

201030031A

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

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
(H22-肝炎-一般-005)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 靖人

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	頁
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	1
(名古屋市立大学 大学院医学研究科 田中 靖人)	
II. 分担研究報告書	
1. ゲノムワイド関連分析による肝炎の宿主遺伝要因の探索	17
(東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学 徳永 勝士)	
2. ウイルス性肝炎におけるオミックス解析.....	22
(国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 溝上 雅史)	
3. C型肝炎薬剤応答性のデーターマイニング解析	27
(武蔵野赤十字病院 消化器科 黒崎 雅之)	
4. PEG-IFN 製剤別、IL28B 遺伝子多型が治療応答性に与える影響に関する解析	29
(長崎医療センター 臨床研究センター 八橋 弘)	
5. 肝炎コホートにおける自然治癒関連因子の解析.....	32
(山形大学医学部消化器内科学 渡辺 久剛)	
6. ヒト肝細胞置換キメラマウスの <i>IL28B</i> 遺伝子多型と インターフェロン投与による抗ウイルス効果との関連	35
(名古屋市立大学 大学院医学研究科 菅内 文中)	
7. 宿主遺伝子に関連した治療抵抗性機構の解析	40
(東京医科歯科大学・分子肝炎制御学講座 坂本 直哉)	
8. 新型シーケンサーによる HCV ゲノム網羅的解析	44
(国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター 本村 和嗣)	
9. 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	47
(金沢大学医学部先端医療技術学 本多 政夫)	
10. 肝炎ウイルス統合データベースの構築およびネットワーク解析	50
(国立遺伝学研究所・生命情報・DDBJ 研究センター 五條堀 孝)	
11. ウイルス性肝炎に対する応答性を既定する宿主因子も含めた情報のデータベース構築	52
(名古屋市立大学 大学院医学研究科 新井 理)	

III. 研究成果の刊行一覧53

IV. 研究成果の刊行物・別冊67

I. 総括研究報告書

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）
総括研究報告書（平成 22 年度）

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

研究代表者：田中 靖人 名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授

研究要旨：本研究は、肝炎ウイルス感染に対する応答性や薬剤応答性の個人差に関わるヒト及びウイルス両方の遺伝子要因を同一個体内で明らかにすることが大きな特徴である。さらに、統合的にデータベース化し解析することにより、ヒト及びウイルス要因の両方を考慮した知見を得ることを目的とする。

1) 検体及び付帯情報の収集：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、全国 34 施設より検体及び付帯情報の収集を開始した。平成 22 年 12 月現在、慢性ウイルス性肝疾患患者から合計 3,820 検体を得た。**2) GWAS 解析**：ペグインターフェロン＋リバビリン（PEG-IFN/RBV）併用療法無効に関連する IL28B SNP（rs8099917）の例外例の解析。貧血及び血小板減少に関連する ITPA 遺伝子多型の同定とその臨床応用。**3) コホート研究**：a) C 型肝炎薬剤応答性のデータマイニング解析、b) PEG-IFN 製剤別、IL28B 遺伝子多型が治療応答性に与える影響に関する解析、c) 肝炎コホートにおける自然治癒関連因子の解析。**4) 機能解析**：a) IL28B SNP と ISG 発現、b) ウイルス性肝炎におけるオミックス解析、c) IFN λ を制御する低分子化合物のスクリーニング、d) 新次世代シーケンサーを用いた HCV 1b 準種の包括的ゲノム解析。**5) 肝炎ウイルス統合データベースの構築**：ウイルス遺伝子情報、SNP 情報、臨床情報に加えて遺伝子発現情報を統合し、肝炎ウイルス統合データベースのプロトタイプを完成させ、その一部を共有できるようにした。本データベースを参照することにより、患者 SNPs とウイルス変異の組み合わせから病態進展の予測及びハイリスク群の抽出が可能となり、テーラーメイド治療への展開が期待される。また、適切な治療法の選択および新たな治療法の開発で患者の予後を改善するのみならず、医療費の低減に繋がり、社会の福祉に寄与することができる。

研究分担者

五條堀 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
徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学 教授
溝上 雅史	国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター センター長
八橋 弘	長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長
本多 政夫	金沢大学医学部 先端医療技術学 教授
黒崎 雅之	武蔵野赤十字病院 消化器科 部長
坂本 直哉	東京医科歯科大学・分子肝炎制御学講座 准教授
渡辺 久剛	山形大学医学部 消化器内科学 助教
新井 理	名古屋市立大学 大学院医学研究科 研究員
菅内 文中	名古屋市立大学 大学院医学研究科 研究員
本村 和嗣	国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官

A. 研究目的

〔目的〕(1) 本研究では複数のコホートを用いて、C型肝炎ウイルス(HCV)自然経過、治療効果、発癌との関連性を中心として、IL28B SNPs 及び他の因子を組み合わせにより実際の臨床での有用性を検証し、テーラーメイド医療を目指す。(2) 同一個体内でオミックス解析を行い、遺伝要因、遺伝子発現、ウイルス因子、臨床情報を統合解析する点は独創的であり、疾患や病態、治療の反応性との関連性を明確にできる。機能が未知である IFN λ s の働きを解明することは、C型肝炎の新規治療薬の開発に繋がる。(3) 高齢者が多いわが国では、PEG-IFN/RBV 併用治療により血球減少、うつ病、間質性肺炎など重篤な合併症を引き起こすことが多々あり、これらの副作用に関連した遺伝要因を明らかにすることで、至適薬剤投与量を設定し、副作用の軽減を図る。(4) ウイルス遺伝子情報、SNP 情報、臨床情報に加えて遺伝子発現情報を統合し、肝炎ウイルス統合データベースのプロトタイプを完成させ、公開を目指す。さらに、関連するデータベースと直接リンク可能な統合型肝炎データベースとして構築し、蛋白質間相互作用も計算機上でネットワーク解析を行う。

〔期待される成果〕(1) 得られた遺伝情報(IL28B, ITPA SNP など)を基にコホート研究を通じて、治療効果や副作用を効率的に予測。(2) IFN λ の機能を明らかにすることで、治療抵抗例への対策が可能。(3) 遺伝要因、遺伝子発現、ウイルス因子、臨床情報を統合化したデータベースはすべて公開し、ウイルス性肝疾患に対するテーラーメイド医療に役立てる。

B. 研究方法

研究代表者である田中は、引き続き本研究の主研究施設である名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子解析倫理委員会の規定に基づいて、検体の採取を継続した。これまでに34施設においてヒト遺伝子解析倫理委員会の規定に基づいて検体採取が開始され、平成22年12月現在、3,820検体が東大のSNP(一塩基多型)センターに届けられている。上記目的を達成するための研究概要をポンチ図(P13~16)に示す。

(1) ヒト SNPs を用いたゲノムワイド関連研究: 90万種以上のSNP解析用プローブが搭載された Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (以下、SNP Array 6.0) を用いて、各種慢性ウイルス性肝疾患患者群のSNPタイピングを行い、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行う。ゲノムワイド関連分析は、徳永らが開発した GeneChip analysis ver2.0.10 ソフトウェアを用いて実施する。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 法を用いた再現性確認実験(Replication study)を実施することにより、疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

最後に、第一義的な疾患感受性遺伝子多型を

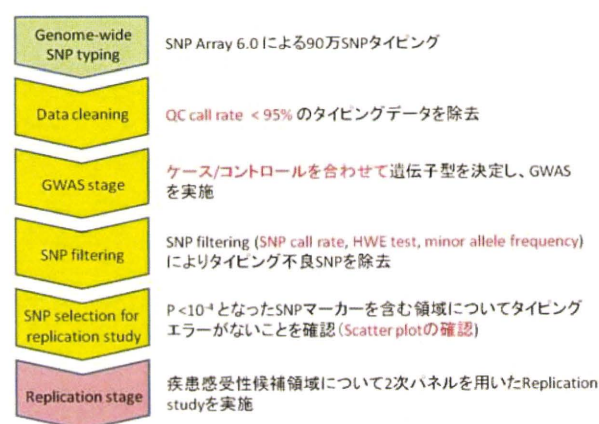


図 1

検出するために、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 (図 1)。

(2) IL28B, ITPA SNP の臨床的意義の検証：

a) C 型肝炎薬剤応答性のデータマイニング解析 (黒崎雅之)：PEG-IFN/RBV 併用療法施行した武蔵野赤十字病院および名古屋市立大学で PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した 132 例を対象とし、ITPA 遺伝子、IL28B 遺伝子をタイピングする。他の一般臨床検査値も含めて解析し、貧血と関連する因子を決定木手法で解析する (SPSS Clementine 12.0 のアルゴリズム C5.0)。

b) PEG-IFN 製剤別、IL28B 遺伝子多型が治療応答性に与える影響に関する解析 (八橋弘)：国立病院機構長崎医療センターで C 型肝炎に対して導入した Genotype1b かつ高ウイルス量 ($\text{HCV-RNA} \geq 5.0 \log \text{IU/ml}$) の症例について、PEG2b/R においては 2004 年 12 月～2010 年 12 月までに導入した 155 例のうち治療効果の判明した 55 例を、PEG2a/R においては 2007 年 3 月～2010 年 12 月までに導入した 217 例のうち治療効果の判明した 64 例を解析対象とした。

c) 肝炎コホートにおける自然治癒関連因子の解析 (渡辺久綱)：1991 年より 2009 年まで C 型肝炎高浸淫地域 (HCV 抗体陽性率 13%) 8,000 名余りを対象に HCV RNA 陽性者をコホート追跡した。HCV RNA 持続陽性 846 人中、HBs 抗原陽性例やインターフェロン治療例を除き、毎年検診を 1 回以上受診した 454 人 (平均 61.2 ± 9.9 歳) を検討対象とした。経年的に TaqMan HCV にて血中ウイルス量を測定し、累積陰性化率を推定する。さらに IL28B SNPs をこのコホート集団で解析し、Cox 比例ハザードモデルにより HCV RNA 陰性化に寄与するリスクを分析する。

(3) IL28B SNP と ISG 発現 (本多政夫)：PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した C 型肝炎症例 168 例を対象とした。91 症例において治療前の肝組織及び末梢血液の遺伝子発現プロファイリングを Affymetrics gene chip (133U Plus 2.0) にて解析する。さらに治療前と治療開始 2 週後の末梢血液の ISG の発現変化と治療効果及び IL28B 遺伝子多型との関連性に付き検討する。

(4) ウイルス性肝炎におけるオミックス解析 (溝上雅史)：IL28B 関連 SNPs の一つである rs8099917 が TT (major homozygotes) となる症例より SVR 例 20 例、NVR 例 20 例を選択し、IL28B の上流に存在する CpG アイランドに関してメチル化解析を行う。

(5) IFN λ を制御する低分子化合物のスクリーニング (坂本直哉)：ランダム合成化合物ライブラリーの High-throughput screening (HTS) により、IFN- λ レセプター下流のシグナルを制御する小分子を探索し、植物界に広く分布するトリテルペノイド化合物の一つである toosendanin に HCV 増殖抑制効果および interferon 作用増強効果があることを見いだしたので、その作用機構を解析する。

(6) ウイルス因子 (本村和嗣)：新型シーケンサーを用い、HCV 感染者体内の準種の種類とダイナミズムを包括的に解析する方法を研究する。

(7) 肝炎ウイルス統合データベースの構築 (五條堀孝、新井理)：五條堀により、データベース活用には遺伝子発現に関連する情報の導入

が望ましいことが示されている。それを受け、同データベースにそれらの情報を導入するために、そのスキーマを拡充する。また、既存 SNP 情報と遺伝子発現情報を相互参照できるよう、利用者インターフェースのプロトタイプを構築する。今年度は、C 型肝炎の薬剤反応性に強く相関する SNP、およびその周辺の遺伝子として IL28B の存在が確認されるため、その周辺の蛋白質間相互作用を対象に計算機上でネットワーク解析を行う。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料の解析にあたり、新規試料については必ずインフォームドコンセントを取得し、既存試料についてはインフォームドコンセントの取得されたものののみを取り扱い、解析データの公表に際しては個人情報保護を徹底する。すでに、「テラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究」に関して名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子解析倫理委員会の承認を得ており（平成 19 年 3 月 30 日）、修正版を申請し承認されている。研究分担者や研究協力者は各所属機関の倫理委員会において迅速審査を受けて承認を得ている。また、実験動物に対する動物愛護上の配慮を行い、研究施設委員会の承認を得て研究を行う。

C. 研究結果

・研究代表者（田中靖人）

(1) 検体及び付帯情報の収集（約 3,820 検体）
(2) IL28B 及び ITPA SNP を TaqMan 法により一括測定し、各施設に情報提供。(3) 副作用に関連する遺伝要因同定のための研究デザイン（立

案、実施）：PEG-IFN/RBV 併用療法において rs8099917 が治療効果に、rs1127354 が高度貧血の有無と関連していた。ITPA マイナーアリルを持つ症例では、貧血傾向の女性や高齢者などにおいても、リバビリンを減量することなく治療できる可能性が示唆された。

・研究分担者

(1) 新規 SNPs の同定(徳永勝士):PEG-IFN /RBV 併用療法への応答性に関与する *IL28B* 遺伝子(rs8099917)以外（例外例含む）の遺伝子の探索、及び GWAS により貧血、血小板減少に関連した DDRGK1/ITPA 遺伝子領域(20 番染色体)の SNPs を同定した（図 2）（貧血 rs11697186: combined P 値 = 8.63×10^{-26} 、OR=0.03、rs6139030: combined P 値 = 2.00×10^{-28} 、OR=0.05、血小板減少 rs11697186: combined P 値 = 5.29×10^{-17} 、OR=4.49、rs6139030: combined P 値 = 1.33×10^{-15} 、OR=3.91）。また、*IL28B* 遺伝子領域内に存在する遺伝子多型が HCV 自然治癒に強く関連する（rs8099917: P 値 = 1.59×10^{-9} 、OR=9.47）ことが明らかとなった。

GWAS stage (SNP Array 6.0): 貧血&血小板減少例

3. 貧血あり(93検体) vs. 貧血なし(194検体)

4. 血小板減少あり(107) vs. 血小板減少なし(196)

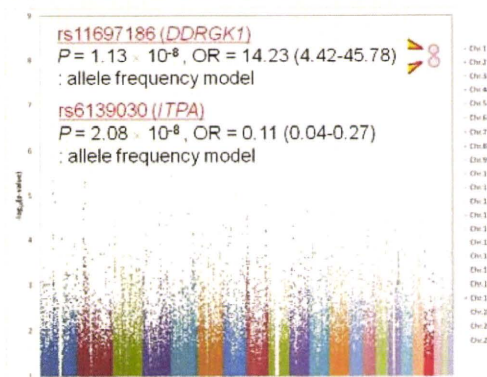


図 2

(2) IL28B, ITPA SNP の臨床的意義の検証

・(黒崎雅之) : C型肝炎薬剤応答性のデータマ
イニング解析: ITPA 遺伝子 (rs1127354) Minor
Allele を有する症例では、貧血の発現頻度が
有意に低く、また貧血による RBV 減量率も有意
に少なかった。IL28B 遺伝子 Major 型の症例に
限定して解析すると、ITPA 遺伝子 Minor 型の
症例では、再燃率が低く、著効率が高かった。
Hb10g/dl 未満の貧血と関連する因子は ITPA
(rs1127354) CC genotype、治療開始前
Hb14g/dl 未満、クレアチニンクリアランス 95
未満であり、この 3 因子の組み合わせにより、
貧血の頻度が 0%から 88%まで貧血リスクによ
り症例を層別化することが可能であった(図 3)。

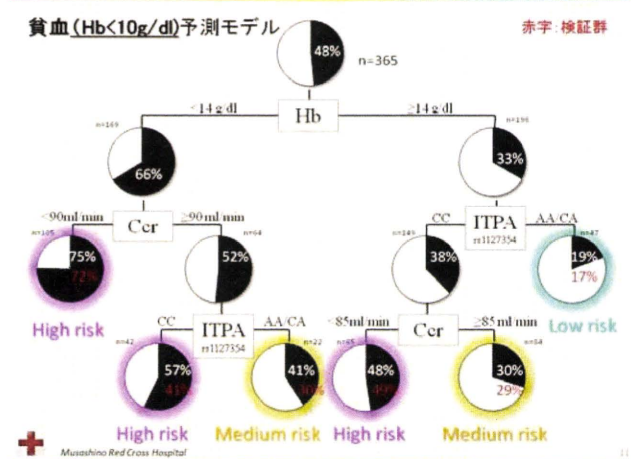


図 3

・(八橋弘) : PEG-IFN α /RBV 併用療法開始後 4・
12・24 週における HCV-RNA 陰性化率および SVR
率を比較したところ、IL28B Major (TT) 症例に
おいては、各週における陰性化率と SVR 率には
有意な差を認めなかったが、Hetero/Minor
(TG, GG) 症例においては、24 週における陰性化
率が PEG-IFN α 2a で 50.0% (9/18)、PEG-IFN α
2b で 22.7% (5/22) と、PEG-IFN α 2a で高い傾
向にあった (p=0.072)。Hetero/Minor 症例の
SVR 率に有意な差は認めなかった。

・(渡辺久剛) : 住民コホートにおける IL28B 近

傍 SNPs と HCV 自然治癒との関係を検討したと
ころ、HCV 自然治癒群においてはメジャーホモ
タイプが 95.6%を占め、持続感染群 (74.3%) に
比して有意に高かった。さらに HCV 自然治癒に
関連する因子を多変量解析したところ、IL28B
遺伝子多型が最も重要な因子でであった。

(3) IL28B SNP と ISG 発現 (本多政夫) : 治療
前の肝組織と末梢血液の遺伝子発現を比較する
と、IL28B メジャーでは肝組織における ISG
発現と末梢血液の ISG 発現は有意に相関し、肝
組織における遺伝子発現と末梢血液の遺伝子
発現は一致した傾向が認められた。一方、IL28B
マイナーでは肝組織と末梢血液の ISG 発現の
関連性は消失していた (図 4)。

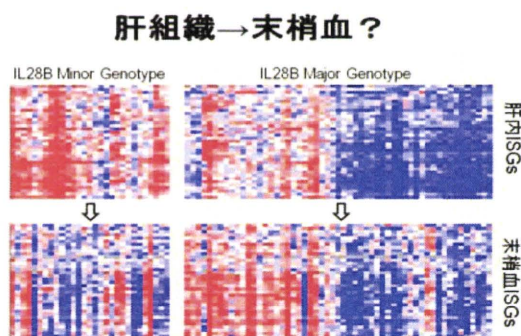


図 4

(4) ウイルス性肝炎におけるオミックス解析
(溝上雅史) : IL28B 遺伝子上流の CpG アイラ
ンドのメチル化の状態を半定量的に解析した
結果、SVR 群および NVR 群ともにほとんどの CpG
はメチル化されていたが、中央部に特徴的な低
メチル化領域を発見した。パイロシーケンサー
を用いて定量的に解析した結果、3 ヶ所の CpG
サイトにおいて NVR 群が SVR 群と比較して有意
に高いメチル化状態を示した。

(5) IFN λ を制御する低分子化合物のスクリー

ニング (坂本直哉) : Toosendanin は HCV レプリコンを細胞毒性を示さず特異的に抑制した ($IC_{50}=8\text{ng/ml}$ 、 $CC_{50}>30\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、selectivity index $>3.8\times 10^3$)。Toosendanin と IFN の併用は、それぞれの単独投与に比べ低濃度で同等の HCV 増殖抑制効果が見られ、相乗的に作用すると考えられた。

(6) ウイルス因子 (本村和嗣) : 次世代シーケンサーを用いた HCV 1b 準種の包括的ゲノム解析の系を構築した。多検体 (最大 48 検体) を、同時にシーケンスする系を作った。一回の解析で、60 万種類の配列 (平均長 450 塩基)、約 2 億 7 千万塩基が得られた。IFN 耐性関連変異 (R70Q or H) をもつ HCV 準種 ($>1\%$) は、10 名の検体で検出された (SVR: 7/12 症例, NR: 3/7 症例)。今回の解析対象では、core 領域 70 番目のアミノ酸多型と 治療抵抗性の関係は認められなかった。

(7) 統合型データベース構築 (五條堀孝、新井理) : 導入対象は遺伝子発現量、制御領域情報、塩基修飾情報とし、情報の種類に依らず統一的に管理できる構造にスキーマを拡充した。利用者インターフェースは、宿主ゲノムを軸として全情報を表示する形式を採用し、プロトタイプを構築した。実例として、IL28B の蛋白質間相互作用解析をゲノムネットワークプラットフォームで遂行することで、IFN λ と IFN α の相互作用、および JAK-STAT 経路との関連性を示すことができた。現在、機能限定版データベースシステムおよびユーザ認証機能を準備し、研究分担者限定で公開した (2011 年 1 月共有開始) (図 5)。

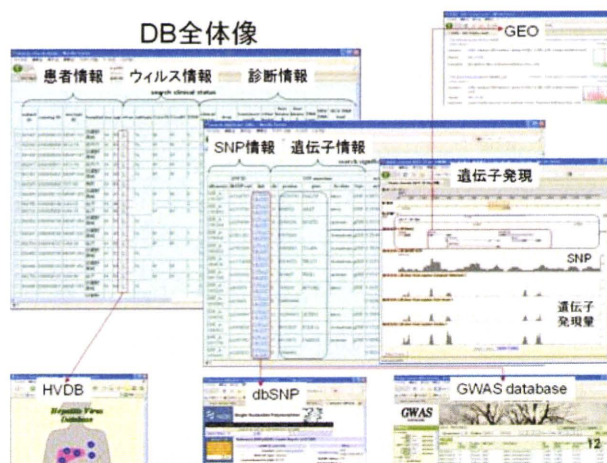


図 5

D. 考察

これまでに、C 型慢性肝炎に対する標準治療である PEG-IFN/RBV 併用療法において、*IL28B* (*IFN λ 3*) 遺伝子領域内に存在する遺伝子多型が治療効果と強い関連 (P 値= 2.68×10^{-32} 、OR=27.1) を示してきたが、今回のコホート研究から HCV 自然治癒にも強く関連することがわかった。さらに、IL28B 遺伝子診断の例外例の解析を行った結果、新規候補 SNPs が複数同定されたので、これらのマーカーを組み合わせることにより診断効率の向上を目指す。実際に、rs8099917 のマイナーアليل (G) を持つ患者群では、*IL28B* 遺伝子の発現量が有意に低いことから、これが原因となって治療効果が不十分になっている可能性が考えられる。今後、この IL28B を制御する新規薬剤を開発することで、現在 PEG-IFN/RBV 併用療法が効かない患者群や効果不十分な患者群も根治が望める可能性がある。引き続き、IFN- λ 機能解析を継続し、そのメカニズムを明らかにしたい。

今回新たに GWAS を実施した結果、*DDR GK1* 遺伝子領域から、PEG-IFN+RBV 併用療法の副作用である血小板減少および貧血と強い関連

を示す遺伝子多型(rs11697186)を発見した。rs11697186 のマイナーアレル (C) を持つ患者群で貧血となった患者の割合は 2.7% (5/187 検体)と有意に低かった一方で、血小板数が減少した患者の割合は 66.5% (119/179 検体)と有意に高くなり、逆の関係となることが明らかとなった。こうした SNP 情報に各種臨床情報を加えたデータマイニング解析により、テータメイド医療が実現する。

蛋白質間相互作用ネットワーク解析が C 型肝炎の治療効果を決める因子の関係性を調べる上で重要であると考えられるため、同解析に活用可能な相互作用情報、遺伝子発現情報のデータベースへの導入が有用性向上に効果的であると考えられる。これまで研究班で得られたすべてのデータの蓄積・解析手法の評価を踏まえて、SNP、遺伝子発現、ウイルス配列、患者情報を基にしたウイルス性肝炎プロファイルを構築し、統合型データベースとして公開する。

E. 結論

HCV 感染に対する応答性（自然治癒）や薬剤応答性の個人差に関わるヒト及びウイルス両方の遺伝子要因を明らかにすることができた。機能解析を展開することで、新規治療法の開発にも繋がるこれまでに得られたウイルス遺伝子情報、SNP 情報、臨床情報に加えて遺伝子発現情報を統合し、肝炎ウイルス統合データベースのプロトタイプは完成した。本データベースから各種データのダウンロードを可能とし、新たにデータマイニング解析等によりウイルス、宿主、臨床情報（病態、治療効果）の各因子を統合解析することが可能である。臨床の分野においては、本データベ

ースを参照することにより、患者 SNPs とウイルス変異の組み合わせから病態進展の予測及びハイリスク群の抽出が可能となり、テーラメイド治療への展開が期待される。従って、適切な治療法の選択および新たな治療法の開発で患者の予後を改善するのみならず、肝硬変・肝癌という高度な医療が必要な患者数を減らすことにより、医療費の低減に繋がり、社会の福祉に寄与することができる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kurbanov F, Tanaka Y, Matsuura K, Sugauchi F, Elkady A, Khan A, Hasegawa I, Ohno T, Tokuda H, Mizokami M. Positive selection of core 70Q variant genotype 1b hepatitis C virus strains induced by pegylated interferon and ribavirin. J Infect Dis. 2010;201(11):1663-71.
2. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Tokunaga K, Mizokami M. Lambda-Interferons and the single nucleotide polymorphisms: A milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2010;40(5):449-60.
3. Kusakabe A, Tanaka Y, Inoue M, Kurbanov F, Tatematsu K, Nojiri S, Joh T, Tsugane S, Mizokami M. A population-based cohort study for the risk factors of HCC among hepatitis B virus mono-infected subjects in Japan. J Gastroenterol. 2011;46(1):117-24.
4. Akkarathamrongsin S, Sugiyama M, Matsuura K, Kurbanov F, Poovorawan Y,

- Tanaka Y, Mizokami M. High sensitivity assay using serum sample for IL28B genotyping to predict treatment response in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.* 2010;40(10):956-62.
5. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010;40(11):1063-1071.
 6. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S; for the JPHC Study Group. Impact of viral load of hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Lett.* 2011;300(2):173-9.
 7. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Angata T, Unno S, Sogabe M, Ozaki H, Ito K, Hirabayashi J, Mizokami M, Narimatsu H. Multilectin Assay for Detecting Fibrosis-Specific Glyco-Alteration by Means of Lectin Microarray. *Clin Chem.* 2011;57(1):48-56.
 8. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pretreatment Prediction of Response to Pegylated-Interferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C using Genetic Polymorphism in *IL28B* and Viral Factors. *J Hepatol.* 2011;54(3):439-48.
 9. Afdhal NH, McHutchison JG, Zeuzem S, Mangia A, Pawlotsky JM, Murray JS, Shianna KV, Tanaka Y, Thomas DL, Booth DR, Goldstein DB; Pharmacogenetics and Hepatitis C Meeting Participants. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010. *Hepatology.* 2011;53(1):336-45.
 10. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, Sekine-Osajima Y, Ueyama M, Kurosaki M, Nishida N, Tamori A, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Hige S, Ito Y, Tanaka E, Hiasa Y, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M, Watanabe M. Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b. *J Med Virol.* 2011;83(5):871-78.
 11. Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasuhi Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga N, Mizokami M, Izumi N. Analysis of the correlations between genetic

polymorphisms of the *ITPA* gene and hemolytic anemia or outcome after treatment with pegylated-interferon and ribavirin in genotype 1b chronic hepatitis C.

Antiviral Ther. in press.

12. Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Mizokami M. Novel Findings for the Development of Drug Therapy for Various Liver Diseases: Genetic Variation in IL-28B Is Associated With Response to the Therapy for Chronic Hepatitis C. *J Pharmacol Sci.* 2011;115:263-269.
13. 田中靖人. 「ウイルス病原性の実態—その時、宿主で何が起きているのか」 GWAS から同定された C 型肝炎の治療効果に関連する遺伝子多型. *実験医学.* 2010;28(18) :2955-2960.
14. 田中靖人. IL28B 遺伝子多型に基づいた C 型肝炎診療の展望. *Schneller.* 2010;76 :4-9.
15. 田中靖人, 溝上雅史. IL28B 遺伝子検査に基づいた C 型慢性肝炎の個別化医療. *SRL 宝函.* 2010;31(3) :33-39.

2. 学会発表

1. K Matsuura, Y Tanaka, N Nishida, S Hige, Y Asahina, Kito, F Sugauchi, K Tokunaga, M Mizokami. GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IDENTIFIES GENETIC VARIANTS IN THE HLA-DP LOCUS ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS B. 45th Annual Meeting of The European Association For The Study Of The Liver. Wien.
2. M Kurosaki, Y Tanaka, N Nishida, M Sugiyama, K Matsuura, Y Asahina, F Sugauchi, N Sakamoto, M Nakagawa, M Watanabe, A Sakai, M Honda, S Kaneko, K Ito, N Masaki, K Tokunaga, N Izumi, M Mizokami. ENETIC POLYMORPHISM IN IL28B PREDICTS NULL VIROLOGICAL RESPONSE TO PEGYLATED-INTERFERON PLUS RIBAVIRIN THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C. 45th Annual Meeting of The European Association For The Study of The Liver. Wien.
3. Y Tanaka, N Nishida, M Sugiyama, M Kurosaki, K Matsuura, N Sakamoto, M Honda, F Sugauchi, N Izumi, K Tokunaga, M Mizokami. GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IDENTIFIES IL28B ASSOCIATED WITH RESPONSE TO PEGYLATED INTERFERON-ALFA AND RIBAVIRIN THERAPY FOR JAPANESE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. 45th Annual Meeting Of The European Association For The Study of The Liver. Wien.
4. M Honda, A Sakai, T Yamashita, Y Nakamoto, E Mizukoshi, Y Sakai, T Yamashita, M Nakamura, T Shirasaki, Ka Horimoto, Y Tanaka, K Tokunaga, M Mizokami, S Kaneko. HEPATIC ISGS ARE ASSOCIATED WITH GENETIC VARIATION IN IL28B AND THE OUTCOME OF IFN THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver

- Diseases. Boston.
5. M Sugiyama, Y Tanaka, M Nakanishi, M Mizokami. GENETIC VARIANTS IN IL28B PROMOTER INFLUENCE THE GENE EXPRESSION LEVELS. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston.
 6. F Matsuda, Yu Torii, H Enomoto, N Aizawa, Y Iwata, M Saito, H Imanishi, S Shimomura, H Nakamura, H Tanaka, H Iijima, H Tsutsui, Y Tanaka, S Nishiguchi. ANTI INTERFERON- α NEUTRALIZING ANTIBODY IS STRONGLY ASSOCIATED WITH NON-RESPONSE TO PEGYLATED INTERFERON- α PLUS RIBAVIRIN IN CHRONIC HEPATITIS C INCLUDING PATIENTS WITH INTERFERON- RESPONSIVE IL28B-TYPE. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston.
 7. Y Tanaka, N Sakamoto, N Enomoto, S Nishiguchi, H Yatsushashi, M Kurosaki, K Matsuura, F Kurbanov, K ito, N Izumi, K Tokunaga, M Mizokami. ITPA GENE VARIANTS PROTECT AGAINST ANEMIA INDUCED BY PEGYLATED INTERFERON-ALFA AND RIBAVIRIN THERAPY FOR JAPANESE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston.
 8. M Kurosaki, Y Tanaka, N Nishida, N Sakamoto, N Enomoto, M Honda, K Matsuura, Y Asahina, K Tokunaga, N Izumi, M Mizokami. PREDICTION OF RESPONSE TO PEGYLATED-INTERFERON FOR CHRONIC HEPATITIS C: IMPACT OF SNPS NEAR THE IL28B GENE AND MUTATIONS IN THE ISDR OF HCV REVEALED BY DATA MINING ANALYSIS. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston.
 9. N Sakamoto, M Nakagawa, S Kakinuma, Y Tanaka, M Mizokami, M Watanabe. IL28B SNPS AND HCV GENETIC PROFILES, NS5A-ISDR AND CORE MUTATIONS ARE SIGNIFICANT PREDICTORS OF PEG-INTERFERON PLUS RIBAVIRIN TREATMENT OUTCOMES. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston.
 10. Y Hirata, S Nakagawa, Y Tokunaga, Y Tanaka, M Mizokami, K Inoue, M Kohara. INTERFERON LAMBDA PLAYS A CRITICAL ROLE ON ANTIVIRAL RESPONSE BY HEPATOTROPIC INDUCER OF INNATE IMMUNITY IN HUMAN HEPATOCYTE. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston.
 11. K Matsuura, Y Tanaka, N Nishida, M Sugiyama, M Kurosaki, N Izumi, A Tamori, K Abe, M Honda, S Kaneko, H Tsubouchi, F Sugauchi, S Nojiri, T Joh, K Tokunaga, M Mizokami. IDENTIFICATION OF GENETIC VARIANTS OF IL28B GENE ASSOCIATED WITH CLINICAL COURSE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN JAPANESE POPULATION. 61th

Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston

12. Y Tanaka. Host genetic factors and treatment response of chronic hepatitis C. Asian Hepatitis Forum. Chiba.
13. Y Tanaka, N Nishida, K Tokunaga, M Mizokami. Genetic Variation in IL28B is Associated with Response to Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C. The 7th APASL Sigle Topic Conference. Chiba.
14. Y Tanaka. Host Genetic Factors and Treatment response of Chronic Hepatitis C 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Bangkok 2011.
15. 田中靖人、徳永勝士、溝上雅史 IL28B 遺伝子多型に基づいたC型肝炎に対するテーラーメイド治療の確立 第46回日本肝臓学会総会 シンポジウム1 山形
16. 松浦健太郎、田中靖人、西田奈央、杉山真也、黒崎雅之、泉並木、田守昭博、阿部弘一、菅内文中、坪内博仁、野尻俊輔、城卓志、徳永勝士、溝上雅史 IL28B 遺伝子多型はC型肝炎ウイルス自然排除に關与する 第46回日本肝臓学会総会 ワークショップ5 山形
17. 黒崎雅之、田中靖人、泉並木 HCV 遺伝子変異およびIL28B 遺伝子多型の統合的データマイニング解析：C型肝炎に対するPeg-interferon・RBV 治療効果予測モデルの構築 第46回日本肝臓学会総会 ワークショップ5 山形
18. 松浦健太郎、田中靖人、飯尾悦子、日下部

篤宣、新海登、宮木知克、野尻俊輔、城卓志 C型肝炎のインターフェロン治療とIL28B・ITPA 遺伝子多型の解析 日本消化器病学会 東海支部第113回例会 シンポジウム1 名古屋

19. 田中靖人、小原道法、溝上雅史 IL28B 遺伝子型の違いによるインターフェロンの抗ウイルス効果～キメラマウスを用いて～ 日本肝臓学会東部会 シンポジウム 東京
20. 杉山真也、田中靖人、中西真、溝上雅史 IL28B 周囲の SNPs がその遺伝子発現に与える影響の検討 第18回浜名湖シンポジウム 浜松

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

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.

2. 実用新案登録

なし

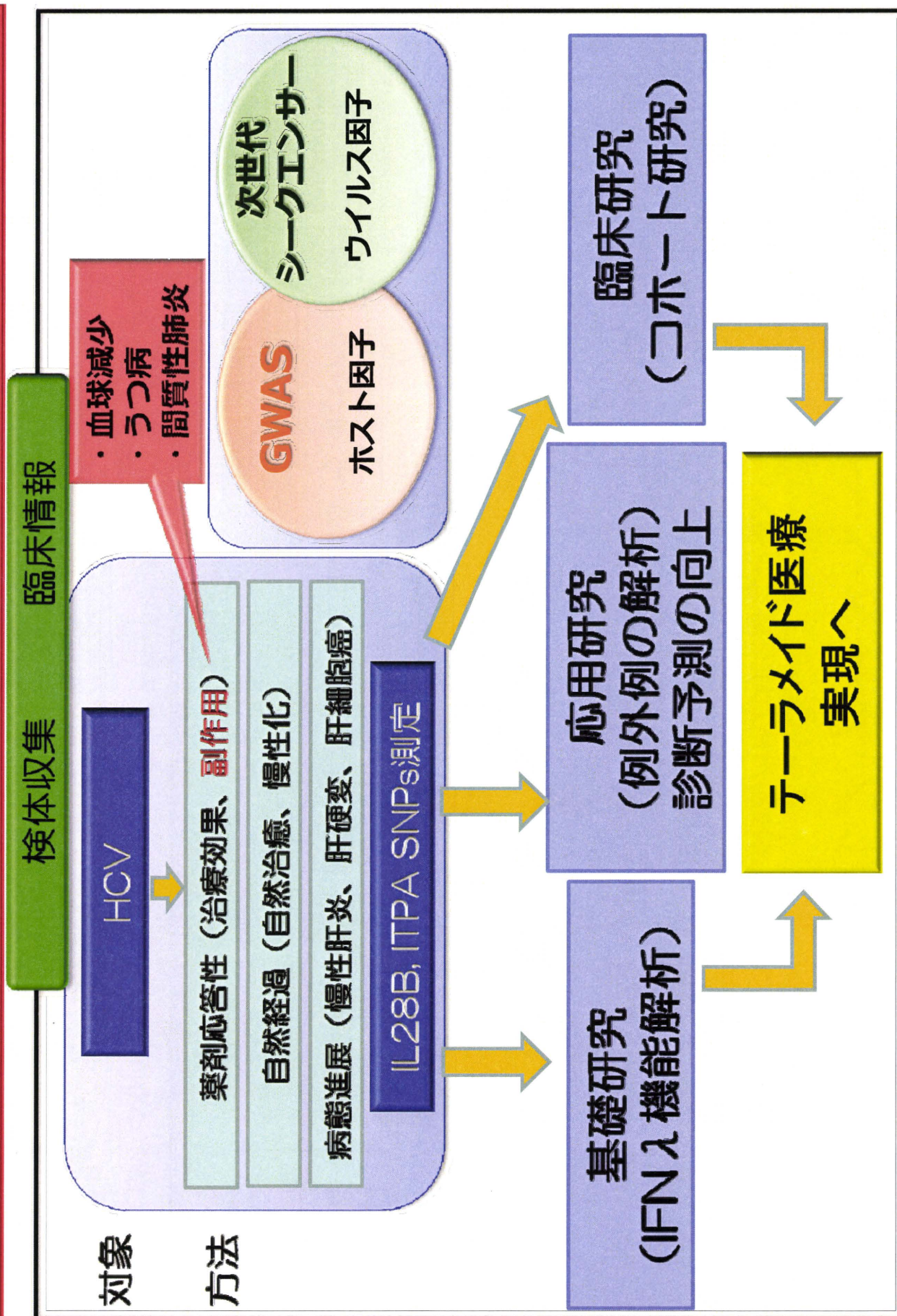
3. その他

なし

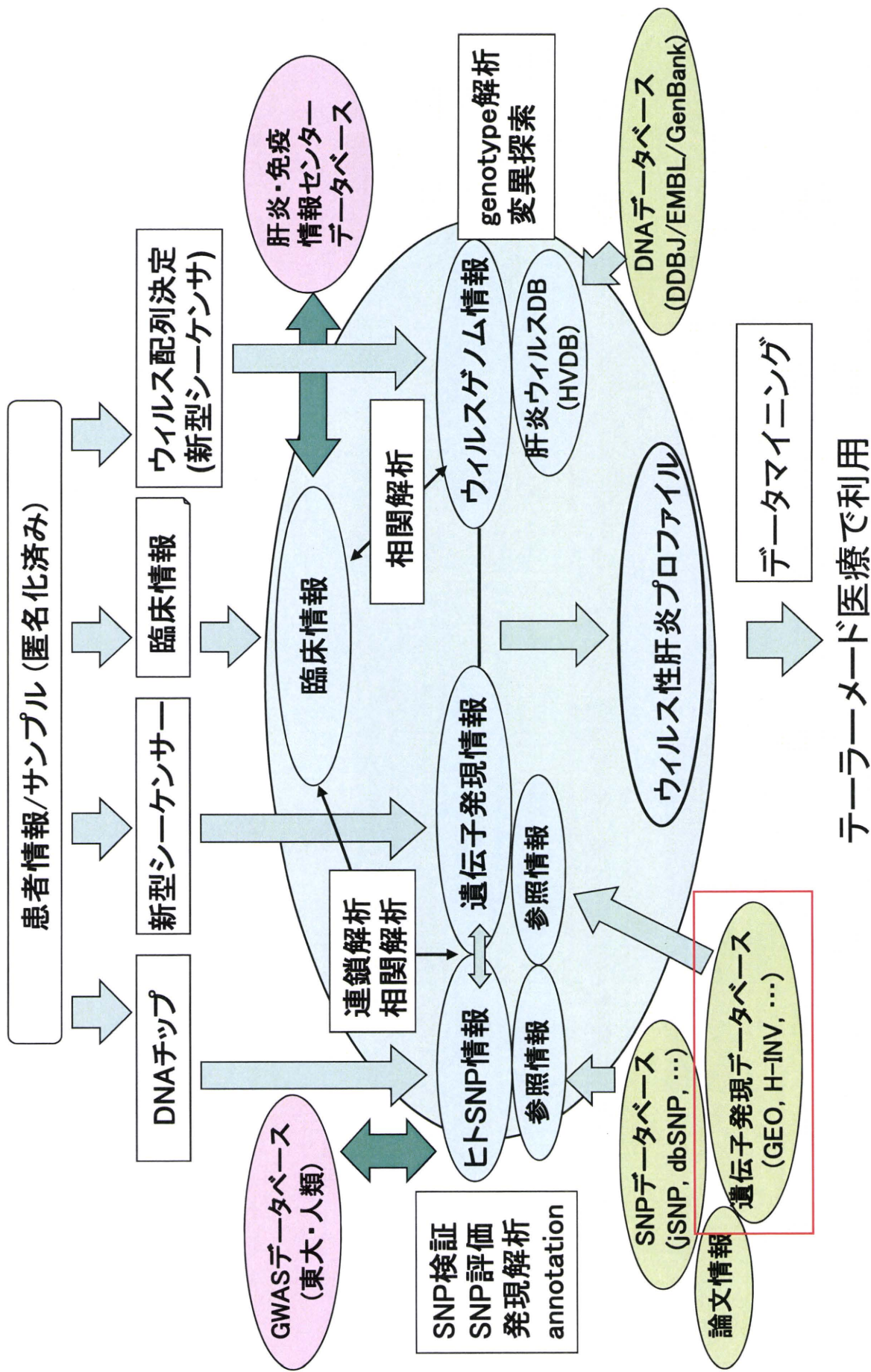
主な研究協力施設

	施設名	代表	ヒトゲノム倫理委員会	担当者
1	名古屋市立大	田中靖人	○ (2007. 3. 30)	菅内文中、渡邊綱正
2	国立国際医療研究センター	溝上雅史	○	正木尚彦、伊藤清顕
3	東京大学	徳永勝士	○	西田奈央、上原靖加
4	山形大学	渡辺久剛	○	渡辺久剛
5	金沢大学	本多政夫	○	酒井明人
6	武蔵野赤十字病院	黒崎雅之	○	黒崎雅之
7	東京医科歯科大	坂本直哉	○	中川美奈
8	長崎医療センター	八橋弘	○	八橋弘
9	北海道大	髭修平	○	髭修平
10	手稲溪仁会病院	姜貞慶	○	姜貞慶
11	岩手医科大学	鈴木一幸	○	阿部弘一
12	埼玉医科大	持田智	○	持田智
13	山梨大学	榎本信幸	○	前川伸哉
14	信州大学	田中榮司	○	松本晶博
15	北里大学	渡邊真彰	○	渡邊真彰
16	聖マリアンナ医科大	奥瀬千晃	○	奥瀬千晃
17	名古屋第二赤十字病院	折戸悦朗	○	折戸悦朗
18	奈良県立医科大学	吉治仁志	○	吉治仁志
19	京都府立医科大学	伊藤義人	○	西村健
20	国立大阪医療センター	三田英治	○	三田英治
21	大阪大学	島田昌一	○	島田昌一
22	大阪市立大学	河田則文	○	田守昭博
23	済生会吹田病院	岡上武	○	岡上武
24	神戸朝日病院	金守良	○	金守良
25	市立池田病院	今井康陽	○	今井康陽
26	兵庫医科大学	西口修平	○	榎本平之
27	鳥取大学	村脇義和	○	大山賢治
28	川崎医科大学	日野啓輔	○	是永匡紹
29	岡山大学	山本和秀	○	池田房雄
30	山口大学	坂井田功	○	坂井田功
31	愛媛大学	恩地森一	○	日浅陽一
32	新小倉病院	野村秀幸	○	野村秀幸
33	久留米大学	長尾由実子	○	長尾由実子
34	鹿児島大学	坪内博仁	○	宇都浩文

統合型肝炎データベース構築



肝炎ウイルスデータベースの展開



データベース共有

- SNPデータ、GWAS結果を班員へ提供
 - PEG-IFN/RBV併用療法無効関連のSNP探索結果
 - Nat. Genet. 2009 (41) 1105-9
 - 提供内容
 - SNPタイピング結果
 - GWAS解析結果
 - 検体関連情報
 - 検索、参照の他、Excelファイルとしてダウンロード可能

DB全体像

患者情報

ウィルス情報

診断情報

search clinical status

submit ID	running ID	encrypt ID	hospital	sex	age	virus subtype	Core70	Core81	ISDR	clinical status	drug	treatment result	other lesion	liver biopsy	DNA conc.	HCV RNA load
881407	2080008D10	MSNP-101	東京都 武蔵野市	M	50	1b	M	W	0	0						
882880	2080008D06	NCU-19	名古屋市 名市大	M	60	1b	W	W	0	0						
881406	2080008D04	MSNP-067	東京都 武蔵野市	M	51	1b	M	M	0	0						
882877	2080008B11	NCU-16	名古屋市 名市大	M	30	1b	W	W	0	0						
881387	2080008A07	MSNP-088	東京都 武蔵野市	M	68	1b	W	W	1	0						
887285	2080008A03	TO T-50	東京都 武蔵野市	M	68	1b	W	W	0	0						
883455	2080005G10	MSNP-055	東京都 武蔵野市	M	47	1b	W	W	0	0						
882755	2080005G06	KAN-25	東京都 武蔵野市	M	48	1b	W	W	0	0						
882726	2080005B09	KAN-18	東京都 武蔵野市	M	48	1b	M	M	0	0						
883450	2080004C06	MSNP-054	東京都 武蔵野市	M	50	1b	W	W	1	0						
883441	2080004C06	MSNP-020	東京都 武蔵野市	M	40	1b	W	W	1	0						
882754	2080004C07	KAN-28	東京都 武蔵野市	M	55	1b	W	W	1	0						
883450	2080000C06	MSNP-003	東京都 武蔵野市	M	52	1b	W	W	1	0						
883446	2080000C03	MSNP-052	東京都 武蔵野市	M	64	1b	W	M	0	0						
882759	2080000C01	KAN-06	東京都 武蔵野市	M	50	1b	M	M	0	0						
883446	2080000B07	MSNP-051	東京都 武蔵野市	M	44	1b	W	W	1	0						

SNP情報

遺伝子情報

search significant

SNP ID	AFmetrix dbSNP rsid	link	chr	position	gene	location	type	ma
SNP A-1781587	rs1326787	GWAS	13	10783743	NALCN	intron	SNP	0.0473
SNP A-1783893	rs1273350	GWAS	16	468523	ABAT	intron	SNP	0.1916
SNP A-1791504	rs2370096	GWAS	16	2466298	HS3ST2	upstream	SNP	0.3711
SNP A-1799908	rs1781301	GWAS	7	7107256		downstream	SNP	0.1916
SNP A-1802822	rs2787096	GWAS	1	4890869	C1orf4	downstream	SNP	0.3818
SNP A-1840436	rs11718394	GWAS	3	3434372	THEO7	downstream	SNP	0.2127
SNP A-1897208	rs1035052	GWAS	4	954437	WDR1	upstream	SNP	0.4310
SNP A-1825229	rs933875	GWAS	8	998505	MYOM2	intron	SNP	0.2035
SNP A-1832982	rs210433	GWAS	X	14834944			SNP	0.0214
SNP A-1839556	rs2254064	GWAS	12	62909453	GLTSD2	intron	SNP	0.3543
SNP A-1840923	rs9309628	GWAS	2	4602839	POLR1A	downstream	SNP	0.1713
SNP A-1851754	rs2907392	GWAS	17	4114631	FAM20A	upstream	SNP	0.0658
SNP A-1856607	rs2285633	GWAS	X	3644460			SNP	0.3821

遺伝子発現

SNP

遺伝子発現量

HVDB
Hepatitis Virus Database

dbSNP
NCBI Single Nucleotide Polymorphism
Reference SNP(rs) Cluster Report: rs1273350

GWAS database
Genetic Association Study

GEO
Gene Expression Omnibus