

2013/4013B

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

肝癌発症リスク予測システムに基づいた慢性C型肝炎に
対する個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み
(H23-がん臨床-一般-015)

平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 松田 浩一
平成 26 年 (2014) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

肝癌発症リスク予測システムに基づいた慢性C型肝炎に
対する個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み
(H23-がん臨床-一般-015)

平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 松田 浩一
平成 26 年 (2014) 年 5 月

目次

I. 総合研究報告

肝癌発症リスク予測システムに基づいた慢性C型肝炎に対する 個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み-----	1
(東京大学医科学研究所、シーケンス技術開発分野 松田 浩一) (資料) 別紙1 研究体制図	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	17
-------------------------	----

III. 研究成果の刊行物、別刷-----	49
-----------------------	----

I. 統合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

肝癌発症リスク予測システムに基づいた慢性C型肝炎に対する個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み

研究代表者 松田 浩一 東京大学医科学研究所 シークエンス技術開発分野 准教授

研究要旨：

癌による死亡原因の第4位である肝癌の約70%がHCVの感染に起因している。我々はHCV陽性肝癌の疾患感受性遺伝子としてMICAを同定した。この知見を元に、本研究では慢性C型肝炎患者に対する発癌リスク予測システムの構築と、リスクに応じた治療方法選択による個別化医療の実現、MICAの活性化による肝癌予防法・治療薬の開発を目的として研究を進めた。平成23-25年度の研究期間において、具体的に以下の4つを行った。

①共同研究施設においてHCV関連疾患患者のDNA、血清及び臨床情報の収集。

②肝癌・肝硬変発症予測遺伝子の探索。

③MICA遺伝子多型の機能解析。

④MICAを標的とした創薬へ向けた検討

①に関しては、東京大学医科学研究所、東京大学消化器内科、国立国際医療センター3施設あわせて慢性C型肝炎患者8000名、HCV陽性肝硬変2500名、HCV陽性肝癌患者2200名のサンプルを収集した。

②MICAの遺伝子多型(rs2596542)がHCV陽性肝癌の発症リスクを2倍高める事、また高リスク群では低リスク群と比べ血中MICA濃度が低くなる(0 vs 68.5 pg/ml)事を明らかとした。またrs2596542がHBV陽性肝癌の発症リスクにも関与すること、分泌型MICAが高値の肝癌症例は予後が不良となることも明らかとした。さらに、HCV陽性肝硬変に対する相関解析を行った結果、HLA-DQ遺伝子周囲のSNP及びHLA-B多型が独立して慢性C型肝炎から肝硬変への進行リスクを高めることを明らかとした。

③MICAのプロモーター解析の結果、rs2596542が機能的なSNPであることを明らかとした。疾患に対してnon-riskとなるGアレル特異的に転写因子SP1が結合し、MICAの発現量を増加させる事が示された。またMICA遺伝子の3' UTRに結合するmiR25-93-106b clusterによっても、MICAの発現が制御されることが示された。

④薬剤スクリーニングの結果、MICAの発現を約20倍増加させる薬剤を同定した。発がんリスクを低下させるSNPはMICAの高値となることより、MICAの発現誘導することで、癌化が抑制されうると期待される。

これらの成果を、患者の予後改善や治療に伴う負担の減少、ならびに日本発の肝発癌予防薬の開発に結びつけたいと考えている。

研究分担者

谷川 千津 東京大学医科学研究所 ゲノムシーケンス解析分野 博士研究員

加藤 直也 東京大学医科学研究所 疾患制御ゲノム医学ユニット 特任准教授

小池 和彦 東京大学医学部附属病院 消化器内科学 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

徳永 勝士 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野 教授

高橋 篤 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 統計解析チーム チームリーダー

A. 研究目的

肝癌は癌による死亡原因の第4位で、その内約70%がHCVの感染に起因している。HCVに暴露後約70%の症例は慢性肝炎を発症しさらに肝硬変・肝癌となるが、肝障害が軽微で推移する患者も多く個人差が大きいのが特徴である。我々はHCV陽性肝癌 約1400症例、コントロール 6000症例を用いた全ゲノム関連解析関連解析によって、MHC class I 相同分子である *MICA* の遺伝子多型がHCV陽性肝癌の発症リスクを2倍高める事を明らかとした。また高リスク群であるAAタイプではGGタイプより血中MICA濃度が低くなる(0 vs 68.5 pg/ml) 事を明らかとした。Natural killer (NK) 細胞はNKG2D受容体を介して *MICA* を高発現する腫瘍細胞・ウイルス感染細胞を認識し、殺細胞効果を発揮する。AAタイプでは *MICA* の発現が低下する事によりNK細胞の監視機構から逃れ、その結果肝癌の発症リスクが上昇すると考えられる。以上の研究成果より、血中 *MICA* が肝癌発症リスクのバイオマーカーとなる事、さらにはNKG2D-*MICA* 経路の活性化が発癌予防につながる可能性が示された。

本研究では、これまでの知見を元に以下の2項目を解析する事を目的とする。

1. 慢性C型肝炎患者に対する発癌リスク予測システムの構築と、リスクに応じた治療方法選択による個別化医療の実現、
2. *MICA* の活性化による肝癌予防法・治療薬の開発

B. 研究方法

平成23-25年度の3年間で、具体的に以下の4つを行った。

1. 共同研究施設において HCV 関連疾患患

者のDNA、血清及び臨床情報の収集

共同研究機関において：慢性C型肝炎、HCV陽性肝硬変、HCV陽性肝癌症例の収集を進めた。

東京大学医科学研究所においては、オーダーメイド医療実現化プロジェクトで収集した20万症例について、臨床データの整理及び原因疾患が不明な肝がん、肝硬変患者血清のウイルス検査を行なった。

東大病院においてはすでに肝細胞癌・慢性肝疾患について1990年から蓄積している患者データベースについて、データベースの統合を行った。血清・DNA検体のデータベースとの常時リンクも確立し、外来通院中でこれまでに検体をいただけていない被験者をリストアップし、倫理委員会の承認をえたプロトコールに基づき、患者の同意を取得した後に血球の採取、保存を行なった。

国立医療センターにおいては、すでに研究協力体制ができている国内の大学病院等の15施設から、引き続き検体とその検体についての臨床検査データおよび患者の付帯情報収集を行った。検体解析中に新たに付帯情報が必要となった場合はその都度付帯情報の収集を行う。各施設においての検体とデータは、連結可能な匿名化の作業を順守した上で国立国際医療研究センターへ提出を進めた。

臨床検体の収集、臨床情報の整理は松田、小池、加藤、溝上が行なった。

(倫理面への配慮)

本研究に参加される患者の方は全員インフ

フォームドコンセントを取得済みであり、また研究計画は各医療機関において倫理審査委員会の承認済みである。

また本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(平成20年10月修正)を遵守する。かつ、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成17年6月29日一部改正)に則って本研究を実施するものとする。研究遂行者の供与される情報は、個人識別情報を除き供与される。即ち、連結可能匿名化とする。個人情報に関しては、個人情報識別管理者を各施設におき、情報管理には細心の注意を払う。また、患者個人識別情報と検体との対応表は、独立の鍵が掛かる場所に厳重に保管する。さらに、個人情報の管理をパソコンで行う場合には、当該パソコンをネットに連結することなく単独で使用し、独立の鍵の掛かる場所に厳重に保管した。

2. 肝癌・肝硬変発症予測遺伝子の探索

東京大学医科学研究所の肝癌、肝硬変、慢性C型肝炎、慢性B型肝炎症例を中心にIllumina Omni express exome, Illumina HumanHap610のプラットフォームを用いたタイピングを行なった。

上記の症例に加え、健常者30000人のデータをを用いて、慢性C型肝炎、HCV陽性肝硬変、HCV陽性肝癌の発症リスクに関する因子の探索を進めた。

またHCV陽性肝癌関連遺伝子多型であるrs2596542及び血中MICA値について、HBV陽性肝癌の発症リスクに関与するか、また

予後との関連についても検討を行なった。また血中MICAを安定的に測定するためのELISAの条件検討を行った。

上記の解析結果を元に予後予測システムの構築を進めた。

遺伝子多型のタイピングは松田、谷川、徳永が担当、統計解析を高橋が担当した。

さらに患者由来の血清を用いてMICAの濃度測定を松田、加藤が行なった。

3. MICA 遺伝子多型の機能解析。

MICAのHCV関連疾患における生理的意義について、分子生物学的な手法により、HCV感染によるMICAの発現誘導機構の解明と遺伝子多型の影響を検討した。

プロモーター上の13SNPについて、EMSAアッセイにてアレル特異的に結合する各内蛋白の有無について検討した。さらにMICAのプロモータ領域をルシフェラーゼ・レポータープラスミドにクローニングし、転写活性に与える影響を検討した。

解析は谷川、松田、加藤が担当した。

4. MICA を標的とした創薬へ向けた検討

MICAの活性化による肝癌治療・予防法の開発に向けて、MICAの発現を誘導可能な化合物をスクリーニングする。MICA promotor下流にルシフェラーゼリポーター遺伝子を恒常的に発現する肝癌細胞株を樹立した。解析は谷川、加藤が担当した。

C. 研究結果

1. 共同研究施設においてHCV関連疾患患者のDNA、血清及び臨床情報の収集
平成25年度までに収集したサンプル数

については、以下のとおりである。

東京大学医科学研究所 HCV 陽性肝癌 1150 症例、HCV 陽性肝硬変 1500 例、慢性 C 型肝炎 6300 症例、健常者サンプル 1100 例。

東京大学医学部附属病院 HCV 陽性患者 1952 名 (内 HCV 陽性肝癌 900 例を含む)

国立国際医療センター HCV 陽性患者 804 名 (内 HCV 陽性肝癌 133 例を含む)

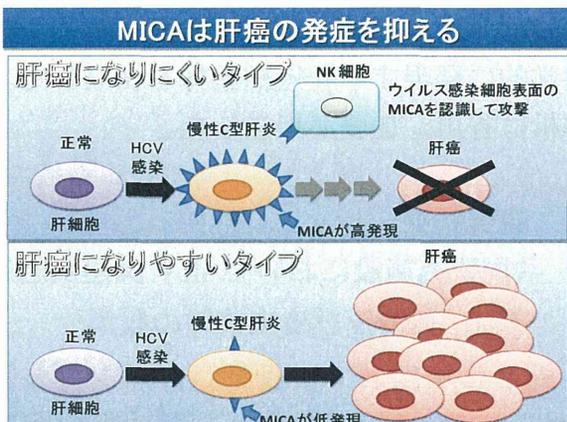
上記の収集によって、計慢性 C 型肝炎患者 8000 名、HCV 陽性肝硬変 2500 名、HCV 陽性肝癌患者 2200 名のサンプルを収集した。

2. 肝癌・肝硬変発症予測遺伝子の探索

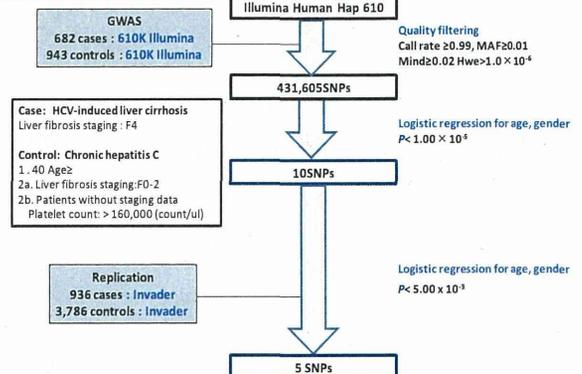
全ゲノム関連解析関連解析の結果、SNPrs2596542 が HCV 陽性肝癌の疾患関連因子であることが明らかとなった。rs2596542 が GG 型を持つ人に比べ、AA 型を持つ人では約 2 倍肝癌の発症リスクが高くなった。また rs2596542 は HCV 感染の慢性化には関与しなかった事より、慢性 C 型肝炎患者にとって有用な予後予測因子となると考えられた。さらに肝癌の発症リスクが高い AA タイプの人では、血中の MICA 濃度が低くなる事から、MICA の発現低下が肝癌発症にとって高リスクとなることが示された。

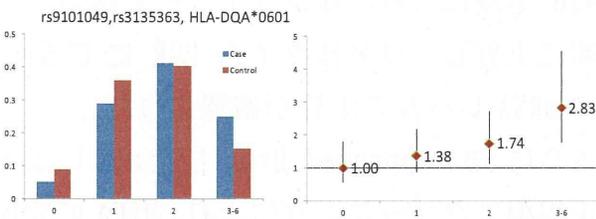
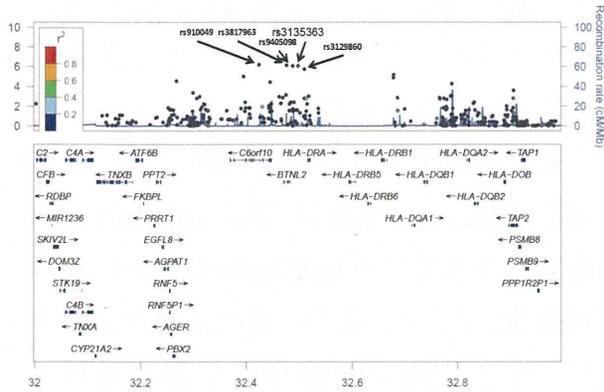
また MICA 以外の新たな肝癌発症のバイオマーカーを探索する目的で、欧米人で肝疾患や様々な癌との関連が報告された遺伝子多型約 300 について日本人症例 (肝癌約 1500 症例、健常人約 20000 人) で検討した。その結果有意な関連を示す SNP は存在しなかった。

さらに慢性 C 型肝炎から肝硬変への進展と関連する遺伝因子を探索する目的で、HCV 陽性肝硬変患者 682 名、慢性 C 型肝炎患者 943 名を用いて約 60 万箇所の遺伝子型を決定し、相関解析を行った。その結果、10 箇所の SNP が肝硬変の発症リスクと強く関連することが明らかとなった。さらにこれらの SNP について、肝硬変 936 症例、慢性 C 型肝炎 3786 症例で検討した結果、MHC 領域上の 5 SNP が強い関連を示した。またこれまで肝障害、肝組織の線維化との関連が報告されている HLA 遺伝子についても検討を進めた所、複数の HLA アレルが肝硬変のリスクとなることが明らかとなった。多変量解析の結果、最終的に 3 つの遺伝子多型が肝硬変の発症リスクと独立して関連することを明らかとし、これらの遺伝子多型を用いた肝硬変発症リスク予測システムを構築した。



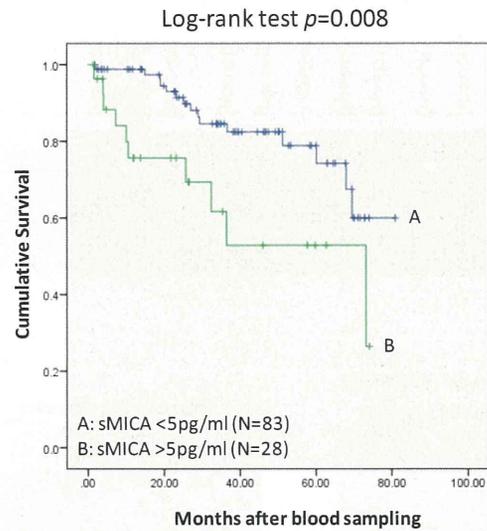
Methods Summary





また既報の肝硬変関連遺伝因子についても日本人症例での検討を行なった。その結果 TULP1 上の SNP は肝硬変のリスクと相関を示したが、他の SNP は関連を示さなかった。これらの結果より、HCV 感染後の予後における人種差が明らかとなった。

一方 HCV 陽性肝癌感受性遺伝子である SNPrs2596542 について、HBV 陽性肝癌との関連を検討した。その結果、HBV 陽性肝癌における、MICA の意義についても同様の検討を行なった。HBV-陽性肝癌患者 407 名、慢性 B 型肝炎患者 699 名、健常者 5657 名について MICA の遺伝子型を決定した。その結果、MICA の遺伝子多型が、HBV 陽性肝癌の発症リスクにも関与することを明らかとした。また HCV 陽性肝癌患者と同様、MICA の遺伝子型と血清 MICA 値とは相関を示した。さらに分泌型 MICA が高値の肝癌症例では予後が不良となることも明らかとした

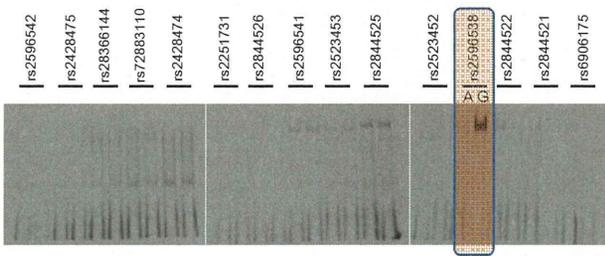


また慢性 B 型肝炎の新規疾患感受性遺伝子として HLA-DQ を同定した (Hmarek et al)。中国人で HBV 陽性肝癌との関連が報告された KIF1B について、日本人 HBV 陽性肝癌症例では関連が無いことを明らかとした。

3. MICA 遺伝子多型の機能解析。

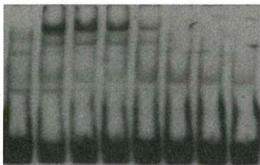
遺伝子多型の MICA の発現調節機構の解明をまず進めた。MICA のプロモーターの解析の結果、アレル特異的に転写因子 SP-1 が結合し、MICA の転写を活性化することが示された。また Heat shock 等のストレス刺激によって、MICA の発現量が上昇することが明らかとなった (参考文献 3)。SP-1 に対して親和性が高いアレルを持つ人では、血清 MICA 値が高く、肝癌の発症リスクが低くなることから、MICA が肝癌発症に対して予防的に働くことが示され、MICA の活性化が肝癌の治療に有用となりうることを示された。

Nuclear extract: HLE cells with heat shock treatment @ 42.5°C for 90 mins



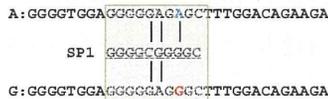
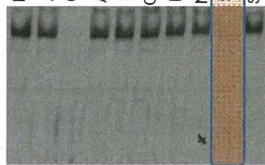
Labeled probe : rs2596538G

non-labeled competitor
rs2596538A rs2596538G
10x 30x 100x 10x 30x 100x



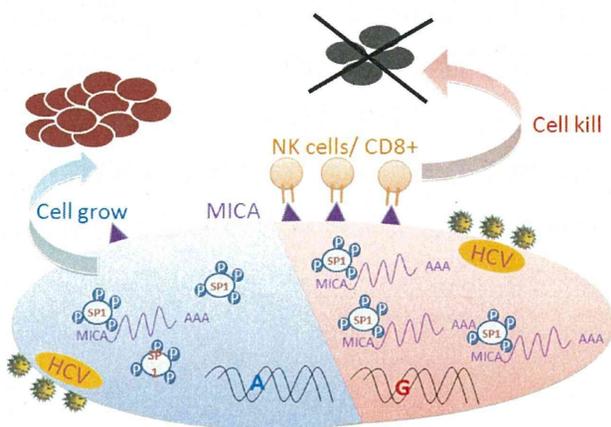
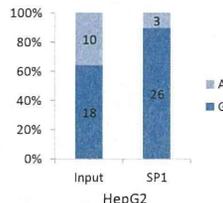
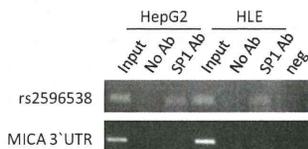
10x non-labeled competitor

No A G AP1 E1K1 GATA NF1 NFkB SP1 STAT14



Chromatin Immunoprecipitation (ChIP)

Cells: HepG2 (AG)
HLE (G)
Exogenous express: pCAGGS-SP1-HA



4. MICA を標的とした創薬へ向けた検討

また MICA の発現を誘導する市販薬剤のスクリーニングを行なった。

まず酪酸ナトリウム (NaB) についての検討を行なった。NaB は HDAC inhibitor の一種で、今までに肝癌細胞株やヒト白血病 T 細胞株において MICA 発現誘導が報告されている。実際に細胞毒性が認められない NaB 処理により、ルシフェラーゼ活性は著明に上昇し、リアルタイム PCR にて MICA の mRNA レベルの上昇が確認された。

さらに FDA-approved Drug Library による小規模スクリーニングにより、MICA の発現を制御する薬剤候補が見出された。実際に MICA の mRNA 発現量の変化も確認された。発がんリスクを低下させる SNP は MICA の高値となることより、MICA の発現誘導することで、癌化が抑制されうると考えられた。薬剤による MICA 調節のメカニズムや、発現誘導における遺伝子多型の影響についてさらなる解析を進めている。

D. 考察

我々の遺伝子解析の結果、慢性 C 型肝炎の予後とかかわる複数の新規遺伝因子が明らかとなった。また欧米人の解析で報告された遺伝因子が必ずしも日本人で関連を示さないことから、日本人の症例での検討する必要性が示された。

今後は遺伝因子やウイルス側の因子、生活習などによる発癌予測システムの構築だけでなく、薬剤の効果に関連する因子を組み合わせることによって、適切な治療法・予防法の開発を目指す。

また MICA の多型は、HBV 陽性肝癌のリスク

と関連することが示されたが、HCV 陽性肝癌とリスクアレルが逆転すること、また血中 MICA が高値の群では予後が不良であった。NK 細胞は MICA を膜上に発現する細胞を認識して、自然免疫による腫瘍細胞、ウイルス感染細胞の排除を行なう。一方、分泌型の MICA は NK 細胞に結合することで、NK 細胞の機能を抑制する働きがある。

現在 MICA の発現調節機構の解明と、慢性 C 型肝炎、肝癌患者において MICA の活性化を介した治療法の開発を目指しているが、MICA を今後の肝癌治療へ応用するには、MICA の発現誘導だけでなく、切断を抑制する薬剤などを組み合わせる必要性が示唆された。

E. 結論

今回の研究によって、MICA を含む複数の遺伝子多型が HCV 陽性肝癌・肝硬変の発症と関連することが示された。これまでに延べ 10000 人近い HCV 関連疾患患者の臨床情報及び DNA が収集されており、患者の多くで血清が複数年度に渡って収集されている。我々が有する症例は、世界レベルでも最大規模の患者コホートと考えられる。我々のゲノム解析によって同定された予後予測因子を実際にこれらの患者群で検証することにより、バイオマーカーとしての有用性が確認出来れば、介入試験に向けたモデルの構築が可能となる。

また MICA の発現制御に関わる転写因子や、miRNA が複数明らかとなっており、また実際に発現を誘導可能な薬剤も同定された。MICA が高くなりやすい方では、肝癌のリスクが高くなることから、MICA の発現を誘導することで、肝癌の予防、治療に役立つ

と期待される。今後は、遺伝子型を中心とした個人ごとの予後予測だけでなく、薬剤を用いた治療法の開発に向けて研究を進めていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

2014

1. B. Zhang, W.H. Jia, **K. Matsuda**, W. Zheng et al. Genome-wide association study in East Asians identifies six novel risk loci for colorectal cancer. *Nature genetics* in press (2014).

2. B. Zhang, W.H. Jia, K. Matsuo, A. Shin, Y.B. Xiang, **K. Matsuda**, S.H. Jee, D.H. Kim, P.Y. Cheah, Z. Ren, Q. Cai, J. Long, J. Shi, W. Wen, G. Yang, B.T. Ji, Z.Z. Pan, F. Matsuda, Y.T. Gao, J.H. Oh, Y.O. Ahn, M. Kubo, L.F. Thean, E.J. Park, H.L. Li, J.W. Park, J. Jo, J.Y. Jeong, S. Hosono, Y. Nakamura, X.O. Shu, Y.X. Zeng, W. Zheng, Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. *International journal of cancer*. (2014).

3. T. Kashiwama, K. Oda, Y. Ikeda, Y. Shiose, Y. Hirota, K. Inaba, C. Makii, R. Kurikawa, A. Miyasaka, T. Koso, T. Fukuda, M. Tanikawa, K. Shoji, K. Sone, T. Arimoto, O. Wada-Hiraike, K. Kawana, S. Nakagawa, **K. Matsuda**, F. McCormick, H. Aburatani, T. Yano, Y. Osuga, T. Fujii, Antitumor Activity and Induction of TP53-Dependent Apoptosis toward Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma by the Dual PI3K/mTOR Inhibitor DS-7423. *PloS one* 9

(2014) e87220.

4. J. Lin, Z. Deng, C. Tanikawa, T. Shuin, T. Miki, **K. Matsuda**, Y. Nakamura, Downregulation of the tumor suppressor HSPB7, involved in the p53 pathway, in renal cell carcinoma by hypermethylation. *Int J Oncol* in press (2014).

5. T. Fujitomo, Y. Daigo, **K. Matsuda**, K. Ueda, Y. Nakamura, Identification of a nuclear protein, LRRC42, involved in lung carcinogenesis. *Int J Oncol* in press (2014).

2013

1. Y. Urabe, H. Ochi, N. Kato, V. Kumar, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, P.H. Lo, C. Tanikawa, M. Omata, K. Koike, D. Miki, H. Abe, N. Kamatani, J. Toyota, H. Kumada, M. Kubo, K. Chayama, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, A genome-wide association study of HCV-induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at the MHC region. *Journal of hepatology* 58(5):875-82. (2013).

2. P.H. Lo, Y. Urabe, V. Kumar, C. Tanikawa, K. Koike, N. Kato, D. Miki, K. Chayama, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk. *PloS one* 8 (2013) e61279.

3. A. Aarnink, H.J. Garchon, Y. Okada, A. Takahashi, **K. Matsuda**, M. Kubo, Y.

Nakamura, A. Blancher, Comparative analysis in cynomolgus macaque identifies a novel human MHC locus controlling platelet blood counts independently of BAK1. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 11 (2013) 384-386.

4. J. Wang, L.G. Carvajal-Carmona, J.H. Chu, A.G. Zauber, A.T. Collaborators, M. Kubo, **K. Matsuda**, M. Dunlop, R.S. Houlston, O.M. Sieber, L. Lipton, P. Gibbs, N.G. Martin, G.W. Montgomery, J.P. Young, P.N. Baird, M.J. Ratain, Y. Nakamura, S. Weiss, I. Tomlinson, M.M. Bertagnolli, Germline Variants and Advanced Colorectal Adenomas: Adenoma Prevention with Celecoxib Trial Genomewide Association Study. *Clin Cancer Res* (2013).

5. C.M. O'Seaghdha, H. Wu, Q. Yang, K. Kapur, I. Guessous, A.M. Zuber, A. Kottgen, C. Stoudmann, A. Teumer, Z. Kutalik, M. Mangino, A. Dehghan, W. Zhang, G. Eiriksdottir, G. Li, T. Tanaka, L. Portas, L.M. Lopez, C. Hayward, K. Lohman, **K. Matsuda**, S. Padmanabhan, D. Firsov, R. Sorice, S. Ulivi, A.C. Brockhaus, M.E. Kleber, A. Mahajan, F.D. Ernst, V. Gudnason, L.J. Launer, A. Mace, E. Boerwinckle, D.E. Arking, C. Tanikawa, Y. Nakamura, M.J. Brown, J.M. Gaspoz, J.M. Theler, D.S. Siscovick, B.M. Psaty, S. Bergmann, P. Vollenweider, V. Vitart, A.F. Wright, T. Zemunik, M. Boban, I. Kolcic, P. Navarro, E.M. Brown, K. Estrada, J. Ding, T.B. Harris, S. Bandinelli, D. Hernandez, A.B. Singleton, G. Grotto, D. Ruggiero, A.P. d'Adamo, A. Robino, T. Meitinger, C.

- Meisinger, G. Davies, J.M. Starr, J.C. Chambers, B.O. Boehm, B.R. Winkelmann, J. Huang, F. Murgia, S.H. Wild, H. Campbell, A.P. Morris, O.H. Franco, A. Hofman, A.G. Uitterlinden, F. Rivadeneira, U. Volker, A. Hannemann, R. Biffar, W. Hoffmann, S.Y. Shin, P. Lescuyer, H. Henry, C. Schurmann, P.B. Munroe, P. Gasparini, N. Pirastu, M. Ciullo, C. Gieger, W. Marz, L. Lind, T.D. Spector, A.V. Smith, I. Rudan, J.F. Wilson, O. Polasek, I.J. Deary, M. Pirastu, L. Ferrucci, Y. Liu, B. Kestenbaum, J.S. Kooner, J.C. Witteman, M. Nauck, W.H. Kao, H. Wallaschofski, O. Bonny, C.S. Fox, M. Bochud, Meta-analysis of genome-wide association studies identifies six new Loci for serum calcium concentrations. *PLoS Genet* 9 (2013) e1003796.
5. T. Yasui, A. Okada, Y. Urabe, M. Usami, K. Mizuno, Y. Kubota, K. Tozawa, S. Sasaki, Y. Higashi, Y. Sato, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, K. Kohri, A replication study for three nephrolithiasis loci at 5q35.3, 7p14.3 and 13q14.1 in the Japanese population. *J Hum Genet* 58 (2013) 588-593.
6. C. Tanikawa, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, H. Tanaka, Y. Yatabe, K. Yamao, N. Kamatani, K. Tajima, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PloS one* 8 (2013) e63698.
7. C. Tanikawa, Y. Okada, A. Takahashi, K. Oda, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Genome wide association study of age at menarche in the Japanese population. *PloS one* 8 (2013) e63821.
8. R. Takata, **K. Matsuda**, J. Sugimura, W. Obara, T. Fujioka, K. Okihara, N. Takaha, T. Miki, S. Ashida, K. Inoue, C. Tanikawa, T. Shuin, S. Sasaki, Y. Kojima, K. Kohri, M. Kubo, M. Yamaguchi, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, Impact of four loci on serum tamsulosin hydrochloride concentration. *J Hum Genet* 58 (2013) 21-26.
9. S.W. Yee, J.A. Mefford, N. Singh, M.E. Percival, A. Stecula, K. Yang, J.S. Witte, A. Takahashi, M. Kubo, **K. Matsuda**, K.M. Giacomini, C. Andreadis, Impact of polymorphisms in drug pathway genes on disease-free survival in adults with acute myeloid leukemia. *J Hum Genet* 58 (2013) 353-361.
10. D. Kang, H.S. Cho, G. Toyokawa, M. Kogure, Y. Yamane, Y. Iwai, S. Hayami, T. Tsunoda, H.I. Field, **K. Matsuda**, D.E. Neal, B.A. Ponder, Y. Maehara, Y. Nakamura, R. Hamamoto, The histone methyltransferase Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1-like 1 (WHSC1L1) is involved in human carcinogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 52 (2013) 126-139.
11. Kishikawa T, Otsuka M, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Kondo Y, Akanuma M, Yoshida H, Koike K. Regulation of the expression of the liver cancer susceptibility gene MICA by microRNAs. *Sci Rep.* 3 (2013) 2739.

2012

1. V. Kumar, P.H. Yi Lo, H. Sawai, N. Kato, A. Takahashi, Z. Deng, Y. Urabe, H. Mbarek, K. Tokunaga, Y. Tanaka, M. Sugiyama, M. Mizokami, R. Muroyama, R. Tateishi, M. Omata, K. Koike, C. Tanikawa, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PloS one* 7 (2012) e44743.
 2. W. Osman, Y. Okada, Y. Kamatani, M. Kubo, **K. Matsuda**, Y. Nakamura, Association of common variants in TNFRSF13B, TNFSF13, and ANXA3 with serum levels of non-albumin protein and immunoglobulin isotypes in Japanese. *PloS one* 7 (2012) e32683.
 3. C. Tanikawa, H. Nakagawa, Y. Furukawa, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, CLCA2 as a p53-inducible senescence mediator. *Neoplasia* 14 (2012) 141-149.
 4. H. Sawai, N. Nishida, H. Mbarek, **K. Matsuda**, Y. Mawatari, M. Yamaoka, S. Hige, J.H. Kang, K. Abe, S. Mochida, M. Watanabe, M. Kurosaki, Y. Asahina, N. Izumi, M. Honda, S. Kaneko, E. Tanaka, K. Matsuura, Y. Itoh, E. Mita, M. Korenaga, K. Hino, Y. Murawaki, Y. Hiasa, T. Ide, K. Ito, M. Sugiyama, S.H. Ahn, K.H. Han, J.Y. Park, M.F. Yuen, Y. Nakamura, Y. Tanaka, M. Mizokami, K. Tokunaga, No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC medical genetics* 13 (2012) 47.
 5. C. Tanikawa, Y. Urabe, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, K. Tajima, N. Kamatani, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat Genet* 44 (2012) 430-434, S431-432.
- 2011
1. J.C. Chambers, W. Zhang, J. Sehmi, X. Li, M.N. Wass, P. Van der Harst, H. Holm, S. Sanna, M. Kavousi, S.E. Baumeister, L.J. Coin, G. Deng, C. Gieger, N.L. Heard-Costa, J.J. Hottenga, B. Kuhnel, V. Kumar, V. Lagou, L. Liang, J. Luan, P.M. Vidal, I. Mateo Leach, P.F. O'Reilly, J.F. Peden, N. Rahmioglu, P. Soininen, E.K. Speliotes, X. Yuan, G. Thorleifsson, B.Z. Alizadeh, L.D. Atwood, I.B. Borecki, M.J. Brown, P. Charoen, F. Cucca, D. Das, E.J. de Geus, A.L. Dixon, A. Doring, G. Ehret, G.I. Eyjolfsson, M. Farrall, N.G. Forouhi, N. Friedrich, W. Goessling, D.F. Gudbjartsson, T.B. Harris, A.L. Hartikainen, S. Heath, G.M. Hirschfield, A. Hofman, G. Homuth, E. Hypponen, H.L. Janssen, T. Johnson, A.J. Kangas, I.P. Kema, J.P. Kuhn, S. Lai, M. Lathrop, M.M. Lerch, Y. Li, T.J. Liang, J.P. Lin, R.J. Loos, N.G. Martin, M.F. Moffatt, G.W. Montgomery, P.B. Munroe, K. Musunuru, Y. Nakamura, C.J. O'Donnell, I. Olafsson, B.W. Penninx, A. Pouta, B.P. Prins, I. Prokopenko, R. Puls, A. Ruukonen, M.J. Savolainen, D. Schlessinger, J.N. Schouten, U. Seedorf, S. Sen-Chowdhry, K.A. Siminovitch, J.H. Smit, T.D. Spector, W. Tan, T.M. Teslovich, T.

- Tukiainen, A.G. Uitterlinden, M.M. Van der Klauw, R.S. Vasan, C. Wallace, H. Wallaschofski, H.E. Wichmann, G. Willemsen, P. Wurtz, C. Xu, L.M. Yerges-Armstrong, G.R. Abecasis, K.R. Ahmadi, D.I. Boomsma, M. Caulfield, W.O. Cookson, C.M. van Duijn, P. Froguel, **K. Matsuda**, M.I. McCarthy, C. Meisinger, V. Mooser, K.H. Pietilainen, G. Schumann, H. Snieder, M.J. Sternberg, R.P. Stolk, H.C. Thomas, U. Thorsteinsdottir, M. Uda, G. Waeber, N.J. Wareham, D.M. Waterworth, H. Watkins, J.B. Whitfield, J.C. Witterman, B.H. Wolffenbuttel, C.S. Fox, M. Ala-Korpela, K. Stefansson, P. Vollenweider, H. Volzke, E.E. Schadt, J. Scott, M.R. Jarvelin, P. Elliott, J.S. Kooner, Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nature genetics* 43 (2011) 1131-1138.
2. J. Li, D. Yang, Y. He, M. Wang, Z. Wen, L. Liu, J. Yao, **K. Matsuda**, Y. Nakamura, J. Yu, X. Jiang, S. Sun, Q. Liu, Q. Song, M. Chen, H. Yang, F. Tang, X. Hu, J. Wang, Y. Chang, X. He, Y. Chen, J. Lin, Associations of HLA-DP variants with hepatitis B virus infection in southern and northern Han Chinese populations: a multicenter case-control study. *PloS one* 6 (2011) e24221.
3. Y.J. Kim, M.J. Go, C. Hu, C.B. Hong, Y.K. Kim, J.Y. Lee, J.Y. Hwang, J.H. Oh, D.J. Kim, N.H. Kim, S. Kim, E.J. Hong, J.H. Kim, H. Min, Y. Kim, R. Zhang, W. Jia, Y. Okada, A. Takahashi, M. Kubo, T. Tanaka, N. Kamatani, **K. Matsuda**, T. Park, B. Oh, K. Kimm, D. Kang, C. Shin, N.H. Cho, H.L. Kim, B.G. Han, Y.S. Cho, Large-scale genome-wide association studies in east Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nature genetics* 43 (2011) 990-995.
4. V. Kumar, N. Kato, Y. Urabe, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, M. Omata, H. Nakagawa, K. Koike, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nature genetics* 43 (2011) 455-458.
5. H. Mbarek, H. Ochi, Y. Urabe, V. Kumar, M. Kubo, N. Hosono, A. Takahashi, Y. Kamatani, D. Miki, H. Abe, T. Tsunoda, N. Kamatani, K. Chayama, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Human molecular genetics*. 20 (2011) 3884-3892.
2. 学会発表
1. A genome-wide association study of HCV induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at MHC region. AACR 2013 3rd April 2013.
- 2*. ゲノムワイド関連解析による疾患感受性遺伝子の探索-病気になりやすい体質とは?- 第3回泌尿器科最新治療セミナー 福島県立医大 23rd April 2013
- 3*. 個別化医療へ向けた遺伝子多型研究 第13回 東京大学生命科学シンポジウム 8th June 2013.

- 4*. 個別化医療へ向けた遺伝子多型研究
第 36 回日本がん疫学・分子疫学研究会
29th 21st June 2013
- 5*. The roles of gene-environmental
interaction in human carcinogenesis. 日
本癌学会シンポジウム 2013. 10. 2. 横浜
- 6*. 「聞いて納得！遺 伝子と病気の関係～
がん・糖尿病・アレルギーなど～」
市民公開講座 ひとりひとりに合った医療
をめざして」 2013. 12. 8. 盛岡
- 7*. GWAS of diseases related with
Helicobacter pylori infection. The 4th
JCA-AACR Symposia: 17th Dec 2013
- 8*. 全ゲノム関連解析による 発癌リスク、
予後予測因子の探索「がん臨床診断研究の
検証支援によるバイオマーカー開発の迅速
化」公開シンポジウム 2013. 12. 16. 横浜
- 9*. 慢性 B 型肝炎のゲノムワイド遺伝的関
連研究 JDDW W3 (肝臓、消化器) 2013. 10. 9.
東京
- 10*. Impact of genetic variations on
chronic hepatitis B and HCV-induced
hepatocellular carcinoma. ISVHLD 2012
25th June 2012 (Invited speaker).
- 11*. 遺伝子から分かる癌になりやすい体
質とは 山梨県立中央病院 がん拠点病院勉
強会 26th July 2012
- 12*. Impact of genetic variations
on chronic hepatitis B and HCV-induced
hepatocellular carcinoma KSLM 16th Oct
2012.
- 13*. ゲノムワイド関連解析による疾患感
受性遺伝子の探索—病気になりやすい体質
とは？— 第 2 回 Diabetes and
endocrinology Forum 29th Nov 2012
- 14*. 発癌関連遺伝子解析 10 年のあゆみ
「オーダーメイド医療実現化プロジェクト
10 年間の歩みと未来への一歩」 28th Jan
2013
- 15*. GWAS revealed the roles of
gene-environmental interaction in
carcinogenesis JCA-AACR joint symposium
25th Feb 2013
16. MICA variation and soluble MICA are
possible prognostic biomarkers for
HBV-induced hepatocellular carcinoma
102th AACR meeting 2nd Apr 2012
- 17*. 「遺伝子から分かる癌になりやすい体
質とは」 泌尿器疾患ゲノム解析研究会
2012. 10. 26
- 18*. 遺伝子、生活習慣と癌について 泌尿
器疾患ゲノム解析研究会 2013. 3. 9.
19. Genome Wide Association Study of
HCV-induced Hepatocellular carcinoma.
Koichi Matsuda, Vinod Kumar, Yusuke
Nakamura 102th American association of
cancer research. Orland, USA 2011
20. A genome-wide association study
identified novel susceptible loci for
HCV-induced Liver cirrhosis. Yuji Urabe,
Koichi Matsuda, Naoya Kato, Kazuaki
Chayama, Yusuke Nakamura 第 70 回 日本
癌学会学術総会 名古屋 2011.
- 21*. Genome-wide association study
identifies *MICA* variant as a
susceptibility locus for HCV-induced
hepatocellular carcinoma Koichi Matsuda,
Vinod Kumar, Yusuke Nakamura 第 56 会日

本人類遺伝学会 幕張 2011.

22. A genome-wide association study identified novel susceptible loci for HCV-induced Liver cirrhosis. Yuji Urabe, Koichi Matsuda, Naoya Kato, Kazuaki Chayama, Yusuke Nakamura, 第56回日本人類遺伝学会 幕張 2011.

23. A Genome-Wide Association Study of Chronic Hepatitis B Identified Novel Risk Locus in a Japanese Population Hamdi Mbarek, Hidenori Ochi, Yuji Urabe, Yusuke Nakamura, Koichi Matsuda 第56回日本人類遺伝学会 幕張 2011.

24*. Impact of genetic variations on disease susceptibility and various quantitative traits. Koichi Matsuda The 18th East Asia Joint Symposium on

Biomedical Research Shanghai, 2011.

25*. 癌における個別化医療の現状と今後の展望 松田浩一 第61回日本体質学会 東京, 2011

26.* ゲノムワイド関連解析による癌感受性遺伝子の探索 松田浩一 文科省がん支援活動・厚労省対がん10カ年研究合同公開シンポジウム 東京 2012

F. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

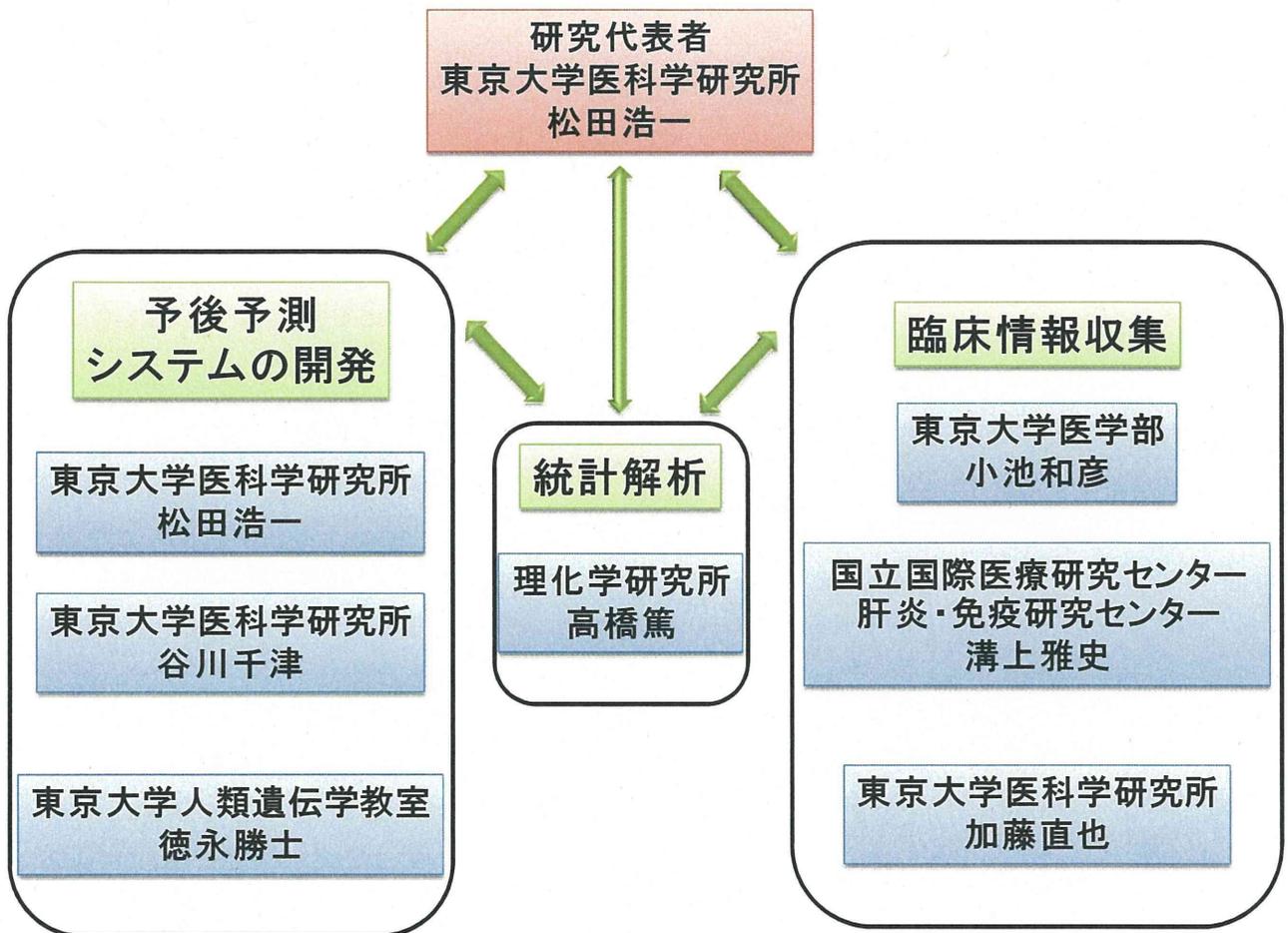
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別紙1 研究体制図



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小池麻子、徳永勝士	ゲノムワイド関連解析データベースとデータ共有	有田正規	使えるデータベース・ウェブツール	羊土社	東京	2011	160-166
加藤直也、室山良介、松田浩一	HCV 感染の GWAS 解析	小俣政男	肝疾患 Review (2012-2013)	日本メディカルセンター	日本	2012	108-112
澤井裕美、徳永勝士	ゲノム多様性と感染症	木村彰方	細胞	ニュー・サイエンス社	東京	2013	243(6): 555-560
川嶋実苗、徳永勝士	よくわかるゲノムワイド関連解析②: GWAS を読む - 質の管理	岩井一宏	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2012	555-560
徳永勝士	よくわかるゲノムワイド関連解析③: GWAS の今後の課題	佐藤伸一	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2012	934-936
小池麻子、徳永勝士	ゲノムワイド関連解析データベースとデータ共有	有田正規	使えるデータベース・ウェブツール	羊土社	東京	2011	160-166

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
Y. Urabe, H. Ochi, N. Kato, V. Kumar, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, P.H. Lo, C. Tanikawa, M. Omata, K. Koike, D. Miki, H. Abe, N. Kamatani, J. Toyota, H. Kumada, M. Kubo, K. Chayama, Y. Nakamura, <u>K. Matsuda,</u>	A genome-wide association study of HCV-induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at the MHC region.	Journal of hepatology	58(5)	875-82.	2013
P.H. Lo, Y. Urabe, V. Kumar, C. Tanikawa, K. Koike, N. Kato, D. Miki, K. Chayama, M. Kubo, Y. Nakamura, <u>K. Matsuda,</u>	Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk.	Plos One	8	E61279	2013
A. Aarnink, H.J. Garchon, Y. Okada, A. Takahashi, <u>K. Matsuda,</u> M. Kubo, Y. Nakamura, A. Blancher,	Comparative analysis in cynomolgus macaque identifies a novel human MHC locus controlling platelet blood counts independently of BAK1.	Journal of thrombosis and haemostasis	11	384-386	2013
J. Wang, L.G. Carvajal-Carmona, J.H. Chu, A.G. Zauber, A.T. Collaborators, M. Kubo, <u>K. Matsuda,</u> M. Dunlop, R.S. Houlston, O.M. Sieber, L. Lipton, P. Gibbs, N.G. Martin, G.W. Montgomery, J.P. Young, P.N. Baird, M.J. Ratain, Y. Nakamura, S. Weiss, I. Tomlinson, M.M. Bertagnolli,	Germline Variants and Advanced Colorectal Adenomas: Adenoma Prevention with Celecoxib Trial Genomewide Association Study.	Clin Cancer Res	19(23): 6	430-437	2013