

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：87301
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26293181
研究課題名(和文) 原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子による病態の解明と新しい分子標的治療法の開発

研究課題名(英文) Analysis of disease-pathways and molecular targets by disease-susceptibility genes in 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) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：前回のPBC 487症例、コントロール 476例のGWAS解析と、今回のPBC 896症例とコントロール 1,033例のGWAS解析からTNFSF15, POU2AF1, IL7R, IKZF3が日本人PBC疾患感受性遺伝子であること、validation study (PBC512症例、コントロール6,512例)からPRKCBが日本人の新規PBC疾患感受性遺伝子であることが判明した。1070人の日本人全ゲノム参照パネルを用いたgenotype-imputation, in vitro機能解析により、TNFSF15, PRKCB, IKZF3のprimary causal variantを同定した。

研究成果の概要(英文)：We performed GWAS in additional 1,923 Japanese individuals (894 PBC cases and 1,029 healthy controls), and combined the results with the previous data (487 PBC cases and 476 healthy controls). This combined GWAS identified TNFSF15, POU2AF1, IL7R, IKZF3 as PBC-susceptibility loci at a GWAS-significant level ($P < 5 \times 10^{-8}$), and identified PRKCB as a novel susceptibility locus by a subsequent replication study in an independent set of 7,024 Japanese individuals (512 PBC cases and 6,512 healthy controls). Furthermore, primary functional variants of TNFSF15, PRKCB, IKZF3 loci was identified by genotype imputation using a phased panel of 1,070 Japanese individuals from a prospective, general population cohort study and subsequent in vitro functional analyses. These results may lead to improved understanding of the disease pathways involved in PBC, forming a basis for prevention of PBC and development of novel therapeutics.

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 疾患感受性遺伝子 疾患発症経路 分子標的

1. 研究開始当初の背景

原発性胆汁性胆管炎(旧病名:原発性胆汁性肝硬変)(PBC)は、中年以降の女性に好発する慢性の非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)で、胆管上皮細胞を主な標的とした臓器特異的自己免疫疾患と考えられている。一卵性双生児における一致率が約60%と高いことから、PBC発症には環境因子に加えて遺伝素因の強い関与が推定されているが、その発症や進展機序は未だ明らかにされていない。

近年の遺伝子解析技術の進歩により全遺伝子の遺伝子多型を包括的に解析するGenome-wide association study(GWAS)を行うことが可能となり、2009年にカナダのグループから欧米人集団の疾患感受性遺伝子(HLA, IL12A, IL12RB)がGWASにより初めて同定された。以後、欧米人集団を対象としたGWASの報告が相次ぎ、IL12/IL12Rシグナル伝達、TLR/TNFA-NFKBシグナル伝達、リンパ球の活性化や分化・成熟に関連した21個のPBC疾患感受性遺伝子が同定された。

本邦では、本研究計画の代表者がプロジェクトリーダーとなり、国立病院機構(NHO)肝疾患ネットワーク研究班(参加32施設)と厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業“難治性の肝・胆道疾患に関する調査研班”gp210 working(参加28施設)を中心として2010年から全国規模のPBC-GWAS共同研究を開始し、2012年に日本人の疾患感受性遺伝子、TNFSF15とPOU2AF1を同定した。また、欧米で報告されていた疾患感受性遺伝子の約半数が、日本人集団においても疾患感受性遺伝子であることが判明した。

2. 研究の目的

PBCの疾患感受性遺伝子を可能な限り多数同定して、疾患感受性遺伝子を手掛かりとした疾患発症経路の同定、病態の解明、予後不良症例に対する新しい分子標的治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

日本人集団におけるPBC-GWAS解析対象を最終的にPBC3,000症例、健常人対照3,000例を目標として検体を収集し、GWASにより日本人のPBC疾患感受性遺伝子の全貌を明らかにする。

GWASにより同定された疾患感受性遺伝子の一塩基多型(SNP)のdense fine mapping, *in vitro*機能解析を行い、機能変化の原因となる疾患感受性遺伝子のSNP(causal variant)を同定する。また、PBC患者の病型、自己抗体産生、治療反応性、HLA-typingなどに基づいたGWASの層別化解析を行い、病態・病型形成と関連したPBCの疾患関連遺伝子を同定する。

日本人集団と欧米人集団のPBC疾患感受性遺伝子を比較検討することにより、集団差を超えて共通した疾患発症経路を同定する。

PBC国際コンソーシアムでのGWASデータ

の統合・メタ解析により、できるだけ多くの疾患感受性遺伝子を同定し、*in silico*でのパスウェイ解析を行い、重要な疾患発症経路の発見を目指す。

病態・病型形成と関連した疾患発症経路に位置することが推定される遺伝子あるいは遺伝子産物のPBC患者における*in vivo*の動態の解析から、PBCの新しい治療法開発のための分子標的を同定する。

4. 研究成果

新たにPBC896症例と健常人コントロール1,033例のGWASを施行し、初回の日本人PBC-GWASデータと合わせた総計PBC1,381症例とコントロール1,508例のGWAS解析からTNFSF15, POU2AF1, IL12R, IKZF3が $P < 5 \times 10^{-8}$ レベルで有意な疾患感受性遺伝子であることが明らかとなった。また、有意水準には達していないが $P < 5 \times 10^{-7}$ を示したPRKCB($P = 7.10 \times 10^{-8}$), ETS1($P = 1.09 \times 10^{-7}$)を対象として新たにPBC512症例、コントロール6,512例を用いてvalidation studyを施行した結果、PRKCBがGWASの有意水準($P < 5 \times 10^{-8}$)に達してPRKCBが日本人の疾患感受性遺伝子であることが判明した。

日本人、欧米人、中国人で報告された疾患感受性遺伝子の統合的解析から、次の2経路がPBCの発症に深く関与していることが示唆された。

・TLR~IL-12~IFN-gシグナル伝達経路

欧米人のGWASで初めて同定された疾患感受性遺伝子(IL12A, IL12RB2)によってコードされるIL-12, IL12Rを含むTLR~IL-12~IFN-gシグナル伝達経路では、抗原提示細胞(APC: antigen presenting cell)において、TLR刺激からIL12産生に至る経路上にIRF5, SOCS1, TNFAIP3, NFKB, などの疾患感受性遺伝子が位置しているだけでなく、T細胞においてもIL12R刺激からIFN-g産生に至るシグナル伝達経路上にTYK2, STAT4, SOCS1, NFKB, TNFAIP3などの疾患感受性遺伝子が位置している。日本人の疾患感受性遺伝子であるTNFSF15がコードするTL1Aも、活性化T細胞に発現するTL1A receptor(DR3)に作用してCD4+T細胞(Th1細胞)からのIFN-g産生を促進することから、上記と同じIL12R刺激~IFN-g産生経路上に位置しているものと考えられる。

・B細胞の分化・成熟経路

POU2AF1(POU class 2 associating factor 1)は、Bリンパ球の形質細胞への分化・成熟過程に不可欠な分子で、欧米の疾患感受性遺伝子SPIBのコードする転写因子SPIBのcofactorとして機能する。また、PRKCB(protein kinase C beta)は、B細胞受容体からの細胞内シグナル伝達やSLEモデルマウスのSLE発症に必須であることが報告されている。ARID3Aは、Bリンパ球におけるIgH chain産生の転写因子であり、IKZF3はB細胞の形質細胞への分化、長期B細胞記憶に必須の転写因子である。CXCR5はリンパ節でのT-B

interaction に必要な T follicular helper cell (Tfh) の表面に発現し、Tfh の胚中心へのホーミングに重要な役割を果たしている。また、IL21 は、CXCR5 陽性 T 細胞の強い増殖因子である。従って、*POU2AF1*, *PRKCB*, *SPIB*, *ARID3A*, *IKZF3*, *CXCR5*, *IL21*, などの遺伝子多型が PBC 発症に関係していることは、これらの B リンパ球の分化・成熟経路が PBC の発症に関連していることを強く示唆している。

TNFSF15 の causal variant (rs4979462-A) は、NF- κ B の結合の増強を介して *TNFSF15* mRNA 発現を亢進していること、*PRKCB* の causal variant(rs35015313-TTG)は、発現亢進に関わる転写因子の同定には至っていないが、*PRKCB*mRNA の発現亢進を介して PBC 発症に関与していることが示唆された。

PBC の黄疸・肝不全進行に関わる疾患関連遺伝子 CTSZ を同定して、現在、その replication study と機能解析を実施中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

【雑誌論文】(計 19 件)

Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, 他 67 名, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify *PRKCB* as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017 Feb 1; 26 (3):650-659.

doi:10.1093/hmg/ddw406. 査読有

Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, 他 19 名 Association of a single nucleotide polymorphism upstream of *ICOS* with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet.* 2016

doi: 10.1038/jhg.2016.155. 査読有

Hisamoto S, Shimoda S, Harada K, Iwasaka S, Onohara S, Chong Y, Nakamura M, 他 7 名 Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis. *J Autoimmun.* 2016 Dec; 75:150-160.

doi: 10.1016/j.jaut.2016.08.006. 査読有

Hashimoto S, Yatsuhashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki

A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K. Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. *PLoS One.* 2016 Sep 28; 11(9): e0163644.doi:10.1371/journal.pone.0163644.

4. 査読有

Sun Y, Irwanto A, Toyo-Oka L, Hong M, Liu H, Andiappan AK, Choi H, Hitomi Y, Yu G, Yu Y, Bao F, Wang C, Fu X, Yue Z, Wang H, Zhang H, Kawashima M, Kojima K, Nagasaki M, Nakamura M, 他 8 名 Fine-mapping analysis revealed complex pleiotropic effect and tissue-specific regulatory mechanism of *TNFSF15* in primary biliary cholangitis, Crohn's disease and leprosy. *Sci Rep.* 2016 Aug 10;6:31429. doi: 10.1038/srep31429. 査読有

Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. 2016 *Sci Rep.* 19; 6 24767 doi: 10.1038/srep24767. 査読有

Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsuhashi H. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatology Res.* 2016 Mar; 46(3):E89-99.

doi: 10.1111/hepr.12533. 査読有

Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S. Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese

Population. PLoS One. 2016 Jan 25; 11(1):e0146048.

doi: 10.1371/journal.pone.0146048. 査読有

Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, 他 12 名. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*; 45(8):846-855, 2015 doi: 10.1111/hepr.12423. 査読有

Seki H, Ikeda F, Nanba S, Moritou Y, Takeuchi Y, Yasunaka T, Onishi H, Miyake Y, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Nakamura M, Yamamoto K. Aberrant expression of keratin 7 in hepatocytes as a predictive marker of rapid progression to hepatic failure in aPBC. *Actamedica Okayama* 2015; 69(3):137-44, 2015

http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/69_3_137.pdf 査読有

Hitomi Y, Kawashima M, Aiba Y, Nishida N, Nakamura M, Tokunaga K. Human primary biliary cirrhosis susceptible allele of rs4979462 enhances *TNFSF15* expression by binding with NF-1. *Hum Genet*; 134(7):737-47, 2015

doi: 10.1007/s00439-015-1556-3. 査読有

Aiba Y, Yamazaki K, Nishida N, Kawashima M, Hitomi Y, Komori A, Fuyuno Y, Takahashi A, Kawaguchi T, Takazoe M, Suzuki Y, Motoya S, Matsui T, Ezaki M, Kubo M, Tokunaga K, Nakamura M. Disease susceptibility genes shared by primary biliary cirrhosis and Crohn's disease in Japanese population. *J Hum Genet* ; 60(9):525-531, 2015

doi: 10.1038/jhg.2015.59. 査読有

Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, 他 7 名. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62(6):1817-27 doi: 10.1002/hep.28122. 査読有

Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakamura M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary

cirrhosis. *Hepatol Res* 44:993-9, 2014

doi: 10.1111/hepr.12283. 査読有

Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis *Semin Liver Dis*; 34:334-340, 2014

doi: 10.1055/s-0034-1383732. 査読無

Aiba Y, Harada K, Komori A, Ito M, Shimoda S, Nakamura H, Nagaoka S, Abiru S, Migita K, Ishibashi H, Nakanuma Y, Nishida N, Kawashima M, Tokunaga K, Yatsuhashi H, Nakamura M. Systemic and local expression of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 34:679-88, 2014

doi: 10.1111/liv.12296. 査読有

Ohishi Y, Nakamura M, Ishikawa N, Saitoh O, Nakamura H, Aiba Y, Komori K, Migita K, Yatsuhashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, PBC Study Group of NHOSLJ, Nakamura M. Genetic polymorphisms of OCT-1 confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 49:332-42, 2014

doi:10.1007/s00535-013-0795-0 査読有

Joshita S, Umemura T, Nakamura M, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, 他 7 名 STAT4 gene polymorphisms are associated with susceptibility and ANA status in primary biliary cirrhosis. *Dis Markers*. 2014; 2014: 727393.

doi: 10.1155/2014/727393. 査読有

Ishibashi H, Komori A, Tanaka A, Takikawa H, Tsubouchi H, Egawa H, Hirohara J, Shirabe K, Harada K, Nakamura M, Zeniya M, Nakamura M, Fukushima N, Shimoda S, 他 5 名. Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary biliary cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. The intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, labour and Welfare of Japan. *Hepatol Res* 44(Suppl.1):71-90, 2014

doi: 10.1111/hepr.12270. 査読有

【学会発表】(計 23 件)

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. Genome-wide Association Studies Identify PRKCB as A Novel Genetic Susceptibility Locus for Primary Biliary Cholangitis in the Japanese Population. The 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2017) 2017.02.19 Shanghai(China)

M. Kawashima, Y. Hitomi, N. Nishida, K. Kojima, Y. Kawai, H. Nakamura, M. Yasunami, K. Chayama, Y. Aiba, M. Nagasaki, K. Tokunaga, M. Nakamura, PBC Consortium in Japan (PBCCSJ). Genome-wide association study identifies PRKCB as a novel genetic factor for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. The 66th American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016.10.18-22 Vancouver(USA)

Y. Hitomi, K. Kojima, M. Kawashima, Y. Kawai, N. Nishida, Y. Aiba, M. Yasunami, M. Nagasaki, M. Nakamura, K. Tokunaga. Identification of the primary functional variants for primary biliary cirrhosis (PBC) susceptibility loci by high-density association mapping and in silico/in vitro functional analyses.

The 66th American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016.10.18-22 Vancouver(USA)

Yuki Hitomi, Kaname Kojima, Minae Kawashima, Yosuke Kawai, Nao Nishida, Yoshihiro Aiba, Michio Yasunami, Masao Nagasaki, Minoru Nakamura, Katsushi Tokunaga. Imputation analysis using reference panel of 1,070 Japanese individuals (1KJPN) and *in silico* / *in vitro* functional analyses identified functional variants for primary biliary cirrhosis (PBC) susceptibility. 第13回国際人類遺伝学会 2016.4.3-7 国立京都国際会館 (京都府・京都市)

中村 稔 病態解明のための遺伝学的アプローチ School of AutoImmune Liver Disease(SAIL) 2017.1.7-8 セミナーハウス クロス・ウェーブ幕張(千葉県千葉市)

HITOMI Yuki, AIBA Yoshihiro, YASUNAMI Michio, NAKAMURA Minoru, TOKUNAGA Katsushi. Identification of the casual variants in human primary biliary cirrhosis (PBC) by the combination of a genome-wide association

study, Whole-genome sequencing, and *in silico*/ *in vitro* functional analyses. 日本免疫学会総会 2016.12.5-7 沖縄コンベンションセンター ラグナガーデンホテル(沖縄県・宜野湾市)

中村 稔 統合データベースを活用した肝・胆道系の難治性疾患”原発性胆汁性胆管炎”の疾患関連遺伝子解析 トーゴの日 シンポジウム 2016 2016.10.5-6 東京大学弥生講堂 一条ホール(東京都・文京区)

樋口貴士, 岡 笑美, 古川 宏, 小森敦正, 八橋 弘, 中村 稔, 川崎 綾, 土屋尚之, 右田清志. 日本人における自己免疫性肝炎発症に関わる遺伝的要因 第44回 日本臨床免疫学会総会 2016.9.8-10 京王プラザホテル(東京都・新宿区)

人見祐基, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性肝硬変(PBC)の発症と関連する機能的遺伝子多型(casual variant)の同定 第52回日本肝臓学会総会 2016.5.19-20 ホテルニューオオタニ幕張 東京ベイ幕張ホール(千葉県・千葉市)

相葉佳洋, 西田奈央, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性肝硬変における黄疸・肝不全進行関連遺伝子の同定. 第52回日本肝臓学会総会 2016.5.19-20 ホテルニューオオタニ幕張 東京ベイ幕張ホール(千葉県・千葉市)

相葉佳洋, 小森敦正, 中村 稔. 原発性胆汁性肝硬変における TL1A の役割. ワークショップ 6; 自己免疫性肝疾患の病態と治療, 第41回日本肝臓学会西部会. 2015.12.3 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

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. ゲノムワイド関連解析から同定された日本人原発性胆汁性肝硬変症発症に抑制的な HLA ハプロタイプの効果. 日本人類遺伝学会第60回大会. 2015.10.15 京王プラザホテル(東京都・新宿区)

中村 稔, 川嶋実苗, 相葉佳洋, 西田奈央, 人見祐基, 小森敦正, 下田慎治, 他 8 名. 日本人原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子による病態の解明. シンポジウム 1; PBC(原発性胆汁性肝硬変)-臨床、病理と免疫学との接点を求めて, 第52回日本消化器免疫学会総会. 2015.7.30 京王プラザホテル(東京都・新宿区)

相葉佳洋, 川嶋実苗, 西田奈央, 人見祐基, 小森敦正, 茶山一彰, 安波道郎, 徳永勝士, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性肝硬変の新規疾患感受性遺伝子 PRKCB, ETS1 の同定.

第 51 回日本肝臓学会総会 2015.5.21 熊本
ホテルキャッスル(熊本県・熊本市)

人見祐基, 相葉佳洋, 西田奈央, 中村 稔
原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 感受性遺伝子
TNFSF15 に存在する rs4979462 は, NF1
結合を介した TNFSF15 発現量の亢進に寄
与する. 第 51 回日本肝臓学会総会.
2015.5.21 熊本 ホテルキャッスル熊本(熊本
県・熊本市)

Minoru Nakamura, Hisayoshi Kondo,
Atsushi Tanaka, Atsumasa Komori,
Kazuhide Yamamoto, Hiromasa Ohira,
Mikio Zeniya, Etsuko Hashimoto, Shuichi
Kaneko, Yoshiyuki Ueno, Shinji Shimoda,
他 9 名 Autoantibody status and
histological variables influence biochemical
response to treatment and long-term
outcomes in Japanese patients with
primary biliary cirrhosis. EUROPEAN
ASSOCIATION FOR THE STUDY OF
THE LIVER (EASL) Monothematic
Conference: Primary Biliary Cirrhosis,
p116-117 2014.5.23-24 Milan (ITALY)

Hitomi Yuki, Aiba Yoshihiro, Nakamura
Minoru, Tokunaga Katsushi Identification
of primary cirrhosis-susceptible variant in
human TNFSF15 locus and its functional
analysis 日本免疫学会総会・学術集会
2014.12.10-12. 国立京都国際会館(京都府・
京都市)

相葉佳洋, 山崎慶子, 川嶋実苗, 西田奈央
, 小森敦正, 久保充明, 徳永勝士, 中村
稔. 日本人の原発性胆汁性肝硬変とクローン
病における疾患感受性遺伝子の共通性と異
質性. 第 59 回 日本人類遺伝学会
2014.11.19-22, タワーホール船堀(東京都・
江戸川区)

相葉佳洋, 小森敦正, 伊東正博, 右田清
志, 八橋 弘, 中村 稔. 分泌型 TL1A が
ヒト胆管上皮細胞に及ぼす影響の検討. 第 42
回 日本臨床免疫学会総会. 2014.09.25-27.
京王プラザホテル(東京都・新宿区)

中村 稔 肝移植に至った原発性胆汁性
肝硬変の病型分類と遺伝子解析 肝胆膵・移
植外科 講演会 2014.8.26.メルパルク京都(
京都府・京都市)

21相葉佳洋, 山崎慶子, 川嶋実苗, 西田奈央
, 小森敦正, 久保充明, 徳永勝士, 中村
稔. 日本人の原発性胆汁性肝硬変とクローン
病に共通する疾患感受性遺伝子の検討. 第
51 回日本消化器免疫学会総会 2014.07.11.
京都大学医学部 芝蘭会館(京都府・京都市)

22安波道郎, 中村仁美, 右田清志, 徳永勝士
, 中村稔 日本人原発性胆汁性肝硬変の発症
、進行における HLA 多型の効果 第 50 回日
本肝臓学会総会 2014.05.29. ホテルニューオ
ータニ(東京都・千代田区)

23中村 稔, 川嶋実苗, 西田奈央, 人見祐基
, 相葉佳洋, 小森敦正, 安波道郎, 徳永勝士
日本人原発性胆汁性肝硬変の疾患関連遺伝
子の同定. 第 50 回日本肝臓学会総会
2014.05.29. ホテルニューオータニ(東京都
・千代田区)

【図書】(計 3 件)

中村 稔 他、医学書院 原発性胆汁性
肝硬変 2017 529-531

中村 稔: PBC の発症機構 肝疾患
Review 2014-2015 p.67-73 小俣政男
監修日本メデイカルセンター (2014.5
発刊)

中村 稔: 自己免疫疾患と遺伝子解析
Hepatology practice シリーズ 第 4 巻
p124-127 難治性肝疾患の診療を極める
~ 基本から最前線まで ~ 文光堂(2014.5
発刊)

【産業財産権】

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)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・客員研究員
研究者番号: 40217906

(2)研究分担者

・川嶋 実苗 (Kawashima Minae)
国立研究開発法人科学技術振興機構・その
他部局・研究員
研究者番号: 00396706

・人見 祐基 (Hitomi Yuki)
東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助
教
研究者番号: 10525819

・下田 慎治 (Shimoda Shinji)
九州大学・大学病院・准教授
研究者番号: 30279319

・西田 奈央 (Nishida Nao)
国立研究開発法人国立国際医療研究セン
ター・その他部局等・その他
研究者番号: 50456109

・安波 道郎 (Yasunami Michio)
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・部長
研究者番号: 802444127

(3)連携研究者

(4)研究協力者