

機関番号：85401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590672

研究課題名（和文） 肝細胞癌のリスク要因としての生活習慣とインスリン抵抗性に関する症例対照研究

研究課題名（英文） A case-control study of lifestyle and insulin resistance as risk factors for hepatocellular carcinoma

研究代表者

大石 和佳 (OHISHI WAKA)

財団法人 放射線影響研究所・広島臨床研究部・臨床検査科長

研究者番号：20393423

研究成果の概要（和文）：原爆被爆者コホートの保存血清を用いて、肝炎ウイルス感染、放射線、生活習慣の肝細胞癌（HCC）リスクへの影響およびリスク増加に寄与するバイオマーカーを調査した。放射線被曝は B 型および C 型肝炎ウイルス感染と独立して HCC リスクの増加に寄与すること、飲酒、肥満、喫煙は、それぞれ独立して非 B 非 C 型 HCC リスクの増加に関連すること、より高い IL-6 レベルは、肝炎ウイルス感染の有無に関わらず、HCC リスクの増加に寄与することが示された。

研究成果の概要（英文）：We examined impact of hepatitis virus infection, radiation, as well as lifestyle on risk of hepatocellular carcinoma (HCC) and biomarkers contributing to increased risk of HCC, using stored sera from a cohort of atomic bomb survivors. This study showed that radiation exposure contributed to increased risk of HCC, independently of hepatitis B and/or C virus infections, and that alcohol consumption, obesity, and smoking were each associated independently with increased risk of non-B, non-C HCC. Higher IL-6 levels contributed to increased risk of HCC irrespective of hepatitis virus infection.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：肝炎ウイルス、肝細胞癌、生活習慣、炎症、インスリン抵抗性、コホート内症例対照研究、放射線被曝

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス（HBV）およびC型肝炎ウイルス（HCV）感染は、慢性肝炎、肝細胞癌（HCC）の主な原因として確立されている。慢性肝炎からHCCへの進展は、ウイルス側因子（HBVおよびHCV感染の有無、genotype、ウイルス量）や、宿主側因子（年齢、性差、人種）そして、生活習慣関連因子によって影響されると考えられている。これまで、多くの臨床および疫学的調査が、

飲酒や喫煙習慣、経口避妊薬などがHCCリスクの増加と関連することを報告している。一方で、いくつかの疫学調査が、コーヒー摂取は、肝機能（ALT値、 γ -GTP）を改善し、肝硬変およびHCCへの進展抑制に関与することを明らかにしている。近年、糖尿病の合併、肝細胞内への過剰な鉄沈着や肥満に基づく脂肪肝では、酸化ストレスが亢進して、慢性肝炎を進展させることなどが指摘されている。さらに、HCCのリスク要因と

して糖尿病や肥満が注目されているが、これらはインスリン抵抗性によって特徴づけられている。また、多くの疫学的調査は、欧米ばかりでなくアジア諸国においても、肥満や2型糖尿病が大腸癌、腎癌、前立腺癌、閉経後乳癌、卵巣癌のような種々の癌発症リスクを増加させることを明らかにしている。肥満とHCCの関連について、国内外の報告も増えてきているが、HCCの最も重要なリスク因子であるHBVあるいはHCV感染状態を厳密かつ詳細に考慮して解析している一般住民を対象としたコホート研究は少ない。

これまでの研究で、我々は、HBV およびHCV感染、HCC診断10年前の肥満(BMI > 25.0 kg/m²)、そしてエタノール換算 40g/日以上以上の飲酒は、それぞれ独立した HCC のリスク要因であること、肥満と HCV 感染との間に、HCC 発症リスクに対する有意な高相乗的交互作用があること、さらに線維化の程度を調整しても肥満は HCC の独立したリスク要因であることを明らかにし、報告した。

しかし、肝炎ウイルス感染と生活習慣関連因子の交互作用が、HCC発症に与える影響については、未だ不明な部分が多い。そこで、肥満のHCC発症リスク増加への寄与、そしてHCV感染と肥満のHCC発症リスクに対する高相乗的交互作用の機序を解明するために、HCC発症前の保存血清を用いてインスリン抵抗性および炎症、酸化ストレスに関連するバイオマーカーを測定し、これらのバイオマーカーとHCC発症リスクとの関連について検討した。

2. 研究の目的

本研究では、HCC発症リスクにおける肝炎ウイルス感染の関与と生活習慣関連因子をはじめとするリスク因子との交互作用を検討し、インスリン抵抗性、炎症、酸化ストレスとHCC発症リスクとの関連について放射線被曝を考慮に入れて検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究デザインと対象

広島と長崎の放影研で1958年から長期追跡を行っている約20,000人の成人健康調査(AHS)コホートの中で、保存血清が利用可能でHCCを発症した症例224名とその症例に性、年齢、都市、血清保存の時期と方法を一致させたHCCに罹患していない対照644名を用いてコホート内症例対照研究を行った。

また、対照は、放射線被曝の影響をより効率的にみるために、線量0群と、線量分布に基づいて分けた3つの線量群の合計4つの

線量区分から構成されるコホート内層化抽出法(カウンターマッチング)を行い選択した。

(2) インスリン抵抗性および炎症、酸化ストレスに関連するバイオマーカーの測定

HCC診断前0-6年未満に保存され、測定に必要な血液量を有する症例189名と対照602名、HCC診断前6-16年に保存され、測定に必要な血液量を有する症例160名と対照472名の血清を用いて、インスリン抵抗性および炎症に関連するサイトカイン(TNF- α 、IL-6、MCP-1)、インスリン抵抗性に関連するアディポサイトカイン(アディポネクチン、レジスチン、レプチン)、酸化ストレスマーカー(ホモシステイン)、炎症マーカー(高感度CRP)を測定した。

(3) 生活習慣関連因子と被曝線量の情報

交絡因子として、飲酒、喫煙習慣については、1965年の健診時の質問票調査の情報を使用した。飲酒量は、酒類と量を考慮に入れて定量化した。BMIについては、AHS健診の時に測定された身長、体重から算出した。

個々人の被曝線量は、DSO2線量評価システムに従い、被曝地点と遮蔽状況に関する情報に基づき推定された臓器線量(肝臓線量)を使用した。

(4) 統計解析

放射線被曝のHCC発症リスクとの関連について、肝炎ウイルス感染と生活習慣関連因子(飲酒量、喫煙習慣、HCC診断10年前のBMI)を考慮に入れて検討し、放射線被曝のHCC発症リスクへの寄与を評価した。また、非B非C型HCC発症リスクにおける放射線被曝あるいは生活習慣関連因子(飲酒量、HCC診断10年前のBMI、喫煙習慣)の関連についても評価した。

各種バイオマーカーとHCC発症リスクとの関連について、交絡因子(飲酒量、HCC診断10年前のBMI、喫煙習慣、被曝線量)を考慮に入れて検討し、これらのバイオマーカーのHCC発症リスクへの寄与を評価した。

4. 研究成果

(1) HCC発症リスクにおける放射線とウイルス感染の影響

飲酒量、HCC診断10年前のBMI、喫煙習慣を調整した解析で、放射線量1Gy、HBVあるいはHCV感染に対するHCCの相対リスク[95%信頼区間(CI)]は、放射線量とHBV/HCV感染を同時にモデルに適合させない場合、それぞれ1.67(1.22-2.35)、63(20-241)、83(36-231)であり、適合させた

場合、それぞれ、1.82 (1.09-3.34)、50 (16-184)、87 (37-251)であった。これらの結果より、放射線被曝、HBV および HCV 感染は、それぞれ独立して HCC リスクの増加に寄与することが示された。

(2) 非B非C型HCC発症リスクにおける放射線と生活習慣関連因子の影響

非B非C型HCCの割合は、全HCC症例の21.3% (B型HCC 13.7%、C型HCC 62.6%、B+C型HCC 2.4%) であった (図1)。

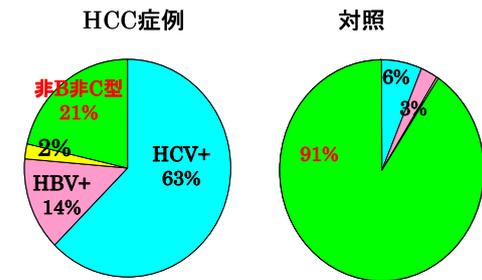
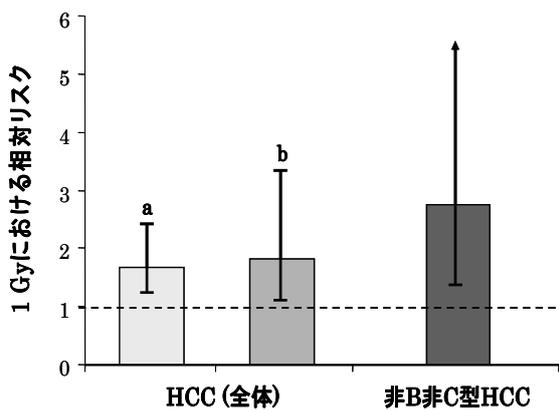


図1. HCC症例と対照におけるHBV/HCV感染状況

放射線量1Gyに対する非B非C型HCCの相対リスク (95%CI) は、飲酒量、HCC診断10年前のBMI、喫煙習慣を調整しない場合、1.90 (1.02-3.92) であり、調整した場合、2.74 (1.26-7.04) であった (図2)。これらの結果より、放射線被曝は、飲酒、肥満、喫煙と明らかに交絡しない非B非C型HCC発症の有意なリスク要因であることが示された。



飲酒量、BMI、喫煙習慣で調整

- a 肝臓線量とHBV/HCV感染を別々にモデルに適合させた場合
- b 肝臓線量とHBV/HCV感染を同時にモデルに適合させた場合

図2. 放射線量1GyにおけるHCC発症リスク

エタノール換算40g/日以上、BMI > 25.0kg/m²の肥満、現喫煙に対する非B非C型

HCCの相対リスク(95%CI) は、放射線量を調整しない場合、それぞれ5.25 (1.04-33.5)、2.85 (0.86-10.5)、3.78 (0.99-17.1)であり、調整した場合、それぞれ5.49 (0.98-39.2)、3.17 (0.92-12.3)、5.95 (1.34-33.2)であった。これらの結果より、エタノール換算40g/日以上の飲酒、肥満、喫煙は、それぞれ独立して非B非C型HCCのリスク増加に関連することが示された。

(3) HCC発症リスクに寄与するバイオマーカーの検討

①対照におけるCRP、IL-6、HCC診断10年前のBMIとの相関

CRP と IL6、BMI の相関係数は、それぞれ 0.29 (P <0.001)、0.28 (P <0.001) であり有意な関連が示された。また、IL-6 と BMI の相関係数は、0.06 (P = 0.13) であった。

②HBV/HCV感染のみを調整して各種バイオマーカー (低値群、中間値群、高値群の3分位により層別化) とHCC発症リスクとの関連を検討した。

CRP レベルの低値群に対する中間値群と高値群の HCC の相対リスク (95%CI) は、それぞれ 1.53 (0.62-3.91)、1.92 (0.88-4.40) であり、有意な関連は見られなかった。IL-6 レベルの低値群に対する中間値群と高値群の HCC の相対リスク (95%CI) は、それぞれ 2.88 (1.03-8.95)、4.15 (1.48-13.1) であり、IL-6 レベルの増加が有意に HCC リスクの増加に寄与することが示された (P = 0.023)。

③HBV/HCV 感染、飲酒量、HCC 診断 10 年前の BMI、喫煙習慣、放射線量を調整して各種バイオマーカー (3 分位により層別化) と HCC 発症リスクとの関連を検討した。

CRP レベルの低値群に対する中間値群と高値群の HCC の相対リスク (95%CI) は、それぞれ 2.09 (0.73-6.44)、2.06 (0.77-5.83) であり、有意な関連は見られなかった。IL-6 レベルの低値群に対する中間値群と高値群の HCC の相対リスク (95%CI) は、それぞれ 3.87 (1.18-14.7)、5.28 (1.60-20.6) であり、IL-6 レベルの増加が有意に HCC リスクの増加に寄与することが示された (P = 0.019)。

(4) まとめ

- ①放射線被曝は、HBV および HCV 感染と独立して HCC 発症リスクの増加に寄与することが示された。
- ②飲酒、肥満、喫煙は、それぞれ独立して非B非C型HCC発症リスクの増加に関連することが示された。
- ③IL-6 レベルは、肝炎ウイルス感染の有無に関わらず、HCC 発症リスクの増加に寄与することが示された。

5. 主な発表論文等

(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 15 件)

- ① Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: A nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomar.* 17(4): 846-854, 2008. 査読有
- ② Tsuge M, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Hiramatsu A, Imamura M, Ohishi W, Arataki K, Aikata H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. A case of fulminant hepatic failure caused by hepatitis E virus. *Clin J Gastroenterol.* 1(2):69-74, 2008. 査読有
- ③ Nakanishi S, Yamane K, Ohishi W, Nakashima R, Yoneda M, Nojima H, Watanabe H, Kohno N. Manganese superoxide dismutase Ala16Val polymorphism is associated with the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *Diabetes Res Clin Pract.* 81(3):381-385, 2008. 査読有
- ④ Fujiwara S, Suyama A, Cologne JB, Akahoshi M, Yamada M, Suzuki G, Koyama K, Takahashi N, Kasagi F, Grant EJ, Lagade F, Hsu WL, Furukawa K, Ohishi W, Tatsukawa Y, Neriishi K, Takahashi I, Ashizawa K, Hida A, Imaizumi M, Nagano J, Cullings HM, Katayama H, Ross P, Kodama K, Shore RE. Prevalence of Adult onset multi-factorial disease among offspring of atomic bomb survivors. *Radiation Res.* 170(4):451-457, 2008. 査読有
- ⑤ 大石和佳、茶山一彰. 慢性 B 型肝炎の治療－治療薬選択、治療期間の判断の実際－. *Medical Practice.* 25(10):1847-1851, 2008. 査読無
- ⑥ Suzuki G, Cullings HM, Fujiwara S, Matsuura S, Kishi T, Ohishi W, Akahoshi M, Hayashi T, Tahara E. LTA 252GG and GA genotypes are associated with diffuse type noncardia gastric cancer risk in the Japanese population. *Helicobacter.* 14(6):571-579, 2009. 査読有
- ⑦ Ohishi W, Chayama K. Current treatment for chronic hepatitis B in Japan. *Clin J Gastroenterol.* 2(5): 325-330, 2009. 査読有
- ⑧ 大石和佳、柘植雅貴、茶山一彰. HBV 遺伝子型と B 型慢性肝炎の予後. *臨床消化器内科.* 24(6): 653-659, 2009. 査読無
- ⑨ Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K. Common variation of IL 28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol.* 53(3): 439-443, 2010. 査読有
- ⑩ 大石和佳、茶山一彰. C 型肝炎ウイルス RNA および核酸検査. *日本臨床増刊. 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3).* 東京: 日本臨床社 68: 450-453, 2010. 査読無
- ⑪ 大石和佳、茶山一彰. B 型肝炎ウイルス研究 update. *肝胆膵.* 62(2): 203-209, 2011. 査読無
- ⑫ Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K. Predictive value of the IL28 polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 2a and 2b. *J Hepatol.* 2011;54(3):408-414. 査読有
- ⑬ Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Tsuge M, Chayama K. Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 53(4): 1237-1245, 2011. 査読有
- ⑭ Ohishi W, Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Clin Exp Nephrol*, in press. (Published online:01 June 2011) 査読有
- ⑮ Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y. Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infection and subsequent progression of liver fibrosis. *Hum Immunol*, in press. 査読有

[学会発表] (計 10 件)

- ① 大石和佳: C 型肝炎ウイルスのクリアランス、感染持続、病態進行に関する免疫学的プロファイル. 第 44 回日本肝臓学会総会. 2008 年 6 月 5 日 愛媛
- ② 大石和佳: C 型肝炎ウイルスのクリアランスと感染持続における HLA-DRB1 対立遺伝子の影響. 第 45 回日本肝臓学会総会. 2009 年 6 月 4 日 神戸
- ③ Hayashi T: Effects of IL-10 gene polymorphisms and atomic-bomb radiation exposure on risks of stomach and liver cancers. 55th Annual Meeting of the Radiation Research Society 2009/10/03-2009/10/07 Savannah, Georgia, USA

- ④ 大石和佳：メタボリックシンドロームにおける肝機能異常と脂肪肝の実態. 第13回日本肝臓学会大会. 2009年10月15日 京都
- ⑤ Ohishi W: Effect of radiation exposure on risk of hepatocellular carcinoma in atomic bomb survivors. AACR-JCA Eighth Joint Conference. 2010/02/07 Waikoloa, USA
- ⑥ 大石和佳：C型肝炎ウイルス感染におけるHLA-DRB1とNKG2D遺伝子多型の影響. 第46回日本肝臓学会総会. 2010年5月27日 山形
- ⑦ 大石和佳：非B非C型肝細胞癌リスクにおける放射線被曝と生活習慣の影響. 第14回日本肝臓学会大会. 2010年10月15日 山形
- ⑧ Ohishi W: Effects of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2010/11/02 Boston, USA
- ⑨ Yoshida K: Effects of NKG2D and MICA genetic polymorphisms on hepatitis C virus infection. BIT's 1st World Congress of Virus and Infections 2010. 2010/07/31-2010/08/03 Busan, South Korea
- ⑩ 大石和佳：非B非C型肝細胞癌のリスク因子：コホート内症例対照研究. 第47回日本肝臓学会総会. 2011年6月2日 東京

[その他]

ホームページ等

<http://www.rerf.jp/news/pdf/Hepatology.pdf>

(研究成果)

http://www.rerf.jp/library/rr_e/rr1007.htm

(研究成果)

6. 研究組織

(1)研究代表者

大石 和佳 (OHISHI WAKA)

財団法人 放射線影響研究所・広島臨床研究部

・臨床検査科長

研究者番号：20393423

(2)研究分担者

藤原 佐枝子 (FUJIWARA SAEKO)

財団法人 放射線影響研究所・広島臨床研究部

・部長

研究者番号：70359454

コローン ジョン (COLOGNE JOHN)

財団法人 放射線影響研究所・統計部・

任期付研究員

研究者番号：50344411

(3)連携研究者
なし