

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（センター長/部長）

分担研究者

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）
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を開発を機械学習、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、エクソーム配列解析データ、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）。認知症のゲノムワイド関連解析（GWAS）に用いた 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 例および NCGG 全ゲノム配列を加えた約 5,400 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し、承認（申請 ID; 6006、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、ジェノタイピングデータ（約 241,000 例）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。GWAS 統計値を用いたアノテーション解析には FUMA GWAS (Functional Mapping and Annotation of Genome-wide association studies (<https://fuma.ctglab.nl>))を使用した。Transcriptome wide association study (TWAS)は PrediXcan (<https://github.com/hakyimlab/PrediXcan>)により施行した。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マクロジェン（株）への外注にてデータを得た。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 を用いてアノテートした。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 についてはレビー小体認知症（DLB）61 例、コントロール 45 例を用いて変異解析を行い、候補変異について 7380 サンプル（79 DLB, 1959 AD, and 5342 CN）による関連解析により DLB との関連を精査した。

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	432	254	97	561	74	84	128	1,808	266	3,704
WES	703	5	15	29	3	10	10	182	100	1,057
SNP array	6,594	329	83	1,840	190	114	209	22,607	7,644	39,610
Transcriptome (mRNA)	633	30	0	497	2	2	0	423	545	2,132

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プングデータ約 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)。これまで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プ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 11,363 サンプルにおいて、前回よりもさらにク

オリティコントロールを強くして GWAS を行ったところ、さらに新たな示唆的有意性を示す新規 LOAD 感受性候補座位群を同定している (図 1)。このデータにおけるネットワーク解析では細胞接着や炎症シグナルに関連するインテグリン関連分子と *APOE* および *BINI* の有意な関連が新たに認められた。また、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) 解析では、関連バリエントがインテグリン関連分子に加え周辺遺伝子の脳における発現に影響することが示された。また、NCGG の血液トランスクリプトームデータにおいてもこのバリエントにおいて TNF シグナル関連遺伝子の発現に有意に影響し、その遺伝子発現を LOAD 患者群とコントロール群で比較したところ LOAD 群における非常に有意な発現上昇が認められバイオマーカーになる可能性が示唆されている (図 2)。さらに遺伝子ベースでの GWAS においても新規に有意な 3 遺伝子を同定している。また、GWAS に加え Transcriptome-wide association study (TWAS) も施行した。TWAS とは GWAS の結果と eQTL データを統合して患者群における関連遺伝子の発現量を推定し関連遺伝子を同定する手法である。この TWAS により上記インテグリン関連分子も含めた新規 4 LOAD 関連遺伝子を同定した。

UK バイオバンク使用許可データを用いたトランスエスニックメタ解析では新規候補遺伝子座位として 6 座位を同定している。これらの遺伝子群の中で第 2、4、7 番染色体座位については脳および血液細胞における eQTL を GTEx データベースにより確認した。トランスエスニックメタ解析における遺伝子ベースの GWAS においても新規 1 遺伝子 (細胞増殖、脂質代謝に関連) を発見している。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、さらにサンプル数を拡大した LOAD GWAS を施行中である。

また、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日本人における GWAS および遺伝子ベース解析、機能的アノテーション解析さらに UK バイオバンクとのトランスエスニックメタ解析を進めた。ワークフローおよび結果について図 3 に示した。日本人 DLB においても既知の *APOE* 領域との強い関連が再現できている。また遺伝子ベースの解析では FTD、NPH にそれぞれ 1 遺伝子、VaD で 4 遺伝子を発見している。VaD については 3 遺伝子が機能的に関連した遺伝子産物であることが示唆される結果となった。TWAS からは NPH における血液細胞での関連が認められる新規 1 遺伝子および VaD において大脳皮質で関連が認められる新規 1 遺伝子を同定した。UK バイオバンクデータとのトランスエスニックメタ解析では DLB および VaD で既存の *APOE* 領域との関連が再現でき、それに加えて新規座位が DLB で 1 座位、NPH で 2 座位同定できている。トランスエスニックにおける遺伝子ベース解析では VaD と第 12 番染色体上の転写因子をコードする遺伝子に新規関連が認められた。またネットワーク解析では p53 および *BRCA1* 等といった細胞増殖等に関連したネットワークが浮かび上がってきている (図 4)。

これまでに先行してアジア人特異的な孤発性アルツハイマー病 (LOAD) 関連機能性バリエーション (G186R) を発見していた *SHARPIN* 遺伝子については本研究においてさらに LOAD およびコントロールの全ゲノム配列データを高深度に解析し、頻度 (約 1%) の上記とは異なる別の機能性アジア人特異的バリエーション (R274W; 細胞内局在、炎症系の中心的な転写因子 NFκB の活性を低下) もまた LOAD に関連 ($P > 0.0016$ 、オッズ比 1.48) することを発見して報告している (Asanomi Y, Ozaki K et al. *J Hum Genet* 2022)。さらに、我々が *SHARPIN* バリエーションと 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ーション (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 (Rojas et al. *Nature Comm.* 2021、Bellenguez et al. *Nature Genet.* 2022)。SHARPIN については現在進行中の機能解析として、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の作製を完了しており、今後インテリケージシステムを用いた行動解析を外注にて進める。また、ノックイン培養細胞株についても作製を施行しており、in vitro におけるファンクショナルジェノミクスも進めている。

また、レビー小体認知症 (DLB) における全ゲノム解析データを用いた遺伝子変異の蓄積解析も進めたところ *MFSD3* という遺伝子に民族特異的な関連変異 p. C296X を同定し (図 5)、7380 サンプル (79 DLB, 1959 AD, and 5342 CN) による関連解析により DLB との関連を精査した (DLB vs CN; $P = 0.00063$ 、OR = 4.32、DLB vs AD; $P = 0.0096$ 、OR = 2.96)。この変異により、アセチルコリンの加水分解酵素で、DLB 治療薬であるアリセプトのターゲット、ブチリルコリンエステラーゼの血中濃度が上昇する (N = 1206) (Shigemizu D, Ozaki K et al. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics* 2022)。

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を現在進めている。本年度残り新たに約 200 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 配列決定を進める予定である。これら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) 認知症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さらに精査している段階である。

図1 日本人 LOAD の GWAS による新規感受性座位の同定

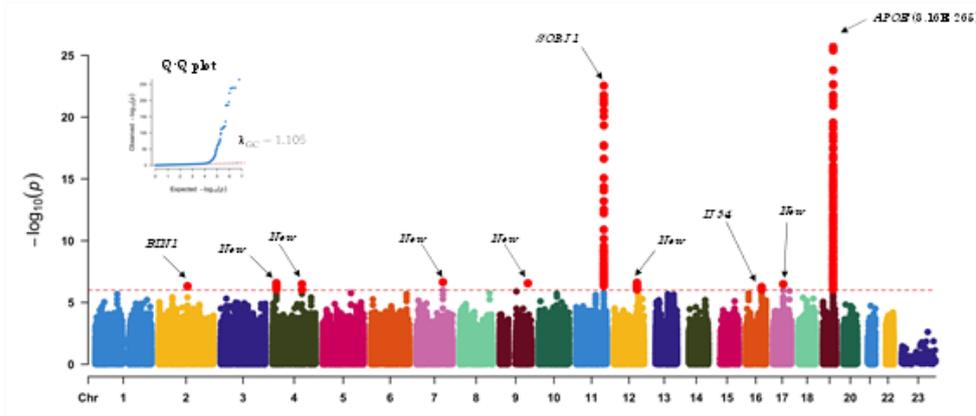


図2 LOAD 関連バリエント eQTL 遺伝子の LOAD での発現上昇

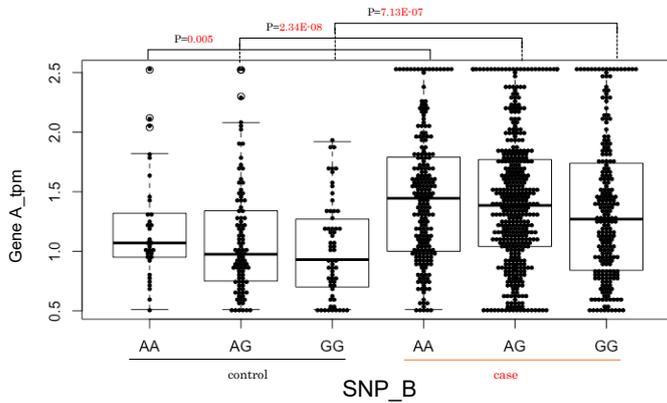


図3 DLB、NPH、VaD、FTD の NCGG および UK バイオバンクデータによる GWAS

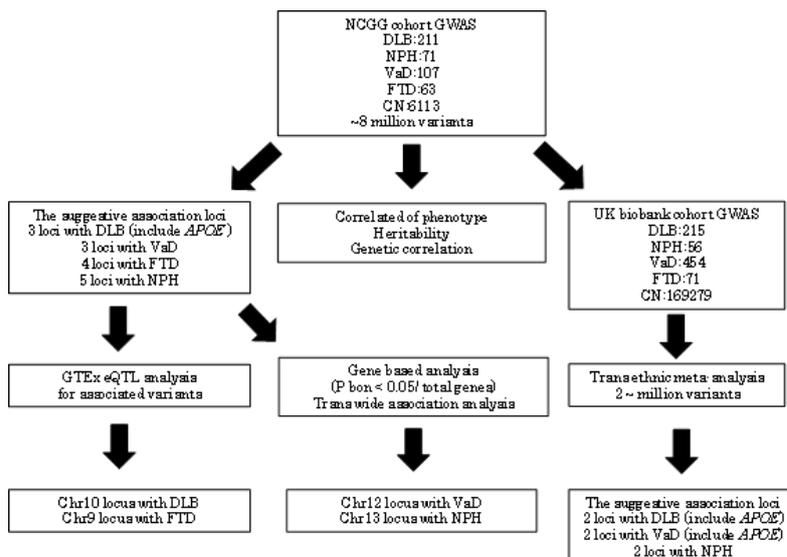


図 4 民族間認知症 GWAS データにおけるネットワーク解析

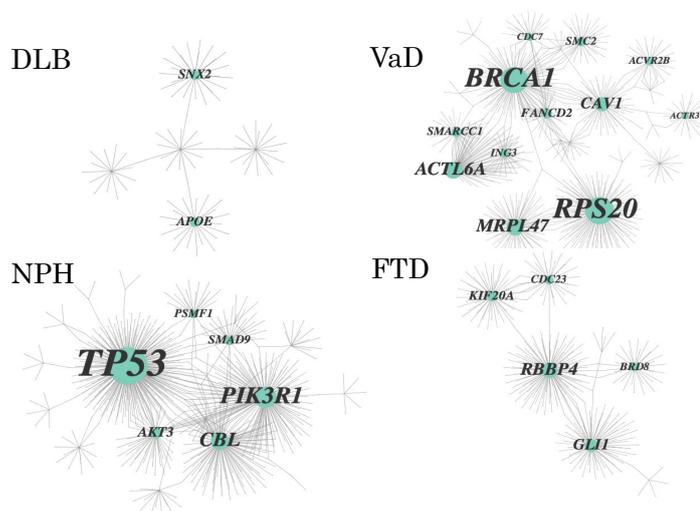
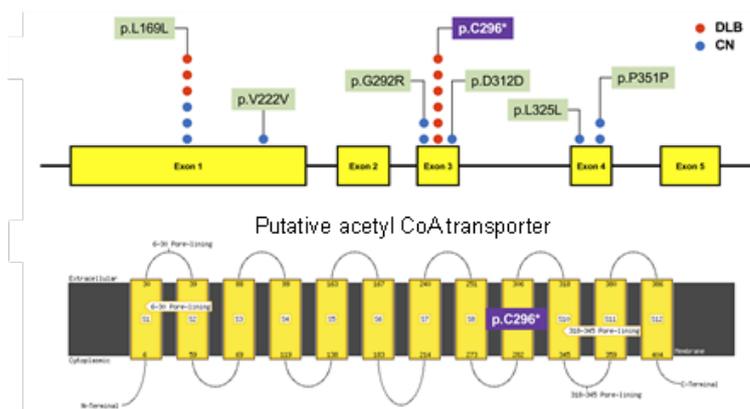


図 5 MFSD3 に民族特異的な DLB 関連変異 p.C296X を同定



D. 考察と結論

老年病の大規模なゲノム解析として全ゲノム、エクソーム配列データ、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、活用してきている。日本人における認知症に関連した候補遺伝子座位群を大規模 GWAS により同定し、遺伝子発現量的座位との関連から疾患候補遺伝子やバイオマーカーとなりえる遺伝子を絞り込んできている。また、認知症の全ゲノム配列解析からはアジア民族特異的低頻度バリエーションを持つ遺伝子として *SHARPIN*、*MLKL*、*MFSD3* を世界で初めて同定し、その機能についても認知症との関連について解明してきている。特に *MFSD3* 変異により、アセチルコリンの加水分解酵素で、DLB 治療薬であるアリセプトのターゲット、ブチリルコリンエステラーゼの血中濃度が上昇することから、この変異の有無で薬剤投与の使い分けができる可能性がある。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認知症治療薬のターゲットとなる分子の探索も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プ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ーション情報の取得が鍵となる。

大規模ゲノム解析を基盤としたデータ駆動型解析により真の疾患関連バリエーション、分子群を同定し、その情報を基に根本的な疾患発症メカニズム、病態の解明を行うことはエビデンスに基づく革新的な創薬や早期の疾患発症予測法開発への近道である。日本における認知症のゲノム研究については、糖尿病や循環器疾患に比べ未だに解析規模の面で追いついていないのが現状であるが、今後、さらなる大規模化を進めることが重要となる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表（主任研究者）

1. Miyazawa K, Ito k, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, BioBank Japan Project, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation provides new insights into disease biology and enables polygenic prediction of cardioembolic risk. *Nature Genetics* 2023(Online ahead of print).
2. Ieki H, Ito K, Saji M, Kawakami R, Nagatomo Y, Takada K, Kariyasu T, Machida H, Koyama S, Yoshida H, Kurosawa R, Matsunaga H, Miyazawa K, Ozaki K, Onouchi Y, Katsushika S, Matsuoka R, Shinohara H, Yamaguchi T, Kodera S, Higashikuni Y, Fujiu K, Akazawa H, Iguchi N, Isobe M, Yoshikawa T, Komuro I. Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis. *Commun Med.* 2022;2:159.
3. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through immune landscape analysis. Shigemizu D*, Akiyama S, Mitsumori R, Niida S, Ozaki K. *NPJ Aging* 8, 15 (2022).
4. Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific mutations in *MFSD3* and *MRPL43* associated with dementia with Lewy bodies. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics* 2022 Jun 28 (2022).

5. 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)
6. 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).
7. 尾崎浩一, 日本人における大規模ゲノム・オミクス解析を用いた認知症研究, 神経内科 特集1 認知症の病態・診断・治療 VOL. 98 NO. 2 p171-178 (2023年2月号) .

論文発表 (分担研究者)

1. Miyazawa K, Ito k, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, BioBank Japan Project, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation provides new insights into disease biology and enables polygenic prediction of cardioembolic risk. *Nature Genetics* 2023 (Online ahead of print).
2. Ieki H, Ito K, Saji M, Kawakami R, Nagatomo Y, Takada K, Kariyasu T, Machida H, Koyama S, Yoshida H, Kurosawa R, Matsunaga H, Miyazawa K, Ozaki K, Onouchi Y, Katsushika S, Matsuoka R, Shinohara H, Yamaguchi T, Kodera S, Higashikuni Y, Fujiu K, Akazawa H, Iguchi N, Isobe M, Yoshikawa T, Komuro I. Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis. *Commun Med.* 2022;2:159.
3. Shigemizu D, Akiyama S, Mitsumori R. Niida S, Ozaki K. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer' s disease through immune landscape analysis. *NPJ Aging* 8, 15 (2022).
4. Shigemizu D, Asanomi Y, Akiyama S, Higaki S, Sakurai T, Niida S, Ozaki K. Whole-genome sequencing reveals novel ethnicity-specific mutations in *MFSD3* and *MRPL43* associated with dementia with Lewy bodies. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genetics* 2022 Jun 28 (2022).
5. 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)
6. 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).

7. 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).
8. 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.
9. 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).
10. Tcheandjieu C, Zhu X, Hilliard AT, Clarke SL, Napolioni V, Ma S, Lee KM, Fang H, Chen F, Lu Y, Tsao NL, Raghavan S, Koyama S, Gorman BR, Vujkovic M, Klarin D, Levin MG, Sinnott-Armstrong N, Wojcik GL, Plomondon ME, Maddox TM, Waldo SW, Bick AG, Pyarajan S, Huang J, Song R, Ho YL, Buyske S, Kooperberg C, Haessler J, Loos RJF, Do R, Verbanck M, Chaudhary K, North KE, Avery CL, Graff M, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Bis JC, Leonard H, Shen B, Lange LA, Giri A, Dikilitas O, Kullo IJ, Stanaway IB, Jarvik GP, Gordon AS, Hebring S, Namjou B, Kaufman KM, Ito K, Ishigaki K, Kamatani Y, Verma SS, Ritchie MD, Kember RL, Baras A, Lotta LA; Regeneron Genetics Center; CARDIoGRAMplusC4D Consortium; Biobank Japan; Million Veteran Program, Kathiresan S, Hauser ER, Miller DR, Lee JS, Saleheen D, Reaven PD, Cho K, Gaziano JM, Natarajan P, Huffman JE, Voight BF, Rader DJ, Chang KM, Lynch JA, Damrauer SM, Wilson PWF, Tang H, Sun YV, Tsao PS, O'Donnell CJ, Assimes TL. Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations. *Nat Med.* 28(8):1679-1692 (2022).
11. Pirruccello JP, Di Achille P, Nauffal V, Nekoui M, Friedman SF, Klarqvist MDR, Chaffin MD, Weng LC, Cunningham JW, Khurshid S, Roselli C, Lin H, Koyama S, Ito K, Kamatani Y, Komuro I; BioBank Japan Project, Jurgens SJ, Benjamin EJ, Batra P, Natarajan P, Ng K, Hoffmann U, Lubitz SA, Ho JE, Lindsay ME, Philippakis AA, Ellinor PT. Genetic analysis of right heart structure and function in 40,000 people. *Nat Genet.* 54(6):792-803 (2022).

2. 学会発表

1. Identification of a novel functional missense variant associated with late-

onset Alzheimer's disease in Japanese. 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第11回生命医薬情報学連合大会, 2022/9/13, 国内, ポスター

2. 日本人大規模データを用いたアルツハイマー病トランスクリプトームワイド関連解析, 呉谷文, 森園隆, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智, 第45回日本分子生物学会年会, 2022/12/1, 国内, ポスター.
3. 日本人における遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の同定と解析, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
4. 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索, 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
5. 日本人集団におけるQTL解析, 古谷元樹, 森園隆, 光森理紗, 呉谷文, 中野由紀子, 新飯田俊平, 重水大智, 尾崎浩一, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/16, 国内, ポスター.

学会発表 (分担研究者)

6. Identification of a novel functional missense variant associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第11回生命医薬情報学連合大会, 2022/9/13, 国内, ポスター.
7. 日本人大規模データを用いたアルツハイマー病トランスクリプトームワイド関連解析, 呉谷文, 森園隆, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 重水大智, 第45回日本分子生物学会年会, 2022/12/1, 国内, ポスター.
8. 日本人における遅発性アルツハイマー病関連遺伝子 SHARPIN の同定と解析, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
9. 日本人および民族間横断的ゲノムワイド関連解析によるレビー小体認知症感受性座位の探索, 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 秋山真太郎, 森園隆, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/15, 国内, ポスター.
10. 日本人集団におけるQTL解析, 古谷元樹, 森園隆, 光森理紗, 呉谷文, 中野由紀子, 新飯田俊平, 重水大智, 尾崎浩一, 日本人類遺伝学会第67回大会, 2022/12/16, 国内, ポスター.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし