

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

政策研究班の中における PBC-GWAS 研究の役割と進捗状況

研究協力者 中村 稔 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨：PBC の長期観察研究から、PBC 治療薬（ウルソ酸、ベザフィブレート）が奏功し、黄疸・肝不全に至る PBC 症例が著減していることが明らかとなりつつある。本研究班とは独立した PBC-GWAS 研究によって、既に黄疸・肝不全のために死亡あるいは肝移植を施行された PBC 173 症例と非進行 PBC 1202 症例の GWAS データの解析から、*NFLCD/CTS2* 領域（chr20）に PBC の黄疸・肝不全進行と相関する遺伝子多型が同定された。また、日本人 PBC 2060 症例と健常人コントロール 1985 例、計 4045 例の GWAS-メタ解析から、今までに同定されていた疾患感受性遺伝子 *TNFSF15*, *POU2AF1*, *IL7R*, *NFKB1/MANBA*, *17q12-21(ORMDL3-GSDMB-ZPBP2-IKZF3)*, *PRKCB* に加えて、新たな疾患感受性遺伝子 *POGLUT1* が同定された。上記日本人 GWAS データと PBC 肝生検組織の網羅的 mRNA 発現データを統合することにより、PBC 発症や活動性に関与した pathway や upstream regulator のコンピューター解析が可能となりつつある。これら PBC-GWAS 研究の結果を本研究班の成果と統合することによって、PBC の precision medicine（the right treatment to the right patient at the right time）のための phenotype stratification, risk stratification, treatment stratification が可能となるだけでなく、PBC の難病指定基準の改訂、医療費の節減、国民健康の増進が可能となることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Kouno H, Kouno H, Ohta H, Sugi K, Nikami T, Yamashita T, Katsushima S, Komeda T, Ario K, Naganuma A, Shimada M, Hirashima N, Yoshizawa K, Makita F, Furuta K, Kikuchi M, Naeshiro N, Takahashi H, Mano Y, Yamashita H, Matsushita K, Tsunematsu S, Yabuuchi I, Nishimura H, Shimada Y, Yamauchi K, Komatsu T, Sugimoto R, Sakai H, Mita E, Koda M, Nakamura Y, Kamitsukasa H, Sato T, Nakamura M, Masaki N, Takikawa

H, Tanaka A, Ohira H, Zeniya M, Abe M, Kaneko S, Honda M, Arai K, Arinaga-Hino T, Hashimoto E, Taniyai M, Umemura T, Joshita S, Nakao K, Ichikawa T, Shibata H, Takaki A, Yamagiwa S, Seike M, Sakisaka S, Takeyama Y, Harada M, Senju M, Yokosuka O, Kanda T, Ueno Y, Ebinuma H, Himoto T, Murata K, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. *POGLUT1*, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome

3q13.33. Sci Rep. 2019 Jan 14; 9(1):102.
doi: 10.1038/s41598-018-36490-1.2019

Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K. NFKB1 and MANBA confer disease-susceptibility to primary biliary cholangitis via independent putative primary functional variants. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec 4. pii: S2352-345X(18)30169-3. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.11.006. [Epub ahead of print] 2018

Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsunami H, Tokunaga K, Nakamura M. Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. Sci Rep. 2018 Aug 7; 8(1):11808.2018

Nishida N, Aiba H, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yishizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. NEFLCD and Cathepsin Z loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. Sci Rep. 2018 May 23; 8(1):8071.2018

Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y. Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary

cholangitis risk in Japanese. Sci Rep. 2018 May 17; 8(1):7806.2018

中村 稔【ゲノムサイエンスの肝疾患診療への応用】 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の疾患感受性遺伝子 - 臨床応用への展望 - 消化器・肝臓内科 3(1) 97-105.2018

2. 学会発表

Yoshihiro Aiba, Kazuko Ueno, Shinji Shimoda, Yuki Hitomi, Minae Kawashima, Nao Nishida, Yosuke Kawai, Kazuhiro Sugi, Atsushi Naganuma, Shinji Katsushima, Haruhiro Yamashita, Fujio Makita, Kaname Yoshizawa, Toshiki Nikami, Yusuke Shimada, Hideo Nishimura, Satoru Hashimoto, Seigo Abiru, Shinya Nagaoka, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsunami, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura and PBC-GWAS consortium in Japan. Integrated Analysis of GWAS and mRNA Array Revealed IFN- As the Most Significant Signature in the Disease-Pathways of Primary Biliary Cholangitis in the Japanese Population. The Liver Meeting 2018 (American Association for the Study of Liver Diseases). San Francisco 2018.11.12

Yuki Hitomi, Kazuko Ueno, Yosuke Kawai, Nao Nishida, Kaname Kojima, Minae Kawashima, Yoshihiro Aiba, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura. Genome-wide meta-analysis and functional analysis identified PGLUT1 as the effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis (PBC) susceptibility locus chromosome 3q13.33 in the Japanese population. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Yosuke Kawai, Takahiro Mimori, Kazuko Ueno, Yuki Hitomi, Olivier Gervais, Seik Soon Khor, Minae Kawashima, Nao Nishida, Minoru Nakamura, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga. Genotype imputation of structural polymorphism with haplotypes reference. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Marie Saito, Satoshi Hirata, Kaname Kojima, Kazuharu Misawa, Takahiro Mimori, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Yuki Hitomi, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura, Masao Nagasaki. Short tandem repeat (STR) profile of five-base-pair repeats and high-resolution STR typing solution for the Japanese population. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Kazuko Ueno, Yoshihiro Aiba, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Yuki Hitomi, Kaname Kojima, Minae Kawashima, Nao Nishida, Shinji Shimoda, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura. Pathway-analysis using datasets of GWAS and mRNA expression array identified IFNG as the most significant upstream-regulator in primary biliary cholangitis in the Japanese population. American Society of Human Genetics. SAN DIEGO. 2018.10.17

Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Minoru Nakamura. Identification of POGlut1 as the effector gene in human primary biliary cholangitis (PBC), susceptibility locus chromosome 3q13.33. 日本免疫学会総会. 福岡. 2018.12.12

下田慎治, 原田憲一, 中村 稔. 胆管細胞・免疫細胞から明らかにする原発性胆汁性胆管炎の病態. 第 55 回日本消化器免疫学会

総会.福岡. 2018.12.08

相葉佳洋、伊東正博、植野和子、川嶋実苗、西田奈央、人見祐基、小森敦正、橋元悟、長岡進矢、阿比留正剛、八橋弘、長崎正朗、徳永勝士、中村稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎における疾患感受性遺伝子 PRKCB の解析. 第 55 回日本消化器免疫学会総会. 福岡. 2018.12.08

人見 祐基、植野 和子、河合 洋介、西田 奈央、小島 要、川嶋 実苗、相葉 佳洋、長崎 正朗、徳永 勝士、中村 稔. 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の疾患感受性遺伝子領域 3q13.33 における effector 遺伝子 POGlut1 の同定. 日本人類遺伝学会. 横浜. 2018.10.11

Yosuke Kawai, Takahiro Mimori, Kazuko Ueno, Yuki Hitomi, Olivier Gervais, Seik Soon Khor, Minae Kawashima, Nao Nishida, Minoru Nakamura, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga. 集団ゲノム配列解析による構造多型の探索. 日本人類遺伝学会. 横浜. 2018.10.11

相葉佳洋, 原田憲一, 伊東正博, 人見祐基, 植野和子, 小森敦正, 八橋弘, 長崎正朗, 徳永勝士, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性遺伝子 POU2AF1, PRKCB の役割の検討. 第 54 回日本肝臓学会総会. 大阪. 2018.6.15

人見祐基、中村稔. 日本人原発性胆汁性胆管炎(PBC)感受性遺伝子領域 NFKB1/MANBA における機能的遺伝子多型(causal variant) の同定. 第 54 回日本肝臓学会総会. 大阪. 2018.6.14

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |