

長寿医療研究開発費 2021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（21－23）

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センター長（部長）

研究要旨

これまでに NCGG バイオバンクサンプルを中心に活用したエクソーム解析、全ゲノム解析、民族に特化したジェノタイピングアレイによる全ゲノム関連解析（GWAS）などの包括的ゲノム解析によりアジア人に特異的な孤発性アルツハイマー病（LOAD）のリスク遺伝子である *SHARPIN* および *MLKL* を同定し、機能的な側面も精査するとともに認知症感受性遺伝子座位群を同定してきている。また、LOAD 以外の認知症についてもゲノム解析を進め疾患関連候補座位を得ている。さらにこれら遺伝因子群との統合解析を視野に入れて、1,600 例を超えるの血液細胞におけるトランスクリプトーム解析も実施しており、LOAD 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軽度認知障害から AD への移行予測など疾患発症予測モデル法の開発およびデータベースの構築も進めてきた。新たな試みとして、老年病の中でも頻度が高い不整脈（特に心房細動）により誘発される頻脈誘発性心筋症(Tachycardia-induced cardiomyopathy: TIC)の遺伝学的解析についても進めている。TIC を理解することは、老年病の中でも頻度が高い不整脈の重症度の層別化や心不全発症の予防に繋がるという点で大きな意義がある。

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（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（部長）
森園 隆	国立長寿医療研究センター	メディカルゲノムセンター（研究員）
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（研究員）
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（研究員）
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（研究員）
呉谷 文	国立長寿医療研究センター	メディカルゲノムセンター（研究員）
古谷 元樹	国立長寿医療研究センター	メディカルゲノムセンター（研究生）
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

本研究では日本人における全ゲノム配列データおよび民族に特化したアレイを用いたジェノタイピングデータによる老年病の GWAS をさらに再検証、拡大すると共に、可能な限りゲノムに点在するモバイルエレメント（構造多型）等を用いた GWAS も組み合わせることによって、より多くの疾患関連遺伝的因子群を解明する。さらにこれら新規認知症関連候補座位について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およびその機能解明と病態解明を進める。また、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トランスクリプトーム解析（血液細胞由来）データを蓄積、データベース化し、全ゲノムのバリエーション情報、臨床、環境情報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、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 等も駆使して進めゲノム医療の基盤構築を進める。

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、バイオバンクジャパンおよび広島大学循環器内科によりリクルートされた認知症等の老年病及びコントロールサンプルを用いて解析を進め、全ゲノム、エクソーム配列データ、民族に特化した一塩基多型（SNP）アレイ（アジアスクリーニングアレイ；ASA）を用いたジェノタイピングデータおよびトランスクリプトームデータを蓄積しアップデートしてきている（表 1）。今回のゲノムワイド関連解析（GWAS）に用いた約 17,000 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）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 1000 ゲノムプロジェクトから得られた約 2,500 例の全ゲノム配列にて構築されたリファレンスパネルによるインピュテーション解析を施行した。UK バイオバンク（UKBB）データ（Affymetix GeneChip）については UK バイオバンクに使用許可申請、承認（PI；尾崎浩一、申請 ID; 6006、申請タイトル; Establishment and characterization of polygenic risk scores for geriatric diseases such as cognitive impairment in both European and non-European populations）を得て、GWAS データ（LOAD 63,416 サンプル、コントロール 169,293 サンプル）をダウンロードした。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。トランスエスニック GWAS は日本人 GWAS 統計値と欧米人（UKBB）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ーションの選定は LD plunning および P 値による閾値法を使用した。全ゲノム配列解析は NCGG サンプルについてタカラバイオ（株）に外注することにより施行した（151bp ペアエンドリード）。全 RNA 解析については NCGG バイオバンクのバフ

