的として構築されたリポジトリ型のデータベースです。なお、データの利用に際しては共有方針のページ ( <a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html">http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html</a> ) をご参照ください。	<a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/gwasdb/gwas_top.cgi">http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/gwasdb/gwas_top.cgi</a>	2008年8月6日	継続・発展	データベース等	対象外	調整中	調整中	
4	HLA DB	HLA database	次世代シーケンサーによって検出されたHLA領域における健常者変異、疾患関連変異、及び、文献に発表されている疾患関連変異を抽出・登録し、GUIにより閲覧できるようにしています。なお、データの利用に際しては共有方針のページ ( <a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html">http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html</a> ) をご参照ください。	<a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/hlabdb/hla_top.cgi">http://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/hlabdb/hla_top.cgi</a>	2012年7月1日	継続・発展	データベース等	対象外	調整中	調整中	
5	Human Variation DB	human genome variation database	次世代シーケンサーによって検出された健常者変異、疾患関連変異、及び、文献に発表されている疾患関連変異を抽出・登録し、GUIにより閲覧できるようにしています。また、日本人健常者の参照配列情報も閲覧できるようにしています。	<a href="https://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/hvdb/hv_top.cgi">https://gwas.biosciencedbc.jp/cgi-bin/hvdb/hv_top.cgi</a>	2012年7月1日	継続・発展	データベース等	対象外	調整中	調整中	
6	SNP DB	SNP control database	数十万から数百万のSNPチップを用いて解析した健常者のアリル・遺伝子型頻度の情報とハーディーワインバーク平衡検定値を登録し、GUIにより結果を閲覧できるようにしています。なお、データの利用に際しては共有方針のページ ( <a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html">http://gwas.biosciencedbc.jp/gwasdb/db_policy.html</a> ) をご参照ください。	<a href="http://gwas.biosciencedbc.jp/snpdb/snp_top.php">http://gwas.biosciencedbc.jp/snpdb/snp_top.php</a>	2008年8月26日	継続・発展	データベース等	対象外	調整中	調整中	
7	ヒトゲノムバリエーションデータベース		ヒトゲノムのゲノムワイド関連解析に関するポータルサイトです。「ヒトゲノムバリエーションデータベース共有方針」と、CNV association DB、CNV control DB、GWAS-DB、HLA DB、Human Variation DB、SNP-DB、およびRe-Sequencing DBへのリンクと関連組織へのリンクが記述されています。	<a href="https://gwas.biosciencedbc.jp/index.Japanese.html">https://gwas.biosciencedbc.jp/index.Japanese.html</a>		継続・発展	データベース等	対象外	対象外	対象外	