

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月10日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590733

研究課題名（和文）

肝疾患の治療反応性と予後に関連する遺伝子素因の解析

研究課題名（英文） Analysis of genetic predisposition in relation to prognosis and response to therapy in liver diseases

研究代表者

岩崎 良章（IWASAKI YOSHIAKI）

岡山大学・保健管理センター・准教授

研究者番号：00314667

研究成果の概要（和文）：ウイルスの遺伝子型や患者の種々の背景とともに、免疫遺伝子(IL28B)およびITPA遺伝子の型と各々C型肝炎の抗ウイルス治療効果および治療順守率との関連、PNPLA3遺伝子型と脂肪肝および高度の脂肪沈着を伴うC型肝炎の病態との関連、さらにC型肝炎治療後の肝発癌との関連を明らかにした。また、肝炎ウイルス以外による肝癌とPNPLA3遺伝子型の関連、MICA遺伝子型とC型肝炎関連肝癌との関連を多数例の解析から明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated an association between IL28B and ITPA genotypes and response to antiviral therapy and adherence to therapy, respectively, in chronic hepatitis C patients. Association between PNPLA3 genotype and non-alcoholic fatty liver diseases or severe steatosis in chronic hepatitis C and association between PNPLA3 genotype and development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis C patients who had been treated with antiviral therapy were revealed. Finally, association between PNPLA3 genotype and HCC of non-viral origin and association between MICA genotype and hepatitis C virus-related HCC were demonstrated by an analysis of a substantial number of patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：ウイルス肝炎、脂肪肝、肝細胞癌、遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

ウイルス肝炎を主体とした慢性肝疾患に対する治療法の進歩により予後の改善が期待されるが、なお難治例は残されており、これらの症例は肝線維化の進行と肝発癌の高危険群である。近年のゲノム解析の進歩により、宿主側の遺伝子多型と疾患発症リスクならびに治療反応性や予後との関連が明らかになりつつある。しかしながら、ウイルス側の因子と遺伝子多型も含めた宿主側の種々の因子を併せた疾患リスクや治療反応性ならびに予後との関連についての総合的かつ詳細な検討は未だ少ない。

2. 研究の目的

本研究では治療抵抗性ならびに予後に関与する肝疾患の進行（肝線維化進展、肝不全、肝発癌）に関連する宿主の遺伝的素因の意義を明らかにし、既知のウイルス側および宿主側の両因子も含めて総合的に解析を行うことにより、疾患高危険群の囲い込みおよび治療適応例の選別や無効例における予後不良群の特定に供するとともに、難治性の慢性肝疾患例に対する新たな治療戦略開発の手掛かりを探索することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) ペグインターフェロン α とリバビリン併用療法を導入した1型かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎950例を対象に、宿主因子、ウイルス遺伝子とともに宿主ゲノムについて解析した。ウイルス遺伝子は増幅後に直接シーケンスにて、遺伝子多型はTaqMan PCR法にて解析した。

①宿主ゲノム（IL28B rs8099917）とウイルス変異（Core 70、ISDRアミノ酸配列）を含めた宿主の背景因子と治療効果の関係を解析した。

②IL28B遺伝子多型と治療中のウイルス動態と治療反応性の関連を解析した。

③48週の標準投与群（123例）と52週以上の延長投与群（62例）について、IL28BおよびITPA遺伝子多型(rs2596542)と治療反応性、治療順守率との関連を解析した。

④治療後の肝発癌の関連因子を宿主遺伝子多型（IL28B、PNPLA3 rs738409）を含めて解析した。

(2) 組織学的に診断した非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 50例と、背景（年齢、性別、BMI）を一致させたC型慢性肝炎 (CHC) を226例より抽出し、PNPLA3遺伝子多型を解析した。

(3) 新規に診断された肝細胞癌638例におけるPNPLA3、MICA遺伝子多型(rs2596542)と病型、病態、予後との関連を解析した。

4. 研究成果

(1) ①ペグインターフェロン α とリバビリン併用療法を導入したgenotype 1かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎950例において、SVR率は39% (372/950)であり、背景因子では年齢、性別、血小板数、 γ -GT、ウイルス量、ヘモグロビン値、フェリチン値がSVRに関連していたが、IL28BおよびCore 70を加えた解析では、IL28Bのみが有意な因子であり ($P < 0.001$)、Core 70、 γ -GT、フェリチン値に傾向を認めた。治療反応性における宿主因子の重要性が明らかとなった。

②C型慢性肝炎119例の治療中のウイルス動態の解析では、IL28B minorジェノタイプ (TG/GG) ではIL28B majorジェノタイプ (TT) に比較してウイルス量の減少・陰性化が遅く、無反応例も多かった。治療4週目の早期のウイルス減少もminor例でmajor例に比較して低か

った。IL28B minorで著効の得られた例では、治療4週目のウイルス量が1 Log IU/mL以上の減少を示しており、十分なウイルス減少の得られないminor例では全例非著効であり、早期の治療効果予測に有用であった。

③延長投与群においてIL28B minorが高頻度であり(P=0.03)、延長投与によりIL28B minor例においても著効率の改善傾向を認めた。一方、ITPAの遺伝子多型には両群間で差を認めなかった。リバビリン投与率は両群ともITPA minor例でやや高い傾向であった。以上より、IL28B、ITPA遺伝子多型解析は延長治療の必要性、治療効果予測に有用と考えられた。

④抗ウイルス治療後のC型慢性肝炎では、AFP値とともにPNPLA3遺伝子多型が治療後の肝癌発生に関連している事を見出した。したがって、治療後の肝癌危険群の囲い込みにPNPLA3遺伝子多型の情報が有用である可能性が示唆された。

(2) PNPLA3遺伝子多型は、NAFLDでCC/CG/GGが3/22/25、CHCで11/28/11とリスクアレルGの頻度がNAFLDで有意に高かった(P=0.005)。さらに肝脂肪化が30%以上の症例の解析では、CHCとNAFLDの全例がGアレルを有していた。すなわちC型慢性肝炎で脂肪化が高度の症例では、NAFLDと同様の病態が関与していると考えられた。

(3) B型およびC型肝炎ウイルス関連の肝細胞癌に比較して、非B非C肝細胞癌においてPNPLA3のminor homozygote (GG)が有意に高率であった(P=0.002)。B型およびC型肝細胞癌においても、PNPLA3 minor homozygoteはアルコール性肝疾患および代謝異常と関連する傾向を認めた(P=0.09)。すなわち、PNPLA3と非ウイルス性肝癌発症との関連が示唆された。一方、B型および非B非Cに比較してC型において、

MICAのリスクアレルAが有意に高率であった(P=0.049)。生存率との関連は認めなかった。MICA遺伝子多型のC型肝炎における肝発症との関連が示唆された。

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1件)

①Yasuto Takeuchi, Fusao Ikeda, Yuki Moritou, Hiroaki Hagihara, Tetsuya Yasunaka, Kenji Kuwaki, Yasuhiro Miyake, Hideki Ohnishi, Shinichiro Nakamura, Hidenori Shiraha, Akinobu Takaki, Yoshiaki Iwasaki, Kazuhiro Nouse, Kazuhide Yamamoto, The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis, Journal of Gastroenterology、査読有、48巻、2013、405-412
DOI: 10.1007/s00535-012-0647-3

[学会発表] (計11件)

①和田 望、C型慢性肝炎の肝脂肪化におけるPNPLA3の関与についての検討、第16回日本肝臓学会大会、平成24年10月11日、神戸国際展示場(神戸)

②岩崎良章、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるテプレノン併用の無作為化比較試験による検討、第16回日本肝臓学会大会、平成24年10月11日、神戸国際展示場(神戸)

③岩崎良章、高齢者C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の工夫、第16回日本肝臓学会大会、平成24年10月10日、神戸国際展示場(神戸)

④竹内康人、HCV関連肝細胞癌の遺伝子学的成

因についての検討、第48回日本肝臓学会総会、平成24年6月7日、ホテル金沢（金沢）

⑤池田房雄、宿主とウイルス因子から見た1型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する治療法選択、第48回日本肝臓学会総会、平成24年6月7日、石川県立音楽堂（金沢）

⑥岩崎良章、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α +リバビリン併用療法における血清フェリチン値の検討、第48回日本肝臓学会総会、平成24年6月8日、JR金沢駅前もてなしドーム（金沢）

⑦竹内康人、The relationships of PNPLA3 rs738409 polymorphism with the etiology of liver diseases and the incidence of hepatocellular carcinoma、第62回米国肝臓病学会年次総会、平成23年11月8日、モスコーン・ウエスト（サンフランシスコ）

⑧森藤由記、C型肝炎におけるPNPLA3遺伝子の遺伝子多型と病態・インターフェロン治療効果の検討、第53回日本消化器病学会大会、平成23年10月22日、マリンメッセ福岡（福岡）

⑨池田房雄、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α +リバビリン併用療法の期間延長投与による治療効果改善におけるIL28B、ITPA遺伝子多型の影響、第53回日本消化器病学会大会、平成23年10月22日、マリンメッセ福岡（福岡）

⑩岩崎良章、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α +リバビリン併用療法におけるIL28B遺伝子多型とウイルス動態の検討、第15回日本肝臓学会大会、平成23年10月20日、マリンメッセ福岡（福岡）

⑪池田房雄、C型慢性肝炎（1型かつ高ウイルス量）に対するペグインターフェロン α +リバビリン併用療法におけるコア蛋白アミノ酸配

列とIL28B遺伝子多型の検討、第47回日本肝臓学会総会、平成23年6月2日、ホテルグランパシフィック・LE DAIBA（東京）

〔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〕

ホームページ等

<http://soran.cc.okayama-u.ac.jp/view?l=ja&u=ff19e0699a7c238974506e4da22f6611&sm=name&sl=ja&sp=1>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 良章 (IWASAKI YOSHIAKI)

岡山大学・保健管理センター・准教授

研究者番号：00314667

(2) 研究分担者

池田 房雄 (IKEDA FUSAO)

岡山大学・大学院医歯薬総合研究科・助教

研究者番号：10534571

清水 憲二 (SHIMIZU KENJI)

岡山大学・大学院医歯薬総合研究科・特命教授

研究者番号：10037286

(H22→H23：研究分担者)