イ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マクロジェン（株）への外注にてデータを得た。SHARPIN 遺伝子におけるターゲット再配列解析を LOAD 180 例、コントロール 180 例について NCGG バイオバンクにおける全ゲノム解析データの FASTQ をダウンロードした。FASTQ についてはヒトリファレンスゲノム (hg19) にマッピングした。全ゲノムバリエーションの検出は Genome Analysis Toolkit (GATK) を使用した。検出したバリエーションは snpEff および ANNOVAR を用いてアノテーションした。SHARPIN バリエーションの機能解析として、正常、バリエーション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ーション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ーションの影響については、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ーションタンパクを強制発現することにより行った。NCGG バイオバンクにおける全ゲノム配列解析からの GWAS については AD 140 例、コントロール 798 例を用いて、マイナーアレル頻度 1%未満、1%以上 5%以下、5%以上に別け、plink を用いてフィッシャー正確検定により行った。P < 0.0001 のバリエーション群については PCR-インベーターアッセイにより再検証を行った (1604 AD cases vs 1235 CN controls)。MLKL バリエーションの機能解析にはそれぞれのバリエーション遺伝子をプラスミドにクローニングし HEK203 細胞発現系を使用した。細胞死の実験には SYTOX Green を使用し、蛍光強度を測定した。インビトロ細胞における AD モデル細胞株として amyloid precursor protein 695 の Swedish 変異を安定的に発現する HEK293 を構築した。Aβ 40 および Aβ 42 の測定には ELISA 法（和光）を使用し、Aβ 40 と Aβ 42 の比を産出した。

頻脈誘発性心筋症 (Tachycardia-induced cardiomyopathy: TIC) の遺伝学的解析には広島大学からの心房細動を背景とした TIC 141 例 (女性 39 例 平均年齢 64.6 ± 10.6 およびコントロール 2913 例 (女性 901 例 平均年齢 69.7 ± 10.5)) を用いて plink による GWAS および Transcriptome-Wide Association Study (TWAS) を metaXcan により施行した。

表1 認知症等におけるゲノム、トランスクリプトームデータの取得と蓄積

解析プラットフォーム	AD	DLB	FTLD	MCI	VaD	NPH	PD	CN*	その他*	総数
WGS	367	260	83	554	72	28	46	1,806	183	3,399
WES	385	3	15	34	2	6	0	223	89	757
SNP array	6,497	330	79	1,769	178	124	209	18,914	7,048	35,148
Transcriptome (mRNA)	556	1	0	494	2	2	0	382	233	1670

LOAD: 孤発性アルツハイマー病 DLB: レビー小体認知症 FTLD 前頭側頭葉認知症 MCI 軽度認知障害
 VaD 血管性認知症 NPH 正常圧水頭症 PD: パーキンソン病 CN: cognitive normal
 その他: 主観的認知障害 (SCI)、大脳皮質基底核変性症、病型不明の認知症など

(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

これまでに日本人 **LOAD** の全エクソーム解析を通して、**SHARPIN** 内のアジア人に特異的な低頻度機能バリエントが **LOAD** に強く関連 (オッズ比 6.1、 $P < 0.0001$) することを世界で初めて同定し、そのバリエント (G186R) の機能変化が **LOAD** に関連することを報告しており (Asanomi Y, Ozaki K et al. *Molecular Medicine* 2019)、人種に特化したゲノム解析と分子生物学的な機能解析の組み合わせが **AD** の根本的な発症メカニズムの解明に重要であることを示してきた。この **SHARPIN** に関連した本年度の成果の一つとして、今回 **SHARPIN** 領域について全ゲノム解析データを用いたファインマッピングを行ったところ頻度 (約 1%) の異なる上記とは別の機能性バリエント (アミノ酸変化を伴いその産物は細胞内局在、炎症系の中心的な転写因子 **NFkB** の活性を低下) もまた **LOAD** に関連 ($P > 0.0016$ 、オッズ比 1.48) することを発見した (図 1) (Asanomi Y, Ozaki K et al. *J Hum Genet* 2022)。さらに、我々が **SHARPIN** バリエントと **LOAD** の関連を報告した後、複数の欧米コホートによる大規模な **GWAS** で、**SHARPIN** の複数の機能性バリエント (欧米人で頻度が高く、日本人では認められない) が強く **LOAD** に関連することが報告されており **SHARPIN** の **LOAD** 発症における重要性が浮き彫りになっている (Soheili et al. *Hum. Brain. Mapp.* 2020、Rojas et al. *Nature Comm.* 2021)。 **SHARPIN** については現在進行中の解析として、**CRISPR system** を用いたゲノム編集による **SHARPIN** 変異型ノックインマウス、ノックイン細胞株の作製を施行しており、ファンクショナルジェノミクスを進めている。

また、**SHARPIN** とは別に **NCGG** バイオバンクにおける全ゲノム解析配列データを用いた **GWAS** を進め、**MLKL** 内の民族特異的な低頻度バリエント (ストップゲインバリエント (p.Q38X)) と **AD** との関連を発見した (表)。 **MLKL** 内のストップゲインバリエント (p.Q38X) は細胞内で発現しないことが確認できた (ナンセンス mRNA 分解) (図)。 **MLKL** は炎症性プログラム死であるネクロトーシスの主要な調整タンパクであることが知られているため、ストップゲインバリエントを強制発現した **HEK293** 細胞におけるネクロトーシスを観察したところ予想通り細胞死が阻害されることが確認できた (図)。さらに **MLKL** のアミロイド β 産生に与える影響について **Swedish** 変異型 **APP** を安定的に発現させた **HEK293** 細胞で観察したところ、正常 **MLKL** の強制発現はアミロイド β の産生を抑えるが、ストップゲインバリエントではそれが見られない傾向にあり (図)、 **AD** 関連 **MLKL** ストップゲインバリエント (p.Q38X) は脳内での異常細胞の増加と **A β** の蓄積を引き起こす可能性が示唆された (Shigemizu D, Ozaki K et al. *Molecular Psychiatry* 2022)。

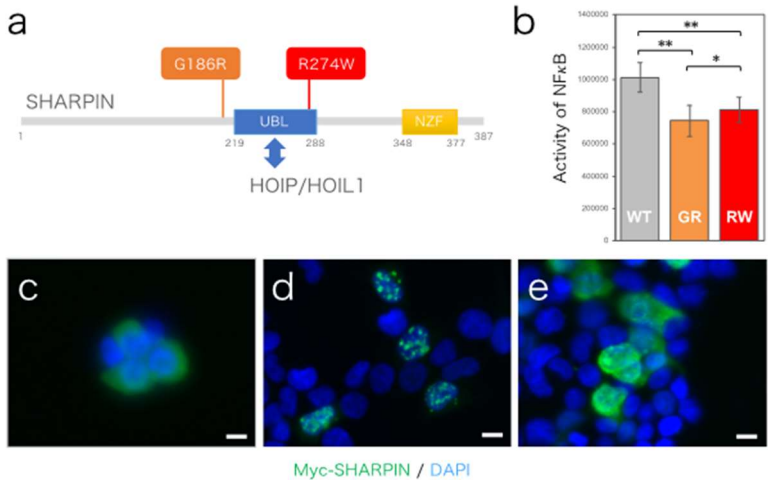
一方、これまでに民族に特化した一塩基多型 (SNP) アレイを用いたジェノタイピングデータ約 8,000 例を用いた LOAD の GWAS とその欧米人との民族間メタ解析 (計 72,000 例) を施行し複数の LOAD 関連遺伝子座位を得ている (Shigemizu D, Ozaki K et al. *Translational Psychiatry* 2021)。本年度のもう一つの成果として、さらに大規模な LOAD の GWAS を民族特異的アレイによるジェノタイピングデータをインピュートすることにより進めた。日本人 LOAD 5,638 サンプル、コントロール 11,364 サンプルの GWAS を行ったところ、さらに新たなゲノムワイド有意性 ($P > 5 \times 10^{-8}$) を示す LOAD 感受性座位を染色体 8 番上に、示唆的有意性を示す座位群 7 個を染色体 4 番、7 番、12 番、16 番、17 番上に同定している (図 2)。また、UK バイオバンク使用許可データ (PI ; 尾崎浩一、申請 ID; 6006、申請タイトル; Establishment and characterization of polygenic risk scores for geriatric diseases such as cognitive impairment in both European and non-European populations) からの GWAS データ (LOAD 63,416 サンプル、コントロール 169,293 サンプル) と日本人 GWAS データとのトランスエスニックメタ解析 (計 LOAD 69,054、コントロール 180,657 例) により、さらに新たなゲノムワイド有意性を持つ LOAD 感受性座位を染色体 1、6、7 番上および示唆的有意性を示す座位群を複数同定している (図 3)。これらのデータを用いたドラッグリポジショニング解析では、日本人のみおよび日本人と欧米人との統合データで共に血圧および高脂血症における治療薬が LOAD 治療薬候補として統計学的有意性を持って挙がってきている。現在、LOAD GWAS についてはさらにサンプル数を拡大した LOAD GWAS (計約 25,000 例の日本人データのエスニック GWAS および UKBB データとのトランスエスニック GWAS) を施行中である。また、本年度は LOAD 以外の認知症であるレビー小体型 (DLB)、正常圧水頭 (NPH)、血管性認知症 (VaD)、前頭側頭型認知症 (FTD) についてもケースのサンプル数は少ないが GWAS を進めており (図 4)、複数の新規疾患感受性候補座位群を発見している。こちらでも現在ポリジェニックスコアの構築、アノテーション解析等を施行している。

また、老年病トランスクリプトーム解析については、疾患層別化、予測ツール開発を目的とした大規模ゲノムデータとの統合解析を精度よく進めるために、さらに規模の拡大化現在進めている。新たに約 500 検体について全 RNA 配列解析用ライブラリを構築し、順次、次世代シーケンサーによる全 RNA 配列決定を進めている段階である。

さらに本年度の新たな試みとして、老年病の中でも頻度が高い不整脈 (特に心房細動) により誘発される頻脈誘発性心筋症 (Tachycardia-induced cardiomyopathy: TIC) の遺伝学的解析を行った。TIC を理解することは、老年病の中でも頻度が高い不整脈の重症度の層別化や心不全発症の予防に繋がるという点で大きな意義がある。広島大学からの心房細動を背景とした TIC 141 例 (女性 39 例 平均年齢 64.6 ± 10.6 およびコントロール 2913 例 (女性 901 例 平均年齢 69.7 ± 10.5)) を用いて GWAS および Transcriptome-wide association study (TWAS) を施行した。TWAS とは GWAS の結果と遺伝子発現量関連染色

体座位 (eQTL; 遺伝的バリエントが遺伝子発現量に与える量的影響)を統合して患者群における関連遺伝子の発現量を推定する手法である。GWAS の結果からは chr8 においてゲノムワイド基準を超える新規領域を同定した(図 5)。この領域の近傍にはカルシウム/カリウムチャンネルに関連する遺伝子が位置していた(図 6)。TWAS の結果では、心耳、心室においては有意性を示す遺伝子は認めなかったが、特に胃において酸化ストレスに関連する遺伝子発現の亢進を認め同様の傾向を心耳、血液で認めた(図 7)。

