

大規模ゲノム-RNA 解析による網羅的な老年病原因、感受性分子の同定と解析 (29-45)

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

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、本邦においてもその患者数は 500 万人 (2013 年、厚生労働省研究班推計) に達する勢いである。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が、これまでの双子疫学研究による認知症、特に孤発性アルツハイマー病 (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、この遺伝因子群を同定し、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と考えられる。

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

森 大気 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 循環器疾患研究チーム (チームリーダー)

A. 研究目的

長寿医療研究センター（NCGG）バイオバンク等の試料（血液や組織より得られたDNA、RNA）を活用した日本人、アジア人に特化した全ゲノムジェノタイピングプラットフォームによる大規模ゲノムワイド関連解析（GWAS）やそのメタ解析、全エクソーム、全ゲノム解析による網羅的な疾患感受性遺伝子の同定を出発点として、次世代シーケンサーを駆使した全RNA配列解析からの遺伝子発現、バリエーション（スプライシング等を含む）情報等といったオミックス解析情報を遺伝統計学的に統合することによる疾患の真の遺伝的バリエーション、ゲノム領域、関連機能の網羅的な同定、解析を進める。これらの統合データから疾患パスマーカーの同定、解析や遺伝的リスクスコア等の算出、ドラッグリポジショニングを含む創薬、さらに機械学習やAIも取り入れることにより正確な疾患判別モデルの開発等を進めエビデンスに基づく新規診断法、治療薬の開発に応用する。

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）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。7,132例のDNAについては東北メガバンク機構にて開発されたジャポニカアレイ（東芝への外注）によるジェノタイピングを施行し、東北メガバンク機構にて日本人3,500人の全ゲノム配列を基に作製されたインピュテーションパネルを用いたインピュテーション解析を施行した。試験的なADを対象としたGWAS（AD 2,391例 vs CO 3,346例）の統計解析はplinkソフトウェアにより施行した。APOEジェノタイプについては、1000ゲノムデータ (<http://www.internationalgenome.org/>) よりアフリカ人、アメリカ人、ヨーロッパ人、東アジア人（日本人を除く）、日本人rs429358、rs7412 SNP多型を取得し、それぞれのε4アレル頻度について、NCGGデータと比較した。イルミナ社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は200ngのDNAを用いて全ゲノム増幅を行い、断片化DNAをアレイにハイブリダイズした。iScanを用いて傾向を測定し、イルミナ社GenomeStudioソフトウェアを用いてクラスタリングを行った。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（TruSeq Stranded Total RNA Sample Preparation Kit；イルミナ社）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（ジーンウィズ株式会社、タカラバイオ株式会社）にてデータを得た。RNA発現量との発現quantitative traits loci (eQTL)解析はplinkソフトウェアにより行った。全エクソーム解析は202例のAPOE ε4 ADリスクアレルを持たないAD患者由来DNAについてHiseq2500（イルミナ社）を用いて配列決定をおこなった。マイナーアレル頻度による絞り込みおよび各種データベースおよび176例の認知機能正常サンプルにおけるエクソームデータとの比較、およびCADD；Combined

Annotation Dependent Depletion = 変異の有害性の検定法による絞り込みを経て、選別したバリエーションについて大規模サンプルを用いたケース・コントロール関連解析を施行した。エクソーム解析により同定した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細胞にmyc tag配列を付加した正常及びバリエーションタンパクを強制発現し、myc tag抗体を用いた免疫染色により蛍光顕微鏡を用いて行った。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。

また、RNA シークエンスのドライ解析パイプラインの確立については、多くは遺伝子の発現解析にとどまっているが、スプライス異常、エキソン利用率の変化、イントロン保持、アレル特異的発現、転写産物の変化など様々な現象が観察できる。しかしながら現在の解析技術ではそれぞれ断片的に解析可能であるが、1) 確立したパイプラインが存在しない、2) DNA 変異との関連性を検討したものが少ないという欠点が挙げられる。従って、この2つについて技術的な課題を解決しつつ、RNA シークエンスデータの解析を行う必要がある。本年度は昨年度開発したパイプラインと、最近になって発表されたテクノロジーとの比較検討を行った。項目としては1) スプライシングバリエーションのDNA 変異からの予測、2) RNA シークエンス結果からのスプライシングバリエーション検出、について私たちのパイプラインと新規テクノロジーとの比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て行われた。本年度における理化学研究所の分担研究については、RNA 解析方法論の確立についてパブリックデータ、マウスデータを用いた *in silico* 解析を行っているため、倫理面の問題は生じない。

C. 研究結果

国立長寿医療研究センターバイオバンクが保有する DNA サンプルを用い、日本人、アジア人に特化したジャポニカアレイおよびアジアスクリーニングアレイによる一塩基多型 (SNP) の全ジェノタイプリングデータおよびバフィーコートによる全 RNA 配列データの取得を行ってきた。現在までにジャポニカアレイにおいては約 7,100 例 (アルツハイマー病 ; AD 2,391 例、認知機能正常群 ; Control 3,346 例、軽度認知障害 ; MCI 601 例、血管性認知症 ; VaD 88 例、前頭側頭型認知症 ; FTD 25 例、レビー小体認知症 ; DLB 128 例、その他 553 例) の全ゲノムジェノタイプリングデータを取得している。ここで得られたジェノタイプデータから、試験的に AD 2,357 例、コントロー

ル 3,174 例を用いて、東北メガバンク機構にて構築された日本人 3,500 人の全ゲノム配列を基に作製されたインピュテーションパネルを用いたインピュテーションを施行し、GWAS を施行したところ、既報通り *APOE* 座位において非常に有意な AD との関連が認められると同時に、集団階層化の指標である λ_{GC} が 1.00 となり、集団の階層化がほとんど存在しないことが示唆された。また、本試験的 GWAS においては新規の GWAS 有意性 ($P=5 \times 10^{-8}$ 未満) を示す染色体領域は見られなかったが、示唆的な有意性 ($P=10^{-5}$ 未満) を示す座位群が認められ、これらの中には低頻度かつ東アジア人にしかアレル頻度が認められない SNP も存在していた。また、これまでに全世界から GWAS 等で報告された既存の AD 関連座位の中で、今回の日本人集団でも再検証できた座位としては、第 8 番染色体の *CLU* 遺伝子、第 11 番染色体の *PICALM1* と *SORL1*、19 番染色体の *ABCA7* があげられる ($P < 0.005$)。また、*APOE* $\epsilon 4$ アレル頻度について、本 NCGG データ、1000 ゲノムデータを用いて比較検討した。NCGG の AD (NCGG AD) サンプルにおける $\epsilon 4$ 頻度が日本人コントロール JPT (1000 ゲノムデータ、東京在住日本人) および NCGG コントロール (NCGG CO) に比べて有意に高いことが認められるが (NCGG AD と NCGG CO を比較した場合のオッズ比は 2.57、95%信頼区間は 2.21~2.99)、1000 ゲノムデータより得られた一般アフリカ人の $\epsilon 4$ 頻度がさらに高いことが印象的である (NCGG AD; 22.74%、NCGG CO; 10.26%、アフリカ人; 26.78%)。

全 RNA 配列の取得については、約 600 例について高品質な RNA を取得し、全 RNA 配列解析用のライブラリ作製を進めてきた。全 RNA の質の指標である RNA integrity number (*RIN*) は概ね 7.0 以上が得られており、RNA ライブラリの質も良好であった。次世代シーケンサーによる配列決定およびそのクオリティーチェックを順次進めた。240 例の試験的な eQTL および発現差異検定の結果いくつかの遺伝子が AD に関連する可能性を得ており今後の検証が期待される。また、エクソーム解析からのレアバリエント解析の結果、アミノ酸の置換を伴う炎症関連分子内のバリエントが AD に強く関連することを同定した (オッズ比 6.1、 $P = \sim 10^{-5}$)。In vitro 解析の結果、このバリエントは炎症に中心的な役割を果たす転写因子である NF κ B の活性を制御することが判明した。

RNA シーケンスのパイプライン開発については、スプライシングバリエントとなる DNA 変異を検出するアルゴリズムは今年の検討から、古典的アルゴリズムである MaxEntScan を採用した。2018 年度に Nature Genetics 誌に deep learning を用いたスプライス予測アルゴリズムが発表されたため、それとの比較検討を行ったところ

- 1) MaxEntScan は計算が高速で、スプライスサイトロスの予測精度は優れるが、異常スプライスサイトゲインの予測性能は低かった。
- 2) 深層学習アルゴリズムを用いた SpliceAI は異常スプライスサイトゲインの予測性能は良かったが、スプライスサイトロスの予測精度が優れなかった。

以上よりスプライスサイトロスに関しては MaxEntScan を、スプライスサイトゲインに関しては SpliceAI を併用するハイブリッド予測法を採用することとした。

また RNA シークエンスによるスプライシングバリエントの検証であるが、昨年のパイプラインでは STAR のアライメント時に得られる情報を基にしていたが、spladder (<https://github.com/ratschlab/spladder>) にてスプライスサイトゲイン、スプライスサイトロス、エキソンスキッピング、イントロンリテンションなどを効率よく検出し、コントロール群との比較が可能になったため、こちらを採用した。

D. 考察と結論

日本人に特化したジャポニカアレイによる 7,132 例のジェノタイピングおよび大規模全ゲノム配列データより構築されたインピュテーションパネルによるインピュテーションを施行したところ 775 万バリエントが使用可能であった。これらのバリエントを用いた試験的な GWAS を AD に対して行ったところ、我々の使用したサンプルに集団の階層化がほとんど認められず、擬陽性は少ないと考えられたが、ゲノムワイド有意性を超えた染色体座位は APOE 座位のみであり、現段階では新規の疾患感受性バリエント群の同定には至っていない。今後さらなるサンプルの増加、欧米人を含む既報 GWAS とのメタ解析により新たな疾患感受性座位が同定できるものと考えている。日本人 (NCGG) 約 7,000 例における APOE のリスクアレル頻度については、 $\epsilon 4$ アレルが AD で非常に高く、既報通り疾患との関連が非常に強く示唆される。一般アフリカ人における $\epsilon 4$ アレル頻度の高さには目を引くものがあるが、人種的に他のプロテクティブな遺伝的因子あるいは環境因子が存在するのかもしれない。

全 RNA 配列解析については、600 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、その質も問題ないことを確認しているため、順次サンプル数を増加し、統合解析に耐えうるサンプル数の蓄積を目指す。240 例の試験的な eQTL および発現差異検定の結果いくつかの遺伝子が AD に関連する可能性を得ており今後の検証が期待される。

エクソーム解析からはこれまでに同定されていないレアバリエントを同定し、そのバリエントが炎症、免疫系の制御に関連している可能性が浮かび上がっている。海外で AD と関連するとして同定された TREM2 遺伝子内のレアバリエントについても同様に脳における炎症、免疫系での制御が AD に関連すると報告されていることから、今回同定した分子の詳細な解析から AD の病態解明の一助になる可能性が大きい。

ドライでの RNA 解析パイプライン構築については、スプライシングバリエントの検出は MaxEntScan と SpliceAI のアンサンプル予測、STAR によるアライメント、Spladder によるスプライス異常の検出へと、パイプラインを改良した。今後、このパイプラインを用いて本研究課題のデータ解析を行う。

E. 健康危険情報

本研究集団では APOE $\epsilon 4$ アレルを一つ持つ場合、AD に対するオッズ比は 2.57 程度とな

る。

95%信頼区間は2.21~2.99。

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 30 年度

1. Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ochiya T, Ozaki K, Niida S. Risk prediction models for dementia constructed by supervised principal component analysis using miRNA expression data. *Communications biology*. 2019, 2, 77, doi: 10.1038/s42003-019-0324-7.
2. Shigemizu D, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Boroevich K, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T. IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *Scientific Reports*. 2018, 8(1), 5608, doi: 10.1038/s41598-018-23978-z.
3. Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Toba K, Sakurai T. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Scientific Reports* 2019, 9, 1008, doi: 10.1038/s41598-018-38218-7.
4. Tajima T, Morita H, Ito K, Yamazaki T, Kubo M, Komuro I, Momozawa Y. Blood lipid-related low-frequency variants in LDLR and PCSK9 are associated with onset age and risk of myocardial infarction in Japanese. *Sci Rep*. 2018 May 25;8(1):8107. doi: 10.1038/s41598-018-26453-x.
5. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, Aeschbacher S, Ahlberg G, Albert CM, Almgren P, Alonso A, Anderson CD, Aragam KG, Arking DE, Barnard J, Bartz TM, Benjamin EJ, Bihlmeyer NA, Bis JC, Bloom HL, Boerwinkle E, Bottinger EB, Brody JA, Calkins H, Campbell A, Cappola TP, Carlquist J, Chasman DI, Chen LY, Chen YI, Choi EK, Choi SH, Christophersen IE, Chung MK, Cole JW, Conen D, Cook J, Crijns HJ, Cutler MJ, Damrauer SM, Daniels BR, Darbar D, Delgado G, Denny JC, Dichgans M, Dörr M, Dudink EA, Dudley SC, Esa N, Esko T, Eskola M, Fatkin D, Felix SB, Ford I, Franco OH, Geelhoed B, Grewal RP, Gudnason V, Guo X, Gupta N, Gustafsson S, Gutmann R, Hamsten A, Harris TB, Hayward C, Heckbert SR, HERNESNIEMI J, Hocking LJ, Hofman A, Horimoto ARVR, Huang J, Huang PL, Huffman J, Ingelsson E, Ipek EG, Ito K, Jimenez-Conde J, Johnson R, Jukema JW, Käb S, Kähönen M, Kamatani Y, Kane JP, Kastrati A, Kathiresan S, Katschnig-Winter P, Kavousi M, Kessler T, Kietselaer BL, Kirchhof P, Kleber ME, Knight S, Krieger JE, Kubo M, Launer LJ, Laurikka J, Lehtimäki T, Leineweber K, Lemaitre RN, Li M, Lim HE, Lin HJ, Lin H, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, London B, Loos RJJ, Low SK, Lu

- Y, Lyytikäinen LP, Macfarlane PW, Magnusson PK, Mahajan A, Malik R, Mansur AJ, Marcus GM, Margolin L, Margulies KB, März W, McManus DD, Melander O, Mohanty S, Montgomery JA, Morley MP, Morris AP, Müller-Nurasyid M, Natale A, Nazarian S, Neumann B, Newton-Cheh C, Niemeijer MN, Nikus K, Nilsson P, Noordam R, Oellers H, Olesen MS, Orho-Melander M, Padmanabhan S, Pak HN, Paré G, Pedersen NL, Pera J, Pereira A, Porteous D, Psaty BM, Pulit SL, Pullinger CR, Rader DJ, Refsgaard L, Ribasés M, Ridker PM, Rienstra M, Risch L, Roden DM, Rosand J, Rosenberg MA, Rost N, Rotter JI, Saba S, Sandhu RK, Schnabel RB, Schramm K, Schunkert H, Schurman C, Scott SA, Seppälä I, Shaffer C, Shah S, Shalaby AA, Shim J, Shoemaker MB, Siland JE, Sinisalo J, Sinner MF, Slowik A, Smith AV, Smith BH, Smith JG, Smith JD, Smith NL, Soliman EZ, Sotoodehnia N, Stricker BH, Sun A, Sun H, Svendsen JH, Tanaka T, Tanriverdi K, Taylor KD, Teder-Laving M, Teumer A, Thériault S, Trompet S, Tucker NR, Tveit A, Uitterlinden AG, Van Der Harst P, Van Gelder IC, Van Wagoner DR, Verweij N, Vlachopoulou E, Völker U, Wang B, Weeke PE, Weijs B, Weiss R, Weiss S, Wells QS, Wiggins KL, Wong JA, Woo D, Worrall BB, Yang PS, Yao J, Yoneda ZT, Zeller T, Zeng L, Lubitz SA, Lunetta KL, Ellinor PT. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2018 Sep;50(9):1225-1233. doi: 10.1038/s41588-018-0133-9. Epub 2018 Jun 11.
6. Nomura S, Satoh M, Fujita T, Higo T, Sumida T, Ko T, Yamaguchi T, Tobita T, Naito AT, Ito M, Fujita K, Harada M, Toko H, Kobayashi Y, Ito K, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Komuro I. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. *Nat Commun.* 2018 Oct 30;9(1):4435. doi: 10.1038/s41467-018-06639-7.

2. 学会発表

平成 30 年度

1. 認知症のリキッドバイオプシーを目指した血清マイクロ RNA バイオマーカーの探索. 浅海裕也, 重水大智, 茅野光範, 松熊佳奈, 市川真紀子, 須藤裕子, 滝澤聡子, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 第 10 回日本 RNAi 研究会/第 5 回日本細胞外小胞学会 JSEV, 2018/8/30, 国内.
2. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, 第 10 回日本 RNAi 研究会/第 5 回日本細胞外小胞学会 JSEV, 2018/8/30, 国内
3. 遅発性アルツハイマー病新規リスクレミアバリアント候補の関連解析. 浅海裕也, 重水大智, 光森理紗, 森 大気, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第 63 回日本人類遺伝学会,

