

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：32676

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15924

研究課題名(和文) 原発性胆汁性胆管炎の感受性遺伝子に起因する発症機序の解明および個別化医療への展開

研究課題名(英文) Clarification of the molecular mechanisms of pathogenesis caused by PBC susceptibility genes and their application to personalized medicine

研究代表者

人見 祐基 (Hitomi, Yuki)

星薬科大学・薬学部・特任講師

研究者番号：10525819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：原発性胆汁性胆管炎(PBC)は、慢性進行性の胆汁鬱滞性肝疾患であり、胆管上皮細胞に対する自己免疫反応の関与が示唆されている一方で、その発症・進展機序は未だ不明なままである。本研究では、疾患の罹りやすさに関連する遺伝子を網羅的に探索するゲノムワイド関連解析(GWAS)という遺伝統計学的手法を用いて、新規日本人PBC感受性遺伝子領域を同定した。さらに、SNPインヒューテーション解析や機能解析などを駆使し、それぞれの遺伝子領域において、発症に直接寄与する機能的遺伝子多型(causal variant)の同定、および、causal variantに起因するPBC発症機序の解明に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、胆管に症状が出る自己免疫疾患である原発性胆汁性胆管炎(PBC)の発症に寄与する遺伝要因の同定、および、そこから発症に至るまでのメカニズムが、それぞれ明らかにされた。本研究を手掛かりに、マウスなどを用いた個体レベルでの研究に加え、遺伝情報を元にした創薬や、「発症予測キット・副作用予測キット」の開発を目指した臨床研究への発展、さらには、予防および治療の双方向からのアプローチによるPBCの制圧が期待される。

研究成果の概要(英文)：Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic and cholestatic liver disease that is caused by the autoimmune destruction of bile ducts.

In this study, we identified novel susceptibility gene loci for PBC in the Japanese population by genome-wide association study (GWAS). Additionally, disease causal variants in these loci and their molecular mechanisms for disease susceptibility in PBC were clarified using Single Nucleotide Polymorphism (SNP) imputation analysis and in silico/ in vitro functional analysis.

研究分野：消化器内科学

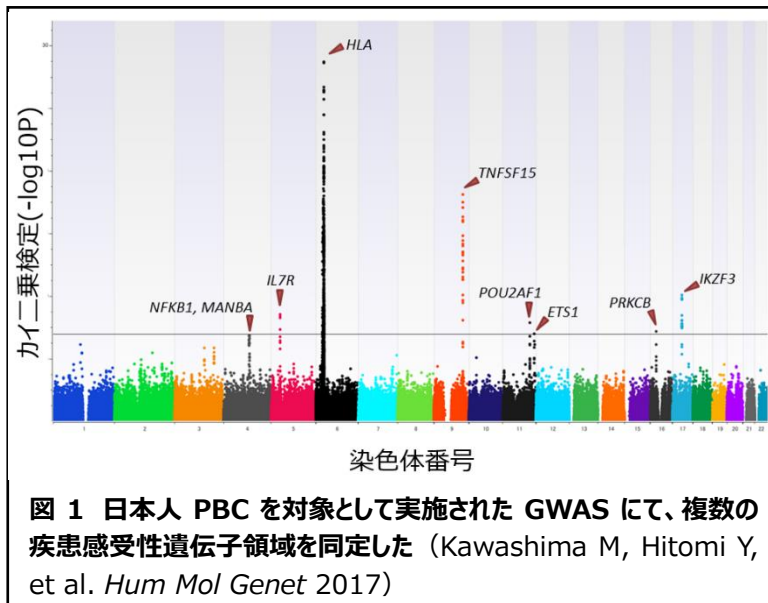
キーワード：原発性胆汁性胆管炎(PBC) ゲノムワイド関連解析(GWAS) 疾患感受性遺伝子

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) は、慢性進行性の胆汁鬱滞性肝疾患であり、胆管上皮細胞に対する自己免疫反応の関与が示唆されている一方で、その発症・進展機序は未だ不明なままである。一卵性双生児一致率は他の自己免疫疾患と比較しても極めて高率(約 60%) であることに加え、家族集積性も見られることから、PBC の発症には遺伝要因の強い関与が示唆されている。

近年のヒトゲノム解析技術の進歩により、疾患の罹りやすさに関連する遺伝子(疾患感受性遺伝子)の網羅的探索法であるゲノムワイド関連解析(GWAS)が世界中で実施されている。PBC 研究においても、人見が参加する研究グループによって日本人を対象とする GWAS が実施された結果、8カ所の PBC 感受性遺伝子が同定された(Kawashima M, Hitomi Y, et al, *Hum Mol Genet* 2017) (図 1: 横軸はマーカーとなる一塩基多型(SNP)が存在する染色体上



の位置、縦軸は PBC との関連の強さを示し、縦軸の高い位置にある SNPs ほど、疾患との関連が強い)。

GWAS の成果を、病因・病態解明や、個々の遺伝的背景を元に最適な医療を選択する「個別化医療」へと展開するためには、疾患感受性遺伝子の機能探索に加え、疾患感受性遺伝子領域内に存在し発症に直接寄与する機能的遺伝子多型(primary functional variant)の同定およびそれらを対象とする機能解析もまた、次のステップとなる。なぜなら、primary functional variant が及ぼす遺伝子機能や発現への影響のみならず、primary functional variant を標的とした創薬や既存薬剤適用のヒントが得られるためである。

しかしながら、GWAS は網羅的な探索法であるため、疾患への寄与が不明な感受性遺伝子が、しばしば同定される(日本人 PBC 感受性遺伝子 *POU2AF1A* など)。そればかりか、疾患感受性遺伝子領域内において約 500 塩基に 1ヶ所の割合で存在する多数の SNPs の中から、正確に primary functional variant を同定するのは非常に困難であった。そのため、GWAS によって同定された疾患感受性遺伝子を対象とした、更なる研究が期待されている。

2. 研究の目的

以上を背景として、GWAS を用いて人見が参加する研究グループによって同定された日本人 PBC 感受性遺伝子領域を対象に、primary functional variant の同定、PBC 発症機序の解明、さらには個別化医療への展開を目的として、本研究で実施した以下の計画を立案した。

- (1) PBC 感受性遺伝子領域内のすべての SNPs を対象に、大規模生物情報学的解析・各種機能予測データベースを利用した *in silico* 解析・*in vitro* 機能解析を駆使し、primary functional variant を同定した。
- (2) 細胞腫やデータベース等を利用し、PBC 感受性遺伝子や primary functional variant の機能解析を実施することで、PBC の発症機序を解明した。

3. 研究の方法

(1) 大規模な生物情報学的解析による primary functional variant 候補の絞り込み

GWAS にて同定された日本人 PBC 感受性遺伝子領域内に存在するすべての SNPs の中から、以下の方法にて primary functional variant の候補を絞り込んだ。

① SNP インピュテーション解析・High-density association mapping

SNP インピュテーション解析には、次世代シーケンサーによって得られた、精度が高く（平均カバレッジが 30 以上）、充分量（数百検体以上）の健常者全ゲノム DNA 配列データが参照配列として必須である。この基準を満たす日本人データを保有するのは、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）のみであった（Nagasaki M, et al. *Nat Commun* 2015）。

本研究においては、ToMMo の長崎正朗教授（当時）らとの共同研究にて、研究グループ以外への公開が制限されている ToMMo の健常者全ゲノム DNA 配列データ（n=2,049）を参照配列として利用し、PBC を対象とした GWAS データ（PBC 患者：894 例、健常者：1,029 例）からの SNP インピュテーション解析（IMPUTE2 利用）および High-density association mapping を ToMMo のスーパーコンピュータにて実施した。

② SNP 機能予測データベースを用いる *in silico* 解析

上記解析にて PBC 感受性との強い関連を示す SNPs を対象に、「RegulomeDB」（遺伝子変異が発現制御に及ぼす影響を包括的に検討）・「Polyphen2」（遺伝子変異によるアミノ酸置換がタンパクに与えるダメージを検討）・「Transfac」（遺伝子変異周辺配列における転写因子との結合を検討）・「PolymiRTS」（遺伝子変異による 3' -非翻訳領域への miRNA 結合への影響を検討）などのデータベースを駆使する *in silico* 解析を実施して、primary functional variant の候補を効率的に選定した。

(2) Primary functional variant の同定および発症メカニズム解明を目指す *in vitro* 機能解析

絞り込んだ primary functional variant 候補の遺伝子上の位置に応じた、以下の *in vitro* 機能解析にて、primary functional variant を同定した。さらに、primary functional variant に起因する発症機序を解明した。

- ① ルシフェラーゼ・アッセイ（SNP の周辺配列にルシフェラーゼ遺伝子を結合した発現ベクターを細胞に導入後、遺伝子変異による遺伝子発現制御の差を蛍光の強さで検知）
- ② ゲルシフト・アッセイ（転写因子との結合による DNA 断片の電気泳動速度の違いを利用）

(3) PBC 感受性遺伝子や primary functional variant の機能解析

PBC 感受性遺伝子や primary functional variant に起因する発症機序を解明すべく、以下の解析を実施した。

- ① CRISPR-Cas9 を利用するゲノム編集キットにて、複数の細胞（ヒト T 細胞腫 Jurkat、ヒト肝細胞腫 HepG2、ヒト胆管細胞腫 HuCCT など）を対象とし、各 primary functional variant をノックインした定常株を作製した。それらを用いて、各 PBC 感受性遺伝子の機能に応じた *in vitro* 機能解析を実施した。
- ② e-QTL（発現量の形質遺伝子座）解析データベースである「GTEx portal」を利用し、ヒトゲノム中の全遺伝子の発現量に対する primary functional variant の寄与の有無を、主要臓器（全血・肝臓・脾臓など）ごとに網羅的に検討した。

4. 研究成果

(1) GWAS および SNP インピュテーション解析

人見が参加する研究グループによって実施された GWAS に用いられたサンプルセットに加え (Kawashima M, Hitomi Y, et al, *Hum Mol Genet* 2017)、新規に収集したサンプルセットに対する GWAS メタ解析を実施したところ、Chromosome 3q13.3 を新規 PBC 感受性遺伝子領域として世界で初めて同定した (図 2、Hitomi Y, Ueno K, et al. *Sci Rep* 2019)。

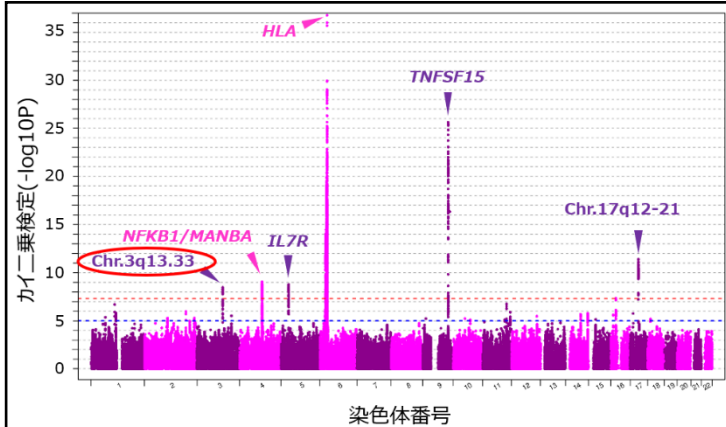


図 2 追加サンプルを用いて実施された GWAS メタ解析にて、新規日本人 PBC 疾患感受性遺伝子領域を同定した (Hitomi Y, Ueno K, et al. *Sci Rep* 2019)

(2) Chromosome 17q12-21

Chromosome 17q12-21 領域において強い疾患感受性との関連 ($P < 1.0 \times 10^{-8}$) を示した 23 か所の SNPs を対象にした *in silico* 解析の結果、rs9303277、rs113897057、rs2313430、rs12946510 が最終的な primary functional variant の候補として残った。これらの SNPs を対象にした *in vitro* 機能解析の結果、rs12946510 を primary functional variant として同定した。

この SNP によって、転写因子 FOXO1 の結合における allele 間の差が認められた。また、この SNP が発現量を制御していた遺伝子は、rs12946510 近傍の *IKZF3* ではなく、rs12946510 から約 200kb 離れた *ORMDL3* および *GSDMB* であった。

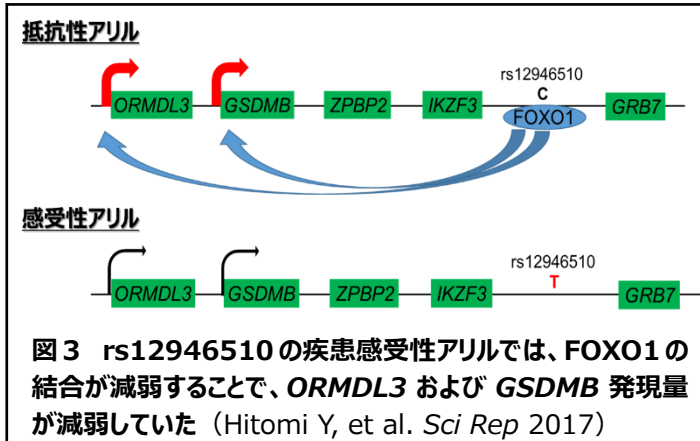


図 3 rs12946510 の疾患感受性アリルでは、FOXO1 の結合が減弱することで、*ORMDL3* および *GSDMB* 発現量が減弱していた (Hitomi Y, et al. *Sci Rep* 2017)

(図 3、Hitomi Y et al. *Sci Rep* 2017)

以上の知見により、疾患感受性アリルを有する集団では、Th2 細胞への分化に重要だと報告されている *ORMDL3* 発現量が比較的少なく Th1 細胞や Th17 細胞優位になることから、胆管に対する自己免疫反応が惹起されやすいということが想定される。

(3) Chromosome 3q13.3

Chromosome 3q13.3 領域において強い疾患感受性との関連 ($P < 1.0 \times 10^{-6}$) を示した 29 か所の SNPs を対象にした *in silico* 解析の結果、rs2293370 と rs56008261 が最終的な primary functional variant の候補として残った。これらの SNPs を対象にした *in vitro* 機能解析の結果、rs2293370 を primary functional variant として同定した。

この SNP によって、転写因子 RUNX1 の結合における allele 間の差が認められた。また、この SNP が発現量を制御していた遺伝子は *POGLUT1* であった (Hitomi Y et al. *Sci Rep* 2019)。

(4) NFKB1/MANBA

NFKB1/MANBA 領域において強い疾患感受性との関連 ($P < 1.0 \times 10^{-7}$) を示した 135 か所の

SNPs を対象にした *in silico* 解析の結果、rs2272676, rs230504, rs17032850, rs3774959, rs7678055, rs4648055, rs227361 が最終的な primary functional variant の候補として残った。これらの SNPs を対象にした *in vitro* 機能解析の結果、*NFKB1* に位置する rs17032850 および *MANBA* に位置する rs227361 を、それぞれ primary functional variant として同定した。

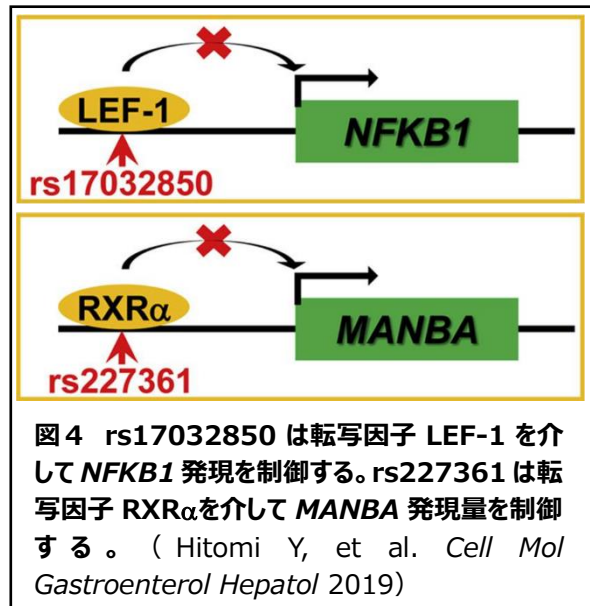
rs17032850 は、転写因子 LEF1 の結合における allele 間の差を介して *NFKB1* 発現量を制御していた。また、rs227361 は、転写因子 RXR α の結合における allele 間の差を介して *MANBA* 発現量を制御していた (図 4、Hitomi Y et al. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019)。

さらに、それぞれの primary functional variant を CRISPR/Cas9 を利用してノックインした Jurkat 細胞株クローンを作製し、それぞれの転写因子の発現を RNAi にてノックダウンしたところ、*NFKB1* および *MANBA* の発現量におけるアリル間の差が消失したことから、それぞれの primary functional variant における遺伝子発現量への寄与が確認づけられた。

(5) 総括

本研究においては、GWAS および次世代シーケンサーを基盤として、大規模生物情報学的解析・各種機能予測データベース・機能解析の組み合わせにより、すべての既知の日本人 PBC 感受性遺伝子に起因する発症メカニズムを明らかにすることができた。

本研究で得られる成果を手がかりとして、モデルマウスなどを用いた個体レベルでの病因・病態研究に加え、遺伝子変異の情報を元に新規に開発された薬剤や「発症予測キット・副作用予測キット」の実用性・安全性を検証するための、臨床研究等へと発展することが期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Integrated GWAS and mRNA microarray analysis identified IFNG and CD40L as the most significant upstream regulators in primary biliary cholangitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HepatoI Commun	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Integrated GWAS and mRNA microarray analysis identified IFNG and CD40L as the most significant 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, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi 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.	4. 巻 8
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 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, Yatsunashi H, Tokunaga K, Nakamura M.	4. 巻 8
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 Hitomi Y, Nakatani K, Kojima K, Nishida N, Kawai Y, Kawashima M, Aiba Y, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.	4. 巻 7
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 2018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 Hitomi Y, et al.	4. 巻 9
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 Yasunami M, Nakamura H, Tokunaga K, Kawashima M, Nishida N, Hitomi Y, Nakamura M.	4. 巻 7
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 Scientific Reports	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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計25件(うち招待講演 0件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Aiba Y, Ueno K, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Kawai Y, Komori A, Yatsuhashi H, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GI/AS consortium in Japan.
2. 発表標題 The role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 American Association for the study of liver diseases (AASLD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Shimoda S, Gervais O, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
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 American Society of Human Genetics (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, Aiba Y, Shimoda S, Tanaka A, Nagasaki M, Tokunaga K, nakamura M, PBC-GWAS consortium in Japan.
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 single topic conference (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, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, nakamura M, PBC-GWAS consortium in Japan.
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 single topic conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

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、Olivier Gervais、Seik-Soon Khor、築地信、長崎正朗、中村稔、徳永勝士
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 第64回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

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、築地信、長崎正朗、中村稔、徳永勝士
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎（PBC）感受性遺伝子領域を対象とした機能的遺伝子多型（causal variant）の同定
3. 学会等名 第28回日本組織適合性学会
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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相葉佳洋、人見祐基、植野和子、中村稔
2. 発表標題 Role of PRKCB in the development of primary biliary cholangitis
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito M, Hirata S, Kojima K, Misawa K, Mimori T, Gervais O, Kawai Y, Hitomi Y, Tokunaga K, Nakamura M, Nagasaki M
2. 発表標題 Short tandem repeat (STR) profile of pentanucleotide repeats and high-resolution STR typing solution for 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	Kawai Y, Mimori T, Ueno K, Hitomi Y, Gervais O, Khor SS, Kawashima M, Nishida N, Nakamura M, Nagasaki M, Tokunaga K
2. 発表標題	Genotype imputation of structural polymorphism with whole genome sequencing based haplotypes reference panel.
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	Ueno K, Aiba Y, Gervais O, Kawai Y, Hitomi Y, Kojima K, Kawashima M, Nishida N, Shimoda S, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M
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 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	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	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	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	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	日本肝臓学会
4. 発表年	2018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NFKB1/MANBAにおける機能的遺伝子多型 (causal variant) の同定
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合洋介、三森隆広、植野和子、人見祐基、Garvais O、Seik SS、川嶋実苗、西田奈央、中村稔、長崎正朗、徳永勝士
2. 発表標題 集団ゲノム配列解析による構造多型の探索
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、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 Identification of POGLUT1 as the effector gene in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33
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、相葉佳洋、中村稔
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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤真梨恵、平田智士、小島要、三沢計治、三森隆広、Gervais O、河合洋介、人見祐基、徳永勝士、中村稔、長崎正朗
2. 発表標題 日本人の5塩基短鎖重複反復配列のプロファイルと高解像度の反復配列タイピングの検証
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2018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 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
3. 学会等名 American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Gervais O, 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 American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 人見祐基、西田奈央、相葉佳洋、安波道郎、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 日本肝臓学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 人見祐基、仲谷健、小島要、西田奈央、河合洋介、川嶋実苗、相葉佳洋、長崎正朗、中村稔、徳永勝士
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 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 人見祐基、相葉佳洋、中村稔、徳永勝士
2. 発表標題 Identification of the disease causal variants in human primary biliary cholangitis (PBC) susceptibility gene loci
3. 学会等名 日本免疫学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安波道郎、中村仁美、徳永勝士、川嶋実苗、西田奈央、人見祐基、中村稔
2. 発表標題 Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1*06:04 and DQB1*03:01, to disease resistance against primary biliary
3. 学会等名 日本免疫学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----