

課題番号 : 23指302

研究課題名 : 糖尿病・メタボリックシンドロームに関する責任遺伝子座の精密マッピングと病態解析研究

主任研究者名 : 加藤規弘

分担研究者名 : なし

キーワード : 糖尿病、メタボリックシンドローム、GWAS、ゲノム、精密マッピング

研究成果 :

ゲノムワイド関連解析(GWAS)により見いだされた推定存在領域のサイズは依然として大きく、果たしてそのなかの「どの遺伝子多型が、いかにして病態に結びつくのか」は未解決の命題である。当該領域内には、しばしば複数の遺伝子が含まれており、その何れであるかを決定することが、病因・病態解明へ進む前提として不可欠である。そのためには「位置的にみてどの遺伝子の可能性が高いか」という点と、「機能的にみてどの遺伝子の可能性があるのか」という点の二種類の情報を先ず収集する必要がある。そのうえで、最も可能性の高い遺伝子内、あるいはその近傍に存在する原因多型(または低頻度の変異)を re-sequencing 等の手法で詳細に検討していくこととなる。すなわち、仮説を設定しない、ゲノムワイドな網羅的探索である GWAS は、全く新たな生物学的知見をもたらし得るが、それを疾患の予知・診断法の開発や創薬シーズの同定へと展開していくためには、上述した命題の検証が必要と考えられることから、本研究を実施した。本研究の課題は、大きく3つあり、以下各々の成果を記す。

I. 糖尿病・メタボリックシンドロームに関する責任遺伝子座の同定・選出

《概要》 欧米人、および現在進行している東アジア人での GWAS メタ解析データを参考にして、主任研究者が保有する GWAS 自験データでの(未同定の) association シグナルを探索した。有望な association シグナルに対しては、replication panel (case 群、control 群とも 5000 名余)において、“糖尿病および関連疾患の責任遺伝子”としての確証(validation)を試みた。

《実施内容》 当施設の単独研究および/ないし多施設共同研究としての GWAS/GWAS メタ解析により、糖尿病・メタボリックシンドローム関連の一連の疾患・病態に関する責任遺伝子座の同定に成功した。その解析対象は、糖尿病、肥満・体格係数(BMI)、高血圧・血圧、脂質、冠動脈疾患、腎機能、尿酸、アディポネクチン、飲酒行動、などであり、これらの研究成果を、学術誌に論文発表してきた。また更に幾つかの研究成果(高血圧・血圧、空腹時血糖、HbA1c、脂質、waist-hip-ratio、non-alcoholic fatty liver disease など)について、現在、論文を投稿中、印刷中ないし準備中である。

同定・確証した遺伝子座は以下の表に示す通りであり、その総数は96遺伝子座に及ぶ。

疾患・病態	同定・確証した遺伝子座数	同定・確証した責任遺伝子座(太字は、表中で複数の疾患・病態にまたがるもの)
糖尿病	15	GLIS3, PEPD , FITM2-R3HDML-HNF4A, KCNK16, MAEA, GCC1-PAX4, PSMD6, ZFAND3, GRB14, ST6GAL1, VPS26A, HMG20A, AP3S2, MC4R , FTO
肥満・BMI	18	CDKAL1, KLF9, SEC16B, BDNF, FTO , MC4R , GIPR, ADCY3-DNAJC27, MAP2K5, PCSK1, GP2, GNPDA2, TFAP2B, TMEM18, MTCH2, BCDIN3D-FAIM2, SH2B1-ATP2A1, KCTD15
高血圧・血圧	14	ATP2B1, NT5C2, CYP17A1, FGF5, MAP4, NPR3, CYP11B2, ACE, AGT, ST7L-CAPZA1, FIGN-GRB14, ENPEP, TBX3, ALDH2

脂質	18	ANGPTL3, SORT1, APOB, AFF1, HMGCR, BAZ1B_MLXIPL, KLF14, ABCA1, ABO, CETP, LDLR, APOE, LPL, LIPC, GCKR , BUD13-APOA1-A5, LCAT, LIPG
冠動脈疾患	4	BRAP, ALDH2 , HLA-DQB1, CDKN2A/B
腎機能	12	MTX1-GBA, PAX8, MECOM, UNCX, MPPED2-DCDC5, C12orf51, WDR72, BCAS3, GNAS, MHC region, ALDH2 , MAF
尿酸	6	GCKR , SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A1-A3, SLC22A12
アディポネクチン	7	WDR11-FGFR2, CDH13, ADIPOQ, PEPD , CMIP, ZNF664, GPR109A
飲酒行動	2	ALDH2 , ADH1B

これらの GWAS/GWAS メタ解析を介して、日本人を含む東アジア人のみならず、他人種（南アジア人）の責任遺伝子座をも同定し、更に糖尿病や高血圧に関して、白人を含めた人種横断的な（人種共通の）責任遺伝子座を新規に同定・確証した。

II. Trans-ethnic mapping 法による位置的絞り込み

《概要》 既に多段階スクリーニングで確証されている 12 の糖尿病遺伝子座に関して、連鎖不平衡（LD）ブロックの構造・大きさを 3 人種（白人、日本人、Sri Lanka 人）間で比較し、最強の association シグナルを示す「人種共通」の染色体断片を、可能な限り狭小化した。さらに一部を re-sequencing にて詳細に調べ、注目する phenotype との association の強さを参考にして絞り込みを続けた。糖尿病以外のメタボリックシンドローム構成疾患（肥満、高血圧、脂質異常症）に関しても、（糖尿病と）同様に、LD ブロックの構造・大きさを 3 人種間で比較し、推定染色体断片を可能な限り狭小化した。

《実施内容》 LD ブロックと呼ばれる、“一塊”となって世代間で受け継がれる染色体断片は、HapMap SNP データのみでは十分に細分化できないことが判明している。同一染色体領域であっても、欧米系白人、東アジア人、南アジア人、アフリカ黒人の間で LD ブロックの構造・大きさは相当異なる。この点に我々はいち早く注目し、GWAS で同定された量的形質遺伝子座（QTL）の推定存在範囲を狭小化するための新たな「切り口」として人種間比較精密マッピング〔trans-ethnic fine mapping〕法の開発に着手した。同様な趣旨で、MANTRA (Oxford 大学)、CAUSAL SEEK (国立シンガポール大学) という 2 つの trans-ethnic fine mapping 法が開発されたが、我々の手法は、これらと異なる原理に基づいており、「Partition & Filter」法と呼ばれるものである。(1) 注目する染色体領域の分子系統樹を推定し、「同祖性」を手掛かりとして最小ハプロタイプセットを作成する、(2) この最小ハプロタイプセット上の causative variant 候補同士を、conditional regression analysis で比較し、その優劣（association シグナルの強弱）を推定して更に候補を絞り込む、という流れである。これは、我々が開発した別の fine mapping 法（Genome Res. 2011）および上述した 2 つの trans-ethnic fine mapping 法（MANTRA と CAUSAL SEEK）を補完するものである。

「Partition & Filter」法を用いて、肥満・BMI や糖尿病の主要な責任遺伝子座である FTO に関して、causative variant の候補を 25 SNPs まで絞り込むことに成功した（PLoS One 2014 に発表）。

他には、糖尿病の 4 つの遺伝子座（CDKAL1, IGF2BP2, KCNQ1, CDKN2A/B）に関しても、FTO と同様に trans-ethnic fine mapping を行って、causative variant 候補を 2~13 カ所に絞り込むことができた。これは、T2D trans-ethnic fine mapping (T2D-TEFM) として、Oxford 大学、国立シンガポール大学とともに、ゲノムスケールで適用可能な解析アプローチの共同開発を進める中での取り組みである。

III. マイクロアレイ解析等による機能的絞り込み

《概要1》 メタボリックシンドロームのモデル動物として、高血圧自然発症ラット（SHR）に栄養学的負荷実験を行い、生理学的データの収集および total RNA の抽出を行った。さらにラットのゲノムワイド遺伝子発現解析用マイクロアレイ・システム（2.5~4.4 万トランスクリプトを搭載）を用いて、発現プロファイリングを行い、有意な発現変動を示す遺伝子を機能的候補として、位置的絞り込みの遺伝子リストとの重複、および GWAS 自験データでの有意性確認へと進めた。

《実施内容1》 ラットでの栄養学的負荷実験として、高脂肪・高コレステロール食（HFC）負荷を行った。ヒトの脂質 GWAS メタ解析で既報の約 100 カ所の QTL に関して、HFC 負荷に伴う、有意な mRNA（肝臓ないし脂肪組織）の発現変動の有無を調べたところ、約 5 分の 1（98 遺伝子座中 28 遺伝子座）で発現変動が確認できた。遺伝子機能ネットワークとしては、既知の、脂肪酸代謝、コレステロール代謝、脂質・コレステロール輸送などが見いだされたとともに、新規の、生理学的機序が不明な候補分子・ネットワークとして *Stac3-Igf related genes* が示唆された。

《概要2》 こうして GWAS 後の精密マッピングで絞り込んだ候補遺伝子に関しては、遺伝子改変動物等により、その病態生理学的機序を *in vivo* 実験系で検証する必要がある。同課題に取り組むべく、本研究では、2つの候補遺伝子（糖尿病に関わる *CDKAL1* と脂質・冠動脈疾患に関わる *CETP*）の遺伝子改変動物を作成した。

《実施内容2》 *CDKAL1* のノックアウトマウスでは、膵臓β細胞でのインスリン分泌能が低下しており、一方で、全身のインスリン感受性は亢進していた。これらは、一見、逆説的であるが、個体での耐糖能の恒常性を維持すべく「代償性機序」が働いているものと推定される。そして、*CDKAL1* ノックアウトマウスを 5 ヶ月間、高脂肪食負荷したところ、最終的には糖尿病を発症することが確認され、同遺伝子の T2D 責任遺伝子としての意義が確認された。

糖尿病・メタボリックシンドロームは、臨床像からみて一つの“症候群”とされているが、その成因はほぼ不明である。糖尿病・メタボリックシンドローム関連の、一連の疾患・病態に関する GWAS/GWAS メタ解析の結果、一部の責任遺伝子が複数の疾患・病態にまたがること（多面性：pleiotropy）が認められた。このことは、候補遺伝子リストからの精密マッピング/病態解析において留意すべき点である。我々は、脂質制御の主要な遺伝子であり、脂質 QTL の一つでもある *CETP* に関して、トランスジェニック・ラット（げっ歯類では *CETP* 遺伝子が欠損）を作成して phenotype 解析を行った。その結果、ヒト *CETP* 遺伝子の高血圧ラットへの導入により、メタボリックシンドローム関連形質の多くが顕在化する（pleiotropic effect を示す）ことが判明した。

Subject No. : 23S302

Title : Fine mapping and pathophysiological analysis of loci responsible for diabetes and metabolic syndrome

Researchers : Norihiro Kato

Key word : Diabetes, lifestyle-related disease, GWAS, genome, fine mapping

Abstract :

Backgrounds / objectives:

Genome-wide association study (GWAS), which is an exploratory approach without *a priori* hypothesis, has succeeded in the identification of a number of loci responsible for phenotypic/disease traits. In most cases, however, the associated loci indicate chromosomal positions and may not necessarily provide direct evidence for relating to genes. To elucidate pathophysiological mechanisms, we need to pinpoint the causal genes by linking positional information to functional information. We therefore performed a combination of approaches, i.e., “fine mapping” via positional and functional approach in the present study.

Methods / design:

1) Identification of loci responsible for diabetes and metabolic syndrome in humans

In reference to GWAS meta-analysis data for Europeans and east Asians, we performed in-depth examination of novel and/or reported association signals in our Japanese GWAS data. For the promising association signals thus picked up, we attempted to validate disease association in a large-scale replication panel consisting of >5,000 subjects each for cases and controls of Japanese ancestry.

2) Trans-ethnic fine-mapping

By utilizing the overlapping of linkage disequilibrium information among different ethnic groups (Europeans, east and south Asians, and Africans), we attempted to reduce the size of chromosomal regions showing significant association.

3) Functional fine-mapping using microarray and other *in vivo* experiments

In the animal model of metabolic syndrome (SHR: spontaneously hypertensive rat), we performed dietary intervention and subsequent DNA microarray analysis to investigate genes with mRNA expression changes. Moreover, we developed knock-out and/or transgenic mice for CDKAL1 (a candidate for type 2 diabetes) and CETP (a candidate for lipid metabolism and coronary artery disease) to clarify the biological relevance of target genes identified in GWAS.

Results / conclusions:

1) Identification of loci responsible for diabetes and metabolic syndrome in humans

A total of ≥ 96 loci have been identified to be associated with metabolic diseases/ traits in the present GWASs and/or GWAS meta-analyses as shown below.

Diseases/ traits	No. of loci	Nearby genes at the loci identified and validated by GWAS (genes in bold letter overlapped between >1 diseases/ traits)
------------------	-------------	---

Researchers には、分担研究者を記載する。

Type 2 diabetes	15	GLIS3, PEPD , FITM2-R3HDML-HNF4A, KCNK16, MAEA, GCC1-PAX4, PSMD6, ZFAND3, GRB14, ST6GAL1, VPS26A, HMG20A, AP3S2, MC4R , FTO
Obesity • BMI	18	CDKAL1, KLF9, SEC16B, BDNF, FTO , MC4R , GIPR, ADCY3-DNAJC27, MAP2K5, PCSK1, GP2, GNPDA2, TFAP2B, TMEM18, MTCH2, BCDIN3D-FAIM2, SH2B1-ATP2A1, KCTD15
Hypertension • blood pressure	14	ATP2B1, NT5C2, CYP17A1, FGF5, MAP4, NPR3, CYP11B2, ACE, AGT, ST7L-CAPZA1, FIGN-GRB14, ENPEP, TBX3, ALDH2
Lipid	18	ANGPTL3, SORT1, APOB, AFF1, HMGCR, BAZ1B_MLXIPL, KLF14, ABCA1, ABO, CETP, LDLR, APOE, LPL, LIPC, GCKR , BUD13-APOA1-A5, LCAT, LIPG
Coronary artery disease	4	BRAP, ALDH2 , HLA-DQB1, CDKN2A/B
Renal function	12	MTX1-GBA, PAX8, MECOM, UNCX, MPPED2-DCDC5, C12orf51, WDR72, BCAS3, GNAS, MHC region, ALDH2 , MAF
Uric acid	6	GCKR , SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A1-A3, SLC22A12
Adiponectin	7	WDR11-FGFR2, CDH13, ADIPOQ, PEPD , CMIP, ZNF664, GPR109A
Drinking behavior	2	ALDH2 , ADH1B

Through GWASs and/or GWAS meta-analyses, we identified disease/ trait associations not only in east Asians (including Japanese) but also in other ethnic groups (including south Asians), with some loci being overlapped across different ethnic groups.

2) Trans-ethnic fine-mapping

For trans-ethnic fine mapping, we developed the “partition & filter” method and made collaborative efforts with British and Singapore groups, in particular, on fine-mapping of susceptibility loci for type 2 diabetes.

Our systematic approach for integrating the results from multiple ethnic groups consists of two parts—“partitioning” and “filtering”. First, in each population (or ethnic group), we extract a list of SNPs that individually represent an independent association signal after the process of partitioning. We then filter SNPs that have survived the step of partitioning, using trans-ethnic diversity (or similarity) in association signals among multiple populations (e.g., Japanese, Sri Lankans and Europeans). We applied this “partition & filter” method for positional fine-mapping of type 2 diabetes and BMI associations at the *FTO* locus and succeeded in reducing the number of potential causal variants to 25, which is the smallest in number among the studies reported to date.

3) Functional fine-mapping using microarray and other *in vivo* experiments

We found usefulness of transferring findings in rats to humans for functional fine-mapping of lipid loci identified via human GWAS. For this, we performed high-fat-diet intervention on the

Researchers には、分担研究者を記載する。

spontaneously hypertensive rat (SHR), an animal model of metabolic syndrome, and subjected mRNA extracted from the liver and adipose tissues of SHR to microarray analysis involving 44K gene probes. A total of 33 genes (derived from 28 unique loci) were thus detected to be differentially expressed after the dietary intervention, which are likely to constitute causal genes at the lipid-associated loci identified by GWAS. Among such genes differentially expressed in the liver of SHR, there was a novel (and previously-unnoticed) promising candidate gene, *Stac3*. We are currently examining its biological relevance to lipid metabolism.

In the knockout (KO) mice for CDKAL1, we observed reduced insulin secretion and increased insulin sensitivity, both of which appeared to be contradictory from the viewpoint of blood glucose homeostasis. The CDKAL1 KO-mice turned out to develop prominent diabetes after a 5-month of high fat intervention, confirming that CDKAL1 is among the causal genes at the loci identified by GWAS for type 2 diabetes. Also, in the transgenic rats developed for CETP, we observed a series of metabolic changes including increased triglycerides and decreased cholesterol in the blood, as well as progression of fatty liver and hypertension. These phenotypic changes are in good agreement with pleiotropy regarding metabolic syndrome in humans.

1. 研究成果概要

(23指302)「糖尿病・メタボリックシンドロームに関する責任遺伝子座の精密マッピングと病態解析研究」

【研究目的】ゲノムワイド関連解析(GWAS)等の探索的アプローチにより、数多くの染色体領域に疾患の責任遺伝子候補が見いだされてきた。本研究は、位置情報と機能情報とを組み合わせることによる、糖尿病・メタボリックシンドロームに関する責任遺伝子の効率的な絞り込みを目的とする。

【研究年度】平成23～25年度

【実施体制】主任研究者:加藤規弘
研究協力者:竹内史比古、秋山康一、梁一強、磯野正人

【研究成果】糖尿病・メタボリックシンドロームに関する責任遺伝子座の同定・選出、trans-ethnic fine mapping法による位置的絞り込み、マイクロアレイ解析等による機能的絞り込みの**3つのテーマ**に取り組んだ。(1)AGEN(Asian Genetic Epidemiology Network)のSteering Committeeメンバーとして、**2型糖尿病、肥満、高血圧等、メタボリックシンドローム関連の一連の疾患形質のGWAS/GWASメタ解析**(数万人規模での遺伝子探索)を行い、責任遺伝子座(総数は>96遺伝子座)の同定・確証に成功した。(2)trans-ethnic fine mapping法として「**partition & filter法**」を独自に開発し、同手法を用いて、国際共同研究プロジェクトとして**5つの2型糖尿病関連遺伝子座の精密マッピング**を行うとともに、その他既報の糖尿病遺伝子座の推定染色体断片を可能な限り狭小化した。(3)メタボリックシンドロームのモデル動物(SHR:高血圧自然発症ラット)を用いて高脂肪食負荷実験を行い、その肝臓と脂肪を摘出して**マイクロアレイ解析**を行った。脂質のGWASメタ解析で同定された26遺伝子を含む、**脂質代謝に関わる遺伝子群リスト**を作成し、ヒトでのGWASの成果を遺伝子機能と結びつける一手法として、モデル動物でのマイクロアレイ解析の有用性を見出した。また2型糖尿病のGWASで同定されたCDKAL1の*in vivo*検証として、**遺伝子改変動物**を作成し、**糖尿病との機能的関わり**を検証した。

【今後の計画】得られた研究成果を活用して糖尿病・メタボリックシンドロームの、**病因・病態に関する新たな機序の解明と臨床評価(診断精度の改良など)**を進める。

【研究概要】

得られた研究成果のうち主なもの

位置的絞り込み

責任遺伝子座の同定・選出

対象病態

2型糖尿病
肥満・インスリン抵抗性
高血圧・血圧
脂質(コレステロール、TG)
血管合併症(虚血性心疾患、
脳梗塞)

東アジア人での
GWAS

代謝関連形質の、東アジア人に特有ないし、より顕著な遺伝子座の同定

人種横断的
GWASメタ解析

>10の新規感受性遺伝子座の同定

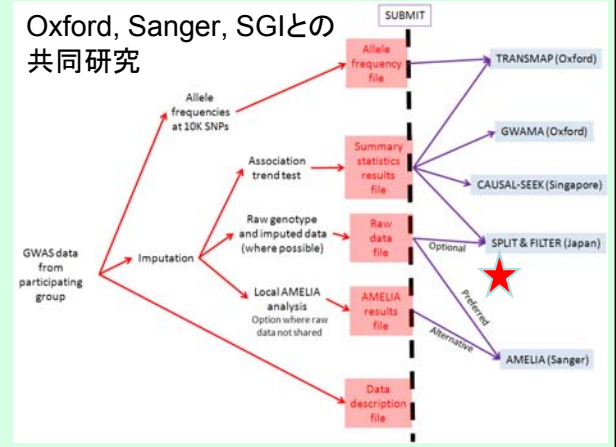
Trans-ethnic mapping法による位置的絞り込み

精密マッピング

「partition & filter」法の独自開発と国際共同研究(右記)

独自開発した手法を用いた、一連の糖尿病遺伝子座の精密マッピング

Oxford, Sanger, SGIとの共同研究



マイクロアレイ解析等による機能的絞り込み

新たな候補選出

モデル動物での
マイクロアレイ解析

メタボリックシンドロームのモデル動物を用いた食餌負荷・生理学的モニタリング
→肝臓・脂肪組織の摘出
マイクロアレイ解析

脂質代謝に関わる遺伝子群リストの作成

遺伝子改変動物の
作成

2つの候補遺伝子(糖尿病に関わるCDKAL1と脂質・冠動脈疾患に関わるCETP)の遺伝子改変動物の作成

→in vivoでの病態機序への影響の評価

機能的絞り込み

糖尿病・メタボリックシンドロームの臨床評価法の改良

病院コホート・プロジェクト等での病態/診断意義の評価

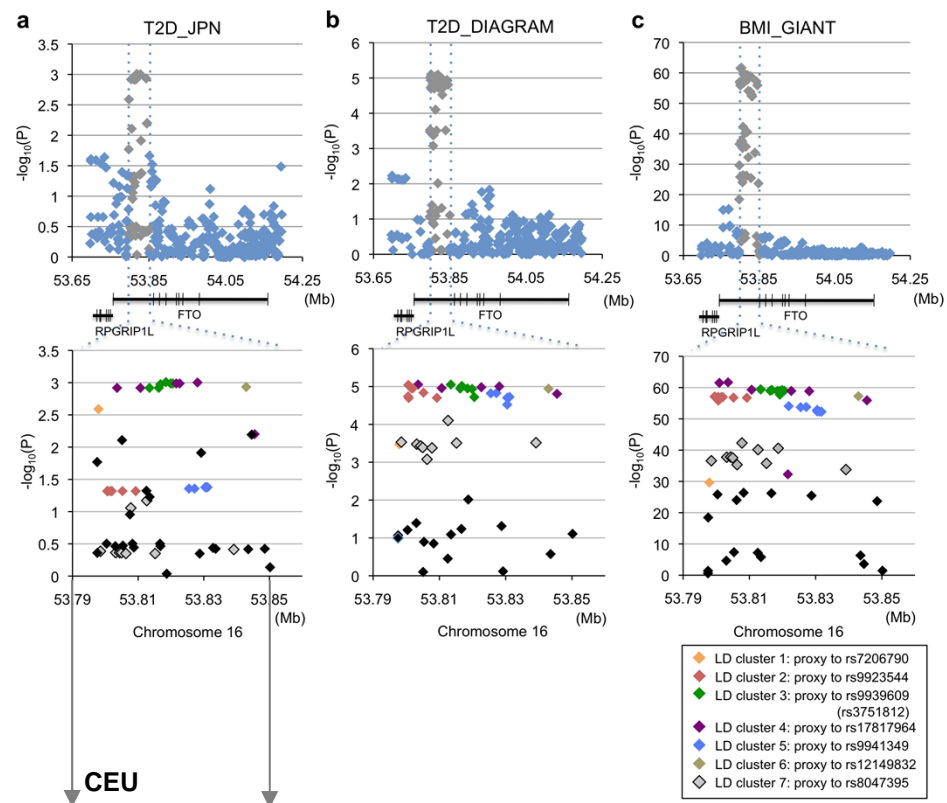
大規模association studyにて同定・確認した96遺伝子座一覧

疾患・病態	同定・確認したloci数	同定・確認した責任遺伝子座
糖尿病	15	GLIS3, PEPD, FITM2-R3HDML-HNF4A, KGNK16, MAEA, GCC1-PAX4, PSMD6, ZFAND3, GRB14, ST6GAL1, VPS26A, HMG20A, AP3S2, MC4R, FTO
肥満・BMI	18	CDKAL1, KLF9, SEC16B, BDNF, FTO, MC4R, GIPR, ADCY3-DNAJC27, MAP2K5, PCSK1, GP2, GNPDA2, TFAP2B, TMEM18, MTCH2, BCDIN3D-FAIM2, SH2B1-ATP2A1, KCTD15
高血圧・血圧	14	ATP2B1, NT5C2, CYP17A1, FGF5, MAP4, NPR3, CYP11B2, ACE, AGT, ST7L-CAPZA1, FIGN-GRB14, ENPEP, TBX3, ALDH2
脂質	18	ANGPTL3, SORT1, APOB, AFF1, HMGCR, BAZ1B_MLXIPL, KLF14, ABCA1, ABO, CETP, LDLR, APOE, LPL, LIPC, GCKR, BUD13-APOA1-A5, LCAT, LIPG
冠動脈疾患	4	BRAP, ALDH2, HLA-DQB1, CDKN2A/B
腎機能	12	MTX1-GBA, PAX8, MECOM, UNCX, MPPED2-DCDC5, C12orf51, WDR72, BCAS3, GNAS, MHC region, ALDH2, MAF
尿酸	6	GCKR, SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A1-A3, SLC22A12
アディポネクチン	7	WDR11-FGFR2, CDH13, ADIPOQ, PEPD, CMIP, ZNF664, GPR109A
飲酒行動	2	ALDH2, ADH1B

独自開発したPartition & Filter法によるFTO遺伝子座の精密マッピング

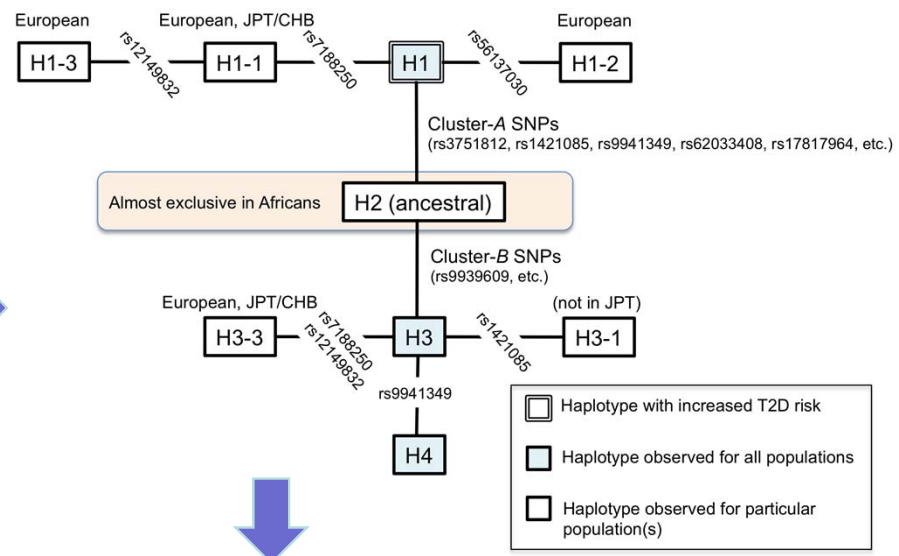
研究成果は PLoS One誌に発表 (Akiyama et al. 2014)

染色体16番上に同定されたassociationシグナル

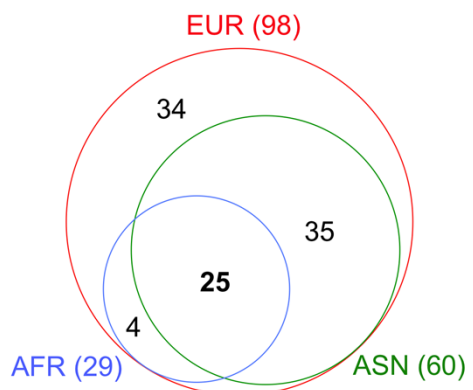


GWASで、~100のSNPsが殆ど同程度に強い associationシグナルを示す
 →当該染色体領域は、強固な連鎖不平衡 (LD) ブロックを形成

分子系統樹からの、最小ハプロタイプセット作成



人種間比較による、責任バリエント候補絞り込み



Partition & Filter法により、25 SNPsまでの絞り込み精密マッピングに成功

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 23指302

研究課題名： 糖尿病・メタボリックシンドロームに関する責任遺伝子座の精密マッピングと病態解析研究

主任研究者名： 加藤規弘

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Multiple Non-glycemic Genomic Loci Are Newly Associated with Blood Level of Glycated Hemoglobin in East Asians	Chen P, Kato N et al.	Hum Mol Genet	23(4)	2014
Systematic Fine-Mapping of Association with BMI and Type 2 Diabetes at the FTO Locus by Integrating Results from Multiple Ethnic Groups	Akiyama K, Kato N et al.	PLoS One	Epub ahead of print	2014
Identification of a genetic variant at 2q12.1 associated with blood pressure in East-Asians by genome-wide scan including gene-environment interactions	Kim YK, Kato N et al.	BMC Med Genet	15(1)	2014
Association of genetic variants with non-alcoholic fatty liver disease in an urban Sri Lankan community	Kasturiratne A, Kato N et al.	Liver Int	Epub ahead of print	2014
Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index	Wen W, Kato N et al.	Hum Mol Genet	Epub ahead of print	2014
Associations of genetic variants in/near BMI-associated genes with type 2 diabetes: A systematic meta-analysis	Xi B, Kato N et al.	Clin Endocrinol	Epub ahead of print	2014
Candidate genes revisited in the genetics of hypertension and blood pressure	Kato N	Hypertens Res	36(12)	2013
A meta-analysis of genome-wide association studies for adiponectin levels in East Asians identifies a novel locus near WDR11-FGFR2	Wu Y, Kato N et al.	Hum Mol Genet	23(4)	2014
Genome-Wide Association Study Meta-Analysis Reveals Transethnic Replication of Mean Arterial and Pulse Pressure Loci	Kelly TN, Kato N et al.	Hypertension	62(5)	2013
Insights into the genetic basis of type 2 diabetes	Kato N	J Diabetes Invest	4(3)	2013
Comparing methods for performing trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies	Wang X, Kato N et al.	Hum Mol Genet	22(11)	2013
Genetic impacts on uric acid concentration and hyperuricemia in the Japanese population	Takeuchi F, Kato N et al.	J Atheroscler Thromb	20(4)	2013
Deletion of CDKAL1 Affects High-Fat Diet-Induced Fat Accumulation and Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Mice, Indicating Relevance to Diabetes	Okamura T, Kato N et al.	PLoS One	7(11)	2012

研究発表及び特許取得報告について

Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals	Takeuchi F, Kato N et al.	PLoS One	7(9)	2012
Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals	Xi B, Kato N et al.	Diabetologia	55(10)	2012
Reevaluation of blood pressure and hypertension association with seven candidate genes by replication study and meta-analysis with larger sample size	Takeuchi F, Kato N et al.	Hypertens Res	35(8)	2012
Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations	Okada Y, Kato N et al.	Nature Genet	44(8)	2012
Ethnic diversity in type 2 diabetes genetics between East Asians and Europeans	Kato N	J Diabetes Invest	3(4)	2012
Ethnic differences in genetic predisposition to hypertension	Kato N	Hypertens Res	35(6)	2012
Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes in up to 96,551 East and South Asians	Li H, Kato N et al.	Diabetologia	55(4)	2012
Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations	Okada Y, Kato N et al.	Nature Genet	44(3)	2012
Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians	Wen W, Kato N et al.	Nature Genet	44(3)	2012

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
高血圧自然発症ラット (SHR) 系統での腎臓 mRNA 発現解析を用いた高血圧感受性遺伝子の探索	秋山康一、加藤規弘ら	第36回日本高血圧学会総会	大阪	2013年10月
ヒトGWASで同定された脂質関連遺伝子のラット高脂肪食負荷における病態的意義の探究	秋山康一、加藤規弘ら	第36回日本高血圧学会総会	大阪	2013年10月
ヒトcholesterol ester transfer proteinの高血圧ラットへの遺伝子導入と代謝関連形質に対する影響の評価：続報	梁一強、加藤規弘ら	第36回日本高血圧学会総会	大阪	2013年10月
ラット染色体1番における、血圧とは独立した心血管合併症遺伝子座の同定	梁一強、加藤規弘ら	第36回日本高血圧学会総会	大阪	2013年10月
ゲノムワイドから遺伝子機能解析への展開に係る見通し	加藤規弘	第49回高血圧関連疾患モデル学会総会	東京	2013年9月
デキサメサゾン負荷に伴う遺伝子発現変動に関する、in vivoとin vitroの統合的解析	梁一強、加藤規弘ら	第49回高血圧関連疾患モデル学会総会	東京	2013年9月

研究発表及び特許取得報告について

高血圧自然発症ラット（SHR）系統を用いた、遺伝的血压制御における中和的な遺伝子間相互作用の同定	秋山康一、加藤規弘ら	第35回日本高血圧学会総会	名古屋	2012年9月
高血圧自然発症ラット（SHR）系統を用いた、高脂肪食負荷時の脂質制御におけるヒト脂質関連遺伝子群及びメチル化機序の関与の検討	秋山康一、加藤規弘ら	第35回日本高血圧学会総会	名古屋	2012年9月
高血圧自然発症ラット（SHR）系統における心肥大遺伝子の探索：Endonuclease G遺伝子の確認と新規遺伝子座の同定	梁一強、加藤規弘ら	第35回日本高血圧学会総会	名古屋	2012年9月
高血圧自然発症ラット（SHR）系統での、動脈硬化の多面的効果に関わる遺伝的機序の探索：血圧遺伝子座SHR-Bp4-1～Bp4-3の同定	梁一強、加藤規弘ら	第35回日本高血圧学会総会	名古屋	2012年9月
高血圧自然発症ラット（SHR）系統における高コレステロール血症責任遺伝子の探索：コレステロール遺伝子座TC15-1及びTC15-2の同定	梁一強、加藤規弘ら	第35回日本高血圧学会総会	名古屋	2012年9月
ヒトcholesteryl ester transfer proteinの高血圧ラットへの遺伝子導入と代謝関連形質に対する影響の評価：第1報	梁一強、加藤規弘ら	第35回日本高血圧学会総会	名古屋	2012年9月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。