

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究
(英語) Construction of integrated clinical genome database regarding hepatitis B related diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所
ゲノム医科学プロジェクト
プロジェクト長 溝上 雅史

所属 役職 氏名： (英語) National Research and Development Agency
Research Institute National Center for Global Health and Medicine
Genome Medical Science Project
Project Manager Masashi Mizokami

実施期間： 平成28年 9月 1日 ～ 平成29年 3月31日

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所
ゲノム医科学プロジェクト
プロジェクト長 溝上 雅史

所属 役職 氏名： (英語) National Research and Development Agency
Research Institute National Center for Global Health and Medicine
Genome Medical Science Project
Project Manager Masashi Mizokami

分担研究 (日本語) 総括、品質管理体制の構築、肝炎等克服実用化研究事業の研究班(溝上班)との連携

開発課題名： (英語) Supervisor, Construction of quality management pipeline, Cooperation with Mizokami's MHLW research group

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所
ゲノム医科学プロジェクト

副プロジェクト長 杉山 真也

所属 役職 氏名 : (英 語) National Research and Development Agency
Research Institute National Center for Global Health and Medicine
Genome Medical Science Project
Senior Project Manager Masaya Sugiyama

分担研究 (日本語) バイオバンク NCBN との連携、B 型肝炎ウイルスの解析

開発課題名 : (英 語) Cooperation with BioBank NCBN, HBV-DNA analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター 肝疾患研究部
センター長 考藤 達哉

所属 役職 氏名 : (英 語) National Research and Development Agency
National Center for Global Health and Medicine
The Research Center for Hepatitis and Immunology Department of
Liver Diseases
Director Tatsuya Kanto

分担研究 (日本語) 肝疾患診療連携拠点病院、血液検査値の測定、キュレーションの実施

開発課題名 : (英 語) Cooperation with linked regional core centers for the treatment of liver
disease, Blood examination, Clinical data curation

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所
ゲノム医科学プロジェクト
上級研究員 西田 奈央

所属 役職 氏名 : (英 語) National Research and Development Agency
Research Institute National Center for Global Health and Medicine
Genome Medical Science Project
Senior Fellow Nao Nishida

分担研究 (日本語) 肝炎臨床ゲノム情報データストレージの構築、NGS (クリニカルシーケ
ンス) の実施、統計解析の実施

開発課題名 : (英 語) Data storage construction, NGS implementation, Statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座
特定准教授 藤本 明洋

所属 役職 氏名 : (英 語) Kyoto University Graduate School of Medicine
Department of Drug Discovery Medicine
Associate Professor Akihiro Fujimoto

分担研究 (日本語) クリニカルシーケンスのパイプライン構築

開発課題名 : (英 語) Construction of clinical sequencing pipeline

II. 成果の概要（総括研究報告）

1. 国内の研究協力 24 施設（H26 肝炎等克服実用化研究事業における徳永班の連携施設）で採血した B 型肝炎患者の生体試料（ゲノム DNA、血清）および臨床情報を 216 症例分追加して収集した。
A total of 216 samples (genomic DNA, serum) were newly collected from HBV patients in collaborative hospitals and universities.
2. 複数の施設（琉球大学、駒込病院、大阪府立急性期・総合医療センター、近畿大学、久留米大学、東京医科歯科大学、九州大学）を協力施設として追加した。
Seven hospitals and universities joined to our collaborative research group.
3. LabChip GX microfluidics 用 Genomic DNA Reagent kit を用いて、ゲノム DNA の品質チェックを実施するパイプラインを構築した。
Quality control pipeline for genomic DNA was developed.
4. 既存の約 3,000 症例について、臨床情報およびゲノム解析データの取得状況を確認中である。
Clinical information and acquisition of genome data for the 3,000 previously collected samples were confirming (in progress).
5. 肝炎等克服実用化研究事業の研究班（溝上班）において収集された B 型肝炎再活性化の生体試料（ゲノム DNA）を受け入れた。
We accepted samples (genomic DNA) collected from HBV reactivation, in cooperation with Mizokami's MHLW research group.
6. 肝炎等克服実用化研究事業の研究班（是永班）において収集された Genotype A 症例の生体試料（ゲノム DNA、血清）の提供を依頼した。
We requested to provide samples (genomic DNA, serum) collected from HBV patients infected with genotype A, in cooperation with Korenaga's MHLW research group.
7. 肝炎 DS 用のホームページを作成した。
Homepage is now available
URL: http://www.ncgmkohnodai.go.jp/genome/genome_ds/index.html
8. B 型肝炎患者 120 症例について、メチル化アレイを用いてメチル化解析を実施した。
Methylation analyses were carried out using 120 HBV patients.
9. HLA リスクアレルを有する 258 症例を対象として HBV-DNA 塩基配列決定を実施中である。
HBV-DNA sequencing is still undergoing for 258 HBV patients harboring HLA risk allele.
10. 拠点病院連絡協議会（2017 年 1 月 20 日、品川）において、生体試料や臨床情報の提供を依頼した。
We requested to provide samples (genomic DNA, serum) together with clinical information at the meeting of core hospitals.
11. 肝炎 DS 用サーバー（公開用）とストレージ（公開用）の構築を完了した。
Main server and storage for data sharing were built.
12. HLA タイピング結果を肝炎 DS に取り込む機能を開発した。
A system to import HLA genotypes to the data storage was developed.
13. ゲノム解析の作業工程を管理するためのシステム開発に着手した（現在も進行中）。
We started to develop managing system for genome analysis (in progress).
14. 研究開発分担者や協力者との間でデータシェアリングするためのシステムを構築した。
A system for data sharing between collaborators was developed.

15. HB ワクチン応答性に関する GWAS および HLA 関連解析を実施した。
GWAS and HLA association test using HB vaccinated individuals were carried out.
16. HBV 由来肝発がん関連遺伝子を標的としたカスタムキャプチャーキットを作製した。
HBV related HCC targeted custom capture sequencing kit was constructed.
17. B 型肝炎患者 288 症例についてジャポニカアレイを用いて SNP タイピングを実施した。
Genome-wide SNP typing for 288 HBV patients was carried out using the Japonica Array.
18. B 型肝炎再活性班から提供された 154 症例について Axiom-ASI アレイを用いて SNP タイピングを実施した。
Genome-wide SNP typing for 154 HBV reactivated patients was carried out using the Axiom-ASI array.
19. HLA imputation を実施するとともに、その精度向上のため Reference Data を拡充し、次世代シーケンサーによる超高精度 HLA タイピングを行った。
HLA imputation was performed for HBV-related disease studies. For the improvement of accuracy, the reference dataset was extended and next generation sequencer-based HLA typing of reference samples was initiated.
20. バイオバンクジャパンで収集されている臨床情報と国立国際医療センターのデータ統合を目的として、両者の臨床情報について比較検討し共通項目を確認した。
For the integration of database in NCGM and Biobank Japan, I compared two datasets and selected common items between two databases.
21. 慢性 B 型肝炎 1092 例及び HBV 陽性肝がん 184 例の全ゲノム関連解析及び独立検体での追試によって新規 HBV 肝がん感受性遺伝子を同定した。
To identify genetic factors related with HBV related diseases, we conducted GWAS of HBV-induced HCC. Finally we identified one loci associated with progression from Chronic hepatitis B to HCC.
22. 国立国際医療研究センターから提供された B 型肝炎患者の SNP アレイデータに対し、1KJPN/2KJPN (ToMMo) のリファレンスパネルを利用したインピュテーションを実行し、ゲノムワイド関連解析を行った。これらの成果は国立国際医療研究センターで構築中の肝炎 DS に情報登録される予定である。
Based on the ToMMo's 1KJPN/2KJPN reference panels, we have imputed the genome wide SNVs for HBV related SNP array data, which was provided by the Research Institute National Center for Global Health and Medicine (NCGM).
We have also performed genome wide association analysis for the imputed data. These results will be registered in the integrated clinical genome database regarding hepatitis B related diseases that is under the development of the main project.
23. ToMMo が所有する約 2,000 検体の血清サンプルの国立国際医療研究センターへの分譲を行った。国立国際医療研究センターではこれらのサンプルに対し、B 型肝炎に対する抗原、抗体検査を行っており、今後これらの検査値と ToMMo で同サンプルに対して得られている WGS データを用いた統合解析を行っていく予定である。
ToMMo have distributed the serum of around two thousands of volunteers from the ToMMo's cohort project to NCGM. NCGM has performed the antigen/antibody tests of HBV against the distributed samples. We plan to perform integrated analysis with the obtained HBV status and the associated WGS data of these volunteers.

24. 肝炎臨床ゲノム情報データストレージ（肝炎 DS）の構築に関する北海道大学での倫理委員会において承認を得た

The study protocol of “Construction of integrated clinical genome database regarding hepatitis B related diseases” was approved by the ethics committee of Hokkaido University.

25. 肝炎等克服研究事業の研究班（坂本班）について北海道大学での倫理委員会において延長申請の承認を得た。

Study period extension of protocol in Japan Agency for Medical Research and Development Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis “study group of Dr Sakamoto” was approval by the ethics committee of Hokkaido University.

26. 北海道地区関連病院を集め、B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築に関するスタートアップ会議を2017年2月27日に開催した

A start-up meeting of “Construction of integrated clinical genome database regarding hepatitis B related diseases” was held in Hokkaido area at 27th February 2017.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 17件）

※研究開発担当者（溝上雅史）は下線、研究開発分担者（考藤達哉、杉山真也、西田奈央、藤本明洋）は点線で示す

1. Tamaki N, Kuno A, Matsuda A, Tsujikawa H, Yamazaki K, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Korenaga M, Mizokami M, Kurosaki M, Sakamoto M, Narimatsu H, Izumi N. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Sialylated Mucin 1 as a Marker of Progenitor/Biliary Features in Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep*. 7(1):244, 2017
2. Oza N, Isoda H, Ono T, Kanto T. Current activities and future directions of comprehensive hepatitis control measures in Japan: A supportive role of Hepatitis Information Center in building a solid foundation. *Hepatol Res*, 2017 in press
3. Furuta M, Ueno M, Fujimoto A, Hayami S, Yasukawa S, Kojima F, Arihiro K, Kawakami Y, Wardell CP, Shiraishi Y, Tanaka H, Nakano K, Maejima K, Sasaki-Oku A, Tokunaga N, Boroevich KA, Abe T, Aikata H, Ohdan H, Gotoh K, Kubo M, Tsunoda T, Miyano S, Chayama K, Yamaue H, Nakagawa H. Whole genome sequencing discriminates hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis from multi-centric tumors. *J Hepatol*. 66(2):363-373, 2017
4. Trinks J, Nishida N, Hulaniuk ML, Caputo M, Tsuchiura T, Marciano S, Haddad L, Blejer J, Bartoli S, Ameigeiras B, Frías SE, Vistarini C, Heinrich F, Remondegui C, Ceballos S, Echenique G, Charre Samman M, D'Amico C, Rojas A, Martínez A, Ridruejo E, Fernández RJ, Burgos Prax L, Salamone H, Nuñez F, Galdame O, Gadano A, Corach D, Sugiyama M, Flichman D, Tokunaga K, Mizokami M. Role of HLA-DP and HLA-DQ on the clearance of hepatitis B virus and the risk of chronic infection in a multiethnic population. *Liver Int*. 2017, in press
5. Younossi Z, Stepanova M, Omata M, Mizokami M, Walters M, Hunt S. Health utilities using SF-6D scores in Japanese patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based regimens in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 15(1):25, 2017
6. Nagao Y, Nishida N, Toyoo-Oka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, Sata M, Mizokami

- M**, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide Association Study Identifies Risk Variants for Lichen Planus in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. S1542-3565(17)30003-4, 2017
7. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, **Nishida N**, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, 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, 26(3):650-659
 8. Murata K, Asano M, Matsumoto A, **Sugiyama M**, **Nishida N**, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, **Mizokami M**. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut*. 2016, in press
 9. Kumagai E, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, **Sugiyama M**, Korenaga M, Ishida T, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Kawaguchi T, Torimura T, Nozaki Y, Watanabe S, **Mizokami M**, **Kanto T**. Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 6:35282, 2016
 10. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, Totoki Y, **Fujimoto A**, Nakagawa H, Shibata T, Campbell PJ, Vineis P, Phillips DH, Stratton MR. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science* 354:618-622, 2016
 11. Adachi E, **Sugiyama M**, Shimizu S, Kodama K, Kikuchi T, Koga M, **Mizokami M**, Koibuchi T. Human immunodeficiency virus and hepatitis B genotype G/A2 recombinant co-infection: a case study. *Springerplus*. 5(1):1502, 2016
 12. Nishitsuji H, Ujino S, Yoshio S, **Sugiyama M**, **Mizokami M**, **Kanto T**, Shimotohno K. Long noncoding RNA #32 contributes to antiviral responses by controlling interferon-stimulated gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 113(37):10388-93, 2016
 13. Yamagiwa Y, Asano M, Kawasaki Y, Korenaga M, Murata K, **Kanto T**, **Mizokami M**, Masaki N. Pretreatment serum levels of interferon-gamma-inducible protein-10 are associated with virologic response to telaprevir-based therapy. *Cytokine*. 88:29-36, 2016
 14. Yanase M, Murata K, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, **Mizokami M**. Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center. *Hepatol Res*. 46(13):1330-1337, 2016
 15. Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M,

- Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, **Mizokami M**. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol*. 51(10):999-1010, 2016
16. **Sugiyama M, Kanto T**. Dual blockade of hepatitis C virus entry at a gatekeeper of hepatocytes: Not only a preventive, but also therapeutic target of claudin 1. *Hepatology*. 64(3):979-82, 2016
17. **Fujimoto A**, Okada Y, Boroevich KA, Tsunoda T and Taniguchi H, and Nakagawa H. Systematic analysis of mutation distribution in three dimensional protein structures identifies cancer driver genes. *Sci Rep* 6, Article number: 26483, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

※研究開発担当者（溝上雅史）は下線、研究開発分担者（考藤達哉、杉山真也、西田奈央、藤本明洋）は点線で示す

1. 自己免疫性肝疾患の遺伝的背景, 口頭, 西田奈央, School of AutoImmune Liver Disease, 2017.1.7-8, 国内
2. Associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in the Japanese population, ポスター, Masashi Mizokami, Nao Nishida, Katsushi Tokunaga, 2016 International HBV Meeting, 2016.9.21-24, 国外
3. Comprehensive understanding of associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in Japanese individuals, ポスター, Nao Nishida, Jun Ohashi, Seik-Soon Khor, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami, 66th Annual ASHG Meeting, 2016.10.18-22, 国外
4. Comprehensive understanding of associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in the Japanese population, ポスター, Nao Nishida, Jun Ohashi, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Keisuke Hino, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Hiroshi Yatsushashi, Osamu Yokosuka, Kazuhiko Koike, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Masaaki Korenaga, Jong-Hon Kang, Eiji Tanaka, Akinobu Taketomi, Yuichiro Eguchi, Naoya Sakamoto, Kazuhide Yamamoto, Akihiro Tamori, Isao Sakaida, Shuhei Hige, Yoshito Itoh, Satoshi Mochida, Eiji Mita, Yasuhiro Takikawa, Tatsuya Ide, Yoichi Hiasa, Minoru Nakamura, Hiroh Saji, Takehiko Sasazuki, Tatsuya Kanto, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami, American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2016, 2016.11.11-15, 国外
5. 日本人における B 型肝炎関連疾患と HLA 遺伝子の関連, ポスター, 西田奈央, 澤井裕美、大橋順、Seik-Soon Khor、杉山真也、土浦貴代、石井真由美、徳永勝士、溝上雅史, 第 39 回日本分子生物学会, 2016.11.30-12.2, 国内
6. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, 第 39 回日本分子生物学会, 2016.11.30-12.2 国内
7. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, National Cheng Kung University Taiwan International Conference 2016.11.12

8. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, 群馬大学 第三回未来先端研究機構国際シンポジウム, 2016.10.25,国内
9. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, Fujimoto A et al. 66th Annual ASHG Meeting, 2016.11.18-22, 国外
10. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, 第 75 回日本癌学, 2016.10.6-8, 国内
11. Development of analysis method for whole genome sequencing and comprehensive analysis of liver cancer genomes 口頭発表 (受賞講演), 藤本明洋, 第 75 回日本癌学, 2016.10.6-8, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究
(英語) Construction of integrated clinical genome database regarding hepatitis B related diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所
ゲノム医科学プロジェクト
プロジェクト長 溝上 雅史

所属 役職 氏名： (英語) National Research and Development Agency
Research Institute National Center for Global Health and Medicine
Genome Medical Science Project
Project Manager Masashi Mizokami

実施期間： 平成28年9月1日 ～ 平成29年3月31日

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京大学大学院医学系研究科 教授 徳永勝士

所属 役職 氏名： (英語) University of Tokyo, Graduate School of Medicine
Professor Katsushi Tokunaga

分担研究 (日本語) GWASの実施およびHLA imputationの確立
開発課題名： (英語) Genome-wide association study and HLA imputation

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京大学大学院 新領域創成科学研究科
教授 松田浩一

所属 役職 氏名： (英語) University of Tokyo, Graduate School of Frontier Sciences
Professor Koichi Matsuda

分担研究 (日本語) バイオバンク BBJとの連携、ゲノム解析(SNP)の実施
開発課題名： (英語) Collaborative interaction with biobank Japan, SNP analysis

II. 成果の概要 (総括研究報告)

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 13件）

※研究開発担当者（徳永勝士）は下線、研究開発分担者（松田浩一）は点線で示す。

1. Trinks J, Nishida N, Hulaniuk ML, Caputo M, Tsuchiura T, Marciano S, Haddad L, Blejer J, Bartoli S, Ameigeiras B, Frías SE, Vistarini C, Heinrich F, Remondegui C, Ceballos S, Echenique G, Charre Samman M, D'Amico C, Rojas A, Martínez A, Ridruejo E, Fernández RJ, Pratz LB, Salamone H, Nuñez F, Galdame O, Gadano A, Corach D, Sugiyama M, Flichman D, **Tokunaga K**, and Mizokami M. Role of HLA-DP and HLA-DQ on the clearance of hepatitis B virus and the risk of chronic infection in a multiethnic population. *Liver Int.* (March 2017, Epub ahead of print)
2. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, **Tokunaga K**, Tanaka Y. Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology.* 152 (6): 1383-1394, 2017.
3. Nagao Y, Nishida N, Toyo-oka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, Sata M, Mizokami M, **Tokunaga K**, and Tanaka Y. Genome-wide association study identifies risk variants for lichen planus in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (Jan 2017, Epub ahead of print)
4. C.D. Middlebrooks, A.R. Bandy, **K. Matsuda**, K.I. Udquim, O.O. Onabajo, A. Paquin, J.D. Figueroa, B. Zhu, S. Koutros, M. Kubo, T. Shuin, N.D. Freedman, M. Kogevinas, N. Malats, S.J. Chanock, M. Garcia-Closas, D.T. Silverman, N. Rothman, L. Prokunina-Olsson, Association of germline variants in the APOBEC3 region with cancer risk and enrichment with APOBEC-signature mutations in tumors, *Nat Genet*, 48 (2016) 1330-1338.
5. J. Hata, A. Nagai, M. Hirata, Y. Kamatani, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, K. Muto, **K. Matsuda**, M. Kubo, Y. Nakamura, G. Biobank Japan Cooperative Hospital, Y. Kiyohara, T. Ninomiya, Collaborator, Risk prediction models for mortality in patients with cardiovascular disease: The BioBank Japan project, *J Epidemiol*, (2016).
6. J. Lin, S. Chung, K. Ueda, **K. Matsuda**, Y. Nakamura, J.H. Park, GALNT6 Stabilizes GRP78 Protein by O-glycosylation and Enhances its Activity to Suppress Apoptosis Under Stress Condition, *Neoplasia*, 19 (2017) 43-53.
7. J. Mori, C. Tanikawa, N. Ohnishi, Y. Funauchi, O. Toyoshima, K. Ueda, **K. Matsuda**, EPSIN 3, a novel p53 target, regulates the apoptotic pathway and gastric carcinogenesis, *Neoplasia*, 19 (2017) 185-195.
8. E. Okada, S. Ukawa, K. Nakamura, M. Hirata, A. Nagai, **K. Matsuda**, T. Ninomiya, Y.

- Kiyohara, K. Muto, Y. Kamatani, Z. Yamagata, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, A. Tamakoshi, Demographic and lifestyle factors and survival among patients with esophageal and gastric cancer: The Biobank Japan Project, *J Epidemiol*, (2017).
9. M. Hirata, Y. Kamatani, A. Nagai, Y. Kiyohara, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, **K. Matsuda**, Cross-sectional analysis of BioBank Japan clinical data: A large cohort of 200,000 patients with 47 common diseases, *J Epidemiol*, (2017).
 10. M. Hirata, A. Nagai, Y. Kamatani, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, Y. Kiyohara, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, **K. Matsuda**, Overview of BioBank Japan follow-up data in 32 diseases, *J Epidemiol*, (2017).
 11. A. Nagai, M. Hirata, Y. Kamatani, K. Muto, **K. Matsuda**, Y. Kiyohara, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, M. Kubo, Overview of the BioBank Japan Project: Study design and profile, *J Epidemiol*, (2017).
 12. S. Ukawa, E. Okada, K. Nakamura, M. Hirata, A. Nagai, **K. Matsuda**, Z. Yamagata, Y. Kamatani, T. Ninomiya, Y. Kiyohara, K. Muto, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, A. Tamakoshi, Characteristics of patients with liver cancer in the BioBank Japan project, *J Epidemiol*, (2017).
 13. H. Yokomichi, A. Nagai, M. Hirata, A. Tamakoshi, Y. Kiyohara, Y. Kamatani, K. Muto, T. Ninomiya, **K. Matsuda**, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, Z. Yamagata, Statin use and all-cause and cancer mortality: BioBank Japan cohort, *J Epidemiol*, (2017).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

※研究開発担当者（徳永勝士）は下線、研究開発分担者（松田浩一）は点線で示す。

1. **Tokunaga K**: Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies, Taipei, Taiwan, 2016.12.15.
2. **徳永勝士** : 個別化医療に向けたヒトゲノムバリエーションデータベース、トーゴの日 シンポジウム 2016 ~統合データベース、実りの時へ~、東京、2016.10.5.
3. Associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in the Japanese population, ポスター, Masashi Mizokami, Nao Nishida, **Katsushi Tokunaga**, 2016 International HBV Meeting, 2016.9.21-24, 国外
4. Comprehensive understanding of associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in Japanese individuals, ポスター, Nao Nishida, Jun Ohashi, Seik-Soon Khor, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, **Katsushi Tokunaga**, Masashi Mizokami, 66th Annual ASHG Meeting, 2016.10.18-22, 国外
5. Comprehensive understanding of associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in the Japanese population, ポスター, Nao Nishida, Jun Ohashi, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Keisuke Hino, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Hiroshi

Yatsuhashi, Osamu Yokosuka, Kazuhiko Koike, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Masaaki Korenaga, Jong-Hon Kang, Eiji Tanaka, Akinobu Taketomi, Yuichiro Eguchi, Naoya Sakamoto, Kazuhide Yamamoto, Akihiro Tamori, Isao Sakaida, Shuhei Hige, Yoshito Itoh, Satoshi Mochida, Eiji Mita, Yasuhiro Takikawa, Tatsuya Ide, Yoichi Hiasa, Minoru Nakamura, Hiroh Saji, Takehiko Sasazuki, Tatsuya Kanto, **Katsushi Tokunaga**, and Masashi Mizokami, American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2016, 2016.11.11-15, 国外

6. 日本人における B 型肝炎関連疾患と HLA 遺伝子の関連, ポスター, 西田奈央、澤井裕美、大橋順、Seik-Soon Khor、杉山真也、土浦貴代、石井真由美、**徳永勝士**、溝上雅史, 第 39 回日本分子生物学会, 2016.11.30-12.2, 国内
7. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. ポスター, Hiromi Sawai, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Seik-Soon Khor, Masashi Mizokami and **Katsushi Tokunaga**. Vancouver Convention Centre, 66th Annual ASHG Meeting, 2016.10.19, 国外
8. ゲノムワイド関連解析による B 型肝炎の癌化に関連する新規遺伝要因の同定, ポスター, 馬場奈津美、澤井裕美、西田奈央、杉山真也、Seik-Soon Khor、溝上雅史、**徳永勝士**、北海道大学学術交流会館、第 25 回日本組織適合性学会、2016. 10. 23、国内
9. 次世代 DNA シークエンスによるがんの個別化医療の可能性, 口演, **松田浩一**、がん治療学会、平成 28 年 10 月 20 日, 国内
10. ゲノム解析による疾患発症メカニズムの解明と個別化医療, **松田浩一**、岩手医科大学腫瘍センター講演会、平成 28 年 11 月 29 日, 国内
11. がんゲノム解析の現状と課題, 口演, **松田浩一**、Prostate Cancer Symposium、平成 29 年 1 月 19 日, 国内
12. Identification of disease susceptibility genes by genome wide association analyses, 口演, **Koichi Matsuda**, IARI シンポジウム, 平成 29 年 1 月 31 日, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

※研究開発担当者（徳永勝士）は下線、研究開発分担者（松田浩一）は点線で示す。

1. 全ゲノム関連解析による発がん関連遺伝子の探索, 口演, **松田浩一**、オーダー医療の実現プログラム シンポジウム, 平成 29 年 3 月 22 日, 国内

(4) 特許出願

特願 2016-204735 号

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information
- 研究開発課題名： (日本語) B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究
(英語) Construction of integrated clinical genome database regarding hepatitis B related diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所
ゲノム医科学プロジェクト
プロジェクト長 溝上 雅史
- 所属 役職 氏名： (英語) National Research and Development Agency
Research Institute National Center for Global Health and Medicine
Genome Medical Science Project
Project Manager Masashi Mizokami
- 実施期間： 平成28年9月1日 ～ 平成29年3月31日
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人 東北大学
東北メディカルメガバンクゲノム解析部門 教授
長崎 正朗
- 所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University
Tohoku Medical Megabank Organization
Department of Integrative Genomics
Professor Masao Nagasaki
- 分担研究 (日本語) バイオバンク ToMMo との連携、ゲノム解析 (SNP Imputation) の実施
- 開発課題名： (英語) Utilize biobank materials in prospective genome cohort study in ToMMo and bioinformatics data analysis to whole-genome data

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所・ゲノム医科学プロジェクト・溝上 雅史 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 2件）

1. Kojima K, Kawai Y, Misawa K, Mimori T and **Nagasaki M**, STR-realigner: a realignment method for short tandem repeat regions, *BMC Genomics*, 17:991.
2. Hasegawa T, Kojima K, Kawai Y, Misawa K, Mimori T and **Nagasaki M**, AP-SKAT: highly-efficient genome-wide rare variant association test, *BMC Genomics*, 17:745.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本人の全ゲノム情報基盤構築とバイオインフォマティクス、口頭、長崎 正朗、第2回東京大学ゲノム医科学機構シンポジウム、2017/3/25、国内。
2. Genome-wide genotype imputation of Japanese population-specific SNP array, ポスター発表, Yosuke Kawai, Takahiro Mimori, Kaname Kojima, Naoki Nariyai, Inaho Danjoh, Rumiko Saito, Jun Yasuda, Masayuki Yamamoto, Masao Nagasaki and the Tohoku Medical Megabank Project Study Group, The 2017 Japan-NIH joint Symposium, 2017/02/16, 国内。
3. Association study of rare variants on serum urate level by using whole genome cohort study samples, ポスター発表, Kazuharu Misawa, Takanori Hasegawa, Kaname Kojima, Atsushi Hozawa, Takako Takai-Igarashi, Naoko Minegishi, Jun Yasuda, Soichi Ogishima, Shigeo Kure, Kengo Kinoshita, Masayuki Yamamoto, and Masao Nagasaki, The 2017 Japan-NIH joint Symposium, 2017/02/16, 国内。
4. 2049人の日本人全ゲノムリファレンスパネルと今後、口頭発表, 長崎 正朗, 東北メディカル・メガバンク計画 合同研究会, 2017/1/27, 国内。
5. Construction of Japanese Reference Human Genome with Single Molecule Real-Time Sequencer, ポスター発表, Tomoko F. Shibata, Yoko Kuroki, Takahiro Mimori, Fumiki Katsuoka, Yosuke Kawai, Keiko Tateno, Akira Ono, Shin Ito, Jun Yasuda, Kengo Kinoshita, Masayuki Yamamoto, Masao Nagasaki, 東北メディカル・メガバンク計画 合同研究会, 2017/1/27, 国内。
6. coalescentSTR: a probabilistic approach for estimating short tandem repeat numbers considering unobserved genealogy of multiple samples, ポスター発表, Kaname Kojima, Yosuke Kawai, Naoki Nariyai, Takahiro Mimori, Takanori Hasegawa, and Masao Nagasaki, 東北メディカル・メガバンク計画 合同研究会, 2017/1/27, 国内。
7. Genome-wide genotype imputation of Japanese population-specific SNP array, ポスター発表, Yosuke Kawai, Takahiro Mimori, Kaname Kojima, Naoki Nariyai, Inaho Danjoh, Rumiko Saito, Jun Yasuda, Masayuki Yamamoto, Masao Nagasaki and the Tohoku Medical Megabank Project Study Group, 東北メディカル・メガバンク計画 合同研究会, 2017/1/27, 国内。
8. A computational approach to analyse copy number variants at base-pair resolution, ポスター発表, Takahiro Mimori, Naoki Nariyai, Kaname Kojima, Yukuto Sato, Yosuke Kawai, Yumi

Yamaguchi-Kabata, Masao Nagasaki, 東北メディカルメガバンク計画合同研究会, 2017/1/27, 国内.

9. Two thousand Japanese whole genome reference panel and reference genome in ToMMo, 口頭発表, Masao Nagasaki, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference in Genetics and Genomics, 2016/12/15, 国内
10. 日本人ゲノム情報基盤構築とバイオインフォマティクス, 口頭発表, 長崎 正朗, ゲノムテクノロジー第164委員会 第5期キックオフシンポジウム, 2016/11/15, 国内.
11. ハイスループットシーケンサによるマイクロサテライトリピート数推定法の高精度化, 口頭発表, 小島 要, 河合 洋介, 長崎 正朗, 科研費シンポジウム「複雑な生命現象を読み解くための大規模データ解析とモデリング」, 2016/11/8, 国内.
12. Whole genome reference panel of two thousand Japanese individuals and bioinformatics in ToMMo, ポスター発表, Masao Nagasaki, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Takahiro Mimori, Kazuharu Misawa, Tomoko F Shibata, Yumi Yamaguchi-Kabata, Yukuto Sato, Riu Yamashita, Nobuo Fuse, Shin Ito, Inaho Danjoh, Sakae Saito, Fumiki Katsuoka, Jun Yasuda, Masayuki Yamamoto, ToMMo Japanese Reference Panel Project, The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016 Annual Meeting, 2016/10/21, 海外.
13. Fine-scale genetic diversity of Japanese population, ポスター発表, Yosuke Kawai, Kazuharu Misawa, Takahiro Mimori, Kaname Kojima, Fumiki Katsuoka, Masayuki Yamamoto, Jun Yasuda, Masao Nagasaki, The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016 Annual Meeting, 2016/10/19, 海外.
14. Phasing variants of duplicated genes using whole genome sequencing data, ポスター発表, Takahiro Mimori, Naoki Nariai, Kaname Kojima, Yukuto Sato, Yosuke Kawai, Yumi Yamaguchi-Kabata, Masao Nagasaki, The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016 Annual Meeting, 2016/10/19, 海外.
15. 日本人 2,049 人の全ゲノムリファレンスパネルの構築と今後, 口頭発表, 長崎 正朗, 第23回日本遺伝子診療学会大会, 2016/10/07, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) B型肝炎に関する統合的臨床ゲノムデータベースの構築を目指す研究
(英語) Construction of integrated clinical genome database regarding hepatitis B related diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所
ゲノム医科学プロジェクト
プロジェクト長 溝上 雅史

所属 役職 氏名： (英語) National Research and Development Agency
Research Institute National Center for Global Health and Medicine
Genome Medical Science Project
Project Manager Masashi Mizokami

実施期間： 平成28年9月1日 ～ 平成29年3月31日

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 北海道大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
教授 坂本 直哉

所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterology and Hepatology
Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido
University
Professor Naoya Sakamoto

分担研究 (日本語) 日本肝臓学会とのネットワーク構築、北海道地区医療施設の統括、肝炎等
克服実用化研究事業の研究班(坂本班、H27年度に終了)との連携

開発課題名： (英語) To establish a network with The Japan Society of Hepatology, to preside
medical institutions in Hokkaido area, and to cooperate with study
group of Japan Agency for Medical Research and Development
Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者： 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 5件）

1. Suda G, Ogawa K, Yamamoto Y, Katagiri M, Furuya K, Kumagai K, Konno J, Kimura M, Kawagishi N, Ohara M, Umemura M, Ito J, Izumi T, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Tsubota A, Shimada N, Iio E, Tanaka Y, **Sakamoto N**: Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. *J Gastroenterol* 2017; in press.
2. Wang SC, Lai KR, Li CY, Chiang CS, Yu GY, **Sakamoto N**, Tu WY, Hsieh MH, Huang JF, Chuang WL, Dai CY, Yu ML: The Paradoxical Effects of Different Hepatitis C Viral Loads on Host DNA Damage and Repair Abilities. *PLoS One* 2017; 12:e0164281.
3. Suda G, Nagasaka A, Yamamoto Y, Furuya K, Kumagai K, Kudo M, Terashita K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Yoshida J, Meguro T, Kimura M, Ito J, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, **Sakamoto N**: Safety and efficacy of daclatasvir and asunaprevir in hepatitis C virus-infected patients with renal impairment. *Hepatol Res* 2016; Epub ahead of print.
4. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, **Sakamoto N**: Hepatitis B virus X protein impairs alpha-interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol* 2017; 89:267-275.
5. Ito J, Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kumagai K, Kikuchi H, Miyagishima T, Kobayashi T, Kimura M, Yamasaki K, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Terashita K, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, **Sakamoto N**: Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. *Hepatol Res* 2016; 46:1294-1303.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし