

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08542

研究課題名(和文) ゲノム情報に基づく肝移植後B型肝炎再発制御を目指した革新的治療戦略の構築

研究課題名(英文) Prevention of HBV recurrence by HBV vaccination based on SNP and allele of HLA class II

研究代表者

吉住 朋晴 (YOSHIKAZUMI, Tomoharu)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：80363373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：HBV関連疾患の生体肝移植後36例(肝硬変4例、急性肝不全10例、HBc抗体陽性ドナー22例)にHBVワクチンを投与した。ワクチン有効19例、無効17例であった。有効例では女性ドナーが有意に多く($P=0.001$)、肝硬変が有意に少なかった($P=0.04$)。有効例では、HLA-DPA1 rs3077のSNP TT例が有意に多く($P=0.008$)、HLA-DPB1 rs9277535のSNP AA例が有意に多かった($P=0.04$)。HBVワクチン有効19例中、現在まで生存している17例のうち11例では、HBV再発予防を全て中止することが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HBV関連肝移植患者において、HLA-DPB1のSNP及びHLA-DPB1/DRB1のアリルがHBVワクチンの効果と関連することが明らかとなった。HBVワクチン有効例では、免疫抑制状態であるにもかかわらず、HBV再発の制御が不要となることも明らかとなった。HBVワクチン感受性の高い症例に優先的にワクチンを接種することで、全く新しい移植後HBV再発/再活性化制御法確立の可能性が得られた。

研究成果の概要(英文)：Prevention of HBV recurrence after living donor liver transplantation (LDLT) was consisted of nucleotide analogue and Hepatitis B immunoglobulin (HBIG). But, ideal prevention of HBV recurrence is HBV vaccination. We gave HBV vaccination for 36 LDLT patients. Among them, 19 patients were effective and 17 patients were ineffective. Donor gender (female), primary disease (other than liver cirrhosis due to HBV), SNP(HLA-DPA1 rs3077 TT and HLA-DPB1 rs9277535 AA) and alleles of HLA class II (HLA-DPB1 02:01,04:02m HLA-DRB1 08:03,04:05 and HLA-DRB1 no 09:01,15:02) were predictive factors of HBV vaccination effect after LDLT. javascript:onTransientSave()

研究分野：肝移植

キーワード：B型肝炎ウイルス ワクチン 生体肝移植

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス(HBV)は劇症肝炎・肝硬変・肝細胞癌(HCC)の原因ウイルスである。HBVによる劇症肝炎、進行したHCCや末期肝硬変に対する治療法は肝移植に限られている。肝移植では健康な肝臓を移植するにもかかわらず、再発予防を行わないと、HBVは全例において移植直後から再感染し、免疫抑制剤投与下にある事から移植後高率にHBV再発を来す。現在では核酸アナログと高用量Hepatitis B immunoglobulin (HBIG)の投与により再発の制御が可能であることが報告され、その成績は劇的に改善し、肝移植の良い適応疾患と考えられるようになった。また、HBV既往感染であるHBc抗体陽性のドナーからHBV陰性のレシピエントへの肝移植で、高率にHBV再活性化を来すことが報告された。

肝移植後HBV再発制御には、HBVワクチン投与による能動免疫(HBs抗体)の獲得と核酸アナログ及びHBIGの中止が理想的と考えられる。これまでの生体肝移植後HBVワクチン投与の成績(HBs抗体陽転化率)は急性肝不全例で60%、HBc抗体陽性ドナー例で67%であったが、HBV陽性肝硬変例では0%で、満足な成績は得られていない。生体肝移植後は免疫抑制剤投与が必須であり、抗体産生に必要な抗原提示能・B細胞の成熟などの過程のいずれか、あるいは全てが抑制されている可能性がある。

最近、ゲノムワイド関連解析(GWAS)によりHLA-DPA1とHLA-DPB1の一塩基多型(SNP)が非移植患者におけるB型肝炎の慢性化と関連する事が報告された。HLA-DPB1上のrs9277535がGG、HLA-DPA1上のrs3077がCCの症例ではB型肝炎が慢性化し(HBs抗原陽性持続)、HLA-DPB1上のrs9277535がGA、HLA-DPA1上のrs3077がCTの症例では、B型肝炎が一過性の感染のみで治癒する(HBs抗原陰性化、HBs抗体陽性)。つまり、HLA-DPB1上のrs9277535がGA、HLA-DPA1上のrs3077がCTの症例ではHBV感染後にHBs抗体が陽性となるため、これらのSNPを持つ症例では、HBVワクチン投与後の有効性(HBs抗体の産生)予測因子となる可能性がある。

さらにHLA-DPB1のアリル解析から、配列に05:01,09:01を持つ症例ではB型肝炎が慢性化し(HBs抗原陽性)、配列に02:01,04:02を持つ症例では、B型肝炎が治癒することが報告された(PLOS ONE 2014; 9: e86449)。さらに、HLAクラスII分子に注目し、HLA-DRB1/DQB1のアリル配列もB型肝炎感染後の慢性化に関与する事が最近報告された。

我々は、これまでに70例のHBs抗原陽性あるいはHBs抗体陽性肝移植症例(HBVワクチン非投与例)において、レシピエントのHLA-DPB1 rs9277535のSNPとアリル配列が感染プロファイルと相関する事を明らかにした。肝移植前HBs抗体陽性37例においてHLA-DPB1のSNPがGA/AA例は73%とHBs抗原陽性33例の48.5%に対し、有意に高頻度であった(P=0.034)。また、肝移植前HBs抗体陽性37例においてHLA-DPB1のアリル配列に02:01,04:02を持つ症例は64%とHBs抗原陽性33例の41%に対し、高い傾向にあった(P=0.05)。

2. 研究の目的

HBV関連肝移植患者において、HLA-DPA1/DPB1のSNP及びHLA-DPB1/DQB1/DRB1のアリル配列を解析し、HBVワクチンが有効となる免疫学的メカニズムを解明することを目的とする。本研究はゲノム解析をHBV関連肝移植に応用した全く新しい試みであり、ドナー/レシピエントのHLA-DPA1/DPB1のSNP、HLA-DPB1/DQB1/DRB1のアリル配列と肝移植後HBVワクチン感受性の関係が明らかになれば、HBVワクチン感受性の高いドナー選択をする事が出来るようになるなど、全く新しい移植後HBV再発/再活性化制御法の開発が期待される。

3. 研究の方法

a) HLA-DPA1/DPB1のSNP及びアリルとHBVワクチンの効果に関する検討

生体肝移植後HBVワクチン投与を行い、その効果が明らかな症例の血液を用い、TaqManプローブを用いたリアルタイムPCR法にてHLA-DPA1/DPB1のSNP解析を行う。

b) HLA-DPB1アリルとHBVワクチンの効果に関する検討

上記と同症例を用い、HLA-DPB1のアリル配列の解析を行う。

c) HLA-DQB1/DRB1アリルとHBVワクチンの効果に関する検討

上記と同症例を用い、HLA-DQB1/DRB1のアリル配列の解析を行う。

4. 研究成果

背景因子: HBV関連疾患の生体肝移植後36例(肝硬変4例、急性肝不全10例、HBc抗体陽性ドナー22例)にHBVワクチンを投与した。レシピエントの性別は男性14例、女性22例。肝移植時の平均年齢46歳(14-70歳)、HBVワクチン投与時の平均年齢54歳(14-78歳)、肝移植からワクチン投与までの平均期間は4.5年(0.8年-21.3年)であった。肝移植前のHBs抗原陽性は11例、陰性25例。HBs抗体陽性は9例、陰性27例であった。HBVワクチン投与前に脾臓摘出を施行されていたのは17例、脾臓摘出非施行は19例であった。肝移植ドナーは男性25例、女性11例。ドナーの肝移植時平均年齢は42歳(21-60歳)であった。

HBV ワクチンの効果：HBV ワクチン有効 19 例、無効 17 例であった。有効例では女性ドナーが有意に多く ($P=0.001$)、肝硬変が有意に少なかった ($P=0.04$)。レシピエントの性別、肝移植時あるいはワクチン投与時の年齢では 2 群間に差を認めなかった。肝移植前に HBs 抗原あるいは HBs 抗体の有無、脾臓摘出の有無でも 2 群間に差を認めなかった。

HBV ワクチン有効例では、HLA-DPA1 rs3077 の SNP TT 例が 26.3%と無効例の 0%に対して有意に多く ($P=0.008$)、HLA-DPB1rs9277535 の SNP AA 例が 31.6%と無効例の 5.9%に対して有意に多かった ($P=0.04$)。また有効例では、HLA-DPB1 のアリル配列に 02:01,04:02 を持つ症例が 63.2%と無効例の 35.3%に対して多い傾向にあった ($P=0.09$)。HLA-DRB1 のアリル配列に 08:03,04:05 を含む例も 63.2%と無効例の 35.3%に対して多い傾向にあった ($P=0.09$)。逆に HLA-DRB1 のアリルに 09:01,15:02 を含む例は有効例で 31.6%と無効例の 58.8%に対して少ない傾向にあった ($P=0.09$)。これまでの報告で B 型肝炎の慢性化・治癒に寄与すると報告されている HLA-DPB1 のアリル配列 05:01,09:01、HLA-DQB1 のアリル配列 03:01,04:01、03:03,06:01 の頻度は両群間で差を認めなかった。HBV ワクチン有効 19 例中、現在まで生存しているのは 17 例。このうち 11 例では、HBV 再発予防を全て中止することが可能であった。一方、無効 17 例では、全例で HBV 再発予防のための核酸アナログ内服の継続が必要であった。

HLA-DPA1/DPB1 の SNP、HLA-DPB1/DQB1/DRB1 のアリル配列と HBV ワクチンの効果には関連があることが示唆され、有効例では HBV 再発予防の中止が可能で、本検討は患者 QOL・医療経済にも大きく寄与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshizumi T, Mori M.	4. 巻 50
2. 論文標題 Portal flow modulation in living donor liver transplantation: review with a focus on splenectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 21-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00595-019-01881-y.	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 Toshima T, Yoshizumi T, Kosai-Fujimoto Y, Inokuchi S, Yoshiya S, Takeishi K, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Prognostic Impact of Osteopenia in Patients Who Underwent Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World J Surg.	6. 最初と最後の頁 258-267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00268-019-05206-5	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 Yoshizumi T, Harada N, Mori M.	4. 巻 103
2. 論文標題 Biliary Stricture: The Achilles Heel of Pediatric Living Donor Liver Transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 1758-1759
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/TP.0000000000002573.	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 Yoshizumi T, Shirabe K, Mori M	4. 巻 8
2. 論文標題 It is time to abandon the Milan criteria.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatobiliary Surg Nutr.	6. 最初と最後の頁 56-58.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/hbsn.2018.10.08.	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 Yoshizumi T, Harada N, Mori M	4. 巻 Feb 4
2. 論文標題 Biliary Stricture: the Achilles heel of pediatric living donor liver transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002573.	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

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yoshizumi T, Mori M.
2. 発表標題 Long term outcomes of ABO incompatible liver transplant.
3. 学会等名 5th CLBS symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshizumi T, Mori M.
2. 発表標題 Surgery for Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 Indian Association of Surgical Gastroenterology Annual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉住朋晴 他
2. 発表標題 肝細胞癌合併B型肝硬変に対する生体肝移植の成績に関する検討と今後の展望
3. 学会等名 JDDW 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshizumi T
2. 発表標題 Open Left Lateral Donor Hepatectomy
3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018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	間野 洋平 (MANO Yohei) (10792244)	独立行政法人国立病院機構(九州がんセンター臨床研究センター)・その他部局等・肝胆膵外科医師 (87102)	
研究分担者	副島 雄二 (SOEJIMA Yuji) (30325526)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	戸島 剛男 (TOSHIMA Takeo) (40608965)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	西田 奈央 (NISHIDA Nao) (50456109)	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・上級研究員 (82610)	
研究分担者	本村 貴志 (MOTOMURA Takashi) (50719507)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	

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	原田 昇 (HARADA Noboru) (80419580)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	池上 徹 (IKEGAMI Toru) (80432938)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	
研究分担者	伊藤 心二 (ITO Shinji) (90382423)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	吉屋 匠平 (YOSHIYA Shohei) (20717079)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	

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