

長寿医療研究開発費 2020年度 総括研究報告

老年病の精密医療実現に向けた疾患遺伝子機能解明とゲノムトランスクリプトーム解析研究 (20-9)

主任研究者 尾崎浩一 国立長寿医療研究センター 臨床ゲノム解析推進部 (部長)

研究要旨

これまでに NCGG バイオバンクサンプルを活用した全ゲノム関連解析 (GWAS)、エクソーム解析などのゲノム解析によりアジア人に特異的なリスク遺伝子である *SHARPIN* を同定するとともに認知症感受性候補座位群を同定してきている。またこれら遺伝因子群との統合解析を視野に入れて、約 1,000 例の血液細胞におけるトランスクリプトーム解析も進めてきており、アルツハイマー病 (AD) や軽度認知障害 (MCI) の発症に関連する遺伝子群の発現状態やそれによる血液、免疫系細胞数の分布と疾患との関連、疾患関連パスウェイの解明および疾患発症予測モデルの構築も進めてきた。一方で、認知症などの老年病は発症に関わる遺伝的因子群の割合である遺伝率が 60%以上と高いが、その原因はポリジェニック効果であることが判明してきており、疾患の全容を解明するには未同定の疾患関連遺伝因子群をできるだけ多く同定し関連する遺伝子群の機能を解明する必要がある。本研究では GWAS およびトランスクリプトーム解析をさらに拡大しより多くの疾患関連遺伝的因子群とそのパスウェイを解明するとともに、遺伝統計学、分子生物学的手法を用いてこれまでに我々が同定してきた新規認知症関連候補座位について異なるサンプルによる再検証を行うと同時に、ゲノム領域を絞り込み (ファインマッピング)、真の疾患関連遺伝子群の同定とその機能解明を進める。またパイロット的な解析として AD 患者等の剖検脳病変部/正常部組織を用いたゲノム/トランスクリプトームについて次世代ロングリードシーケンサーを用いた深度の高い解析を行い、未発見の疾患に強い影響を持つ低頻度バリエーションや構造多型バリエーションの探索を精査し統合解析を行う。これらの解析とこれまでに引き続き進めている高精度かつ高深度な全ゲノム関連解析、トランスクリプトーム解析 (血球由来) との統合解析を施行することにより、包括的な疾患発症メカニズムの同定、ドラッグリポジショニングの開発やより正確な創薬標的分子群の同定、ポリジェニックリスクスコアを利用した疾患予測モデル構築からの予知診断法の開発を機械学習、AI 等も駆使して進め臨床応用に繋げる。

主任研究者

尾崎 浩一 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
臨床ゲノム解析推進部（部長）

分担研究者

新飯田俊平 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター（センター長）

重水 大智 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
臨床ゲノム解析推進部

秋山真太郎 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
臨床ゲノム解析推進部

浅海 裕也 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
臨床ゲノム解析推進部

光森 理紗 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター
臨床ゲノム解析推進部

伊藤 薫 理化学研究所 生命医科学研究センター
循環器疾患研究ゲノミクス・インフォマティクス研究チーム（チーム
リーダー）

A. 研究目的

老年病の中でも認知症の患者数は全世界で増加の一途をたどっており、本邦においても 2025 年にはその患者数は 700 万人を超えると推計されている。大部分の認知症は、糖尿病や虚血性心疾患と同様に生活習慣病と捉えることができ、環境因子と遺伝因子が複雑に絡み合って発症すると考えられる。これまでの双子疫学研究による認知症、特にアルツハイマー病（AD）の発症に与える遺伝因子の割合は 58%～79%であることが証明されており、その大部分を遺伝因子が占めていることが明らかとなっている。したがって、遺伝因子群を同定し、分子マーカーとして使用することや、その役割を精査することから疾患の分子メカニズムが解明でき、エビデンスに基づく予防法や治療法の開発に大きく貢献できる。一方、これまでに欧米において認知症のゲノム解析が大規模に施行され 20 個程度の関連座位が同定されているが、日本人において再検証されたのはこの中のわずか 4 座位にとどまっている。このような違いは欧米人と日本人のゲノム構造の根本的な違いに大きく依存すると考えられ、日本人ゲノムに特化した大規模ゲノム解析が重要になる。また、欧米の解析で同定された疾患座位のどの遺伝子がどのように疾患に関わるかと言った疾患の原因もほとんど明らかになっていないのが現状である。本提案研究では遺伝統計学、分子生物学的手法を用いてこれまでに我々が同定してきた約 20 個の新規認知症関連候補座位について異なるサンプルによる再検証を行うと同時に、ゲノム領域を絞り込み（ファインマッピング）、真の疾患関連遺伝子群の同定とその機能解明を進める。

またパイロット的な解析として AD 患者等の剖検脳病変部／正常部組織（東京都長寿医療センター等により入手）を用いたゲノム／トランスクリプトームについて次世代ロングリードシーケンサーを用いた深度の高い解析を行い、これまで未発見の疾患に強い影響を持つレアバリエントや構造多型バリエントの探索を精査し統合解析を行う。これらの解析とこれまでに引き続き進めている高精度かつ高深度な民族特異的アレイ、全ゲノム配列を用いた全ゲノム関連解析（GWAS）と全 RNA 解析（血球由来）との統合解析を施行することにより、包括的な疾患パスウェイの同定、ドラッグリポジショニングの開発やより正確な創薬標的分子群の同定、ポリジェニックリスクスコアを考慮した疾患予測モデル構築からの予知診断法の開発を機械学習、AI 等も駆使して進め臨床応用に繋げる。これまでに日本人を基盤とした大規模 GWAS、RNA 解析およびそれと同一サンプルを用いた深度の深いロングリード RNA 配列解析を統合したスタディーデザインによる研究が行われた例は他になく、世界的に見ても独創的かつ画期的であり、真の病態解明からエビデンスに基づく診断、創薬を見据えた研究開発である。

B. 研究方法

国立長寿医療研究センター・メディカルゲノムセンター・バイオバンク（NCGGバイオバンク）、新潟大学脳研究所、理化学研究所およびバイオバンクジャパンによりリクルートされた認知症及びコントロールサンプルを用いて解析を行った。約22,700例のDNAについてはillumina社のアジアスクリーニングアレイ（ASA）およびジャポニカアレイによる全ゲノムジェノタイピングを施行し、ASAデータについては理化学研究所にて構築された日本人約7,000人の全ゲノム配列等によるインピュテーション解析を施行した。今回GWASを施行したアルツハイマー病（LOAD）3,962例、コントロール4,074例の内、NCGGサンプルについてはジャポニカアレイにより全ゲノムジェノタイピングを行い、東北メディカルメガバンクにおいて3,500人の全ゲノムリファレンス配列により構築されたパネルを用いてインピュテーション解析を行った。新潟データ（Affymetix GeneChip 6.0アレイ）については1000ゲノムデータを用いてインピュテーションを行った。ゲノムワイド関連解析（GWAS）は plink ソフトウェアにより施行した。本GWASにより同定した新規有意座位（ $P < 5 \times 10^{-6}$ ）についてはマルチプレックスPCR-インバーダー法を用いてLOAD 1,216例、コントロール2,446例を用いた再検証解析を施行した。トランスエスニックGWASは日本人GWAS統計値と欧米人（IGAPステージ1データ；AD 21,982サンプル、コントロール 41,944サンプル）統計値についてメタ解析を行った。ポリジェニックリスクスコア（PRS）の構築に用いるバリエントの選定はLD plunningおよびP値による閾値法を使用した。全RNA解析についてはNCGGバイオバンクのバフィーコートより高純度のRNAを抽出し、全RNA配列解析用ライブラリ作製キットを用いて、高精度のRNAライブラリを構築した。全RNA配列解析については外注にてデータを得た。遺伝子発現による好中球を含む12免疫細胞のサンプルでの割合の算出はCIBERSOTプログラムを使用した。SHARPIN遺伝子におけるターゲット再配

列解析をLOAD 240例、コントロール 240についてサンガーシーケンス法により行った。同定したSHARPINバリエントの機能解析として、正常、バリエントタンパクでの細胞内局在の違いはHEK293細胞正常及びバリエントタンパクを強制発現し免疫染色により蛍光顕微鏡により行った。また、炎症の中心的なメディエーターであるNuclear factor kappa B (NFkB)の活性に与えるバリエントの影響については、安定的にルシフェラーゼ遺伝子を発現するHEK293細胞を構築し、この細胞に正常およびバリエントタンパクを強制発現することにより行った。

(倫理面への配慮)

ここで使用する検体はすべてその解析に対する同意を書面で得ている。また、当該検体を使用した研究については国立長寿医療研究センター、理化学研究所における倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

これまでに *APOE* リスクアレルを持たない LOAD 患者由来の DNA サンプルを全エクソーム解析することにより SHARPIN 遺伝子中のレアバリエント rs572750141(p.Gly186Arg)が LOAD と強い遺伝的な関連 (OR=4.6, $P < 0.0001$) があり、このバリエントがタンパク局在を変化させることにより免疫炎症の主要なメディエーターである NFkB の活性を低下させることが LOAD に関係する機能の一部であることを示してきた。この LOAD 感受性遺伝子 *SHARPIN* についてさらなる関連バリエントを同定しその機能を解明し疾患との関連をさらに明らかにすることを目的として、SHARPIN 遺伝子領域のターゲットシーケンスを LOAD 240 例、コントロール 240 について行った。図 1 に示したように LOAD やコントロールのみにしか認められないバリエントが SHARPIN 遺伝子上にいくつか存在したが、これらのバリエントについて HEK293 細胞に強制発現し、細胞内局在を観察したところLOADのみに存在したバリエントAはLOAD感受性 G186R と同様にドット状のタンパク局在を示すことが観察された。一方、コントロールのみにしか存在しないバリエントBとCにおいては通常の局在が観察されている。これらの結果は複数のバリエントがコードする SHARPIN の機能変化が LOAD の発症に関与することをさらに裏付けている。また、これらの *SHARPIN* バリエントについて疾患・対照関連解析を進めたところ、表 1 に示したように比較的頻度の高いアミノ酸が変化を伴う新たなバリエントにおいて LOAD との関連が認められた (表 1)。このバリエントについても G186R 同様の機能があるかどうかを *in vitro* の系で確認したところ図 2 に示したように G186R と同様に SHARPIN の NFkB に与える活性を低下すると共に、細胞内局在の明らかな変化が認められた。

日本人に特化した GWAS については、現在までに約 22,700 検体についてジャポニカアレイおよびアジアスクリーニングアレイ (ASA) を用いた日本人に特化したジェノタイ

ピングを施行している。これらデータを用いて日本人全ゲノムシーケンス解析により構築した日本人リファレンスパネル（ジャポニカアレイ用には東北メガバンク、ASA 用には理研パネルを使用）を用いたインピュテーション解析を進めてきている。これまでにジャポニカアレイによりジェノタイピングした NCGG サンプル約 6,000 例（孤発性アルツハイマー（LOAD）約 3,000 例、コントロール約 3,000 例）および新潟大学サンプル 2,000 例（LOAD 約 1,000 例、コントロール 約 1,000 例）を用いた民族特異的な LOAD ゲノムワイド関連解析（GWAS）について約 485 万個の SNP バリエーションを用いて進めた。この解析でゲノムワイド有意性を示した染色体座位は既報の染色体 19 番長腕の *APOE* 座位および第 11 番染色体長腕 *SORL1* 座位であり、日本人集団においても強い AD との関連を示すことを再確認した。上記日本人 GWAS に加えて欧米人 LOAD GWAS（IGAP データ 2019 年、AD 22,000 vs コントロール 42,000）データをお統合したトランスエスニックメタ解析も施行してきた。これらの GWAS でその統計値（P 値）が 5×10^{-6} 未満の示唆的有意性を示す新規座位群についてはさらに LOAD 約 1,200 例およびコントロール約 2,500 例を用いた再検証解析をマルチプレックス PCR インベーター法により行い新規 GWAS 有意性を示すバリエーションの探索を行った（日本人サンプル総計約 11,700 例）。これらの解析を通して GWAS 有意性を示すアジア人特有の新規 LOAD 関連バリエーション（オッズ比 = 0.65）を第 4 番染色体 *FAM47E* 座位上に（図 3、表 1）、またトランスエスニックメタ GWAS より日本人、欧米人共通の新規 LOAD 関連バリエーション（オッズ比 = 1.34）として第 6 番染色体 *OR2B2* 座位上（HLA 領域）に同定した（表 2）。これらの GWAS 有意性 2 座位については、インピュテーションによるデータであったため、すべてのサンプルについてインベーター法によりジェノタイプを決定比較し、高い一致率であることを確認している。この 2 座位に加えて示唆的な有意性（ $P < 1 \times 10^{-5}$ 未満）を示す新規 LOAD 関連座位をさらに 9 ヶ所同定した（表 3）。また、日本人 GWAS を用いたポリジェニックリスクスコア（polygenic risk score; PRS）の構築について探索セット、バリデーションセットにサンプルを分類して実際の実用性についても検討してきている。PRS に用いる SNP の選択には連鎖不平衡を考慮した LD pruning および統計値による *P* value cut-off 法を用いて段階的に PRS を算出し最適化を図ったところ、最大でその ROC 曲線下面積（AUC）= 0.736 を得ている。また今回同定した民族特異的新規 LOAD 関連座位である第 4 番染色体バリエーションを差し引くと AUC = 0.734 となり新規 LOAD バリエーションの疾患遺伝率に与える影響が確認できた（図 4）。

遺伝子発現量（フェノタイプ）および遺伝的要因（ジェノタイプ）の関係について精査し、疾患発症に重要な遺伝子の絞り込みや分子機能を解明することを目的として、末梢血バフィーコート（主に白血球細胞）からの RNA 抽出、全 RNA 配列解析について次世代シーケンサーを用いて進めてきている。この RNA-seq を用いたトランスクリプトーム解析については、現在までに 998 例について次世代シーケンサーによる配列決定を完了した。これまでに 610 サンプルの RNA-seq データを用いた CIBERSORT

(<https://cibersort.stanford.edu/>) による血液細胞の分類より、MCI、LOAD ではコントロールに比較して好中球数が有意に上昇 (コントロール < MCI < LOAD) していること、また、LOAD、MCI、コントロールでの網羅的発現量差異の検定から、AD に関連した機能的モジュールとハブ遺伝子群を同定している。さらにこれらの情報を用いた AD リスクの予測モデルの構築を進め、検証セットで AUC 0.878、前向きコホートで 0.727 の再現性を得ている (図 5)。今後ジェノタイプデータとの eQTL 解析を施行し疾患との関連を順次精査するとともに、さらに大規模化することにより正確性、網羅性を確立する。

図1 SHARPIN遺伝子のターゲットシーケンにより見つかったバリエントと機能解析

➤ Rare variants found by sequencing

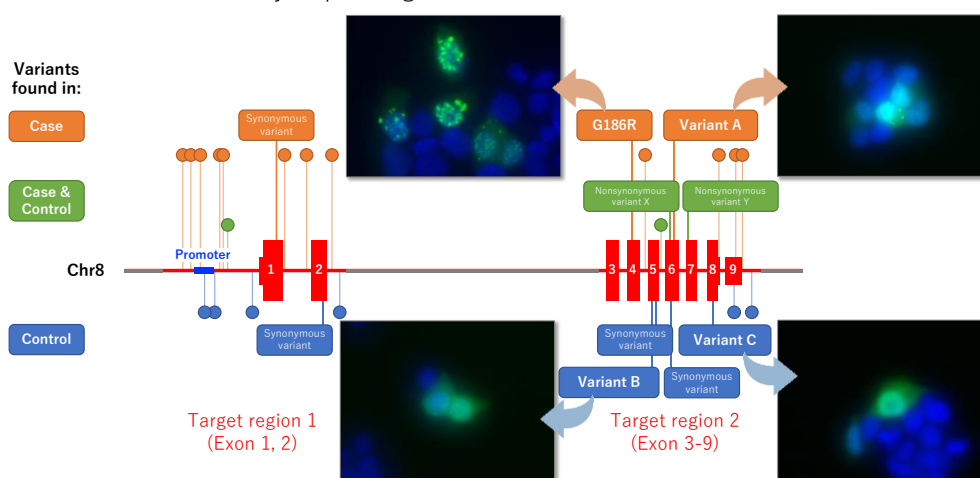
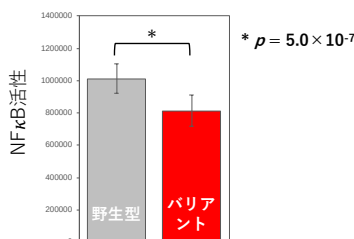


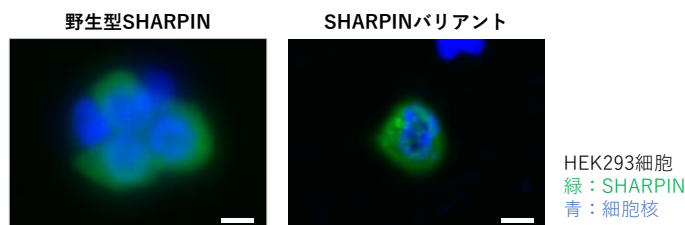
図 2 新規リスクバリエントの機能解析

✓ NF- κ B活性の低下

HEK293細胞に野生型、バリエント型のSHARPINを発現させ、TNF- α 刺激応答性のNF- κ B活性をレポーターアッセイにより測定



✓ 細胞内局在の変化



当該バリエントはSHARPINタンパク質の細胞内局在に変化させ
免疫や炎症反応を制御するNF- κ Bの活性低下を引き起こす

図 3 日本人 GWAS による新規アルツハイマー感受性座位 (*FAM47E* 座位) の同定

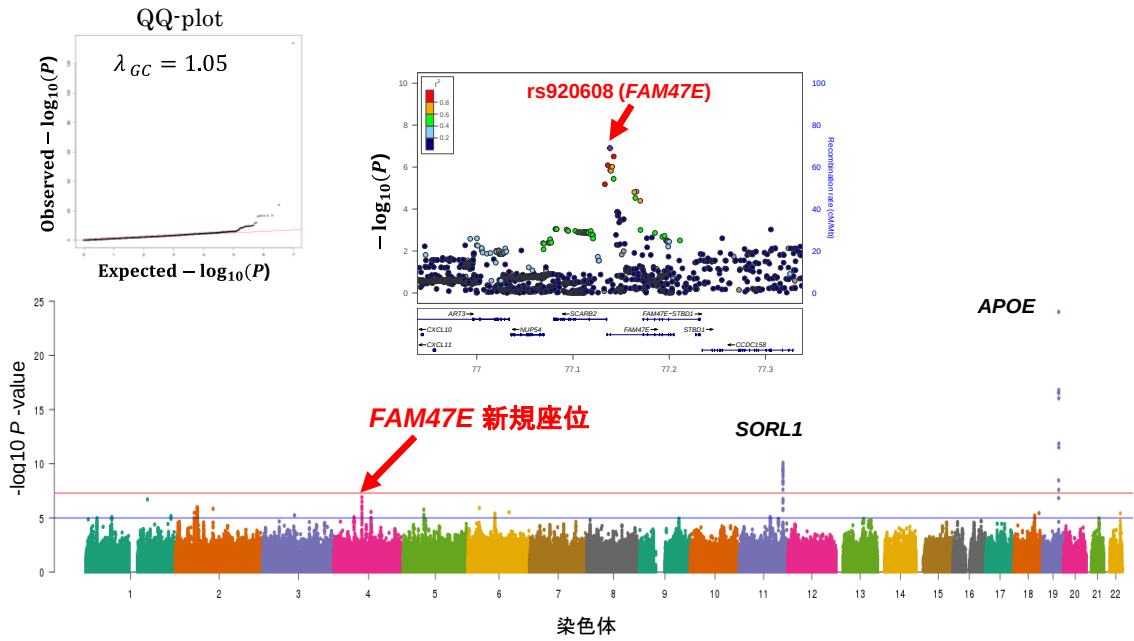


表 1 日本人 LOAD GWAS で上位を示したローカスの再検証とメタ解析

マーカーID	アレル	近傍遺伝子	ステージ (N)	サンプル数		アレル頻度		オッズ比	95% 信頼区間	P
				疾患	対照	疾患	対照			
rs920608	C/A	<i>FAM47E</i>	GWAS (8,030)	3,959	4,071	0.030	0.046	0.63	0.53-0.75	1.25×10^{-7}
			再検証 (3,662)	1,216	2,446	0.037	0.046	0.74	0.57-0.97	2.72×10^{-2}
			メタ解析 (11,692)	5,175	6,517	0.032	0.046	0.65	0.57-0.75	5.34×10^{-9}

表 2 民族集団間 GWAS で上位を示したローカスの再検証とメタ解析

	民族集団間メタGWAS				再検証解析					統合メタ解析	
遺伝子	マーカー ID	P値	代理 SNPs	オッズ比 (IGAP, GWAS)	サンプル数		アレル頻度		オッズ比	P値	メタ解析P値
					疾患	対照	疾患	対照			
OR2B2	rs1497525	2.96 x 10 ⁻⁶	rs1497526	1.12, 1.18	1,156	2,385	0.15	0.12	1.34	1.98 x 10 ⁻⁴	2.14 x 10 ⁻⁸

民族集団間メタ解析; 日本人: 3962 vs 4074、欧米人: 21982 vs 41944
再検証解析; 日本人: 1156 vs 2421
(IGAP; International Genomics of Alzheimer's Project)

表 3 GWAS で同定した感受性座位群

GWAS 有意性 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を示した新規座位		$P < 1 \times 10^{-6}$ の有意性を示した新規座位
日本人の GWAS 解析	<i>FAM47E</i>	<i>BANK1</i> , <i>LINC00899</i>
民族集団横断型メタ解析	<i>OR2B2</i>	<i>MTSS1L</i> , <i>CLEC3B</i> , <i>EFL1</i> , <i>FAM155A</i> , <i>NTM</i> , <i>CIS</i> , <i>TSPAN14</i>

図 4 ポリジェニックリスクスコアの構築と *FAM47E* SNP の効果

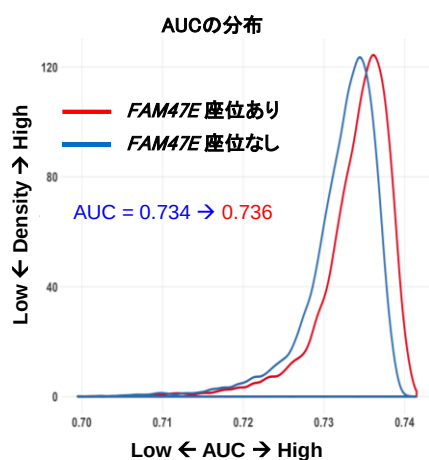
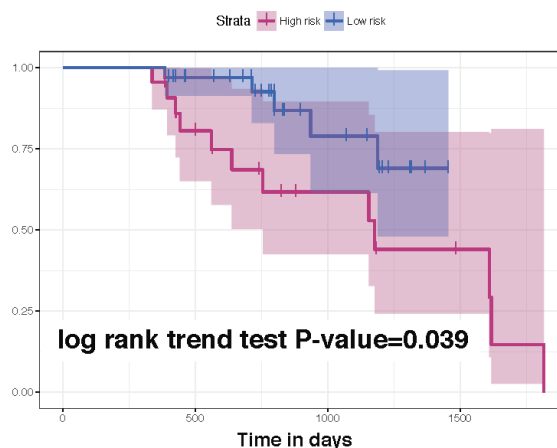


図 5 前向きコホートを用いた AD コンバージョン予測モデルの検証 (AUC = 0.727)



D. 考察と結論

日本人において初めて我々が同定した影響力の強い **LOAD** 感受性遺伝子である *SHARPIN* については、さらに **LOAD** に影響を与える機能的バリエントが発見されており、複数のバリエントが疾患感受性であることが示された。*SHARPIN* 分子は細胞内分子として腫瘍壊死因子レセプターを介したシグナルから直鎖状ポリユビキチン鎖を生成ユビキチンリガーゼである linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC) の一因子として働き **NFκB** のシグナルに関与することが知られている。*SHARPIN* の詳細な機能については未同定であるが、近年の **LOAD** 研究では、*TREM2* バリエントのように神経系（ミクログリアなど）における免疫機能の低下が発症に関連することも示唆されており、*SHARPIN* バリエントも同様に、免疫機能に影響して **LOAD** 発症に繋がる可能性が考えられ、のような免疫系をターゲットとした新規創薬研究も期待できる。

また、大規模 GWAS による網羅的認知症感受性遺伝子の同定を目的として、現在までに

約 22,700 検体について ASA を用いた日本人に特化したジェノタイピングを施行した。これは現在認知症における本邦最大のデータとなった。約 11,700 例を用いた日本人に特化した GWAS およびその欧米人とのトランスエスニックメタ解析とそれらの再検証解析からは新規 LOAD 感受性座位を 11 領域 (2 領域は GWAS 有意性) 同定しており *FAM47E* 上の関連バリエーションは脳における *FAM47E* などの遺伝子発現に影響を与えることも判明している。解析の大規模化によりさらに新たな日本人 AD 感受性座位が同定できる。また、RNA-seq を用いたオミックス解析については、現在までに 998 例について配列決定を完了した。610 サンプルの RNA-seq データを用いた解析より LOAD における好中球の上昇、LOAD 関連ハブ遺伝子群の同定からこれらの情報を用いた機械学習を施行し LOAD 発症予測モデルを構築した (検証コホートでの AUC 0.878、前向きコホートでの AUC 0.727)。これらは更なるコホートによる検証を経て臨床応用が可能になる。

また、上記解析の大規模化による真の疾患感受性パスウェイの同定、分子機能の解明、それらの情報を用いた機械学習などから正確度の高い疾患予測モデルの構築へと発展させることができ、認知症の予知診断に有用なポリジェニックリスクスコアの構築、ドラッグリポジショニングなど創薬へも発展させることが可能になる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

論文発表 (主任研究者)

- 1) Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, Miyashita A, Morizono T, Higaki S, Asanomi Y, Hara N, Tamiya G, Kinoshita K, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. *Translational Psychiatry* 11, 151 (2021). doi: 10.1038/s41398-021-01272-3.
- 2) Shigemizu D, Akiyama S, Higaki S, Sugimoto T, Sakurai T, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Ochiya T, Niida S, Ozaki K. Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data. *Alzheimer's Research & Therapy* 12: 145 (2020). doi: 10.1186/s13195-020-00716-0.
- 3) Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Nomura S, Morita H, Akazawa H, Seo JS, Kim C, Higasa K, Iwasaki M, Yamaji T, Sawada N, Tsugane S, Koyama T, Ikezaki H, Takashima N, Tanaka K, Arisawa K, Kuriki K, Naito M, Wakai K, Suna S, Sakata

- Y, Sato H, Hori M, Sakata Y, Mohammed O, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Matsuda F, Kamatani Y, Komuro I. Population-specific and transethnic genome-wide analyses reveal distinct and shared genetic risks of coronary artery disease. *Nature Genetics* 52: 1169-1177 (2020).doi: 10.1038/s41588-020-0705-3.
- 4) Johnson T, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, **Ozaki K**, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang G, Yun S, Yu J, Lee KY, Kim JJ, Park T, Lee JK, Chen YT, Onouchi Y. Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease. *Journal of Human Genetics* Published Online 26 October (2020). doi: 10.1038/s10038-020-00864-z.
 - 5) Mitsumori R, Sakaguchi K, Shigemizu D, Mori T, Akiyama S, **Ozaki K**, Niida S, Shimoda N. Lower DNA methylation levels in CpG island shores of *CR1*, *CLU*, and *PICALM* in the blood of Japanese Alzheimer's disease patients. *PLOS ONE* 15(9): e0239196 (2020).
 - 6) Shigemizu D, Mori T, Akiyama S, Higaki S, Watanabe H, Sakurai T, Niida S, and **Ozaki K**. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA-sequencing analysis. *Alzheimer's Research and Therapy* 12: 87 (2020). doi: 10.1186/s13195-020-00654-x.
 - 7) Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, Kawakami E, Sugishita H, Sakaue S, Matoba N, Low SK, Okada Y, Terao C, Amariuta T, Gazal S, Kochi Y, Horikoshi M, Suzuki K, Ito K, Koyama S, **Ozaki K**, Niida S, Sakata Y, Sakata Y, Kohno T, Shiraishi K, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Ikeda M, Iwata N, Ikegawa S, Kou I, Tanaka T, Nakagawa H, Suzuki A, Hirota T, Tamari M, Chayama K, Miki D, Mori M, Nagayama S, Daigo Y, Miki Y, Katagiri T, Ogawa O, Obara W, Ito H, Yoshida T, Imoto I, Takahashi T, Tanikawa C, Suzuki T, Sinozaki N, Minami S, Yamaguchi H, Asai S, Takahashi Y, Yamaji K, Takahashi K, Fujioka T, Takata R, Yanai H, Masumoto A, Koretsune Y, Kutsumi H, Higashiyama M, Murayama S, Minegishi N, Suzuki K, Tanno K, Shimizu A, Yamaji T, Iwasaki M, Sawada N, Uemura H, Tanaka K, Naito M, Sasaki M, Wakai K, Tsugane S, Yamamoto M, Yamamoto K, Murakami Y, Nakamura Y, Raychaudhuri S, Inazawa J, Yamauchi T, Kadowaki T, Kubo M, Kamatani Y. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nature Genetics* 52 (7): 669-679 (2020). doi:10.1038/s41588-020-0640-3
 - 8) Matsunaga H, Akiyama M, Takahashi A, Nomura S, **Ozaki K**, Onouchi Y, Suna S, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Akai W, Tanaka H, Sakata Y, Morita H, Matsuda K, Murakami Y, Akazawa H, Kubo M, Kamatani Y, Komuro I, Ito K. Transethnic

meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new loci for coronary artery disease. *Circulation: Genomics and Precision Medicine*. 13 (3): e002670 (2020). doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002670.

論文発表（分担研究者）

- 1) Koyama S, **Ito K**, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Nomura S, Morita H, Akazawa H, Seo JS, Kim C, Higasa K, Iwasaki M, Yamaji T, Sawada N, Tsugane S, Koyama T, Ikezaki H, Takashima N, Tanaka K, Arisawa K, Kuriki K, Naito M, Wakai K, Suna S, Sakata Y, Sato H, Hori M, Sakata Y, Mohammed O, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Matsuda F, Kamatani Y, Komuro I. Population-specific and transethnic genome-wide analyses reveal distinct and shared genetic risks of coronary artery disease. *Nature Genetics* Published Online 05 October (2020).
- 2) Johnson T, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, **Ito K**, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang G, Yun S, Yu J, Lee KY, Kim JJ, Park T, Lee JK, Chen YT, Onouchi Y. Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease. *Journal of Human Genetics* Published Online 26 October (2020).
- 3) Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, Kawakami E, Sugishita H, Sakaue S, Matoba N, Low SK, Okada Y, Terao C, Amariuta T, Gazal S, Kochi Y, Horikoshi M, Suzuki K, **Ito K**, Koyama S, Ozaki K, Niida S, Sakata Y, Sakata Y, Kohno T, Shiraishi K, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Ikeda M, Iwata N, Ikegawa S, Kou I, Tanaka T, Nakagawa H, Suzuki A, Hirota T, Tamari M, Chayama K, Miki D, Mori M, Nagayama S, Daigo Y, Miki Y, Katagiri T, Ogawa O, Obara W, Ito H, Yoshida T, Imoto I, Takahashi T, Tanikawa C, Suzuki T, Sinozaki N, Minami S, Yamaguchi H, Asai S, Takahashi Y, Yamaji K, Takahashi K, Fujioka T, Takata R, Yanai H, Masumoto A, Koretsune Y, Kutsumi H, Higashiyama M, Murayama S, Minegishi N, Suzuki K, Tanno K, Shimizu A, Yamaji T, Iwasaki M, Sawada N, Uemura H, Tanaka K, Naito M, Sasaki M, Wakai K, Tsugane S, Yamamoto M, Yamamoto K, Murakami Y, Nakamura Y, Raychaudhuri S, Inazawa J, Yamauchi T, Kadowaki T, Kubo M, Kamatani Y. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nature Genetics* 52 (7): 669-679 (2020). doi:10.1038/s41588-020-0640-3
- 4) Matsunaga H, Akiyama M, Takahashi A, Nomura S, Ozaki K, Onouchi Y, Suna S, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Akai W, Tanaka H, Sakata Y, Morita H, Matsuda K,

Murakami Y, Akazawa H, Kubo M, Kamatani Y, Komuro I, Ito K. Transethnic meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new loci for coronary artery disease. 2019. *Circulation: Genomics and Precision Medicine*. e002670 (2020).

2. 学会発表

1. 櫻井 孝、尾崎浩一 大脳白質病の臨床的とリスク 第39回日本認知症学会学術集会シンポジウム19 (名古屋、2020年11月27日)
2. アミロイドカスケード仮説 ; アルツハイマー病の 原因遺伝子, 感受性遺伝子からの考察 宮下 哲典, 原 範和, 春日 健作, 菊地 正隆, 尾崎 浩一, 新飯田俊平, 池内 健 第39回日本認知症学会、シンポジウム、2020/11/26~28、国内 (Web)
3. 日本人コホート JGSCAD, J-ADNI, NCGG, ToMMo におけるバリエーション解析 : *APOE* 宮下 哲典, 原 範和 , 春日 健作, Liu Lixin, 樋口 陽, Zhu Bin, 月江 珠緒, 長谷川舞衣, Adyfitrah Yusran, 石黒 敬信, 村上 涼太, 菊地 正隆, 中谷 明弘, 尾崎 浩一, 新飯田俊平, 赤澤 宏平, 桑野 良三, 岩坪 威, 池内 健 第39回日本認知症学会、シンポジウム、2020/11/26~28、国内 (Web)
4. Kokubo M, Ozaki K, Nakanishi H, Ohta H, Shimizu A, Arai H, Sakurai T. Genome-Wide Association Study identifies two novel chromosome loci associated with Cerebral White Matter Hyperintensities volume in Japanese population. Alzheimer's Association International Conference® 2020, 2020/7/28 (Web).
5. Kikuchi M, Miyashita A, Hara N, Shigemizu D, Ozaki K, Niida S, Ikeuchi T, Nakaya A. Polygenic analysis of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. 2020 Alzheimer's Association International Conference, 2020/7/27 (Web).
6. Identification of loci influencing four types of cognitive impairment、ポスター、Mitsumori R, Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Morizono T, Niida S, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics、2020/11/18、国内 (Web) .
7. Identification of the novel rare variants in SHARPIN associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease、口頭、Asanomi Y, Shigemizu D, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K, The Japan Society of Human Genetics、2020/11/18、国内 (Web) .

学会発表 (分担研究者)

1. H. Ieki, K. Ito, S. Koyama, S. Nomura, H. Matsunaga, K. Ozaki, Y. Onouchi, H. Akazawa, I. Komuro Comprehensive Rare Nonsynonymous Variant Analysis for Coronary Artery Disease Using a Machine Learning Approach The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, July 27th- Aug 2nd 2020. 国内、ポスター
2. H. Matsunaga, K. Ito, S. Koyama, S. Nomura, H. Ieki, K. Ozaki, Y. Onouchi, H. Akazawa, I. Komuro. Genome-wide Association Study for Atrial Fibrillation Identifies 26 Novel Loci and Reveals the Genetic Correlation with Comorbid Disorders. The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,

July 27th- Aug 2nd 2020. 国内、ポスター

3. 小山 智史、伊藤 薫 (Invited) 人生 100 年時代の健康長寿 6 若い時にこそ健康長寿を目指そう!! ゲノム解析をリスク層別化にどう生かす?, The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, July 27th- Aug 2nd 2020. 国内、口頭
4. Koyama S, Ito K (Invited) Basic 3 Genomic Medicine Update, Database Analysis in Genomic Medicine, The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, July 27th- Aug 2nd 2020. 国内、口頭
5. 伊藤薫 日本心臓財団シンポジウム 未来の循環器病予防—precision prevention & medicine 「polygenic score によるリスクの層別化」 The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, July 27th- Aug 2nd. 国内、口頭.
6. 伊藤薫 ⑤がん・がん治療から学ぶ心筋症 「CTRCD のゲノム解析から解き明かす心筋症の発症機序」 第 6 回日本心筋症研究会 2020 年 8 月 21 日～31 日 国内、口頭
7. H Ieki, K Ito 「Artificial Intelligence-based Chest X-ray-Age is a Novel Prognostic Indicator in Acute Decompensated Heart Failure 」第 24 回日本心不全学会学術集会 YIA 臨床(2020 年 10 月 15 日 web 開催) 国内、口頭
8. K. Miyazawa, K. Ito, H. Matsunaga, S. Koyama, H. Ieki, S. Nomura, H. Akazawa, I. Komuro. Genetic Pathophysiology and Polygenic Risk Score for Atrial Fibrillation. The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 26th- 28th 国内、口頭
9. H. Ieki, K. Ito, M. Saji, Y. Nagatomo, S. Koyama, H. Matsunaga, T. Yamaguchi, S. Kodera, Y. Higashikuni, K. Fujiu, H. Akazawa, M. Isobe, T. Yoshikawa, I. Komuro. “Deep Learning-based Chest X-ray Age serves as a Novel Biomarker for Cardiovascular Aging” The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 26th. 国内、口頭
10. K. Ito. Plenary Session2 「Cardiovascular Precision Medicine Based on GWAS Findings」 “Polygenic Risk Score for Cardiovascular Diseases” The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 26th 2021, 国内、口頭
11. 伊藤薫 ファイアサイドセミナー 7 第 81 回冠循環懇話会「冠動脈疾患の precision medicine」大規模ゲノム解析が実現する冠動脈疾患の Precision Medicine” 第 85 回日本循環器学会学術集会、2021 年 3 月 27 日、国内、口頭
12. K. Ito. Special Session 42 [Genetic Cardiovascular Disease -From Mechanism to Phenotype and GWAS] “Complex Genetic Architecture of Coronary Artery Disease Revealed by GWAS and Machine Learning” The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 28th 2021, 国内、口頭

13. S. Koyama, K. Ito. Cutting-edge Cardiovascular Research by Young Investigators "Population-specific and Trans-ancestry Genome-wide Analyses Identify Distinct and Shared Genetic Risk for Coronary Artery Disease" The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 26th. 国内、口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特許出願

発明の名称；アルツハイマー病の発症を予測する方法、キットおよびデバイス