

令和元年5月29日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19340

研究課題名(和文) B型肝炎の病態における宿主遺伝子多型の関与についての検討

研究課題名(英文) Association of Single Nucleotide Polymorphism with hepatitis B

研究代表者

山田 涼子 (YAMADA, RYOKO)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70774339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：B型肝炎に対するペグインターフェロン治療の治療効果と宿主遺伝子多型の関連は明らかではなかったが、新規発癌例は1例もなかった。核酸アナログ治療により長期間良好なウイルス増殖制御が維持されている症例においては、治療開始5年以降にも新規発癌は抑制されていなかった。しかし、核酸アナログ治療開始5年時点でのHBs抗原量低値例、ならびに、HBコア関連抗原低値例では、5年以降の発癌は抑制されており、特に高齢の核酸アナログ治療例において、HBV DNA制御だけではなく、これらのウイルスマーカーを低下させることが長期予後改善につながる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B型肝炎に対する抗ウイルス治療は、現状ではインターフェロンと核酸アナログのみである。インターフェロンは単剤での抗ウイルス効果は限定的であるがHBs抗原低下効果の可能性があり、一方、核酸アナログによりウイルス増殖が抑制されていても発癌抑制効果が不十分であることが明らかとなった。それぞれの治療法の特徴を明らかにすることにより、2剤の併用療法など、今後の長期予後改善を目指した治療戦略の考案にとって意義のある研究成果であったと考える。

研究成果の概要(英文)：Treatment response by peginterferon among patients with HBV was low and 1L28B genotype had no impact on treatment response by peginterferon. However, no patient developed HCC during observation periods. Among patients who maintained viral suppression by NA, annual rates of HCC developing after 5 years of NA was not significantly suppressed compared with those within 5 years of NA treatment. However, HCC incidence after 5 years was suppressed among patients with lower HBs antigen titer or lower HB core related antigen titer at 5 years of NA treatment, especially in older patients. Log-term HBV DNA suppression by NA seemed insufficient to suppress HCC occurrence and decrease in other HBV related markers, such as HBs antigen or HB core related antigen, would bring better prognosis for patients who receive NA treatment.

研究分野：B型肝炎

キーワード：B型肝炎 肝癌 抗ウイルス治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎診療における目的は、肝不全および肝細胞癌の抑止により、感染者の生命予後およびQOLを改善することにある。免疫応答期を経て低増殖期あるいは寛解期に至る場合の予後は比較的良好であるが、免疫応答期が遷延する場合は、肝線維化が進展し、肝硬変、発癌に至る症例も少なくない。B型肝炎がいずれの活動期にあるかを判断する際の指標となるのは、肝細胞核内にある covalently closed circular DNA (cccDNA) から産生される血中HBV DNA量、HBs抗原/抗体、HBe抗原/抗体、および血清ALT値であるが、これらの病態が何によって決定されるかは明らかではなく、病態が進行する前の早期に予後を予測することは困難である。近年、ヒト遺伝子においてゲノムワイドに均一に配置された約90万箇所の遺伝子多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)の一括タイピングが可能となり(Genome Wide Association Study, GWAS)疾患感受性遺伝子が同定されてきている。最近では、B型慢性肝炎の病態に関与するSNPとして、IL28B遺伝子およびHLA-DP遺伝子が報告されている(文献1、2)。活動性肝炎が持続する症例に対しては、抗ウイルス療法が行われる。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法として、核酸アナログ(NA)とIFNが用いられている。日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインでは、抗ウイルス療法の長期目標をHBs抗原消失としているが、これは、NA治療によるHBs抗原消失例では、HBs抗原持続陽性例に比して有意に肝発癌が低率であることに基づく(文献3)。しかし、現在広く行われているNA療法の肝細胞核内のcccDNAを鋳型としたHBV DNA産生過程における逆転写酵素を阻害し血中HBV DNAを低下させるため、HBs抗原減少に対して直接作用を有さず、HBs抗原の低下は緩徐である。肝細胞核内のcccDNAと血中HBs抗原は相関するため、NAによる血中HBV DNA陰性化持続例でも肝発癌をきたすのは、肝細胞核内に残存するcccDNAが関与している可能性がある。IFNはNAに比して強いHBs抗原低下作用を有する。しかし、抗ウイルス効果に関連する因子は不明である。

1. Li W, et al. Liver Int 2011
2. Kamatani Y, et al. Nat Genet 2009)
3. Kim GA, et al. Gut 2014

2. 研究の目的

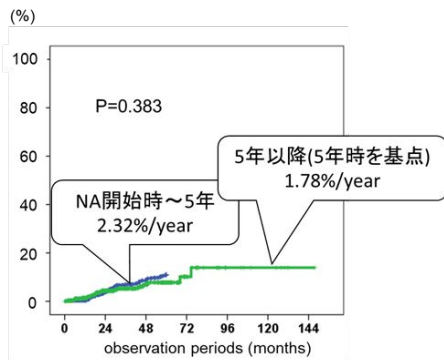
B型肝炎の病態における宿主遺伝子多型の関与についての検討”を行うことを目的とする。B型肝炎には多様な病態があり、これらの病態は肝発癌や肝不全などの予後に大きく影響する。しかし、これらの病態に関与する因子については明らかではなく、自然経過例あるいは抗ウイルス療法を介入した症例の予後を予測することは困難である。活動性肝炎を呈する症例に対して予後改善を目指した抗ウイルス療法が行われているが、抗ウイルス効果や肝発癌抑制効果に関連する因子は十分に明らかにされていない。一方、近年、B型肝炎の病態や治療効果に宿主遺伝子多型が関連することが報告されている。本研究では、B型肝炎の抗ウイルス療法の治療効果に関連する因子について宿主遺伝子多型を含めた検討を行う。

3. 研究の方法

- (1) NA治療を施行するB型肝炎患者において、NA治療後の発癌症例と非発癌症例それぞれについて、HBV関連マーカーの変動と肝発癌の関連を前向き後向きに検討する。
 - (2) PegIFN治療における治療効果関連因子と宿主遺伝子多型の関連についての検討
- PegIFN治療を施行するB型肝炎患者における治療効果を検討し、治療効果関連因子としての宿主遺伝子多型(IL28B SNP)の意義を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 2000年1月から2012年11月までに当院ならびに関連施設においてNA治療を開始した肝発癌既往のないB型慢性肝炎患者のうち、NA開始後HBV DNA陰性化達成かつウイルス学的ブレイクスルー未発現の512例(開始時年齢:52.5±11.7歳、男/女:301/211、HBV DNA:6.9 log copies/mL、観察期間92.3±30.5ヵ月)を対象とし後ろ向き前向きに観察を行った。NA開始後の累積発癌率(3年/5年/7年、1年以内の発癌を除外)は6.9%/11.0%/14.9%であり、NA開始10年後までに毎年新規発癌を認めた。NA開始後5年時点まで発癌なく経過観察しえたのは396例で、5年以降の発癌は21例であった。NA開始5年以内の発癌率は2.32%/年に対して、5年以降は1.78%/年であり、発癌率に有意差を認めなかった($p=0.383$)(図1)。背景肝別に検討すると、非肝硬変例において5年以内と5年以降の発癌率に有意差を認めなかった(0.94%/年 vs. 1.34%/年、 $p=0.332$)。5年以降の発癌症例は、5年以内の発癌症例に比して、NA開始年齢が低く、肝硬変例が少なく、NA開始時アルブミン高値であったが、発癌時年齢に有意差を認めなかった(64.4±8.2歳 vs. 64.3±7.8歳、 $p=0.953$)。5年以降の発癌に関与する独立因子は、高齢(HR=1.07、 $p=0.008$)、24週後GTP高値(HR=1.02、 $p=0.001$)であった。また、ウイルスマーカーの変動と発癌の関連についてエンテカビル投与症例において検討したところ、NA開始年齢55歳以上では、5年経過時点のHBs抗原1000IU/mL未満において、有意にその後の新規発癌が低率であった($p=0.025$)。5年経過時点のHBコア関連抗原が3.0logIU/mL未満の症例からは、5年以降の新規発癌を認めなかった。



(図 1)

(2) B型肝炎に対するペグインターフェロン 2a 投与症例 61 例において、著効（治療終了 24 週後の HBV DNA<3.3logIU/mL、HBe 抗原陰性、ALT 正常化）を達成したのは、HBe 抗原陽性例では 8%(3/39)、HBe 抗原陰性例では 36.4%(8/22)、HBe 抗原セロコンバージョンを達成したのは 22.2%(8/36)であった。しかしながら、HBe 抗原陽性例における HBe 抗原セロコンバージョン率は、治療終了 24 週時に 21%であったが、96 週時に 28%、142 週後に 42%と、経時的に上昇を認めた。IL28B 遺伝子多型は、major allele が 11 例、minor allele が 1 例であり、IL28B 遺伝子多型と治療効果に関連を認めなかった。治療終了 24 週後に著効を達成しなかった症例においても、投与中の HBs 抗原量は低下傾向を認め、また、投与終了後の新規発癌症例は認めなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 7 件)

山田涼子、他「核酸アナログによりウイルス制御が得られている B 型慢性肝疾患症例の長期予後」第 104 回日本消化器病学会総会、2018 年

山田涼子、他「エンテカビル長期投与例における HBs 抗原量と予後の検討」第 54 回日本肝臓学会総会 2018 年

山田涼子、他「核酸アナログ投与 5 年以降における新規発癌の検討」第 22 回日本肝臓学会大会 2018 年

Ryoko Yamada, et al. 「The incidence rates of hepatocellular carcinoma didn't decrease after 5 years of maintaining viral suppression with nucleos(t)ide analogue treatment in hepatitis B patients.」The 69th Annual Liver Meeting, AASLD 2018

山田涼子、他「核酸アナログによるウイルス制御下における肝発癌の検討 多施設共同研究」第 53 回日本肝臓学会総会 2017 年

山田涼子、他「B 型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療の長期治療効果」第 21 回日本肝臓学会大会 2017 年

山田涼子、他「肝炎ウイルス制御例における肝発癌リスクについて 多施設共同研究」第 20 回日本肝臓学会大会 2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。