

### 検索条件設定

search clinical information

search condition

virus type: HCV  
 subtype: 1b  
 Core70: W  
 Core91: M  
 ISDR: 0

patient hospital: all  
 sex: both  
 age: ---

diagnosis clinical status: all  
 drug: PEG/RBV  
 treatment result: SVR

any keyword:

SNP significant set: [B-HCCvsC-HCC, P<0.0001]

完了



### ヒット検体情報一覧

search clinical information

submit ID	running ID	encrypt ID	hospital	sex	age	virus	subtype	Core70	Core91	ISDR	clinical status	drug	treatment result	other lesion	liver biopsy factor A	liver biopsy factor F	liver biopsy factor DI
<input checked="" type="checkbox"/>	887309	2080008B02	EHI-08 愛媛	F	62	C	1b	W	2	0	CH	PEG/RBV	TR		1	1	0.1
<input checked="" type="checkbox"/>	887308	2080008B04	EHI-08 愛媛	F	54	C	1b	W			CH	PEG/RBV	TR		2	4	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	887318	2080008C08	EHI-17 愛媛	M	59	C	1b	W	1		CH	PEG/RBV	TR		1	1	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	887426	2080009A03	KF-25 京都府立	F	67	C	1	W	0		CH	PEG/RBV	TR		2	2	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	882727	2080001A03	KAN-19 金沢	F	71	C		M	0		CH	PEG/RBV	TR			3	0.4
<input checked="" type="checkbox"/>	882752	2080001A05	KAN-26 金沢	M	63	C		W	0		CH	PEG/RBV	TR			3	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	882717	2080001A06	KAN-04 金沢	M	57	C		W	3		CH	PEG/RBV	TR			2	0.4
<input checked="" type="checkbox"/>	882760	2080001B03	KAN-30 金沢	F	59	C		W	1		CH	PEG/RBV	TR			2	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	882780	2080001B04	KAN-08 金沢	M	68	C		M	0		CH	PEG/RBV	TR			3	0.1
<input checked="" type="checkbox"/>	882718	2080001B07	KAN-05 金沢	M	44	C		W	0		CH	PEG/RBV	TR			1	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	882720	2080001B08	KAN-16 金沢	F	62	C		W	0		CH	PEG/RBV	TR			3	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	882724	2080001B09	KAN-21 金沢	F	65	C		W	0		CH	PEG/RBV	TR			2	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	882746	2080001B10	KAN-33 金沢	M	46	C		M	0		CH	PEG/RBV	TR			3	0.1
<input checked="" type="checkbox"/>	882715	2080005B08	KAN-12 金沢	F	68	C		W	0		CH	PEG/RBV	TR			2	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	887295	2080008A03	TOT-50 鳥取	M	68	C					CH	PEG/RBV	TR			1	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	881406	2080008D04	MSNP-087 武蔵野 奥島崎	M	51	C	1b	M	0		CH	PEG/RBV	TR			2	0.4
<input checked="" type="checkbox"/>	881407	2080008D10	MSNP-101 武蔵野 奥島崎	M	50	C	1b	M	0		CH	PEG/RBV	TR			3	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	881400	2080009D06	MSNP-105 武蔵野 奥島崎	F	65	C	1b	M	1		CH	PEG/RBV	TR			2	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	882878	2080009D08	NCU-17 名古屋市大	F	58	C	1b	M	1		CH	PEG/RBV	TR		2	1	0.2

select all clear all  
 PEG/RBV, TR save subset  
 完了

検体サブグループ定義

図3 検体情報の検索

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)			jSNP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

chip_name	GeneChipの種類	id_chip	int	unique key	GeneChip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

chip_experiment	SNP検出実験	id_snp_call	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チャンネル)
		signalB	double		シグナル強度(Bチャンネル)

- (\*) (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

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

表1 SNPデータテーブル定義

フィールド名	説明	型	キー種類	説明
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	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		HWE(Control) p-value
sum_AvsB_pval		double		A vs B p-value
sum_AvsB_OR		double		OR
sum_AvsB_95CI_l		double		95%CI-Low
sum_AvsB_95CI_h		double		High
sum_dom_pval		double		Dominant model p-value
sum_dom_OR		double		OR
sum_dom_95CI_l		double		95%CI-Low
sum_dom_95CI_h		double		High
sum_dom_rcs_pval		double		Recessive model p-value
sum_dom_rcs_OR		double		OR
sum_dom_rcs_95CI_l		double		95%CI-Low
sum_dom_rcs_95CI_h		double		High
sum_gtype_pval		double		Genotype model p-value
sum_gtype_trend_pval		double		Trend p-value
count_all_AA		int		Count All 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 All 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 All 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
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 Equal Statistics X2
HWE_pval		double		p-value
HWE_obs_AA		int		Observed AA
HWE_obs_AB		int		AB
HWE_obs_BB		int		BB
HWE_exp_AA		double		Expected 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		High
AvsB_obs_caseA		int		Observed 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		High
dom_obs_caseA_p		int		Observed 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(-)
rcs_stat_X2		double		Recessive model Statistics X2
rcs_stat_pval		double		p-value
rcs_stat_OR		double		OR
rcs_stat_95CI_l		double		95%CI-Low
rcs_stat_95CI_h		double		High
rcs_obs_caseB_p		int		Observed Case-B(+)
rcs_obs_caseB_n		int		Case-B(-)
rcs_obs_ctrlB_p		int		Control-B(+)
rcs_obs_ctrlB_n		int		Control-B(-)
rcs_exp_caseB_p		double		Expected Case-B(+)
rcs_exp_caseB_n		double		Case-B(-)
rcs_exp_ctrlB_p		double		Control-B(+)
rcs_exp_ctrlB_n		double		Control-B(-)
gtype_stat_X2		double		Genotype model Statistics X2
gtype_stat_pval		double		p-value
gtype_trend_X2		double		Trend test X2
gtype_trend_pval		double		p-value
gtype_obs_caseAA		int		Observed Case-AA
gtype_obs_caseAB		int		Case-AB
gtype_obs_caseBB		int		Case-BB
gtype_obs_ctrlAA		int		Control-AA
gtype_obs_ctrlAB		int		Control-AB
gtype_obs_ctrlBB		int		Control-BB
gtype_exp_caseAA		double		Expected Case-AA
gtype_exp_caseAB		double		Case-AB
gtype_exp_caseBB		double		Case-BB
gtype_exp_ctrlAA		double		Control-AA
gtype_exp_ctrlAB		double		Control-AB
gtype_exp_ctrlBB		double		Control-BB

(\*) 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

表2. 関連解析

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		HWE(Control)	p-value
		sum_AvsB_pval	double		A vs B	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)
						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

表2 関連解析結果テーブル定義

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
		id_hospital	int	outer key	病院・施設 (ID)
		encrypt_code	char(32)		匿名化ID
		DNA_conc	double		DNA濃度
		DNA_conc_str	char(16)		(その文字列表記)
		age	int		年齢
		gender	char(1)		性別、M/F
		virus_type	char(16)		ウイルス種類
		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
		extract_date	date		サンプル収集日
		liver_biopsy_a	int		肝生検A因子
		liver_biopsy_a_str	char(16)		(その文字列表記)
		liver_biopsy_f	int		肝生検F因子
		liver_biopsy_f_str	char(16)		(その文字列表記)
		virus_subtype	char(16)		サブタイプ
		hbv_DNA_conc	double		HBV DNA濃度
		hbv_DNA_conc_str	char(16)		(その文字列表記)
		hcv_RNA_conc_ac	double		HCV RNA濃度 (amplicore)
		hcv_RNA_conc_ac_str	char(16)		(その文字列表記)
		hcv_RNA_conc_rt	double		HCV RNA濃度 (realtime)
		hcv_RNA_conc_rt_str	char(16)		(その文字列表記)
		hcv_core_ag	double		HCVコア抗原
		hcv_core_ag_str	char(16)		(その文字列表記)
		hbe_ag_val	double		Hbe抗原量
		hbe_ag_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		hbe_ab_val	double		Hbe抗体量
		hbe_ab_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		hb_val	double		Hb
		hb_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		plt_val	double		PLT
		plt_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ast_val	double		AST
		ast_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		alt_val	double		ALT
		alt_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ldh_val	double		LDH
		ldh_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		tbil_val	double		Tbil
		tbil_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ggtp_val	double		γGTP
		ggtp_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		alp_val	double		ALP
		alp_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		tcho_val	double		Tcho
		tcho_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ldl_val	double		LDL
		ldl_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		pt_val	double		PT
		pt_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		alb_val	double		Alb
		alb_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		glu_val	double		Glu
		glu_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		pivka_val	double		PIVKA
		pivka_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		afp_val	double		AFP
		afp_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		core70	char(4)		Core70
		core91	char(4)		Core91
		isdr	int		ISDR
		isdr_str	char(16)		(その文字列表記)
		disappear_period	char(64)		陰性化時期
		purified_PCR	double		purified PCR
		purified_PCR_str	char(16)		(その文字列表記)
		cQC	double		cQC
		cQC_str	char(16)		(その文字列表記)
		QC_call	double		QC call rate
		QC_call_str	char(16)		(その文字列表記)
		call_rate	double		call rate
call_rate_str	char(16)		(その文字列表記)		
last_running_code	char(32)		前回のRunning ID		
unuse_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		

- (\*) submit\_codeに対してインデックス構築
- (\*) 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

表3 臨床

patient_clinical_followup	患者のその後の臨床情報	id progress	int	unique key	臨床情報追跡ID
		id_patient	int	outer key	対応する患者ID
		age	int		年齢
		virus_type	char(16)		ウイルス種類
		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
		extract_date	date		サンプル収集日
		liver_biopsy_a	int		肝生検A因子
		liver_biopsy_a_str	char(16)		(その文字列表記)
		liver_biopsy_f	int		肝生検F因子
		liver_biopsy_f_str	char(16)		(その文字列表記)
		virus_subtype	char(16)		サブタイプ
		hbv_DNA_conc	double		HBV DNA濃度
		hbv_DNA_conc_str	char(16)		(その文字列表記)
		hcv_RNA_conc_ac	double		HCV RNA濃度 (amplicore)
		hcv_RNA_conc_ac_str	char(16)		(その文字列表記)
		hcv_RNA_conc_rt	double		HCV RNA濃度 (realtime)
		hcv_RNA_conc_rt_str	char(16)		(その文字列表記)
		hcv_core_ag	double		HCVコア抗原
		hcv_core_ag_str	char(16)		(その文字列表記)
		hbe_ag_val	double		Hbe抗原量
		hbe_ag_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		hbe_ab_val	double		Hbe抗体量
		hbe_ab_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		hb_val	double		Hb
		hb_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		plt_val	double		PLT
		plt_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ast_val	double		AST
		ast_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		alt_val	double		ALT
		alt_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ldh_val	double		LDH
		ldh_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		tbil_val	double		T.bil
		tbil_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ggtp_val	double		γGTP
		ggtp_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		alp_val	double		ALP
		alp_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		tcho_val	double		Toho
		tcho_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		ldl_val	double		LDL
		ldl_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		pt_val	double		PT
		pt_val_str	char(16)		(その文字列表記)
		alb_val	double		Alb
alb_val_str	char(16)		(その文字列表記)		
glu_val	double		Glu		
glu_val_str	char(16)		(その文字列表記)		
pivka_val	double		PIVKA		
pivka_val_str	char(16)		(その文字列表記)		
afp_val	double		AFP		
afp_val_str	char(16)		(その文字列表記)		
core70	char(4)		Core70		
core91	char(4)		Core91		
isdr	int		ISDR		
isdr_str	char(16)		(その文字列表記)		
disappear_period	char(64)		陰性化時期		
purified_PCR	double		purified PCR		
purified_PCR_str	char(16)		(その文字列表記)		
cQC	double		cQC		
cQC_str	char(16)		(その文字列表記)		
QC_call	double		QC call rate		
QC_call_str	char(16)		(その文字列表記)		
call_rate	double		call rate		
call_rate_str	char(16)		(その文字列表記)		
last_running_code	char(32)		前回のRunning ID		
unuse_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		

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

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

表3 臨床情報テーブル定義

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	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_tgt	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

表4 検体グループテーブル定義

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
		seqlen	int		配列長
		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	変異の見つかった配列 (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		

表5 配列データテーブル定義



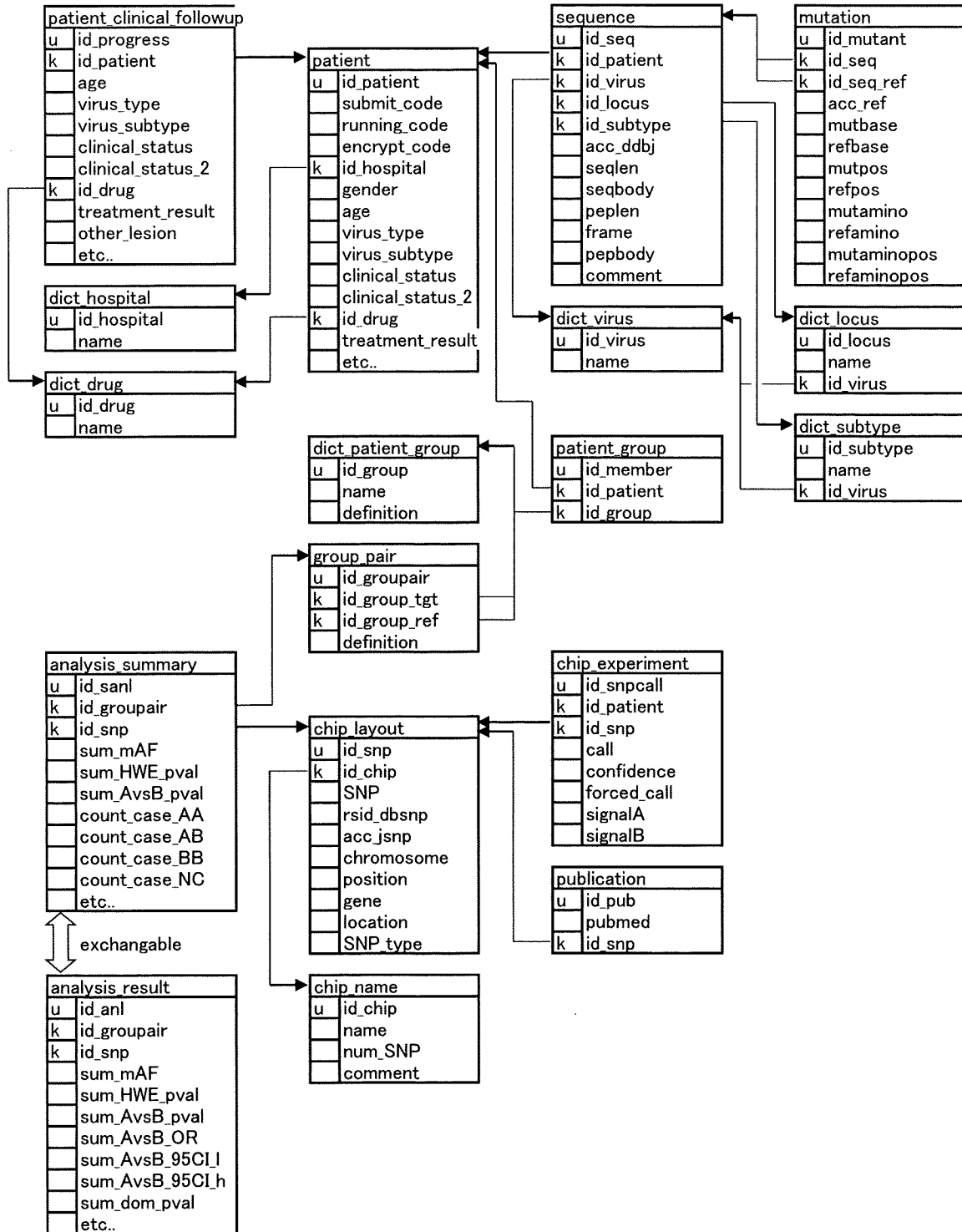


表6 テーブル間の相関

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：新井 理 名古屋市立大学大学院 医学研究科 研究員

分担研究課題：ウイルス変異ーヒト SNP の結合解析・肝炎ウイルス統合データベースの構築

研究要旨：宿主（ヒト）側と肝炎ウイルス側双方の要因に注目し、広範な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SNPs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し、併せて、ウイルス側要因情報を掲載したHVDB (Hepatitis Virus DataBase)との連携を図った。また、利用者が様々な検索および独自のデータ解析を遂行可能なよう、本データベースのインターフェースを構築した。

#### A. 研究目的

本研究は、ヒト側・ウイルス側双方の要因を統合的に解析することが特徴であり、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構築する。

#### B. 研究方法

各種手法により収集された SNP データ（分担研究者・徳永教授による）、そのゲノムワイド関連解析結果、検体に付随する臨床情報を統一的に管理し、解析に供することのできるデータベースを設計、構築する。それを基に、必要とされる解析手法および利用者インターフェースを構築する。

#### C. 研究結果

Affymetrix GeneChip による SNP 解析結果 520 件、それを基にした 6 組のゲノムワイド関連解析結果、DigiTag2 法による SNP 再解析結果 314 件をデータベース登録した。臨床情報は匿名化の上、SNP 解析結果に関連付けて登録した。収集

した全情報を SNP 情報、臨床情報、ウイルス情報から検索する機能、その結果を基に関連解析を再実行する機能を利用者インターフェースとして準備した。

#### D. 考察

データの由来、種類に依らない統一的なデータベース構造、利用者インターフェースを構築することで、本システムを利用して独自の解析を遂行することが可能となったと考えられる。また今後の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することで、利用者が様々な解析に利用するプラットフォームが実現できた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. **Shin-I T**, Tanaka Y, Tateno Y, Mizokami M. Development and public release of a comprehensive hepatitis virus database. Hepatol Res. 2008. 38(3):234-243.
2. Mukaide M, Tanaka Y, **Shin-I T**, Yuen MF,

Kurbanov F, Yokosuka O, Sata M, Karino Y, Yamada G, Sakaguchi K, Orito E, Inoue M, Baqai S, Lai CL, Mizokami M. Mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation. Antimicrob Agents Chemother. 2010. 54(2):882-9.

## 2. 学会発表

なし

## 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

### III. 研究成果の刊行一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
<b>平成 19(2007)年度</b>					
Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, <u>Mizokami M</u> , Kuiken C. Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group.	Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management.	Hepatology	46(1)	254-265	2007
Shin-I T, Tanaka Y, Tateno Y, <u>Mizokami M</u> .	Development and public release of a comprehensive hepatitis virus database.	Hepatology Res.	38 (3)	234-243	2008
Sugiyama M, Tanaka Y, Sakamoto T, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Kato H, Nagao M, Miyakawa Y, <u>Mizokami M</u> .	Early Dynamics of Hepatitis B Virus in Chimeric Mice Carrying Human Hepatocytes Mono- or Coinfected with Genotype G.	Hepatology	45(4)	929-937	2007
Osato N, Suzuki Y, Ikeo K, <u>Gojobori T</u> .	Transcriptional interferences in cis natural antisense transcripts of human and mouse.	Genetics	176	1299-1306	2007
Nishida N, Tanabe T, Takasu M, Suyama A, <u>Tokunaga K</u> .	Further development of multiplex single nucleotide polymorphism typing method, the DigiTag2 assay	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY	364	78-85	2007
Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, <u>Sata M</u> .	Clearance of HCV improves insulin resistance, Beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2	Am J Gastroenterol.	102	570-576	2007
Matsuzawa N, Takamura T, Kurita S, Misu H, Ota T, Ando H, Yokoyama M, <u>Honda M</u> , Zen Y, Nakanuma Y, Miyamoto K, Kaneko S.	Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet.	Hepatology	46(5):1	1392-1403	2007

Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, Sakurai M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, Ohta T, Shimizu K, Nakamoto Y, <u>Honda M</u> , Takamura T, Kaneko S.	Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis.	Am J Gastroenterol.	102(9)	1939-1946	2007
<u>Kurosaki M</u> , Izumi N.	External validation of FIB-4: diagnostic accuracy is limited in elderly populations	Hepatology	47(1)	352	2008
Yuen MF, <u>Tanaka Y</u> , Shinkai N, Poon RT, But DYK, Daniel Fong YT, Fung J, Wong DKH, Yuen JCH, Mizokami M, Lai CL.	Risk for hepatocellular carcinoma with respect to hepatitis B virus genotypes B/ C, specific mutations of enhancer II/ core promoter/ precore regions and HBV DNA levels.	Gut	57	98-102	2008
<b>平成 20 (2008) 年度</b>					
Sugiyama M, <u>Tanaka Y</u> , Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M.	Direct Cytopathic Effects of Particular Hepatitis B Virus Genotypes in uPA/SCID Mouse with Human Hepatocytes.	Gastroenterology	136(2)	652-662	2009
<u>Tanaka Y</u> , Sanchez LV, Sugiyama M, Sakamoto T, Kurbanov F, Tatematsu K, Roman S, Takahashi S, Shirai T, Panduro A, Mizokami M.	Characteristics of hepatitis B virus genotype G coinfecting with genotype H in Chimeric Mice Carrying Human Hepatocytes.	Virology.	376(2)	408-415	2008
Nishida N, Koike A, Tajima A, Ogasawara Y, Ishibashi Y, Uehara Y, Inoue I, <u>Tokunaga K</u> .	Evaluating the performance of Affymetrix SNP Array 6.0 platform with 400 Japanese individuals.	BMC Genomics.	9(1)	431	2008
Yamaguchi-Kabata Y, Shimada MK, Hayakawa Y, Minoshima S, Chakraborty R, <u>Gojobori T</u> , Imanishi T.	Distribution and effects of nonsense polymorphisms in human genes.	PLoS One	3(10)	e3393	2008

Howe D, Costanzo M, Fey P, <u>Gojobori T</u> , Hannick L, Hide W, Hill DP, Kania R, Schaeffer M, St Pierre S, Twigger S, White O, Yon Rhee S.	The future of biocuration.	Nature	455 (7209)	47-50	2008
Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, <u>Honda M</u> , Kaneko S, Tang ZY, Wang XW.	EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features.	Gastroenterology	136(3)	1012-1024	2009
<u>Kurosaki M</u> , Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Miyake S, Enomoto N, Izumi N.	The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase level are associated with fibrosis progression in chronic hepatitis C with non-response to interferon therapy.	J Hepatol.	48	736-742	2008
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, <u>Kurosaki M</u> , Enoto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S.	Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response.	Gastroenterology	134	1396-1405	2008
<u>Nagao Y</u> , Kawasaki K, Sata M.	Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases.	J Gastroenterol Hepatol.	23	580-585	2008
平成 21 (2009) 年度					
<u>Tanaka Y</u> , Nishida N, Sugiyama M, <u>Tokunaga K</u> , <u>Mizokami M</u> .	Interferon $\lambda$ s and the single nucleotide polymorphisms: A milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C.	Hepatol Res.	in press		2010

<u>Tanaka Y</u> , Nishida N, Sugiyama M, <u>Kurosaki M</u> , Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, <u>Honda M</u> , Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, <u>Tokunaga K</u> , <u>Mizokami M</u> .	Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Nature Genetics.	41(10)	1105-1109	2009
田中靖人, 徳永勝士, 溝上雅史.	IL28B: C型肝炎治療効果を規定する遺伝子多型C型肝炎に対するテーラーメイド治療の確立を目指したゲノムワイド関連解析	肝胆膵 2009	59 (6)	1187-1193	2009
Mukaide M, <u>Tanaka Y</u> , <u>Shin-I T</u> , Yuen MF, Kurbanov F, Yokosuka O, Sata M, Karino Y, Yamada G, Sakaguchi K, Orito E, Inoue M, Baqai S, Lai CL, <u>Mizokami M</u> .	Mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation.	Antimicrob Agents Chemother.	54(2)	882-889	2010
Tatematsu K, <u>Tanaka Y</u> , Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, <u>Mizokami M</u> .	A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J.	J Virol.	83(20)	10538-10547	2009
Koike A, Nishida N, Inoue I, Tsuji S, <u>Tokunaga K</u> .	Genome-wide association database developed in the Japanese Integrated Database Project.	Journal of Human Genetics	54(9)	543-546	2009
西田奈央, 徳永勝士	疾患関連遺伝子を探し出すための SNP 解析	肝胆膵	59 (6)	1131-1138	2009



<u>Kurosaki M</u> , Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N.	A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis.	Hepatology Research	in press		2010
Hodo Y, Hashimoto SI, <u>Honda M</u> , Yamashita T, Suzuki Y, Sugano S, Kaneko S, Matsushima K.	Comprehensive gene expression analysis of 5'-end of mRNA identified novel intronic transcripts associated with hepatocellular carcinoma.	Genomics	2010 Jan 21. [Epub ahead of print]		
Ura S, <u>Honda M</u> , Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Sunakozaka H, Sakai Y, Horimoto K, Kaneko S.	Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma.	Hepatology	49(4)	1098-1112	2009
<u>Nagao Y</u> , Sata M.	High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma.	Med Sci Monit.	15(9)	453-459	2009
Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, <u>Gojobori T</u> .	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	2010
Kaminuma E, Mashima J, Kodama Y, <u>Gojobori T</u> , Ogasawara O, Okubo K, Takagi T, Nakamura Y.	DDBJ launches a new archive database with analytical tools for next-generation sequence data.	Nucleic Acids Res.	38(Database issue)	D33-38	2010

Suzuki Y, <u>Gojobori T</u> , Kumar S.	Methods for incorporating the hypermutability of CpG dinucleotides in detecting natural selection operating at the amino acid sequence level.	Mol. Biol. Evol.	26 (10)	2275-2284	2009
Clemente JC, Ikeo K, Valiente G, <u>Gojobori T</u> .	Optimized ancestral state reconstruction using Sankoff parsimony.	BMC Bioinformatics	10 (51)	1-27	2009
Sugawara H, Ikeo K, Fukuchi S, <u>Gojobori T</u> , Tateno Y.	DDBJ Dealing with Mass Data Produced by the Second Generation Sequencer.	Nucleic Acids Res.	37(Database issue)	D16-18	2009

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

# Antiviral Drug-Resistant HBV: Standardization of Nomenclature and Assays and Recommendations for Management

Anna S. Lok,<sup>1</sup> Fabien Zoulim,<sup>2</sup> Stephen Locarnini,<sup>3</sup> Angeline Bartholomeusz,<sup>3</sup> Marc G. Ghany,<sup>4</sup> Jean-Michel Pawlotsky,<sup>5</sup> Yun-Fan Liaw,<sup>6</sup> Masashi Mizokami,<sup>7</sup> and Carla Kuiken,<sup>8</sup> and the Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group

Substantial advances have been made in the treatment of chronic hepatitis B in the past decade. Approved treatments for chronic hepatitis B include 2 formulations of interferon and 4 nucleos(t)ide analogues (NAs). Sustained viral suppression is rarely achieved after withdrawal of a 48-week course of NA therapy, necessitating long, and in many cases, indefinite treatment with increasing risk of development of drug resistance. Antiviral resistance and poor adherence are the most important factors in treatment failure of hepatitis B. Thus, there is a need to standardize nomenclature relating to hepatitis B antiviral resistance, and to define genotypic, phenotypic, and clinical resistance to NA therapy. (HEPATOLOGY 2007;46:254-265.)

## 1. Introduction

Substantial advances have been made in the treatment of chronic hepatitis B in the past decade. Approved treatments for chronic hepatitis B have expanded from just one agent to a total of six agents: standard interferon (IFN), pegylated IFN, lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), and telbivudine (LdT). In addition to the four approved nucleos(t)ide analogues (NAs) for chronic hepatitis B, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), the prodrug of tenofovir and the coformulation of TDF and emtricitabine, approved treatments for human immunodeficiency virus

(HIV) infection, have activity against hepatitis B virus (HBV).

Although NAs are more convenient than IFN-based therapies and have fewer side effects, sustained viral suppression is usually not achieved after withdrawal of a 48-week course of NA therapy, necessitating long, and in many cases, indefinite treatment. Unfortunately, a long duration of NA treatment is associated with an increasing risk of development of drug resistance. Antiviral resistance and poor adherence are the most important factors in treatment failure. Thus, there is a need to standardize nomenclature relating to HBV antiviral resistance, and to

*Abbreviations:* ADV, Adefovir; LAM, lamivudine; EC<sub>50</sub>, effective concentration<sub>50</sub>; LdT, telbivudine; ETV, entecavir; NA, nucleoside/nucleotide analogue; HBV, hepatitis B virus; PCR, polymerase chain reaction; HIV, human immunodeficiency virus; RFLP, restriction fragment length polymorphism; IFN, interferon; TDF, tenofovir.

*From the*<sup>1</sup>*Division of Gastroenterology, University of Michigan, Ann Arbor, MI;*<sup>2</sup>*INSERM, U271; Université Lyon I; Hospices Civils de Lyon, Lyon, France;*<sup>3</sup>*Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, North Melbourne, Victoria, Australia;*<sup>4</sup>*Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD;*<sup>5</sup>*French National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and delta, Department of Virology and INSERM U841, Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12, Creteil, France;*<sup>6</sup>*Liver Research Unit, Chang Gung University and Memorial Hospital, Taipei, Taiwan;*<sup>7</sup>*Department of Clinical Molecular Informative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan; and*<sup>8</sup>*Theoretical Biology and Biophysics Group (T-10), Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.*

Received December 1, 2006; accepted February 25, 2007.

Supported partially by an NIH grant U01 DK57577 (A.S. Lok). Supported by grants from INSERM, the French National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research (ANRS) and the European Community (VIRGIL European Network of Excellence on Antiviral Drug Resistance) (F. Zoulim and J.M. Pawlotsky). Supported partially by an NIH Grant #AIO60449 (S. Locarnini). Supported by JSPS, KAKENHI, and Grant-in-Aid for Publication of Scientific Research Results No. 188117 (M. Mizokami).

Address reprint requests to: Anna S Lok, M.D., Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, 3912 Taubman Center, Ann Arbor, MI 48109-0362. E-mail: aslok@umich.edu; fax: 734-936-7392.

Copyright © 2007 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.21698

*Potential conflict of interest:* Dr. Lok receives research support and serves on advisory board of GlaxoSmithKline, Gilead, Bristol Myers Squibb, Idenix, Roche Molecular Diagnostics and Innogenetics. Dr. Zoulim serves on advisory board of Gilead, Idenix, Bristol Myers Squibb, Innogenetics and receives research support from bioMérieux. Dr. Locarnini receives research support and serves on advisory board of Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Pharmasset, LG Sciences, Innogenetics and Evivar Pty Ltd. Dr. Bartholomeusz is a Consultant to Evivar Medical Pty Ltd. Dr. Pawlotsky receives research support and/or serves on advisory board of GlaxoSmithKline, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Idenix and Novartis. Dr. Liaw receives research support and serves on advisory board and speaker bureau of Roche, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and Idenix.