- 2018/10/12, 国内.
4. 日本人における遅発性アルツハイマー病患者由来末梢血単核細胞の発現量的形質遺伝子座解析. 森 大気, 重水大智, 秋山真太郎, 光森理紗, 浅海裕也, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/12, 国内.
 5. 日本人における 4 種の認知症病型のゲノムワイド関連解析. 光森理紗, 浅海裕也, 重水大智, 森 大気, 秋山真太郎, 新飯田俊平, 尾崎浩一, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/12, 国内.
 6. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/12, 国内.
 7. 認知症の血中マイクロ RNA マーカー探索. 櫻井 孝, 重水大智, 浅海裕也, 佐治直樹, 尾崎浩一, 松熊佳奈, 市川真紀子, 須藤裕子, 近藤哲司, 滝澤聡子, 新飯田俊平, 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018/10/12, 国内.
 8. 認知臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究. 池内 健, 新飯田俊平, 佐々木貴史, 尾崎浩一, 新井康通, 中谷明弘, 柿田明美, 鈴木一詩, 齋藤祐子, 村山繁雄, 橋詰良夫, 寺田整司, 吉田真理, 嶋田裕之, 三村 将, 岡野栄之, 岩坪 威, 秋山治彦, 森 啓, 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018/10/12, 国内.
 9. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, The American Society of Human Genetics 2018, 2018/10/19, 国外.
 10. Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies for coronary artery disease reveals genetic differences between Japanese and Europeans. Matsunaga H, Koyama K, Ozaki K, Ito T. The American Society of Human Genetics 2018 (San Diego), 2018/10/19, 国外.
 11. Genetic analysis for late-onset Alzheimer's disease in Japanese population. Ozaki K, Asian Forum on Alzheimer's and Dementia 2018, 2018/11/23, 国外.
 12. 認知症の血液 miRNA マーカー開発. 新飯田俊平, 第 6 回 JMAC シンポジウム, 2019/1/24, 国内.
 13. The construction of risk prediction models for dementia with supervised principal component analysis using miRNA expression data. Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Matsukuma K, Ichikawa M, Sudo H, Takizawa S, Sakurai T, Ozaki K, Niida S, 第 6 回 JMAC シンポジウム, 2019/1/24, 国内.
 14. Exploration of serum microRNA biomarkers for dementia-risk prediction. 浅海裕也, 重水大智, 茅野光範, 松熊佳奈, 市川真紀子, 須藤裕子, 滝澤聡子, 櫻井孝, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 第 6 回 JMAC シンポジウム, 2019/1/24, 国内.
 15. 「腫瘍循環器学のゲノムアプローチに向けて」伊藤薫 Molecular Cardiovascular Metabolic Conference 第 3 回大手前循環器セミナー Invited Presentation (大阪) 5 月 25 日
 16. 「心筋症原因遺伝子における RNA スプライシング異常～遺伝子ベースの診断から病態機能へ～」伊藤薫 第 4 回心筋症研究会 Invited Presentation シンポジウム (奈良) 6 月 2 日
 17. 「腫瘍循環器学のゲノムアプローチに向けて」伊藤薫 新潟県立がんセンター院

内講演会（新潟）8月17日

18. 「ゲノム研究の道に入るまで」伊藤薫 大阪大学大学院医学研究科 遺伝統計学教室による遺伝統計学 夏の学校@大阪大学 特別セミナー（大阪）8月27日
19. 「研究開発項目 2. 全ゲノムを対象とした循環器疾患の遺伝的要因の全貌解明」伊藤薫 先端ゲノム研究キックオフミーティング（東京）7月30日
20. 「ゲノムから見た循環器オミックス研究」伊藤薫 第22回日本心不全学会学術集会 the 22nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society Invited lecture/Symposium シンポジウム13 循環器基礎研究 cutting edge Cutting-Edge Research of Cardiovascular Medicine（東京）10月13日
21. “Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies for coronary artery disease reveals genetic differences between Japanese and Europeans.” Hiroshi Matsunaga, Satoshi Koyama, Yoshihiro Onouchi, Kouichi Ozaki, Hiroyuki Morita, Hiroshi Akazawa, Issei Komuro, Masato Akiyama, Michiaki Kubo, Yoichiro Kamatani, Kaoru Ito ASHG 2018 Annual Meeting (USA) 10月17日
22. Hiroshi Matsunaga, Kaoru Ito, Masato Akiyama, Satoshi Koyama, Yoshihiro Onouchi, Kouichi Ozaki, Hiroyuki Morita, Hiroshi Akazawa, Yoichiro Kamatani, Issei Komuro “Trans-Ethnic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Coronary Artery Disease Highlights the Importance of Immune System” AHA SCIENTIFIC SESSION 2018 (USA) 11月12日
23. (Invited, Oral English) Special Session 7 伊藤薫 ゲノム科学・ゲノム医療の最前線 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 第83回日本循環器学会学術集会（横浜）3月29日
24. (Oral English) Plenary Session 6 伊藤薫 Molecular Mechanisms of Heart Failure The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 第83回日本循環器学会学術集会（横浜）3月30日

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
なし