

今後は本研究で得られた知見を学術論文・学会発表・WEB ページへの公開などにより国内外に発信することで、DILI 研究がさらに発展・深化し、DILI を完全に克服することが可能となることを期待したい。

F. 健康危険情報  
該当ありません。

G. 研究発表

以下には 2009 年度に出版された、または 2010 年に出版される予定の論文のリスト、および 2009 年度に行った学会発表のリストを示す。

【原著論文】

1. Honma M, Kozawa M, Suzuki H: Methods for the quantitative evaluation and prediction of cyp enzyme induction using human in vitro systems. Expert Opinion on Drug Discovery 2010;37:1234-41
2. Takada T, Suzuki H: Molecular mechanisms of membrane transport of vitamin e. Mol Nutr Food Res 2010;54:616-622.
3. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H: Theoretical considerations on quantitative prediction of drug-drug interactions. Drug Metab Pharmacokinet 2010;25 48-61.
4. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H: Prediction of pharmacokinetic drug-drug

interaction caused by changes in cytochrome p450 activity using in vivo information. Pharmacol Ther 2010;125:230-248.

5. Ikebuchi Y, Takada T, Ito K, Yoshikado T, Anzai N, Kanai Y, Suzuki H: Receptor for activated c-kinase 1 regulates the cellular localization and function of abcb4. Hepatol Res 2009;39:1091-1107.
6. Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, Sugiyama Y, Suzuki H: A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labelling. Clin Pharmacokinet 2009;48:653-666.

【総説・著書】

1. 樋坂章博, 鈴木洋史: 代謝酵素, トランスポーターによる薬物間相互作用, 個人間変動が薬効、副作用に与える影響の解析. 創薬科学の魅力 - 東京大学大学院薬学系研究科からの発信 - 杉山雄一ほか編集 2010;広川書店:399-419.
2. 鈴木洋史, 樋坂章博, 大野能之: 薬物動態に関する薬物間相互作用を網羅的に予測する方法の開発. 臨床薬理の進歩 2009;30:94-103.
3. 杉山雄一 (監修), 樋坂章博, 大野

- 能之, 鈴木洋史: しくみから理解する薬物間相互作用, 代謝酵素と相互作用. *PharmaTribune* 2009;1:8-13.
4. 杉山雄一, 鈴木洋史, 樋坂章博, 大野能之, 前田和哉: しくみから理解する薬物間相互作用 (付録ポスター: 薬物代謝酵素・トランスポーターと薬物間相互作用 2009) . *PharmaTribune* 2009;6-25.
  5. 山本武人, 鈴木洋史: 抗がん剤の薬物体内動態・薬物毒性と薬理ゲノミクス. 最新医学 臨床遺伝子学'09 2009;第64巻
- 【学会発表】
1. 樋坂章博, 佐々木優, 鈴木洋史: ヒト肝ミクロソーム中のシトクロムp450および関連酵素の発現の個人差 (2) : 薬物間相互作用を含む薬物体内動態の個人差のシミュレーション. 日本薬学会第130年会 2010年3月28日~30日;岡山
  2. 大久保聡, 山本武人, 樋坂章博, 中島克佳, 小林大介, 鈴木洋史: ポリコナゾール投与患者において認められた体内動態の非線形性に関する研究. 日本薬学会第130年会 2010年3月28日~30日;岡山
  3. 山本奈央子, 本間雅, 鈴木洋史: チロシンキナーゼ阻害薬の副作用発現における、オフターゲット阻害の重要性. 日本薬学会第130年会 2010年3月28日~30日;岡山
  4. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史: ヒト肝ミクロソーム中のシトクロム p450および関連酵素の発現の個人差 (1) : cyp3a4、2a6、2c8、2c9およびシトクロムb5の発現量は相関する. 日本薬学会第130年会 2010年3月28日~30日;岡山
  5. Suzuki H, Yoshikado T, Yamamoto T, Yamaji H, Ito K, Takada T: Effect of itraconazole on the biliary secretion of phospholipids in vitro and in vivo. 3rd FEBS Special Meeting ABC2010 2010年2月27日~3月5日;Innsbruck, Austria
  6. 小沢政成, 本間雅, 千葉厚, 曾我朋義, 吉田晴彦, 山本武人, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 鈴木洋史: ラット肝障害モデルに対するヒポキサンチンの肝障害発症抑制効果の検討. 第24回日本薬物動態学会 2009年11月27~29日;京都
  7. 山本武人, 本間雅, 曾我朋義, 徳永勝士, 松下正毅, 横田浩充, 矢富裕, 吉田晴彦, 後藤順, 辻省次, 鈴木洋史: 薬物誘発性肝障害患者のゲノム・メタボローム解析. 第24回日本薬物動態学会 2009年11月27~29日;京都
  8. 山本奈央子, 本間雅, 鈴木洋史: Egfrキナーゼ阻害薬による皮膚毒性発現メカニズムの解析. 第24回日本薬物動態学会 2009年11月27~29日;京都
  9. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史: ヒト肝ミクロソーム中のチトクロムp450とnadphチトクロムp450

