

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：87301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09449

研究課題名(和文) 原発性胆汁性胆管炎の肝不全進行におけるカテプシンZの役割の解明

研究課題名(英文) The role of cathepsin Z for liver failure-type progression in primary biliary cholangitis

研究代表者

相葉 佳洋 (AIBA, YOSHIHIRO)

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・研究員

研究者番号：70450955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：血中・肝組織におけるカテプシンZ(CTS<sub>Z</sub>)の増加と肝細胞におけるCTS<sub>Z</sub>の局在変化は、原発性胆汁性胆管炎(PBC)の肝不全症例のみならず他の胆汁鬱滞性肝疾患の重症化症例にも認められた。CTS<sub>Z</sub>と同様に、カテプシンB(CTS<sub>B</sub>)はこれらの重症化症例において血中・肝組織で増加・局在変化し、PBC進行の血清マーカーであることが明らかとなった。CTS<sub>Z</sub>は、CTS<sub>B</sub>と異なり疎水性胆汁酸による細胞死には関与しなかったが、肝細胞におけるCTS<sub>Z</sub>の増加は、シグナル関連分子、中間フィラメント関連分子、3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸代謝プロセス関連分子に影響を与えることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療薬への反応が乏しく最終的に肝不全に至るPBC肝不全進行に対する救命手段は肝移植しかなく、その進行メカニズムの解明や新規治療薬の開発は重要な課題である。我々は、ゲノムワイド関連解析によりPBCの肝不全型進行に関連する遺伝子として同定したCTS<sub>Z</sub>に加えてCTS<sub>B</sub>が、PBC肝不全進行と他の胆汁鬱滞性肝疾患の重症化に関与している可能性を明らかにした。これらの研究成果は、PBC肝不全進行だけでなく広く胆汁鬱滞性肝疾患の重症化メカニズムの解明や新規治療薬の開発に繋がる可能性を有する。

研究成果の概要(英文)：Increased cathepsin Z (CTS<sub>Z</sub>) in serum and the liver and its altered localization in hepatocyte were characteristic features of end-stage of primary biliary cholangitis and other cholestatic liver diseases. Increased expression and altered localization of cathepsin B (CTS<sub>B</sub>) in serum and the liver were also observed in end-stage of these cholestatic liver diseases. CTS<sub>B</sub> was a surrogate marker for severe progression with cholestasis in PBC. Although CTS<sub>Z</sub> was not involved in bile acid-induced cell death, increased CTS<sub>Z</sub> affected signal molecules, intermediated filaments, and 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate metabolic process molecules in hepatocyte.

研究分野：肝臓学

キーワード：原発性胆汁性胆管炎 ゲノムワイド関連解析 カテプシン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

原発性胆汁性胆管炎 (PBC)とは、自己免疫機序により肝内小型胆管が障害・破壊されることにより、肝臓内で慢性的な胆汁鬱滞を呈する疾患である。近年、PBC の治療薬であるウルソデオキシコール酸(UDCA)の単独療法やベザフィブレートとの併用療法により PBC の予後は改善しつつある。一方で、PBC 患者の 1~2 割は治療薬への反応が乏しく最終的に黄疸・肝不全に至る PBC 肝不全進行群である。現在、PBC 肝不全進行群に対する救命手段は肝移植しかなく、その進行メカニズムの解明や新規治療薬の開発が望まれている。我々は、ゲノムワイド関連解析により、PBC の肝不全進行に関連する遺伝子としてリソソーム酵素であるカテプシン Z(CTSZ)を同定した。さらに、CTSZ が PBC の肝不全進行症例の血中・肝組織において増加し、肝細胞では CTSZ の局在が毛細胆管側から細胞質内へ変化することを明らかにしてきた。

### 2. 研究の目的

- i)血中・肝組織における CTSZ の増加と肝細胞における CTSZ の局在変化が、PBC 特異的な臨床像か否か明らかにする。
- ii)CTSZ に加えて、他のカテプシンファミリーであるカテプシン B(CTSB)が PBC 肝不全進行や他の胆汁鬱滞性肝疾患の進行に関与しているか否かを明らかにする。
- iii)肝細胞における CTSZ の役割を解析するために、疎水性胆汁酸による肝細胞死に対する CTSZ の関与を解析する。また、CTSZ 過剰発現による変動遺伝子の解析を行う。
- iv)PBC 肝不全進行のメカニズムを *in vivo* で解析するために、胆汁鬱滞モデルマウスの解析を行う。

### 3. 研究の方法

- i)PBC、C 型慢性肝炎、他の胆汁鬱滞性肝疾患(原発性硬化性胆管炎、アラジール症候群、閉塞性黄疸、敗血症)における血中・肝局所の CTSZ、CTSB の発現・局在を ELISA、免疫組織化学染色により解析した。
- ii)PBC の血中 CTSB は、生化学データ(AST、ALT、ALP、T-bilirubin、Albumin、血小板)との相関、UDCA 治療並びに肝移植前後の変動を解析した。
- iii)胆汁酸とりこみトランスポーターである NCTP を発現させた HepG2 細胞に一過性に CTSZ を過剰発現させて、疎水性胆汁酸 GCDCA による細胞死を解析した。
- iv)肝ガン細胞株である HepG2、HuH7 細胞にヒト CTSZ 遺伝子を組み込んだベクターをトランスフェクションした後、薬剤(G418)によるセレクションにより CTSZ 過剰発現細胞をクローニングした。CTSZ 過剰発現細胞と空ベクターをトランスフェクションした Mock 細胞の遺伝子発現をアジレント社のマイクロアレイにより比較解析した。CTSZ 過剰発現による変動遺伝子( fold >2 or < 0.05, p <0.05) を *in silico* により pathway, enrichment 解析した。
- v)総胆管結紮マウスの肝組織における CTSZ の発現・局在、血中における CTSZ 量を免疫組織染色、ELISA により解析した。

### 4. 研究成果

#### ①種々の肝疾患の血中・肝組織における CTSZ,CTSB 発現・局在解析

閉塞性黄疸の血中 CTSZ は、PBC 肝不全進行症例と同様に CHC と比較して有意に増加していた(p < 0.05)。閉塞性黄疸に加えて、原発性硬化性胆管炎、アラジール症候群、敗血症、すなわち胆汁鬱滞性肝疾患の肝組織において、CTSZ タンパクは肝細胞、単球、マクロファージ、クッパー細胞

胞に高く発現していた。特に、肝細胞の CTSZ タンパクは、これらの胆汁鬱滞性肝疾患の重症化症例で増加し、その局在は毛細胆管側から細胞質内へ変化していた。

CTSZ に加えて、他のカテプシンファミリーが PBC 肝不全進行や他の胆汁鬱滞性肝疾患の重症化に関与しているか否かを明らかにする為に、PBC と他の肝疾患の血中・肝組織におけるカテプシン B (CTSB) の発現・局在を解析した。血中 CTSB は、健常人と比較して PBC 症例で有意に増加し進行とともに高値であった。PBC 進行症例と PBC 肝不全症例の血中 CTSB は、CHC と比較し有意に増加していた(PBC 進行症例  $p < 0.05$ , PBC 肝不全症例  $p < 0.001$ )。PBC と同様に閉塞性黄疸の血中 CTSB は、健常人、CHC と比較して有意に増加していた( $p < 0.05$ )。PBC の血中 CTSB は、肝障害マーカーの中でアルカリフォスファターゼ(ALP) ( $r = 0.26$ )、総ビリルビンと正の相関( $r = 0.51$ )、アルブミン( $r = -0.56$ )、血小板( $r = -0.56$ )と負の相関があった。また、血中 CTSB はウルソデオキシコール酸投与による有意な変動は認められなかったが、肝移植により有意に減少した( $p < 0.001$ )。CTSB タンパクは、PBC と他の胆汁鬱滞性肝疾患の肝組織で肝細胞、血管内皮細胞、肝類洞細胞に高く発現していた。これらの重症化症例では、肝細胞における CTSB の局在は、CTSZ と同様に毛細胆管側から肝細胞内に変化していた。

これらの結果から、血中・肝組織における CTSZ と CTSB タンパクの増加と局在変化は、PBC を含めた胆汁鬱滞性肝疾患の重症化症例に共通する現象と考えられた。CTSZ と CTSB は、胆汁鬱滞性肝疾患において発現が増加する細胞が一部異なることから、胆汁鬱滞性肝疾患の重症化に異なる役割を果たす可能性が示唆された。

#### 疎水性胆汁酸誘導性肝細胞死に対する CTSZ 関与の解析

CTSB は疎水性胆汁酸によって誘導される肝細胞死に関与することが報告されていることから、CTSZ が疎水性胆汁酸による肝細胞死に関与しているか否か検討した。胆汁酸取り込みを担う NTCP を強制発現させた肝癌細胞株を用いて、疎水性胆汁酸(GCDCA)により細胞死(アポトーシス)が誘導される系を構築した。この系において、肝癌細胞株に CTSZ を一過性に過剰発現させたが、胆汁酸誘導性細胞死に顕著な変化は認められなかったことから、CTSZ は CTSB とは異なり疎水性胆汁酸による細胞死に関与しないことが明らかとなった。

#### CTSZ 増加による肝細胞への影響の解析

CTSZ 増加による肝細胞への影響を検討するために、2つの肝癌細胞株(HepG2, HuH7)に CTSZ を過剰発現させ網羅的に遺伝子発現を検討した。その結果、2つの異なる肝癌細胞株に共通して 61 個と 216 個の遺伝子が 2 倍以上増加・減少した。DAVID によりこれらの変動した遺伝子のシグネチャーと pathway を解析した。CTSZ 増加に伴う関連 pathway は同定できなかったが、44 個のシグナル関連分子(ADAM19, CD109, CD44, TMP4, AREG etc), Intermediate filament 関連分子(keratin19/26/77, neurofilament heavy polypeptide(NEFH)), 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate metabolic process に関与する sulfotransferase family 1C member 2/4(SULT1C2/4), sulfotransferase family 2B member 1(SULT2B1))の有意な集積が認められた(enrichment score  $> 1.3$ )。PBC ならびに他の胆汁鬱滞性肝疾患で認められる肝細胞における CTSZ の増加は、これらの分子群に影響を与えることで、疾患の進行に関与している可能性が考えられた。

#### 胆汁鬱滞マウスにおける CTSZ の発現・局在解析

PBC 肝不全における CTSZ の役割を解析可能なモデル動物を探索する為に、胆管を結紮により

急性的に胆汁鬱滞を誘導した(BDL)マウスの解析をおこなった。黄疸を呈した BDL マウスにおいて、PBC 肝不全と同様に肝類洞に CTSZ 陽性細胞であるクッパー細胞が増加していた。一方で、PBC 肝不全とは異なり肝細胞における CTSZ タンパクの増加ならびに局在変化は一部の細胞のみであり、血中 CTSZ も有意に増加していなかった。これらの PBC と BDL マウスにおける CTSZ 増加と局在変化の相違は、慢性胆汁鬱滞と急性胆汁鬱滞の相違に起因する可能性が考えられた。今後は、長期間の胆管結紮または他の肝不全モデルマウス(リポポリサッカロイド/ガラクトサミン誘導性肝不全モデル, エストラジオール 17-beta-D-グルクロニド誘導性肝内胆汁鬱滞モデル)が、PBC 肝不全における CTSZ の役割を解析可能なモデルとなりうるか検証する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Aiba Yoshihiro, Harada Kenichi, Ito Masahiro, Suematsu Takashi, Aishima Shinichi, Hitomi Yuki, Nishida Nao, Kawashima Minae, Takatsuki Mitsuhisa, Eguchi Susumu, Shimoda Shinji, Nakamura Hitomi, Komori Atsumasa, Abiru Seigo, Nagaoka Shinya, Migita Kiyoshi, Yatsushashi Hiroshi, Tokunaga Katsushi, Nakamura Minoru | 4. 巻<br>-          |
| 2. 論文標題<br>Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis  | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>-    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-30146-w  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |
| 1. 著者名<br>Nishida Nao, Aiba Yoshihiro, Hitomi Yuki, Nagasaki Masao, Tokunaga Katsushi, Nakamura Minoru et al.   | 4. 巻<br>-          |
| 2. 論文標題<br>NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population  | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>-    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-26369-6  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |
| 1. 著者名<br>Hitomi Y, Kojima K, Kawashima M, Kawai Y, Nishida N, Aiba Y, Yasunami M, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.  | 4. 巻<br>-          |
| 2. 論文標題<br>Identification of the functional variant driving ORMDL3 and GSDMB expression in human chromosome 17q12-21 in primary biliary cholangitis.  | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>-    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-017-03067-3  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |
| 1. 著者名<br>Nishida N, Aiba Y, Kawashima M, Hitomi Y, Kojima K, Komori A, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.   | 4. 巻<br>66         |
| 2. 論文標題<br>Cathepsin Z variants are associated with progression to end-stage hepatic failure in Japanese patients with primary biliary cholangitis.   | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Hepatology   | 6. 最初と最後の頁<br>S553 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31518-0">https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31518-0</a>   | 査読の有無<br>無         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.                        | 4. 巻<br>7             |
| 2. 論文標題<br>NFKB1 and MANBA Confer Disease Susceptibility to Primary Biliary Cholangitis via Independent Putative Primary Functional Variants. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology  | 6. 最初と最後の頁<br>515-532 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcmgh.2018.11.006   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>POGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33.  | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-36490-1.   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, Nakamura H, Gervais O, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kohn SS, Kojima K, Kuroki T, Abiru S, Nagaoka S, Komori A, Yatsuhashi H, Migita K, Ohira H, Tanaka A, Takikawa H, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M, PBC GWAS Consortium in Japan | 4. 巻<br>4             |
| 2. 論文標題<br>Integrated GWAS and mRNA Microarray Analysis Identified IFNG and CD40L as the Central Upstream Regulators in Primary Biliary Cholangitis   | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Hepatology Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>724-738 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/hep4.1497   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計24件(うち招待講演 0件/うち国際学会 14件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第53回日本肝臓学会総会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第45回日本臨床免疫学会総会.                       |
| 4. 発表年<br>2017年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>人見祐基, 西田奈央, 相葉 佳洋, 安波道郎, 中村 稔.  |
| 2. 発表標題<br>日本人原発性胆汁性胆管炎(PBC)感受性遺伝子領域Chr.17q12-21における機能的遺伝子多型(causal variant)の同定. |
| 3. 学会等名<br>第53回日本肝臓学会総会.   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>Increased expression and altered localization of cathepsin Z is associated with progression to jaundice-stage in primary biliary cholangitis   |
| 3. 学会等名<br>AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yoshihiro Aiba, Kenichi Harada, Masahiro Ito, Shinichi Aishima, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsuhashi, Minoru Nakamura and Headquarters of PBC Research in the National Hospital Organization Study Group for Liver Disease in Japan (NHOSLJ) |
| 2. 発表標題<br>Increased expression and altered localization of cathepsin Z is associated with progression to end-stage hepatic failure in primary biliary cholangitis   |
| 3. 学会等名<br>EASL 2017 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>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<br>NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. |
| 3 . 学会等名<br>ASHG 2017 (The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics). (国際学会)  |
| 4 . 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>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<br>Identification of the primary functional variants in primary biliary cholangitis susceptibility gene loci NFKB1/MANBA. |
| 3 . 学会等名<br>ASHG 2017 (The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics). (国際学会)                                  |
| 4 . 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>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<br>GWAS polygenic model approach applied to primary biliary cholangitis (PBC) in a Japanese population.      |
| 3 . 学会等名<br>ASHG 2017 (The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics). (国際学会)                     |
| 4 . 発表年<br>2017年  |

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

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

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>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. |
| 2. 発表標題<br>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.                |
| 3. 学会等名<br>第54回日本肝臓学会総会.   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>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.   |
| 2. 発表標題<br>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<br>日本人類遺伝学会第63回大会.   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yoshihiro Aiba, Kazuko Ueno, Shinji Shimoda, Yuki Hitomi, Minae Kawashima, Nao Nishida, Yosuke Kawai, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsuhashi, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura, PBC-GWAS consortium in Japan et al. |
| 2. 発表標題<br>Integrated analysis of GWAS and mRNA microarray revealed IFN-g as the most significant signature in the disease-pathways of primary biliary cholangitis in the Japanese population   |
| 3. 学会等名<br>AASLD 2018 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ueno K, Aiba Y, Olivier Gervais, Kawai Y, Hitomi Y, Kojima K, Kawashima M, Nishida N, Shimoda S, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.   |
| 2. 発表標題<br>Pathway-analysis using datasets of GWAS and mRNA expression arrayidentified IFNG as the most significant upstream-regulator in primary biliary cholangitis in the Japanese population. |
| 3. 学会等名<br>American Society of Human Genetics 2018. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.   |
| 2. 発表標題<br>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<br>American Society of Human Genetics 2018. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hitomi Y, Aiba Y, Nakamura M.   |
| 2. 発表標題<br>Identification of POGlut1 as the effector gene in human primary biliary cholangitis(PBC),susceptibility locus chromosome 3q13.33. |
| 3. 学会等名<br>The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第55回日本肝臓学会総会.   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>人見祐基, 河合洋介, 植野和子, 西田奈央, 川嶋実苗, 相葉佳洋, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, 築地 信, 長崎正朗, 中村 稔, 徳永勝士. |
| 2. 発表標題<br>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<br>日本人類遺伝学会第64回大会.  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Aiba Y, Hitomi Y, Ueno K, Nakamura M.                            |
| 2. 発表標題<br>Role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis. |
| 3. 学会等名<br>The 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology    |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Aiba Y, Ueno K, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Kawai Y, Komori A, Yatsunashi H, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GWAS consortium in Japan. |
| 2. 発表標題<br>The role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis.  |
| 3. 学会等名<br>AASLD THE LIVER MEETING 2019. ( 国際学会 )  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, O Gervais, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.                              |
| 2. 発表標題<br>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<br>The 69th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (ASHG 2019). ( 国際学会 )   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, Tanaka A, Olivier Gervais, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M, PBC-GWAS consortium in Japan. |
| 2. 発表標題<br>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<br>APASL STC Tokyo 2019. (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Shimoda S, Tanaka A, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M, PBC-GWAS Consortium in Japan. |
| 2. 発表標題<br>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<br>APASL STC Tokyo 2019. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, O Gervais, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GWAS Consortium in Japan. |
| 2. 発表標題<br>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<br>The International Liver Congress 2019 (ILC2019). (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)  | 備考 |
|-----------|---|--|----|
| 研究<br>分担者 | 伊東 正博<br><br>(Ito Masahiro)<br><br>(30184691) | 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)・臨床検査科・病理医<br><br><br><br>(87301) |    |

## 6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(研究者番号)                                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)  | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 中村 稔<br>(Nakamura Minoru)<br><br>(40217906)     | 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<br><br>(87301) |    |
| 研究分担者 | 高槻 光寿<br>(Takatsuki Mitsuhsa)<br><br>(80380939) | 長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・客員研究員<br><br>(17301)                     |    |