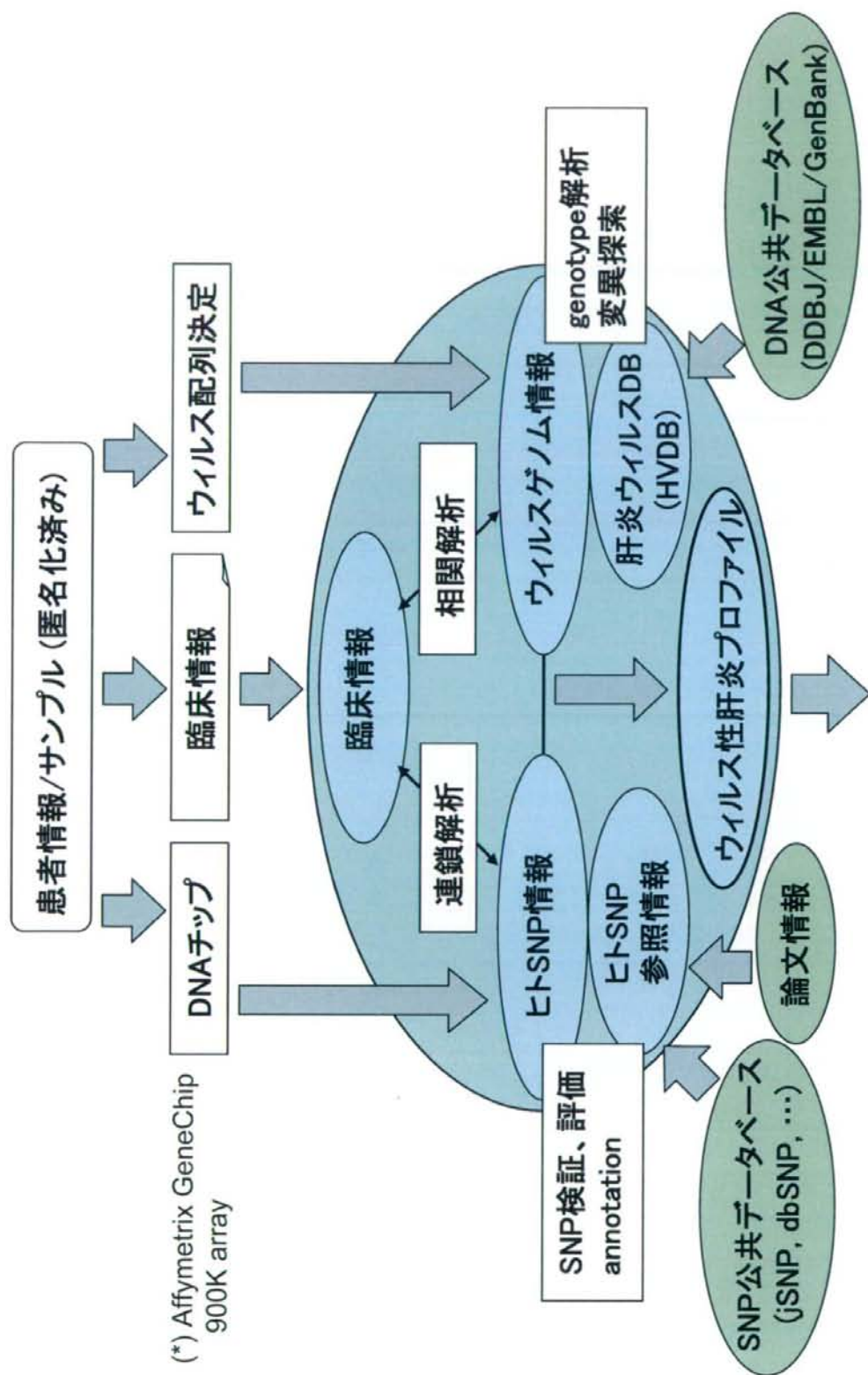


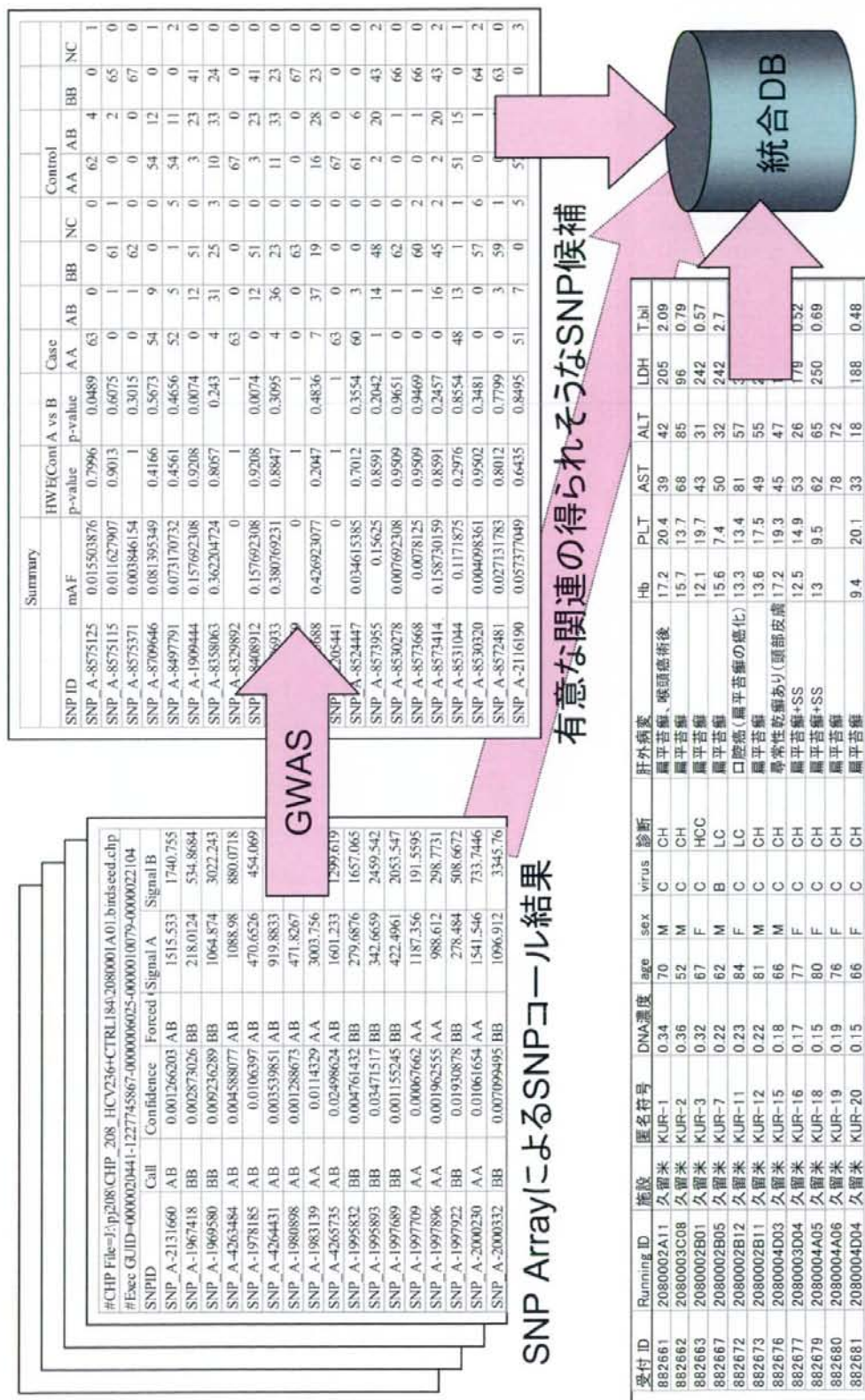
図1. ウイルス/ホスト因子の統合



(*) Affymetrix GeneChip
900K array

テーラーメイド医療で利用

図2. 統合型肝炎ウイルスデータベースの構築



臨床情報

図3. 統合型データベース構造

search clinical information

currently available studies

description	case	items	control	items
HCVvctBL	HCV infected	256	healthy	184
HBVvctBL	HBV infected	100	healthy	184
HBVvctCV	HBV infected	100	HCV infected	236
B-ECVc-HCC	HCV infected, liver cancer	63	HCV infected, liver cancer	67
C-ECVc-HCC	HCV infected, chronic hepatitis	164	HCV infected, liver cancer	67

search clinical information

submit ID	running ID	encrypt ID	hospital	sex	age	virus	subtype	clinical status	drug	treatment result	other lesion	liver biopsy	DNA conc	F factor	HEV DNA conc	SNP A-1857295	SNP A-1876136	SNP A-1912005	SNP A-1941382	SNP A-2025984	SNP A-2026414	SNP A-2066049	SNP A-2067631	SNP A-2081543	SNP A-2111875	SNP A-2142634	SNP A-2142635	SNP A-2143727	SNP A-2155462			
882727	2080001A03	KAN-19	金沢	F	71	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			3	0.46		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA		
882713	2080001A04	KAN-13	金沢	F	48	C	C	Q1	PEG/RBV/SVR			1	0.38		AB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA		
882732	2080001A05	KAN-28	金沢	M	57	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			3	0.39		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA		
882717	2080001A06	KAN-4	金沢	M	57	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			2	0.49		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882730	2080001A07	KAN-31	金沢	M	61	C	C	Q1	PEG/RBV/SVR			3	0.22		BB	AB	AB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882722	2080001A10	KAN-23	金沢	F	48	C	C	Q1	PEG/RBV/SVR			3	0.19		BB	AB	AB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882728	2080001A11	KAN-20	金沢	F	48	C	C	Q1	PEG/RBV/SVR			3	0.17		BB	AB	AB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882790	2080001B03	KAN-30	金沢	F	58	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			2	0.36		BB	AB	AB	AB	AB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882780	2080001B04	KAN-3	金沢	M	44	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			3	0.18		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882718	2080001B07	KAN-5	金沢	M	44	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			1	0.33		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882720	2080001B08	KAN-18	金沢	F	62	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			1	0.34		BB	AB	AB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	
882724	2080001B06	KAN-21	金沢	F	62	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			2	0.2		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA
882746	2080001B10	KAN-33	金沢	M	48	C	C	Q1	PEG/RBV/IFN			2	0.17		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA
882731	2080001B11	KAN-24	金沢	M	61	C	C	Q1	PEG/RBV/SVR			2	0.43		BB	AB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA
882393	2080001B12	MSB-068	武蔵野 医療	M	61	C	C	Q1	PEG/RBV/SVR				0.53		BB	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	

