

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1991年5月～2001年7月	名古屋市立大学医学部第二内科 研究員
1997年4月～2001年3月	名古屋市立大学大学院医学研究科 医学博士
1999年11月～2001年7月	米国立保健研究所 (NIH) 留学 (Harvey J Alter)
2001年8月～2009年9月	名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学
2009年10月～現在	名古屋市立大学大学院医学研究科 ウイルス学
2006年6月～現在	国立感染症研究所ウイルス第二部 客員研究員

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1991年5月～1997年3月	名古屋市立大学医学部第二内科 山本正彦、溝上雅史
1997年4月～2001年3月	名古屋市立大学大学院医学研究科 上田龍三、溝上雅史
1997年4月～現在	国立遺伝学研究所 五條堀孝
1999年～2001年	米国立保健研究所 (NIH) Visiting fellow, Harvey J Alter
2006年6月～現在	国立感染症研究所ウイルス第二部 脇田隆宇
2008年10月～現在	国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター 溝上雅史

・主な研究課題

- 1) HBV の基礎的・臨床的研究 (HBV 複製モデルを用いた検討)
- 2) 世界各国における肝炎ウイルスの分子疫学 (感染ルートの解明及び拡散時期の推定)
- 3) ウイルス性肝炎における SNPs 解析

・これまでの研究実績

論文

1. Tanaka Y, Nishida N, Kurosaki M, Honda M, Sugauchi F, Tokunaga K, Mizokami M*: *Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet. 2009. 41(10):1105-1109.*
2. Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M. et al. *Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. Gastroenterology. 2009. 136(2):652-662.*
3. Tanaka Y, Mizokami M. Genetic diversity of hepatitis B virus as an important factor associated with differences in clinical outcomes. *J Infect Dis. 2007. 195(1):1-4.*
4. Tanaka Y, Mukaide M, Mizokami M. et al. Specific Mutations in Enhancer II/Core Promoter of Hepatitis B Virus Subgenotypes C1/C2 Increase the Risk of Hepatocellular

- Carcinoma. J Hepatol. 2006. 45(5):646-653.
5. Tanaka Y, Kurbanov F, Mizokami M. et al. Molecular Tracing of Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality. Gastroenterology. 2006. 130(3):703-714.
 6. Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M. et al. Influences of Hepatitis B Virus Genotypes on the Intra- and Extracellular Expression of Viral DNA and Antigens. Hepatology. 2006. 44(4):915-924.
 7. Ozasa A, Tanaka Y, Mizokami M. Influence of Genotypes and Precore Mutations on Fulminant or Chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection. Hepatology. 2006. 44(2):326-34.
 8. Tanaka Y, Hasegawa I, Mizokami M. et al. A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. Hepatology. 2004. 40:747-755.
 9. Tanaka Y, Furuta T, Mizokami M. et al. Impact of interleukin-1 beta genetic polymorphism on development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan. J Infect Dis. 2003. 187(11):1822-1825.
 10. Tanaka Y, Mizokami M, Alter HJ. et al. A comparison of molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the US will increase over the next two decades. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002. 99(24):15584-15589.

特許

1. C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー及びC型肝炎の治療効果の予測を行う方法並びにC型肝炎の予防又は治療剤 田中靖人、溝上雅史、徳永勝士 2009年8月21日。特願2009-192615。財団法人ヒューマンサイエンス振興財団、公立大学法人名古屋市立大学
2. HBV感染症を治療または予防するための医薬組成物
溝上雅史、田中靖人、杉山真也、須藤正幸。2008年6月19日。特願2008-160601。出願中。公立大学法人名古屋市立大学、中外製薬株式会社。
3. 肝炎ウイルスの生体外増殖方法およびその用途
山口達哉、瀬川昌也、溝上雅史、田中靖人。2006年10月4日。特願2006-260088。出願中。東洋紡績株式会社。

・平成22年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

ウイルス性肝炎に対する応答性を規定する宿主因子も含めた情報のデータベース構築・治療応用に
関する研究 (22200601)

(課題番号:H19-肝炎-一般-013)

研究課題名:

テラ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

名古屋市立大学 田中靖人

ヒトゲノム倫理委員会承認状況(21年度~19施設)

代表	ヒトゲノム倫理委員会	担当者
名古屋市立大	○ (2007.3.30)	田中靖人
東大	○	西田英夫、上原靖加
北大	○	監修平
岩手医大	○	阿部弘一
埼玉医大	○	袴田智
山梨大	○	前川伸哉
武蔵野赤十字病院	○	黒崎雅之
金沢大	○	酒井明人
信州大	○	松本晶博
京都府立医大	○	伊藤義人
国立大阪医療センター	○	三田英治
鳥取大	○	大山寛治
山口大	○	是永匡紹
愛媛大	○	日浅陽一
久留米大	○	長尾由美子
国立国際医療センター	○	正木尚彦
東京医科歯科大	○	坂本直哉
兵庫医大	○	西口修平
川崎医大	○	日野啓輔

サブグループ間のゲノムワイド関連解析結果

サブグループの内訳

1. HCV感染 (262) vs. HBV感染 (200) vs. 健常群 (200)
2. PEG-IFN/RBV 治療無効群 (85) vs. 有効群 (76)
3. HBV 肝がん (100) vs. HBV 無症候群 (100)
4. HCV 自然治癒 (105) vs. HCV-CH (140) vs. HCV全群 (234)
5. HCV 扁平苔癬 (70) vs. 55歳以上HCV 全群 (178)

HCV感染 (236) vs. 健常群 (184)

A vs B p-value	# remaining SNP	observed /expected
< 0.05	33,433	1,072
< 0.01	6,905	1,107
< 10 ⁻³	762	1,221
< 10 ⁻⁴	73	1,170
< 10 ⁻⁵	7	1,122
< 10 ⁻⁶	0	0,000

HBV感染 (184) vs. 健常群 (184)

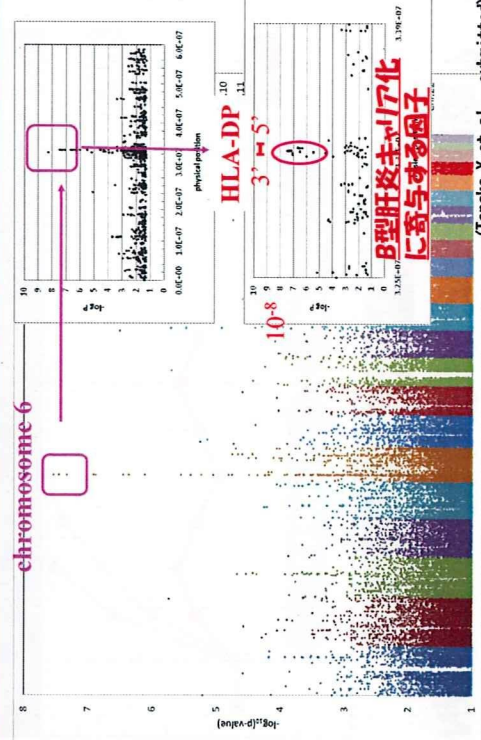
A vs B p-value	# remaining SNP	observed /expected
< 0.05	33,238	1,073
< 0.01	6,961	1,124
< 10 ⁻³	793	1,280
< 10 ⁻⁴	91	1,469
< 10 ⁻⁵	21	3,381
< 10 ⁻⁶	15	24,219

Filter passed: 619,340 SNPs

Filter passed: 623,863 SNPs

SNP filtering parameter: SNP call rate > 95%, HWE (ctrl) > 0.001, MAF > 1%

B型肝炎 (n=184) vs. 健常者 (n=184) association analysis -log₁₀P value plots



(Tanaka Y et al., submitted)

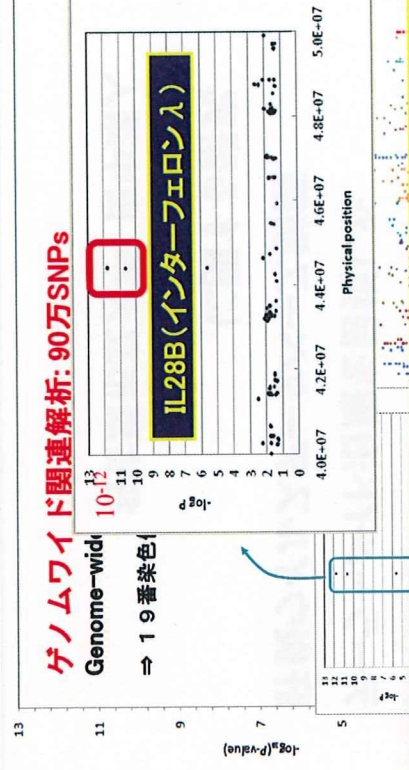
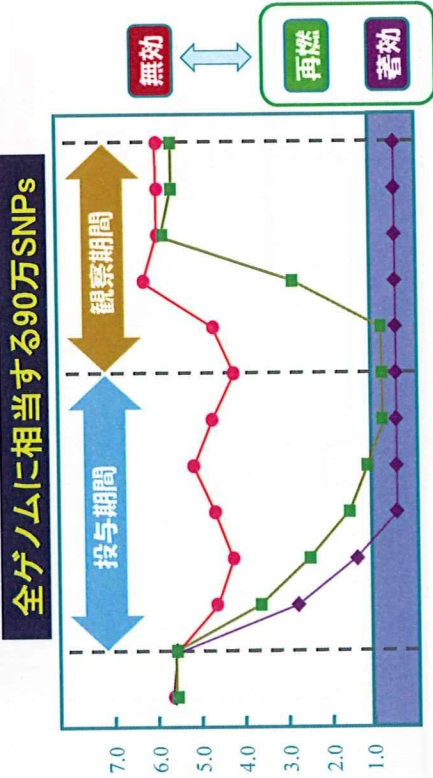
nature genetics **C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の有効性を規定するIL28B (インターフェロン) 領域の遺伝子多型 (SNPs)**

Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

Yasuhito Tanaka^{1,18}, Nao Nishida^{2,18}, Masaya Sugiyama¹, Masayuki Kurosaki³, Kentaro Matsunura¹, Naoya Sakamoto⁴, Mina Nakagawa¹, Masanaki Korenaga⁵, Keisuke Hino⁵, Shuhei Hige⁶, Yoshito Ito⁷, Eiji Mita⁸, Eiji Tanaka⁹, Satoshi Mochida¹⁰, Yoshikazu Murawaki¹¹, Masao Honda¹², Akito Sakai¹², Yoichi Hiasa¹³, Shuhei Nishiguchi¹⁴, Asako Koike¹⁵, Isao Sakanda¹⁶, Masatoshi Imanuma¹⁷, Kiyonori Ito¹⁷, Koji Yanai¹⁷, Naohiko Masaki¹⁷, Fuminaka Sugauchi¹, Namiki Izumi³, Katsushi Tokunaga³ & Masashi Mizokami^{1,17}

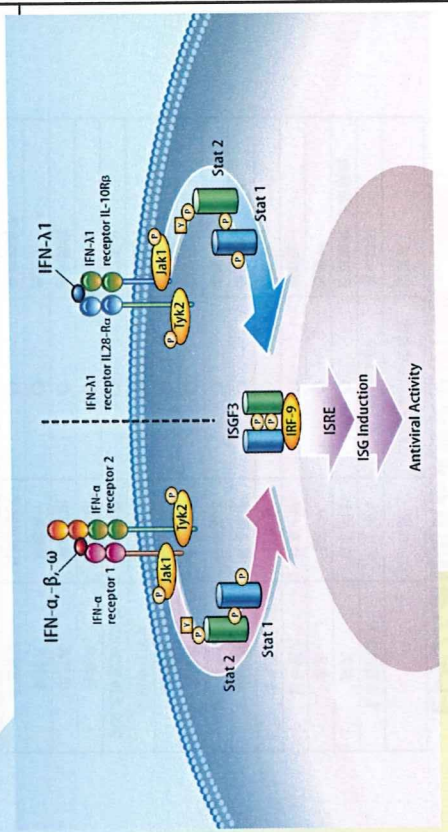
Tanaka Y, Mizokami M, et al. Nature Genetics 2009

IFN反応性 ⇒ 遺伝要因(SNPs)で規定?

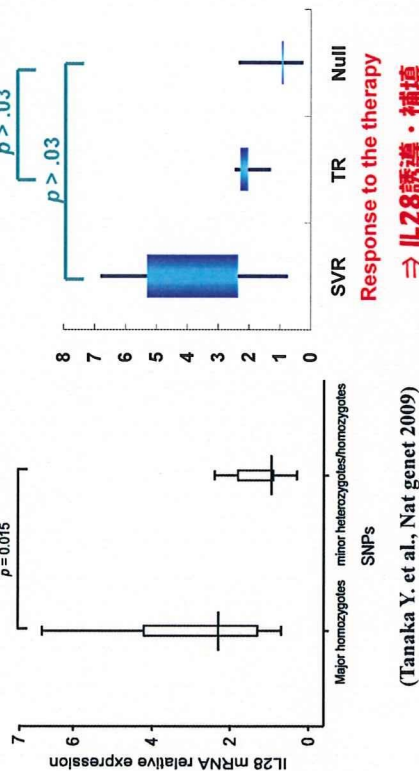


ゲノムワイド関連解析 (GWAS)
⇒ 治療無効を規定するIL28B SNPsの同定
⇒ 治療前に '無効' と予測 (危険率30倍)

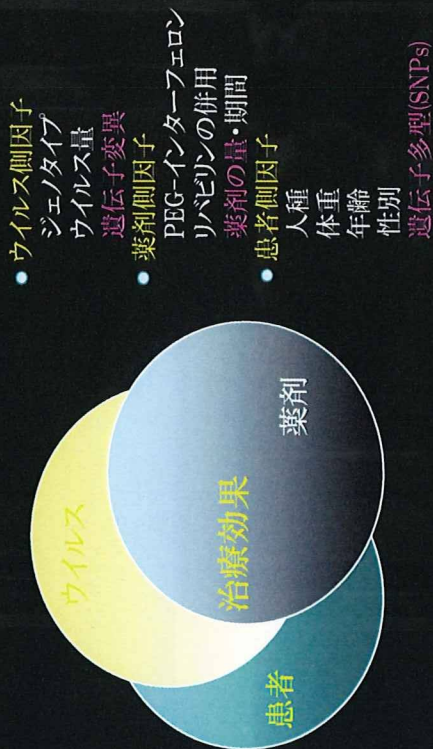
IL28B遺伝子は通常C型肝炎の治療に使用されているIFN- α や β とは異なるIFN- λ (ラムダ)の1種でその下流に存在するIFN誘導遺伝子群(ISG)を誘導して抗ウイルス効果をもたらず



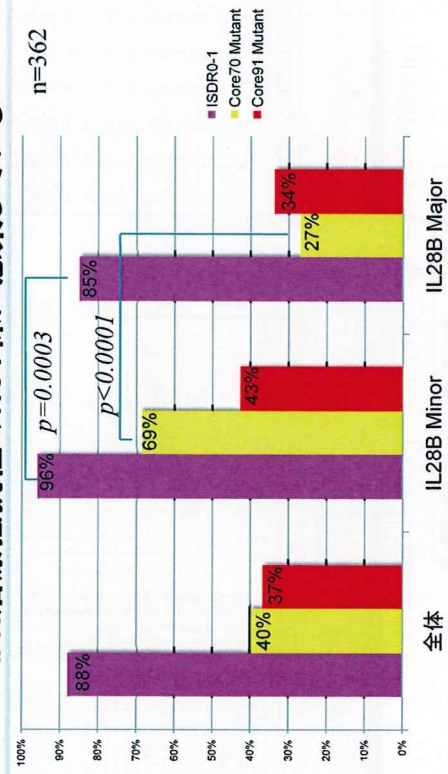
IL28A/B遺伝子発現レベル(PBMC)



IFN治療効果とウイルス、宿主、薬剤との関係



IL28B 遺伝子のMinor alleleを有する症例はIFN治療抵抗性のHCV株に感染している



ペグインターフェロン+リハビリ併用療法 治療効果を高い確立で予測できる



