

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 19 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390066

研究課題名（和文）正常多様性形質の分子遺伝学的研究

研究課題名（英文）Molecular genetic study of normal morphological variants

研究代表者

新川 詔夫（NIIKAWA NORIO）

研究者番号：00111170

研究成果の概要（和文）：174名成人における巻舌/平舌、組み手パターン、組み腕パターン、耳垂付着部の形状、前毛髪線の形状、一重/二重まぶたなどのいわゆる正常多様性形質について、全ゲノム SNPs との関連研究を行った。優性遺伝モデルの下で、組み腕パターンのみが 10^{-4} 以下の p 値を示す 4 種の *SPEN* 遺伝子内 SNP がみられたが、右型組み腕 93 名と左型 80 名全員の *SPEN* のシーケンシングでは 2 群に分けるような変異あるいは多型はみられなかった。他の形質ではいずれも明白な関連 SNP は検出されなかった。したがってこれらの正常多様性形質は遺伝形質ではないとは言えないが、少なくとも 1 遺伝子形質ではないと結論できる。

研究成果の概要（英文）：Various normal variants, such as tongue curling/flat tongue, widow's peak/flat anterior hairline, hand clasping patterns, arm folding patterns, attached/unattached earlobes and single/double-edged eyelids, are studied in 174 adult volunteers. GWAS was then performed between these variants and 440,794 SNPs in the genome. Under an autosomal dominant model, it seemed that only arm-folding-patterns are associated with SNPs in the *SPEN* gene. However, sequence analysis of all exons of *SPEN* in 93 individuals with the "right" arm folding and 80 with the "left" arm folding revealed no SNPs or mutations that differentiate the two groups. There were no associations between any variants and SNPs. The results indicated that the variants studied are not determined by any single-genes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2011 年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2012 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：遺伝学・遺伝子・ヒトゲノム・ヒト正常形質・遺伝形質・多型・連鎖解析・関連解析

1. 研究開始当初の背景

ヒトの正常形質の多くは遺伝形質である。
ヒト古典的的正常多様性形質（normal

variants) のうち従来からよく知られているものに巻舌/平舌 (tongue curling or rolling/flat tongue)、富士額/平坦額

(widow's peak/flat anterior hairline)、
組み手・腕のパターン (hand clasping/arm
folding patterns)、耳垂付着の有/無
(attached/unattached earlobes)、一重/



図1 いくつかの正常多様性形質。左は巻舌、
中央は離れた耳垂、右は付着した耳垂

二重まぶた (single/double-edged
eyelids)、耳あか型 (earwax type)、毛髪
の太さ (hair thickness)、直毛/巻き毛
(leiotrichous/ulotrichous phenotypes)
などがある。それらには2型表現型を示し
且つ単純メンデル遺伝性を疑わせる巻舌/
平舌 (巻舌が優性) [Sturtevant, 1940] (図
1) や前毛髪線の形状 (富士額が優性)
[Smith & Cohen, 1973]、直/縮毛 (縮毛が
優性) などのほか、単純なメンデル形質で
はなく寡少遺伝子性 (oligogenic) または
多因子性・多遺伝子性 (multifactorial or
polygenic) 遺伝形質だと思われる耳垂付着
の有/無や一重/二重まぶたなどの形質もあ
る [Cruz-Gonzalez & Lisker, 1982]。また
組み手・腕のパターンは利き手・利き足な
どと同様に2型表現型ではあるが主として
環境因子の作用がより強いともされる [Lai
& Walsh, 1966; Martin, 1975]。

乾性耳あか型 (dry earwax) と太い毛髪
および耳垂低形成、一重まぶたは東アジア
人特有の多様性形質であり、そのうち耳あ
か型および毛髪の太さを決定している遺伝
子は各々 *ABCC11* [Yoshiura ら 2006] と *EDAR*
[Fujimoto ら 2008] であり、その機能的1塩
基多型 (SNP) が原因だと判明している。し
かし他の形質に関する遺伝学的研究の多く
は過去、1940~1980年代に行われたもの
で [Sturtevant 1940; Smith & Cohen 1973;
Freire-Maria 1961; Cruz-Gonzalez &
Lisker 1982]、分子遺伝学的な基盤研究は
ほとんどされていない。上記は有名な正常
多様性形質であり遺伝学の教科書などに記
載されているにもかかわらず、多くの場合、
その実態は不明のままとなっている。

2. 研究の目的

従来、多因子遺伝形質の責任遺伝子座の
同定には、多数試料を用いて全ゲノム関連
解析 (GWAS) が行われている。GWAS
の一つは、数百から数千人以上の DNA 試
料を全ゲノム SNP アレイにハイブリダイ
ズし、網羅的に全ゲノムの多型を解析して
疾患感受性 SNPs を検出する方法である。

今回、正常多様性形質に関する表現型の違
いが全ゲノム中の SNPs と関連があるか、
アレイを用いて解析した。

本研究の目的は、巻舌/平舌、富士額/平
坦額、組み手・組み腕のパターン、耳垂付
着の有/無、一重/二重まぶたについて、(1)
家族性にみられるケースでは表現型とゲノ
ム SNPs との連鎖解析、あるいは非家系集団
における表現型を2群に分けた SNP 関連解
析を行い遺伝子座の局在を同定する、(2)
もし局在が1カ所に限定された場合には候
補遺伝子解析で責任遺伝子 (群) を明らか
にすることである。

3. 研究の方法

被験者の表現型解析:当初は被験者として
学生ボランティアを考慮したが、実際には
希望者がほとんどなく、北海道内3施設の
一般成人174名 (女性94名、男性80名)
を対象とした。北海道医療大学ゲノム倫理
委員会の承認の下、インフォームドコンセ
ントを得た被験者各自と面接を行い、一定
の診断基準のもと、3名の研究者が自ら個
別に被験者の正常形質を目視して判定した。
巻舌/平舌は実際に巻き舌になるか否かを
観察して判定し、組み手・組み腕のパター
ンは、前者では右母指が最上部にあれば右
型、後者は右手が最上部にあれば右型とし
た。耳垂付着部の形状は被験者全員を対象
としたが、前毛髪線の形状は男性では年齢
依存性があるため除外し女性だけを対象と
した。一重/二重まぶたは女性では成形の可
能性があるため逆に男性のみを対象とした。
このとき、いずれの表現型か判定が困難な
ものは算定から除外した。

関連解析:算定した上記表現型を規定する
遺伝子 (群) を同定するため、被験者から採
血後番号 (匿名) 化した。血液サンプルは、
赤血球をライセート溶液で溶血させ白血球
沈査を核酸抽出液に混濁し、Proteinase
K・フェノール・クロロフォルム処理後タン
パク分解しエタノール沈殿でゲノム DNA を
得た。検出に用いた試料数は北海道内3施
設中2施設から集積した正常多様性多型を
もつ人からの94試料、正常対象者238試
料、Affymetrix社 HapMap CEPHの44
試料の合計376であった。DNA (250ng)
を Genome-Wide Human SNP Array 5.0 (ア
フィメトリクス社) にハイブリダイズす
るための処理を以下のように行った。(1) 制
限酵素 *StyI* と *NspI* によりゲノム DNA を断
片化し、断片化 DNA にリンカーをライゲ
ート後、リンカー配列を用いたプライマーに
よる PCR 増幅を行った。なお、各個人の *NspI*
サンプル4本と *StyI* サンプル3本を増幅
した。(2) PCR 産物の磁気ビーズによる精

製を行い、磁気ビーズ溶液と PCR 産物を混ぜ、磁気スタンドと遠心により分離し、70% エタノール(1.5ml)で2回リンスし乾燥後、elution buffer (50 μ L) で PCR 産物を再溶解により高濃度 (5mg/ μ l) の DNA (50 μ l 以上) を得た。(3) 次にアレイにハイブリダイズするため、DNase 処理により PCR 産物の断片化を行った。断片化 DNA (数 10bp) は terminal deoxynucleotidyl transferase により、標識した。標識断片化 DNA をアレイのカセット内に注入し、18 時間 50°C のオープンでハイブリダイゼーションを行った。(4) その後、fluidics station 450 を用いてアレイの洗浄を行い、ビオチン抗体と蛍光アピチンを結合させ、アフィメトリクス社製のスキャナーにより、シグナルを検出した。(5) 得られたシグナル強度は画像データとして取り込まれ、440,794 個の SNPs と 420,000 個の非多型プローブのシグナルの強度をアレイ上の位置と照らし合わせて、それぞれをデジタル化しファイルに保存した。データは GWAS のための統計学的手法

APT-probe set-genotyping v1.14.4 BRLMM-P アルゴリズムを使用してアレールコールを検出した。(6) 検出した各 SNP 部位のアレール頻度からのアレールモデル(allelic model)による GWAS、および

上記 SNPs と表現型を優性モデルおよび劣性遺伝モデルとして統計学的に検定した [http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/p/link/anal.shtml#model] (図 2)。

候補遺伝子 *SPEN* の nsSNP の解析: GWAS で統計学的に優位な結果を得た SNPs 中、可能性のあるのは、組み腕のパターンに関して、最も近接する遺伝子 *SPEN* のエクソン 11 にある非同義置換 (nsSNP) だったので、*SPEN* に焦点を当てて解析した。しかし *SPEN* は非常に SNP 豊富な遺伝子であり、イントロン中には 1,000 以上、コード領域だけでも 348 個の cSNPs を含み、可能性のあるエクソン 11 は 8,176 bp で多数のミスセンス変異や同義バリエーションを含む。したがって、より単純化するため組み腕パターンに関する被験者を右型 (80 名) と左型 (72 名) の表現型によって 2 群に分け、全員について直接

Allelic model (通常のGWAS)

unaffected	D	d
affected	D	d

Dominant model

unaffected	DD + Dd	d
affected	DD + Dd	d

Recessive model

unaffected	DD	Dd + dd
affected	DD	Dd + dd

Genotypic model

unaffected	DD	Dd	dd
affected	DD	Dd	dd

図 2 種々の統計解析モデル

SPEN のエクソン部分の塩基配列を決定することにした。17 個の PCR プライマーでオーバーラップさせた計 32 個の PCR 産物で *SPEN* 遺伝子のエクソン部分をカバーさせ、直接シーケンス解析した。

4. 研究成果

表現型解析: 巻舌は 63.6% (110/173)、前毛髪線中央突出 (富士額) は 40.4% (38/94)、右組み手は 44.5% (77/173)、右組み腕は 53.8% (93/173)、右一重まぶたは 83.0% (44/53)、左一重まぶたは 74.5% (38/51) であった (表 1)。右耳垂付着型は 30.6% (53/173)、左耳垂付着型は 29.5% (51/173) であったが、判定困難個体が多かった (右 27/173、左 25/173) ためその後の解析から省いた。家族性の試料については、巻舌/平舌が混在し巻舌が優性形質だと疑わせる 1 家族しか利用できず、本研究には含めないこととした。

関連解析: まず、検出した SNP の SNP アレイ解析におけるシグナルの質を評価した。94 名の被験者のうち 91 名で良好なアレイ・ハイブリダイゼーション・データが得られ、そのうち 89 試料において overall call rate >97%を検出した。89 試料の平均コール率は 99.24%であった。他の 2 試料は 97%を下回っており、解析サンプルから除外した。81 サンプルの SNP 検出シグナルは非常に質がよく、ジェノタイピングに用いることができるデータを得た。

174 名におけるヒト古典的正常 2 型性形質の各表現型頻度と GWAS による全ゲノム SNPs との解析を allelic model に従って行った。その結果、巻舌/平舌、組み手、および組み腕について、関連検定の有意差の度合いを表す p 値が $<10^{-5}$ を示す 3 種、2 種および 2 種の SNPs を同定した (表 1)。しかし他の正常多様性表現型では有意差を示す SNP データは得られなかった。

次に上記 SNPs と表現型を優性モデルあるいは劣性遺伝モデルとして解析検定したところ、いずれも多く表現型では有意差

表 1 174 名中の正常多様性形質の頻度と関連を示唆する SNP 数

正常多様性形質	舌		前毛髪線				組み手				組み腕				耳垂 (左)			上眼瞼 (左)		
	巻	平	平	突	不明	右	左	右	左	右	左	付着	離	不明	一重	二重	不明			
人数	110	63	42	38	94	77	96	93	80	51	97	25		38	83	51				
被験者総数	173		174				173				173				172					
$p < 10^{-5}$ を示す SNP 数	3		0				2		2		0			0						
	劣性と仮定		0				0		0		0			0						

が消失した。唯一、組み腕パターンに関して 4 種の SNP 座で $p < 5.86 \times 10^{-5}$ 、 $p < 4.14 \times 10^{-5}$ 、 $p < 1 \times 10^{-4}$ 、および $p < 1 \times 10^{-4}$ を示した (図 3、表 2)。

4 種中 3 種の SNPs はショウジョウバエ転写因子のヒトホモログ *SPEN* 遺伝子のイン

トロン中にあり、1個は *SPEN* のエクソン 11にある非同義置換 (nsSNP) であった。*SPEN* はホルモン誘導性転写を抑制する転写因子である。そこで、この関連が真実か否かを検証するため、組み腕形質に関する右型 93名と左型 80名において、*SPEN* の全 15 エクソンの塩基配列を決定し、2群で差異の明白な塩基配列があるか否かを調べた。結果は多数の新規および既知の nsSNPs は検出されたが、右型と左型の2群に分離する有意な多型あるいは変異は検出されなかった。他の正常多様性表現型でやや有意だった SNPs 付近には候補遺伝子がなく未だ解析していない。

表2 組み腕に関連するSNPと近接遺伝子(優性遺伝モデル)

SNP	p値	染色体	位置座標	type	祖先アレル	近接する遺伝子	遺伝子までの距離
rs8665768	4.14E-05	1	16205102	intronic	N/A	SPEN	0
rs12079958	5.86E-05	1	16226873	intronic	G	SPEN	0
rs10737911	0.0001	1	16167855	nc.transcript	T	RP11-169K18.9.1	0
rs3552077	0.0001	1	16196759	intronic	A	SPEN	0
rs848210	0.0001	1	16259813	non_synonymous	G	SPEN	0
rs1893225	0.0001	11	139801396	intergenic	C	SNX19	-14992
rs230475	0.0001	17	3289345	intergenic	G	AC087488.1	-19878
rs1738834	0.0002	1	16331983	intronic	A	C10RF64	0
rs1572984	0.0002	1	70095896	intronic	C	LRR07	0
rs2864884	0.0002	1	23945443	nc.transcript	T	MDS2	0
rs799638	0.0002	13	9047614	intergenic	A	RPL7L1P1	8997
rs9560457	0.0002	13	90476979	intergenic	T	RPL7L1P1	8432
rs1151084	0.0002	18	75494684	intergenic	G	5S_rRNA	80526
rs751477	0.0002	1	68764660	intergenic	G	COX6B1P7	16359
rs1245062	0.0003	1	70045314	intronic	G	LRR07	0
rs11695364	0.0003	2	134313298	nc.transcript	C	AC011243.1.1	0
rs17019409	0.0004	9	89583778	nc.transcript	G	RP11-276H19.1.1	0
rs7559351	0.0004	2	76888902	intergenic	A	7SK	-13366
rs1440869	0.0004	13	73214229	intergenic	C	SNORA9	53281
rs1054683	0.0004	4	164447003	3'UTR	T	MARCH1	0
rs17647970	0.0004	15	11657313	nc.transcript	T	GLDN	0
rs886511	0.0004	5	9155728	intronic	C	SEM5A	0
rs1575561	0.0004	10	10514599	intergenic	T	RP11-271F18.2.1	-10351
rs6893958	0.0005	5	6842842	intergenic	A	7SK	5398
rs11643163	0.0006	16	55498659	5KB_upstream	G	RP11-212I21.2.1	-2450
rs9990231	0.0007	3	190236758	nc.transcript	T	ILIRAP	0
rs1368090	0.0007	2	134312855	nc.transcript	G	AC011243.1.1	0
rs10877354	0.0007	12	60260499	intergenic	T	RP11-813P10.2.1	54142
rs11623322	0.0007	14	76785537	intronic	G	ESRRB	0
rs819175	0.0008	6	147590491	intronic	C	STXBPS	0

考察

正常多様性形質の多くは単純な 2 型性遺伝形質だとする教科書が多い。もしそうだとすると、多因子遺伝形質とは違い悉無形質では明白にグループ分けができ、さらに浸透率が高いために、理論的にはサンプル数が少なくても済む。そのため本研究では 100 名程度の試料で検出できると仮定し解析を行った。また Genome-Wide Human SNP Array 5.0 は、440,794 個の一塩基多型 (SNP)

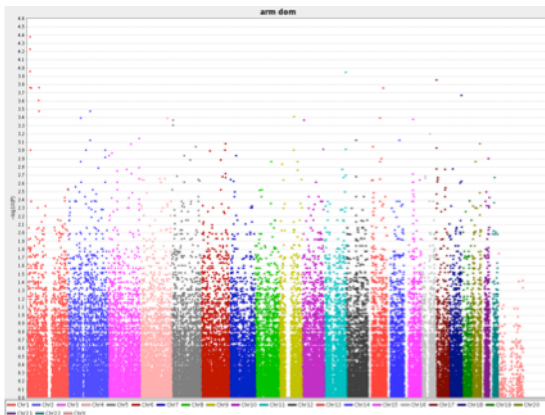


図3 右型組み腕パターンにおける優性モデルによる解析結果。

に加えて、コピー数多型などの他の遺伝的差異を測定できる 420,000 個の非多型プローブを 1 アレイに搭載している。この数の SNPs を検出できれば、現在明らかにされているすべてのハプロブロックが検出でき、責任遺伝子座近傍のブロックが検出できると考え解析を行った。

巻舌は 1940 年の Sturtevant を始めとする遺伝学的解析から集団中 65-80%に見られ女性の方が男性より頻度が高いとされている [Sturtevant 1940, Urbanowski & Wilson 1947, Liu & Hsu 1949, Komai 1951, Lee 1955]。Komai [1951] は巻舌は学童期には 54%であるが 12 歳では 76%であり、20%ほどは年齢依存性の学習効果があるとした。Sturtevant と駒井の集団データ (計 1958 名) をまとめると巻舌 (R) × 巻舌 (r) の親からの子は R が 956 名、平舌 (r) が 109 名で、R×r の親からは R501 名と r239 名、r×r の親からは R52 名と r の子が 101 名であった。そのため遺伝要因が大きく関与しているとされた。しかし R×R および r×r の親の子はいずれも all or none にはならず、単純な 2 アレル性の単一遺伝子形質ではないと考えられている。同様に、119 組の一卵性双生児での過去の研究をまとめると [Matlock 1952; Reedy ら 1971; Martin 1975]、不一致例が 22 組 (18%) にも見られ、やはり上記の推論を支持するものであった。今回の SNP 関連研究結果も最終的には有意に関連するゲノム領域は同定されなかったことから、巻/平舌形質は遺伝要因が関与しているとは考えられるが、2 アレル性の単一遺伝子形質ではないと結論される。富士額は眼間開離や、Aarskog 症候群 [Berman ら 1974]、顔・指・性器症候群、Opitz-Frias 症候群、Waardenburg 症候群、前頭・鼻異形成症、頭蓋・前頭・鼻異形成症などの 1 症状としての症候群性と単独形質としてのものとに別られるが、本研究で扱ったのは後者である。本研究での GWAS ではいずれの SNPs にも関連はみられず、少なくとも 1 遺伝子形質ではないと結論した。組み手と組み腕は従来から遺伝要因の関与があるとされていた。組み手に関しては集団中の頻度は右型と左型がおおよそ半々 (40~75%) で、どちらでもないが約 1%に見られるという [Reiss 1998; 1999]。右型×右型の親からの子は右型が 1298 名、左型が 2815 例、左型×左型からの子は右型が 880 例、左型が 1252 例であり、後者における子の左型が多く、遺伝的影響を示唆するものであった。しかし一卵性双生児 336 名中、左右型をもつ不一致例が 47%にも見られ、遺伝的影響は大きくないと考えられる [Reiss 1999]。全ゲノム SNPs との関連を調べた本 GWAS 研究でも関連 SNP は同定されな

かったので、この推論を支持するものであった。

組み腕のパターンに対する遺伝要因の寄与には賛否両論がある。親子における組み腕パターンの解析からは多因子遺伝が疑われ[Falk & Ayala 1971]、双生児のデータからは遺伝要因の関与は否定的であった[Martin 1975]。全ゲノム SNPs による本 GWAS では、allelic model でも優性遺伝モデルでも関連を示唆する 10^{-4} 以下の p 値を示す SNPs が得られ、優性モデルでの 4 種の候補 SNP のうち 3 種は *SPEN* 遺伝子のイントロン中にあり、1 種はエクソン 11 にある非同義置換 (nsSNP) であった。*SPEN* はホルモン誘導性転写を抑制する転写因子である。右型 93 名と左型 80 名の組み腕形質をもつ被験者全員の *SPEN* の全 15 エクソンをシーケンシングした。しかし右型と左型の 2 群に分離しうる有意な多型あるいは変異は見出せなかった。したがって、組み腕パターンも少なくとも 1 遺伝子性形質ではないと結論した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件) 全て査読あり

1. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata H, Yono S, Sakazume S, Ishii N, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitu H, Miyake N, Matsumoto N: Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet* 161A: 1221-1237, 2013.
2. Ishikawa T, Toyoda Y, Yoshiura K, Niikawa N: Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCG11: New insights into adipocytogenesis and growth and metabolite secretion. *Frontiers in Genetics* 3: 1-13, 2013.
3. Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitu H, Niikawa N, Matsumoto N: KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Human Mut* 34(1): 108-110, 2012.
4. Jinam T, Nishida N, Hirai M, Kawamura S, Oota H, Umetsu K, Kimura R, Ohashi J, Tajima A, Yamamoto T, Tanabe H, Mano S, Suto Y, Kaname T, Naritomi K, Yanagi K, Niikawa N, Omoto K, Tokunaga K, Saitou N (Japanese Archipelago Human Population Genetics Consortium): The history of human populations in the Japanese Archipelago inferred from genome-wide SNP data with a special reference to the Ainu and the Ryukyuan populations. *J Hum Genet* 57: 1-9, 2012.
5. Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N: Mutations in *PRRT2* responsible for paroxysmal kinesic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 57: 338-341, 2012.
6. He YG, Wang WR, Xu SH, Jin L, Huang W, Wang Y, Yuan WT, Wang HF, Zhao GP, Chu J, Xiao H, Han J, Mukerji M, Sinha A, Scaria V, Chaurasia A, Jha P, Ahmed I, Brahmachari SK, Majumder PP, Mandapati KK, Khurana P, Sudoyo H, Sandraling Y, Suryadi H, Marzuki S, Niikawa N, Gojobori T, Suzuki Y, Koike T, Sakaki Y, Oka A, Inoko H, Naritomi K, Tokunaga K, Nishida N, Ohashi J, Kimura R, Sugano S, Jongsun Jung, Bermeok Oh, Jongyoung Lee, Kim, Hyung-Lae Kim, Ho Ghang, Woo-Yeon Kim KJ, Lee S, Yang JO, Oh S, Yoo HS, Bhak J, Kim S, Phipps ME, Jinam TA, Edo J, Abdulla MA, Zilfalil B-A, Peng HB, Sidek MR, De Ungria CAM, Calacal GC, Delfin FC, Perdigon HB, Salvador JM, Tabbada KA, Cutiongco-de la Paz MLP, Padilla CD, Kumar V, Chen J, Mitchell W, Ong R, Png E, Tan A, Liu ET, Lai PS, Chien-Hsiun Chen, Yuan-Tsong Chen, Wu JY, Ho SF, Kangwanpong D, Srikkumool M, Kampuansai J, Palittapongarnpim P, Tongshima S, Ngamphiw C, Kulawongarunchai S, Fucharoen S, Assawamakin A, Kennedy GC, Yao EWY: Paleolithic Contingent in Modern Japanese: Estimation and Inference using Genome-wide Data. *Scientific Reports* 2(355): 1-7, 2012.

7. Ono S, Yoshiura K, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A: Mutation and copy number analysis in paroxysmal kinesic dyskinesia families. *Mov Disord* 26: 761-763, 2011.
8. Amami D, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura K, Karimzadeh M, Dehaghani AS, Ghaderi A: Coding region polymorphisms in the indoleamine 2,3-dioxygenase (INDO) gene and recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 88(1): 42-47, 2011.
9. Sosonkina N, Nakashima M, Ohta T, Niikawa N, Starenki D: Down-regulation of ABCG11 protein (MRP8) in human breast cancer. *Exp Oncol* 33: 42-46, 2011.
10. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaga M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K: Assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci (PNAS)* 108 (36): 15447-15451, 2011.
11. Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitu H: *SMOC1* is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 30-41, 2011.
12. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin M, Gildersleeve HT, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Jiang D, Sudo A, Morris CA, Banks S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zaccari EH, Shaikh IH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ: Spectrum of MLL2 (ATR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(7): 1511-1516.
13. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin M, Gildersleeve HT, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J: Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nature Genet* 42: 790-793, 2010.
14. Oikawa M, Kuniba H, Kondo T, Kinoshita A, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K: Familial brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA on high-density SNP array. *Eur J Med Genet* 63: 247-249, 2010.
15. Tsuda M, Yamada T, Mikoya T, Sogabe I, Nakashima M, Kishino T, Kinoshita A, Niikawa N, Hirano A, Yoshiura K: A type of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12. *J Hum Genet* 55: 124-126, 2010.
16. Matsuzawa N, Kondo K, Shimozato K, Nagao T, Nakano M, Hirano A, Niikawa N, Yoshiura K: Two missense mutations of the *TRF6* gene in two Japanese families with popliteal pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 152 A: 2262-2267, 2010.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新川 詔夫 (NIIKAWA NORIO)

研究者番号: 00111170

(2) 研究分担者

太田 亨 (OHTA TOHRU)

研究者番号: 10223835

(3)連携研究者

吉浦 孝一郎 (KOH-ICHIRO YOSHIURA)

研究者番号 00304931

デヨミトロ スタレンキ (STARENKI DMYTRO)

研究者番号 60405678