

令和 4 年 4 月 8 日現在

機関番号：32676  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K08413  
研究課題名(和文) 原発性胆汁性胆管炎の発症機序解明および個別化医療展開を目指す分子遺伝学的解析  
  
研究課題名(英文) Molecular genetic analysis to elucidate the pathogenesis of primary biliary cholangitis and develop 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) 3,300,000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、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る国際共同研究によって、PBCの罹りやすさに関連する遺伝子領域を網羅的に同定した。さらに、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に由来する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、PBCの発症に寄与する遺伝要因の網羅的な同定、および、そこから発症に至るまでの分子メカニズムが、世界最大規模のPBC遺伝要因探索研究によって、それぞれ明らかにされた。本研究を手掛かりとして、「発症予測キット・副作用予測キット」の開発や個々の遺伝情報に応じた医療(個別化医療)の実現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. However, the mechanism of disease onset and progression remains unclear.

In this study, we comprehensively identified PBC susceptibility loci by international genome-wide association study (GWAS). Additionally, disease causal variants in these loci and the molecular mechanisms of disease susceptibility in PBC have been elucidated.

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。PBCの一卵性双生児一致率は60%に達し、他の自己免疫疾患と比較しても極めて高率であることに加え、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。

疾患の罹りやすさに関連する遺伝子領域（疾患感受性遺伝子領域）を網羅的に探索する手段として、ゲノムワイド関連解析（GWAS）が広く利用されている。PBC研究においても、日本（研究代表者が参加している研究グループ）・英国・中国の3拠点にてそれぞれ独立にGWASが実施され、研究開始時点までに合計41ヶ所の疾患感受性遺伝子領域が同定されていた。

その一方でGWASは、「発症に直接寄与する機能的遺伝子多型（causal variant）」が存在する遺伝子領域の検出法に過ぎない。GWAS単独ではcausal variantの同定は不可能であるばかりか、causal variantによって数十万塩基以上離れた別の遺伝子の発現が制御される例も散見されるため、疾患発症における遺伝要因の網羅的探索を目指す場合、GWAS単独では不十分である（いわゆる”Missing Heritability”）。そのため、GWAS研究の成果を起点として、疾患発症機序の解明や医療応用へと展開するための橋渡し研究が、今まさに必要とされつつある。

遺伝子座	主なMapped gene(s)	遺伝子座	主なMapped gene(s)
1p13.1	CD58	9q32	TNFSF15
1p31.3	IL12RB2	11q13.1	RPS6KA4
2p23.1	LBH	11q23.3	CXCR5
2q12.1	IL1RL1, IL1RL2	12p13.31	TNFRSF1A
2q32.2	STAT4	12q24.12	ATXN2, BRAP
2q33.2	CD28, CTLA4	13q14.2	DLEU1
2q36.3	CCL20	14q24.1	RAD51B
3p24.3	PLCL2	14q32.32	EXOC3L4
3q13.33	TIMMDC1	15q25.1	IL16
3q25.33	IL12A-AS1	16p12.1	IL4R, IL21R
4p16.3	DGKQ	16p12.2	PRKCB
4q23	EIF4E	16p13.13	CLEC16A
4q24	NFKB1, MANBA	16q21	CCDC113
4q27	IL21-AS1	16q24.1	IRF8
5p13.2	IL7R	17q21.1	IKZF3
5q21.1	C5orf30	17q21.31	MAPT
5q33.3	IL12B	19p13.2	TYK2
6p21.3	HLA class II genes	19p13.3	ARID3A
6q23.3	TNFAIP3	19q13.33	SPIB
7p14.1	ELMO1	22q13.1	SYNGR1
7q32.1	IRF5		

### 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が参加する研究グループによって同定された日本人PBC感受性遺伝子領域に加え、日本人のみならず英国・中国グループのデータも統合したGWASメタ解析にて同定されたPBC感受性遺伝子領域を対象に、上記課題の克服を目指し、causal 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する「post-GWAS研究」を実施した。

### 3. 研究の方法

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

まず、PBC（2,060検体）および健常対照者（1,985検体）の日本人GWAS実施検体を対象とした仮想的な全ゲノムシーケンス解析の取得（全ゲノムインピュテーション解析）、および、ヒトゲノム中のすべての遺伝子多型を対象とする症例対照関連解析については、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（当時）の長崎正朗教授との共同研究にて、研究開始前に既に完了していた。さらに、2018年度より日本・英国・中国の3拠点での国際共同研究を開始し、これらのデータを統合したGWASメタ解析が2020年度に完了した。本研究では、上記解析によって同定された疾患感受性遺伝子領域を対象として、すべての遺伝子多型の統計情報を抽出し、解析を開始し

た。

上記データセットにおいて、PBC 感受性との強い関連を示す遺伝子多型を対象として、「UCSC genome browser」(遺伝子多型が発現制御に及ぼす影響を包括的に検討)・「Polyphen2」(遺伝子多型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」(遺伝子多型周辺配列における転写因子との結合を検討)・「PolymiRTS」(遺伝子多型による 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、causal variant の候補を効率的に選定した。

## (2) Causal 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 causal variant 候補が存在する位置に応じた、以下の *in vitro* 機能解析にて、causal variant を同定した。さらに、causal variant に由来する発症機序を解明した。

- ① ルシフェラーゼ・アッセイ (遺伝子多型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、遺伝子多型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 ウェスタン・ブロッティング (細胞におけるタンパク発現量を検討)
- ④ フローサイトメトリー (タンパクの細胞表面発現量を検討)

## (3) PBC 感受性遺伝子領域や causal variant を対象とする統合的な機能解析

PBC 感受性遺伝子領域や causal variant に由来する発症機序を解明すべく、以下の解析を実施した。

- ① e-QTL (発現量的形質遺伝子座) 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 causal 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。
- ② 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、CRISPR-Cas9 によるゲノム編集にて、各 causal 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。

## 4. 研究成果

### (1) 国際メタ GWAS

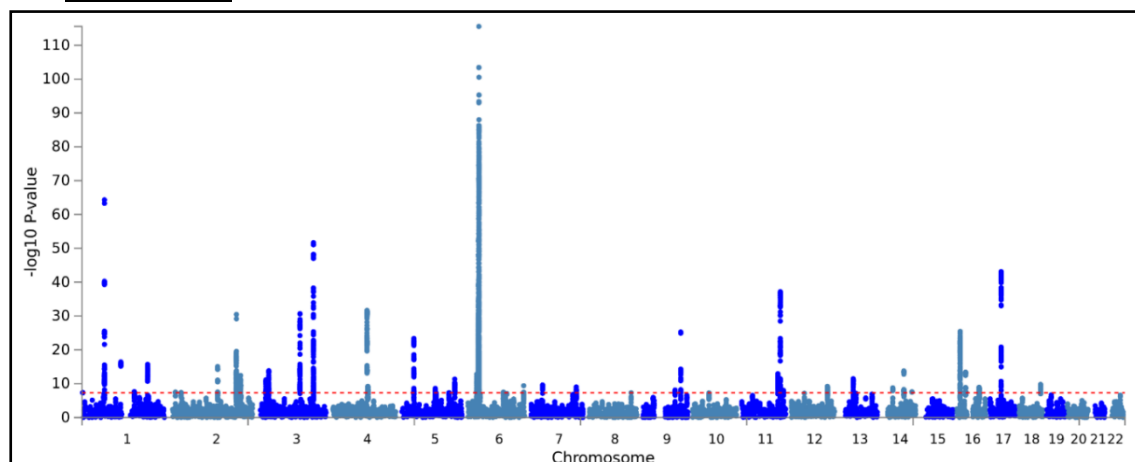


図 1 国際メタ GWAS にて同定された、常染色体における PBC 感受性遺伝子領域 (Cordell H et al. *J Hepatol* 2021) 横軸は、各遺伝子多型の染色体上の位置を示し、縦軸は各遺伝子多型と PBC 感受性との関連 (P は、負の常用対数) を示す。図中の上部にある遺伝子多型ほど、PBC 感受性と強く関連し、赤点線がゲノムワイド有意水準 ( $P=5.0 \times 10^{-8}$ ) を示す。

日本・英国・中国の3拠点のデータを統合した、常染色体に対するGWASメタ解析によって、新規の20ヶ所を含む合計56ヶ所のPBC感受性遺伝子を同定した。中でも、*TNFSF15*, *CCR6/FGFR10P*, *CTLA4/CD28*は、特に東アジア人(日本人・中国人)において強い疾患感受性との関連を示した(図1、Cordell HJ et al. *J Hepatol* 2021)。

さらに、X染色体に対しても同様の解析を実施し、新規PBC感受性遺伝子を1ヶ所同定した(図2、Asselta R et al. *Gastroenterology* 2021)。

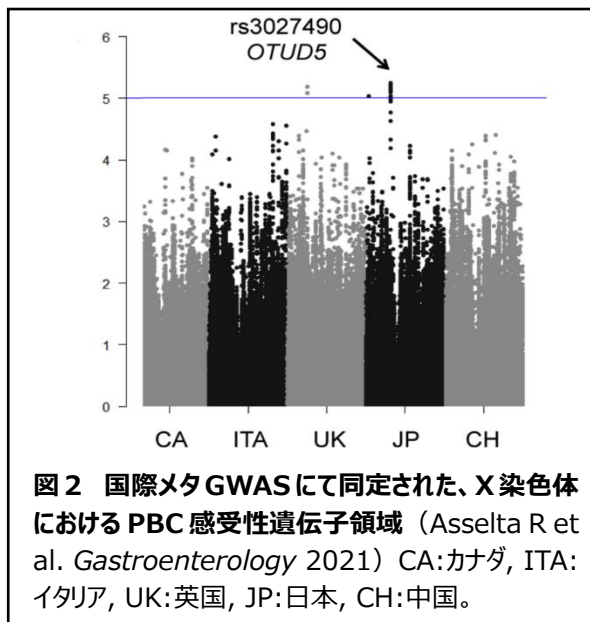


図2 国際メタGWASにて同定された、X染色体におけるPBC感受性遺伝子領域 (Asselta R et al. *Gastroenterology* 2021) CA:カナダ, ITA:イタリア, UK:英国, JP:日本, CH:中国。

### (2) *COLCA1/COLCA2*

PBC感受性遺伝子領域の一つであるChromosome 11q23.1において、強い疾患感受性との関連( $P < 0.001$ )を示した143か所の遺伝子多型に対する*in silico*解析の結果、rs4938534・rs7952497・rs6589227・rs1944919・rs6589226・rs4356268がcausal variantの候補となった。これらの遺伝子多型を対象にした*in vitro*機能解析の結果、rs1944919がcausal variantとして同定された。

rs1944919によって、未知の転写因子の結合におけるallele間の差が認められた。また、e-QTL解析やゲノム編集実験によって、rs1944919が発現量を制御していた遺伝子は、rs1944919近傍の*POU2AF1*ではなく、rs1944919から約100kb離れた*COLCA1*および*COLCA2*であることが判明した。(図3、Hitomi Y et al. *Sci Rep* 2021)

以上の知見により、rs1944919の疾患感受性アレルを有する集団では、白血球数との相関があると報告されている*COLCA1*および*COLCA2*の遺伝子発現量が増強していることから、PBC患者では自己免疫性B細胞クローンの増加により胆管に対する自己免疫反応が惹起されやすいという可能性が示唆された。

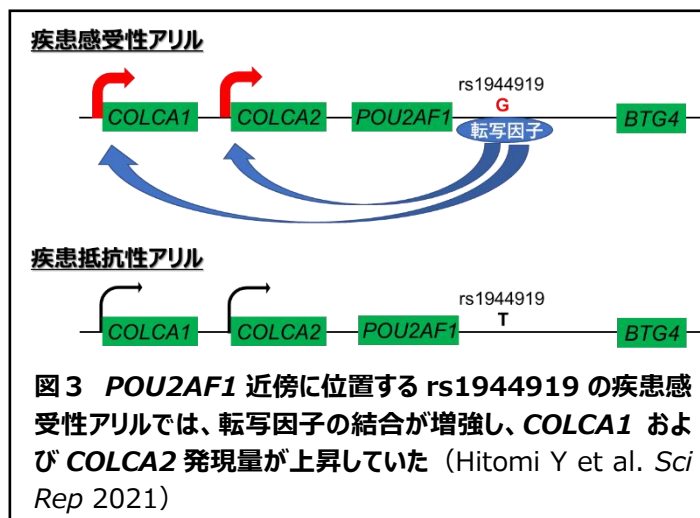


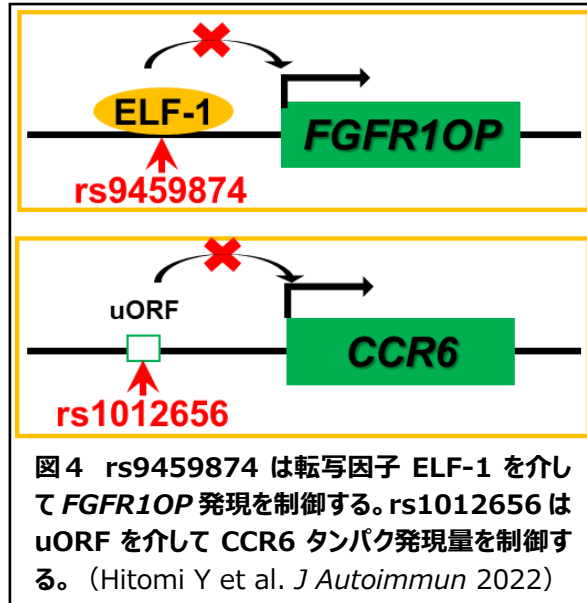
図3 *POU2AF1*近傍に位置するrs1944919の疾患感受性アレルでは、転写因子の結合が増強し、*COLCA1*および*COLCA2*発現量が上昇していた (Hitomi Y et al. *Sci Rep* 2021)

### (3) *CCR6/FGFR10P*

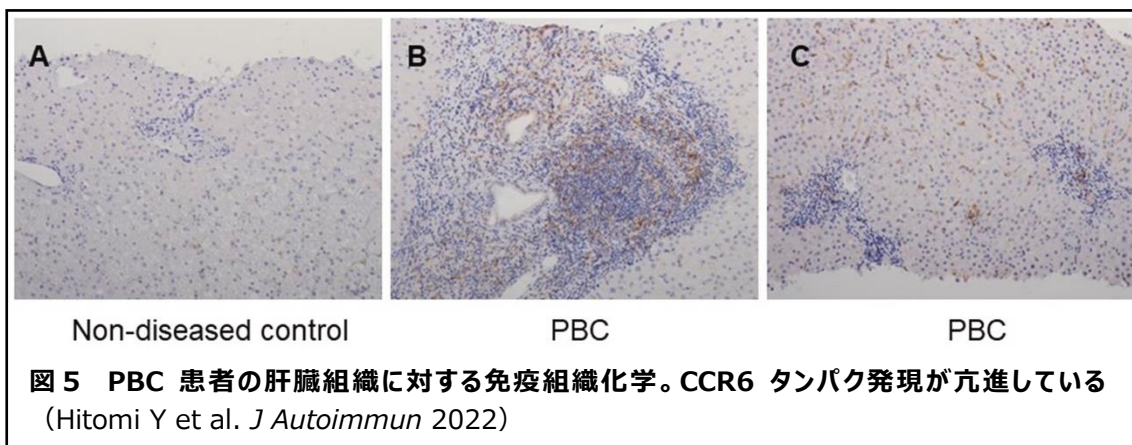
アジア人特有のPBC感受性遺伝子領域の一つである*CCR6/FGFR10P*において、強い疾患感受性との関連( $P < 0.01$ )を示した461か所の遺伝子多型に対する*in silico*解析の結果、rs2285147, rs6902119, rs9459874, rs6918286, rs1012656がcausal variantの候補となった。これらの遺伝子多型を対象にした*in vitro*機能解析の結果、*CCR6*と*FGFR10P*に挟まれた遺伝子間領域に位置するrs9459874、および、*CCR6*の5'非翻訳領域(5' UTR)に位置するrs1012656が、それぞれcausal variantとして同定された。



まず rs9459874 は、e-QTL 解析やゲノム編集実験の結果、転写因子 ELF1 の結合における allele 間の差を介し、近傍に位置する *FGFR1OP* の遺伝子発現量を制御することが判明した。胆汁鬱滞時に異常値を示すアルカリフォスファターゼが *Fgfr1op* 変異マウスにおいて上昇したとする知見もあることから、rs9459874 の疾患感受性アリルを有する PBC 患者においては、*FGFR1OP* の発現量が上昇することによって、何らかの原因によって胆汁鬱滞が起りやすくなっている可能性が示唆された。



もう一方の rs1012656 は、ribo-seq 解析・mRNA folding 予測・ゲノム編集実験などの結果、*CCR6* の 5' UTR に形成されていた上流 ORF (uORF) 周辺の mRNA folding に影響を与えることによって、CCR6 タンパクの翻訳量を制御することが判明した (図4、Hitomi Y et al. *J Autoimmun* 2022)。炎症に寄与する Th17 細胞などの遊走に關与する CCR6 は、PBC 患者の肝臓組織において CCR6 タンパクの発現増強が観察されていることから (図5、Hitomi Y et al. *J Autoimmun* 2022)、rs1012656 の疾患感受性アリルを有する PBC 患者においては、CCR6 タンパクの発現量が上昇することによって炎症が起りやすくなっている可能性が示唆された。



#### (4) 総括

本研究において研究代表者は、日本人を対象とした GWAS に加え、欧米人や中国人をも含めた世界最大規模のメタ GWAS 解析に貢献した。そこから得られた GWAS 解析データを起点として、大規模な生物情報学的解析・各種機能予測データベース・機能解析を組み合わせることにより、様々な PBC 感受性遺伝子に由来する発症メカニズムを明らかにすることができた。

今後は、未だ着手できていない遺伝子領域を含めた統合的な解析を進めることによって、それらの成果を手がかりに、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、遺伝子多型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 5件）

1. 著者名 Asselta Rosanna, et al.	4. 巻 160
2. 論文標題 X Chromosome Contribution to the Genetic Architecture of Primary Biliary Cholangitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2483 ~ 2495.e26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.02.061	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 Gervais Olivier, Ueno Kazuko, Kawai Yosuke, Hitomi Yuki, Aiba Yoshihiro, Ueta Mayumi, Nakamura Minoru, Tokunaga Katsushi, Nagasaki Masao	4. 巻 29
2. 論文標題 Regional heritability mapping identifies several novel loci (STAT4, ULK4, and KCNH5) for primary biliary cholangitis in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1282 ~ 1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41431-021-00854-5	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 Cordell Heather J, et al.	4. 巻 75
2. 論文標題 An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 572 ~ 581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2021.04.055	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 Yuki, Aiba Yoshihiro, Ueno Kazuko, Nishida Nao, Kawai Yosuke, Kawashima Minae, Yasunami Michio, Gervais Olivier, Ito Masahiro, Cordell Heather J., Mellis George F., Nagasaki Masao, Tokunaga Katsushi, Tsuiji Makoto, Nakamura Minoru	4. 巻 126
2. 論文標題 rs9459874 and rs1012656 in CCR6/FGFR10P confer susceptibility to primary biliary cholangitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102775 ~ 102775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2021.102775	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 Gervais Olivier, Ueno Kazuko, Kawai Yosuke, Hitomi Yuki, Misawa Kazuharu, Teraguchi Shunsuke, Wang Yen-Yen, Tokunaga Katsushi, Nagasaki Masao	4. 巻 10
2. 論文標題 Genomic Heritabilities and Correlations of 17 Traits Related to Obesity and Associated Conditions in the Japanese Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 G3; Genes Genomes Genetics	6. 最初と最後の頁 2221 ~ 2228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/g3.120.401242	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 Yuki, Aiba Yoshihiro, Kawai Yosuke, Kojima Kaname, Ueno Kazuko, Nishida Nao, Kawashima Minae, Gervais Olivier, Khor Seik-Soon, Nagasaki Masao, Tokunaga Katsushi, Nakamura Minoru, Tsuiji Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 rs1944919 on chromosome 11q23.1 and its effector genes COLCA1/COLCA2 confer susceptibility to primary biliary cholangitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84042-x	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 Kazuko, et al.	4. 巻 4
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計21件(うち招待講演 0件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, Kojima K, Ueno K, Nishida N, Kawashima M, Gervais O, Khor SS, Nagasaki M, Tokunaga K, Tsuiji M, Nakamura M.
2. 発表標題 rs1944919 on human chromosome 11q23.1 and its effector genes COLCA1 and COLCA2 confer susceptibility to primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Gervais O, Ueno K, Kawai Y, Hitomi Y, Aiba Y, Ueta M, Nakamura M, Tokunaga K, Nagasaki M
2 . 発表標題 Applying the regional heritability mapping method to 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 2021年

1 . 発表者名 Ueno K, Hitomi Y, Aiba Y, Gervais O, Kawai Y, Khor SS, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
2 . 発表標題 Transcriptome and GWAS identified rs2238678 as a critical SNP for eosinophilia in primary biliary cholangitis.
3 . 学会等名 American Society of Human Genetics ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Hitomi Y, Aiba Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kawashima M, Gervais O, Nagasaki M, Tokunaga K, Tsuiji M, Nakamura M.
2 . 発表標題 Identification of seven primary functional variants in primary biliary cholangitis susceptibility loci in the Japanese population.
3 . 学会等名 American Society of Histocompatibility and Immunogenetics ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Hitomi Y, Aiba Y, Kawai Y, Kojima K, Ueno K, Nishida N, Kawashima M, Gervais O, Khor SS, Nagasaki M, Tokunaga K, Tsuiji M, Nakamura M.
2 . 発表標題 COLCA1 and COLCA2, the effector genes driven by rs1944919 in primary biliary cholangitis (PBC) susceptibility locus chromosome 11q23.1 in the Japanese population.
3 . 学会等名 APASL single topic conference ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年



1. 発表者名 人見祐基、相葉佳洋、植野和子、西田奈央、河合洋介、川嶋実苗、安波道朗、Gervais O、長崎正朗、徳永勝士、築地信、中村稔
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 感受性遺伝子CCR6/FGFR10Pにおけるprimary functional variantsの同定
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相葉佳洋、植野和子、人見祐基、西田奈央、下田慎司、小森敦正、橋元悟、戸次鎮宗、阿比留正剛、長岡進矢、八橋弘、中村稔
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎における疾患感受性遺伝子POU2AF1とその関連遺伝子の解析
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 人見祐基、相葉佳洋、築地信、中村稔
2. 発表標題 Identification of the primary functional variants in primary biliary cholangitis susceptibility gene CCR6/FGFR10P.
3. 学会等名 日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aiba Y, Ueno K, Hitomi Y, Gervais O, Kawai Y, Kawashima M, Nishida N, Komori A, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
2. 発表標題 The analysis of POU2AF1 and its related molecules in the pathogenesis of primary biliary cholangitis by using GWAS and transcriptome datasets.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ueno K, Aiba Y, Hitomi Y, Kawai Y, Khor SS, Gervais O, Kawashima M, Nishida N, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.
2. 発表標題 Transcriptome and GWAS identified androgen receptor as a central regulator for eosinophilia in primary biliary cholangitis.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 人見祐基、相葉佳洋、河合洋介、小島要、植野和子、西田奈央、川嶋実苗、Gervais O、Khor SS、長崎正朗、徳永勝士、中村稔、築地信
2. 発表標題 COLCA1/COLCA2, the effector genes in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 11q23.1.
3. 学会等名 第65回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2020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11番染色体長腕23.1に位置するcausal variantおよびエフェクター遺伝子の同定
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相葉佳洋、植野和子、人見祐基、小森敦正、橋元悟、戸次鎮宗、阿比留正剛、長岡進矢、八橋弘、中村稔
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎に関する遺伝子の共発現ネットワーク解析
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida N, Kawai Y, Komori A, Yatsushashi H, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M and PBC-GWAS 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 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 P0GLUT1 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

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------