GWAS database dbSNP

診断情報

患者情報

ウィルス情報

HVDB

SNP情報

テーブル名	説明	フィールド名	型	キー種類	説明	
chip_layout	GeneChipのレイアウト	id_snp	int	unique key	SNPのID	
		id_chip	int	outer key	GeneChipの種類 (ID)	
		SNP	char(64)			検出されるSNPの記述子、同一チップ内ではユニーク
		rsid_dbSNP	char(64)			dbSNPに既登録の場合、そのRS ID
		acc_jsnp	char(64)			iSNPに既登録の場合、そのアクセッション
		chromosome	char(16)			染色体
		position	int			染色体上の位置
		gene	char(64)			対応遺伝子(dbSNPより)
		location	char(64)			遺伝子との位置関係(dbSNPより)
		SNP_type	char(64)			SNPの種類(dbSNPより)

- (*) SNPに対してインデックス構築
- (*) rsid_dbSNPに対してインデックス構築

		GeneChipの種類		GeneChipの種類ID	
chip_name	id_chip	int	unique key	GeneChipの種類ID	
	name	char(64)		GeneChipの種類を表す記述子、モデル番号など	
	num_SNP	int		検出できるSNPの数	
	comment	text		付加情報	

		SNP検出実験		検出SNPのID	
chip_experiment	id_snpCall	int	unique key	検出SNPのID	
	id_patient	int	outer key	対応する患者 (ID)	
	id_snp	int	outer key	対応するSNP (ID)	
	call	char(8)		判定結果、AA/AB/BB/NoCall	
	confidence	double		confidence score	
	forced_call	char(8)		足切り前の判定結果、AA/AB/BB	
	signalA	double		シグナル強度(Aチャネル)	
	signalB	double		シグナル強度(Bチャネル)	

- (*) (id_patient, id_snp) に対してインデックス構築
- (*) (id_snp, id_patient) に対してインデックス構築
- (*) id_patientに対してインデックス構築
- (*) id_snp に対してインデックス構築

		関連する論文		論文ID	
publication	id_pub	int	unique key	論文ID	
	pubmed	int		PubMed ID	
	id_snp	int	outer key	対応するSNP (ID)	

テーブル名	説明	フィールド名	型	キー種類	説明	コメント
analysis_summary	関連解析の結果 (概要)	id_snp1	int	unique key	解析結果のID	
		id_groupair	int	outer key	対象/対照グループ組 (ID)	
		id_snp	int	outer key	対象SNP (ID)	
		sum_mAF	double		Summary	mAF
		sum_HWE_pval	double			p-value
		sum_AvsB_pval	double			p-value
		count_case_AA	int		Case	AA
		count_case_AB	int			AB
		count_case_BB	int			BB
		count_case_NC	int			NoCall
		count_ctrl_AA	int		Control	AA
		count_ctrl_AB	int			AB
		count_ctrl_BB	int			BB
		count_ctrl_NC	int			NoCall
		call_rate_case	double		Case	95% SNP call rate (case)
		call_rate_ctrl	double		Control	95% SNP call rate (ctrl)
		filter_HWE	double		HWE	SNP filtering
filter_AvsB	double			A vs B P-value		
maf_case	double			MAF (case)		
maf_ctrl	double			MAF (ctrl)		
				0.01	0.001	
				0.01		
					Hardy-Weinberg Equilibrium	

(*) id_groupairに対してインデックス構築

(*) id_snpに対してインデックス構築

テーブル名	説明	フィールド名	型	キー種類	説明	コメント
analysis_result	関連解析の結果	id_anl	int	unique key	解析結果のID	
		id_groupair	int	outer key		
		id_snp	int	outer key	対象SNP (ID)	
		sum_mAF	double		Summary	mAF
		sum_HWE_pval	double			p-value
		sum_AvsB_pval	double			OR
		sum_AvsB_OR	double			95%CI-Low
		sum_AvsB_95CI_l	double			High
		sum_AvsB_95CI_h	double			p-value
		sum_dom_OR	double			Dominant model
		sum_dom_95CI_l	double			95%CI-Low
		sum_dom_95CI_h	double			High
		sum_dom_res_pval	double			p-value
		sum_dom_res_OR	double			OR
		sum_dom_res_95CI_l	double			95%CI-Low
		sum_dom_res_95CI_h	double			High
		sum_gtype_pval	double			Genotype model
		sum_gtype_trend_pval	double			Trend p-value
		count_all_AA	int		Count	AA
		count_all_AB	int			AB
		count_all_BB	int			BB
		count_all_NC	int			NoCall
		count_case_AA	int		Case	AA
		count_case_AB	int			AB
		count_case_BB	int			BB
		count_case_NC	int			NoCall
		count_ctrl_AA	int		Control	AA
		count_ctrl_AB	int			AB
		count_ctrl_BB	int			BB
		count_ctrl_NC	int			NoCall
		afreq_all_A	double		Allele Frequency	A
		afreq_all_B	double			B
		afreq_case_A	double		Case	A
		afreq_case_B	double			B
		afreq_ctrl_A	double		Control	A
		afreq_ctrl_B	double			B
		gfreq_all_AA	double		Genotype Frequency	AA
		gfreq_all_AB	double			AB
		gfreq_all_BB	double			BB
		gfreq_all_NC	double			NoCall
		gfreq_case_AA	double		Case	AA
		gfreq_case_AB	double			AB
						mean allele frequency
						Odds ratio

gfreq_case_BB	double				BB
gfreq_case_NC	double				NoCall
gfreq_ctrl_AA	double		Control		AA
gfreq_ctrl_AB	double				AB
gfreq_ctrl_BB	double				BB
gfreq_ctrl_NC	double				NoCall
HWE_X2	double		Hardy-Weinberg Equilibrium	Statistics	X2
HWE_pval	double				p-value
HWE_obs_AA	int		Observed		AA
HWE_obs_AB	int				AB
HWE_obs_BB	int		Expected		BB
HWE_exp_AA	double				AA
HWE_exp_AB	double				AB
HWE_exp_BB	double				BB
AvsB_stat_X2	double		A vs B	Statistics	X2
AvsB_stat_pval	double				p-value
AvsB_stat_OR	double				OR
AvsB_stat_95CI_l	double				95%CI-Low
AvsB_stat_95CI_h	double		Observed		High
AvsB_obs_caseA	int				Case-A
AvsB_obs_caseB	int				Case-B
AvsB_obs_ctrlA	int				Control-A
AvsB_obs_ctrlB	int				Control-B
AvsB_exp_caseA	double		Expected		Case-A
AvsB_exp_caseB	double				Case-B
AvsB_exp_ctrlA	double				Control-A
AvsB_exp_ctrlB	double				Control-B
dom_stat_X2	double		Dominant model	Statistics	X2
dom_stat_pval	double				p-value
dom_stat_OR	double				OR
dom_stat_95CI_l	double				95%CI-Low
dom_stat_95CI_h	double		Observed		High
dom_obs_caseA_p	int				Case-A(+)
dom_obs_caseA_n	int				Case-A(-)
dom_obs_ctrlA_p	int				Control-A(+)
dom_obs_ctrlA_n	int				Control-A(-)
dom_exp_caseA_p	double		Expected		Case-A(+)
dom_exp_caseA_n	double				Case-A(-)
dom_exp_ctrlA_p	double				Control-A(+)
dom_exp_ctrlA_n	double				Control-A(-)
rccs_stat_X2	double		Recessive model	Statistics	X2
rccs_stat_pval	double				p-value
rccs_stat_OR	double				OR
rccs_stat_95CI_l	double				95%CI-Low
rccs_stat_95CI_h	double		Observed		High
rccs_obs_caseB_p	int				Case-B(+)

テーブル名	説明	フィールド名	型	キー種類	説明
patient	患者情報 (検体情報)	id_patient	int	unique key	患者ID
		submit_code	int		受付ID
		running_code	char(32)		Running ID
		encrypt_code	char(32)		匿名化ID
		id_hospital	int	outer key	病院・施設 (ID)
		gender	char(1)		性別、M/F
		age	int		年齢
		virus_type	char(16)		ウイルス種類
		virus_subtype	char(16)		サブタイプ
		clinical_status	char(64)		診断名
		clinical_status_2	char(64)		診断名2
		id_drug	int	outer key	投与薬剤 (ID)
		treatment_result	char(64)		治療成績
		other_lesion	char(64)		肝外病変
		liver_biopsy_f	int		肝生検F因子
		extract_date	date		サンプル収集日
		DNA_conc	double		DNA濃度
		hbv_DNA_conc	double		HBV DNA濃度
		hbv_DNA_conc_str	char(16)		HBV DNA濃度 (文字列表記)
		hcv_RNA_conc	double		HCV RNA濃度
		hcv_RNA_conc_str	char(16)		HCV RNA濃度 (文字列表記)
		hcv_core_ag	double		HCVコア抗原
		hbe_ag	char(4)		Hbe抗原、+/-
		hbe_ag_val	double		Hbe抗原、数値
		hbe_ab	char(4)		Hbe抗体、+/-
		hbe_ab_val	double		Hbe抗体、数値
		hb_val	double		Hb
		plt_val	double		PLT
		ast_val	double		AST
		alt_val	double		ALT
		ldh_val	double		LDH
		t_bil_val	double		T bil
		ggtp_val	double		γ-GTP
		alp_val	double		ALP
		tcho_val	double		Tcho
		ldl_val	double		LDL
		pt_val	double		PT
		alb_val	double		Alb
		pvvka_val	double		PIVKA
		afp_val	double		AFP
		core70	char(4)		Core 70
		core91	char(4)		Core 91
		isdr_num	int		ISDR
		purified_PCR	double		purified PCR
		cQC	double		cQC
		QC_call	double		QC call rate
		call_rate	double		call rate
		last_running_code	char(32)		前回のRunning ID
		unused_gwas	int		GWASに使用されない
		comment	text		コメント
		discard_date	date		無効になった日付

SNP判定の実験ID

再解析の場合、前回のRunning IDを記述
GWASに使用しない場合は正数
nullの場合は有効エントリー

(*) running_codeに対してインデックス構築
 (*) encrypt_codeに対してインデックス構築
 (*) id_hospitalに対してインデックス構築

(*) virus_type に対してインデックス構築
 (*) (clinical_status, id_drug) に対してインデックス構築

patient_clinical_followup	患者のその後の臨床情報	id_progress	id_patient	int	unique key	臨床情報追跡ID
		age		int	outer key	年齢
		virus_type		char(16)		ウイルス種類
		virus_subtype		char(16)		サブタイプ
		clinical_status		char(64)		診断名
		clinical_status_2		char(64)		診断名2
		id_drug		int	outer key	投与薬剤 (ID)
		treatment_result		char(64)		治療成績
		other_lesion		char(64)		肝外病変
		liver_biopsy_f		int		肝生検F因子
		extract_date		date		サンプル収集日
		DNA_conc		double		DNA濃度
		hbv_DNA_conc		double		HBV DNA濃度
		hbv_DNA_conc_str		char(16)		HBV DNA濃度 (文字列表記)
		hcv_RNA_conc		double		HCV RNA濃度
		hcv_RNA_conc_str		char(16)		HCV RNA濃度 (文字列表記)
		hcv_core_ag		double		HCVコア抗原
		hbe_ag		char(1)		Hbe抗原 +/-
		hbe_ag_val		double		Hbe抗原、数値
		hbe_ab		char(1)		Hbe抗体 +/-
		hbe_ab_val		double		Hbe抗体、数値
		hb_val		double		Hb
		plt_val		double		PLT
		ast_val		double		AST
		alt_val		double		ALT
		ldh_val		double		LDH
		tbil_val		double		T bil
		ggtp_val		double		γ GTP
		alp_val		double		ALP
		tcho_val		double		Tcho
		ldl_val		double		LDL
		pt_val		double		PT
		alb_val		double		Alb
		pvka_val		double		PIVKA
		afp_val		double		AFP
		core70		char(4)		Core70
		core91		char(4)		Core91
		isdr_num		int		ISDR
		comment		text		コメント

dict_hospital	病院辞書	id_hospital_name	int	unique key	病院ID
		name	char(64)		病院・施設名

dict_drug	薬剤辞書	id_drug_name	int	unique key	薬剤ID
		name	char(64)		薬剤名

テーブル名	説明	フィールド名	型	キー種類	説明
patient_group	患者グループ	id_member	int	unique key	グループメンバーID
		id_patient	int	outer key	患者 (ID)
		id_group	int	outer key	グループ定義 (ID)

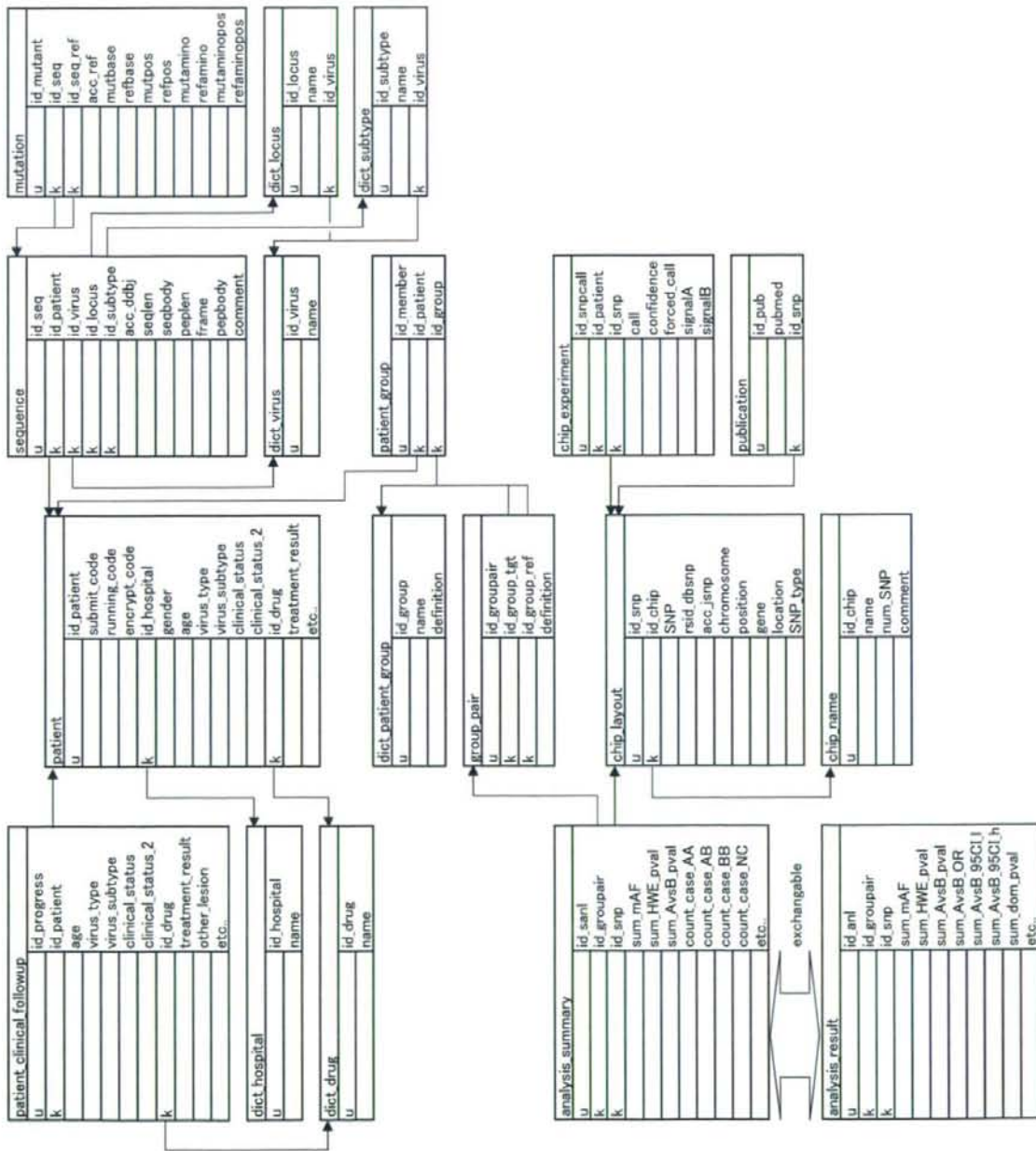
(*) id_patientに対してインデックス構築

(*) id_groupに対してインデックス構築

dict_patient_group	患者グループ定義の辞書	id_group	int	unique key	グループID
		name	char(64)		名称
		definition	char(255)		グループ定義

group_pair	グループ組定義 (関連解析用)	id_grouppair	int	unique key	グループ組ID
		id_group_lgt	int	outer key	対象グループ (ID)
		id_group_ref	int	outer key	対照グループ (ID)
		definition	char(255)		解説など

テーブル名	説明	フィールド名	型	ユニークキー	説明		
sequence	核酸配列	id_seq	int	unique key	配列ID		
		id_patient	int	outer key	由来するサンプル (ID)		
		id_virus	int	outer key	ウイルス種類 (ID)		
		id_locus	int	outer key	遺伝子座 (ID)		
		id_subtype	int	outer key	サブタイプ (ID)		
		acc_ddbj	char(32)		DDBJ既登録データの場合、そのアクセッション配列長		
		seqlen	int		配列		
		seqbody	text		配列		
		peplen	int		アミノ酸配列長		
		frame	int		翻訳フレーム		
		pepbody	text		アミノ酸配列		
		comment	text		コメント		
		dict_virus	ウイルス種類の辞書	id_virus	int	unique key	ウイルスID
				name	char(64)		名称
		dict_locus	遺伝子座の辞書	id_locus	int	unique key	遺伝子座ID
name	char(64)				名称		
id_virus	int			outer key	対応するウイルス (ID)		
dict_subtype	ウイルスのサブタイプの辞書	id_subtype	int	unique key	サブタイプID		
		name	char(64)		名称		
		id_virus	int	outer key	対応するウイルス (ID)		
mutation	変異	id_mutant	int	unique key	変異ID		
		id_seq	int	outer key	変異の身つかった配列 (ID)		
		id_seq_ref	int	outer key	参照配列 (ID)		
		acc_ref	char(32)		参照配列アクセッション (公開配列の場合)		
		mutbase	char(3)		変異塩基、フレームに合わせた3ベースで記述		
		refbase	char(3)		それに対応する参照配列上の3ベース		
		mutpos	int		変異位置の先頭		
		refpos	int		それに対応する参照配列上の位置		
		mutamino	char(1)		変異アミノ酸		
		refamino	char(1)		それに対応する参照配列上のアミノ酸		
		mutaminopos	int		変異位置 (アミノ酸配列上)		
		refaminopos	int		それに対応する参照配列上の位置		



厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成20年度）

テラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究

研究分担者：溝上雅史 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター
センター長

分担研究課題：肝炎ウイルスデータベースの更新及びその啓蒙

研究要旨：

1997年以降、肝炎ウイルスデータベースは進化し続けており、現在では5種類の肝炎ウイルス、HAV, HBV, HCV, HDV, HEV について、ウイルスゲノムの塩基配列を網羅的に収集し、系統解析により整理しデータベース化して一般に公開している。利用者申請及びアクセス件数も増加傾向であり、有用なデータベースと認識されている。今後は、このプラットフォームにおける各種解析機能についても啓蒙活動を行っていく予定である。

共同研究者氏名

田中靖人、新井理

名古屋市立大学大学院医学研究科

さらに近隣結合法により進化系統樹を構築した。

本データベースを一般に公開するため、WWW インターフェースを構築した。本インターフェースによりデータベースの検索、参照が出来る他、データ解析にも利用できるよう、機能を構築した。

A. 研究目的

本研究は、5種類の肝炎ウイルス、HAV, HBV, HCV, HDV, HEV について、ウイルスゲノムの塩基配列を網羅的に収集し、系統解析により整理してデータベース化して一般に公開する。

B. 研究方法

対象となるウイルスゲノムの塩基配列を、DDBJ データベースより網羅的に収集する。次に、各ウイルスについてリファレンス配列を選択し、残りの塩基配列をリファレンスにアラインメントする。その結果を基に遺伝子座ごとの塩基配列セットを抽出し、それらをマルチプルアラインメントし、6パラメータ法により進化的距離を推定し、

C. 研究結果

2009年2月現在、以下の件数の塩基配列を収集し、データベース化した。

	総件数	ゲノム
全長レコードの数		
HAV	3,798	47
HBV	21,068	1,951
HCV	72,822	766
HDV	1,008	139
HEV	2,629	100

これらを整理した結果として、以下の情

報がデータベース中に整備されている。

- ・配列マップ
- ・マルチプルアラインメント
- ・進化的距離マトリクス
- ・進化系統樹
- ・宿主/地域分布
- ・サブタイプ情報

これら情報の検索、参照の他、以下の解析を行う機能が整備されている。

・系統進化的解析、ブーツストラップ解析

- ・genotype 推定
- ・相同性検索 (BLAST / FASTA)

本データベースは過去1年間で865,872件のアクセスがあった。また、上記解析機能を利用するための利用者申請は過去1年間で83件あり、アカウント保有利用者の総数は435名となった。

D. 考察

本データベースは、世界初の肝炎ウイルスデータベースであり、利用率も高く、有効なデータベースと思われる。今後広く利用して頂くように、さらに啓蒙活動を進めていく。

E. 結論

本データベースは、現在開発中の統合型肝炎ウイルスデータベースにリンクしており、次年度以降、利用者インターフェースと解析機能の向上に注力できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kurbanov F, Tanaka Y, Chub E, Maruyama I, Azlarova A, Kamitsukasa

H, Ohno T, Bonetto S, Moreau I, Fanning LJ, Legrand-Abravanel F, Izopet J, Naoumov N, Shimada T, Netesov S, Mizokami M. Molecular epidemiology and

Interferon-sensitivity of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J Infect Dis.* 198(10):1448-1456. 2008.

2. Trinks J, Cuestas ML, Tanaka Y, Mathet VL, Minassian ML, Rivero CW, Benetucci JA, Gimenez ED, Segura M, Bobillo MC, Corach D, Ghiringhelli PD, Sánchez DO, Avila MM, Peralta LA, Kurbanov F, Weissenbacher MC, Simmonds P, Mizokami M, Oubiña JR. Two simultaneous hepatitis B virus epidemics among injecting drug users and men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina: characterization of the first D/A recombinant from the American continent. *J Viral Hepat.* 15(11):827-838. 2008.

3. Khan A, Tanaka Y, Saito H, Ebinuma H, Sekiguchi H, Iwama H, Wakabayashi G, Kamiya T, Kurbanov F, Elkady A, Mizokami M. Transmission of Hepatitis B virus (HBV) Genotypes among Japanese Immigrants and Natives in Bolivia. *Virus Res.* 132(1-2):174-180. 2008.

4. Khan A, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sugiyama M, Dustov A,

Mizokami M. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C and delta hepatitis viruses in Tajikistan. *J Med Virol.* 80(2):268-276. 2008.

5. Kurbanov F, Tanaka Y, Avazova D, KhanA, Sugauchi F, Kan N, Kurbanova-Khudayberganova D, Khikmatullaeva A, Musabaev E, Mizokami M. Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan. *Hepatol Res.* 38(5):457-464. 2008.
6. Shin-i T, Tanaka Y, Tateno Y, Mizokami M. Development and Public Release of Comprehensive Hepatitis Virus Database. *Hepatol Res.* 38(3):234-243. 2008.

2. その他の発表

肝炎ウイルスデータベース

(<http://s2as02.genes.nig.ac.jp>) の公開

G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし

テーラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究

研究分担者： 本多政夫 金沢大学医学部先端医療技術学 教授

分担研究課題： 肝炎の進展、治療反応性に寄与する宿主遺伝子発現データベースの構築

研究要旨：肝炎の進展やIFN療法の反応性の違いにはウイルス側因子に加え、宿主側因子の果たす役割が極めて重要と考えられる。ゲノムワイド関連解析（GWAS）による一塩基多型（SNP）解析により、IFN療法に対する反応性の違いや、肝炎の進展に寄与する宿主因子の違いが明らかにされることが期待される。一方で、ゲノム上で認められる変化が実際に遺伝子発現の変化として再現されるかを網羅的遺伝子発現により解析することが必要であり、病態の解明と治療への応用という観点からも重要である。これまでに、PegIFN+Rib併用療法を施行した、C型慢性肝炎57症例につき、治療前の肝組織と末梢血単核球（PBMC）の遺伝子発現プロファイリングをAffymetrix GeneChip（HG-U133 Plus2.0 Array）を用いて解析した。これらの解析とゲノムワイド関連解析を組み合わせることにより、遺伝子多型と実際の遺伝子発現の関連性が明らかとなり、病態の解明と新しい治療法開発が可能になる。

解析症例数

診断	例数	
B型慢性肝炎	36	
C型慢性肝炎	34	In house liver chip
B型肝炎細胞癌	17	
C型肝炎細胞癌	17	
C型慢性肝炎治療例(治療前)-肝	57	
-PBMC	57	Affymetrix gene chip
C型慢性肝炎治療例(治療前/中)	30	

A. 研究目的

肝炎の進展やIFN療法の反応性の違いにはウイルス側因子に加え、宿主側因子の果たす役割が極めて重要と考えられる。ゲノムワイド関連解析（GWAS）による一塩基多型（SNP）解析により、IFN療法に対する反応性の違いや、肝炎の進展に寄与する宿主因子の違いが明らかにされることが期待される。一方で、ゲノム上で認められる変化が実際に遺伝子発現の変化として再現されるかを網羅的遺伝子発現により解析することが病態の解明と治療への応用という観点から重要である。

B. 研究方法

これまでに、B型慢性肝炎、B型肝炎細胞癌、C型慢性肝炎、C型肝炎細胞癌の各症例において、肝組織における遺伝子発現を解析し、B型肝炎とC型肝炎における肝組織遺伝子発現の違いや病態の進展に伴う遺伝子発現の変化を報告してきた。また、PegIFN+Rib併用療法を施行した、C型慢性肝炎57症例につき、治療前の肝組織と末梢血単核球（PBMC）の遺伝子発現プロファイリングをAffymetrix GeneChip（HG-U133 Plus2.0 Array）を用いて解析した。さらに30症例においては治療前と治療中の肝生検組織から遺伝子発現プロファイリングを行い、IFN治療に伴う遺伝子発現の変化と治療反応性について検討を加えた。

これらの解析とゲノムワイド関連解析を組み合わせることにより、遺伝子多型と実際の肝組織・PBMCにおける遺伝子発現の関連性が明らかとなり、病態の解明と新しい治療法開発に有用である。

C. 結果

PegIFN+Rib併用療法を施行した症例の治療前の肝生検では興味深いことにInterferon stimulated gene (ISG)を高発現している群と低発現している2群に群別されることが明らかとなった。すなわちC型肝炎ウイルス感染に伴う生体の反応が宿主によって異なっている可能性が示唆された。ISGを高発現している群ではIFN療法の反応が不良であり、ISG低発現群ではIFN療法の反応が良好である傾向が認められた。

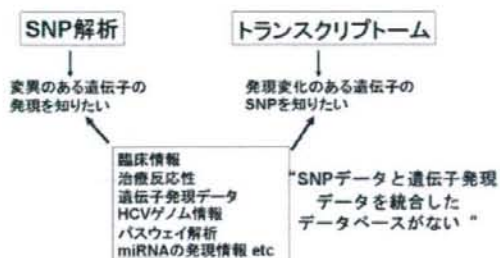
D. 考察

今後、肝組織学的進行度やヒトゲノムSNP解析

結果と併せウイルス感染に対する生体の反応性の違いや IFN 療法の治療効果との関連性を明らかにする。

現在、SNP データと遺伝子発現データを統合したデータベースはなく、これらのデータベースの構築により宿主因子の解明が望まれる。

SNPデータと遺伝子発現データの統合



E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. Ura S, Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Sunakozaka H, Sakai Y, Horimoto K, Kaneko S. *Hepatology*. 2008 Nov 19.

2. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. *Gastroenterology*. 2009 Mar;136(3):1012-24.

3. Common transcriptional signature of tumor-infiltrating mononuclear inflammatory cells and peripheral blood mononuclear cells in hepatocellular carcinoma patients. Sakai Y, Honda M, Fujinaga H, Tatsumi I, Mizukoshi E, Nakamoto Y, Kaneko S. *Cancer Res*. 2008 Dec 15;68(24):10267-79.

4. Comparative analysis of proteome and

transcriptome in human hepatocellular carcinoma using 2D-DIGE and SAGE. Minagawa H, Yamashita T, Honda M, Tabuse Y, Kamijo K, Tsugita A, Kaneko S. *Protein J*. 2008 Dec;27(7-8):409-19.

5. Activation of lipogenic pathway correlates with cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Yamashita T, Honda M, Takatori H, Nishino R, Minato H, Takamura H, Ohta T, Kaneko S. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):100-10. Epub 2008 Oct 12.

6. Application of Serial Analysis of Gene Expression in cancer research. Yamashita T, Honda M, Kaneko S. *Curr Pharm Biotechnol*. 2008 Oct;9(5):375-82. Review.

7. Expression of multidrug resistance-associated protein 3 and cytotoxic T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. Mizukoshi E, Honda M, Arai K, Yamashita T, Nakamoto Y, Kaneko S. *J Hepatol*. 2008 Dec;49(6):946-54. Epub 2008 Jun 5.

8. Identification of novel candidate tumour marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma. Nishino R, Honda M, Yamashita T, Takatori H, Minato H, Zen Y, Sasaki M, Takamura H, Horimoto K, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S. *J Hepatol*. 2008 Aug;49(2):207-16. Epub 2008 May 5.

9. Comparative proteomic and transcriptomic profiling of the human hepatocellular carcinoma. Minagawa H, Honda M, Miyazaki K, Tabuse Y, Teramoto R, Yamashita T, Nishino R, Takatori H, Ueda T, Kamijo K, Kaneko S. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Feb 1;366(1):186-92. Epub 2007 Dec 4.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし