

続いて、ゲノムワイド関連分析で検出された疾患感受性候補遺伝子領域において、HapMap デー

図 1 ゲノムワイド関連解析による疾患感受性遺伝子同定までの流れ

タを用いた連鎖不平衡解析から TagSNP を選択し、DigiTag2 法を用いた Replication study を実施する。DigiTag2 法は、複数か所の SNP を同時に解析することができるため、ゲノムワイド関連分析で検出された複数の疾患感受性遺伝子候補領域の中から、真の疾患感受性遺伝子を効率よく特定することができる。

最後に、第一義的な疾患感受性遺伝子多型の検出を目指して、Direct sequencing による変異スクリーニングと SNP タイピングを実施する。

C. 研究結果

日本各地の全 23 施設から慢性ウイルス性肝疾患患者合計 1,756 検体を収集し、そのうちの 641 検体について SNP array 6.0 を用いた SNP タイピングを実施した。641 検体のうち、585 検体は QC call rate が 95%以上となり、QC call rate の平均は 98.01%となった。また、日本人健常者 200 検体について同一の SNP array 6.0 を用いた SNP タイピングを実施し、QC call rate が 95%を上回った 184 検体をゲノムワイド関連分析における健常対照群として用いた。

慢性ウイルス性肝疾患患者群を病態および薬

剤応答性に応じてサブグループに分類してゲノムワイド関連分析を実施したところ、(1)ペグインターフェロン+リバビリン (Peg-IFN α +RBV) 併用療法が有効 (再燃例も含む) であった日本人患

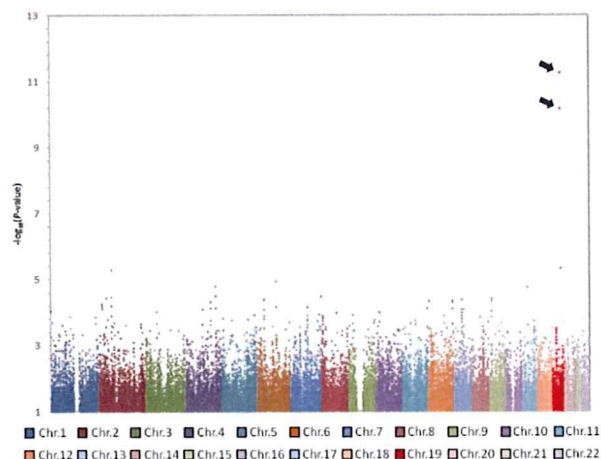


図 2 PEG-IFN α /RBV 併用療法を受けた日本人 HCV 患者 142 検体を用いたゲノムワイド関連分析の結果

者 (VR 群) と無効であった患者 (NVR 群) のゲノムワイド関連分析、(2) HBV 感染患者群と健常対照群のゲノムワイド関連分析において、それぞれゲノムワイド有意水準に達する遺伝子領域を検出した。

NVR 群 78 検体と VR 群 64 検体のゲノムワイド関連分析の結果、19 番染色体上の *IL28B* 遺伝子周辺に治療無効に関連する有意な SNP を 2 か所発見した (rs8099917: P 値= 3.11×10^{-15} 、OR=30.0、rs12980275: P 値= 1.93×10^{-13} 、OR=20.3) (図 2)。続いて、GWAS で用いた 142 検体とは独立の NVR 群 50 検体、VR 群 122 検体を用いた Replication study を実施し、GWAS で検出された 2 か所の SNP は、治療無効に強い関連があることが再現された (rs8099917: P 値= 9.47×10^{-18} 、OR=27.4、rs12980275: P 値= 5.46×10^{-15} 、OR=19.2)。特に rs8099917 のマイナーアレル (G) を持つ HCV 患者群は、危険率が約 30 倍の確率 (P 値= 2.68×10^{-32}) で Peg-IFN α +RBV 併用療法が無効となるこ

とが明らかとなった。

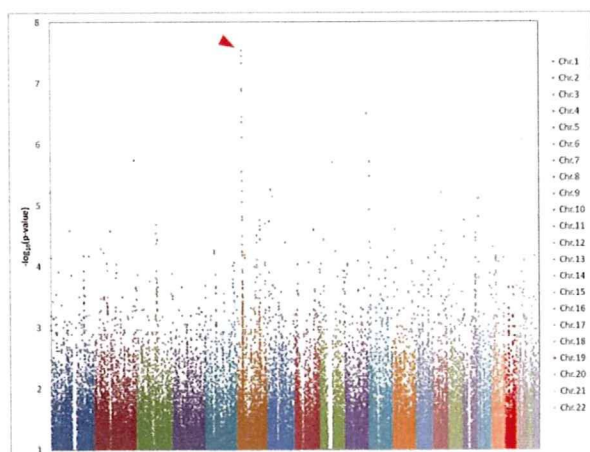


図 3 HBV 感染患者群 184 検体と健常対照群 184 検体のゲノムワイド関連分析の結果

DigiTag2 法による 16 か所の SNP タイピングの結果、および *IL28B* 遺伝子領域の変異スクリーニング/SNP タイピングの結果から、連鎖不平衡解析を行ったところ、*IL28B* 遺伝子を含む 19 番染色体上の約 11.3 kb (chr19: 44,424,341-44,435,661) の領域は非常に強い連鎖不平衡状態 ($r^2 > 0.96$) となっていることが明らかとなった。また、ほぼ同時期に欧米のグループから、Peg-IFN α +RBV 併用療法の有効性に対して、*IL28B* 遺伝子の上流約 3 kb に存在する rs12979860 (chr. 19: 44,430,627) が非常に強い関連を示すことが報告された。欧米のグループから報告された rs12979860 は、日本人における連鎖不平衡解析の結果から rs8099917 と同じ連鎖不平衡ブロック内 ($r^2 = 0.98$) に存在することが明らかとなった。

HBV 感染患者群 184 検体と健常対照群 184 検体のゲノムワイド関連分析の結果からは、6 番染色体上の *HLA-DPA1*、*HLA-DPBI* 遺伝子周辺から慢性 B 型肝炎に関連する有意な SNP を 5 か所検出した (P 値 = $2.96 \times 10^{-8} \sim 4.75 \times 10^{-8}$) (図 3 および表 1)。

2009 年に、東京大学医科学研究所のグループが慢性 B 型肝炎患者 804 検体と 2,201 検体の健常対象者を用いたゲノムワイド関連分析から、*HLA-DPA1* 遺伝子と *HLA-DPBI* 遺伝子を含むゲノム領域内の 11 個の遺伝子多型と B 型慢性肝炎との間に有意な関連があることを報告した (P 値 = $3.62 \times 10^{-8} \sim 1.16 \times 10^{-13}$)。すなわち、慢性 B 型肝炎と *HLA-DPA1*、*HLA-DPBI* 遺伝子が有意な関連を示すことが独立の 2 グループから得られたことから、再現性が確認された。

HLA-DP が関連する分子機序や慢性肝炎発症メカニズムの解明、また B 型慢性肝炎に関連する新規の疾患感受性遺伝子の探索を目指して、現在、東京大学医科学研究所と共同で研究を進める準備を整えた。

D. 考察

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療無効に関連する SNP (rs8099917) を治療前に解析することで、根治を見込める患者群を高い確率で選別することが可能となり、また、治療効果が低い患者群はインターフェロン治療の副作用や高額な出費から免れることが可能となる。

また、*IL28B* 遺伝子は通常の C 型肝炎治療に用いられる IFN- α とは異なる IFN- λ の一種で、その下流に存在する IFN 誘導遺伝子群を誘導して抗ウイルス効果を発揮する。rs8099917 のマイナーアレル (G) を保有する C 型肝炎患者群では、*IL28B* の発現量が有意に低いことから、今

	dbSNP RS ID	rs9277542	rs9277550	rs3128963	rs3117229	rs3130186
	Chromosome	6	6	6	6	6
	Physical Position	33,163,225	33,163,465	33,163,758	33,164,047	33,164,185
Case	total	184	183	184	184	183
	AA	18	18	111	111	18
	AB	55	54	55	55	55
	BB	111	111	18	18	110
	MAF	0.247	0.246	0.247	0.247	0.249
Control	total	184	184	184	184	184
	AA	30	30	52	52	30
	AB	102	102	102	102	102
	BB	52	52	30	30	52
	MAF	0.440	0.440	0.440	0.440	0.440
allele frequency	Case (allele A)	91	90	277	277	91
	Case (allele B)	277	276	91	91	275
	Ctrl (allele A)	162	162	206	206	162
	Ctrl (allele B)	206	206	162	162	206
	P-value	3.59E-08	2.96E-08	3.59E-08	3.59E-08	4.75E-08
	OR	0.42	0.41	0.42	0.42	0.41
	95%CI (lower)	0.31	0.30	0.31	0.31	0.30
	95%CI (upper)	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57

表 1 慢性 B 型肝炎と関連が見られた SNP

後この IL28B を増強する新規薬剤を開発することで、現在ペグインターフェロン+リバビリン併用療法が効かない、または効果が低い患者も根治が望める可能性がある。

2009 年には、欧米のグループから *IL28B* 遺伝子領域に存在する SNP(rs12979860)は、C 型肝炎の自然治癒にも有意な関連を示すことが報告された。日本人における C 型肝炎の自然治癒群についてのゲノムワイド関連解析を実施することで、日本人においても同じ遺伝子が C 型肝炎の自然治癒に寄与するか再現性を確認するとともに、*IL28B* 遺伝子以外の新規の疾患感受性遺伝子を探索することができる。

E. 結論

C 型肝炎に対する Peg-IFN α +RBV 併用療法に対する応答性と *IL28B* (*IFN λ 3*) 遺伝子の多型が強く関連することを発見し、また慢性 B 型肝炎と *HLA-DPA1*、*HLA-DPBI* 遺伝子の多型が関連することも確認した。

今後も肝炎の発症や病態に関わる新たな遺伝要因の発見と分子機序の解明に向けた研究が期待される。すなわち、本研究で取得した QC call rate が 95%を上回る 585 検体のタイピングデータについて、病態や薬剤応答性などの臨床情報に基づいてサブグループに分類したうえで関連分析を実施することにより、従来のゲノム解析手法では見つけだすことのできなかつた、HBV 感染および HCV 感染による様々な病態や薬剤応答性などに関与する新規の疾患関連遺伝子を検出できる可能性がある。そのような成果が新たな治療薬の開発や疾患の予防につながることを目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishida N., Tanabe T., et al.: Further development of multiplex single

nucleotide polymorphism typing method, the DigiTag2 assay, *Anal. Biochem.*, 364: 78-85 (2007)

- 2) Miyagawa T., Nishida N., et al.: Appropriate data cleaning methods for genome-wide association study, *J. Hum. Genet.*, 53: 886-893 (2008)
- 3) Nishida N., Koike A., et al.: Evaluating the performance of Affymetrix SNP Array 6.0 platform with 400 Japanese individuals, *BMC Genomics*, 9: 431 (2008)
- 4) Koike A., Nishida N., et al.: Genome-wide association database developed in the Japanese Integrated Database Project, *J. Hum. Genet.*, 54(9): 543-546 (2009)
- 5) Tanaka Y., Nishida N., et al.: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C, *Nat. Genet.*, 41(10): 1105-1109 (2009)

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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 19～21 年度）

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

分担研究者：黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科 副部長

分担研究課題：C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN・RBV 併用療法における治療効果規定
因子のデータマイニング解析

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN・RBV 併用療法の治療効果予測因子についてデータマイニング解析を行った。早期ウイルス陰性化には肝脂肪化、血糖値、GGT 値などのインスリン抵抗性関連因子が重要であり（Hepatology Research in press）、ウイルス学的著効には、血小板数、AFP 値、年齢などの肝線維化関連因子、および ISDR 変異数、Core70 アミノ酸変異などの HCV 遺伝子構造（Kurosaki et al. in submission）が重要であることを示した。ウイルス非陰性化には、AFP 値、Core70 アミノ酸変異、GGT 値などが関連するが、最大でもウイルス非陰性化率 50%の症例を同定するにとどまった。しかしながら、網羅的 GWAS 解析結果と上記データを統合的にデータマイニング解析することにより、IL28B 遺伝子多型が最も重要なウイルス非陰性化予測因子であり、さらに HCVRNA 量、血小板数、ISDR 変異を組み合わせることにより、ウイルス非陰性化率が 82%の治療抵抗性症例と 5%の治療感受性症例を同定できた（Kurosaki et al. in submission）。GWAS 解析結果を臨床に応用し、個別化治療を実践する上で有用なアルゴリズムが構築できた。

A. 研究目的

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法によりウイルス完全排除が達成される症例は約 50%であり、治療抵抗性の機序解明は臨床的に重要な課題である。治療抵抗性にはウイルス因子と生体因子の両者が関与する。本研究班の共同研究により、インターフェロン治療効果を規定する宿主要因が IL28B の SNP であることが解明された。本研究では、宿主、ウイルス因子をデータマイニング手法を用いて統合的に解析することにより、これらの基礎的研究成果を一般臨床に応用する上での、理解しやすいアルゴリズムを構築することを目的とした。

B. 研究方法

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行した症例 500 例を集積し、ウイルス遺伝子変異（ISDR 変異数、Core アミノ酸変異）、ウイルス量、IL28B 遺伝子 SNP を含む、種々の要因を投入して、治療効果と関連する因子を決定木手法で解析した。

C. 研究結果

1. 治療中に HCVRNA が陰性化しない NVR は、解析集団全体では 30%であった。NVR 予測因子を同定するためのデータマイニング解析では IL28B が最も効率的な予測因子として同定された。IL28B

が minor であれば NVR は 74%、major であれば 13% であった。IL28B が Minor のなかでも血小板数 14 万未満では、82%が NVR であった。一方、IL28B が Major のなかでは、HCVRNA が 600KIU/ml 未満であれば NVR の確率はわずか 5%であり、HCVRNA が 600KIU/ml 以上であっても、血小板数が 12 万以上であれば NVR は 10%と低率であった。

2. SVR 予測因子を同定するためのデータマイニング解析では、やはり IL28B が最も効率的に SVR を同定する因子であった。IL28B が Minor であれば SVR の確率はわずか 16%であったのに対し、Major では 51%であった。Major であれば、87%は治療中に HCVRNA が陰性化するが、そのなかでも、HCVRNA が 600KIU/ml 未満 (SVR73%)、HCVRNA が 600KIU/ml 以上でも ISDR が変異型 (SVR67%)、HCVRNA が 600KIU/ml 以上で ISDR が野生型でも血小板数が 12 万以上 (SVR54%) では SVR 率が高かった。逆に、HCVRNA が 600KIU/ml 以上、ISDR が野生型で血小板数が 12 万未満の症例は IL28Bmajor であっても SVR は 23%と低かった。

D. 考察

データマイニング解析により、ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療前効果判別アルゴリズムを構築した結果、強力な抗ウイルス効果を有する本療法では、ウイルス因子よりも生体因子が治療抵抗性因子として顕在化した。このデータマイニング解析結果に基づき、現状の標準治療では効果が見込めず将来のより強力な治療を行う必要がある症例を囲い込むことが可能であり、また NVR にはならないものの SVR を達成するためには十分な薬剤投与量を確保、あるいは治療期間を延長すべき症例を同定することが可能であり、患者状態に応じた個別化治療の判断基準になるアル

ゴリズムが作成できた。

E. 結論

データマイニング解析により、ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果を規定する因子を統合的に解析し、GWAS 解析により見出された知見を、臨床応用するためのアルゴリズムを構築できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Kurosaki M**, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Komatsu N, Umeda N, et al. The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase levels are associated with fibrosis progression in chronic hepatitis C with non-response to interferon therapy. *J Hepatol* 2008;48:736-742.
2. **Kurosaki M**, Izumi N. External validation of FIB-4: diagnostic accuracy is limited in elderly populations. *Hepatology* 2008;47:352-353.
3. Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, **Kurosaki M**, Enomoto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology* 2008;134:1396-1405.
4. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M.,

Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet. 2009;41(10):1105-9.

5. Itakura J., **Kurosaki M.**, Itakura Y., Maekawa S., Asahina Y., Izumi N., et al. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. Biosystems. 2009;12:12.
6. **Kurosaki M.**, Matsunaga K., Hirayama I., Tanaka T., Sato M., Yasui Y., et al. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. Hepatol Res. 2009; in press.

2. 学会発表

(1) データマイニング解析に基づくC型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果予測と治療戦略 黒崎雅之、岩崎学、平松直樹、鈴木義之、坂本直哉、坂本穰、菅内文中、泉並木 第45回日本肝臓学会総会(2009年6月)

(2) Impact of Mutations in ISDR and Core Region of HCV on Pretreatment Prediction of Sustained Virological Response to Pegylated-interferon Plus Ribavirin Therapy: Classification and Regression Tree Analysis. Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Manabu Iwasaki, Minoru

Sakamoto, Yoshiyuki Suzuki, Naoki Hiramatsu, Fuminaka Sugauchi, Namiki Izumi. 16th International Symposium on HCV and related viruses (2009年10月)

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 19～21 年度)

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

分担研究者: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に加え、肝炎の進展に寄与する宿主因子の違いも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。本研究班において、肝炎・肝細胞癌及び末梢血単核球 (PBMC) の遺伝子発現解析を進め、遺伝子発現データベースの構築を試みた。癌局所の免疫応答を示す癌浸潤リンパ球、また、肝癌患者の末梢血液単核球細胞の遺伝子発現プロファイル解析した。また、PegIFN+Rib 併用療法を施行した、C 型慢性肝炎症例につき、治療前の肝組織と末梢血単核球 (PBMC) の遺伝子発現を解析した。さらに治療前と治療中の肝生検組織の遺伝子発現解析を行い、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。

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 型肝細胞癌、C 型慢性肝炎、C 型肝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。本研究班では、肝炎・肝細胞癌及び末梢血単核球 (PBMC) の遺伝子発現解析を進め、遺伝子発現データベースの構築を試みた。癌局所の免疫応答を示す癌浸潤リンパ球、また、肝癌患者の末梢血液単核球細胞の遺伝子発現プロファイルを解析した。また、PegIFN+Rib 併用療法を施行した C 型慢性肝炎症例につき、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用いて解析した。さらに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。

C. 結果

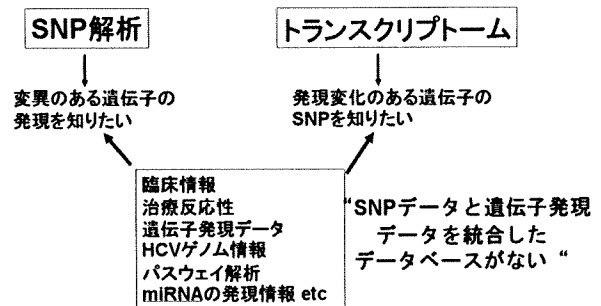
肝癌浸潤リンパ球の遺伝子発現プロファイルを包括的に解析することにより、局所における宿主の癌に対する免疫応答の特徴が解明できることが示唆された。さらに、遺伝子発現プロファイルにおいて、肝癌浸潤リンパ球の特徴が、全身の末梢組織を循環する PBMC において反映されていることが見出された。このことは、肝癌患者における PBMC の遺伝子発現解析によって、肝癌発生時における宿主の局所免疫応答を解析できる可能性を示唆するものであり、肝癌診断、また肝癌治療におけるその効果の判定に応用できる可能性を秘めていた。

PegIFN+Rib 併用療法を施行した症例の治療前の肝生検組織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。

IL28B 遺伝子多型と肝組織遺伝子発現の関連性を解析すると、肝組織における ISG と発現と IL28B 遺伝子多型の関連性が見出された。

D. 考察

SNPデータと遺伝子発現データの統合



遺伝子発現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、病態の解明と新しい治療法開発が可能になると考えられた。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。

E. 研究発表

1. Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells reflect the pathophysiology of type 2 diabetes. Takamura T, Honda M, Kaneko S. et al. BBRC. 2007 361(2):379-84.
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, Kamiyo K, Kaneko S. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Feb 1;366(1):186-92. Epub 2007 Dec 4.
 10. Comprehensive gene expression analysis of 5'-end of mRNA identified novel intronic transcripts associated with hepatocellular carcinoma. Hodo Y, Hashimoto SI, Honda M, Yamashita T, Suzuki Y, Sugano S, Kaneko S, Matsushima K. *Genomics.* 2010 Jan 21. [Epub ahead of print]
 11. dUTP pyrophosphatase expression correlates with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Takatori H, Yamashita T, Honda M, Nishino R, Arai K, Yamashita T, Takamura H, Ohta T, Zen Y, Kaneko S. *Liver Int.* 2009 Nov 30. [Epub ahead of print]
 12. CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under ER stress in patients with type 2 diabetes. Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S. *Diabetes.* 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]
 13. 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.* 2009 Apr;49(4):1098-112.
 14. Altered Hepatic Gene Expression Profiles Associated with Myocardial Ischemia. Ootsuji H, Honda H, Kaneko S, Usui S, Okajima M, Okada H, Sakai Y, Takamura T, Horimoto K, Takamura M. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2010 Feb 1;3(1):68-77. Epub 2009 Dec 1
 15. La protein required for IRES-directed translation is a potential therapeutic target for hepatitis C virus replication. Shirasaki T, Honda M, Mizuno H, Shimakami T, Okada H, Sakai Y, Murakami S, Wakita T, Kaneko S. *Journal of Infectious Diseases* 2010 in press

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特願 2006-294933 「末梢血液細胞の遺伝子発現解析による肝臓診断遺伝子セットの同定と診断キットの開発」

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 19～21 年度）

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：長尾由実子 久留米大学医学部消化器疾患情報講座 准教授

研究協力者：佐田通夫 同大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授

分担研究課題：扁平苔癬並びに口腔扁平上皮癌と重複癌におけるインスリン抵抗性

研究要旨：C型肝炎ウイルス（HCV）は、扁平苔癬や口腔扁平上皮癌（SCC）の発症に関与するが、詳細は不明である。ただ、HCV がインスリン抵抗性を引き起こし、このことが扁平苔癬を含む肝外病変の発症に関与している可能性を報告してきた。そこで、本研究では、口腔 SCC 患者について HCV 感染者と非感染者における重複癌並びにインスリン抵抗性について検討した。対象は、1992 年～1994 年に口腔 SCC を発症し、初めて久留米大学病院を受診し入院加療した患者 60 例。観察期間は、久留米大学初診から最終再来日まで（2008 年 10 月 17 日直近日）。レトロスペクティブにカルテを調査すると共に、全診療科から提出された病理組織学的診断を確認した。口腔 SCC 患者 60 例において、多重複癌発生率は 35%、HCV 抗体陽性率は 26.7%であった。HCV 抗体陽性者における多重複癌発生率（62.5%）は、HCV 抗体陰性者（25%）よりも有意に高率であった。HCV 抗体陽性者における多重複癌として最も認められた臓器は肝臓（肝細胞癌）であり、HCV 抗体陰性者では胃（腺癌）であった。多変量解析により重複癌発生に関わる因子は、Stage IV、HCV 抗体陽性、70 歳以上の年齢層であった。さらに、インスリン抵抗性が、HCV 感染者における重複癌に関与している可能性が推察された。HCV 感染のある口腔 SCC 患者では、とくに多重複癌について注意深く経過観察する必要がある（Nagao Y, Sata M. Med Sci Monit 2009; 15: 453-459）。HCV 感染者には、インスリン抵抗性の測定が必要であり、種々の肝外病変のチェックが必要である。HCV 肝疾患患者に高頻度に認められる扁平苔癬を早期発見し、早期治療を行うことは、患者や住民の生活の QOL を向上させることにも繋がる。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は、肝疾患だけではなく肝疾患以外の重篤な疾患の発症にも関与している。扁平苔癬やシェーグレン症候群も HCV の肝外合併症の一つである。現在までに、HCV 感染者の 10-20%に扁平苔癬を合併すること、HCV 関連の扁平苔癬では、皮膚や口腔粘膜内で HCV が増殖していることが証明され、HCV 感染を伴う扁平苔癬は非感染者よりも口腔癌の発生率が高いこともわかっているが、種々の HCV 関連肝外病変の発症メカニズムは不明である。扁平苔癬の発症

には、肝炎ウイルス量や genotype、肝機能等は関与しない。ただし、

扁平苔癬のある HCV 感染者は、扁平苔癬のない患者に比べ、インスリン抵抗性が関与しており、扁平苔癬の発症には宿主因子が強く関連していると推察している。

扁平苔癬は、HCV 感染者の方が非感染者よりも有意に悪性転換する。本調査では、1992 年～1994 年に口腔 SCC を発症し、初めて久留米大学病院を受診し入院加療した患者 60 例について、HCV 感染者と非感染者における重複癌ならびにインス

リン抵抗性について検討した。

B. 研究方法

全対象患者は、初診時もしくは入院時に上部消化管検査、腹部エコー検査、生化学検査、肝炎ウイルスマーカーが検査された。

重複癌発生の観察期間は、久留米大学初診から最終再来日まで（2008年10月17日直近日）とした。レトロスペクティブにカルテを調査すると共に、全診療科から提出された病理組織学的診断を確認した。

重複癌の定義は、(i) 個々の腫瘍は、明らかに悪性像を呈する、(ii) 個々の腫瘍は、別個に存在する、(iii) 一方の腫瘍は、他方からの転移ではないとした。第1癌と第2癌の診断間隔が6ヶ月未満を同時性、6ヶ月以上を異時性とした。口腔内に複数の腫瘍が多発した場合は、同じ組織型は口腔多発癌、異なる組織型は重複癌とし、今回の検討では口腔多発癌は除外した。

(倫理面への配慮)

本調査は、久留米大学病院を受診した患者が、治療の一環として受けたカルテを基に調査を行ったものであり、本研究のために新たに検査を実施したものではない。

C. 研究結果

口腔 SCC 患者 60 例において、多重重複癌の発生率は 35% (21/60)、HCV 抗体陽性率は 26.7% (16/60) であった。

HCV 抗体陽性者における多重重複癌発生率 (62.5%) は、HCV 抗体陰性者よりも有意に高率であった (表 1)。HCV 抗体陽性者における多重重複癌として最も多く認められた臓器は肝臓であり、HCV 抗体陰性者では胃であった。

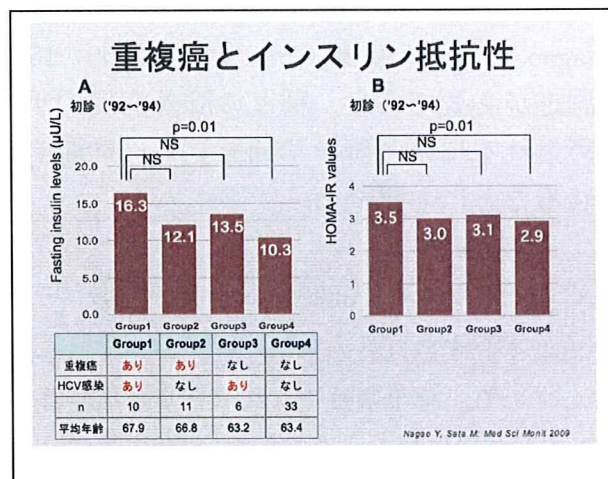
表 1

		HCV抗体陰性 n=44(%)	HCV抗体陽性 n=16(%)	P value	
年齢		64.3±14.5	66.1±11.0	NS	
男性・女性		30・14	9・7	NS	
重複癌	発生数	11 (25.0)	10 (62.5)	P<0.01	
	発生臓器	胃	6	肝臓 5	
		食道	2	大腸 2	
		皮膚	2	肺 1	
		甲状腺	1	甲状腺 1	
		咽頭	1	骨髄 1 (AML)	
腎臓 肝臓		1 1			
発生時期		同時性6・異時性6※	同時性5・異時性5		

重複癌 21 例と口腔単発癌 39 例における有意な因子は、肝疾患の既往歴、輸血歴、HCV 抗体陽性率であった。多変量解析により重複癌発生に関わる因子は、StageIV、HCV 抗体陽性、70 歳以上の年齢層であった

HCV 感染のある重複癌患者は、HCV 感染も重複癌も認めない SCC 患者よりも、初診時のインスリン値が有意に高かった (図 1)。

図 1



D. 考察

わが国で 1997 年～2001 年までに全国で病理解剖された症例総数は 134,997 例であり、このうち舌癌剖検症例は 321 例である。321 例中、多重複

癌発生率は 35.2% (113/321) で、発生臓器は、肺、肝臓、食道、甲状腺等と報告されている。国内における舌癌剖検症例の重複臓器の第 2 位は肝臓であることから、HCV と口腔 SCC は強い関連があることが推測された。

E. 結論

HCV 感染のある口腔 SCC 患者は、HCV 感染のない患者に比べ、高率に多重複癌を発生した (62.5%、 $P < 0.01$)。HCV 抗体陽性者における多重複癌として最も多く認められた臓器は肝臓であった。口腔 SCC 患者は、HCV 感染の有無だけでなく多重複癌についてもスクリーニングする必要がある。

インスリン抵抗性は、扁平苔癬や口腔 SCC・重複癌の発症に関与していることが推察された。

F. 研究発表

1、論文発表

2007 年度

1. Takao Y, Yamada A, Yutani S, Ono T, Nagao Y, Ando E, Ide T, Itoh K, Sata M. Serum levels of IgG to the peptide of HCV1b core at positions 35-44 correlated with persistent infection, while levels of IgG to the peptide of NS5A at positions 2132-2140 correlated with better prognosis in HCV-infected patients. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196: 157-164.
2. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, Beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-576.
3. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S,

Oriishi T, Matsuoka H, Nagao Y, Sata M. Branched-chain amino acids improve insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related liver disease: report of two cases. *Liver Int* 2007; 50: 1287-1292.

4. Nagao Y, Myoken Y, Katayama K, Tanaka J, Yoshizawa H, Sata M. Epidemiological survey of oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003. *Oncol Rep* 2007; 18: 1177-1181.

2008 年度

5. Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 580-585.
6. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. *Int J Mol Med* 2008; 21: 791-799.
7. Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 22: 105-112.
8. Nagao Y, Hiromatsu Y, Nakashima T, Sata M. Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon α -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. *Molecular Medicine Reports* 2008; 1: 625-631.
9. Nagao Y, Kawakami Y, Yoshiyama T, Sata M. Analysis of factors interfering with the acceptance of interferon therapy by HCV-infected patients. *Med Sci Monit* 2008; 14: 45-52.

10. 長尾由実子, 川口 巧, 井出 達也, 佐田 通夫. HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査. 感染症誌 2008; 82: 213-219.
11. 長尾由実子, 佐田通夫. 日常診療に必要なウイルス肝炎の知識と対策. A 型肝炎の現況と予防. 臨床と研究 2008; 85: 964-968.
12. 長尾由実子, 佐田通夫. C 型肝炎ウイルス感染者に対するインターフェロン治療の状況 -患者と医師のアンケート調査から-. HCV News letter 2008; 3: 1-4.
13. 長尾由実子. HCV 感染者におけるインターフェロン治療の実態調査-肝臓専門医と非専門医の違い-. 第 5 回肝臓病研究会シンポジウム記録集 2008; 12-16.
14. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫. 肝臓病の方の皮膚や粘膜には, さまざまな症状が現れます. とくにインターフェロン治療中には注意が必要です. -肝臓病と皮膚・粘膜の病気-. 肝外病変シリーズ 2008; 2: 1-22.
15. 長尾由実子, 佐田通夫. 患者さんの質問に答える 慢性肝疾患診療改訂 2 版. 南山堂 東京 1-203 頁.
16. 長尾由実子, 佐田通夫. C 型肝炎患者が専門医に聞く 88 の質問 追補版. 進行医学出版社 東京 1-132 頁.
17. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Sata M. Aminofeel® improves the sensitivity to taste in patients with HCV-infected liver disease. Med Sci Monit 2010 in press.
18. Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about *Vibrio vulnificus* infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. Med Sci Monit 2009; 15: 115-120.
19. Nagao Y, Sata M. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. Med Sci Monit 2009; 15: 453-459.
20. 佐田通夫, 長尾由実子, 大坪維範, 岡村 孝. C 型肝炎. HCV 感染と B cell clonality, 口腔癌, インスリン抵抗性についての検討. 犬山シンポジウム記録刊行会 2010; 27: 137-142.
21. 長尾由実子, 佐田 通夫. C 型肝炎でみられる肝外病変にはどのようなものがあるのか? 現場の疑問に答える 肝臓病診療Q&A 中外医学社 東京 113-116 頁.
22. 長尾由実子, 佐田通夫. C 型肝炎ウイルス感染者における医療連携の在り方. 医療情報誌 シュネラー 2009; 71: 22-27.
23. 長尾由実子. 進歩する肝疾患診療と病診連携 「インターフェロン治療の理解・認知不足の背景を探る～患者・医師対象アンケート調査からの考察～」 Medical Tribune 2009: 144.
24. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫. ご存じですか? ビブリオ・バルニフィカス感染症 中外製薬株式会社 2009: 1-4.

2009 年度

17. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Sata M. Aminofeel® improves the sensitivity to taste in patients with HCV-infected liver disease. Med Sci Monit 2010 in press.
 18. Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about *Vibrio vulnificus*
- ## 2、学会発表
1. 長尾由実子, 佐田通夫. HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査. 第 83 回日本感染症学会総会・学術講演会 2009. 4. 23-24 東京
 2. 長尾由実子, 佐田通夫. 歯科医療従事者における B 型並びに C 型肝炎ウイルス感染調査. 第 83 回日本感染症学会総会・学術講演会 2009. 4. 23-24 東京

3. 長尾由実子, 佐田通夫. 分岐鎖アミノ酸 (BCAA)・亜鉛含有食品が味覚感度に及ぼす影響. 日本咀嚼学会学術大会第 20 回記念大会 2009. 10. 3-4 福岡
4. 長尾由実子, 佐田通夫. インターフェロン治療の理解・認知不足の背景を探る～患者・医師対象アンケート調査からの考察. JDDW 2009. 10. 14-17 京都

G. 知的所得権の所得状況

なし

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 19～21 年度）

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

分担研究者：五條掘 孝 国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJ 研究センター
遺伝情報分析研究室 教授

分担研究課題：肝炎ウイルス統合データベースの構築

研究要旨：ウイルス性肝炎に関して、宿主(ヒト)側とウイルス側双方の要因に注目し、
幅広いサンプルより両データを収集し、患者より得られた臨床情報を加えて多次的にデ
ータベース化し解析する。本研究では、宿主側要因である患者 SNP 情報をその臨床情報
とともに収集、管理、解析するデータベースを構築することを目的として、対象となるデ
ータについて調査を行い、最適なデータベース・スキーマを設計した。

A. 研究目的

本研究では、ウイルス性肝炎を特徴付けるプロファイルを構築し、それがテーラーメイド医療の分野で利用されることを目的としている。その実現のため、宿主側・ウイルス側双方の要因を統合的に解析することが本研究の特徴であり、それに必要な基盤として、両データを網羅的に収集し相互参照的解析を可能とするデータベースを設計する。(図 1)

B. 研究方法

Affymetrix GeneChip による SNP データ、そのゲノムワイド関連解析結果、別アッセイ系による SNP 再タイピング結果および解析結果、検体に付随する臨床情報を対象として、それらのデータ構造を調査する。その結果を基に、全データを統合的に管理し、解析に供することのできるデータベース・スキーマを設計する。

C. 研究結果

本データベース・スキーマは、データの種別を SNP (表 1)、関連解析結果 (表 2)、臨床情報 (表

3)、検体グループ (表 4)、配列 (表 5) の 5 グループのテーブル群で構成し、特に SNP および SNP 解析結果は、アッセイ系に依存せずにデータ登録可能な形式を採用した。各テーブルの結合は、レコードのユニークキーを用いて遂行可能とした。(表 6) 各 SNP はその識別子として rs_id を採用し、dbSNP (NCBI) および GWAS-DB (東大) との連携を可能とした。

D. 考察

本データベースは、アッセイ系に依存しない統一的な構造、柔軟な記述形式を許容する構造を実現することを念頭に設計されており、利便性の高いデータ基盤が実現できたと考えられる。また今後、新規アッセイ系データを追加する必要が発生した場合には、データベース構造を変更することなく導入が可能であり、拡張性も期待できる。

E. 結論

SNP 解析結果と臨床情報をデータベース化し、ウイルス情報と統合し、利用者の利便性の高いデータ基盤が実現できた。(図 2、3)

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kobayashi Y, Suzuki, Y, Itou T, Carvalho AA, Cunha EM, Ito FH, Gojobori T, Sakai T (2010). Low genetic diversities of rabies virus populations within different hosts in Brazil. *Infect Genet Evol.* (In press).
- Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K. (2010). Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes Identification of endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes *Nature* 463(7277): 84-87.
- Kaminuma, E., Mashima, J., Kodama, Y., Gojobori, T., Ogasawara, O., Okubo, K., Takagi, T. and Nakamura, Y. (2010). DDBJ launches a new archive database with analytical tools for next-generation sequence data. *Nucleic Acids Res.* 38(Database issue): D33-38.
- Takeda, J., Suzuki, Y., Sakate, R., Sato, Y., Gojobori, T., Imanishi, T. and Sugano, S. (2010). H-DBAS: Human-transcriptome DataBase for Alternative Splicing, update 2010 *Nucleic Acids Res.* 38(Database issue): D86-90.
- Yamasaki, C., Murakami, K., Takeda, J., Sato, Y., Noda, A., Sakate, R., Habara, T., Nakaoka, H., Todokoro, F., Matsuya, A., Imanishi, T., and Gojobori, T. (2010). H-InvDB in 2009, extended database and data-mining resources for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.* 38(Database issue): D626-632.
- The HUGO Pan-Asian SNP Consortium, Abdu, M., Ahmed, I., Brahmachari, S., Gojobori, T., Liu, E., Sugano, S., Suzuki, Y., Tokunaga, K., Zilfalil, B.A., Indian Genome Variation Consortium (2009). Mapping Human Genetic Diversity in Asia. *Science* 326: 1541-1545.
- Suzuki, Y., Gojobori, T. and Kumar, S. (2009). Methods for incorporating the hypermutability of CpG dinucleotides in detecting natural selection operating at the amino acid sequence level. *Mol. Biol. Evol.* 26 (10) : 2275-84.
- Clemente, JC., Ikeo, K., Valiente, G., Gojobori, T. (2009). Optimized ancestral state reconstruction using Sankoff parsimony. *BMC Bioinformatics* 10 (51) : 1-27.
- Sugawara, H., Ikeo, K., Fukuchi, S., Gojobori, T. and Tateno, Y. (2009). DDBJ Dealing with Mass Data Produced by the Second Generation Sequencer. *Nucleic Acids Res.* 37(Database issue):D16-8.
- Shimada, MK., Matsumoto, R., Hayakawa, Y., Sanbonmatsu, R., Gough, C., Yamaguchi-Kabata, Y., Yamasaki, C., Imanishi, T. and Gojobori, T. (2009) VarySysDB: a human genetic polymorphism database based on all H-InvDB transcripts. *Nucleic Acids Res.* 37(Database issue):D810-5.
- Fukuchi, S., Homma, K., Sakamoto, S., Sugawara, H., Tateno, Y., Gojobori, T. and Nishikawa, K. (2009). The GTOP database in 2009: updated content and novel features to expand and deepen insights into protein structures and functions. *Nucleic Acids Res.* 37(Database issue):D333-7.
- Jin, L., Kryukov, K., Suzuki, Y., Imanishi, T., Ikeo, K. and Gojobori, T. (2009). The evolutionary study of small RNA-directed gene silencing pathways by investigating RNase III enzymes *Gene* 435 (1-2): 1-8.
- Fukuchi, S., Homma, K., Sakamoto, S., Sugawara, H., Tateno, Y., Gojobori, T. and Nishikawa, K. (2009). The GTOP database in 2009: updated content and novel features to expand and deepen insights into protein structures and functions. *Nucleic Acids Res.* 37(Database issue):D333-7.
- Sugawara, H., Ikeo, K., Fukuchi, S., Gojobori, T. and Tateno, Y. (2009). DDBJ Dealing with Mass Data Produced by the Second Generation Sequencer. *Nucleic Acids Res.* 37(Database issue):D16-8.
- Shimada, MK., Matsumoto, R., Hayakawa, Y., Sanbonmatsu, R., Gough, C., Yamaguchi-Kabata, Y., Yamasaki, C., Imanishi, T. and Gojobori, T. (2009) VarySysDB: a human genetic polymorphism database based on all H-InvDB transcripts. *Nucleic Acids Res.* 37(Database issue):D810-5.
- Jin, L., Kryukov, K., Clemente, J., Komiyama, T., Suzuki, Y., Imanishi, T., Ikeo, K. and Gojobori, T. (2008). The evolutionary relationship between gene duplication and alternative splicing. *Gene* 427(1-2): 19-31.
- Sakai, H., Itoh, T. and Gojobori, T. (2008). Processed Pseudogenes and Their Functional Resurrection in the Human and Mouse Genomes. *Encyclopedia of Life Science (ELS)*. Pp. 1-6. John Wiley & Sons, Ltd.
- Yamaguchi-Kabata, Y., Shimada, MK., Hayakawa, Y., Minoshima, S., Chakraborty, R., Gojobori, T. and Imanishi, T. (2008). Distribution and effects of nonsense polymorphisms in human genes. *PLoS One* 3(10): e3393.
- Takeda, J., Suzuki, Y., Sakate, R., Sato,

- Y., Seki, M., Irie, T., Takeuchi, N., Ueda, T., Nakao, M., Sugano, S., Gojobori, T. and Imanishi, T. (2008). Low conservation and species-specific evolution of alternative splicing in humans and mice analysed with comparative genomics using well-annotated full-length cDNAs. *Nucleic Acids Res.* 36(20): 6386-6395.
- Howe, D., Costanzo, M., Fey, P., Gojobori, T., Hannick, L., Hide, W., Hill, DP., Kania, R., Schaeffer, M., St Pierre, S., Twigger, S., White, O. and Yon Rhee, S. (2008). Big data: The future of biocuration. *Nature* 455(7209): 47-50.
- Genome Information Integration Project and H-Invitational 2 Consortium: Yamasaki, C., Imanishi, T., Gojobori, T. et al. (2008). The H-Invitational Database (H-InvDB), a comprehensive annotation resource for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.* 36(Database issue), D793-799.
- Matsuya, A., Sakate, R., Kawahara, Y., Koyanagi, KO., Sato, Y., Fujii, Y., Yamasaki, C., Habara, T., Nakaoka, H., Todokoro, F., Yamaguchi, K., Endo, T., Oota, S., Makalowski, W., Ikeo, K., Suzuki, Y., Hanada, K., Hashimoto, K., Hirai, M., Iwama, H., Saitou, N., Hiraki, AT., Jin, H., Kaneko, Y., Kanno, M., Murakami, K., Noda, AO., Saichi, N., Sanbonmatsu, R., Suzuki, M., Takeda, J., Tanaka, M., Gojobori, T., Imanishi, T. and Itoh, T. (2008). Evola: Ortholog database of all human genes in H-InvDB with manual curation of phylogenetic trees *Nucleic Acids Res.* 36(Database issue), D787-792.
- Sugawara, H., Ogasawara, O., Okubo, K., Gojobori, T. and Tateno, Y. (2008). DDBJ with New System and Face. *Nucleic Acids Res.* 36(Database issue), D22-24.
- Murakami, K., Imanishi, T., Gojobori, T. and Nakai, K. (2008). Two different classes of co-occurring motif-pairs found by a novel visualization method in human promoter regions. *BMC Genomics* 9 (112): 1-13.
- Nakagawa, S., Niimura, Y., Gojobori, T., Tanaka, H. and Miura, K. (2008). Diversity of preferred nucleotide sequences around the translation initiation codon in eukaryote genomes. *Nucleic Acids Res.* 36(3), 861-871
- Genome Information Integration Project and H-Invitational 2 Consortium: Yamasaki, C., Imanishi, T., Gojobori, T. et al. (2008). The H-Invitational Database (H-InvDB), a comprehensive annotation resource for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.* 36(Database issue), D793-799.
- Matsuya, A., Sakate, R., Kawahara, Y., Koyanagi, KO., Sato, Y., Fujii, Y., Yamasaki, C., Habara, T., Nakaoka, H., Todokoro, F., Yamaguchi, K., Endo, T., Oota, S., Makalowski, W., Ikeo, K., Suzuki, Y., Hanada, K., Hashimoto, K., Hirai, M., Iwama, H., Saitou, N., Hiraki, AT., Jin, H., Kaneko, Y., Kanno, M., Murakami, K., Noda, AO., Saichi, N., Sanbonmatsu, R., Suzuki, M., Takeda, J., Tanaka, M., Gojobori, T., Imanishi, T. and Itoh, T. (2008). Evola: Ortholog database of all human genes in H-InvDB with manual curation of phylogenetic trees *Nucleic Acids Res.* 36(Database issue), D787-792.
- Tateno, Y., Sugawara, H., Ogasawara, O., Okubo, K. and Gojobori, T. (2008). DDBJ with New System and Face. *Nucleic Acids Res.* 36(Database issue), 22-24.
- Makino, T. and Gojobori, T. (2007). Evolution of Protein-Protein Interaction Network. *Gene and Protein Evolution. Genome Dynamics* Vol. 3, 13-29.
- Tanaka, Y., Hanada, K., Hanabusa, H., Kurbanov, F., Gojobori, T. and Mizokami, M. (2007). Increasing genetic diversity of hepatitis C virus in hemophiliacs with human immunodeficiency virus coinfection. *J. Gen. Virol.* 88(Pt 9), 2513-2519.
- Kubota, R., Hanada, K., Furukawa, Y., Arimura, K., Osame, M., Gojobori, T. and Izumo, S. (2007) Genetic Stability of Human T Lymphotropic Virus Type I despite Antiviral Pressures by CTLs.. *Journal of Immunol.* 178(9), 5966-5972.
- Liu, QX., Nakashima-Kamimura, N., Ikeo, K., Hirose, S. and Gojobori, T. (2007). Compensatory Change of Interacting Amino Acids in the Coevolution of Transcriptional Coactivator MBF1 and TATA-Box Binding Protein TBP. *Mol. Biol. Evol.* 24(7), 1458-1463.
- Osato, N., Suzuki, Y., Ikeo, K. and Gojobori, T. (2007). Transcriptional interferences in cis natural antisense transcripts of human and mouse. *Genetics* 176, 1299-1306.
- Hanada, K., Tanaka, Y., Mizokami, M., Gojobori, T. and Alter, HJ. (2007). A reduction in selective immune pressure during the course of chronic hepatitis C correlates with diminished biochemical evidence of hepatic inflammation. *Virology* 361, 27-33.
- Takeda, JI., Suzuki, Y., Nakao, M., Kuroda, T., Sugano, S., Gojobori, T. and Imanishi, T. (2007). H-DBAS: Alternative Splicing Database of Completely Sequenced and Manually Annotated Full-length cDNAs Based

on H-Invitational. *Nucleic Acids Res.* 35 (Database issue), D104-109.

2. 学会発表

五條堀 孝 (2009)「肝炎ウイルス・データベースの構築と宿主ファクターの研究応用」、厚生労働科研費4班合同班会議、国立感染症研究所(東京)2月7日

五條堀 孝 (2009)「遺伝学から見る新型インフルエンザ」、医看工総会、三島商工会議所(静岡)6月22日

五條堀 孝 (2009)「ペタゲノミクスの到来-生命情報の超大量時代をどう乗り越えるか(特別講演)」、GCOE若手支援シンポジウム、京王プラザホテル札幌(北海道)9月30日

五條堀 孝 (2009)「肝臓病:トランスレーショナル・リサーチへのゲノム情報戦略」“LIVER DISEASE: Strategic approach of genomic information to translational research”(特別講演)、日本肝臓学会大会、京都国際会議場(京都)10月15日

T. Gojobori (2009) “Introduction to International databases”, 日本肝臓学会 The 8th Single Topic Conference “HBV Now in Asia” & Special Hands-on Seminar “How to Master Bioinformatics of Hepatitis Viruses Using International Databases”, 国際医療センター(東京)11月23日

五條堀 孝 (2010)「肝炎ウイルスデータベース構築とホストファクター研究への応用」、厚生労働科研費4班合同会議、国立感染症研究所(東京)1月6日

T. Gojobori (2008) “Sequencing Revolution and Human Genome Network”, Session 3 “Genome Informatics to Genome Biology”, HGM 2008, Hyderabad International Convention Centre (HICC) (Hyderabad, India) 9月29日

T. Gojobori (2008) “Personal Genome Sequencing and its Strategic Construction of Database”, The Human Variome Project “Collection of Human GENE VARIATION”, HGM 2008, Hyderabad International Convention Centre (HICC) (Hyderabad, India) 9月27日

五條堀 孝 (2008)「大進化を論じるためのオミックス的基盤を考える」、「大進化・論」(S10)、第10回日本進化学会大会、東京大学駒場キャンパス(東京)8月24日

五條堀 孝 (2008)「ゲノム科学の最前線-肝炎ウイルスと肝臓病のゲノム的研究アプローチ-」、第6回肝臓病研究会シンポジウム、六本木アカデミーヒルズ(東京)7月5日(特別講演)

五條堀 孝 (2008)「オミックス医療のためのデータベース戦略-パーソナルゲノム時代を迎えて」、第1回オミックス医療研究会シン

ポジウム・定期講演会、学術総合センター(東京)7月3日

五條堀 孝 (2008)「病態発現機構の解明に役立つバイオインフォマティクスの研究開発」、東京医科歯科大学難治疾患研究所、病態発現機構客員研究部門、客員部門研究報告セミナー、東京医科歯科大学難治疾患研究所(東京)3月14日

五條堀 孝 (2008)「ゲノム生物学における中立進化論の役割と課題」、学術講演会「分子進化の中立論40周年」、東京大学本郷キャンパス(東京)2月17日

五條堀 孝 (2008)「遺伝子転写制御ネットワークの全容理解に向けての情報基盤の構築-ゲノムネットワークから見えてきたもの-」、内部交流セミナー、遺伝学研究所(三島)1月25日

T. Gojobori (2007) “Genetic Polymorphisms as a phase of evolutionary process, and the future of population genomics”(基調講演), 5th International Bio data Interoperability Conference, International Symposium “State-of-the-art of polymorphism study”, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Tokyo) 9月26日

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

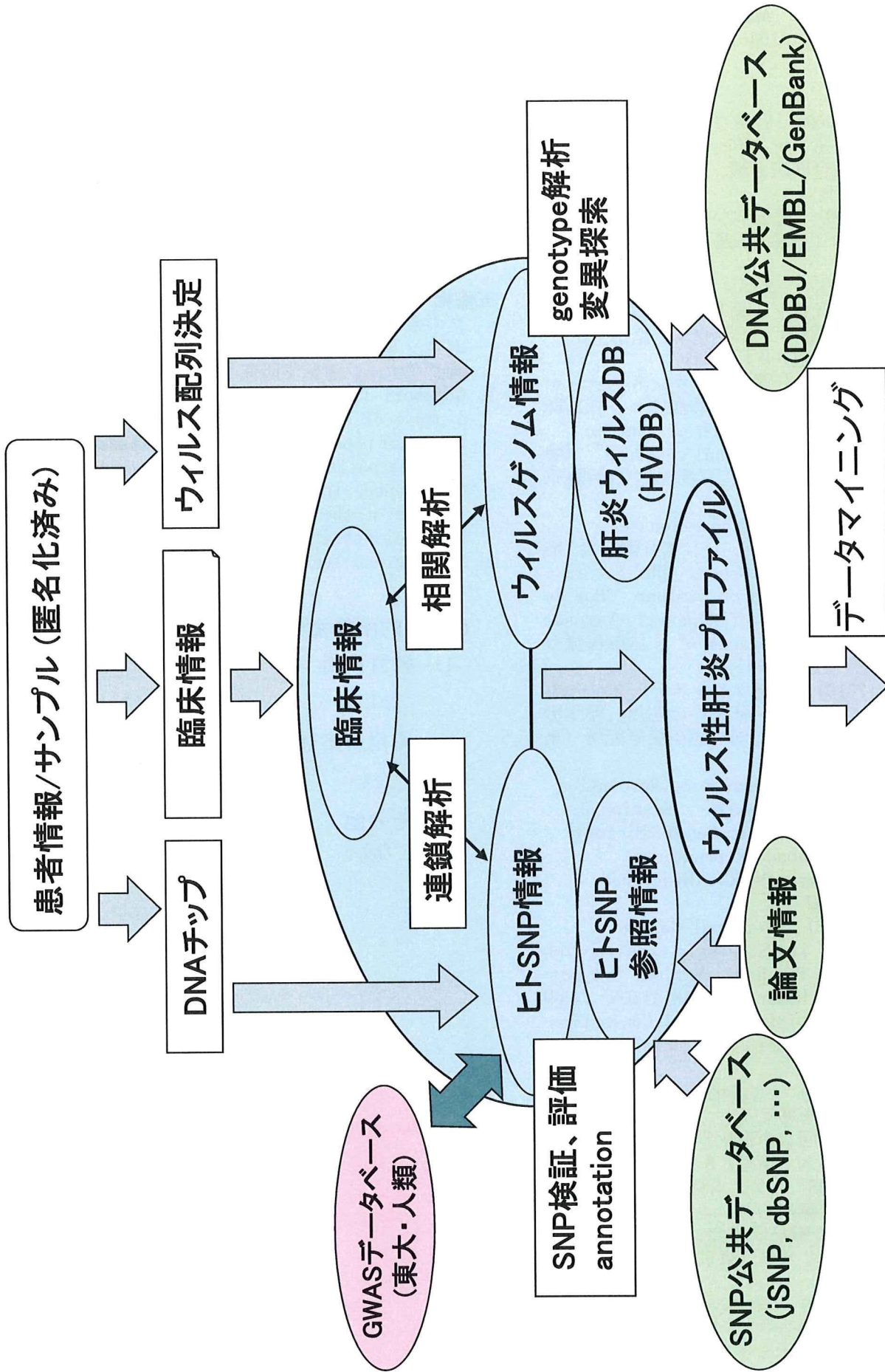
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



テラーメイド医療で利用

図1 データベース構築フロー

dbSNP

Single Nucleotide Polymorphism

Reference SNP (rs) Cluster Report: rs1273350

rsSNP ID: rs1273350
 Organism: human (Homo sapiens)
 Variation Class: SNP: single nucleotide pt
 RefSNP Alleles: C/G
 Ancestral Allele: C
 Clinical Association: unknown

Submitted records for this RefSNP Cluster

NCBI Assay ID	Human/Submitter ID	Validation Status	Orientation	Alleles
rs1983002	KWOC(CVLP_000925_2675)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs460892	SC_JCJA(C07724_3_9217)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs6901440	WL_SSAHA(SNPNT_037889_1_90408)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs14292545	BCM_SSAHA(SNPNT_16_NT_010393_14_9410)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs23792443	PERLEGEN(R1623976)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs6997620	AFFY(SNP_A_1690788)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs9338417	PERLEGEN(R01623976)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs7597710	AFFY(AFFY_6_IM_SNP_A_1782893)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs7449593	HGSV(Cv12156_SNV_20070510.chr16_8688523)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs7831919	HGSV(Cv12878_SNV_20070510.chr16_8688523)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G
rs6784479	HGSV(Cv18555_SNV_20070510.chr16_8688523)	<input checked="" type="checkbox"/>	fw/bf	C/G

GWAS database

GWAS

Chromosome 15

Position: 78,823,323 - 80,823,323

SNP ID	GWAS	Position	SNP Type	Gene Name	MAF	OR	CI Lower	CI Upper	P-value
rs1983002	10	78,823,323	SNP	almin-2-binding protein 1	2.280	0.164	0.279	0.167	0.0006
rs6901440	10	78,842,000	SNP	almin-2-binding protein 1	1.600	0.150	0.167	0.107	0.0006
rs14292545	10	78,842,000	SNP	almin-2-binding protein 1	2.910	0.302	0.311	0.443	0.0006
rs23792443	16	78,830,000	SNP	almin-2-binding protein 1	3.120	0.447	0.320	0.799	0.0006
rs6997620	16	78,801,000	SNP	almin-2-binding protein 1	0.800	0.0246	0.137	0.106	0.0006
rs9338417	16	77,931,000	SNP	almin-2-binding protein 1	1.210	0.482	0.482	0.170	0.0006

ヒットSNP一覧

search significant SNPs

SNP ID	dbSNP rsid	link	clu	position	gene	location	type	maf	maf	HVE	A vs B	P-value	Case com
SNP_A_1781587	rs7326787	[GWAS]	13	100783743	NALCN	intron	sSNP	0.047314578	4.846e-41	1.061e-05	187/15	9	2
SNP_A_1783893	rs1273350	[GWAS]	16	8688523	ABAT	intron	sSNP	0.191666667	0.3801	7.208e-05	174/56	6	0
SNP_A_1791304	rs2370096	[GWAS]	16	22466298	HS3ST2	upstream	sSNP	0.371165644	0.1654	5.428e-05	56/33	5	5
SNP_A_1799908	rs7811301	[GWAS]	7	67070256		downstream	sSNP	0.191666667	0.0972	7.208e-05	2/64	170	0
SNP_A_180036	rs9787098	[GWAS]	1	34890869	C1orf94	downstream	sSNP	0.381861575	0.0036	8.274e-05	113/92	30	1
SNP_A_1807208	rs1035032	[GWAS]	4	9954437	WDR1	upstream	sSNP	0.431034483	0.398	2.481e-05	47/164	1	1
SNP_A_1825229	rs893875	[GWAS]	8	1998505	MYOM2	intron	sSNP	0.203571429	0.4395	6.689e-05	5/234	5	5
SNP_A_1832982	rs210433	[GWAS]	X	104834944			sSNP	0.021428571	4.292e-32	9.749e-05	234/125	234	234
SNP_A_1839556	rs2254064	[GWAS]	12	102909453	GLTSD2	intron	sSNP	0.354385965	8.782e-31	7.612e-13	87/125	87	87
SNP_A_1840923	rs9309628	[GWAS]	2	86025839	POLR1A	downstream	sSNP	0.171388102	0.0362	6.282e-06	125/12	125	125
SNP_A_1851754	rs2907392	[GWAS]	17	64114631	FAM20A	upstream	sSNP	0.065822785	0.7308	2.298e-05	12/54	12	12
SNP_A_1856607	rs2285633	[GWAS]	X	13644460			sSNP	0.382142837	2.764e-22	2.628e-05	54/54	54	54

SNP ID 位置情報 統計解析結果

図2 SNPの検索

検索条件設定

currently available studies

description	case
HCvsCTRL	HCV infected
HBVvsCTRL	HBV infected
HBVvsHCV	HBV infected
B-HCvsC-HCC	HCV infected, liver cancer
C-CHvsC-HCC	HCV infected, chronic hepatitis
GroupX_vs_GroupY	GroupX

search condition

CGA analysis set: B-HCvsC-HCC

A vs B P-value: 0.0001

HWE: more than (<=1.0)

MAF: more than (<=1.0)

call rate (case): more than (<=1.0)

SNP type: all

annotated SNP only:

gene name:

any keyword:

sort by:

SNP ID:

search