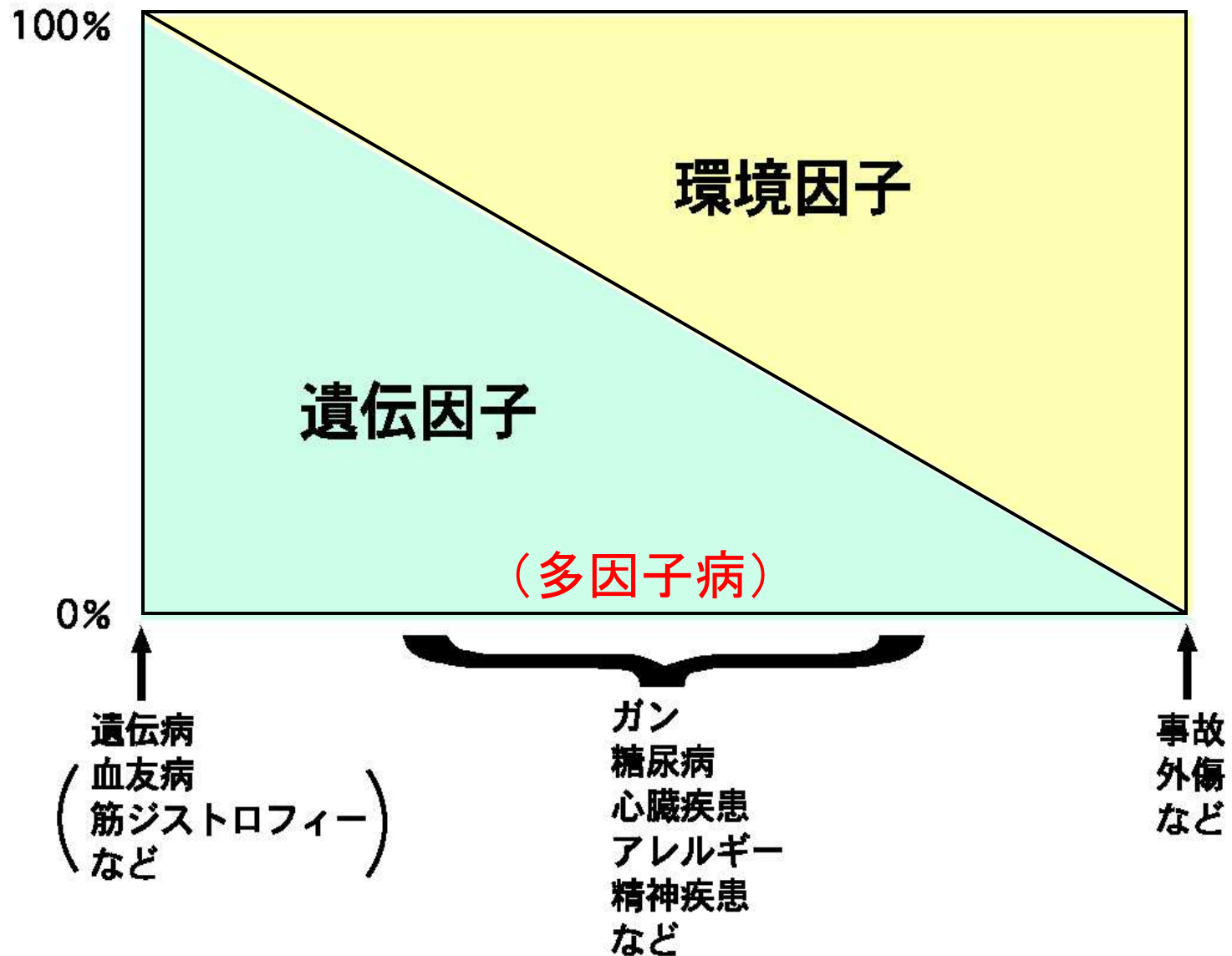


肝疾患診療連携拠点
病院・研修会
2011年7月15日

疾患関連遺伝子の ゲノムワイド関連解析 (GWAS) とその意義

東京大学大学院医学系研究科
人類遺伝学分野
徳永勝士

疾患に関わる遺伝因子と環境因子



疾患遺伝子を検出する統計遺伝学的方法

連鎖解析 (linkage analysis)

パラメトリック連鎖解析 → 単一遺伝子疾患

ロッド値法

＜ポジショナルクローニング＞

ノンパラメトリック連鎖解析 → 多因子疾患

罹患同胞対法 (affected sib pair method)

ゲノム全域をスクリーニング、検出力は低い

関連解析 (association analysis)

症例-対照関連解析 (case-control association analysis)

非血縁患者と非血縁対照者

検出力が高い、層別化による偽陽性の問題

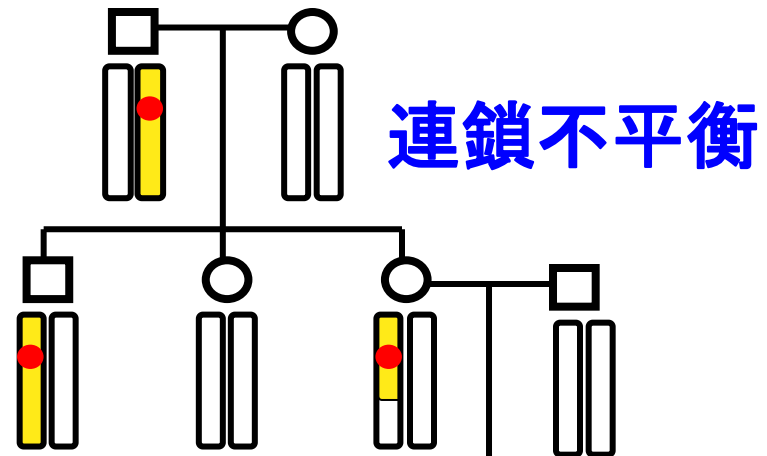
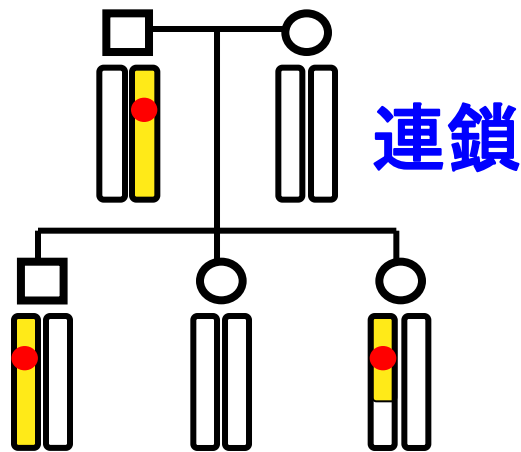
候補遺伝子アプローチとゲノム全域スクリーニング

伝達不平衡検定 (TDT: transmission disequilibrium test)

患者と両親

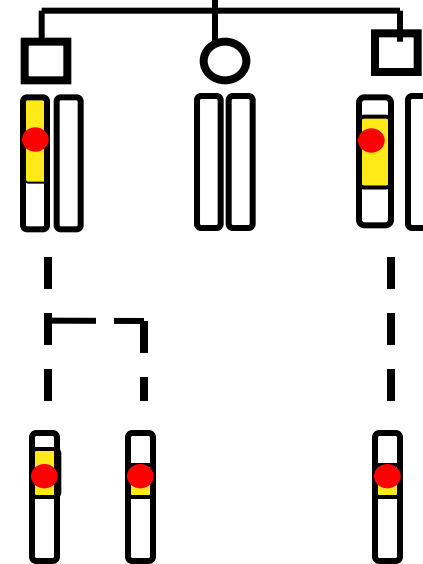
異質性高い集団に適する、検出力は中程度

連鎖分析と関連分析



多数世代を通して生じた組換えの結果、
疾患遺伝子のごく近傍だけに元の構造
(ancestral haplotype)が残っている

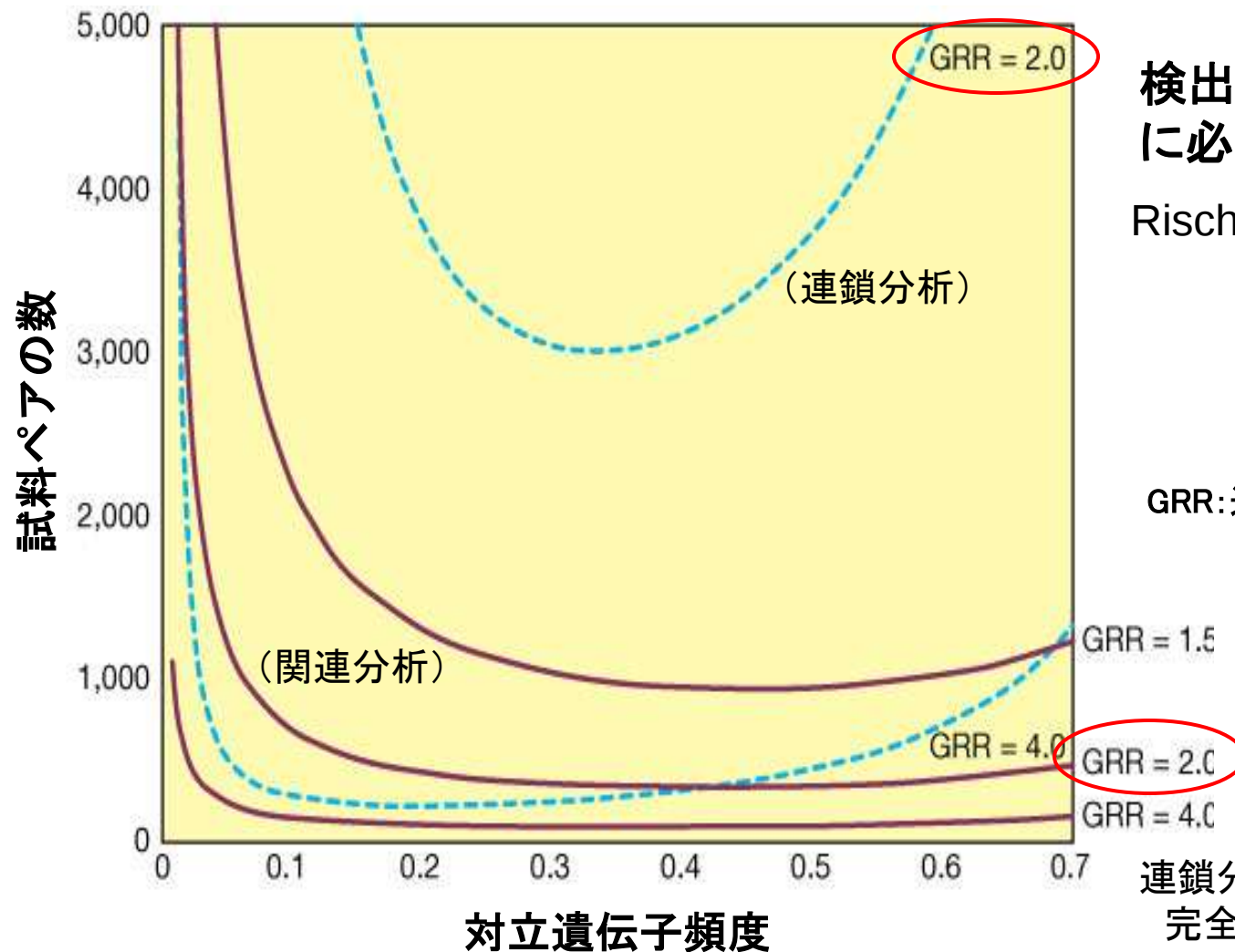
→ 関連分析



ゲノムワイド探索：

関連分析においては連鎖分析より格段に高密度な多型マーカーが必要

症例-対照関連解析法は罹患同胞対法(ノンパラメトリック連鎖解析)より検出力が高い



検出率80%のために
に必要な試料数

Risch N, *Nature* (2000)

GRR: 遺伝子型の
相対危険率

連鎖分析の前提:
完全連鎖、informative
関連分析の前提:
第一義関連、multiplicative

症例-対照関連解析法 (case-control association analysis) 一利点と弱点

利点

非血縁の患者・健常者**試料が得られやすい**
親・兄弟の試料が必要ないので、**高齢発症疾患にも適する**
より狭い領域に候補領域を絞り込める (<数十kb)
検出力が高い：比較的弱い疾患遺伝子も検出し易い

弱点

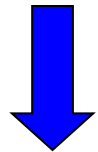
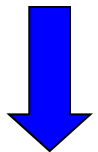
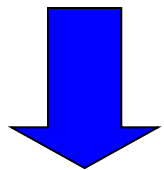
集団の異質性による**見かけ上の関連**が生じやすい
サンプリングがランダムでないための**偽陽性関連**が出やすい
ゲノムワイド関連解析では、多重比較の補正に耐えるため ($p < 10^{-8}$)、**多数**検体が必要

疾患関連遺伝子をゲノム全域から探索

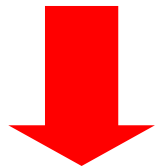
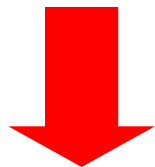
ゲノムワイド連鎖解析法

(2006年より急速に進展、高い検出力)

ゲノムワイド関連解析法 (GWAS)



頻度の高い疾患
に関わる多型



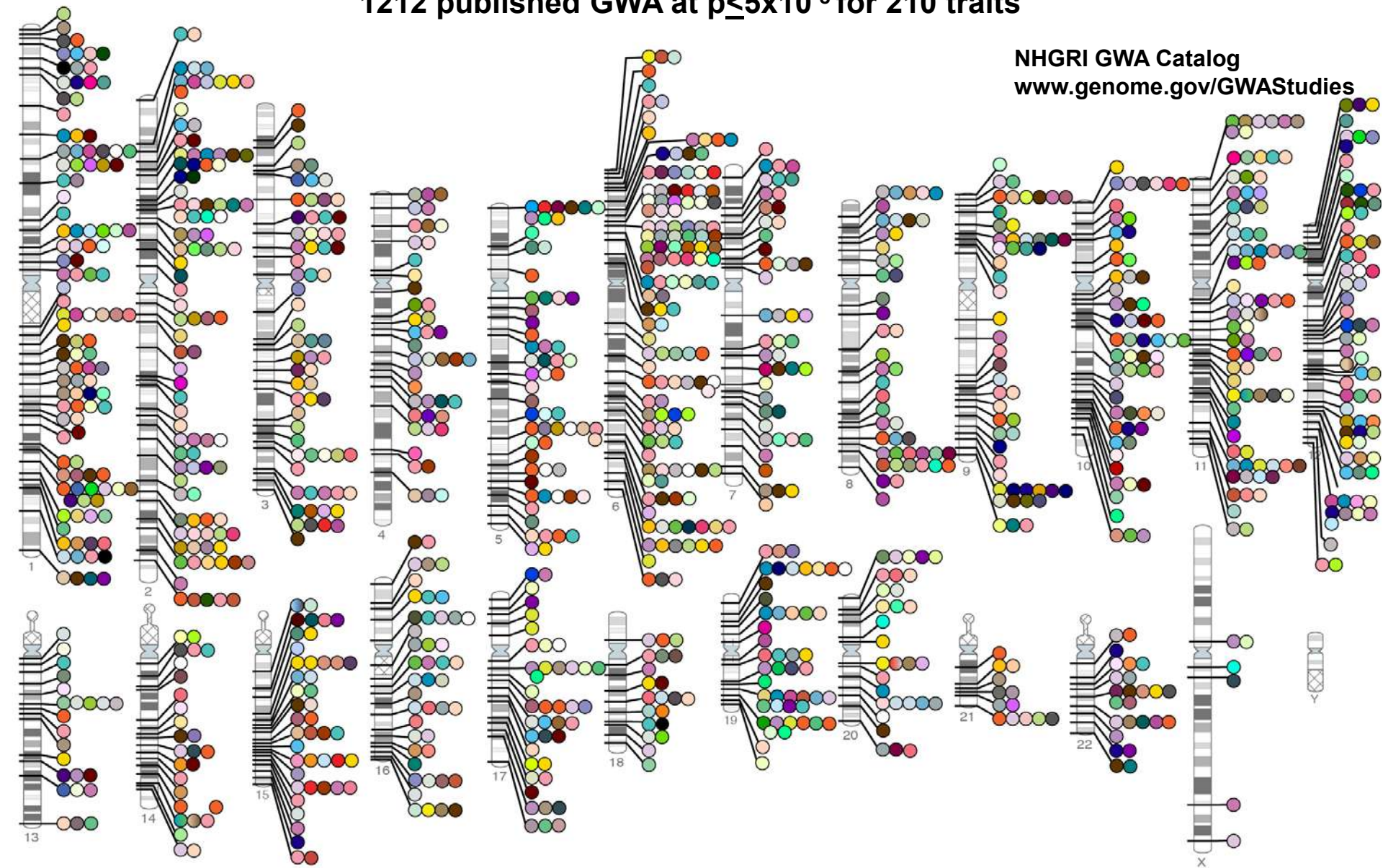
全ゲノムシーケンシング
による解析：

まずは家族性疾患に関わる
変異の特定

続いてsequencing-based
GWASなど

**Published Genome-Wide Associations through 12/2010,
1212 published GWA at $p \leq 5 \times 10^{-8}$ for 210 traits**

NHGRI GWA Catalog
www.genome.gov/GWASStudies



ゲノムワイド関連研究 (GWAS) への潮流 — 2型糖尿病を例として —

(日本の中村・猪子グループが先駆けをなしたが、数十万SNPsを同時並列タイピングする技術の実現で一挙に状況が変化した)

A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Sladek R *et al.* [Nature](#) Feb. 2007

Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. Saxena R *et al.* [Science](#) Jun. 2007 (DGI)

A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. Scott LJ *et al.* [Science](#) Jun. 2007 (FUSION)

Replication of genome-wide association signals in U.K. samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Zeggini E *et al.* [Science](#) Jun. 2007 (WTCCC)

Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Wellcome Trust Case Control Consortium, [Nature](#) Jun. 2007

特徴： 4,800検体から13,800検体に及ぶ大規模多施設共同研究、11の感受性座位を同定 (7個の新規遺伝子、4個の既知遺伝子)、再現性あり (p値: 10^{-6} - 10^{-48})

アジア系集団に特徴的な 2 型糖尿病遺伝子の同定

Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus

Kazuki Yasuda¹, Kazuaki Miyake², Yukio Horikawa³, Kazuo Hara⁴, Haruhiko Osawa⁵, Hiroto Furuta⁶, Yushi Hirota², Hiroyuki Mori², Anna Jonsson⁷, Yoshifumi Sato⁸, Kazuya Yamagata^{8,27}, Yoshinori Hinokio⁹, He-Yao Wang^{1,27}, Toshihito Tanahashi¹⁰, Naoto Nakamura¹¹, Yoshitomo Oka⁹, Naoko Iwasaki¹², Yasuhiko Iwamoto¹², Yuichiro Yamada^{13,27}, Yutaka Seino^{13,27}, Hiroshi Maegawa¹⁴, Atsunori Kashiwagi¹⁴, Jun Takeda³, Eiichi Maeda¹⁵, Hyoung Doo Shin¹⁶, Young Min Cho¹⁷, Kyong Soo Park¹⁷, Hong Kyu Lee¹⁷, Maggie C Y Ng¹⁸, Ronald C W Ma¹⁸, Wing-Yee So¹⁸, Juliana C N Chan¹⁸, Valeriya Lyssenko⁷, Tiinamaija Tuomi^{19,20}, Peter Nilsson²¹, Leif Groop^{7,19}, Naoyuki Kamatani²², Akihiro Sekine^{23,27}, Yusuke Nakamura²³, Ken Yamamoto²⁴, Teruhiko Yoshida²⁵, Katsushi Tokunaga²⁶, Mitsuo Itakura¹⁰, Hideichi Makino⁵, Kishio Nanjo⁶, Takashi Kadowaki⁴ & Masato Kasuga²

SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations

Hiroyuki Unoki¹, Atsushi Takahashi², Takahisa Kawaguchi³, Kazuo Hara⁴, Momoko Horikoshi⁴, Gitte Andersen⁵, Daniel P K Ng⁶, Johan Holmkvist⁵, Knut Borch-Johnsen^{5,7,8}, Torben Jørgensen⁷, Anneli Sandbæk⁹, Torsten Lauritzen⁹, Torben Hansen⁵, Siti Nurbaya⁶, Tatsuhiko Tsunoda³, Michiaki Kubo¹⁰, Tetsuya Babazono¹¹, Hiroshi Hirose¹², Matsuhiko Hayashi¹³, Yasuhiko Iwamoto¹¹, Atsunori Kashiwagi¹⁴, Kohei Kaku¹⁵, Ryuzo Kawamori¹⁶, E Shyong Tai¹⁷, Oluf Pedersen^{5,7}, Naoyuki Kamatani², Takashi Kadowaki⁴, Ryuichi Kikkawa¹⁴, Yusuke Nakamura¹⁸ & Shiro Maeda¹

Nature Genetics (2008)

2型糖尿病感受性遺伝子にみる**集団差**

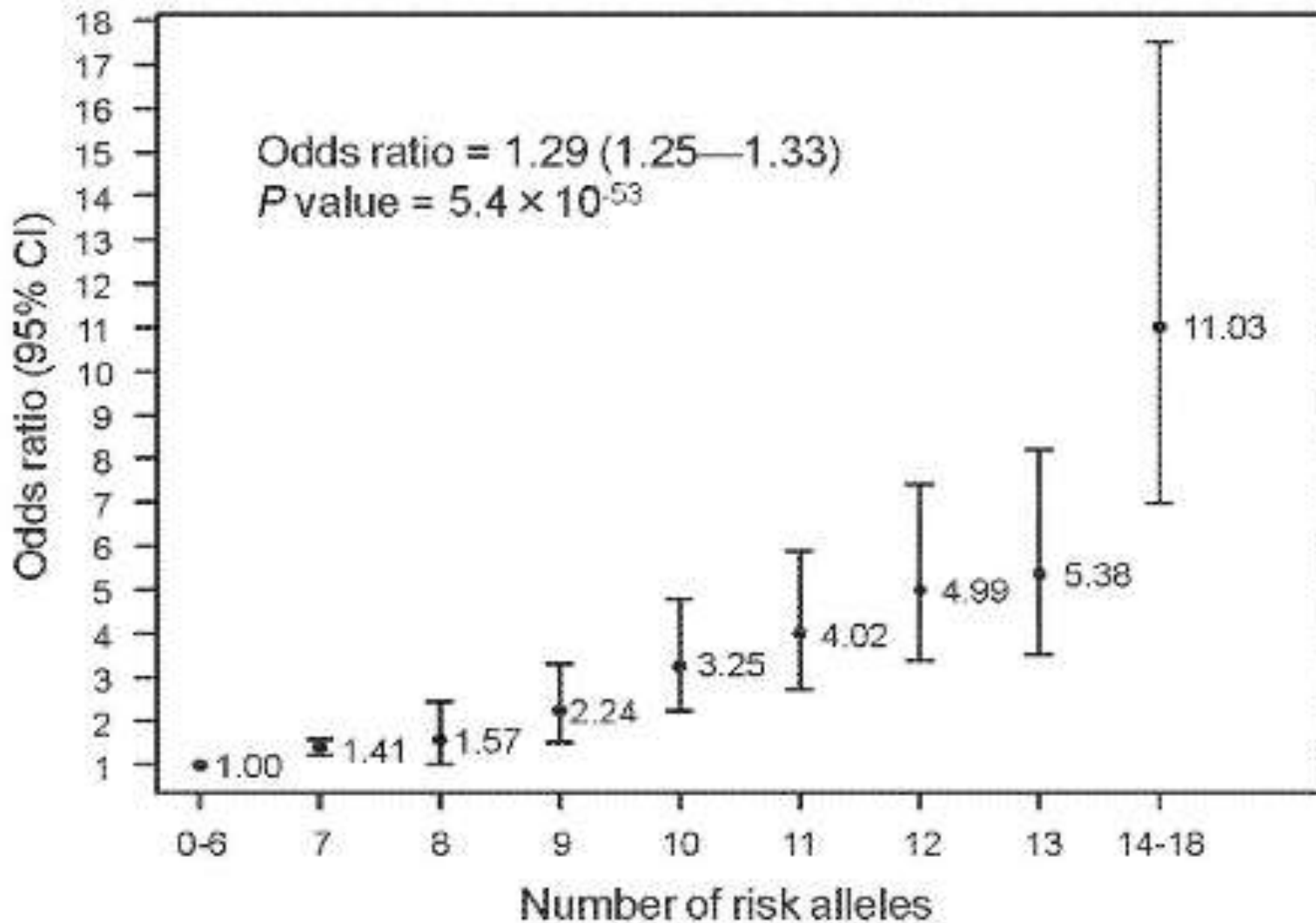
遺伝子	集団	オッズ 比	p値	マイナーアレル 頻度
TCF7L2	ヨーロッパ	1.37	1.0×10^{-48}	0.31 / 0.25
	日本人*	1.70	7.0×10^{-4}	0.05 / 0.02
*Miyake K et al. J Hum Genet (2008)				
KCNQ1	ヨーロッパ	1.29	7.8×10^{-4}	0.03 / 0.05
	日本人	1.43	2.8×10^{-29}	0.31 / 0.40
Yasuda K et al. Nat Genet (2008)				



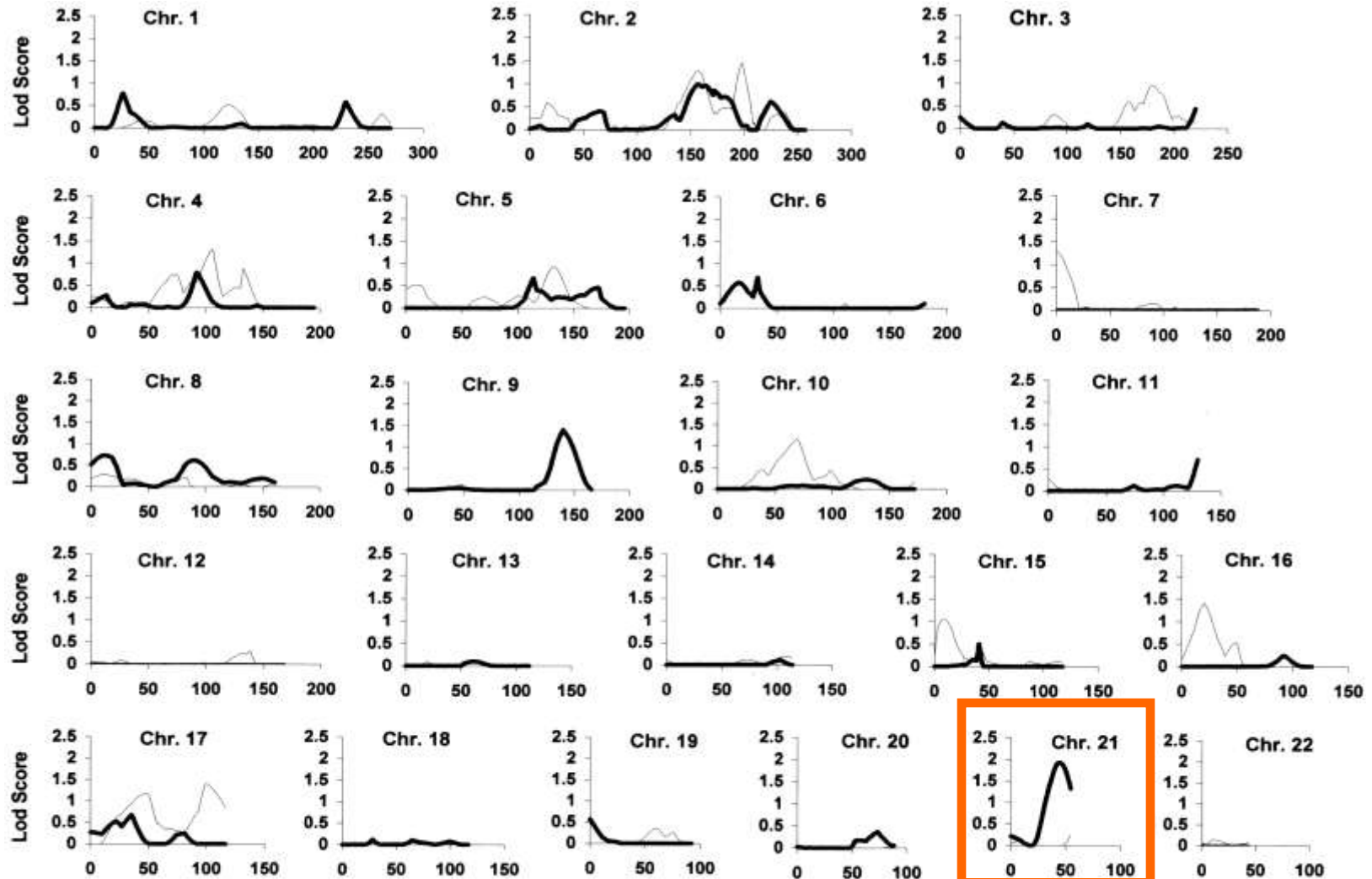
異なる集団に**共通する遺伝要因**しかし
大きな頻度差!!

(注) ヨーロッパ系集団で報告された感受性遺伝子のおよそ**半数**が日本人でも
2型糖尿病と関連、**相加的効果** (Miyake K et al. J Hum Genet 2009)

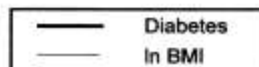
2型糖尿病の11個の感受性座位 リスクアレルの相加的効果



糖尿病家系を対象とした連鎖解析によって 非肥満 2 型糖尿病の候補領域が検出された



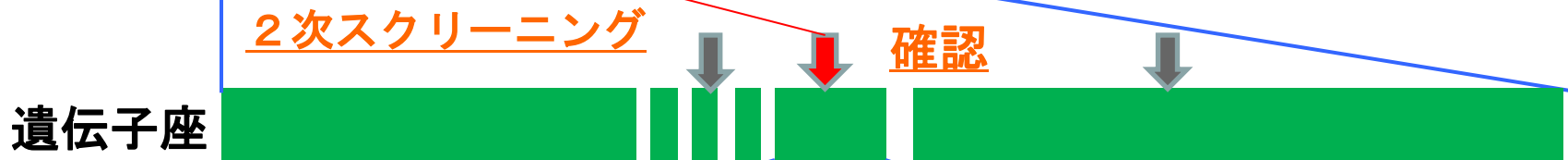
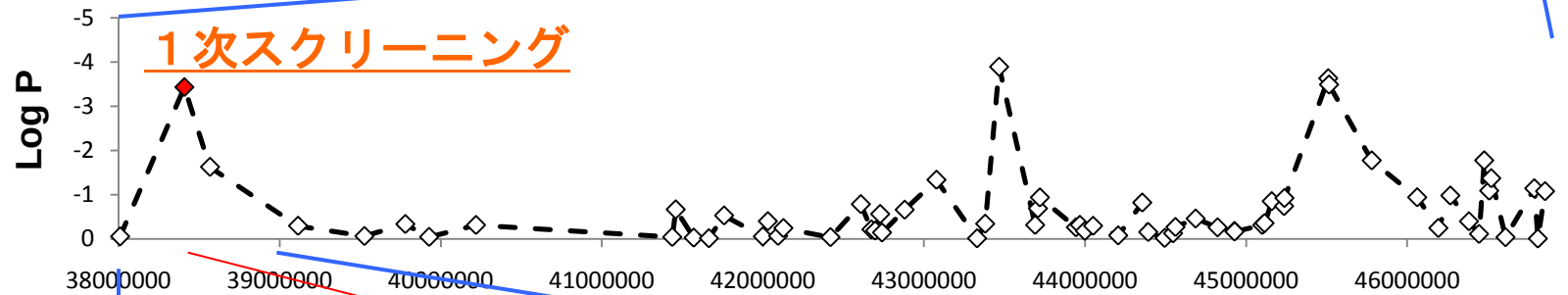
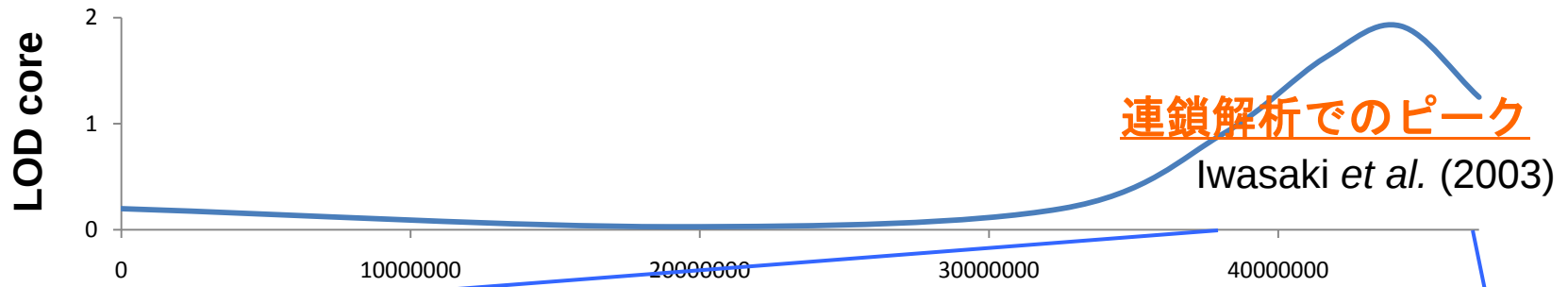
Iwasaki N et al. Diabetes (2003)



非肥満型で
より高いピーク！

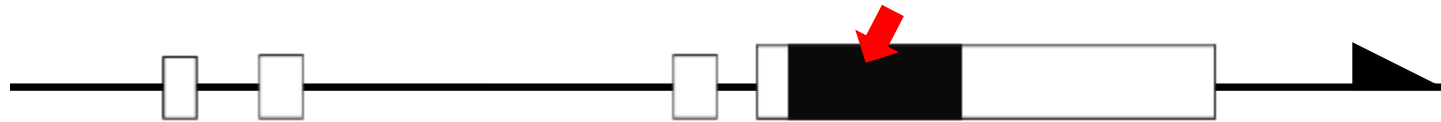
連鎖分析で検出された候補領域からの絞り込み

21番染色体



Okamoto K et al. Am J Hum Genet (2010)

KCNJ15は**非肥満** 2 型糖尿病と関連する



		試料数	頻度 (%)		オッズ比	
			アリル	遺伝子型	アリル	遺伝子型
3つの試料 セットの総計	健常者	1,700	3.1	6.1	-	-
	全患者	1,568	5.4	10.2	1.76	1.75
	非肥満患者A	875	5.8	11.1	1.93	1.92
	非肥満患者B	285	7.6	14.1	2.54	2.51

非肥満患者A：診断時に肥満でなかった患者（BMI<24）

非肥満患者B：これまで肥満になったことがない患者（BMI<24）

非肥満患者は東アジアに多く、欧米ではまれ！

KCNJ15のリスクアリルもデンマーク人でまれであった

ネフローゼ症候群に共通する感受性遺伝子 *GPC5* の同定

	3 セット 合計試料数	genotype GG/AG/AA	minor allele freq.	p値 (genotype)	オッズ比 (genotype)
患者	842	538/239/65	0.219	6.0×10^{-11}	2.54(1.91-3.40)
健常者	6,405	4,451/1,750/204	0.168	-	-

ネフローゼ症候群：

膜性腎症、IgA腎症、糖尿病性腎症など：

腎臓の糸球体の異常により、尿中に大量の蛋白質が漏れる
蛋白尿と、それが原因で低蛋白血症をきたす腎疾患の総称

ヒトのナルコレプシー

代表的な過眠症

日中の強い眠気、情動脱力発作、夜間熟眠障害
有病率0.05-0.16%

ヒトでは多因子疾患

日本人患者は全員 **HLA-DRB1*1501-DQB1*0602** 陽性
(Juji et al. 1984; Matsuki et al. 1985)

HLA-DQB1*0602 陽性患者において脳脊髄液のオレキ
シン（ヒポクレチン）量が**減少** (Nishino et al. 2000)

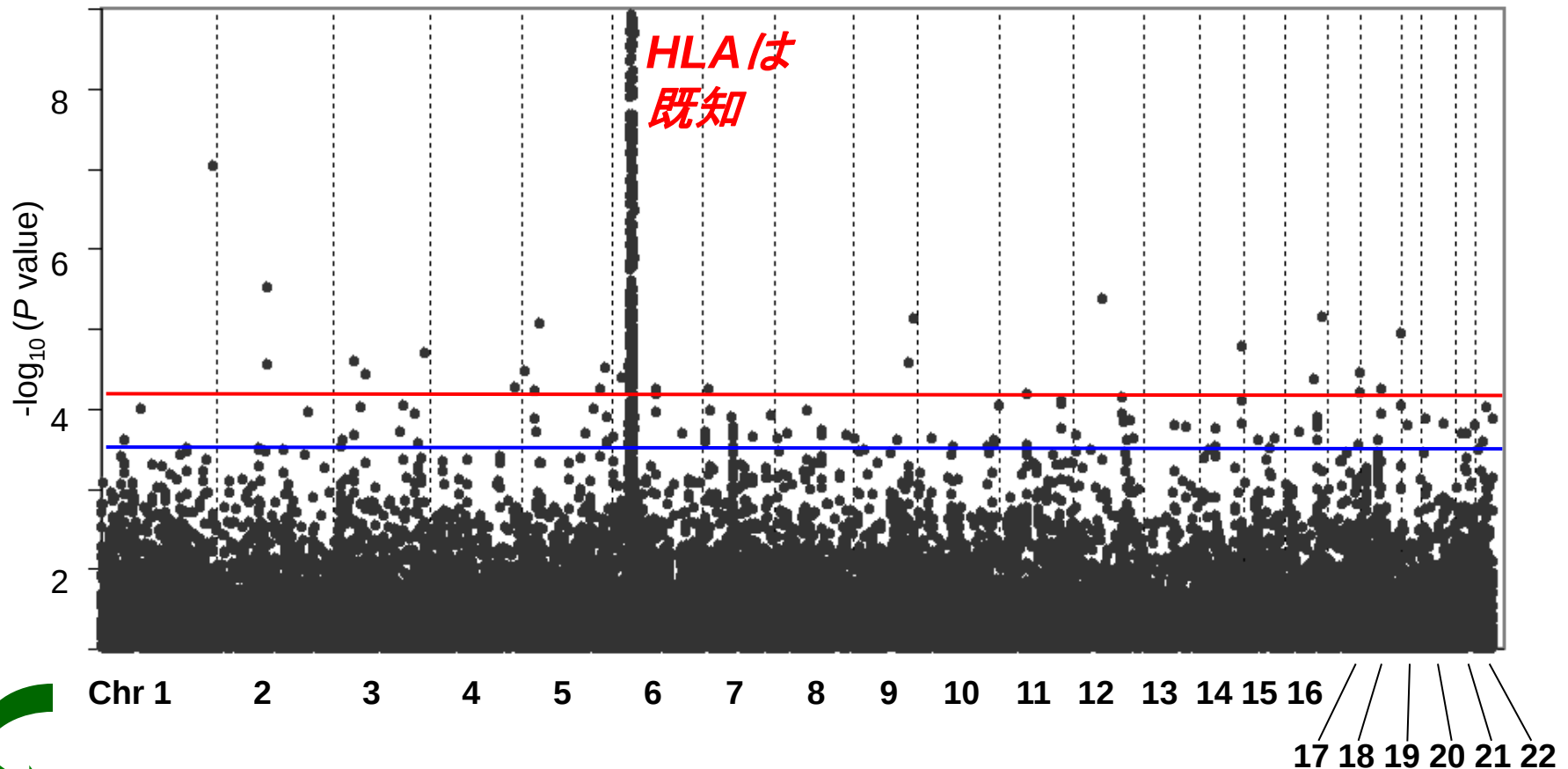
オレキシン、オレキシンレセプター1, 2遺伝子に、
疾患に関連する変異が**ない** (Peyron et al., 2000)

$\lambda_s=12$, $\lambda_s(\text{HLA})=5$



HLA 以外の遺伝要因の存在が推定される

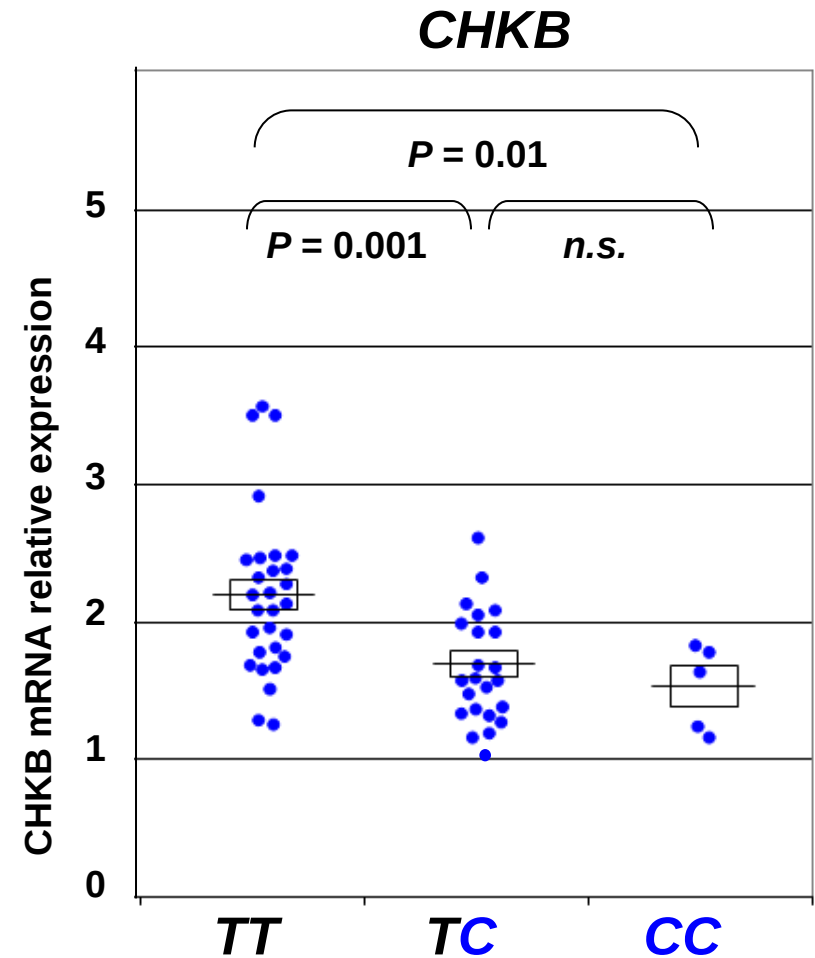
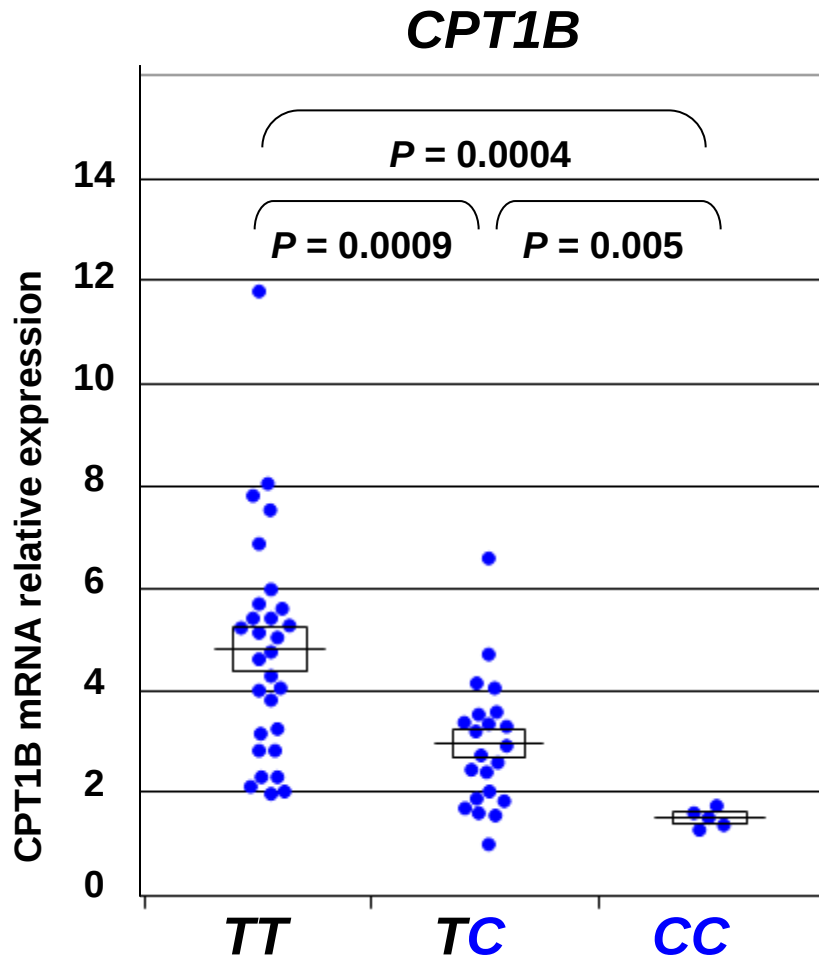
50万SNPを用いたナルコレプシーの GWASにより新規遺伝要因を同定



30個のSNPを選び、独立な試料で再現性を検証

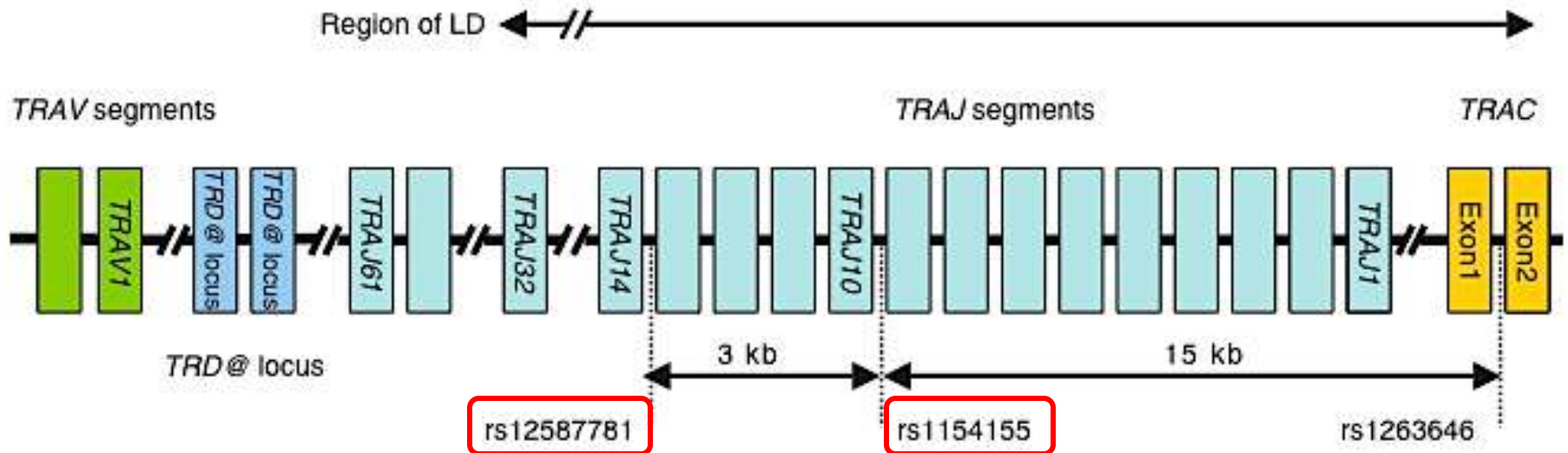
CPT1B / CHKB の多型 : オッズ比=1.79、p値= 4.4×10^{-7}

感受性アリルはCPT1BおよびCHKB の低発現レベルと関連する



(末梢血白血球中のmRNA発現レベルをリアルタイムPCR法で定量)

新規ナルコレプシー感受性遺伝子 T細胞リセプター α (TCRA)



ナルコレプシー感受性SNPs

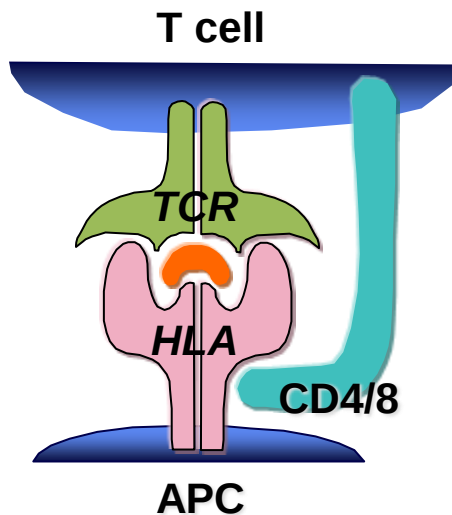
ヨーロッパ系 : OR=1.79-1.80, $p=10^{-5}$ - 10^{-4}

アジア系 : OR=1.34-1.54, $p=10^{-7}$ - 10^{-4}

HLA分子 : 抗原ペプチドをT細胞に提示

TCR分子 : HLA-ペプチド複合体を認識

免疫機序の関与?



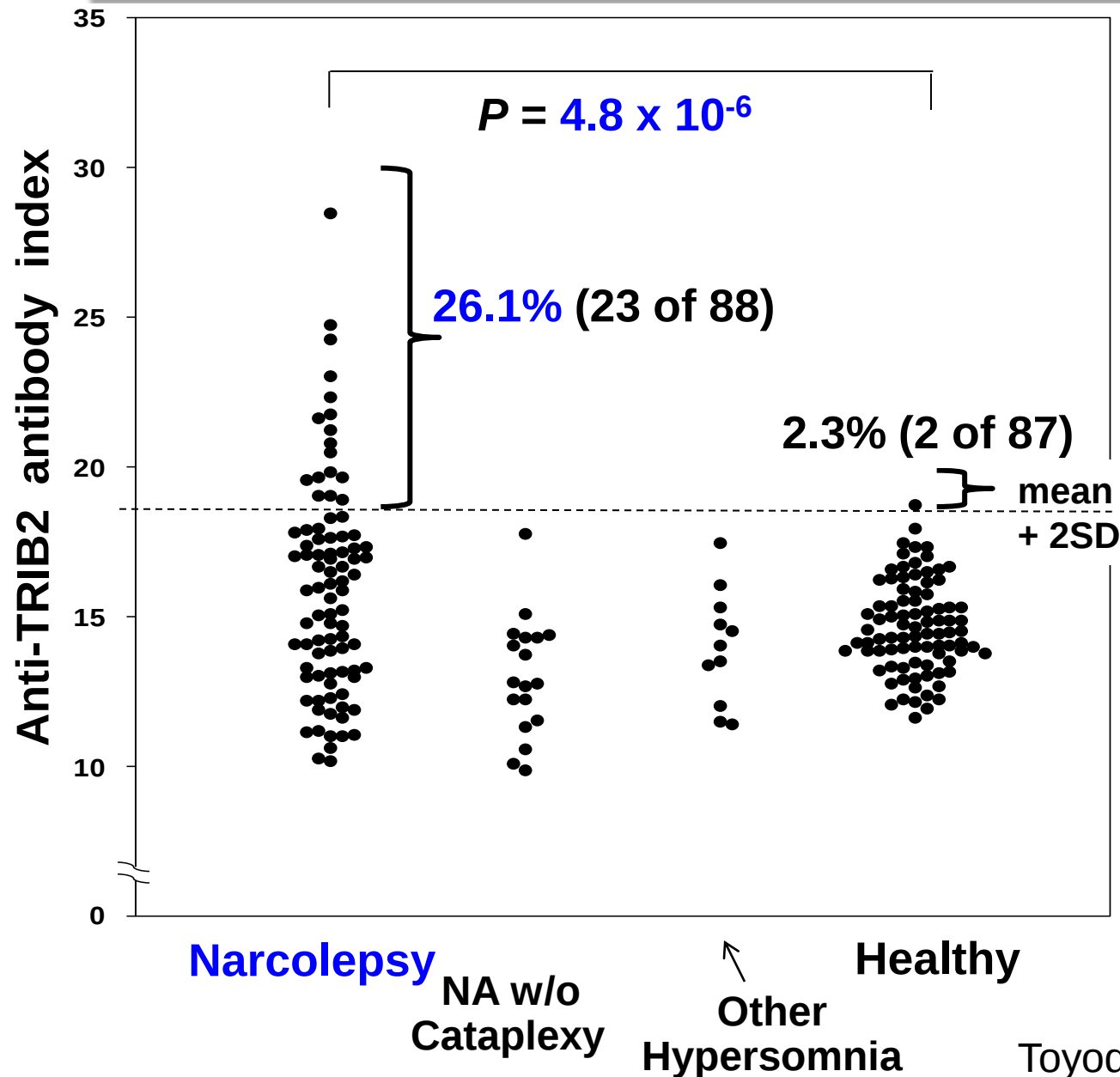
ナルコレプシーの新規感受性遺伝子 *P2RY11*も免疫系の制御に関わる

Cohort	Associated Allele	Freq. Cases (n)	Freq. Controls (n)	OR (95% CI)	P value
Caucasians	A	0.608 (1311)	0.542 (1802)	1.33 (1.20-1.47)	5.19x10 ⁻⁸
Asians	A	0.728 (1105)	0.689 (1249)	1.20 (1.06-1.37)	0.00417
African Americans	A	0.684 (106)	0.621 (116)	1.32 (0.89-1.96)	0.162
All samples	A	0.664 (2522)	0.603 (3167)	1.28 (1.19-1.39)	6.14x10 ⁻¹⁰

P2RY11 (purinergic receptor P2Y11): リンパ球、単球、多形核顆粒球の増殖、アポトーシス、走化性に関わる

Korlum BR *et al.* Nat Genet (2010)

ナルコレプシーにおけるTRIB2自己抗体



TRIB2 (Tribbles homolog 2)

TRIB1, B2, B3

pseudo-serine/threonine
kinase

? AKTの制御

? 脂肪組織形成における
重要な因子

自己免疫性ぶどう膜炎
の自己抗体

視床下部における特異的
発現 (Cvetkovic-Lopes et
al. 2010 & this study)

C型肝炎の治療応答性遺伝子の同定

Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance

Nature 461: 399-401, 2009

Dongliang Ge¹, Jacques Fellay¹, Alexander J. Thompson², Jason S. Simon³, Kevin V. Shianna¹, Thomas J. Urban¹, Erin L. Heinzen¹, Ping Qiu³, Arthur H. Bertelsen³, Andrew J. Muir², Mark Sulkowski⁴, John G. McHutchison² & David B. Goldstein¹

IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy

Nat. Genet. 41: 1100-04, 2009

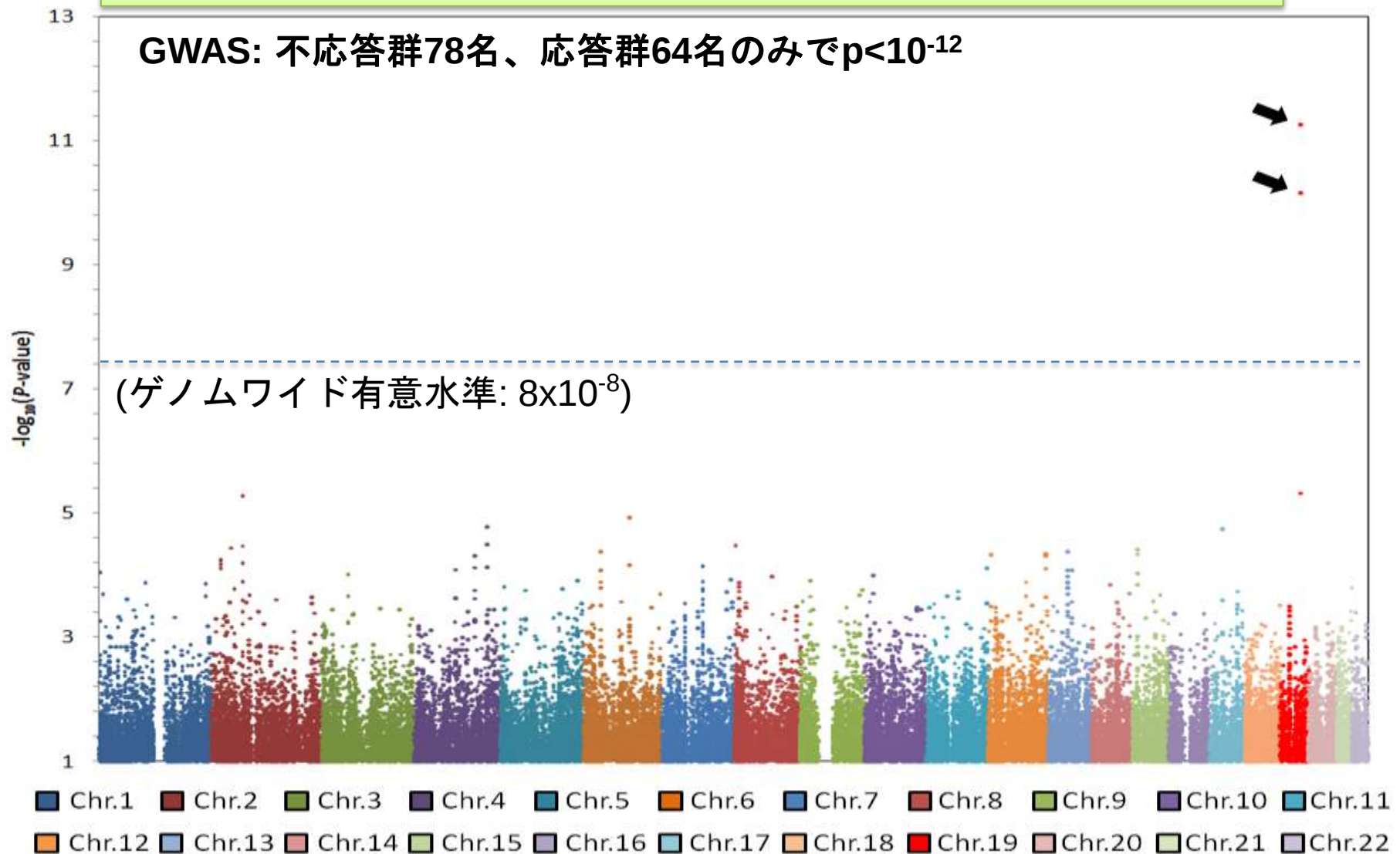
Vijayaprakash Suppiah^{1,2}, Max Moldovan³, Golo Ahlenstiel⁴, Thomas Berg⁵, Martin Weltman⁶, Maria Lorena Abate⁷, Margaret Bassendine⁸, Ulrich Spengler⁴, Gregory J Dore^{9,10}, Elizabeth Powell^{11,12}, Stephen Riordan¹³, David Sheridan⁸, Antonina Smedile⁷, Vincenzo Fragomeli⁶, Tobias Müller⁵, Melanie Bahlo³, Graeme J Stewart², David R Booth² & Jacob George¹, for the Hepatitis C Study¹⁴

Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

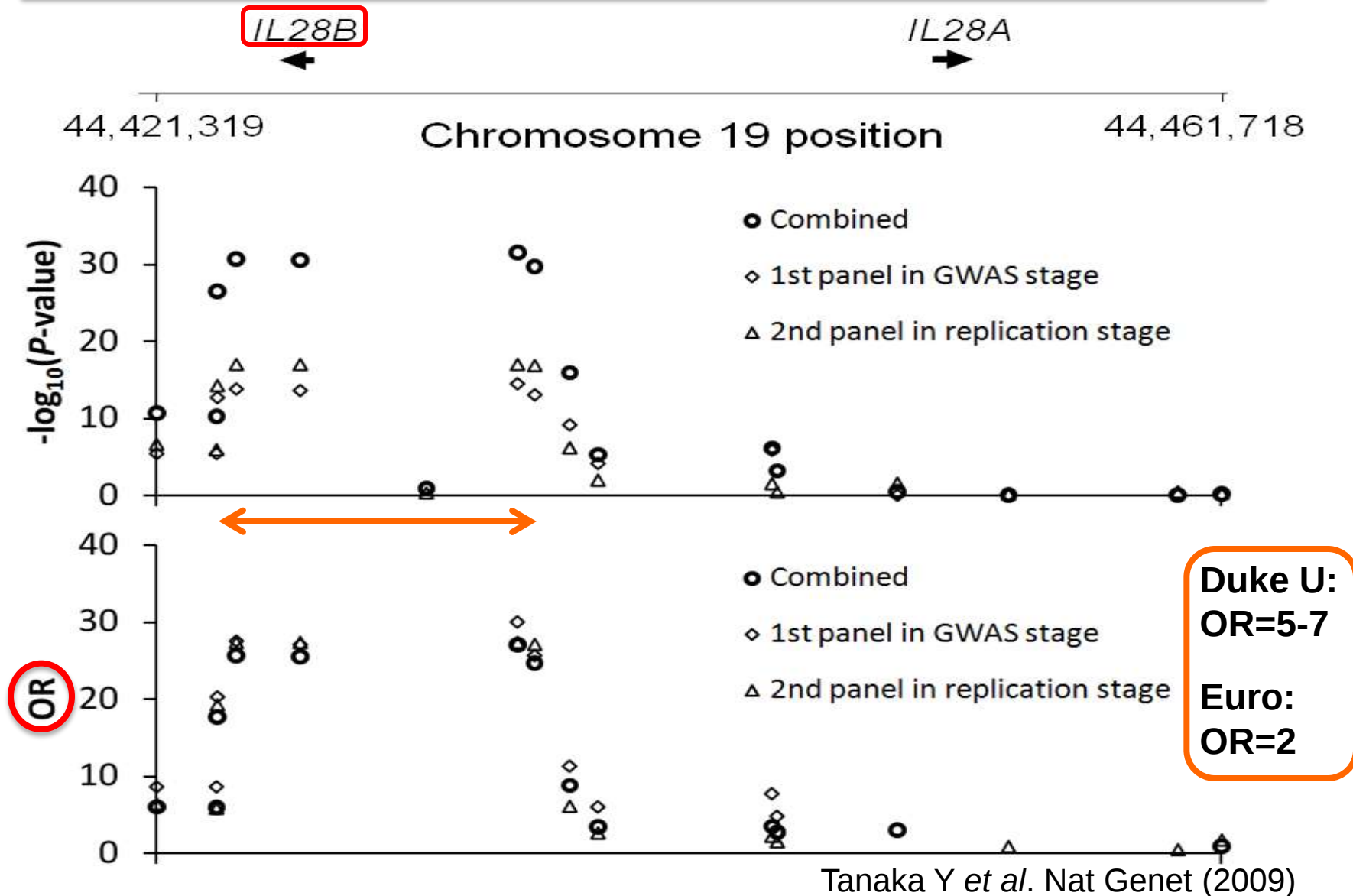
Nat. Genet. 41: 1105-09, 2009

Yasuhito Tanaka^{1,18}, Nao Nishida^{2,18}, Masaya Sugiyama¹, Masayuki Kurosaki³, Kentaro Matsuura¹, Naoya Sakamoto⁴, Mina Nakagawa⁴, Masaaki Korenaga⁵, Keisuke Hino⁵, Shuhei Hige⁶, Yoshito Ito⁷, Eiji Mita⁸, Eiji Tanaka⁹, Satoshi Mochida¹⁰, Yoshikazu Murawaki¹¹, Masao Honda¹², Akito Sakai¹², Yoichi Hiasa¹³, Shuhei Nishiguchi¹⁴, Asako Koike¹⁵, Isao Sakaida¹⁶, Masatoshi Imamura¹⁷, Kiyoaki Ito¹⁷, Koji Yano¹⁷, Naohiko Masaki¹⁷, Fuminaka Sugauchi¹, Namiki Izumi³, Katsushi Tokunaga² & Masashi Mizokami^{1,17}

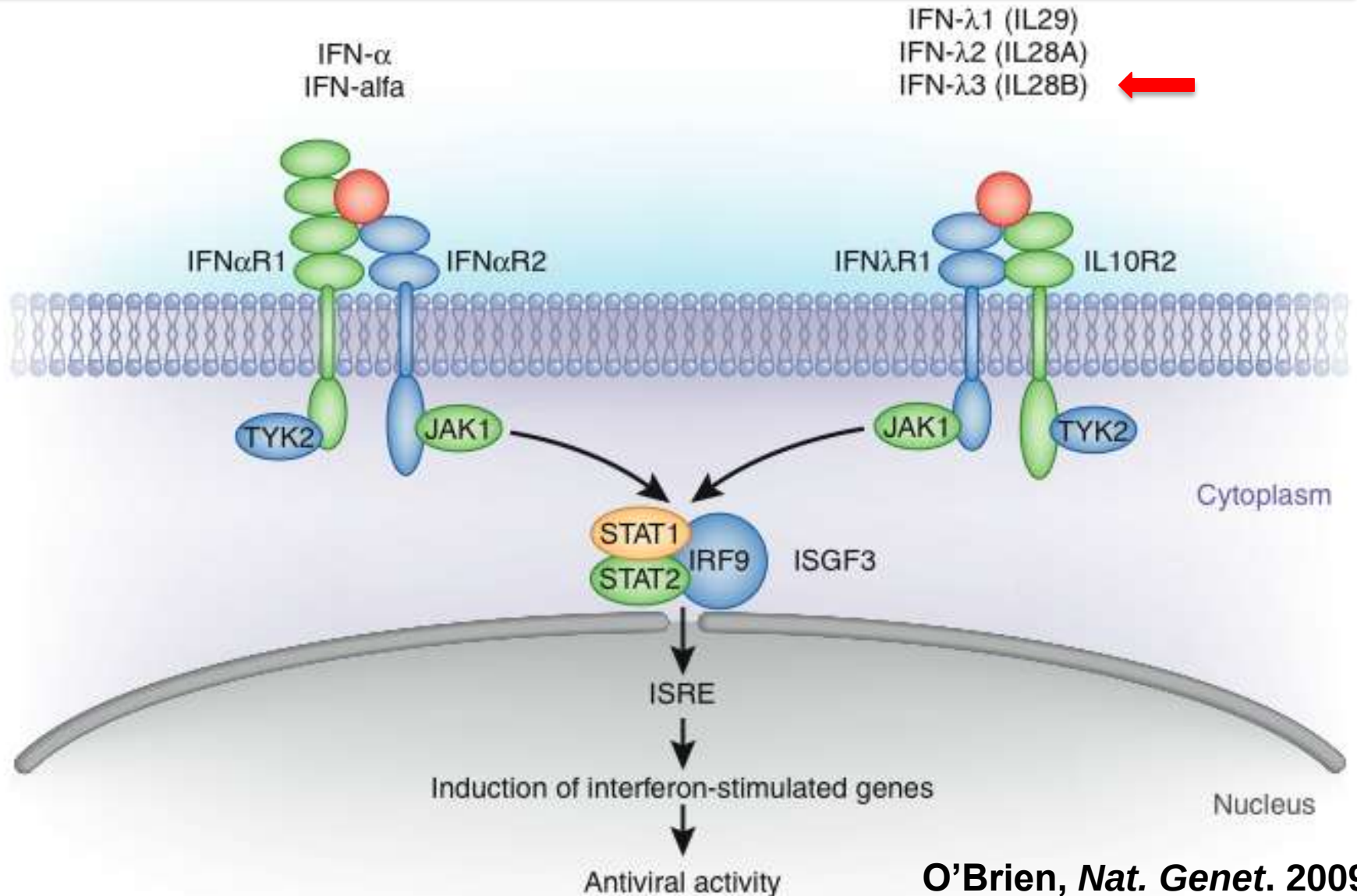
19番染色体上のSNPがGWAS段階でゲノムワイド有意水準の関連を示した



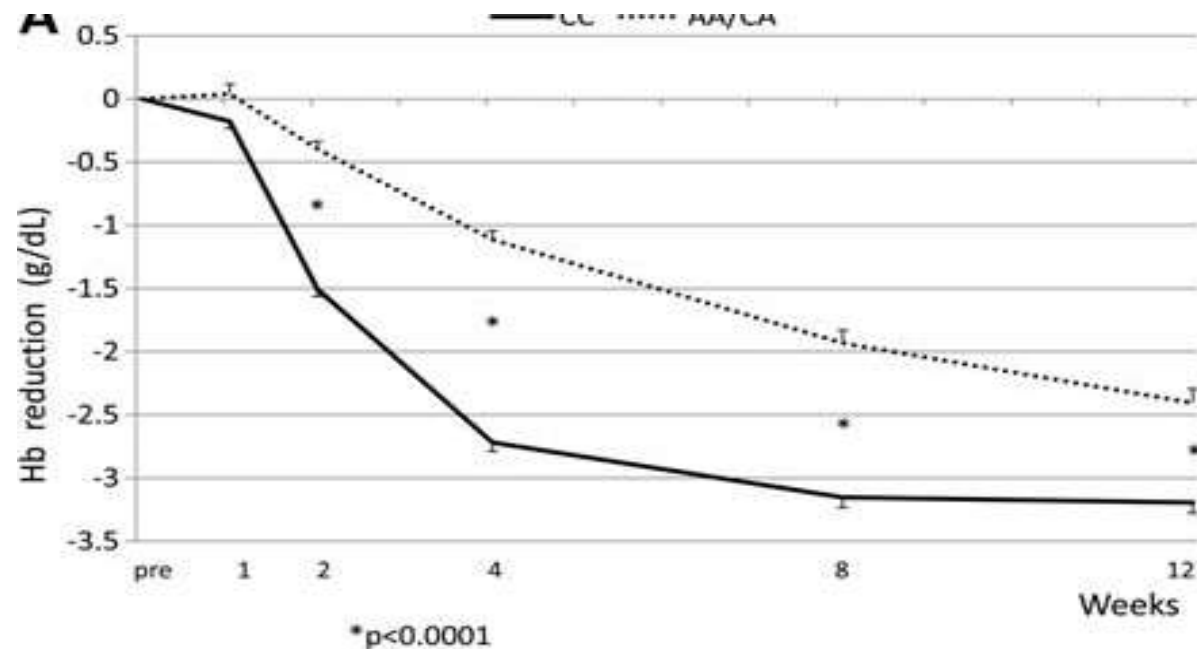
C型肝炎の治療不応答患者の8割はIL28B マイナー型をもつ → 応答性遺伝子検査



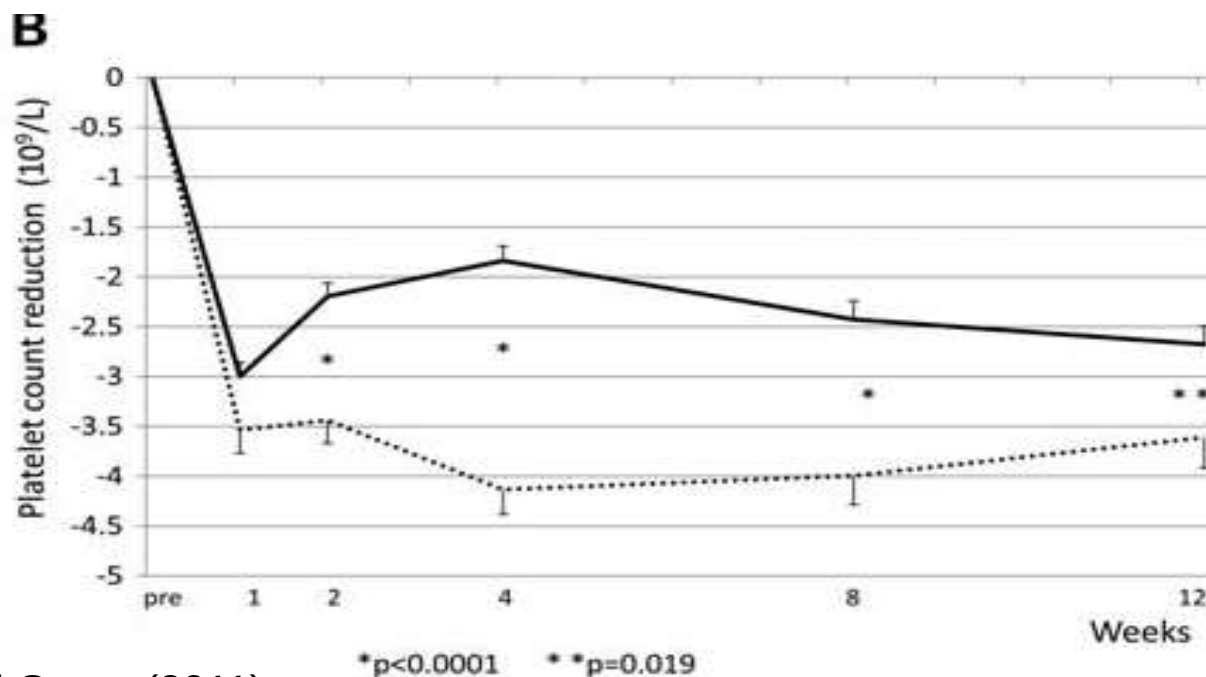
インターフェロン α および λ はJAK-STAT系により抗ウイルス活性を誘導→新たな治療標的



治療応答性：
ITPA多型と
Hbレベル低下



治療応答性：
ITPA多型と
血小板数減少



パーソナルゲノム時代の到来

日本人全ゲノム塩基配列決定

Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing

Akihiro Fujimoto^{1,2}, Hidewaki Nakagawa¹, Naoya Hosono¹, Kaoru Nakano¹, Tetsuo Abe¹, Keith A Boroevich¹, Masao Nagasaki³, Rui Yamaguchi³, Tetsuo Shibuya³, Michiaki Kubo¹, Satoru Miyano^{2,3}, Yusuke Nakamura^{1,3} & Tatsuhiko Tsunoda^{1,2}

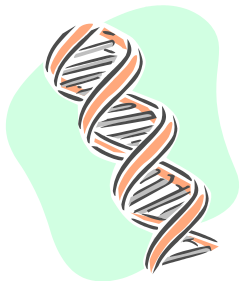
We report the analysis of a Japanese male using high-throughput sequencing to $\times 40$ coverage. More than 99% of the sequence reads were mapped to the reference human genome. Using a Bayesian decision method, we identified 3,132,608 single nucleotide variations (SNVs). Comparison with six previously reported genomes revealed an excess of singleton nonsense and nonsynonymous SNVs, as well as singleton SNVs in conserved non-coding regions. We also identified 5,319 deletions smaller than 10 kb with high accuracy, in addition to copy number variations and rearrangements. *De novo* assembly of the unmapped sequence reads generated around 3 Mb of novel sequence, which showed high similarity to non-reference human genomes and the human herpesvirus 4 genome. Our analysis suggests that considerable variation remains undiscovered in the human genome and that whole-genome sequencing is an invaluable tool for obtaining a complete understanding of human genetic variation.

増大するGWASデータ !!

ヒトゲノムの配列決定、ゲノム多型データの充実、
HapMap計画、大規模SNPタイピング技術の発達



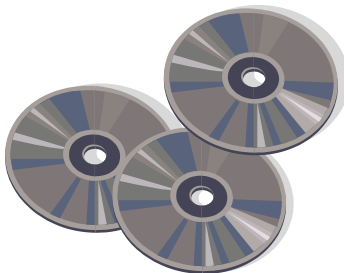
多数の大規模GWASが実施、進行中



Large amount
of raw data

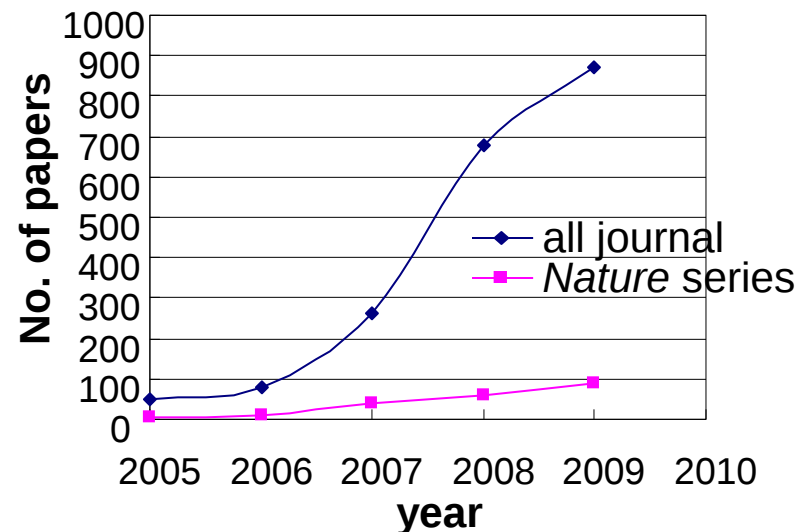


Data
management?



(1000検体、100万SNPs
からの生データ: 10TB)

GWAS関連論文の増加



ゲノムバリエーションデータベースの構築

統合データベースプロジェクト

(<https://gwas.lifesciencedb.jp/index.Japanese.html>)

<目的>

- (1) 健常者・ゲノムワイド関連解析データを受け入れ、保存・管理
- (2) GWAS実施グループ以外の研究者にもデータを提供することにより疾患研究を促進
- (3) 膨大なデータを対象とする情報処理・統計解析法の開発を促進

<内容>

- (1) 健常対照者のSNP解析データ
- (2) さまざまな疾患についてのSNP-GWASデータ
- (3) 健常対照者のCNV解析データ
- (4) さまざまな疾患についてのCNV-GWASデータ

ヒトゲノムバリエーションDB

GWAS database

Control SNP database



<https://gwas.lifesciencedb.jp/>

Control CNV database



CNV case-control database

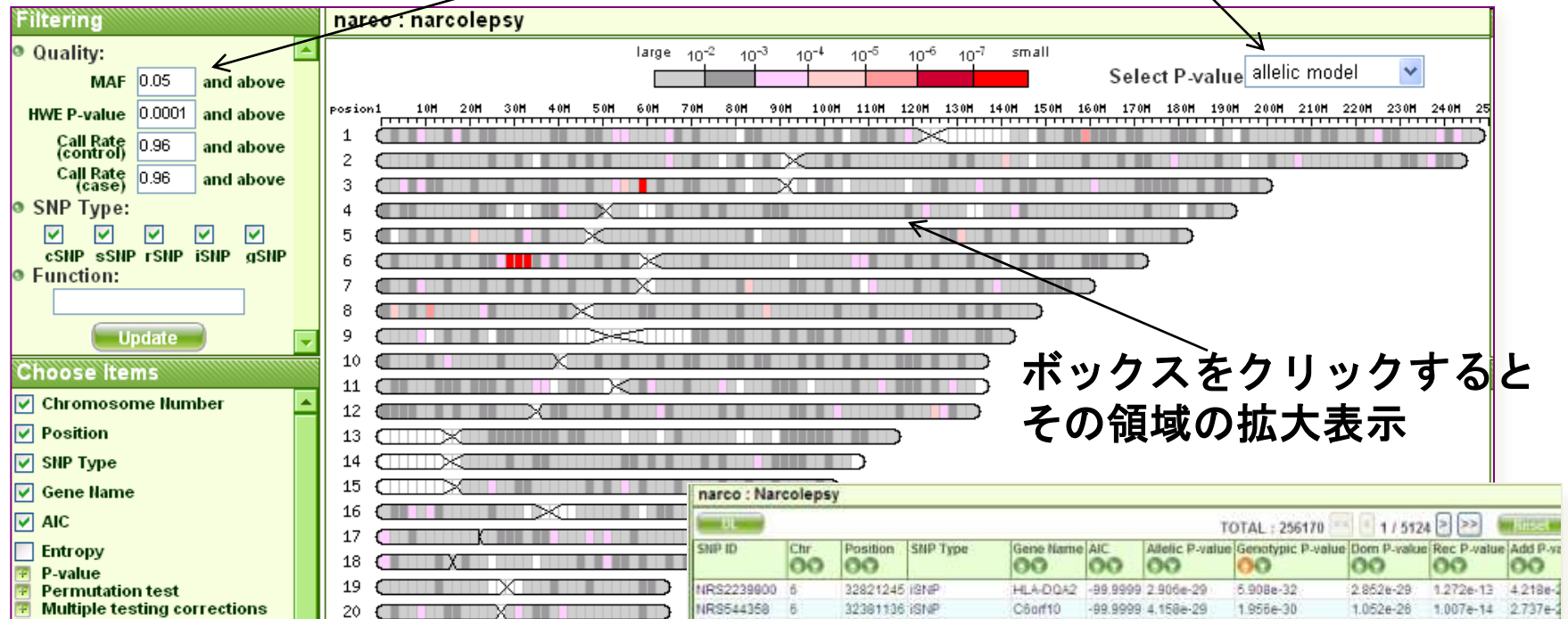


Koike et al. J Hum Genet (2009); BMC Genet (2011)

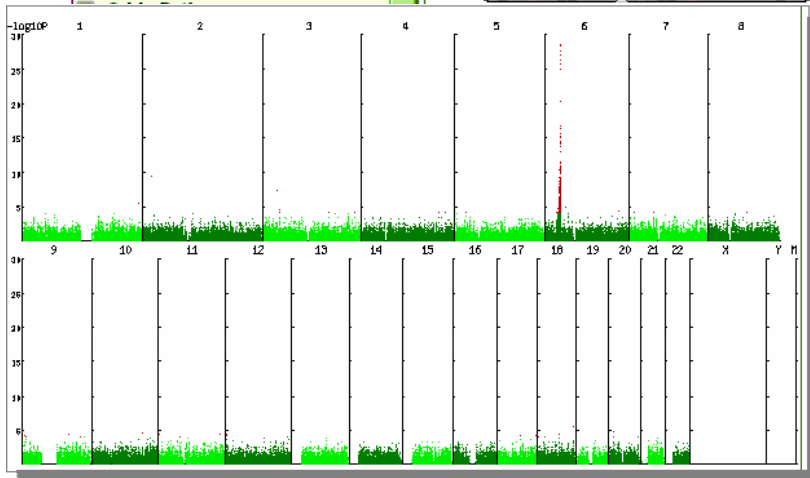
GWAS-DB 俯瞰図

閾値を変えて表示可能

モデルを変えて表示可能



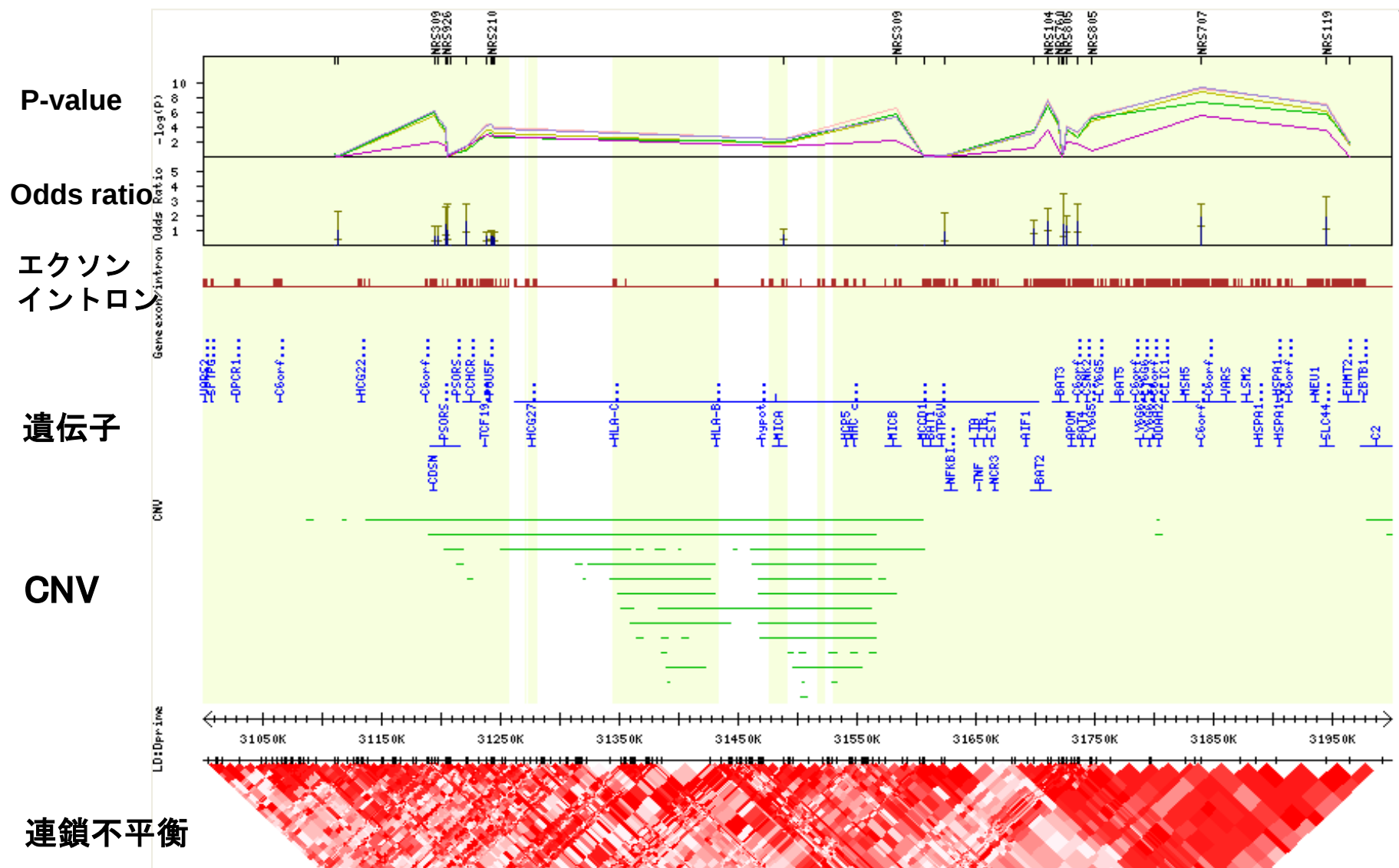
ボックスをクリックすると
その領域の拡大表示



マンハッタン図

Koike A et al. J Hum Genet (2009)

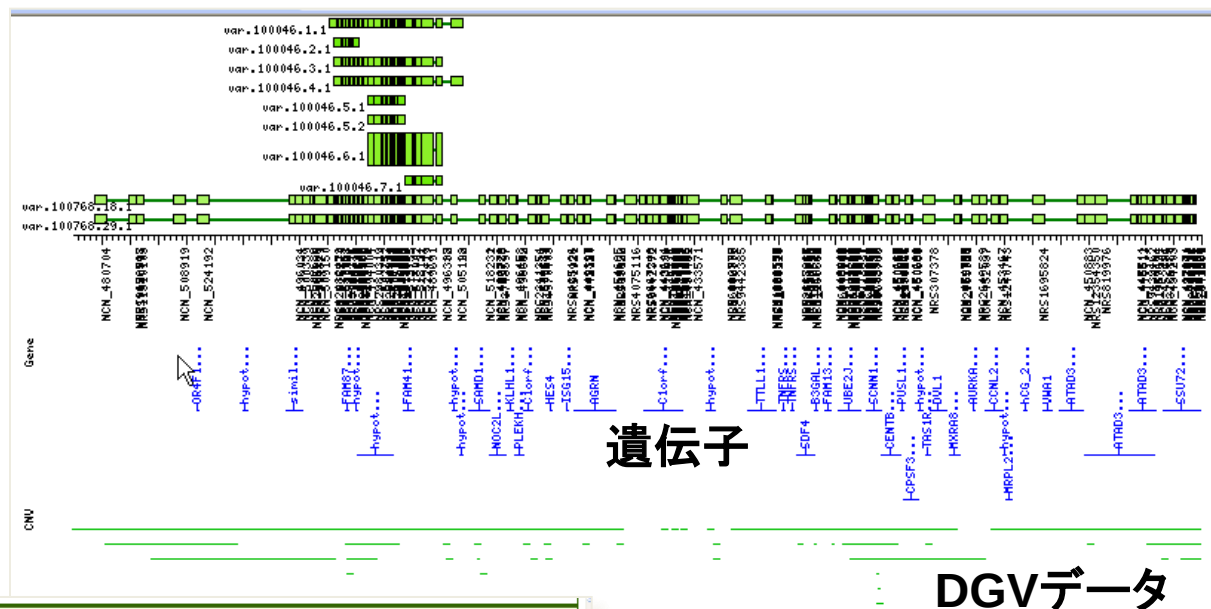
GWAS-DB 領域図



その他、permutationのP値、OMIM情報、マイクロサテライト情報などの情報も表示可能

CNV Control DB 領域図

ボックス高:個体数
ボックス色:CNV数



Var-Num	Sub number	Region	Variation Type	Frequency	Genotype pattern
var.21	3	Chr1 3493933-3529341		5/198	
var.21	3.1	Chr1 3493933-3529341	CNV	5/198	NRS12139206:4 - NRS2794327:4 - NRS2821025:4 - NRS4364818:4 - NRS10909989:4
var.21	3.1.1	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:4C0T - NRS2794327:1C3T - NRS2821025:0A4G - NRS4364818:2C2T -
var.21	3.1.2	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:2C2T - NRS2794327:2C2T - NRS2821025:0A4G - NRS4364818:1C3T -
var.21	3.1.3	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:4C0T - NRS2794327:3C1T - NRS2821025:0A4G - NRS4364818:3C1T -
var.21	3.1.4	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:0C4T - NRS2794327:1C3T - NRS2821025:0A4G - NRS4364818:0C4T -
var.21	3.1.5	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:4C0T - NRS2794327:2C2T - NRS2821025:0A4G - NRS4364818:2C2T -
var.21	4	Chr1 3493933-3529341		3/198	
var.21	4.1	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:4 - NRS2794327:4 - NRS2821025:4 - NRS4364818:4 - NRS10909989:4
var.21	4.1.1	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:2C2T - NRS2794327:2C2T - NRS2821025:0A4G - NRS4364818:0C4T -
var.21	4.2	Chr1 3493933-3529341	CNV	2/198	NRS12139206:3 - NRS2794327:3 - NRS2821025:3 - NRS4364818:3 - NRS10909989:3
var.21	4.2.1	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:3C0T - NRS2794327:3C0T - NRS2821025:0A3G - NRS4364818:1C2T -
var.21	4.2.2	Chr1 3493933-3529341	CNV	1/198	NRS12139206:3C0T - NRS2794327:3C0T - NRS2821025:0A3G - NRS4364818:2C1T -
var.22	2	Chr1 3576310-3618537		3/198	
var.22	2.1	Chr1 3576310-3618537	CNV	1/198	NRS12027041:4 - NRS3765730:4 - NRS751035:4 - NRS17379833:4 - NRS6424090:4
var.22	2.1.1	Chr1 3576310-3618537	CNV	1/198	NRS12027041:2C2G - NRS3765730:2A2G - NRS751035:1A3G - NRS17379833:2A2T -
var.22	2.2	Chr1 3576310-3618537	CNV	2/198	NRS12027041:3 - NRS3765730:3 - NRS751035:3 - NRS17379833:3 - NRS6424090:3
var.22	2.2.1	Chr1 3576310-3618537	CNV	1/198	NRS12027041:2C1G - NRS3765730:0A3G - NRS751035:0A3G - NRS17379833:0A3T -
var.22	2.2.2	Chr1 3576310-3618537	CNV	1/198	NRS12027041:1C2G - NRS3765730:0A3G - NRS751035:0A3G - NRS17379833:0A3T -
var.22	3	Chr1 3576310-3618537		8/198	
var.22	3.1	Chr1 3576310-3618537	CNV	5/198	NRS4276857:4 - NRS732903:4 - NRS3765696:4 - NRS12027041:4 - NRS3765730:4 -
var.22	3.1.1	Chr1 3576310-3618537	CNV	2/198	NRS4276857:2C2T - NRS732903:0A4G - NRS3765696:0C4T - NRS12027041:0C4G -

CNV詳細情報

GWASデータ公開・共有方針

(統合DBプロジェクト疾患解析DB開発「倫理検討委員会」)

レベル1 頻度データ（遺伝子型、アリル、ハプロタイプ） SNPおよびCNV統計解析結果

データ ウェブサイトにおいて閲覧可能（公開データ）
アクセス * 但しデータを大量取得する場合はレベル2と同様の申請を要する

レベル2 個体のCNVデータ、大量のレベル1データ
データ 氏名、職名、連絡先、使用目的、e-mailアドレス
アクセス （原則、所属機関から発行されたアドレス）を記入して申請する

レベル3 個体の遺伝子型および生データ（共有データ）
(適切な説明・同意が得られていることが前提)

データ データアクセス申請書を提出し許可を受ける
アクセス 使用期間に応じて、データ使用報告書を提出する

結論

ゲノムワイド探索により多数の疾患感受性遺伝子および治療・薬剤応答性遺伝子が同定されている

集団差がしばしば見られる

臨床亜型に関連する遺伝子多型がある

異なる疾患に共通する感受性遺伝子がある

複数の発症機序・パスウェイが示唆される

新たな治療法・薬剤開発の標的が見出される

治療法選択のための新たな検査法が開発される

ゲノムワイド探索の今後の課題：

各々の集団で解析する必要性

詳細・正確な臨床情報の有用性

遺伝子・ゲノムの機能解析法の発展

データベースを介する成果の共有と研究の促進

新たな統計、インフォマティクス手法の開発

特にsequencing-based GWASのために

謝辞

ゲノムワイドSNP解析

西田奈央、提嶋恵美、石橋良美、小笠原有子、馬場菜津美（東京大学医学系研究科）

2型糖尿病、ネフローゼ症候群

岡本好司、野入英世（東京大学医学系研究科）、岩崎直子（東京女子医科大学）、春日雅人、安田和基（国立国際医療センター）、前田士郎、鎌谷直之（理研ゲノム医科学研究センター）ほか、多施設共同研究グループの先生方

ナルコレプシー

宮川卓、宮寺浩子、川嶋実苗、嶋多美穂子（東京大学医学系研究科）
本多裕（神経研究所）、本多真（東京都精神医学総合研究所）
Emmanuel MIGNOT, Ling LIN, Juliette FARACO, Joachim
HALLMAYER (Stanford University, School of Medicine)

肝炎

溝上雅史（国立国際医療センター）、田中靖人（名古屋市立大）ほか
多施設共同研究グループの先生方

ゲノムワイド多型解析データベース

小池麻子（日立製作所中央研）、辻省次（東京大学医学系研究科）、
井ノ上逸朗（東海大学医学）