

自己評価報告書

平成23年 4月 25日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20590779

研究課題名（和文） C型慢性肝疾患での肝発癌と細胞外マトリックス分解系の遺伝子多型との関連

研究課題名（英文） The association of extracellular matrix metabolism-related gene polymorphisms with hepatic fibrosis progression and hepatocarcinogenesis in HCV chronic liver disease.

研究代表者

村脇 義和（MURAWAKI YOSHIKAZU）

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：90144659

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学，消化器内科

キーワード：遺伝子多型、C型肝炎、肝発癌、肝線維化

1. 研究計画の概要

C型慢性肝疾患では肝線維化の進行とともに肝発癌率が高くなり、肝硬変では年率7～8%と非常に高いことが知られている。ただ、肝線維化と肝発癌との関連メカニズムについては明らかでない。肝細胞癌は線維肝/硬変肝に発症するので、発癌後に発育成長するには周囲の結合織を融解する必要があり、この過程に細胞外マトリックス分解酵素が強く関与している。本研究ではC型慢性肝疾患での肝線維化進行度別での肝発癌率が異なる理由の一つに宿主側因子が関与していないか、細胞外マトリックス分解酵素（matrix metalloproteinase：MMP）、特異的阻害因子（tissue inhibitor of metalloproteinase：TIMP）、マトリックス代謝関連サイトカインの機能的遺伝子多型を解析し、肝線維化・肝発癌・肝細胞癌予後との関連を検討する。本研究はC型慢性肝炎での肝線維化・肝発癌への宿主側因子の関与を明らかにするものであり、患者管理のうえで临床上極めて有用な情報となる可能性が高い。具体的には、C型慢性肝炎・肝硬変を対象にして、マトリックス分解酵素（MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9）、マトリックス分解酵素阻害因子（TIMP-1、TIMP-2）、マトリックス代謝関連サイトカイン（TGF- β 1、CTGF、IL-1 β 、IL-10）の機能的遺伝子多型を解析し、肝線維化進行度・肝発癌率との関連を明らかにする。また、肝細胞癌の予後とこれら機能的遺伝子多型との関連についても明らかにする。

2. 研究の進捗状況

平成20年度は、MMP-7 -181 A/Gの機能的遺伝子多型と肝線維化進展および肝発癌との関連を検討したが、肝線維化、肝発癌のいずれとの明らかな関連が認められなかった。具体的には、MMP-7 遺伝子多型を慢性肝炎と肝硬変

と比較すると、慢性肝炎ではAホモ型85%、ヘテロ型14%、Gホモ型1%、肝硬変ではそれぞれ85%、15%、0%であり、両群間で差がなかった（ $p=0.97$ ）。肝細胞癌発生の有無で検討すると、非肝癌群でAホモ型88%、ヘテロ型11%、Gホモ型1%、肝癌発生群でそれぞれ82%、18%、0%であり、両群間で差を認めなかった（ $p=0.46$ ）。更に肝発癌に関して、背景肝の線維化の程度による影響を除外するために、慢性肝炎群、肝硬変群のなかで検討したが、いずれの群でもMMP-7 遺伝子多型と明らかな関連を認めなかった。

平成21年度は、肝細胞癌で細胞外マトリックス代謝関連酵素（MMP-1 -1607 1G/2G、MMP-2 -1306 C/T、MMP-3 -1171 5A/6A、MMP-7 -181 A/G、MMP-9 -1562 C/T）およびサイトカイン（IL-1 β -31 T/C、IL-1RN VNTR、TGF- β 1 +869 T/C）の機能的遺伝子多型を解析し、臨床病理学的所見と予後との関連を検討した。その結果、TGF- β 1 +869 CキャリアとMMP-3 5Aキャリアで診断時肝細胞癌サイズが有意に大きいことが明らかにされたが、他の臨床病理学的所見に関しては明らかな遺伝子多型頻度に差を認めなかった。各遺伝子多型別での肝細胞癌初発後の生存期間についてKaplan-Meier法で解析すると、IL-1 β とMMP-3において、高転写活性群であるIL-1 β Tホモ型、MMP-3 5Aキャリアで、肝細胞癌の予後が明らかに不良であることが示された。また、これら遺伝子多型を組み合わせると、IL-1 β -31 TホモかつMMP-3 5Aキャリアでその予後は著明に不良であった。

平成22年度は抗炎症性サイトカインIL-10の-1087 A/Gと-824 T/Cの機能的遺伝子多型を184例のC型慢性肝疾患で解析した。その結果、慢性肝炎と肝硬変の間で多型頻度に差を認め

なかったが、肝硬変患者では転写活性の低い-1087 A ホモ型、-824 T ホモ型で肝実質障害が強いことが明らかにされた。また、細胞外マトリックス分解酵素の生物学的活性を調整しているTIMP-2 の-418 G/C の機能的多型の解析では、C 型慢性肝炎と肝硬変で多型頻度に明らかな差を認めなかったが、肝硬変患者では転写活性の高い-418G ホモ型で肝硬変自体の病変の進行が強いことが示された。また慢性肝炎患者で長期観察した検討では、肝線維化進行速度が-418G ホモ型で速いことが認められた。

3. 現在までの達成度

C 型慢性肝疾患・肝細胞癌患者で、予定していた細胞外マトリックス代謝関連酵素およびサイトカインの機能的遺伝子多型の解析が順調に進んでおり、下記の成果でも記載しているが、学会発表、誌上発表もある程度出来ている。現時点での問題は症例数があまり増えていない点であり、今後更に患者さんの参加協力をお願いする予定である。

4. 今後の研究の推進方策

最終年度の今年度は、TIMP-1 の遺伝子多型の解析、線維化促進性サイトカイン CTGF の遺伝子多型の解析を追加して、遺伝子多型と肝線維化・肝発癌・予後との関連を総まとめして、誌上発表するように進めている。

5. 代表的な研究成果

(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6件)

- ① Ishida C, Ikebuchi Y, Okamoto K, Murawaki Y : Functional gene polymorphisms of interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *Inter Med* 50: 659-666, 2011
- ② Okamoto K, Ishida C, Ikebuchi Y, Mandai M, Mimura K, Murawaki Y, Yuasa I : The genotypes of IL-1 betat and MMP-3 are associated with the prognosis of HCV- related hepatocellular carcinoma. *Inter Med* 49: 887-895, 2010
- ③ 池淵雄一郎, 石田千尋, 岡本欣也, 村脇義和:TIMP-2 遺伝子多型と肝線維化進行. *薬理と治療* 38: s143-s145, 2010
- ④ 岡本欣也, 石田千尋, 池淵雄一郎, 万代真理, 三村憲一, 村脇義和:サイトカインおよびMMPの遺伝子多型とHCV関連肝細胞癌との関連. *薬理と治療* 37: s129-s136, 2009
- ⑤ 石田千尋, 池淵雄一郎, 岡本欣也, 村脇義和:Interleukin-10 遺伝子多型と肝線維化進行. *薬理と治療* 37: s89-s92, 2009
- ⑥ 前田直人, 大谷英之, 万代真理, 岡本欣也, 村脇義和:肝線維化および肝発癌とMMP-7 遺

伝子多型との関連. *薬理と治療* 36: s173-s176, 2008

[学会発表] (計8件)

- ① Ikebuchi Y, Ishida C, Okamoto K, Murawaki Y:The association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with the fibrosis progression in chronic liver disease C. *EASL 2011, Berlin, March 31, 2011*
- ② 池淵雄一郎, 石田千尋, 岡本欣也, 村脇義和 :C型慢性肝炎における肝線維化進行とTIMP-2 遺伝子多型との関連. 第46回日本肝臓学会総会、山形、2010年5月27日
- ③ 岡本欣也, 石田千尋, 池淵雄一郎, 村脇義和 :IL-10 およびTIMP-2 遺伝子多型とHCV関連肝細胞癌との関連. 第96回日本消化器病学会総会、新潟、2010年4月23日
- ④ Ishida C, Ikebuchi Y, Okamoto K, Murawaki Y :Association of functional gene polymorphisms of Interleukin-10 with the progression of liver fibrosis in Japanese patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *EASL 2010, Vienna, Apr 16, 2010*
- ⑤ Okamoto K, Ikebuchi Y, Ishida C, Murawaki Y :The association of IL-10 and TIMP-2 gene polymorphisms with HCC carcinogenesis and the prognosis in chronic hepatitis C patients. *EASL 2010, Vienna, Apr 16, 2010*
- ⑥ 石田千尋, 池淵雄一郎, 岡本欣也, 村脇義和 : C型慢性肝炎での肝線維化進行 Interleukin-10 遺伝子多型との関連. 第45階日本肝臓学会総会、神戸、2009年6月4日
- ⑦ 岡本欣也, 石田千尋, 池淵雄一郎, 大谷英之, 万代真理, 三村憲一, 前田直人, 村脇義和 :IL-1 β 、IL-1R RN、TGF- β 1、MMP-1、-2、-3、-7、-9の遺伝子多型とHCV関連肝細胞癌との関連. 第45階日本肝臓学会総会、神戸、2009年6月4日
- ⑧ Okamoto K, Manadai M, Ootani H, Mimura K, Maeda N, Murawaki Y :The genotypes of interleukin 1 beta, transforming growth factor beta 1 and matrix metalloproteinase 3 are associated with the prognosis of HCV related hepatocellular carcinoma patients. 16th UEGW, Vienna, Oct 21, 2008

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]