

課題番号 : 24指107

研究課題名 : HLAアレルでの層別解析によるB型慢性肝炎の発症およびB型肝炎ウイルス排除に関する宿主因子の探索

主任研究者名 : 西田奈央

分担研究者名 : 大橋順

キーワード : ゲノムワイド関連解析、B型慢性肝炎、B型肝炎ウイルス、HLA、次世代シーケンス

研究成果 1 :

アジア人4集団（日本人、韓国人、香港人、タイ人）の肝炎患者群、HBV排除群、健常対照群の合計3,167例を対象としてHLA-DPA1、-DPB1アレルタイピングを実施し、B型肝炎慢性化に対する感受性・抵抗性を示すHLA-DPアレルの同定を試みた。

日本人における肝炎患者群と健常対照群の比較から、B型肝炎慢性化に対して進行性の関連を示すHLA-DPアレルを2種類（*DPB1*05:01*、**09:01*）、また抵抗性の関連を示すHLA-DPアレルを3種類（*DPB1*02:01*、**04:01*、**04:02*）同定した。5つのうち、進行性アレル *DPB1*09:01* および抵抗性アレル *DPB1*02:01* は、日本人において新規に同定されたB型肝炎慢性化に関連するHLA-DPB1アレルであった。また、韓国人および香港人において検出された進行性、抵抗性の関連を示すHLA-DPアレルは日本人で検出されたアレルと共通するが、タイ人で検出されるアレルは他の3集団とは異なることが明らかとなった。

アジア人4集団でのメタ解析を実施したところ、抵抗性アレル *DPB1*02:01*、および進行性アレル *DPB1*05:01* がアジア4集団における共通のHLA-DPB1アレルであることが明らかとなった。加えて、アジア人4集団において、肝癌患者群と慢性肝炎患者群の2群を比較したところ、*DPB1*02:01*アレルが肝発癌に対して抵抗性の関連を示すことを明らかにした（ P 値= 1.55×10^{-7} 、OR=0.50）。

この成果については、論文報告を行った（Nishida et al. Journal of Clinical and Translational Hepatology 2013、Nishida et al. PLoS One 2014）。

研究成果 2 :

国内の研究協力施設で採血したB型肝炎患者のゲノムDNA、血清サンプルをSRL経由で国立国際医療研究センター・国府台病院に収集・保管する検体・臨床情報収集システムを構築した。今年度はこのシステムを利用して新たに959例を収集し、合計1,163検体のゲノムと血清を収集した（SRL経由:763検体、施設直送:400検体）。

簡易版データシートを用いた臨床情報の収集を進め、SRL経由で収集した763検体のうち700検体、および施設直送400検体のすべてについての臨床情報を収集した。また、詳細版データシートを用いた臨床情報の収集を進め、SRL経由で収集した763検体のうち181検体、施設直送400検体のうち162検体についての臨床情報を収集した。

研究成果 3 :

これまでに収集したHBV患者症例（上記の1,163検体および既収集3,667検体）のうち、4,558例のHLA-DPタイピング結果および1,308例のゲノムワイドSNPタイピング結果の取得を完了した。B型肝炎慢性化および肝発癌に関連するHLA-DPアレルを有する検体を用いたHLA-DP層別化GWASを実施し、複数の疾患感受性候補領域（ $P < 1.0 \times 10^{-4}$ ）を検出した。GWASに用いた検体とは独立の検体を用いたReplication解析を今後実施する予定である。

Subject No. : 24SHI107

Title : Screening of host genetic factors associated with chronic hepatitis B and viral clearance by means of stratified analysis with HLA alleles

Researchers : Jun Ohashi

Key word : Genome-wide association studies, Chronic hepatitis B, Hepatitis B virus, HLA, Next generation sequencing

Abstract : This work is published in *PLoS One*. (Nishida et al. *PLoS One* 2014)

We conducted HLA-DP genotyping using a total of 4,830 samples (including Japanese (n=2,954), Korean (n=586), Hong Kong (n=661) and Thai (n=629)) for HBV patients (including chronic hepatitis B (CHB), liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), healthy controls and resolved individuals (HBsAg-negative and anti-HBc-positive), based on PCR-SSO system according to manufacturer's protocol. The Fisher's exact test in a two-by-two cross table was applied to acquire exact P values. We used the DerSimonian-Laird method for a meta-analysis in four populations. The phase of each individual (i.e., a combination of two DPA1-DPB1 haplotypes) was estimated using PHASE software, assuming samples are selected randomly from a general population.

A total of successfully genotyped 4,558 samples revealed one high-risk haplotype (*HLA-DPA1*02:01-DPB1*09:01*) and one protective haplotype (*HLA-DPA1*01:03-DPB1*04:01*) to be associated with CHB infection over the previously reported HLA-DP haplotypes in Asian populations (P= 3.38×10^{-6} ; OR=1.95; 95% CI, 1.46–2.64 for *HLA-DPA1*02:01-DPB1*09:01*; P= 1.17×10^{-5} ; OR=0.32; 95% CI, 0.18–0.56 for *HLA-DPA1*01:03-DPB1*04:01*). Moreover, a significant association of *DPB1*02:01* with protection not only against HBV infection but against disease progression from CHB to HCC, was identified in Asian populations (P= 1.55×10^{-7} ; OR=0.50; 95% CI, 0.39–0.65).

Trans-ethnic association study of HLA-DP in Asian populations revealed that specific *HLA-DPB1* alleles (i.e. *DPB1*02:01*, **04:01*, and **04:02*) worked to be protective against HBV infection, and different alleles (i.e. *DPB1*05:01*, **09:01*) worked to be susceptible to HBV infection. To determine all the associated DPB1 alleles for HBV infection would enable HBV infected individuals to divide into two groups who need treatment or not. Moreover, *DPB1*02:01* allele was associated with disease progression as well as CHB in Asian populations. DPB1 alleles would be key host factors to recognize HBV derived antigen peptides, which will lead the following functional studies of HLA-DP molecules in the future.

Based on HLA-DP genotypes, we performed a stratified GWAS with HLA alleles and identified candidate genetic regions for CHB and HCC with $P < 1 \times 10^{-4}$. We will perform a replication study of these candidate genetic regions using an independent set of samples.

Researchers には、分担研究者を記載する。

研究のマイルストーン(HLA層別解析研究)

【平成24年度】

日本人健常群420検体の
ゲノムワイドSNP解析

(感受性・抵抗性に関わる)HLA
アレルのTagging SNP選択

【平成25年度】

HBV患者群1,300検体のゲノム
ワイドSNP解析

HLAアレルによる層別解析

日本人HBV患者群のHLAアレル
追加解析@湧永製薬

候補遺伝子を対象とした
Replication解析

HBV-DNAのNGS解析

【平成26年度】

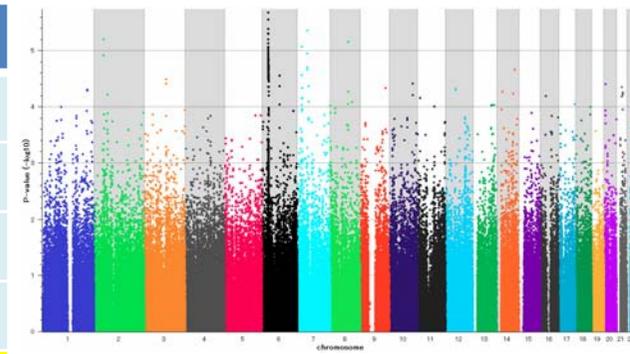
SNP間相互作用解析、パスウェイ
解析

疾患感受性遺伝子の同定

次世代シーケンスによる遺伝
子機能解析

HBV患者群1,345検体のゲノムワイドSNP解析(H25.9完了)

Total number of samples	1,345
Re-analysis	23
Scan error	0
Dish QC error (< 0.82)	1
Call rate error (< 0.97)	22
Overall call rate (average)	99.41%



がん患者群(n=400) vs. 慢性肝炎患者群(n=515)

⇒ 新規の疾患関連候補遺伝子の選択・Replication解析へ

HLAアレルによる層別解析

HLA-DP遺伝子のTagging SNPを現在選択中(東京大学・徳永)。選択したTagging SNPでHLA-DPアレルでの層別解析を実施する

⇒ 新規の疾患関連候補遺伝子の選択・Replication解析へ

日本人HBV患者群のHLAアレル追加解析@湧永製薬

徳永班で収集した1,307例のHBV患者群を対象としたHLA-DPB1アレルタイピングを湧永製薬で実施した(H25.11、H26.3完了)

⇒ HLA-DPB1アレルを揃えたHBV患者群における血清を用いて、ウイルス因子の解析へ

【平成25年度 実施内容】

HBV慢性化および肝発癌に関わるHLA-DPアリルを明らかとするために、**アジア人集団**(日本、韓国、香港、タイ)全3,167検体を対象としてHLA-DPA1/DPB1アリルタイピングを実施した。

➡ B型肝炎慢性化に対して、抵抗性・感受性を示す新たなHLA-DPB1アリルを同定した(図1)。加えて、DPB1*02:01は慢性化だけでなく肝発癌に対しても抵抗性の関連を示すことを明らかにした(図2)。B型肝炎ウイルス感染に抵抗性・感受性を示すDPB1アリルには進化的な共通性があることが示唆された(図3)

Japanese			
	HBV patients (2n = 976)	Healthy ctrls (2n = 928)	P-value
DPB1*02:01	0.186	0.245	0.0021
DPB1*04:01	0.020	0.058	2.38E-6
DPB1*04:02	0.039	0.099	1.59E-7
DPB1*05:01	0.467	0.386	0.0004
DPB1*09:01	0.157	0.087	3.70E-8

Korean			
	HBV patients (2n = 502)	Healthy ctrls (2n = 280)	P-value
DPB1*02:01	0.191	0.239	>0.1
DPB1*04:01	0.040	0.064	>0.1
DPB1*04:02	0.028	0.129	1.27E-7
DPB1*05:01	0.538	0.368	5.13E-8
DPB1*09:01	0.040	0.018	>0.1

Thai			
	HBV patients (2n = 738)	Healthy ctrls (2n = 244)	P-value
DPB1*02:01	0.084	0.107	>0.1
DPB1*04:01	0.065	0.119	0.0089
DPB1*04:02	0.018	0.025	>0.1
DPB1*05:01	0.360	0.320	>0.1
DPB1*09:01	0.011	0.016	>0.1
DPB1*13:01	0.220	0.115	0.0002
DPB1*28:01	0.003	0.020	0.0122
DPB1*31:01	0.008	0.041	0.0014
DPB1*105:01	0.003	0.016	0.0363

Hong Kong			
	HBV patients (2n = 560)	Healthy ctrls (2n = 312)	P-value
DPB1*02:01	0.089	0.167	0.0009
DPB1*04:01	0.039	0.048	>0.1
DPB1*04:02	-	-	-
DPB1*05:01	0.552	0.481	0.048
DPB1*09:01	-	-	-
DPB1*100:01	0.002	0.016	0.0243

青色: 抵抗性HLA-DPB1アリル
赤色: 進行性HLA-DPB1アリル

図1. アジア人集団を対象としたHBV慢性化とHLA-DPB1の関連解析

	Japanese			Korean		
	HCC (2n = 336)	IC+CH (2n = 522)	P-value	HCC (2n = 286)	CH (2n = 216)	P-value
DPB1*02:01	0.116	0.226	0.00004	0.140	0.259	0.0009
DPB1*02:02	0.048	0.023	0.0513	0.035	0.046	>0.1
DPB1*03:01	0.060	0.046	>0.1	0.017	0.023	>0.1
DPB1*04:01	0.027	0.017	>0.1	0.049	0.028	>0.1
DPB1*04:02	0.036	0.044	>0.1	0.021	0.037	>0.1
DPB1*05:01	0.503	0.448	>0.1	0.573	0.491	0.0710
DPB1*09:01	0.161	0.151	>0.1	0.059	0.014	0.0103
DPB1*13:01	0.021	0.015	>0.1	0.084	0.060	>0.1
DPB1*14:01	0.015	0.015	>0.1	0.003	0.023	0.0891
others	0.015	0.016	>0.1	0.003	0.005	>0.1

図2 肝発癌とDPB1の関連解析

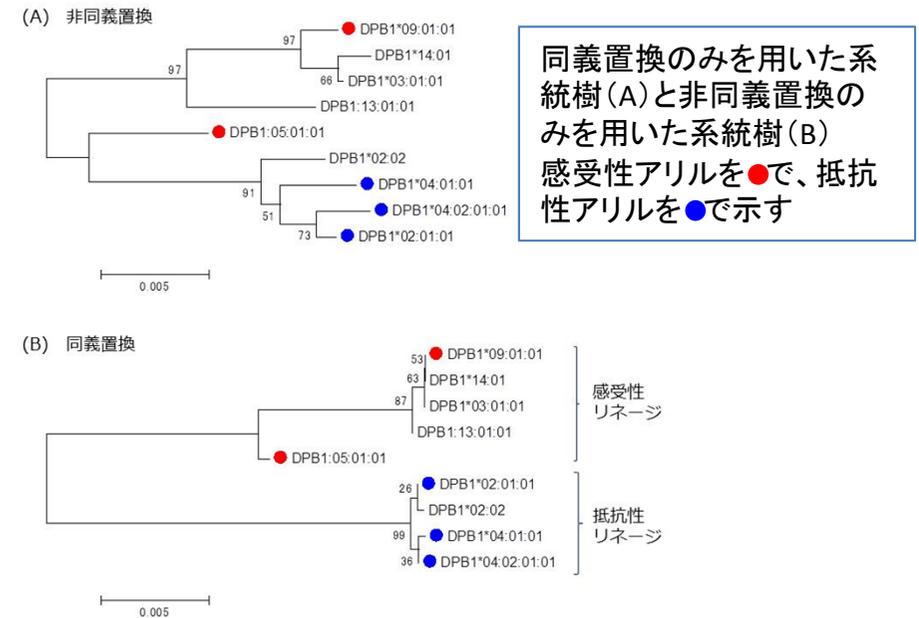


図3 DPB1アリルの系統樹とB型肝炎感受性・抵抗性

課題番号 : 24指107
研究課題名 : (分担研究課題名) 遺伝統計学的解析の実施
主任研究者名 : 西田奈央
分担研究者名 : 大橋順
キーワード : ゲノムワイド関連解析、B型慢性肝炎、B型肝炎ウイルス、HLA、次世代シーケンス

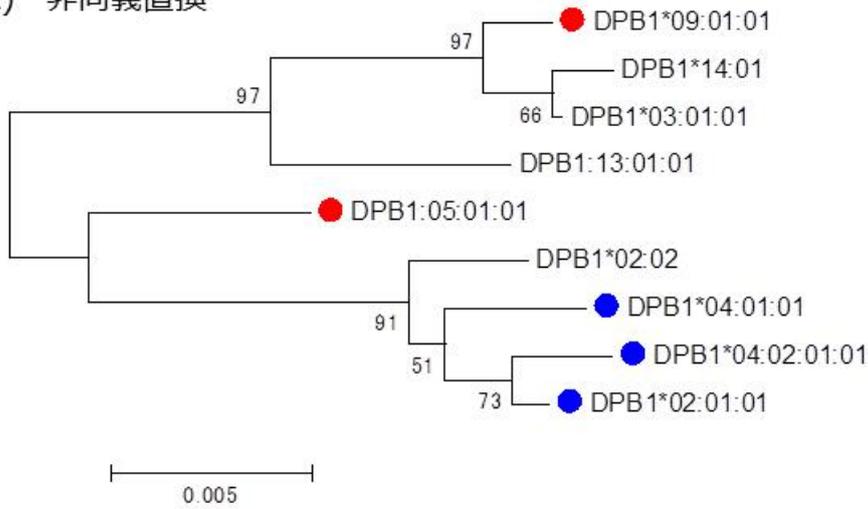
研究成果 :

我々は、B型肝炎ウイルス感染と関連する HLA-DPB1 アリルを 5 種同定し (感受性アリルとして DPB1*05:01 と DPB1*09:01、抵抗性アリルとして DPB1*02:01、DPB1*04:01、DPB1*04:02)、それらを揃えた層別解析により、新たな関連遺伝子・多型の同定を目指している。HLA-DPB1 をケース・コントロール間で揃えた層別解析では、HLA 領域以外と HLA 領域内の双方の関連遺伝子を探索する。HLA 領域に新たな関連多型を同定するためには、感受性もしくは抵抗性を示す各 HLA-DPB1 アリルの進化的背景を把握する必要がある。そこで、コーディング領域の塩基配列をもとに、日本人で高頻度に観察される HLA-DPB1 アリルの分子系統樹を作製した (図 1)。ここでは、非同義置換と同義置換のそれぞれに対し、Jukes-Cantor 法によりアリル間遺伝距離行列を求め、近隣結合法を用いて樹系図を作成した。非同義置換をもとに系統樹を作製した場合は、B型肝炎感受性アリル (赤丸) と B型肝炎抵抗性アリル (青丸) との明瞭なリネージが観察されないが (図 1 (A))、同義置換をもとに系統樹を作製した場合は、感受性アリル (赤丸) と抵抗性アリル (青丸) との明瞭なリネージが観察された (図 1 (B))。HLA 遺伝子座は、その進化過程において非同義置換に対する正の自然選択を受けてきたため、進化経路を推定するには同義置換の方が適していると思われる。図 1 (B) において、DPB1*05:01 アリルを除くと、同一リネージ内のアリル間遺伝距離が短く、このことから、同一リネージ内では、アリルの分岐が比較的最近起ったことがわかる。また、最も興味深いことに、感受性アリルのリネージに含まれる DPB1*14:01、DPB1*03:01、DPB1*13:01 の各アリルは、統計学上有意差はないものの、B型肝炎ウイルス感染に対して OR は 1 より大きく (感受性傾向)、抵抗性アリルのリネージに含まれる DPB1*02:02 アリルも有意差は検出されないものの、OR は 1 より小さく (抵抗性傾向)、感受性と抵抗性のアリルリネージが明瞭に区別された。

次に、感受性と抵抗性のアリルリネージを区別するアミノ酸置換を同定するため、多重アラインメントを行った (図 2)。113~116 番目、125 番目、200 番目のアミノ酸残基がリネージ間で異なっていることが確認された。これらの部位は、HLA 分子が抗原を提示する際に重要な抗原認識部位 (ペプチド結合部位) ではないが、HLA 分子の構造に影響を与えている可能性がある。なお、125 番目と 200 番目のアミノ酸置換は SNP によって規定されており、アリルを区別するのではなく、感受性アリルリネージと抵抗性アリルリネージの区別を目的とするならば、これらの SNP は有用なマーカーといえよう。

現在は、日本人健常群 420 検体の HLA と SNP の両遺伝子型情報を用いて、感受性アリルリネージと抵抗性アリルリネージを区別しうる SNP が存在するゲノム領域の探索を行っている。

(A) 非同義置換



(B) 同義置換

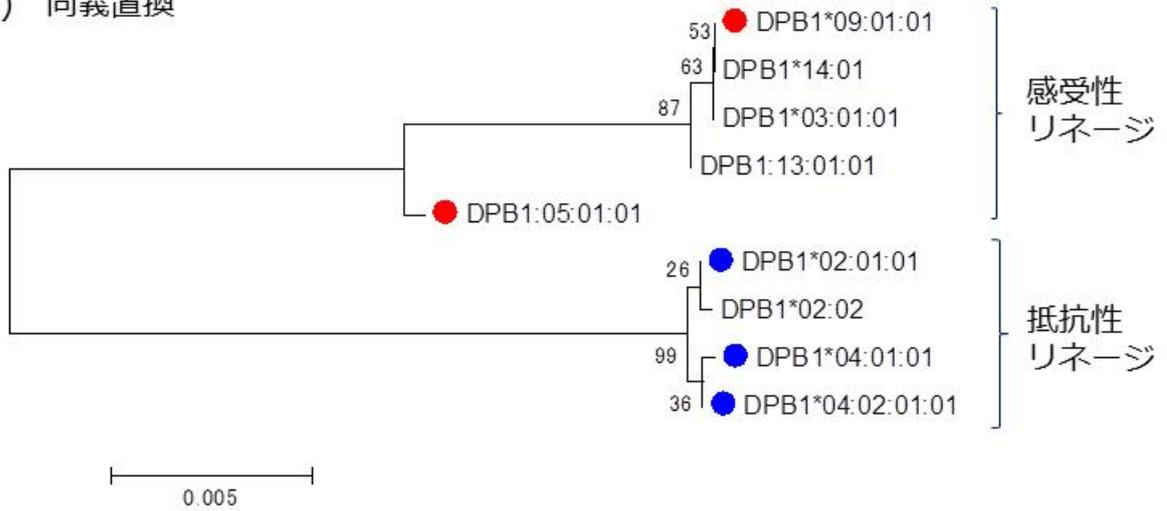


図 1 DPB1アレルの系統樹とB型肝炎感受性・抵抗性.
同義置換のみを用いた系統樹 (A) と非同義置換のみを用いた系統樹 (B).
感受性アレルを●で、抵抗性アレルを●で示す.

感受性 リネージ	DBP1-090101	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYVHQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-1401	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYVHQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-030101	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYVHQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-130101	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYVHQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-050101	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYVHQLRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
抵抗性 リネージ	DBP1-020101	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-0202	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-040101	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-04020101	1	MMVLQVSAAPRTVALTALIMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYN	60
	DBP1-090101	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELDEAVTLQR	120
	DBP1-1401	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELDEAVTLQR	120
	DBP1-030101	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELDEAVTLQR	120
	DBP1-130101	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELDEAVTLQR	120
	DBP1-050101	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELDEAVTLQR	120
	DBP1-020101	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR	120
	DBP1-0202	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR	120
	DBP1-040101	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR	120
	DBP1-04020101	61	REEFVRFDS DVGEFRAVTELGRPDEEFWNSQKDILEEERAVPDRMCRHNYELGGPMTLQR	120
	DBP1-090101	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-1401	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-030101	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-130101	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-050101	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-020101	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-0202	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-040101	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-04020101	121	RVQPKVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVIDFYPGSIQVRWFLNGQEEETAGVVSINLIRNGDW	180
	DBP1-090101	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-1401	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-030101	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-130101	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-050101	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-020101	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-0202	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-040101	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-04020101	181	TFQILVMLEMTPQQGDVYICQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVGLIIC	240
	DBP1-090101	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-1401	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-030101	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-130101	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-050101	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-020101	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-0202	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-040101	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258
	DBP1-04020101	241	SVGIFMHRRSKKVQRGSA	258

図 2 感受性アリルリネージと抵抗性アリルリネージのアミノ酸配列比較。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24指107

研究課題名：HLAアレルでの層別解析によるB型慢性肝炎の発症およびB型肝炎ウイルス排除に関わる宿主因子の探索

主任研究者名：西田奈央

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan.	Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N , Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.	PLoS One	24;9(3):e93011	2014
New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia.	Nishida N , Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M.	PLoS One.	10;9(2):e86449	2014
Genome-wide association study of atypical psychosis.	Kanazawa T, Ikeda M, Glatt SJ, Tsutsumi A, Kikuyama H, Kawamura Y, Nishida N , Miyagawa T, Hashimoto R, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Koh J, Iwata N, Yoneda H.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.	162B(7):679-86	2013
DNA polymorphism in the FKBP5 gene affects impulsivity in intertemporal choice.	Kawamura Y, Takahashi T, Liu X, Nishida N, Tokunaga K, Ukawa K, Noda Y, Yoshikawa A, Shimada T, Umekage T, Sasak T.	Asia Pac Psychiatry.	5(1):31-8	2013

研究発表及び特許取得報告について

<p>A low-frequency GLIS3 variant associated with resistance to Japanese type 1 diabetes.</p>	<p>Awata T, Yamashita H, Kurihara S, Morita-Ohkubo T, Miyashita Y, Katayama S, Kawasaki E, Tanaka S, Ikegami H, Maruyama T, Shimada A, Takahashi K, Kawabata Y, Kobayashi T, Nishida N, Mawatari Y.</p>	<p>Biochem Biophys Res Commun.</p>	<p>437(4):521-5.</p>	<p>2013</p>
<p>Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia.</p>	<p>Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Won M, Kondo N, Naruse N, Aoyama-Uehara K, Sora I, Iyo M, Hashimoto R, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Ozaki N, Ujike H, Iwata N.</p>	<p>Neuropsychopharmacology.</p>	<p>38(10):1864-70</p>	<p>2013</p>
<p>SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians.</p>	<p>Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Moriaha T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I; Alzheimer Disease Genetics Consortium, St George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R.</p>	<p>PLoS One.</p>	<p>8(4):e58618</p>	<p>2013</p>

研究発表及び特許取得報告について

Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: a twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy.	Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N , Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K.	Neuroimage.	85 Pt 1:508-17	2014
高密度マイクロアレイによるゲノムワイド関連解析(GWAS)の実際	西田奈央 、徳永勝士、溝上雅史	肝胆臓	67(1): 7-14	2013

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Development of DigiTag2 for determination of human SNPs	Nao Nishida	International Conference in Medicine and Public Health 2013, The Symposium on SNP typing: Application in human and TB	Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok	2013年6月24日-28日
IL28B遺伝子によるC型肝炎の治療効果予測と、第二の関連遺伝子の探索	西田奈央 、徳永勝士、溝上雅史	第17回日本肝臓学会大会	品川	2013年10月9日-12日
B型肝炎慢性化および病態進展に関わるHLA-DP遺伝子のアジア人集団における横断的解析	西田奈央 、澤井裕美、馬渡頼子、杉山真也、川嶋実苗、大橋順、田中靖人、徳永勝士、溝上雅史	日本人類遺伝学会第58回大会	仙台	2013年11月20日-23日
HLAアリルでの層別解析によるB型肝炎慢性化およびウイルス排除に関わる宿主遺伝子の探索	西田奈央	「Liver Forum in Kyoto」第16回学術集会	京都	2014年3月
C型慢性肝炎の治療効果に関連する第二遺伝要因の探索	西田奈央 、田中靖人、杉山真也、馬渡頼子、石井真由美、徳永勝士、溝上雅史	第49回日本肝臓学会総会	新宿	2013年6月6日-7日

研究発表及び特許取得報告について

Trans-ethnic analyses of HLA-DPA1, DPB1 haplotypes to be associated with hepatitis B virus infection	Nao Nishida , Hiromi Sawai, Kouichi Kashiwase, Mutsuhiko Minami, Masaya Sugiyama, Wai-Kay Seto, Man-Fung Yuen, Yong Poovorawan, Sang Hoon Ahn, Kwang-Hyub Han, Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Masayuki Kurosaki, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi, Jong-Hon Kang, Shuhei Hige, Tatsuya Ide, Kazuhide Yamamoto, Isao Sakaida, Yoshikazu Murawaki, Yoshito Itoh, Akihiro Tamori, Etsuro Orito, Yoichi Hiasa, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Eiji Mita, Kazuyuki Suzuki, Keisuke Hino, Eiji Tanaka, Satoshi Mochida, Masaaki Watanabe, Yuichiro Eguchi, Masaaki Korenaga, Yoriko Mawatari, Minae Kawashima, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2013	Washington DC	2013年11月1日-5日
Understanding of IL28B gene associated with treatment response for HCV patients	Nao Nishida , Yasuhito Tanaka, Masaya Sugiyama, Yoriko Mawatari, Mayumi Ishii, Chieko Haga, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami	61th Annual ASHG Meeting	Boston	2013年10月22日-26日
アジア人集団におけるB型肝炎患者を対象としたHLA-DP遺伝子の横断的解析	西田奈央 、澤井裕美、馬渡頼子、杉山真也、川嶋実苗、大橋順、田中靖人、徳永勝士、溝上雅史	第36回日本分子生物学会年	神戸	2013年12月3日-6日

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)
該当なし

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
B型肝炎の慢性化の素因の検出方法	特願2013-179634	徳永勝士、澤井裕美、溝上雅史、 西田奈央	2013年8月30日	日本

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。