

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：87301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04169

研究課題名(和文) 原発性胆汁性胆管炎の発症と重症化機構解明のためのGWASを基盤とした統合解析

研究課題名(英文) GWAS-based integrated analysis of PBC to dissect the mechanism of development and progression of primary biliary cholangitis

研究代表者

中村 稔(Nakamura, Minoru)

独立行政法人国立病院機構(長崎医療センター臨床研究センター)・臨床研究センター・客員研究員

研究者番号：40217906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：2010年10月から日本人PBCのゲノムワイド関連解析(GWAS)の全国共同研究を開始し、2020年3月までにPBC 2,049症例とコントロール1,985例のGWAS解析から、日本人で有意($P < 5.0 \times 10^{-8}$)な疾患感受性遺伝子領域を8ヶ所同定した。各々の疾患感受性遺伝子領域の中に複数存在する一塩基多型(SNP)の中から、実際にPBC発症に關与するcausal variantとcausal variantによって遺伝子の発現変化が生じるeffector geneの同定方法も確立し、疾患感受性遺伝子によるPBCの疾患発症の分子機構の一端を明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PBCは遺伝因子に環境因子が加わって発症する複合疾患(complex disease)と考えられているが、その発症や進展機序の詳細は未だ明らかになっていない。本研究により、PBの発症や進行に關わる多くの遺伝因子が免疫反応に關わるものであることが示され、その中でもIFNGとCD40Lが上流因子として中心的な役割を担っていることが示された。本研究に用いられたGWASを基盤とする解析手法は、PBC以外の様々な複合疾患の解析に応用できる学術的意義を有するだけでなく、ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートに抵抗して肝不全に至る症例の分子標的の同定・創薬研究に繋がる社会的意義も大きな研究成果と思われる。

研究成果の概要(英文)：Since October 2010, we started genome-wide association study(GWAS) of primary biliary cholangitis (PBC) in the Japanese PBC patients and identified 8 GWAS significant ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) susceptibility loci (HLA, TNFSF15, POU2AF1, IL7R, IKZF3, NFkB1, PRKCB, ETS1). We also developed an efficient method to identify causal variants and effector genes by using genome-wide imputation, eQTL and genome editing in silico and in vitro. In addition, we performed the integrated GWAS and mRNA microarray analysis using IPA, resulting in the identification of IFNG and CD40L as the central upstream regulators in PBC. International PBC-GWAS meta-analysis is now underway to reveal the molecular targets of PBC on the pathways of PBC-development and progression.

研究分野：内科学

キーワード：原発性胆汁性胆管炎 ゲノムワイド関連解析 疾患感受性遺伝子 疾患発症経路 分子標的 トランスクリプトーム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2010年10月から本研究計画の代表者である中村らが、全国規模の日本人原発性胆汁性胆管炎(PBC)のゲノムワイド関連解析(GWAS)を開始し、2012年に日本人で初めてのPBC疾患感受性遺伝子 *TNFSF15*, *POU2AF* を同定した。その後も日本人 PBC-GWAS 共同研究を継続し、2016年度までのGWAS解析(PBC 1,385症例と健常人コントロール 1,508例のGWAS及びPBC 512症例、健常人コントロール 6,512例の replication study)により、日本人 PBC 疾患感受性遺伝子を8領域(*HLA*, *TNFSF15*, *POU2AF1*, *IL7R*, *IKZF3*, *NFKB1*, *PRKCB*, *ETS1*)同定した。また、PBC症例を非進行群 vs 進行群、gp210抗体陽性群 vs 陰性群、セントロメア抗体陽性群 vs 陰性群などに層別化した解析から、疾患のサブタイプに関連した数か所の疾患関連遺伝子の候補領域が同定されていた。しかし、欧米人と中国人、日本人との間の疾患感受性遺伝子のメタ解析や疾患発症経路の比較検討、GWASとトランスクリプトームとの統合解析などは実施されていなかった。

2. 研究の目的

日本人PBC-GWAS-genotyping症例数を増やし(目標 計3,000症例)、詳細な臨床情報と紐づけされた日本人PBC-GWAS data-baseを作成する。欧米・中国との国際PBC-GWAS-meta-analysis を行い、PBCの疾患感受性遺伝子、疾患発症経路を世界規模で同定する。病変局所(*in vivo*)の網羅的遺伝子発現解析と病変局所の環境を模倣した培養条件下での胆管・肝細胞(*in vitro*)の網羅的遺伝子発現解析を実施し、これらの情報と上記GWAS情報とを統合することによりPBCで実際に動いている疾患発症経路を同定する(統合pathway解析)。統合pathway解析で同定されたPBC発症に関わる候補遺伝子の機能を *in silico*, *in vitro*, *in vivo* で解析し、疾患発症経路を明らかとする。GWAS層別化解析を手掛かりとしてPBCの重症化や自己抗体産生に関連した疾患関連遺伝子を同定し、それらの分子機構を明らかとする。これらの解析を通して、PBCの発症、重症化、自己抗体産生などに関連した分子標的を同定し、分子標的治療法の開発のための知見を集積する。

3. 研究の方法

全研究期間を通して、PBC症例の血清、DNA検体、肝生検組織、患者情報の収集を行い、計3,000症例の日本人PBC-GWAS genotyping を行う。PBC肝病変部(*in vivo*)と病変部の環境を模倣した培養条件下での肝・胆管細胞(*in vitro*)の網羅的遺伝子発現のアレイ解析を行う。日本人PBC-GWAS data baseに網羅的遺伝子発現解析、primary causal variant etcの情報を加えて、IPAを用いて統合pathway解析を行う。統合pathway解析により同定されたPBCの発症や重症化に関わるpathway上の候補遺伝子の機能を *in vitro*, *in vivo*, ノックアウトマウスなどを用いて総合的に解析し、PBCの発症や重症化機構を解明する。

4. 研究成果

PBC 2,049症例とコントロール1,985例のGWAS解析から、日本人で有意($P < 5 \times 10^{-8}$)な疾患感受性遺伝子領域を8ヶ所(*HLA*, *TNFSF15*, *POU2AF1*, *chromosome 17q12-21*, *IL7R*, *PRKCB*, *NFKB/MANBA*, *POGLUT1/CD80*)同定した。興味深いことに、ほとんどの疾患感受性遺伝子が免疫反応(自然免疫や獲得免疫の活性化や制御)に関わるものであるのに

対し、*POGLUT1*は器官発生に重要なNotch signalingに必須の調節因子であることから、PBC発症と胆管発生との関連が初めて示唆された。 各々の疾患感受性遺伝子領域の中に多数存在する一塩基多型(SNP)の中から、実際にPBC発症に関与するcausal variantとcausal variantにより遺伝子の発現変化が生じるeffector geneを効率良く同定する方法を確立し、疾患感受性遺伝子 (*TNFSF15*, *POGLUT1*, *NFKB1*, *IFKZ3/ORMDL3/GSDMB*, *PRKAB* 領域) による疾患発症の分子機構を明らかとした。

GWASとPBC肝生検組織のトランスクリプトームを統合解析することにより、実際に肝局所でmRNAの発現変化を介してPBCの発症や活動性に関与していると考えられる疾患発症経路と、その上流因子の同定方法を開発し、*IFNG*, *CD40L*がPBC発症と進行に中心的役割をはたしていることを明らかとした。 欧米、中国の研究グループとの共同研究によりPBC-GWAS international meta-analysis を実施し、新規PBC疾患感受性遺伝子領域を10ヶ所、X染色体に4ヶ所同定した(論文投稿中)。 我々が作成した日本人健常人 SNP reference panel を自己免疫性肝炎や炎症性腸疾患のGWAS研究に提供し、これらの疾患感受性遺伝子の同定に貢献した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Okamoto D, Kawai Y, Kakuta Y, Naito T, Torisu T, Hirano A, Umeno J, et al	4. 巻 19: iza033
2. 論文標題 Genetic Analysis of Ulcerative Colitis in Japanese Individuals Using Population-specific SNP Array.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ibd/iza033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kakuta Y, Ichikawa R, Fuyuno Y, Hirano A, Umeno J, Torisu T, Watanabe K, et al	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 An Integrated Genomic and Transcriptomic Analysis Reveals Candidates of Susceptibility Genes for Crohn's Disease in Japanese Populations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66951-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, Nakamura H, Gervais O, Nakamura M, et al	4. 巻 15; 4(5)
2. 論文標題 Integrated GWAS and mRNA microarray analysis identified IFNG and CD40L as the central upstream regulators in primary biliary cholangitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 724-738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuoka N, Kozuru H, Koga T, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, et al	4. 巻 98(35)
2. 論文標題 Galectin-9 in autoimmune hepatitis: Correlation between serum levels of galectin-9 and M2BPGi in patients with autoimmune hepatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e16924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.000000000016924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, et al	4. 巻 28;9(1)
2. 論文標題 Role of deleterious single nucleotide variants in the coding regions of TNFAIP3 for Japanese autoimmune hepatitis with cirrhosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44524-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, et al...	4. 巻 14; 9(1)
2. 論文標題 POGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36490-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, et al.	4. 巻 7(3)
2. 論文標題 NFKB1 and MANBA Confer Disease Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis via Independent Putative Primary Functional Variants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 515-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2018.11.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kakuta Y, Kawai Y, Naito T, .Hirano A, Umeno J, Furuno Y, et al	4. 巻 Nov 29
2. 論文標題 A Genome-wide Association Study Identifying RAP1A as a Novel Susceptibility Gene for Crohn's Disease in Japanese Individuals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjy197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, et al	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30146-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishida N, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Kojima K, Kawai Y, et al	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26369-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26112-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中村 稔	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 【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-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 97-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Migita K, Horai Y, Kozuru H, Koga T, Abiru S, Yamasaki K, et al	4. 巻 97(50)
2. 論文標題 Serum cytokine profiles and Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) level in patients with autoimmune hepatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e13450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000013450	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oka S, Higuchi T, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, et al	4. 巻 63(6)
2. 論文標題 Association of a single nucleotide polymorphism in TNIP1 with type-1 autoimmune hepatitis in the Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 739-744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0440-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, et al	4. 巻 62(4)
2. 論文標題 Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 481-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03067-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi Y, Kojima K, Kawashima M, Kawai Y, Nishida N, Aiba Y, et al	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Identification of the functional variant driving ORMDL3 and GSDMB expression in human chromosome 17q12-21 in primary biliary cholangitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03067-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, et al	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 650-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddw406.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, et al	4. 巻 12(10)
2. 論文標題 HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: The predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0187325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0187325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasunami M, Nakamura H, Tokunaga K, Kawashima M, Nishida N, Hitomi Y, Nakamura M	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1*06:04 and DQB1*03:01, to disease resistance against primary biliary cholangitis in a Japanese population.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11148-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 稔	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 【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 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 97-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida N, Aiba Y, Kawashima M, Hitomi Y, Kojima K, Komori A, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M	4. 巻 66(1, Suppl)
2. 論文標題 Cathepsin Z variants are associated with progression to end-stage hepatic failure in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Hepatol	6. 最初と最後の頁 S553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 稔	4. 巻 74(6)
2. 論文標題 【自己免疫性肝・胆管疾患のupdate】 自己免疫性肝・胆管疾患の病態 AIH、PBC、PSCの遺伝的背景 GWAS解析を中心に.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝・胆・膵	6. 最初と最後の頁 853-865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 稔:	4. 巻 74(2)
2. 論文標題 【今日から役立つ肝胆膵疾患の遺伝子診断学】 これからの遺伝子診断を理解するためのOverview ここまでわかったPBCの疾患感受性遺伝子.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝・胆・膵	6. 最初と最後の頁 279-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 稔	4. 巻 1(6)
2. 論文標題 【原発性胆汁性胆管炎: 病名変更後の動向】 原発性胆汁性胆管炎の成立機序 遺伝子の探索関連	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 635-643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計32件(うち招待講演 1件/うち国際学会 13件)

1. 発表者名 人見祐基, 河合洋介, 植野和子, 西田奈央, 川嶋実苗, 相葉佳洋, et al
2. 発表標題 "原発性胆汁性胆管炎(PBC)感受性遺伝子領域に起因する発症機序の解明におけるゲノム編集技術の応用."
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相葉佳洋, 西田奈央, 人見祐基, 小森敦正, 八橋 弘, 中村 稔
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎の肝組織網羅的遺伝子発現データを用いた疾患感受性遺伝子ならびに疾患関連pathwayの解析.
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 人見祐基, 中村 稔
2. 発表標題 日本人原発性胆汁性胆管炎(PBC)感受性遺伝子領域3番染色体長腕13.33に位置するcausal variantおよびエフェクター遺伝子POGLUT1の同定.
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田慎治, 原田憲一, 中村 稔.
2. 発表標題 新たなPBC治療標的分子の同定と治療へのアプローチ.
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田慎治, 原田憲一, 中村 稔.
2. 発表標題 PBC診断・治療バイオマーカーと新たな治療標的分子の確立.
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiba Y, Hitomi Y, Ueno K, Nakamura M.
2. 発表標題 Role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology (第48回日本免疫学会学術集会).
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimoda S, Harada K, Nakamura M, M Eric Gershwin
2. 発表標題 Identification of novel biliary epithelial cell biomarkers in primary biliary cholangitis (PBC).
3. 学会等名 AASLD THE LIVER MEETING 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiba Y, Ueno K, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Kawai Y, et al
2. 発表標題 The role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 AASLD THE LIVER MEETING 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, O Gervais, Kawai Y,et al
2 . 発表標題 Integrated analysis of GWAS and mRNA expression array identified IFNG and CD40L as the most significant upstream-regulators in primary biliary cholangitis.
3 . 学会等名 The 69th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (ASHG 2019). (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, Tanaka A, Gervais O,et al
2 . 発表標題 Pathway-Analysis Using Datasets of GWAS and mRNA Expression Array Identified IFNG as the Most Significant Upstream-Regulator in Primary Biliary Cholangitis.
3 . 学会等名 APASL STC Tokyo 2019. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M,et al
2 . 発表標題 POGLUT1, The Effector Gene Driven by rs2293370 in Primary Biliary Cholangitis (PBC) Susceptibility Locus Chromosome 3q13.33 in The Japanese Population. .
3 . 学会等名 APASL STC Tokyo 2019. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, O Gervais, Kawai Y,et al
2 . 発表標題 Integrated analysis of GWAS and mRNA microarray identified IFNG and CD40L as the central upstream-regulators in primary biliary cholangitis.
3 . 学会等名 The International Liver Congress 2019 (ILC2019). (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura M.
2. 発表標題 Genetics of Autoimmune Liver Disease.
3. 学会等名 APASL STC Tokyo 2019. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Hitomi
2. 発表標題 Genome-wide meta-analysis and functional analysis identified POGlut1 as the effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis (PBC) susceptibility locus chromosome 3q13.33 in the Japanese population.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michio Yasunami
2. 発表標題 HLA-B*39:01 is a modifier of Familial Mediterranean Fever(FMF) in Japanese population.
3. 学会等名 日本免疫学会総会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Hitomi
2. 発表標題 Identification of POGlut1 as the effector gene in human primary biliary cholangitis(PBC), susceptibility locus chromosome 3q13.33.
3. 学会等名 日本免疫学会総会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下田 慎治
2. 発表標題 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.
3. 学会等名 第55回日本消化器免疫学会総会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 人見 祐基
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 人見祐基
2. 発表標題 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.
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitomi Y, Aiba Y, Nakamura M, Tokunaga K.
2. 発表標題 Identification of the disease causal variants in human primary biliary cholangitis (PBC) susceptibility gene loci NFKB1/MANBA.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasunami M, Nakamura H, Tokunaga K, Kawashima M, Nishida N, Hitomi Y, Nakamura M.
2. 発表標題 Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1*06:04 and DQB1*03:01, to disease resistance against primary biliary cholangitis in a Japanese population.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura M, Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Komori A, Shimoda S, Tanaka A, Nagasaki M, Tokunaga K, PBC consortium in Japan.
2. 発表標題 Genome-wide Association Studies Identify PRKCB as A Novel Genetic Susceptibility Locus for Primary Biliary Cholangitis in the Japanese Population.
3. 学会等名 The 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2017). (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.
2. 発表標題 Identification of the primary functional variants in primary biliary cholangitis susceptibility gene loci NFKB1/MANBA.
3. 学会等名 ASHG 2017 (The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics). (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 O. Gervais, Ueno K, Kojima K, Aiba Y, Kawashima M, Kawai Y, Hitomi Y, Tokunaga K, Nakamura M, Nagasaki M.
2. 発表標題 GWAS polygenic model approach applied to primary biliary cholangitis (PBC) in a Japanese population.
3. 学会等名 ASHG 2017 (The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aiba Y, Harada K, Ito M, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Uemoto S, Kokudo N, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Yatsuhashi H, Tokunaga K, Nakamura M.
2. 発表標題 Increased expression and altered localization of cathepsin Z is associated with progression to jaundice-stage in primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 C. Im, Y. Sapkota, Nakamura M, Tokunaga K, Yasui Y.
2. 発表標題 Genome-wide haplotype-based association study reveals novel non-HLA susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in Japanese cohorts.
3. 学会等名 ASHG 2017 (The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawashima M, Nishida N, Hitomi Y, Kojima K, Kawai Y, Aiba Y, Nakamura H, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
2. 発表標題 NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population.
3. 学会等名 ASHG 2017 (The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下田慎治, 小野原伸也, 中村 稔
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 模倣培養系とゲノムワイド関連解析 (GWAS) を統合して得られる遺伝子情報の機能解析
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 相葉佳洋, 原田憲一, 相島慎一, 伊東正博, 人見祐基, 西田奈央, 小森敦正, 八橋 弘, 中村 稔.
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎の重症化にカテプシンの果たす役割の検討.
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下田慎治, 小野原伸也, 中村 稔.
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎(PBC) 模倣培養系とゲノムワイド関連解析(GWAS)を統合して得られる遺伝子情報の機能解析.
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下田慎治, 小野原伸也, 中村 稔, 原田憲一.
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の新規治療開発に向けて
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 相葉佳洋, 西田奈央, 人見祐基, 川嶋実苗, 徳永勝士, 中村 稔
2. 発表標題 日本人原発性胆汁性胆管炎における黄疸型進行関連遺伝子の同定と発現・機能解析.
3. 学会等名 第45回日本臨床免疫学会総会.
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中村 稔	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨床	5. 総ページ数 179(16-26)
3. 書名 自己免疫性肝疾患 II 基礎 2 遺伝子	

1. 著者名 中村 稔	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192(529-531)
3. 書名 原発性胆汁性肝硬変. 今日の治療指針 2018年版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川嶋 実苗 (KAWASHIMA MINAE) (00396706)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・客員研究員 (12601)	
研究分担者	人見 祐基 (HITOMI YUKI) (10525819)	星薬科大学・薬学部・特任講師 (32676)	
研究分担者	下田 慎治 (SHIMODA SHINJI) (30279319)	九州大学・大学病院・准教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安波 道郎 (YASUNAMI MICHIO) (80244127)	地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館（ライフサイエンス研究所）・ライフサイエンス研究所・部長 (87207)	
研究分担者	小島 要 (KOJIMA KANAME) (10646988)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師 (11301)	