

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：87301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08370

研究課題名(和文)統合解析データに基づく原発性胆汁性胆管炎におけるPRKCBの解析

研究課題名(英文) Analysis of PRKCB in primary biliary cholangitis based on integration analysis data

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：様々なデータを統合解析して、PBC病態形成におけるPRKCBの役割を検討した。PRKCB遺伝子多型のリスクアレルは、B細胞、単球・マクロファージのPRKCB遺伝子発現を増加させた。PRKCBタンパクは、PBCの門脈域に集積したB細胞と単球・マクロファージ細胞に発現増加していた。PBC肝局所で増加しているケモカインによる単球・マクロファージの遊走性にPRKCBは関与していた。PBC肝組織でPRKCBと共発現する遺伝子群の発現は、臨床病期、肝機能、自己抗体産生と有意に相関していた。以上の結果から、PRKCBはB細胞、単球・マクロファージを介してPBCの病態形成に関与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GWASによって約70箇所のPBC疾患感受性遺伝子領域が同定され、多くの免疫に関連する遺伝子多型がPBCの発症に関与することが明らかとなった。しかしながら、PRKCBを含めた多くのPBC疾患感受性遺伝子のPBCにおける意義や役割に関する研究はこれまで行われていない。今回の研究で、PRKCBがB細胞や単球・マクロファージを介してPBC病態形成に重要な役割をしている可能性が示唆された。PRKCBは、PBCだけではなくSLEモデルマウスの病態形成に対する関与が示唆されていることから、PBCにおけるPRKCBの解析結果は、PBCとSLEの病態形成のメカニズムを解明する上で重要な知見になると考える。

研究成果の概要(英文)：We performed integrated analysis of various data to investigate the role of PRKCB in the pathogenesis of primary biliary cholangitis (PBC). Risk alleles of PRKCB gene polymorphisms increased the expression of PRKCB gene in B cells, monocytes, and macrophages. PRKCB protein was upregulated in B cells and monocytes/macrophages that accumulated in the portal area of PBC liver. PRKCB was involved in the migration of monocytes/macrophages via chemokines that were increased in the PBC liver. The expression of gene cluster co-expressed with PRKCB in the PBC liver was significantly correlated with the clinical stage, liver function, and autoantibody production. Collectively, PRKCB may be involved in the pathogenesis of PBC via B cells and monocytes/macrophages.

研究分野：肝臓病学

キーワード：原発性胆汁性胆管炎 ゲノムワイド関連解析 トランスクリプトーム解析 PRKCB

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、ゲノムワイド関連解析により日本人原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の疾患感受性遺伝子の一つとして、PRKCB (OR=1.26, $p=4.39 \times 10^{-9}$) を同定した(1)。PRKCB は、セリン・スレオニンキナーゼファミリーの一つであり、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)のモデルマウスにおいて病態形成に関与することが報告されている(2)。しかしながら、PRKCB がどのようなメカニズムを介して PBC 病態形成に関与するかは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では様々なデータを統合解析することにより、PBC の病態形成における PRKCB とその関連遺伝子の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

- ・ 転移性肝癌の正常肝組織(5 症例, 年齢 74 歳, 女性 80%)と PBC 肝生検組織(43 症例, 年齢 61 歳, 女性 83%)の遺伝子発現を Agilent SurePrint G3 Human GE マイクロアレイを用いて解析した。
- ・ PRKCB の遺伝子多型のリスクアレルと全血、単核球の分画細胞における PRKCB 遺伝子発現との関連を eQTL データベースである GTEx(<https://gtexportal.org/home/>)や末梢血単核球 eQTL データ(3)を利用して解析した。
- ・ ヒト末梢血単核球より磁気ビーズを用いて B 細胞または単球を単離した。B 細胞を様々なサイトカインや Toll-like receptor ligand (TLR ligand)により刺激し、PRKCB の遺伝子発現を定量 PCR により測定した。単球を *in vitro* でマクロファージに分化させた後に、PRKCB 阻害剤(LY-333531)の存在下で LPS 刺激し、サイトカイン・ケモカインの遺伝子発現を定量 PCR により測定した。単球様細胞株である U937 を用いて、ケモカインによる細胞遊走に対する PRKCB の影響を解析した。
- ・ PBC 肝生検組織と正常肝組織で有意に変動した遺伝子 (ratio > 2, $P < 0.05$)を抽出して、重み付き遺伝子共発現ネットワーク(WGCNA)をおこなった。WGCNA で同定されたモジュールの平均的発現を示す eigengene と臨床データの相関を解析した。DAVID により、各モジュール内の遺伝子の機能と pathway を解析した。

4. 研究成果

1) PRKCB 遺伝子多型と PRKCB 遺伝子発現の関連

PRKCB の遺伝子多型 (rs9940072) のリスクアレルが全血、CD19 陽性 B 細胞、CD14 陽性単球・マクロファージ細胞の PRKCB 遺伝子発現を有意に増加させることが明らかとなった。これらの結果と一致して、PBC 肝組織では PRKCB 遺伝子発現が増加し、門脈域に集積した CD20 陽性 B 細胞と CD68 陽性単球・マクロファージ細胞に PRKCB タンパクが発現していた。また PRKCB は、PBC 疾患感受性遺伝子である POU2AF1 と共に PBC 門脈域内に形成された異所性リンパ濾胞に高発現していることが明らかとなった。POU2AF1 と PRKCB は、リンパ濾胞の形成に重要な役割をすることが報告されていることから(4, 5)、これらは PBC 門脈域の異所性リンパ濾胞形成にも関与していると考えられた。

2) B 細胞における PRKCB 発現誘導の解析

PBC 肝局所の B 細胞における PRKCB 発現増加には、遺伝子多型に加えて肝微小環境すなわち環境要因が関与している可能性が考えられる。そこで、PBC 肝組織の網羅的遺伝子発現解析から PBC 肝組織で変動する遺伝子の上流因子として同定された様々な因子(サイトカイン、TLR ligand)でヒト B 細胞を刺激した。PRKCB の遺伝子発現は、刺激初期(6 または 12 時間)で減少し、刺激 24 時間に未刺激と同程度まで回復した。刺激後期(48 または 72 時間)では、BAFF 刺激により PRKCB 遺伝子発現は増加した。BAFF は PBC の肝生検組織で増加していたことから、PBC の B 細胞における PRKCB 遺伝子・タンパク発現の増加に関与している可能性が示唆された。

3)マクロファージからのサイトカイン・ケモカイン産生に対する PRKCB に影響の解析

マクロファージにおいて、LPS 誘導性 TNF- α 産生が PRKCB α/β 阻害剤により抑制されることが報告された(6)。しかしながら、マクロファージからのサイトカイン・ケモカイン産生に PRKCB が関与するか否かは明らかではない。本研究では、これらのサイトカイン・ケモカイン産生に PRKCB が影響を及ぼすか否か、PRKCB 特異的阻害剤を用いて検討した。その結果、PRKCB はマクロファージのサイトカイン(TNF- α , IFN- γ)産生やケモカイン(CXCL9,10,11)産生に顕著な影響を及ぼさなかった。

4)単球の遊走に対する PRKCB の影響の解析

単球の MCP-1 による走化性に PRKCB が関与することが報告されている(7)。肝組織のマイクロアレイでは、PBC 肝組織では MCP-1 遺伝子の発現増加は認められなかったが、他の単球・マクロファージの走化性ケモカインの発現が増加していた。そこで、これらのケモカイン誘導性の単球・マクロファージ遊走性に PRKCB が関与するか検討した。その結果、PRKCB は PBC 肝局所で増加しているケモカインによる単球・マクロファージ遊走性に関与している可能性が明らかとなった。

5)WGCNA による PRKCB の解析

転移性肝癌の正常部位と比較して PBC 肝組織で有意に変動していた 2,848 遺伝子を用いて WGCNA 解析して、PBC 肝組織で変動する遺伝子の中における PRKCB の位置づけを解析した。PBC 肝組織で共発現ネットワークを形成する 4 つのモジュールの中で、臨床病期、ALB, AST, ALP, IgM, 抗 gp210 抗体と有意に相関し、免疫シグナルに関連する遺伝子が集積しているモジュールに PRKCB は含まれていることが明らかとなった。

6)PRKCB 関連遺伝子としての POU2AF1 の解析

PBC 肝組織において POU2AF1 タンパクは、主に CD20 陽性細胞(B 細胞)と胆管周囲に浸潤している CD138 陽性細胞(形質細胞)に局在していた。PBC 肝組織で POU2AF1 と相関があった 764 個の POU2AF1 関連遺伝子は、主に免疫関連 pathway に有意に集積していた。POU2AF1 関連遺伝子の上流因子に含まれていた 2 つの因子は、*in vitro*においてヒト B 細胞の POU2AF1 遺伝子発現を顕著に増加させた。また、POU2AF1 関連遺伝子と ChIP-Atlas データとの統合解析により、PBC 肝組織で変動する 23 個の POU2AF1 の標的遺伝子を同定した。これらの遺伝子には、B 細胞の分化、増殖、受容体シグナルに関与する遺伝子が多く含まれていた。

<引用文献>

- 1.Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet* 2017; 26(3): 650-59.
- 2.Oleksyn D, Pulvino M, Zhao J, et al. Protein kinase C β is required for lupus development in Sle mice. *Arthritis Rheum* 2013; 65(4): 1022-31.
- 3.Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, et al. Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2017; 49(7): 1120-25.
- 4.Tsui C, Martinez-Martin N, Gaya M, et al. Protein Kinase C-beta Dictates B Cell Fate by Regulating Mitochondrial Remodeling, Metabolic Reprogramming, and Heme Biosynthesis. *Immunity* 2018; 48(6): 1144-59 e5.
- 5.Betzler A C, Fiedler K, Hoffmann T K, Fehling H J, Wirth T, Brunner C. BOB.1/OBF.1 is required during B-cell ontogeny for B-cell differentiation and germinal center function. *Eur J Immunol* 2022; 52(3): 404-17.
- 6.Foey A D, Brennan F M. Conventional protein kinase C and atypical protein kinase Czeta differentially regulate macrophage production of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-10. *Immunology* 2004; 112(1): 44-53.
- 7.Carnevale K A, Cathcart M K. Protein kinase C beta is required for human monocyte chemotaxis to MCP-1. *J Biol Chem* 2003; 278(28): 25317-22.

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 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Seik-Soon Khor, Kazuko Ueno, Nao Nishida, Minae Kawashima, Yosuke Kawai, Yoshihiro Aiba, Yuki Hitomi, Masao Nagasaki, Minoru Nakamura, Katsushi Tokunaga	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel HLA allele associations with susceptibility, staging, symptomatic state, autoimmune hepatitis and hepatocellular carcinoma events for primary biliary cholangitis in the Japanese population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1151502	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 Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Kazuko Ueno, Nao Nishida, Yosuke Kawai, Minae Kawashima, Makoto Tsuiji, Chisato Iwabuchi, Sanami Takada, Noriko Miyake, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura	4. 巻 -
2. 論文標題 rs2013278 in the multiple immunological-trait susceptibility locus CD28 regulates the production of non-functional splicing isoforms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genomics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40246-022-00419-7	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., Fryett James J., Ueno Kazuko, Darlay Rebecca, Aiba Yoshihiro, Hitomi Yuki, Kawashima Minae, Nishida Nao, Khor Seik-Soon, Gervais Olivier, Kawai Yosuke, Nagasaki Masao, Tokunaga Katsushi, Nakamura Minoru, Mellis George F., King Alistair, Gotto James, Millson Charles	4. 巻 76
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 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 489 ~ 489
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jhep.2021.11.015	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 該当する

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., Mells 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 該当する

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 Kiyoshi Migita, Minoru Nakamura, Yoshihiro Aiba, Hideko Kozuru, Seigo Abiru, Atsumasa Komori, Yuya Fujita, Junpei Temmoku, Tomoyuki Asano, Shuzo Sato, Makiko Furuya, Atsushi Naganuma, Kaname Yoshizawa, Masaaki Shimada, Keisuke Ario, Tomohiko Mannami, Hiroshi Kohno, Toshihiko Kaneyoshi, Hiromasa Ohira, Hiroshi Yatsushashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of soluble T cell immunoglobulin domain and mucin-3 (sTIM-3) and mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) in patients with autoimmune hepatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0238540	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 Xiaoyuan Jia, Tomohiko Yamamura, Rasheed Gbadegesin, Michelle T. McNulty, Kyuyong Song, China Nagano, Yuki Hitomi, Dongwon Lee, Yoshihiro Aiba, Seik-Soon Khor, Kazuko Ueno, Yosuke Kawai, Masao Nagasaki, Eisei Noiri, Tomoko Horinouchi, Hiroshi Kaito, Riku Hamada, Takayuki Okamoto, Kazumoto Iijima	4. 巻 98
2. 論文標題 Common risk variants in NPHS1 and TNFSF15 are associated with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1308-1322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.05.029.	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19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 植野和子, 中村 稔, 相葉佳洋
2. 発表標題 PBC-GWAS の国際メタ解析とトランスクリプトームの統合解析による新規治療標的の同定
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 人見祐基, 相葉佳洋, 中村 稔
2. 発表標題 国際メタ GWAS によって同定された原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 感受性遺伝子領域 CCR6/FGFR10P に由来する発症機序の解明
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相葉佳洋, 植野和子, 人見祐基, 西田奈央, 小森敦正, 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の疾患感受性遺伝子 POU2AF1 が制御する遺伝子の検討
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相葉佳洋, 伊東正博, 植野和子, 人見祐基, 小森敦正, 阿比留正剛, 長岡進矢, 八橋 弘, 長崎正朗, 徳永勝士, 中村 稔
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎の肝組織におけるPOU2AF1とその関連遺伝子の解析
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2022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, 築地 信, 岩淵 千里, 高田 紗奈美, 三宅 紀子, 長崎 正朗, 徳永 勝士, 中村 稔
2. 発表標題 "様々な免疫形質と関連するCD28領域におけるスプライシング制御バリエーションの同定 Identification of splicing regulatory variants in multiple immunological traits-susceptibility locus CD28"
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植野和子, 人見祐基, 相葉佳洋, Gervais Olivier, 河合洋介, Khor Seik Soon, 川嶋実苗, 西田奈央, 小島要, 長崎正朗, 徳永勝士, 中村稔
2. 発表標題 Transcriptome and GWAS identified IL4, IL5, and GATA2 as critical upstream regulators in blood and IFNG in liver for eosinophilia in primary biliary cholangitis
3. 学会等名 2022 American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相葉佳洋, 植野和子, 人見祐基, 西田奈央, 下田慎治, 小森敦正, 橋元 悟, 戸次鎮宗, 阿比留正剛, 長岡進, 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 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021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, 八橋弘, 中村稔
2. 発表標題 肝組織アレイデータに基づいた日本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性遺伝子 POU2AF1 とその関連遺伝子の解析.
3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Makoto Tsuiji, Minoru Nakamura
2. 発表標題 Identification of the primary functional variants in primary biliary cholangitis susceptibility gene CCR6/FGFR10P
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 人見祐基、相葉佳洋、西田奈央、河合洋介、川嶋実苗、安波道朗、Olivier Gervais、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 第66回人類遺伝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Kazuko Ueno, Nao Nishida, Minae Kawashima, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Makoto Tsuiji, Minoru Nakamura
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 STC 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Kazuko Ueno, Nao Nishida, Minae Kawashima, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura, Makoto Tsuiji
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 2021 American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Kazuko Ueno, Nao Nishida, Minae Kawashima, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura, Makoto Tsuiji
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 ASHG2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Olivier Gervais, Yoshihiro Aiba, Kazuko Ueno, Yosuke Kawai, Nao Nishida, Minae Kawashima, Olivier Gervais, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Makoto Tsuiji, Minoru Nakamura
2. 発表標題 Applying the regional heritability mapping method to primary biliary cholangitis in the Japanese population
3. 学会等名 ASHG2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuko Ueno, Yosuke Kawai, Yuki Hitomi, Yoshihiro Aiba, Mayumi Ueta, Minoru Nakamura, Katsushi Tokunaga, Masao Nagasaki
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 ASHG2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相葉佳洋, 植野和子, 人見祐基, 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回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Aiba, Kazuko Ueno, Yuki Hitomi, Olivier Gervais, Yosuke Kawai, Minae Kawashima, Nao Nishida, Kaname Kojima, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura
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 第70回アメリカ人類遺伝学会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuko Ueno, Yoshihiro Aiba, Yuki Hitomi, Shinji Shimoda, Hitomi Nakamura, Olivier Gervai, Yosuke Kawai, Seik-Soon Khor, Minae Nao Nishida, Kaname Kojima, Kawashima, Nao Nishida, Atsumasa Komori, Hiroshi Yatsuhashi, Atsushi Tanaka, Masao Nagasaki, Katsushi Tokunaga, Minoru Nakamura, and PBC-GWAS consortium in Japan
2. 発表標題 Integrated GWAS and mRNA microarray analysis identified IFNG and CD40L as the central upstream regulators in primary biliary cholangitis
3. 学会等名 ヨーロッパ肝臓学会総会 (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, 児島要, 植野和子, 西田奈央, 川嶋実苗, Olivier Gervais, Seik-Soon Khor, 長崎正朗, 徳永勝士, 中村稔, 築地信
2. 発表標題 原発性胆汁性胆管炎(PBC)感受性遺伝子領域Chromosome 11q23.1におけるeffector遺伝子COLCA1およびCOLCA2の同定 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

〔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
研究 分担者	伊東 正博 (ITO MASAHIRO) (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 (87301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	中村 稔 (NAKAMURA MINORU) (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 (87301)	

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