- 還元酵素のlc-ms/msによる発現量一斉解析. 第24回日本薬物動態学会 2009年11月27~29日;京都
10. 清水秀俊, 伊藤晃成, 鈴木洋史:  
ウルソデオキシコール酸による胆管形態変化. 第31回胆汁酸研究会 2009年11月7日;東京
  11. 吉門崇, 高田龍平, 山本武人, 山道寛子, 伊藤晃成, 三田智文, 鈴木洋史: 胆汁脂質輸送体発現系を用いた薬物誘発性胆汁うっ滞のメカニズム解析. 第31回胆汁酸研究会 2009年11月7日;東京
  12. Ito K, Takada T, Suzuki H:  
Post-transcriptional regulation of biliary transporter. IUPS2009 satellite symposium "Ion channels and membrane transport systems: function, structure, and physiology" 2009年8月2-4日;Kyoto
  13. 本間雅, 千葉厚, 山本武人, 曾我朋義, 横田浩充, 矢富裕, 吉田晴彦, 後藤順, 辻省次, 鈴木洋史:  
薬物性肝障害の新規治療法の検討. 第17回クリニカルファーマシーシンポジウム 2009年7月11~12日;京都
  14. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史:  
ヒトチトクロムp450酵素発現量のlc-ms/msによる一斉定量分析と薬物代謝活性との関係. 医療薬学フォーラム 2009年7月11~12日;第17回クリニカルファーマシーシンポジウム
  15. 本間雅, 千葉厚, 山本武人, 曾我朋義, 横田浩充, 矢富裕, 吉田晴彦, 後藤順, 辻省次, 鈴木洋史:  
臨床で観察される薬物誘発性肝障害の解析 (2) . 日本薬剤学会第24年会 2009年5月21-23日;静岡
  16. 池淵祐樹, 伊藤晃成, 高田龍平, 安西尚彦, 金井好克, 鈴木洋史:  
Rack1による抗癌剤排出輸送体bcrp/abcg2の発現制御. 日本薬剤学会第24年会 2009年5月21-23日;静岡
  17. 山本武人, 本間雅, 曾我朋義, 徳永勝士, 松下正毅, 横田浩充, 矢富裕, 吉田晴彦, 後藤順, 辻省次, 鈴木洋史:  
臨床で観察される薬物誘発性肝障害の解析 (1) : 薬物誘発性肝障害患者を対象としたゲノム・メタボローム解析. 日本薬剤学会第24年会 2009年5月21-23日;静岡
  18. 吉門崇, 高田龍平, 山本武人, 山道寛子, 伊藤晃成, 三田智文, 横田浩充, 矢富裕, 吉田晴彦, 後藤順, 辻省次, 鈴木洋史:  
臨床で観察される薬物誘発性肝障害の解析 (3) : 胆汁形成障害を介したイトラコナゾール誘発性肝障害: 日本薬剤学会第24年会, 2009年5月21-23日, 静岡,
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 曾我朋義, 杉本昌弘, 末松誠, 本間雅, 山本武人, 鈴木洋史 「肝臓疾患マーカー、その測定方法、装置及び医薬品の検定方法」、国際特許出願、PCT/JP2009/069950

2. 本間雅、鈴木洋史、山本武人、千葉厚、辻省次、曾我朋義 「肝疾患診断剤及び予防治療剤」 特願 2009-025464
3. 曾我朋義、本間雅、鈴木洋史、山本武人、末松誠 「薬剤性肝炎マーカー、並びに、それらの利用方法」 特願 2008-328133
4. 本間雅、鈴木洋史、山本武人、千葉厚、辻省次、曾我朋義 「肝疾患予防治療剤」 特願 2008-322262

表 1-1 本研究で集積した DILI 患者のサマリー

匿名化 I.D.	年齢 (歳)	性別	被疑薬
HT_01	43	M	特定できず
HT_02	71	M	ポリコナゾール等
HT_03	38	M	フェニトイン等
HT_04	76	M	セフォチアム等
HT_05	69	F	イトラコナゾール等
HT_06	83	M	ゾピクロン他
HT_07	71	M	ランソプラゾール等
HT_08	59	M	オメプラゾール等
HT_09	41	M	ロフラゼフ酸エチル等
HT_10	73	F	ミアンセリン等
HT_11	78	F	クラリスロマイシン等
HT_12	45	M	イトラコナゾール等
HT_13	79	F	ワルファリン等
HT_15	70	M	脂肪乳剤等
HT_16	37	F	イトラコナゾール等
HT_17	71	F	脂肪乳剤等
HT_18	28	M	スプラタスト等
HT_19	35	F	特定できず
HT_20	78	M	エナラプリル等
HT_21	76	F	クロピドグレル等
HT_22	74	M	セフメタゾン等
HT_23	71	F	オメプラゾール等
HT_24	74	M	バンコマイシン等
HT_25	63	M	ミゾピリン等
HT_26	52	M	バンコマイシン
HT_27	77	M	特定できず
HT_28	49	M	特定できず
HT_29	59	F	ポリコナゾール等
HT_30	41	F	タクロリムス等
HT_31	64	M	バルサルタン
HT_32	64	M	ST 合剤、ファモチジン等
HT_33	67	M	化学療法剤等
HT_34	63	M	ベンズプロマロン、AraC 等

次ページへ

前ページより			
HT_35	62	M	ST 合剤、ファモチジン等
HT_36	67	M	化学療法剤等
HT_37	65	F	シタラピン
HT_38	62	M	セファゾリン
HT_39	61	F	アセトアミノフェン
HT_40	63	M	ファモチジン、タゾバクタム、ピペラシリン
HT_41	73	M	化学療法剤等
HT_42	57	F	ST 合剤等
HT_43	63	F	NSAIDs
HT_44	54	M	ベンズプロマロン
HT_45	70	M	カルベジロール
HT_47	23	M	セフメタゾール
HT_49	44	F	リトドリン
HT_50	72	F	セファゾリン
HT_51	35	M	ファモチジン、プレドニゾロン
HT_52	58	F	タゾバクタム、ピペラシリン等
HT_53	32	M	イトラコナゾール、ポリコナゾール
HT_54	74	M	微量金属製剤等
HT_55	43	F	フルコナゾール、メロペネム
HT_56	66	F	サイモグロブリン
HT_57	63	F	ゼヴァリン
HT_60	39	F	セフェピム
HT_61	35	F	ST 合剤、イマチニブ他
HT_62	37	F	ST 合剤、アトルバスタチン他
HT_63	76	M	ST 合剤
HT_65	40	F	ゲムシタピン
HT_67	77	M	スルバクタム、アンピシリン
HT_68	75	F	特定できず
HT_69	46	M	フルバスタチン、メトホルミン
HT_70	58	M	セファゾリン
HT_71	79	M	ワルファリン、トピラマート、クロナゼパム

匿名化 I.D. は同意撤回などの影響で必ずしも連続していない。

表 2-1-A 本研究における DILI 患者を対象とした DMET Plus によるタイプインギング結果-1

CYP1A2 (n=120)									
アリル	*1	others	*4	*8	*9	*5	*6	*7	*18
頻度 (%)	100.0	0.00	3.64	1.82	21.8	0.85	0.85	15.3	2.34
[95% CI]	[98.0-100.0]	[0.00-2.00]	[0.14-7.13]	[0.00-4.32]	[14.1-29.5]	[0.00-2.50]	[0.00-2.50]	[8.77-21.7]	[95.0-100.0]
対照 (%)	98.6	1.40						98.7	1.30
CYP2C9 (n=128)									
アリル	*1	*3	*5	*7					
頻度 (%)	96.1	1.56	0.78	0.78					
[95% CI]	[92.6-99.5]	[0.00-3.71]	[0.00-2.31]	[0.00-3.71]					
対照 (%)	98.2	1.80	N.R.	N.R.					
CYP2A6 (n=110)									
アリル	*1	*4	*8	*9					
頻度 (%)	73.6	3.64	1.82	21.8					
[95% CI]	[65.4-81.9]	[0.14-7.13]	[0.00-4.32]	[14.1-29.5]					
対照 (%)	40.1								
CYP2B6 (n=118)									
アリル	*1	*2	*4	*5	*6				
頻度 (%)	80.5	1.69	0.85	0.85	0.85				
[95% CI]	[73.4-87.7]	[0.00-4.02]	[0.00-2.50]	[0.00-2.50]	[0.00-2.50]				
対照 (%)	97.7								
CYP3A4 (n=128)									
アリル	*1	*7							
頻度 (%)	97.7	2.34							
[95% CI]	[95.0-100.0]	[0.00-4.96]							
対照 (%)	98.7	1.30							
CYP3A5 (n=126)									
アリル	*1	*3							
頻度 (%)	22.2	77.0							
[95% CI]	[15.0-29.48]	[69.6-84.3]							
対照 (%)	23.3	76.8							

対照としては、過去に報告のある日本人における遺伝子解析結果を示す。N.R.: 報告なし

表 2-1-B 本研究における DILI 患者を対象とした DMET Plus によるタイピング結果-2

TPMT (n=128)																			
ABCC2 (n=128)																			
アレル	*1	*2	*3	*4	*12	*7	*6	*5	*4										
アレル	アレル																		
頻度 (%)	頻度 (%)																		
[95% CI]	[95% CI]																		
対照 (%)	対照 (%)																		
GSTM1 (n=63)																			
アレル	*1	*2	発現パターン							Wild	Null								
頻度 (%)	頻度 (%)																		
[95% CI]	[95% CI]																		
対照 (%)	対照 (%)																		
GSTT1 (n=64)																			
アレル	*4	*5	*6	*7	*12	発現パターン				Wild	Null								
頻度 (%)	頻度 (%)																		
[95% CI]	[95% CI]																		
対照 (%)	対照 (%)																		
GSTM1/GSTT1 (n=63)																			
アレル	*1	*2	M1 type/T1 type							W/W	W/N	N/W	N/N						
頻度 (%)	頻度 (%)																		
[95% CI]	[95% CI]																		
対照 (%)	対照 (%)																		
	89.8	7.03	1.56	1.56					100.0	0.00									
	[84.6-95.1]	[2.60-11.5]	[0.00-3.71]	[0.00-3.71]					[98.0-100.0]	[0.00-2.00]									
	86.9	9.30	1.90	0.80					99.2	0.80									
	62.1	37.9							47.6	52.4									
	[53.6-70.6]	[29.4-46.4]							[35.3-60.0]	[95% CI]									
	45.3	31.9							52.90	47.10									
	72.7	2.34	15.63	7.81	1.56				59.4	40.6									
	[64.9-80.4]	[0.00-4.96]	[9.33-21.9]	[3.16-12.5]	[0.00-3.71]				[47.3-71.4]	[28.6-52.7]									
	44.0	N.R.	3.20	19.00	N.R.				61.1	38.80									
	87.5	12.5							25.4	22.2									
	[81.8-93.2]	[6.77-18.2]							[14.7-36.2]	[95% CI]									
	83.50	16.50							29.0	24.0									

対照としては、過去に報告のある日本人における遺伝子解析結果を示す。N.R.: 報告なし



表 2-2-A 本研究における DILI 患者の HLA クラス I 遺伝子座の解析結果 (53 症例, 106 アリル)

Sample	HLA-A 遺伝子			HLA-B 遺伝子			HLA-Cw 遺伝子		
	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	
HT1	*2402/*3303	A24/A33	*4403/*5201	B44/B52	*1202/*1403	Blank/blank			
HT2	*0101/*2601	A1/A26	*5201/*5502	B52/B55	*0303/*1202	Cw9/blank			
HT3	*1101/*3303	A11/A33	*5801/*6701	B58/B67	*0302/*0702	Cw10/Cw7			
HT4	*2402/*2402	A24/A24	*0702/*4002	B7/B61	*0304/*0702	Cw10/Cw7			
HT5	*2402/*2602	A24/A26	*4006/*5201	B61/B52	*0801/*1202	Cw8/blank			
HT6	*0206/*2402	A2/A24	*4001/*5901	B60/B59	*0102/*0304	Cw1/Cw10			
HT7	*2402/*2402	A24/A24	*0702/*1518	B7/B71	*0702/*0801	Cw7/Cw8			
HT8	*0206/*2402	A2/A24	*1518/*2704	B71/B27	*0704/*1202	Cw7/blank			
HT9	*0201/*2402	A2/A24	*1511/*3501	B75/B35	*0303/*0801	Cw9/Cw8			
HT10	*2402/*3101	A24/A31	*2705/*5201	B27/B52	*0102/*1202	Cw1/blank			
HT11	*0207/*2402	A2/A24	*4601/*5201	B46/B52	*0102/*1202	Cw1/blank			
HT12	*2402/*2402	A24/A24	*0702/*5201	B7/B52	*0702/*1202	Cw7/blank			
HT13	*2402/*2402	A24/A24	*0702/*4601	B7/B46	*0102/*0702	Cw1/Cw7			
HT15	*2402/*3101	A24/A31	*0702/*5601	B7/B56	*0401/*0702	Cw4/Cw7			
HT16	*2402/*3101	A24/A31	*5101/*5101	B51/B51	*1402/*1502	Blank/blank			
HT17	*2602/*3101	A26/A31	*1501/*5101	B62/B51	*0303/*1402	Cw9/blank			
HT18	*0201/*3101	A2/A31	*4002/*5101	B61/B51	*0304/*1402	Cw10/blank			
HT19	*1101/*2601	A11/A26	*3901/*5601	B39/B56	*0102/*0702	Cw1/Cw7			
HT20	*0201/*2402	A2/A24	*3501/*5504	B35/B55	*0303/*0303	Cw9/Cw9			

表 2-2-A (続き)

Sample	HLA-A 遺伝子			HLA-B 遺伝子			HLA-Cw 遺伝子		
	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	
HT21	*2402/*2402	A24/A24	*3501/*4001	B35/B60	*0303/*0304	Cw9/Cw10			
HT22	*0201/*0210	A2/A210/A2	*3501/*4006	B35/B61	*0303/*0801	Cw9/Cw8			
HT23	*1101/*2402	A11/A24	*4801/*4801	B48/B48	*0801/*0803	Cw8/Cw8			
HT24	*0206/*2402	A2/A24	*5201/*5502	B52/B55	*0102/*1202	Cw1/blank			
HT25	*0207/*2602	A2/A26	*4006/*5201	B61/B52	*0801/*1202	Cw8/blank			
HT26	*2402/*3303	A24/A33	*1518/*440301	B71/B44	*0704/*1403	Cw7/Cw1/blank			
HT27	*0301/*2402	A3/A24	*4402/*4801	B44/B48	*0501/*0803	Cw5/Cw8			
HT28	*2402/*2402	A24/A24	*4006/*5401	B61/B54	*0102/*0801	Cw1/Cw8			
HT29	*1101/*3101	A11/A31	*4002/*670101	B61/B67	*0304/*0702	Cw10/Cw7			
HT30	*0206/*2601	A2/A26	*3501/*4002	B35/B61	*0303/*0303	Cw9/Cw9			
HT31	*0201/*3101	A2/A31	*1511/*4001	B75/B60	*0303/*0304	Cw9/Cw10			
HT32	*2402/*3303	A24/A33	*440301/*5101	B44/B51	*1402/*1403	Cw1/bla/nk/Cw1/blank			
HT34	*0206/*1101	A2/A11	*1501/*4001	B62/B60	*0304/*0401	Cw10/Cw4			
HT35	*2402/*3101	A24/A31	*5101/*5201	B51/B52	*1202/*1402	Blank/Cw1/blank			
HT36	*0206/*2402	A2/A24	*5101/*5201	B51/B52	*1202/*1402	Blank/Cw1/blank			
HT37	*2402/*3303	A24/A33	*5201/*5801	B52/B58	*0302/*1202	Cw10/blank			
HT38	*0207/*2402	A2/A24	*5201/*5201	B52/B52	*1202/*1202	Blank/blank			
HT40	*2402/*2402	A24/A24	*5401/*5601	B54/B56	*0102/*0102	Cw1Cw1			
HT41	*2402/*3101	A24/A31	*0702/*3501	B7/B35	*0702/*0801	Cw7/Cw8			

表 2-2-A (続き)

Sample	HLA-A 遺伝子		HLA-B 遺伝子		HLA-Cw 遺伝子	
	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ
HT42	*0206/*2601	A2/A26	*3501/*4002	B35/B61	*0303/*0304	Cw9/Cw10
HT43	*2601/*2601	A26/A26	*1501/*5101	B62/B51	*0102/*0304	Cw1/Cw10
HT44	*2402/*2603	A24/A26	*1518/*3501	B71/B35	*0303/*0704	Cw9/Cw7
HT45	*1101/*3303	A11/A33	*4001/*440301	B60/B44	*0304/*1403	Cw10/Cw1/blank
HT47	*2402/*2601	A24/A26	*4002/*4601	B61/B46	*0304/*0801	Cw10/Cw8
HT49	*2402/*2402	A24/A24	*5201/*5201	B52/B52	*1202/*1202	Blank/blank
HT50	*2601/*3303	A26/A33	*4002/*5101	B61/B51	*0304/*1402	Cw10/Cw1/blank
HT51	*1101/*3101	A11/A31	*4801/*5101	B48/B51	*0801/*1402	Cw8/Cw1/blank
HT52	*2402/*2402	A24/A24	*4001/*4006	B60/B61	*0304/*0801	Cw10/Cw8
HT53	*1101/*1101	A11/A11	*5603/*670101	B56/B67	*0102/*0702	Cw1/Cw7
HT54	*1101/*2601	A11/A26	*0702/*4801	B7/B48	*0702/*0801	Cw7/Cw8
HT55	*2402/*2402	A24/A24	*4002/*4601	B61/B46	*0102/*0304	Cw1/Cw10
HT56	*0201/*0201	A2/A2	*4002/*5101	B61/B51	*0303/*1402	Cw9/Cw1/blank
HT57	*2603/*3303	A26/A33	*1501/*440301	B62/B44	*0303/*1403	Cw9/Cw1/blank
HT60	*0201/*1101	A2/A11	*3501/*4801	B35/B48	*0303/*0801	Cw9/Cw8

HT\_33 はゲノム DNA の保存状況が悪く解析が不可能であった。

表 2-2-B 本研究における DILI 患者の HLA クラス II 遺伝子座の解析結果 (52 症例, 104 アリル)

Sample	HLA-DRB1 遺伝子		HLA-DQB1 遺伝子		HLA-DPB1 遺伝子	
	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ
HT1	*1302/*1502	DR13/DR15	*0601/*0604	DQ6/DQ6	*0901/*0901	
HT2	*0405/*1502	DR4/DR15	*0401/*0601	DQ4/DQ6	*0201/*0402	
HT3	*1302/*1602	DR13/DR16	*0502/*0609	DQ5/DQ6	*0201/*0301	
HT4	*0901/*1101	DR9/DR11	*0301/*0303	DQ7/DQ9	*0201/*0301	
HT5	*0405/*1502	DR4/DR15	*0401/*0601	DQ4/DQ6	*0201/*0501	
HT6	*0405/*0803	DR4/DR8	*0401/*0601	DQ4/DQ6	*0201/*0501	
HT7	*0101/*0802	DR1/DR8	*0402/*0501	DQ4/DQ5	*0201/*0501	
HT8	*0401/*1202	DR4/DR12	*0301/*0301	DQ7/DQ7	*0201/*1401	
HT9	*0403/*0901	DR4/DR9	*0302/*0303	DQ8/DQ9	*0301/*0501	
HT10	*0101/*1502	DR1/DR15	*0501/*0601	DQ5/DQ6	*0201/*0901	
HT11	*0803/*1406	DR8/DR14	*0301/*0601	DQ7/DQ6	*0201/*0301	
HT12	*0101/*1502	DR1/DR15	*0501/*0601	DQ5/DQ6	*0501/*0901	
HT13	*0101/*0803	DR1/DR8	*0501/*0601	DQ5/DQ6	*0202/*0402	
HT15	*0101/*1202	DR1/DR12	*0301/*0501	DQ7/DQ5	*0402/*0501	
HT16	*0405/*0901	DR4/DR9	*0303/*0401	DQ9/DQ4	*0501/*0501	
HT17	*1403/*1406	DR14/DR14	*0301/*0301	DQ7/DQ7	*0201/*0501	
HT18	*0802/*0901	DR8/DR9	*0303/*0402	DQ9/DQ4	*0501/*0501	
HT19	*0405/*0901	DR4/DR9	*0303/*0401	DQ9/DQ4	*0301/*0501	
HT20	*0802/*1201	DR8/DR12	*0302/*0303	DQ8/DQ9	*0501/*0501	

表 2-2-B (続き)

Sample	HLA-DRB1 遺伝子		HLA-DQB1 遺伝子		HLA-DPB1 遺伝子	
	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ
HT21	*0405/*0802	DR4/DR8	*0302/*0401	DQ8/DQ4	*0501/*0501	DQ8/DQ4
HT22	*0405/*0901	DR4/DR9	*0303/*0401	DQ9/DQ4	*0501/*3601	DQ9/DQ4
HT23	*0406/*1101	DR4/DR11	*0301/*0302	DQ7/DQ8	*0201/*0202	DQ7/DQ8
HT24	*0405/*1502	DR4/DR15	*0401/*0601	DQ4/DQ6	*0201/*0901	DQ4/DQ6
HT25	*1202/*1502	DR12/DR15	*0301/*0601	DQ7/DQ6	*0201/*0901	DQ7/DQ6
HT26	*0401/*1302	DR4/DR13	*0301/*0604	DQ7/DQ6	*0201/*1401	DQ7/DQ6
HT27	*0405/*1201	DR4/DR12	*0301/*0401	DQ7/DQ4	*0501/*0501	DQ7/DQ4
HT28	*0803/*0901	DR8/DR9	*0303/*0601	DQ9/DQ6	*0201/*0501	DQ9/DQ6
HT29	*0803/*1201	DR8/DR12	*0301/*0601	DQ7/DQ6	*0201/*0501	DQ7/DQ6
HT30	*1405/*1502	DR14/DR15	*0503/*0601	DQ5/DQ6	*0501/*0901	DQ5/DQ6
HT31	*0901/*1401	DR9/DR14	*0303/*0503	DQ9/DQ5	*0201/*0301	DQ9/DQ5
HT32	*1302/*1403	DR13/DR1403/DR14	*0301/*0604	DQ7/DQ6	*0201/*0401	DQ7/DQ6
HT34	*0405/*0406	DR4/DR4	*0302/*0401	DQ8/DQ4	*0201/*0201	DQ8/DQ4
HT35	*0405/*1502	DR4/DR15	*0401/*0601	DQ4/DQ6	*0301/*0901	DQ4/DQ6
HT36	*0405/*1502	DR4/DR15	*0401/*0601	DQ4/DQ6	*0501/*0901	DQ4/DQ6
HT37	*1201/*1502	DR12/DR15	*0301/*0601	DQ7/DQ6	*0501/*0901	DQ7/DQ6
HT38	*0901/*1502	DR9/DR15	*0303/*0601	DQ9/DQ6	*0501/*0901	DQ9/DQ6
HT40	*0803/*1501	DR8/DR15	*0601/*0602	DQ6/DQ6	*0501/*1901	DQ6/DQ6
HT41	*0403/*0403	DR4/DR4	*0302/*0302	DQ8/DQ8	*0201/*0501	DQ8/DQ8

表 2-2-B (続き)

Sample	HLA-DRB1 遺伝子		HLA-DQB1 遺伝子		HLA-DPB1 遺伝子	
	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ	遺伝子型	セロタイプ
HT42	*0403/*1501	DR4/DR15	*0302/*0602	DQ8/DQ6	*0501/*0501	DQ8/DQ6
HT43	*0406/*0410	DR4/DR4	*0302/*0402	DQ8/DQ4	*0201/*0501	DQ8/DQ4
HT44	*0401/*0802	DR4/DR8	*0301/*0402	DQ7/DQ4	*0201/*0301	DQ7/DQ4
HT45	*1302/*1501	DR13/DR15	*0602/*0604	DQ6/DQ6	*0201/*0401	DQ6/DQ6
HT47	*0803/*1405	DR8/DR14	*0503/*0601	DQ5/DQ6	*0501/*0501	DQ5/DQ6
HT49	*1502/*1502	DR15/DR15	*0601/*0601	DQ6/DQ6	*0901/*0901	DQ6/DQ6
HT50	*0405/*0803	DR4/DR8	*0401/*0601	DQ4/DQ6	*0301/*0501	DQ4/DQ6
HT51	*0405/*0901	DR4/DR9	*0303/*0401	DQ9/DQ4	*0301/*0501	DQ9/DQ4
HT52	*0405/*0410	DR4/DR4	*0401/*0402	DQ4/DQ4	*0301/*4701	DQ4/DQ4
HT54	*0101/*1405	DR1/DR14	*0501/*0503	DQ5/DQ5	*0402/*0501	DQ5/DQ5
HT55	*0803/*1501	DR8/DR15	*0601/*0602	DQ6/DQ6	*0202/*0501	DQ6/DQ6
HT56	*1403/*1501	DR1403/DR14/DR15	*0301/*0602	DQ7/DQ6	*0501/*1401	DQ7/DQ6
HT57	*1302/*1501	DR13/DR15	*0602/*0604	DQ6/DQ6	*0901/*1301	DQ6/DQ6
HT60	*0406/*0802	DR4/DR8	*0302/*0302	DQ8/DQ8	*0201/*0501	DQ8/DQ8

HT\_33、HT\_53 はゲノム DNA の保存状況が悪く解析が不可能であった。

表 2-3-A DILI 患者の HLA クラス I 遺伝子のアレル頻度分布

アレル	HLA-A			HLA-B			HLA-Cw				
	N	頻度[95%CI] (%)	対照(%)	アレル	N	頻度[95%CI] (%)	対照(%)	アレル	N	頻度[95%CI] (%)	対照(%)
*0101	1	0.94 [0.00-2.78]	0.57	*0702	7	6.60 [1.88-11.3]	3.63	*0102	12	11.3 [5.29-17.4]	16.6
*0201	8	7.55 [2.52-12.6]	10.71	*1501	4	3.77 [0.15-7.40]	9.37	*0302	2	1.89 [0.00-4.48]	0.19
*0206	7	6.60 [1.88-11.3]	8.99	*1511	2	1.89 [0.00-4.48]	0.96	*0303	15	14.2 [7.52-20.8]	13.2
*0207	3	2.83 [0.00-5.99]	2.87	*1518	4	3.77 [0.15-7.40]	1.72	*0304	14	13.2 [6.76-19.7]	13.8
*0210	1	0.94 [0.00-2.78]	0.76	*2704	1	0.94 [0.00-2.78]	0.38	*0401	2	1.89 [0.00-4.48]	4.40
*0301	1	0.94 [0.00-2.78]	0.57	*2705	1	0.94 [0.00-2.78]	↑	*0501	1	0.94 [0.00-2.78]	0.38
*1101	11	10.4 [4.57-16.2]	10.71	*3501	9	8.49 [3.18-13.8]	8.80	*0702	11	10.4 [4.57-16.2]	10.3
*2402	42	39.6 [30.3-48.9]	36.5	*3901	1	0.94 [0.00-2.78]	4.02	*0704	3	2.83 [0.00-5.99]	1.34
*2601	9	8.49 [3.18-13.8]	11.3	*4001	6	5.66 [1.26-10.1]	5.35	*0801	13	12.3 [6.02-18.5]	9.75
*2602	3	2.83 [0.00-5.99]	N.R.	*4002	9	8.49 [3.18-13.8]	8.41	*0803	2	1.89 [0.00-4.48]	1.34
*2603	2	1.89 [0.00-4.48]	1.91	*4006	5	4.72 [0.68-8.75]	4.78	*1202	16	15.1 [8.28-21.9]	11.1
*3101	10	9.43 [3.87-15.0]	6.88	*4402	1	0.94 [0.00-2.78]	0.38	*1402	9	8.49 [3.18-13.8]	4.78
*3303	8	7.55 [2.52-12.6]	7.84	*4403	1	0.94 [0.00-2.78]	6.69	*1403	5	4.72 [0.68-8.75]	7.07
				*440301	4	3.77 [0.15-7.40]	↑	*1502	1	0.94 [0.00-2.78]	4.40
				*4601	4	3.77 [0.15-7.40]	3.44				
				*4801	6	5.66 [1.26-10.1]	5.54				
				*5101	11	10.38 [4.57-16.2]	6.88				
				*5201	15	14.15 [7.52-20.8]	10.9				
				*5401	2	1.89 [0.00-4.48]	7.07				

(次ページへ続く)

(次ページより)

*5502	2	1.89	[0.00-4.48]	2.87
*5504	1	0.94	[0.00-2.78]	0.38
*5601	3	2.83	[0.00-5.99]	0.38
*5603	1	0.94	[0.00-2.78]	0.57
*5801	2	1.89	[0.00-4.48]	0.19
*5901	1	0.94	[0.00-2.78]	1.72
*6701	1	0.94	[0.00-2.78]	0.76
*670101	2	1.89	[0.00-4.48]	↑

対照群のアリル頻度は、Nakajima F. et al., Analysis of HLA haplotypes in Japanese, using high resolution allele typing, MHC Vol. 8(1): 1-32, 2008 から引用した。

N. R.: 報告無し、↑: 上に含まれる。



表 2-3-B DILI 患者の HLA クラス II 遺伝子のアレル頻度分布

アレル	HLA-DRB1			HLA-DQB1			HLA-DPB1				
	N	頻度[95%CI] (%)	対照(%)	アレル	N	頻度[95%CI] (%)	対照(%)	アレル	N	頻度[95%CI] (%)	対照(%)
*0101	6	5.77 [1.29-10.3]	3.88	*0301	16	15.4 [8.45-22.3]	12.0	*0201	25	24.0 [15.8-32.3]	26.5
*0401	3	2.88 [0.00-6.10]	1.36	*0302	11	10.6 [4.67-16.5]	10.1	*0202	3	2.88 [0.00-6.10]	3.51
*0403	4	3.85 [0.15-7.54]	3.88	*0303	11	10.6 [4.67-16.5]	14.5	*0301	11	10.6 [4.67-16.5]	5.17
*0405	15	14.4 [7.67-21.2]	13.2	*0401	15	14.4 [7.67-21.2]	13.0	*0401	2	1.92 [0.00-4.56]	3.93
*0406	4	3.85 [0.15-7.54]	3.49	*0402	5	4.81 [0.70-8.92]	3.88	*0402	4	3.85 [0.15-7.54]	5.79
*0410	2	1.92 [0.00-4.56]	2.13	*0501	6	5.77 [1.29-10.3]	4.46	*0501	38	36.5 [27.3-45.8]	40.7
*0802	6	5.77 [1.29-10.3]	3.49	*0502	1	0.96 [0.00-2.84]	3.29	*0901	14	13.5 [6.90-20.0]	7.23
*0803	9	8.65 [3.25-14.1]	6.40	*0503	4	3.85 [0.15-7.54]	5.43	*1301	1	0.96 [0.00-2.84]	1.65
*0901	10	9.62 [3.95-15.3]	13.8	*0601	23	22.1 [14.1-30.1]	14.9	*1401	3	2.88 [0.00-6.10]	2.07
*1101	2	1.92 [0.00-4.56]	3.68	*0602	6	5.77 [1.29-10.3]	11.6	*1901	1	0.96 [0.00-2.84]	0.62
*1201	4	3.85 [0.15-7.54]	2.52	*0604	5	4.81 [0.70-8.92]	5.43	*3601	1	0.96 [0.00-2.84]	N.R.
*1202	3	2.88 [0.00-6.10]	2.13	*0609	1	0.96 [0.00-2.84]	0.19	*4701	1	0.96 [0.00-2.84]	0.21
*1302	6	5.77 [1.29-10.3]	5.62								
*1401	1	0.96 [0.00-2.84]	4.26								
*1403	3	2.88 [0.00-6.10]	0.78								
*1405	3	2.88 [0.00-6.10]	3.10								
*1406	2	1.92 [0.00-4.56]	2.13								
*1501	6	5.77 [1.29-10.3]	11.6								
*1502	14	13.5 [6.90-20.0]	8.91								
*1602	1	0.96 [0.00-2.84]	0.78								

対照群のアリル頻度は、Nakajima F. et al., Analysis of HLA haplotypes in Japanese, using high resolution allele typing, MHC Vol. 8(1): 1-32, 2008 から引用した。  
N. R.: 報告無し

## SNP Array 6.0 による遺伝子解析結果

No.	受付 ID	Runnig ID	Genotyping result			
			濃度(ng/μl)	調整後濃度	cQC	QC
1	Hepatotoxicity_2	2220001A01	80.9	53.9	2.24	97.65
2	Hepatotoxicity_3	2220001A02	105.1	52.6	2.04	95.20
3	Hepatotoxicity_6	2220001A03	80.0	53.3	2.38	97.29
4	Hepatotoxicity_7	2220001A04	82.9	51.8	2.51	97.82
5	Hepatotoxicity_10	2220001A05	66.2	53.8	2.69	98.87
6	Hepatotoxicity_12	2220001A06	94.1	52.3	2.36	98.25
7	Hepatotoxicity_13	2220001A07	103.9	52.0	1.93	95.93
8	Hepatotoxicity_15	2220001A08	55.9	55.9	1.94	96.59
9	Hepatotoxicity_16	2220001A09	46.1	46.1	1.83	97.32
10	Hepatotoxicity_17	2220001A10	45.2	45.2	1.72	97.52
11	Hepatotoxicity_18	2220001A11	148.1	52.3	2.33	98.31
12	Hepatotoxicity_19	2220001A12	177.8	52.3	2.16	98.01
13	Hepatotoxicity_20	2220001B01	89.9	52.9	2.15	97.35
14	Hepatotoxicity_21	2220001B02	212.8	53.2	1.53	96.43
15	Hepatotoxicity_22	2220001B03	69.3	52.0	1.56	94.94
16	Hepatotoxicity_23	2220001B04	180.5	53.1	1.78	97.35
17	Hepatotoxicity_24	2220001B05	116.5	51.8	2.27	97.85
18	Hepatotoxicity_25	2220001B06	52.7	52.7	1.86	95.20
19	Hepatotoxicity_26	2220001B07	113.7	53.5	1.85	96.82
20	Hepatotoxicity_27	2220001B08	45.3	45.3	2.19	98.38
21	Hepatotoxicity_31	2220001B09	45.8	45.8	1.84	97.42
22	Hepatotoxicity_32	2220001B10	55.5	55.5	1.67	94.11
23	Hepatotoxicity_35	2220001B11	154.7	51.6	1.91	97.05
24	Hepatotoxicity_36	2220001B12	81.9	51.2	1.24	97.15
25	Hepatotoxicity_38	2220001C01	158.4	52.8	2.53	98.78
26	Hepatotoxicity_39	2220001C02	88.6	52.1	2.88	98.94
27	Hepatotoxicity_40	2220001C03	81.0	52.4	2.83	98.81
28	Hepatotoxicity_41	2220001C04	92.8	51.6	2.82	98.78
29	Hepatotoxicity_42	2220001C05	125.5	51.7	2.69	99.07
30	Hepatotoxicity_43	2220001C06	55.2	55.2	2.48	97.55
31	Hepatotoxicity_44	2220001C07	81.0	52.4	2.59	99.21
32	Hepatotoxicity_45	2220001C08	64.3	52.2	2.15	97.12
33	Hepatotoxicity_47	2220001C09	69.0	51.8	2.04	98.05
34	Hepatotoxicity_49	2220001C10	54.0	54.0	0.77	90.70
35	Hepatotoxicity_51	2220001C11	54.3	54.3	1.97	96.46
36	Hepatotoxicity_52	2220001C12	58.3	51.4	0.15	87.29
37	Hepatotoxicity_54	2220001D01	56.6	53.1	2.51	98.54
38	Hepatotoxicity_60	2220001D02	297.2	52.4	2.13	97.72
39	Hepatotoxicity_61	2220001D03	81.7	52.9	2.34	98.11
40	Hepatotoxicity_62	2220001D04	103.9	52.0	2.30	98.97
41	Hepatotoxicity_63	2220001D05	60.1	52.0	3.00	98.38
42	Hepatotoxicity_65	2220001D06	114.1	53.7	1.81	95.83
43	Hepatotoxicity_4	2220001D07	38.2	38.2	2.98	98.74
44	Hepatotoxicity_50	2220001D08	43.8	43.8	2.73	98.68
45	Hepatotoxicity_67	2220001D09	37.7	37.7	2.46	98.81
46	Hepatotoxicity_9	2220002A01	39.3	39.3	2.89	98.28
47	Hepatotoxicity_5	2220003A01	29.1	29.1	2.53	97.42
48	Hepatotoxicity_8	2220003A02	32.7	32.7	3.13	98.94

GWAS実施時のFiltering Parameter: 本研究においてはFiltering parameter 3を採用した。

filtering parameter 1

SNP call rate	>95%	Case, Control
HWE	>0.1%	Control
MAF	>1%	Case, Control

pi222(48) vs pi304(184)

Filter passed:	614,563	SNPs
A vs B p# remaining SNP observed/expected	1,059	
< 0.05	7,457	
< 0.01	1431	
< 10 <sup>-3</sup>	557	
< 10 <sup>-4</sup>	354	57,602
< 10 <sup>-5</sup>	245	398,657
< 10 <sup>-6</sup>		

pi222(48) vs pi304(184)\*

Filter passed:	599,507	SNPs
A vs B p# remaining SNP observed/expected	1,050	
< 0.05	7,056	
< 0.01	1237	
< 10 <sup>-3</sup>	442	
< 10 <sup>-4</sup>	255	42,535
< 10 <sup>-5</sup>	184	306,919
< 10 <sup>-6</sup>		

\* Add pi208 (87sample) in genotyping with GTC v4

filtering parameter 2

SNP call rate	>95%	Case, Control
HWE	>0.1% <td>Control</td>	Control
MAF	>10% <td>Case, Control</td>	Case, Control

pi222(48) vs pi304(184)

Filter passed:	457,706	SNPs
A vs B p-1# remaining SNP observed/expected	1,029	
< 0.05	23,543	
< 0.01	5,484	
< 10 <sup>-3</sup>	1103	
< 10 <sup>-4</sup>	477	10,422
< 10 <sup>-5</sup>	317	69,258
< 10 <sup>-6</sup>	219	478,473

pi222(48) vs pi304(184)\*

Filter passed:	445,762	SNPs
A vs B p-1# remaining SNP observed/expected	1,017	
< 0.05	22,665	
< 0.01	5,134	
< 10 <sup>-3</sup>	912	
< 10 <sup>-4</sup>	359	8,054
< 10 <sup>-5</sup>	221	49,578
< 10 <sup>-6</sup>	161	361,179

\* Add pi208 (87sample) in genotyping with GTC v4

filtering parameter 3

SNP call rate	>95%	Case, Control
HWE	>0.1%, >10 <sup>-8</sup> * <td>Control, case</td>	Control, case
MAF	>1%	Case, Control

\* HWEp < 10<sup>-8</sup>, 330/368 SNPs ... errors in scatter

pi222(48) vs pi304(184)\*\*

Filter passed:	596,345	SNPs
A vs B p-1# remaining SNP observed/expected	1,010	
< 0.05	30,110	
< 0.01	6,146	
< 10 <sup>-3</sup>	683	
< 10 <sup>-4</sup>	74	1,241
< 10 <sup>-5</sup>	3	0,503
< 10 <sup>-6</sup>	0	0,000

29/74 SNPs  
... errors in scatter

\*\* Add pi208 (87sample) in genotyping with GTC v4