図1 R274W型SNARPINの機能解析

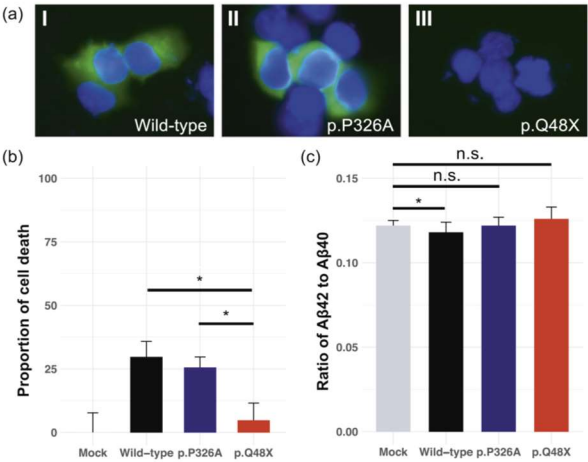


a; 2つのLOAD関連SHARPINバリエント、b;NFκBに与える影響、c;正常型、d;G186R、e;R274Wにおける細胞内局在

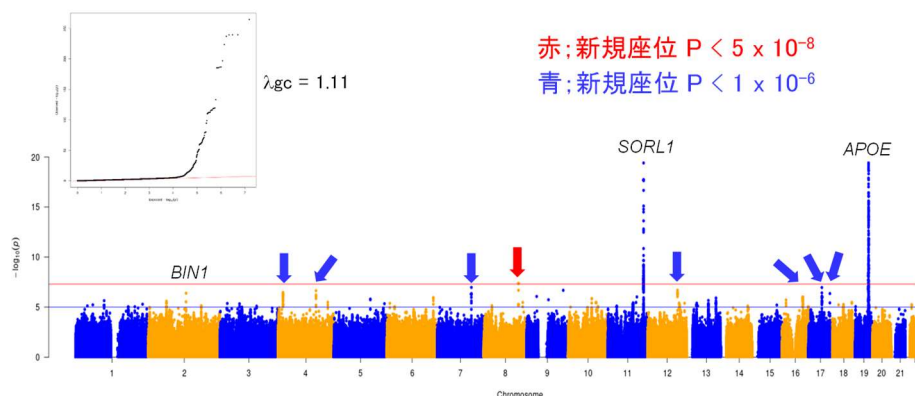
表2 MLKL内バリエントとADとの関連解析結果

SNP	Allele 1/2	cDNA level change	Protein level change	Genotypes (A1/A1A2/A2) (1. WGS)			Genotypes (A1/A1A2/A2) (2. Replication)			Genotypes (A1/A1A2/A2) (1+2. Combined)		
				Case	Control	$P_{disc.}$	Case	Control	$P_{repl.}$	Case	Control	P_{meta}
rs763812068	T/C	c.142C>T	p.Q48X	0/2/137	0/0/794	0.022	0/2/1598	0/0/1228	0.51	0/4/1735	0/0/2022	0.046
rs778326056	G/C	c.976C>G	p.P326A	0/2/137	0/0/794	0.022	0/2/1600	0/1/1228	1	0/4/1737	0/1/2022	0.19

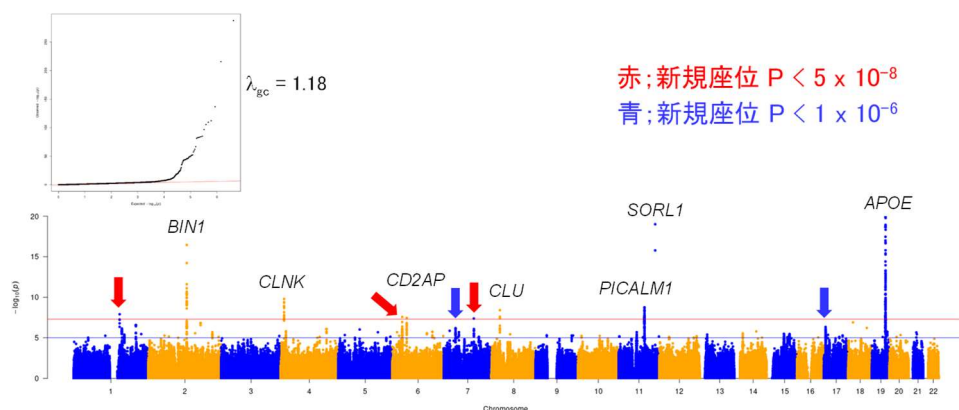
図2 MLKLバリエントの機能解析



**図3 日本人ASAジェノタイプングデータを用いたADのGWAS
(n = AD 5,638、コントロール 11,364例)**



**図4 LOAD GWASのトランスエスニックメタ解析
(n = AD 69,054、コントロール 180,657例)**



**図5 LOAD以外の認知症のゲノムワイド関連解析
(レビー小体、正常水頭圧、血管性、前頭側頭葉認知症)**

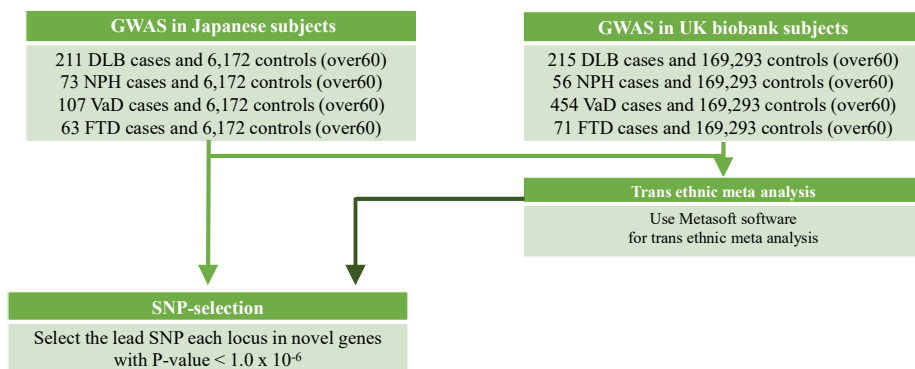


図6 TIC GWAS

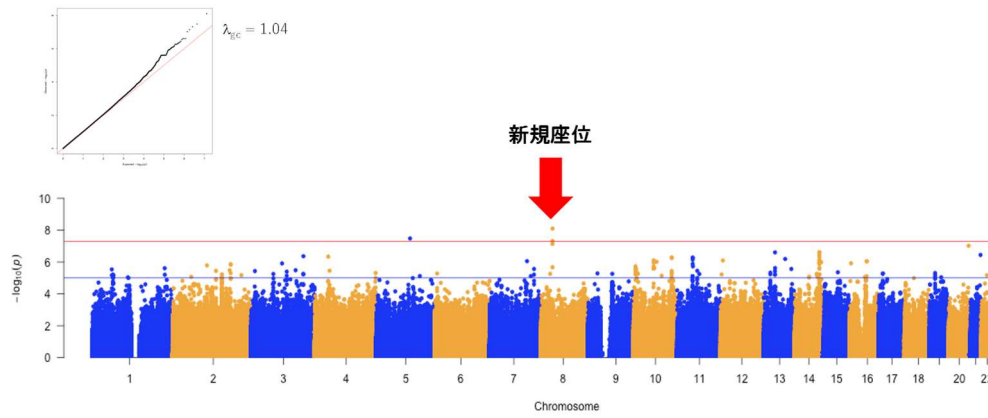


図7 TIC関連染色体領域

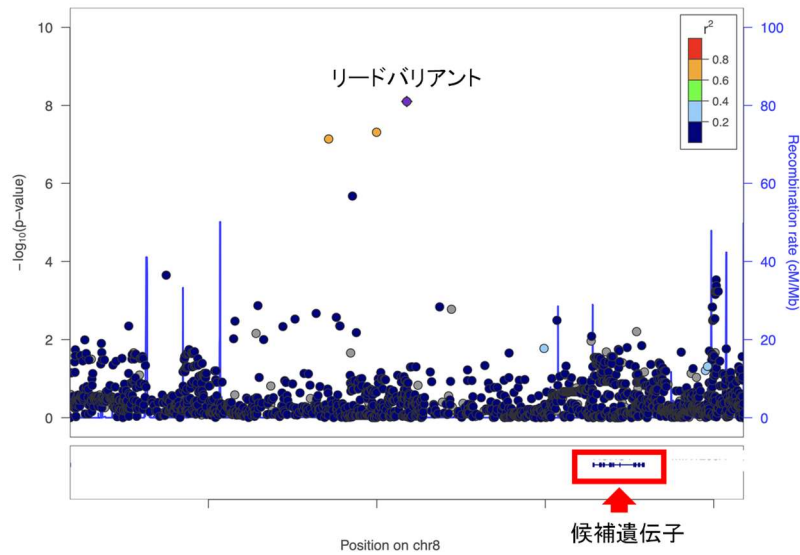


表3 TWAS 結果 組織別

	Candidate gene	Effect size	P-Value	Bonferroni-P
Heart atrium appendage	<i>Gene A</i>	2.69	7.43E-05	8.42E-06
Heart left ventricle	<i>Gene B</i>	4.35	1.87E-05	9.40E-06
Lung		-2.40	4.31E-05	6.34E-06
Skin not sun exposed		1.87	4.51E-05	6.60E-06
Stomach	<i>Gene A</i>	1.25	7.09E-06	1.05E-05
Testis		0.91	6.43E-05	5.57E-06
Thyroid		3.27	3.41E-05	5.22E-06
Whole Blood	<i>Gene A</i>	1.77	4.95E-05	8.02E-06

Gene A, *Gene B*ともに酸化ストレスに関連した遺伝子であり、特に *Gene A*は心不全や、薬剤性心筋症との関連も指摘されている。

D. 考察と結論

日本人における全ゲノム配列データ、民族に特化したアジアスクリーニングアレイを用いたジェノタイピングデータ、トランスクリプトームデータを蓄積、活用した認知症を始めとする老年病の大規模ゲノム解析を進めてきた。これまでに AD に関連したアジア民族特異的低頻度バリエントを持つ遺伝子として *SHARPIN* や *MLKL* を世界で初めて同定し、その機能についても AD との関連について解明してきている。特に *SHARPIN* については欧米における大規模な GWAS においてもまた日本人には存在しないコモンバリエントが AD と強く関連することが示されており、民族共通のリスク遺伝子であると考えられ、その重要性が示唆される。今後、これらの分子についてさらに詳細な機能解明を進めることから AD 治療薬のターゲットとなる分子の探索が可能となると考えられ、根本的な AD 治療薬の開発が期待できる。民族に特化したジェノタイピングアレイデータの一部を用いた GWAS では複数の新規認知症関連候補座位を同定し、ポリジェニックリスクスコアの構築やドラッグリポジショニングの可能性についても言及できるところまできている。今後の解析規模拡大によるより多くのリスクバリエント情報の取得が鍵となる。また、老年病の中でも頻度が高い不整脈（特に心房細動）により誘発される TIC のゲノム解析については、不整脈の多くはイオンチャネルを異常とすることが多く、TIC も同様にイオンチャネルの異常が考慮され、今回同定された領域および候補遺伝子は TIC のリスク評価に有用である可能性がある。また TWAS の結果から TIC では、心臓やその他の臓器において酸化ストレス関連の遺伝子発現が更新しており病態悪化への関連が示唆される。不整脈を背景とした患者群において重症度の層別化を行うことは適切な治療介入を検討する上で重要であり心不全の予防にもつながり本研究は意義があるものである。今後 TIC GWAS を大規模化することを予定しており、現在 TIC サンプルの収集を進めている。

このように日本人における大規模ゲノム解析を基盤として同定された（今後される）老年病関連遺伝子座位群がどのようなメカニズムで認知症の発症に影響を与えるのかということおよびそれらの情報を利用したポリジェニックリスクスコア等からバイオマーカーの開発やドラッグリポジショニングも含めた創薬の可能性について今後精査していく。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表（主任研究者）

- 1) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry* Mar 10(2022)
- 2) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama A, Mitsumori R, Miyashita A, Hara N, Ikeuchi

- T, Niida S, Ozaki K. A functional variant *SHARPIN* confers increased risk of Alzheimer' s disease. *Journal of Human Genetics* Nov 5 (2022).
- 3) Akiyama S, Higaki S, Ochiya T, Ozaki K, Niida S, Shigemizu D. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Databases* Nov 3 (2021).
 - 4) Ogiwara Y, Miyado M, Suzuki E, Niida S, Ozaki K, Fukami M. Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification. *Journal of Human Genetics* 66(5):475-489 (2021).
 - 5) 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).
 - 6) 尾崎浩一 日本人における新規孤発性アルツハイマー病感受性遺伝子の同定と解析 医学のあゆみ 第5土曜特集第278巻5号 2021年7月31日、(2021)
 - 7) 尾崎浩一 生活習慣病の遺伝因子群とポリジェニックリスクスコア 愛知県医師会雑誌「現代医学」誌第68巻1号(2021年6月号) p22-27.

論文発表 (分担研究者)

- 1) Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific rare variants associated with Alzheimer' s disease. *Molecular Psychiatry* Mar 10(2022)
- 2) Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama A, Mitsumori R, Miyashita A, Hara N, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. A functional variant *SHARPIN* confers increased risk of Alzheimer' s disease. *Journal of Human Genetics* Nov 5 (2021).
- 3) Akiyama S, Higaki S, Ochiya T, Ozaki K, Niida S, Shigemizu D. JAMIR-eQTL: Japanese genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci across dementia types. *Databases* Nov 3 (2021).
- 4) Ogiwara Y, Miyado M, Suzuki E, Niida S, Ozaki K, Fukami M. Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification. *Journal of Human Genetics* 66(5):475-489 (2021).
- 5) Fujimoto A., Wong JH., Yoshii Y., Akiyama S., Tanaka A., Yagi H., Shigemizu D., Nakagawa H., Mizokami M., Shimada M. Whole-genome sequencing with long reads reveals complex structure and origin of structural variation in human genetic variations and somatic mutations in cancer. *Genome Med.* 2021 Apr

29;13(1):65.

- 6) 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).
- 7) Hartiala JA, (間 43 名), Ito K, Koyama S, et al. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 42: 919-933 (2021).

2. 学会発表

- 1) 尾崎浩一 (招聘講演、日本語、口頭) Large-scale genomic analysis for Alzheimer' s disease in Japanese 第 40 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 16 (東京)、2021 年 11 月 28 日)
- 2) 尾崎浩一 (招聘講演、日本語、口頭) 日本人におけるアルツハイマー病のゲノム解析 第 66 回日本人類遺伝学会総会 シンポジウム (横浜、2021 年 10 月 14 日)

学会発表 (分担研究者)

- 3) 光森 理紗、浅海 裕也、重水 大智、秋山 真太郎、森園 隆、寺尾 知可史、新飯田 俊平、尾崎 浩一 日本人および民族横断的ゲノムワイド関連解析による認知症の感受性座位の探索 第 66 回日本人類遺伝学会総会 ポスター (横浜、2021 年 10 月 14 日)
- 4) 浅海 裕也、重水 大智、秋山 真太郎、宮下 哲典、光森 理紗、原 範和、池内 健、新飯田 俊平、尾崎 浩一 遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 *SHARPIN* の疾患リスクとなる新規機能的ミスセンスバリエーションの同定 第 66 回日本人類遺伝学会総会 一般口演 (横浜、2021 年 10 月 16 日)
- 5) A genome-wide association study for Tachycardia-induced Cardiomyopathy in Japanese population. Furutani M, Okamura S, Morizono T, Shigemizu D, Niida S, Nakano Y, Ozaki K 第 66 回日本人類遺伝学会総会 ポスター (横浜、2021 年 10 月 14 日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし