

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16460

研究課題名（和文）肝移植後NASH発症に関わるドナーならびにレシピエントの遺伝子多型

研究課題名（英文）The impact of single nucleotide polymorphism in donors and recipients on the development of graft steatohepatitis after liver transplantation.

研究代表者

上林 エレーナ幸江（Uebayashi, Elena Yukie）

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：40938750

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ドナー・レシピエントいずれの遺伝的素因が肝移植後脂肪性肝疾患の発症に重要であるかを判別することを目的とした。また、それらを組み合わせた遺伝的リスクスコアを用いることで、肝移植後脂肪性肝疾患の発症を予測することを目的とした。PNPLA3、TM6SF2、HSD17B13のジェノタイピングを行い、それらのリスクアレルを組み合わせて遺伝的リスクスコアを作成し、肝移植後脂肪性肝疾患との関係を調査した。レシピエントでは無く、ドナーのリスクアレルの保有が肝移植後脂肪性肝疾患の発症に寄与していた。また、遺伝的リスクスコアが高値であることは、肝移植後脂肪性肝疾患の独立した危険因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪性肝疾患はせっかく肝移植を行ったにも関わらず高率に再発する難治性疾患である。肝移植後の生活習慣等が再発に寄与していると指摘されてきたが、本研究は肝移植患者の遺伝的リスクアレルに着目した。本研究はレシピエントでは無く、ドナーのリスクアレル保有が肝移植後脂肪性肝疾患の発症に関与することを示した。ドナーのリスクアレルを組み合わせた遺伝的リスクスコアを用いることで肝移植後脂肪性肝疾患の発症を予測し得る可能性を示した。肝移植後脂肪性肝疾患の発症、進展を防ぐための治療計画策定に有用と思われる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to identify the genetic risk factors from donors or recipients that contribute to post-liver transplantation (LT) steatotic liver disease (SLD), focusing on the genetic risk score (GRS) based on single nucleotide polymorphisms in SLD patients. Genotyping of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 was performed, and the combined GRS was calculated. The relationship between the GRS and the incidence of post-transplant SLD was also evaluated. Donor risk alleles of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13, rather than recipient risk alleles, have been implicated in the development of post-transplant SLD. A high donor GRS was an independent risk factor for post-LT SLD.

研究分野：消化器外科学

キーワード：NAFLD NASH ASH Steatotic liver disease PNPLA3 Genetic risk score SNPs

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) は非飲酒者で肝炎ウイルス感染など他の要因がなく、肝臓に脂肪が蓄積する病気の総称である。世界での推定有病率は 26.8%にものぼり、もはやウイルス性肝疾患を上回っている (Younossi ZM, et al. Hepatology. 2016)。NAFLD には良性の経過をたどる単純性脂肪肝と、肝細胞変性壊死、炎症性細胞浸潤、線維化を伴い予後不良の非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH)が存在し、NASH の一部は肝硬変に進展する。NASH 肝硬変に対する肝移植数は増加しているが、肝移植施行後も術後脂肪肝を高率に認め、治療薬の変更を余儀なくされ、ひいてはグラフトロスにも繋がる非常に治療困難な病態である。

NAFLD の発症・進展には種々の因子が関与しており、遺伝的な素因も研究されてきた。GWAS (genome-wide association study)により感受性遺伝子の解析がなされ、*PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing 3 protein)・*TM6SF2* (transmembrane 6 superfamily member 2) 等を代表とする脂質代謝や肝繊維化進展に関与する NAFLD 感受性遺伝子が同定されている。日本人を対象とした GWAS でも *PNPLA3* を含む複数の NAFLD 感受性遺伝子が報告されている (Kawaguchi T, et al. PLoS One. 2018)。しかしながら、肝移植患者における研究はほとんど無く、これら感受性遺伝子の関与は未だ不明である。

肝移植患者においても肝移植後 graft 脂肪肝に NAFLD 感受性遺伝子が関与しているかは不明である。また関与しているのであれば肝移植後脂肪肝を発症する患者群をいかにして早期発見し、積極的治療に結び付けていくかは重要である。そこで我々は複数の遺伝因子を組み合わせたポリジェニックスコアに注目した。本スコアによって肝移植後脂肪肝の発症が予測できれば、肝移植後脂肪肝に対する新規治療戦略の確立に結びつくと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、ドナー・レシピエントいずれの遺伝的素因が肝移植後脂肪性肝疾患の発症に重要であるかを判別することを目的とした。また、それらを組み合わせた遺伝的リスクスコアを用いることで、肝移植後脂肪性肝疾患の発症を予測することを目的とした。

3. 研究の方法

当科で脂肪性肝疾患を原因とする肝移植を受けた 55 人の日本人レシピエントとそれぞれのドナーを対象とした。手術時摘出肝・ドナー生検肝のパラフィン埋没標本より DNA を抽出し、TaqMan SNP Genotyping Assay を用いてリアルタイム PCR 法によるジェノタイピングを行った。それらを組み合わせた遺伝的リスクスコアを算出し、肝移植後脂肪性肝疾患の発症との関連を評価した。

4. 研究成果

脂肪性肝疾患レシピエントはドナーやコントロール群 (日本人一般コホート) と比較し、リスクアレルの保有頻度が高いことがわかった。

	Genotypeカウントとリスクアレル頻度			Statistical analysis
	レシピエント n=55	ドナー n=55	コントロール n=14,129	
<i>PNPLA3</i>	5/17/33 (0.75)	7/35/13 (0.55)	(0.46)	recipient vs. donor: $P=0.003$ recipient vs. control: $P<0.001$ donor vs. control: $P=0.055$
<i>TM6SF2</i>	41/14/0 (0.13)	45/9/1 (0.10)	(0.08)	recipient vs. donor: $P=0.672$ recipient vs. control: $P=0.077$ donor vs. control: $P=0.478$
<i>HSD17B13</i>	3/16/36 (0.80)	5/20/30 (0.73)	(0.67)	recipient vs. donor: $P=0.267$ recipient vs. control: $P=0.003$ donor vs. control: $P=0.223$

Genotyp カウントは (A1A1/A1A2/A2A2) と表した
A2 がリスクアレルを表す

しかしながら、*PNPLA3*、*TM6SF2*、*HSD17B13* それぞれにおいて、レシピエントのリスクアレル保有数と肝移植後脂肪性肝疾患の発症との間に関連はなかった。一方で、ドナーのリスクアレルの保有数が増加するに従い、肝移植後脂肪性肝疾患の発症割合も増加していた。

リスクアレル数	n	Graft steatosis	Graft steatohepatitis
ドナー <i>PNPLA3</i>			
0	7	3 (42.9%)	2 (28.6%)
1	35	27 (77.1%)	21 (60.0%)
2	13	12 (92.3%)	9 (69.2%)
ドナー <i>TM6SF2</i>			
0	45	33 (73.3%)	25 (55.6%)
1	9	8 (88.9%)	6 (66.7%)
2	1	1 (100%)	1 (100%)
ドナー <i>HSD17B13</i>			
0	5	2 (40.0%)	0 (0%)
1	20	16 (80.0%)	10 (50%)
2	30	24 (80.0%)	22 (73.3%)

さらに、ドナーの遺伝的リスクスコアが高値であることは、肝移植後脂肪性肝疾患発症の独立した危険因子であることがわかった。

Baseline variables	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95% CI)	P値	オッズ比 (95% CI)	P値
レシピエント				
GRS (<3 vs. ≥3)	0.64 (0.12-2.83)	0.742		
年齢、年 (<60 vs. ≥60)	0.37 (0.09-1.43)	0.128		
性別 (男性 vs. 女性)	1.68 (0.46-6.72)	0.402	4.16 (1.03-21.42)	0.061
BMI (<25 vs. ≥25)	0.66 (0.19-2.23)	0.581	0.72 (0.20-2.62)	0.616
糖尿病 (あり vs. なし)	0.71 (0.20-2.53)	0.577	0.55 (0.13-2.17)	0.399
高血圧症 (あり vs. なし)	1.85 (0.36-12.49)	0.494	4.29 (0.74-32.78)	0.125
原疾患 (Alcoholic cirrhosis vs. NASH)	0.52 (0.14-1.93)	0.376		
ドナー				
GRS (<3 vs. ≥3)	4.52 (1.28-17.48)	0.012	6.76 (1.84-30.78)	0.007
年齢、年 (<50 vs. ≥50)	0.91(0.26-3.24)	1.000		
性別 (男性 vs. 女性)	0.47 (0.13-1.61)	0.261		
BMI (<25 vs. ≥25)	0.49 (0.06-3.26)	0.431		
肝移植時のGraft steatosis (あり vs. なし)	1.53 (0.28-10.59)	0.720		

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Makino Kenta, Ishii Takamichi, Ogiso Satoshi, Nakakura Akiyoshi, Nishio Takahiro, Fukumitsu Ken, Uebayashi Elena Yukie, Munekage Fumiaki, Horie Hiroshi, Iwaki Kentaro, Ito Takashi, Hatano Etsuro	4. 巻 未定
2. 論文標題 Combination of risk alleles of <i>PNPLA3</i>, <i>TM6SF2</i>, and <i>HSD17B13</i> of donors can predict recurrence of steatotic liver disease after liver transplantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 牧野健太, 石井隆道, 上林エレナ幸江, 堀江博司, 若間聡史, 伊藤孝, 友藤克博, 小木曾聡, 福光剣, 波多野悦朗
2. 発表標題 肝移植患者におけるNAFLD/NASH感受性遺伝子に基づいた術後steatosisの予測
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenta Makino, Takamichi Ishii, Satoshi Ogiso, Takashi Ito, Satoshi Wakama, Fumiaki Munekage, Hiroshi Horie, Elena Yukie Uebayashi, Ken Fukumitsu, Takashi Ito, Etsuro Hatano
2. 発表標題 Risk Alleles of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 of Donors are Closely Related to Graft Steatosis and Steatohepatitis After Liver Transplantation
3. 学会等名 The 2023 International Congress of ILTS (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 牧野健太, 石井隆道, 堀江博司, 若間聡史, 伊藤孝, 小木曾聡, 波多野悦朗
2. 発表標題 肝移植患者におけるNAFLD/NASH感受性遺伝子に基づいた術後steatosisの予測
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------