

201227005B

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 22～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 田中 靖人

平成 25 (2013) 年 3 月

# 目 次

I. 総合研究報告書	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	25
(東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学 徳永 勝士)	
2. 次世代シーケンサーを用いた IL28B の解析	31
(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マイニング解析	47
(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	52
PEG-IFN/RBV 治療早期の血中 HCV-RNA 量の減衰の検討 TVR/PEG-IFN/RBV 療法における治療早期の血中ウイルス量減衰の検討	
(国立病院機構長崎医療センター 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・肝発癌関連因子の解析	57
(山形大学医学部消化器内科学 渡辺 久剛)	
6. 宿主遺伝子に関連した治療抵抗性機構の解析	63
(北海道大学大学院医学研究科 消化器肝臓病学・消化器内科 坂本 直哉)	
7. 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	69
(金沢大学医学部先端医療技術学 本多 政夫)	
8. 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	75
(国立遺伝学研究所 生命情報研究センター 五條掘 孝)	
9. 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	78
(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	81
IV. 研究成果の刊行物・別冊	107



# I. 総合研究報告書

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38施設より検体及び付帯情報の収集を開始した。平成24年12月現在、約5,200の日本人検体及び約1,500の海外検体が東大のSNP（一塩基多型）センターに届けられている。IL28B及びITPA SNPをTaqMan法により一括測定し、各施設に情報提供。個別化医療への応用（約2,300検体）。2) GWAS解析：pegインターフェロン+リバビリン（PEG-IFN/RBV）併用療法による副作用（好中球減少、うつ病）及び扁平苔癬に関連する遺伝要因の探索。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（IL28B、ITPA）、b) 治療早期のHCV-RNA減衰に関してIP-10値は、IL28B SNPとは独立した因子。TVR/PEG-IFN/RBV療法における治療早期の血中ウイルス量減衰の検討、c) 肝炎コホートにおける自然治癒/発癌関連因子の解析。20年間のALT値の変動を継続的に追跡。4) 機能解析：a) IL28BマイナーではIFN療法の反応不良の要因として、治療前のISG高値に加え、免疫担当細胞の浸潤不良が要因。b) 次世代シーケンサーを用いたIL28B解析：治療無効群に関連を示すメチル化部位の同定。c) IFNλ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。e) C型肝炎ウイルス感染肝内自然免疫応答におけるIL28B SNPsの影響。5) 肝炎ウイルス統合データベースの構築：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はほぼ完成した。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のみならず、これまでに収集したSNP情報及び臨床情報を参照し、ある宿主側因子を持つ患者のIFN/RBV療法の治療効果を予測することがデータベース上で可能となり、テーラー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。

## 研究分担者

五條堀 孝	国立遺伝学研究所 生命情報研究センター 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 センター長
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	北海道大学大学院医学研究科 消化器肝臓病学・消化器内科 教授
渡辺 久剛	山形大学医学部 消化器内科学 講師
新井 理	名古屋市立大学 大学院医学研究科 研究員
渡邊 綱正	名古屋市立大学 大学院医学研究科 講師
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 IFNλs 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) IFNλ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38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24年12月現在、約5,200の日本人

検体及び約 1,500 の海外検体が東大の 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(P18~23)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炎患者群の 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 (図 1)。

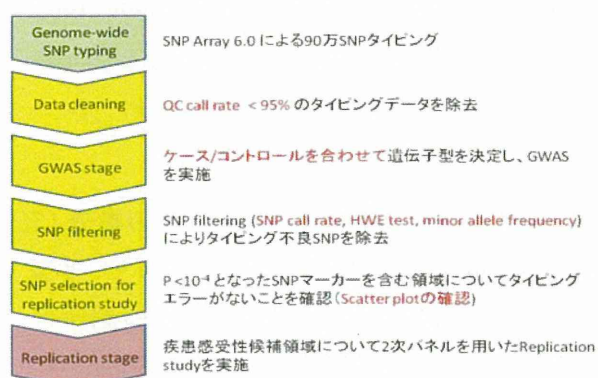


図 1

## (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 併用療法を施行した 514 例を発癌リスクで層別化し、治療成績の実態を検討した。これら治療対象となったコ

ホートにおける Telaprevir 使用困難症例の頻度を検討し、当該症例における 2 剤併用療法の治療効果とその規定因子について解析した。2 剤併用療法で治療中の HCV Dynamics を TaqMan PCR 法で評価し、治療反応性を、治療開始前に予測するアルゴリズムをデータマイニング法で検討した。また、2 剤併用療法による高度貧血を ITPA と臨床データの組み合わせで予測するデータマイニングモデルを構築した。

b) 2 剤併用療法において、①IL28B 遺伝子多型が HCV-RNA 陰性化に与える影響についての PEG-IFN $\alpha$  製剤 2 剤間で比較検討、②IL28B 遺伝子多型と治療前血中 IP-10 値により層別化後の治療初期の HCV-RNA 減衰の検討、③ Telaprevir (TVR)/PEG-IFN/Ribavirin (RBV) 3 剤併用療法での治療早期の血中 HCV コア抗原量と HCV-RNA 量の減衰量の検討 3 剤併用療法における治療早期の血中ウイルス量減衰の検討 (八橋弘)。

c) 肝炎コホートにおける自然治癒関連因子の解析 (渡辺久剛): C 型肝炎高浸淫地域住民 7,925 名を対象に HCV 抗体検査を行ったところ、HCV 抗体陽性者は 1,078 名 (HCV 抗体陽性率 13%) であった。同意を得られた住民においては IL28B 遺伝子多型 (rs8099917) を測定した。これら 1,078 名のうち、HBs 抗原陽性例やインターフェロン治療例、30 歳未満の若年者および 80 歳以上の高齢者を除いた 913 名について自然治癒関連因子を解析した。またコホート開始から 20 年間の HCV 抗体陽性者の肝発癌調査、ALT 値変動、生命予後調査を行った。

(3) IL28B SNP と ISG 発現 (本多政夫): 2 剤併用療法を施行した C 型肝炎慢性症例 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) にて解析した。また、治療前の末梢血液の 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した。さらに、15 例の治療前の肝組織を用いてレーザーキャプチャー・マイクロダイセクション (LCM) にて肝小葉部と門脈域細胞浸潤を別々に採取し、遺伝子発現を解析した。

#### (4) 次世代シーケンサーを用いた IL28B 解析

(溝上雅史) : C 型慢性肝炎の治療効果を予測する宿主因子として IL28B の一塩基多型を報告してきた。最大で 80% 程度の予測効率を示すが、高齢女性で特にこの予測から外れることが知られているため、高速シーケンサーでの全ゲノムメチル化領域の解析を実施した。ゲノム DNA はメチル化部位の探索を行うために、断片化後に DNA メチル化部位の回収を行った。それらを高速シーケンサーである GA2x で解析した。得られた配列は、全ゲノム上にマッピングし、治療反応性群と治療無効群で比較し、差のある領域を抽出した。

#### (5) 宿主遺伝子に関連した治療抵抗性機構の

解析 (坂本直哉) : Toosendanin を Huh751/1b レプリコン発現細胞 (Huh7/Rep-Feo) に添加し、IFN 併用・非併用下での HCV 増殖抑制効果を評価し、50% 作用濃度 (EC50) を算出した。同時に細胞毒性試験として MTS assay により 50% 毒性濃度 (CC50) を測定した。また、ランダム合成化合物ライブラリー約 10,000 化合物の High-throughput screening (HTS) を行い、

IFN- $\lambda$  発現を増強する化合物、および IFN- $\lambda$  依存性の遺伝子発現を増強する化合物を探索した。使用するライブラリーは炭素骨格を基本とし生体利用可能な化合物から構成される。

(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) C 型肝炎ウイルス感染肝内自然免疫応答における IL28B SNPs の影響 (渡邊綱正) : 生体応答を明らかとするために、獲得免疫が除去された SCID マウスを背景とするヒト肝細胞置換キメラマウスの HCV 感染モデルを用いて自然免疫応答を検討した。ヒト肝細胞の IL28B SNP をメジャー type (MA) とヘテロ type (HE) の 2 系統作成し、HCV 持続感染成立後、PEG-IFN $\alpha$  (30  $\mu$ g/kg) を 2 週間投与し、血中 HCV-RNA titer 変動、および肝内のインターフェロン誘導遺伝子 (Interferon Stimulated Genes: ISGs) と IFN $\lambda$ s (IL28A、28B、29) の発現レベルを定量し、IL28B SNP による差異を解析した。

(8) 肝炎ウイルス統合データベースの構築 (五條堀孝、新井理) : 同データベースより、C 型肝炎の薬剤反応性やインターフェロン副作用に相関する SNP を探索し、その周辺の遺伝子を抽出する。それらの遺伝子産物および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 (五條堀孝)。遺伝子発現情報の導入が要請されているため、それを実現するデータベーススキーマの改定を行い、遺伝子発現情報を導入し SNP 情報および臨床情報と関連付けるシステムを構築する。また、全情

報を統一的に取り扱うことの可能な利用者インターフェースを準備する。また、一般研究者への情報公開を目的として新たな利用者インターフェースを構築する（新井理）。

#### （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。研究分担者や連携研究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5,200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（約2,300検体）。
- (3) PEG-IFN/RBV併用療法の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）：好中球減少（750未満、600未満）、うつ病（後ろ向き・前向き研究のBDI-IIテスト実施）。
- (4) 扁平苔癬スクリーニングの実施、検体採取（久留米大学長尾先生との共同研究）

#### ・研究分担者

(1) **新規 SNPs の同定（徳永勝士）**：本研究期間内に慢性ウイルス性肝疾患患者のサンプルを合計845検体（1年目：180検体、2年目：388検体、3年目：277検体）を追加して収集した。これまでに取得したデータと合わせた患者群合計1,437検体のうち、1,339検体はQC call rateが95%以上となり、Overall call rateの平均は98.74%となった。QC call rateが95%以上となった1,339検体を用いて、(1) PEG-IFN/RBV併用療法の副作用の一つである貧血・血小板減少（rs11697186：血小板減少  $P$ 値 $=8.17 \times 10^{-9}$ 、OR=4.58；貧血  $P$ 値 $=7.93 \times 10^{-10}$ 、OR=0.06）、(2) 好中球減少、(3) うつ病（ $P=8.57 \times 10^{-8}$ 、OR = 2.54）、(4) C型肝炎ウイルス自然排除（rs8099917： $P$ 値 $=1.59 \times 10^{-9}$ 、OR=9.47）、(5) 扁平苔癬を対象としたゲノムワイド関連解析を実施した結果、HCV関連の扁平苔癬との関連が報告されている *HLA-DR* 遺伝子領域から、 $P < 10^{-4}$ となるSNPを検出した。

#### (2) IL28B、ITPA SNP の臨床的意義の検証

・（黒崎雅之）：Telaprevir治療が困難である65歳以上、肝硬変、貧血（ $Hb < 12$ ）のいずれかを有する症例は、現在の治療対象症例の49%であり、2剤併用療法においてはIL28Bメジャータイプ、ISDR変異2個以上、血小板数15万以上が治療効果と関連する独立因子であった。3剤併用療法の治療効果は、IFN治療に対する反応性により規定される。また、治療開始前にこのような治療反応性を予測する因子として、IL28B、FIB4、GGTが重要であることをデータマイニング解析により明らかとした。貧血を予測するデータマイニング解析では、治療開始前のヘモグロビン値、クレアチニンクリアランス、ITPA遺伝子が有意な貧血予測因子であり、治療中の貧血（ヘモグロビン10g未満）の頻度が19~75%の症例を同定できた。



・(八橋弘) : ①PEG-IFN 製剤間で Major 症例では HCV-RNA 陰性化率に有意な差を認めなかったが、Hetero/Minor 症例では、治療開始後 24 週での HCV-RNA 陰性化率が PEG2a/R で高い傾向、②IL28B 遺伝子多型と治療前血中 IP-10 値は第 1 相の HCV-RNA 減衰と密接な関連が認められ、治療効果良好とされる IL28B Major 症例でも、治療前 IP-10 が低値であれば、IFN 感受性がより良好、③3 剤併用療法での治療初期の血中 HCV コア抗原量の減衰に比較して、HCV-RNA 量の減衰がより急峻であること等を明らかにした。

・(渡辺久剛) : IL28B 遺伝子多型と HCV 自然治癒との関係を検討したところ、メジャーホモタイプにおいて有意に自然治癒の頻度が高く、HCV 持続感染者においてはヘテロ/マイナータイプの頻度が高かった。HCV 自然治癒に関連する因子を Cox 比例ハザードモデルにより解析したところ、IL28B 遺伝子多型が自然治癒に最も寄与する因子であった。HCV 抗体陽性例 1,078 名の肝発癌調査を加味して IL28B 遺伝子多型との関連をみると、肝発癌例と非発癌例において多型の頻度に差があった。また、本コホート観察開始から 20 年間の ALT 値変動と生命予後を調査したところ、ALT 値の変動と宿主因子に関連がみられた。住民ベースの HCV 抗体陽性者における肝炎コホート研究からは、IL28B 遺伝子多型が HCV 感染者の様々な自然予後を規定する宿主因子である可能性が示唆された。

(3) IL28B SNP と ISG 発現 (本多政夫) : IL28B メジャーでは肝小葉部と門脈域細胞浸潤の ISG 発現パターンが一致していたが、IL28B マイナーでは肝小葉部の ISG 発現が高値にかか

わらず門脈域細胞浸潤の ISG 発現が低く肝小葉と門脈域間の細胞浸潤の障害が示唆された。IL28B マイナータイプにおける肝細胞では IFI44L の高発現が見られるものの、CD163、CD8 などのマクロファージや T 細胞の免疫担当細胞の浸潤が抑制されていた。以上より、IL28B マイナーでは IFN 療法の反応不良の要因として、治療前の ISG 高値に加え、免疫担当細胞の浸潤不良が要因の一つとして挙げられた。また、遺伝子発現プロファイルの検討から IL28B マイナーでは non-canonical Wnt シグナル・リガンドである Wnt5A の発現亢進が認められた。Wnt5A とそのレセプター FZD5 の発現は IL28B マイナーで有意に発現亢進しており、肝内 ISGs と有意な相関を認めた。

(4) 次世代シーケンサーを用いた IL28B 解析 (溝上雅史) : プロモーター領域にある rs72258881 と rs4803219 について検討した。両 SNPs の野生型と変異型を組み合わせにして導入したフラグメントを Luc ベクターに挿入し、プロモーターアッセイで検討した。その結果、rs72258881 の多型が導入されたときに転写活性が変化した。この多型は TA の繰り返し配列で、繰り返し数を 13 回から 10 回にした場合に転写活性が低下した。健常検体で検討したところ、この繰り返し数が、10-18 回まで確認できた。それを再びプロモーターアッセイで転写活性を確認したところ、長くなるほどに活性が増加した。

高速シーケンサーで全ゲノム領域のメチル化を解析した。得られたデータの解析手法の検討を行い、単点でのケースコントロール解析を実施した。その結果、治療無効群に関連を示す

メチル化部位として 52 領域を同定した。また、治療反応性群に関連を示すメチル化部位として 271 箇所を同定した。同部位について、バリデーション集団として独立した患者群を用いてリアルタイム PCR での検証を実施している。

**(5) 宿主遺伝子に関連した治療抵抗性機構の解析 (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

(IC50=8ng/ml, CC50>30 μg/ml, selectivity index>3.8x10<sup>3</sup>)。Toosendanin と IFN の併用は、それぞれの単独投与に較べ低濃度で同等の 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。Toosendanin 前投与 24 時間後に IFN-λ1、λ2、λ3 をそれぞれ添加したところ IFN 誘導性の ISRE リポーター活性の誘導がより顕著に見られ、Toosendanin は IFN-λ 下流のシグナルを亢進することが示された (図 2)。

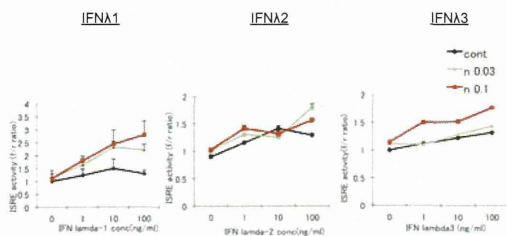


図 2

また、HEK293/IL28B 細胞株を用いて、1,037 化合物の一次スクリーニングを終了し、IFN-λ (IL28B) プロモーター活性を亢進させる 68 化合物を同定した。

**(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。IFN 治療後に収束あるいは多様化するアミノ酸座位と領域を調べるために、治療前後間でエントロピー解析した。治

療後 (NVR\_4 名) で高度に保存されるアミノ酸は 12 箇所。NS3、NS5A に多いことがわかった。次に、IFN 治療応答-不応答間で比較した結果、治療前 (SVR\_3 名) で高度に保存されるアミノ酸は 13 箇所。E2、NS2 に多いことがわかった。また、治療前 (NVR\_7 名) で高度に保存されるアミノ酸は 1 箇所 NS5B に存在していた。

**(7) C 型肝炎ウイルス感染肝内自然免疫応答における IL28B SNPs の影響 (渡邊綱正) :** T、B 細胞機能不全であるキメラマウスに HCV 持続感染が成立した後 PEG-IFN α を投与すると、3 種類いずれの感染源においても移植した肝細胞 IL28B SNP による抗 HCV 効果に差は認めなかった。また、肝内 ISG 誘導能は IL28B SNP による差異を認めなかったが、IL28B を含めた IFN λ s 発現量が SNP により異なっていた。

**(8) 統合型データベース構築 (五條堀孝、新井理) :** 患者 SNP、性別、年齢、F 因子、HCV サブタイプ、core70/91 変異等をパラメータとして、有効例 (SVR+TR) および無効例 (NR+Null) の頻度を算出するシステムとして構築した。本システムにより、既報の治療効果は再現された。特記すべき点として、これまでに収集した SNP 情報及び臨床情報を参照し、ある宿主側因子を持つ患者の IFN/RBV 療法の治療効果を予測するシステムを構築できた。

一般研究者向け利用者インターフェースは、班員向けのそれと同機能としてシステムを共有し、対象のみ既報データに限定する形式に構築した (図 3)。研究班で得られた実際の遺伝子発現情報及び各遺伝子の既知の書誌情報を可能な限り取得して同データベースへ導入し

た。これにより、臨床情報、SNP 情報、もしくは遺伝子発現情報をキーとして、これら全情報にアクセスでき、かつ、これらを相互参照可能な形式で一覧でき、また、遺伝子の詳細情報に容易にアクセス可能となった。併せて、heatmap および dendrogram の導入により、遺伝子発現情報の相互比較が視覚的に可能となった。

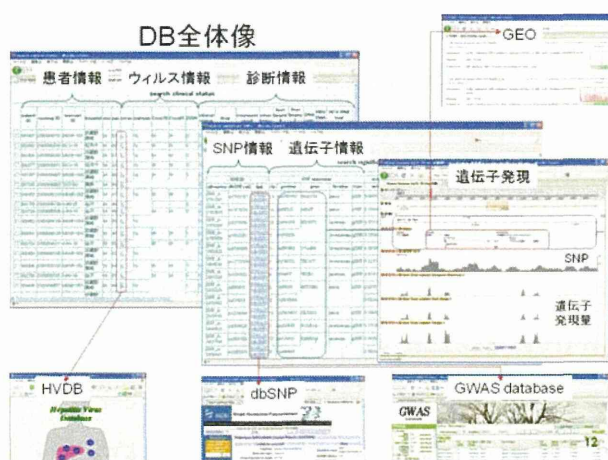


図 3

#### D. 考察

キメラマウスを用いた検討から IL28B SNP に依存した IFN $\lambda$  を介する肝内免疫細胞、特に樹状細胞 (DC) の機能が、HCV 排除に大きく影響する可能性が類推される。また、IL28B SNP による C 型肝炎治療効果の差は、投与された PEG-IFN $\alpha$  により産生される IFN $\lambda$  量の差によると想定された。

研究期間内に同定された *ITPA* 遺伝子型は治療方針を決定するための検査項目の一つと考えられており、すでに臨床応用されている。この他にも、PEG-IFN/RBV 併用療法の副作用の一つである血小板減少やうつ症状などを対象とした関連解析結果から、ゲノムワイド有意水準と同程度の関連を示す遺伝子領域が検出されており、今後の解析でさらに臨床応用につながる遺伝子を同定できるも

のと期待される。

一般臨床において、発癌リスクの高い症例には線維化進展例が多く含まれるが、ウイルス学的難治例、宿主因子難治例の頻度は発癌リスクとは独立しているため、従来型の 2 剤併用療法も治療選択肢の一つとなる。これまでに複数のコホートを用いて、HCV 自然経過、治療効果、発癌との関連性を中心として、IL28B SNPs、ITPA SNP 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た。IL28B と検査データの組み合わせで治療反応性を治療開始前に予測することが可能であり、ITPA 遺伝子は、貧血リスクと関連し、他の因子と組みあわせることで、総合的な貧血のリスクと治療効果予測に使用できる。また、治療早期の HCV-RNA 減衰に関して IP-10 値は、IL28B 遺伝子多型とは独立した規定因子であると考えられた。すなわち、C 型慢性肝炎の治療効果の予測においては、遺伝要因である SNP だけでも有効であるが、ISG やエピゲノム要因と最終産物である IL28B 蛋白レベルの測定を加える事でより正確に判定できることが示唆された。

また、IFN 治療歴のない住民ベースの肝炎コホートにおいて、HCV 自然治癒例では IL28B メジャーホモ型が有意に多く見られたことから、HCV 感染住民の持続感染例においては、宿主因子が ALT 値の変動とも関連がある可能性が示唆された。また、HCV 抗体陽性例 1,078 名の肝発癌調査を加味して IL28B 遺伝子多型との関連をみると、肝発癌例と非発癌例において多型の頻度に有意差を認め、住民ベースの HCV 抗体陽性者における肝炎コホート研究からは、IL28B 遺伝子多型が HCV 感染者の



様々な自然予後を規定する宿主因子である可能性が示唆された。

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る(図4)。今回の検討から、IL28B マイナーでは IFN 療法の反応不良の要因として、治療前の ISG 高値に加え、免疫担当細胞の浸潤不良が要因の一つとして考えられた。さらに、IL28B マイナーでは Wnt5A の発現亢進が認められ、ISGs 高値に寄与している可能性が示唆された。IL28B マイナーの ISGs 高値には Wnt5A 以外にも IFN- $\lambda$ 4 の関与が示唆され、今後の検討を要する。

#### SNPデータと遺伝子発現データの統合

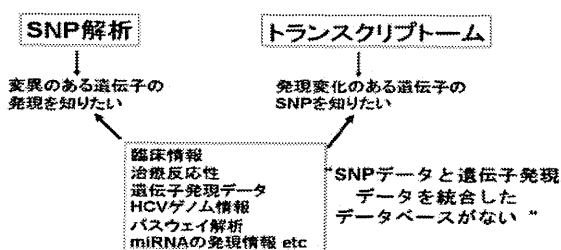


図4

さらに、蛋白質間相互作用ネットワーク解析がC型肝炎の自然経過や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、や一部の遺伝子発現情報をデータベースへ導入を試み、有用性向上に効果的であることが確認された。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

ゲノムワイド SNP 解析データを用いた GWAS を実施し、検出された疾患関連遺伝子の候補領域を対象とした Replication 解析により関連遺伝子を同定するというアプローチはすでに確立されたものとして、本研究対象である肝疾患のみならず様々な疾患を対象として世界各国で実施されている。加えて、ここ数年で目覚ましい技術進歩を見せている高速シーケンサーにより、様々なゲノム解析データを短い期間で得ることができるようになっている。生物学的な解釈をゲノムワイドに実施するための統計解析手法の確立など、残されている課題はあるものの今後の疾患ゲノム研究において高速シーケンサーやゲノムワイド SNP 解析は重要な役割を果たすものと考えられる。

本研究班では、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。遺伝、非遺伝要因(エピゲノム)、蛋白の各要素を組み合わせることにより正確な治療効果予測が可能となる。さらに、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はほぼ完成した。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のみならず、これまでに収集した SNP 情報及び臨床情報を参照し、ある宿主側因子を持つ患者の IFN/RBV 療法の治療効果を予測することがデータベース上で可能となり、テーラーメイド治療への展開が期待される。治療効果予測システム、遺伝子発現情報、一般向け利用者インターフェースにより、本データベースの利用上の有用性が向上したと考えられる。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, Yatsunami 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- $\alpha$  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. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Matsuura K, **Tanaka Y**, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatology Res*. 2011;41(6):505-511.
  16. Seto WK, **Tanaka Y**, Liu K, Lai CL, Yuen MF. The Effects of IL-28B and ITPA Polymorphisms on Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 6. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):1007-1008.
  17. **Tanaka Y**, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 2011;20(17):3507-3516.
  18. Kurosaki M, **Tanaka Y**, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui 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 K, Mizokami M, Izumi N. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther*. 2011;16(5):685-694.
  19. Tamori A, Kioka K, Kurai O, Sakaguchi H, Enomoto M, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Yamaguchi S, Kawasaki Y, Oka H, **Tanaka Y**, Kawada N. Favorable factors for re-treatment with pegylated interferon  $\alpha 2a$  plus ribavirin in patients with high viral loads of genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology Res*. 2011;41(12):1169-1177.
  20. Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, **Tanaka Y**, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatology Res*. 2011;41(12):1216-1222.
  21. Sugiyama M, **Tanaka Y**, Wakita T, Nakanishi M, Mizokami M. Genetic Variation of the IL-28B Promoter Affecting Gene Expression. *PLoS One*. 2011;6(10):e26620.
  22. Raghwani J, Thomas XV, Koekkoek SM, Schinkel J, Molenkamp R, van de Laar TJ, Takebe Y, **Tanaka Y**, Mizokami M, Rambaut A, Pybus OG. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol*. 2012; 86(4):2212-2220.
  23. **Tanaka Y**. Interleukin28B and Inosine Triphosphatase Help to Personalize Hepatitis C Treatment. *Digestion*. 2011;84 Suppl



- 1:50-55.
24. Kim SR, Saito J, Imoto S, Komaki T, Nagata Y, Kim KI, Sasase N, Kimura N, Sasatani K, Konishi E, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, El-Shamy A, **Tanaka Y**, Sugano M, Sakashita M, Nakamura A, Tsuchida S, Makino T, Kawada T, Nakajima T, Morikawa T, Muramatsu A, Kasugai H, Hotta H, Kudo M. Double-Filtration Plasmapheresis plus Interferon-?? for HCV-1b Patients with Non-Sustained Virological Response to Previous Combination Therapy. *Digestion*. 2011;84 Suppl 1:10-16.
  25. Kani S, **Tanaka Y**, Matsuura K, Watanabe T, Yatsuhashi H, Orito E, Inose K, Motojuku N, Wakimoto Y, and Mizokami M. Development of new IL28B genotyping method using Invader Plus assay. *Microbiol Immunol*. 2012;56(5):318-23.
  26. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Takashi R, **Tanaka Y**, Mizokami M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Consumption of n-3 Fatty Acids and Fish Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1468-75.
  27. Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, **Tanaka Y**, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2012;7(9):e44743.
  28. Date T, Kato T, Kato J, Takahashi H, Morikawa K, Akazawa D, Murayama A, Tanaka-Kaneko K, Sata T, **Tanaka Y**, Mizokami M, Wakita T. Novel cell culture-adapted genotype 2a hepatitis C virus infectious clone. *J Virol*. 2012;86(19):10805-20.
  29. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, **Tanaka Y**, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One*. 2012;7(6):e39175.
  30. Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, **Tanaka Y**, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet*. 2012;13:47.
  31. Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, **Tanaka Y**, Shimazu T, Sasazuki S, Yamaji T, Mizokami M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma in middle-aged Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II. *Prev Med*. 2012;55(2):137-43.
  32. Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Kim KI, Ide YH, Deng L, Shoji I, **Tanaka Y**, Hasegawa Y, Ota M, Hotta H. Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol*. 2012;47(10):1143-51.
  33. Yamaguchi Y, Tamori A, **Tanaka Y**, Iwai S, Kobayashi S, Fujii H, Morikawa H, Hagihara A, Enomoto M, Kawada N. Response-guided therapy for patients with chronic hepatitis who have high viral loads of hepatitis C virus genotype 2. *Hepatol Res*. 2012;42(6):549-57.

34. Date T, Morikawa K, **Tanaka Y**, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Mizokami M, Wakita T. Replication and infectivity of a novel genotype 1b hepatitis C virus clone. *Microbiol Immunol.* 2012 ;56(5):308-17.
35. Kurosaki M, **Tanaka Y**, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2013;85(3):449-58.
36. Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, Sakamoto N, **Tanaka Y**, Nakamura M. Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2013;85(2):250-60.
37. Watanabe T, Sugauchi F, **Tanaka Y**, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- $\alpha$  in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 2012 in press.
38. 渡邊綱正, **田中靖人**. 特集 抗ウイルス薬—最新の動向—テーラーメイド医療時代のC型肝炎治療. *日本臨牀.* 2012; 70(4) : 681-687.
2. 学会発表
1. K Matsuura, **Y Tanaka**, N Nishida, S Hige, Y Asahina, K Ito, 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- $\alpha$

- NEUTRALIZING ANTIBODY IS STRONGLY ASSOCIATED WITH NON-RESPONSE TO PEGYLATED INTERFERON- $\alpha$  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 Yatsuhashi, 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 DATE 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関与する 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型慢性肝炎に対する 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型慢性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
  21. **Tanaka Y.** Genome-wide searches personalize hepatitis C treatment. The 8th Japan-Korea Liver Symposium. Jul.17,2011. Kobe.
  22. Sugiyama M, **Tanaka Y.**, Nakanishi M, Mizokami M. Influence of genetic variation in IL-28B promoter on the gene expression levels. International Union of Microbiological Societies Congresses 2011. Sep.13, 2011. Sapporo.
  23. Sugiyama M, **Tanaka Y.**, Mizokami M. POLYMORPHISM OF IL-28B PROMOTER REGION COULD IMPROVE THE PREDICTION VALUE OF RESPONSE TO CHC TREATMENT FOLLOWING RS8099917 GENOTYPING. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Nov.4-8,2011. San Francisco.
  24. Kurosaki M, takura J, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Asahina Y, **Tanaka Y.**, Mizokami M, Sakamoto N, Enomoto N, Izumi N. PREDICTION MODEL OF RIBAVIRIN-INDUCED ANEMIA INCORPORATING ITPA GENOTYPE COULD IDENTIFY CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS AT HIGH RISK OF RELAPSE AMONG VIROLOGICAL RESPONDERS TO PEGYLATED-INTERFERON AND RIBAVIRIN. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Nov.4-8,2011. San Francisco.
  25. Matsuura K, **Tanaka Y.**, Nishida N, Sugiyama M, Watanabe T, Sugauchi F, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Kaneko S, Nojiri S, Joh T, Tokunaga K, Mizokami M. IL28B AND ITPA GENE VARIANTS CORRELATE WITH TREATMENT EFFICACY IN PEGYLATED-INTERFERON PLUS RIBAVIRIN THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Nov.4-8,2011. San Francisco.
  26. Sakamoto N, **Tanaka Y.**, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA GENE VARIANT PROTECTS AGAINST TREATMENT-INDUCED ANEMIA AND IMPROVES VIRAL CLEARANCE BY PEGYLATED INTERFERON-ALFA AND RIBAVIRIN THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Nov.4-8,2011. San Francisco.
  27. Kuga C, Matsuda F, Torii Y, Enomoto H, Aizawa N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Nakamura H, Tsutsi H, Iijima H, **Tanaka Y.**, Nishiguchi S. INTERFERON- $\beta$  TREATMENT IS EFFECTIVE FOR CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH ANTI-INTERFERON- $\alpha$  NEUTRALIZING ANTIBODIES. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Nov.4-8,2011. San Francisco.
  28. **Tanaka Y.** Host Genetic Factors on the Treatment of Chronic Hepatitis C. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Feb. 16-19,2012. Taiwan.
  29. **Tanaka Y.** Genetic variation in IL28B in response to interferon/ribavirin therapy. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Feb.16-19,2012. Taiwan.
  30. 伊藤清顕, 正木尚彦, 杉山真也, 斎藤紘昭, 青木孝彦, 今村雅俊, 村田一素, 野村秀幸, 髭修平, 足立浩司, 日野啓輔, 八橋弘, 折戸悦朗, 田中靖人, 溝上雅史. C型慢性肝炎患者における IL28B 関連 SNPs に関する

- 検討～どの SNP をどの測定法で検査すべきか～. 第 47 回日本肝臓学会総会. 平成 23 年 6 月 2 日～3 日. 東京.
31. 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, 溝上雅史. C 型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン・リバビリン療法と ITPA 遺伝子の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日. 東京.
  32. 日下部篤宣, **田中靖人**, 井上真奈美, 津金昌一郎, 溝上雅史. HCV 感染症例における HCV ウイルス量、genotype による肝発癌リスクの向き検討—JPHC Study—. 第 47 回日本肝臓学会総会. 平成 23 年 6 月 2 日～3 日. 東京.
  33. **田中靖人**, 黒崎雅之, 溝上雅史. ペグインターフェロン・リバビリン療法に伴う血球減少関連遺伝子の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 平成 23 年 6 月 2 日～3 日. 東京.
  34. 藤原圭, 折戸悦朗, 林克巳, 蟹江浩, 城卓志, **田中靖人**. 当院における C 型慢性肝炎治療成績の推移、および宿主遺伝子多型の治療への影響について. 第 47 回日本肝臓学会総会. 平成 23 年 6 月 2 日～3 日. 東京.
  35. 近藤豊, **田中靖人**. 肝炎ウイルスによるエピジェネティック異常の誘発機構. 第 15 回日本肝臓学会. 平成 23 年 10 月 22 日. 福岡.
  36. 可児里美, 柏木有美, 松浦健太郎, 新海登, 菅内文中, 渡邊綱正, 脇本幸夫, **田中靖人**. IL28B および ITPA SNPs 解析によるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果予測. 日本臨床検査医学会学術集会. 平成 23 年 11 月 17 日～20 日. 岡山.
  37. 柏木有美, 可児里美, 宮地紀明, 脇山直樹, 松浦健太郎, 五藤孝秋, 脇本幸夫, **田中靖人**. C 型慢性肝炎治療に対する IL28B 遺伝子多型 (SNPs) 解析の日常臨床検査への導入. 日本臨床検査医学会学術集会. 平成 23 年 11 月 17 日～20 日. 岡山.
  38. **Tanaka Y**. Host Factors Determining the Efficacy of Hepatitis C Treatment in Japan. The 3rd International Forum of the 98th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. Apr. 19-21, 2012. Tokyo.
  39. **Tanaka Y**. Pharmacogenomics for Hepatitis C. 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. June 22-25, 2012. Shanghai.
  40. Oda K, Uto H, Tsubouchi N, Kumagai K, Sasaki F, Numata M, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H, Kusumoto K, Shimoda K, Hayashi K, Stuver S, Tanaka T, Nishida N, Tokunaga K. Impact of a single nucleotide polymorphism upstream of the IL28B gene in subjects positive for anti-HCV antibody in an HCV hyperendemic area in Japan. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 9-13, 2012. Boston.
  41. Matsuura K, **Tanaka Y**, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Endo M, Shinkai N, Fujiwara K, Miyaki T, Nojiri S, Joh T, Kusakabe A, Orito E, Mizokami M. IL28B genetic variants and serum IP-10 level associated with virological response to PEG-IFN/RBV and PEGIFN/RBV/Telaprevir therapy. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 9-13, 2012. Boston.
  42. Nishida N, Mawatari Y, Sugiyama M, Murata K, Korenaga M, Masaki N, Tokunaga K, Mizokami M, Sawai H, Mawatari Y, Yamaoka M, **Tanaka Y**, Matsuura K, Han K. Meta-analysis identifies the association of HLA-DP locus with chronic hepatitis B and viral clearance widely in East-Asian populations. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 9-13, 2012. Boston.
  43. **Tanaka Y**. Role of IFN- $\lambda$  on Antiviral Therapy for Hepatitis C. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science". Nov. 21-22, 2012. Tokyo.
  44. 牧野祐紀, 今井康陽, 小来田幸世, 澤井良之, 福田和人, 松本康史, 中原征則, 厨子慎一郎, 大濱日出子, 黒川正典, 入潮佳子, **田中靖人**, 小瀬嗣子, 平松直樹, 竹原徹郎. C 型慢性肝炎における NVR を規定する因子に関する検討. 第 98 回日本消化器病学会総会. 平成 24 年 4 月 19 日～21 日. 東京.
  45. 正木尚彦, 杉山真也, **田中靖人**, 伊藤清顕, 村田一素, 青木孝彦, 齊藤紘昭, 松井哲平,

- 今村雅俊, 溝上雅史. 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における個別化医療～多施設共同前向き研究からの考察～. 第48回日本肝臓学会総会. 平成24年6月7日～8日. 石川.
46. 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, 渡邊綱正, 藤原圭, 折戸悦朗, 城卓志, 溝上雅史. IP-10値を含めたPEG-IFN/RBV療法における治療予測因子の検討. 第48回日本肝臓学会総会. 平成24年6月7日～8日. 石川.
47. 渡邊綱正, 飯島沙幸, 田中靖人. C型肝炎治療効果を修飾するインターフェロンλシグナルの解析. 第48回日本肝臓学会総会. 平成24年6月7日～8日. 石川.
48. 澤井裕美, 西田奈央, 松田浩一, 馬渡頼子, 田中靖人, 溝上雅史, 徳永勝士. HBV陽性肝癌における感受性候補SNPの東アジア集団での検証. 第21回日本組織適合性学会大会. 平成24年9月15日～17日. 東京.
49. 澤井裕美, 西田奈央, 松田浩一, 馬渡頼子, 田中靖人, 溝上雅史, 徳永勝士. 中国集団におけるB型肝炎由来肝癌感受性SNPの東アジア集団での検証. 第16回日本肝臓学会大会. 平成24年10月10日～11日. 神戸.
50. 西田奈央, 田中靖人, 澤井裕美, 杉山真也, 馬渡頼子, 徳永勝士, 溝上雅史. 日本人および韓国人におけるB型肝炎慢性化、B型肝炎ウイルス排除を規定するHLA-DP遺伝子の同定. 第16回日本肝臓学会大会. 平成24年10月10日～11日. 神戸.
51. 飯島沙幸, 渡邊綱正, 松浦健太郎, 飯尾悦子, 新海登, 村上周子, 田中靖人. 末梢血単核球を用いたC型慢性肝炎患者PEG-IFN/RBV投与直後のISG挙動. 第16回日本肝臓学会大会. 平成24年10月10日～11日. 神戸.
52. 松浦健太郎, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 新海登, 藤原圭, 宮木知克, 野尻俊輔, 村上周子, 渡邊綱正, 折戸悦朗, 城卓志, 田中靖人. 2剤、3剤併用療法における、IP-10の治療前、治療開始早期の推移と治療効果、ウイルス動態に与える影響. 第16回日本肝臓学会大会. 平成24年10月10日～11日. 神戸.
53. 田中靖人. ウイルス性肝炎・肝硬変における検査の進歩. 日本臨床検査自動化学会第44回大会. 平成24年10月11日～13日. 横浜.
54. 宮地紀明, 五藤孝秋, 脇本幸夫, 可児里美, 柏木有美, 田中靖人. 全自動SNPs検査装置i-densy IS-5310を用いたIL28B/ITPA遺伝子多型解析の評価. 日本臨床検査自動化学会第44回大会. 平成24年10月11日～13日. 横浜.
55. 飯島沙幸, 渡邊綱正, 田中靖人. C型慢性肝炎患者におけるインターフェロン投与直後の遺伝子発現変動. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 平成24年11月13日～15日. 大阪.

## 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. 特許出願2009-192615.  
2011年3月3日. 特許公開2011-41526.

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし