

# GWASから同定されたC型肝炎の治療効果に関連する遺伝子多型

## IL28Bの遺伝子診断による個別化医療

田中靖人

ゲノムワイド関連解析により、19番染色体の*IL28B* 遺伝子周辺に、C型慢性肝炎の標準療法であるペグインターフェロン+リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用療法の有効性に関連する遺伝子多型 (SNP) を発見した。このなかで代表的な SNP である rs8099917 (マイナーアレル G) をもつ HCV 患者群は、危険率約 30 倍の確率 ( $p = 2.68 \times 10^{-32}$ ) で PEG-IFN/RBV 併用療法が無効となることがわかった。最近、「IL28B の遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」として新規先進医療に認可され、C型慢性肝炎に対して治療する前にこの遺伝子多型を調べることで高い確率で治療効果の予測が可能となり、テーラーメイド医療として期待される。

**キーワード** ● IL28B (IL-28B)、遺伝子多型 (SNP)、インターフェロン  $\alpha$ 、GWAS

### はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) 感染者数は、現在、全世界で1億7,000万人、わが国で約200万人のHCVキャリアがいると推定されている。HCV感染が成立すると、70～80%はHCV感染が持続し、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと移行する。わが国の肝細胞癌の原因の約7割を占めている。したがって、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は重要であり、現時点で標準治療であるペグインターフェロン+リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用療法で根治させることができるようになったが、日本人に最も多い遺伝子型1型高ウイルス量の症例では50%程度の根治しか得られず、約20%はPEG-IFN/RBV併用療法が全く効かないのが現状である。しかも、わが国では高齢者の割合が多く、さまざまな副作用により減量・中断を余儀なくされる治療法であることから、治療前の効果予測がきわ

めて重要と考えられる。その治療効果予測因子として、HCV遺伝子型、ウイルス量、コア領域やNS5A領域のアミノ酸変異などのウイルス側因子に加えて、ペグインターフェロン、またはリバビリンのアドヒアランス (薬剤因子)、年齢、性差、肝線維化進展度、インスリン抵抗性などの宿主側因子の重要性が多数報告されているが、それらの治療前効果予測は約50%程度に留まる。

一方、ヒトゲノム計画の成功により、ヒト遺伝子は個人差として約300個に1個の遺伝子多型 (SNP) が存在し、このSNPが個々の薬剤反応性や副作用に大きく関与することが続々と明らかとなってきた。近年、ゲノムワイドに均一に配置された約90万カ所 (日本人では62万カ所) のSNPを一括タイピングすること、すなわちゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が可能になり、病態進展に多因子が関与すると想定されてきたⅡ型糖尿病、クローン病など

Strong association of variants in *IL28B* gene with response to pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C identified by a genome-wide association study

Yasuhito Tanaka : Department of Virology & Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences / Clinical Laboratory, Nagoya City University Hospital (名古屋市立大学大学院医学研究科病態医学ウイルス学 / 名古屋市立大学病院肝疾患センター中央臨床検査部)

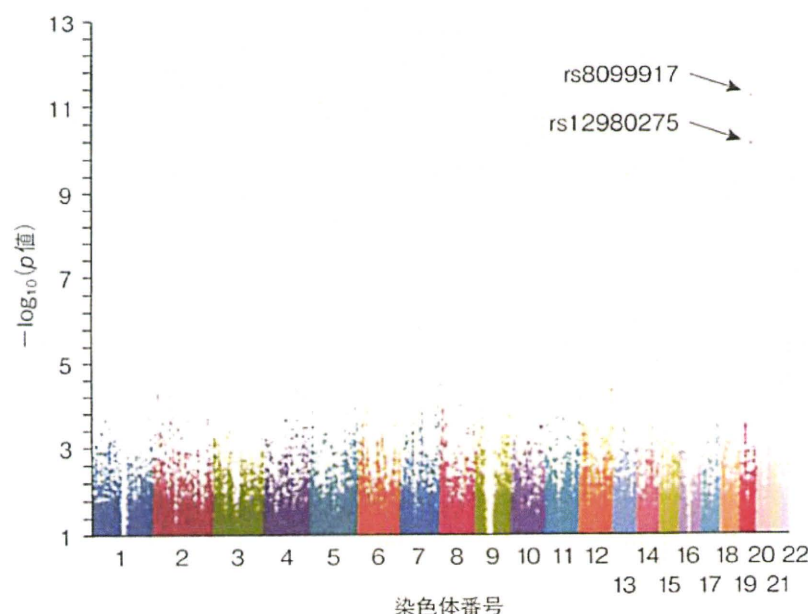


図1 GWAS第一ステージの結果  
全ゲノムに対してSNPs解析を実施した。各点は1つのSNPsを示す（文献3より転載）

において疾患感受性遺伝子の同定が矢継ぎ早に報告されている<sup>1) 2)</sup>。

## 1 C型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV治療効果を規定する遺伝要因

前記のような状況から、HCV治療にかかわる宿主側因子の同定を試みるべく、われわれは多施設共同研究により、C型慢性肝炎に対する現行の標準治療法であるPEG-IFN/RBV併用療法を受けた患者を対象としてGWASを実施した。第一のスクリーニングとして、治療有効群（著効例＋再燃例）と無効群に対して90万SNPのアレイを用いてGWASを実施した。その結果、19番染色体のIL28遺伝子周辺に治療無効群に関連を示す有意なSNPを見出した（図1）<sup>3)</sup>。このとき最も関連を示したSNPはrs8099917 [ $p < 3.11 \times 10^{-15}$ , OR (odds ratio) = 30] であり、治療抵抗性を示す有力な因子であった。この因子の関連を確認するために、別のコホート群を用いた解析を実施した。先の検討で関連を示したSNP周辺を詳細に解析したところ、rs8099917の他にも治療抵抗性と強く関連したSNPが

いくつも発見された。これらは強い連鎖不平衡<sup>※1</sup>にあり、危険因子をもつハプロタイプのORは約11倍であった ( $p < 1.35 \times 10^{-25}$ , 図2)。さらに、年齢、性別、線維化、治療歴、ウイルス量、IL28B SNP、ALT、血小板にて多変量解析を行った結果、IL28B SNP [OR = 37.68 (16.71 ~ 83.85),  $p < 0.001$ ] と女性 [OR = 3.32 (1.49 ~ 7.39),  $p = 0.003$ ] が治療無効に関連する因子であった（丸括弧内は95%信頼区間を示す）。

われわれの検討と類似の結果が独立した2グループからはほぼ同時に発表され、この因子に関しては、人種を越えた関連が確認された<sup>4) 5)</sup>。Geらはヒスパニック、アフリカ系アメリカ人、ヨーロッパ系アメリカ人を対象として解析を実施した。彼らが見出した最も有意なSNPはrs12979860であり、アジア系、ヒスパニック、ヨーロッパ系アメリカ人では治療効果との強い相関が認められた（図3）。一方で、アフリカ系アメリカ人では、それらに比べて相関が低かった。このことは、治

### ※1 連鎖不均衡

生物の集団において、複数の遺伝子座の対立遺伝子または遺伝的マーカー（多型）の間にランダムでない相関がみられること。

| SNPs      |            |           |            |           |           |           | p 値                    | OR (95 % CI)      |
|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|-------------------|
| rs8105790 | rs11881222 | rs8103142 | rs28416813 | rs4803219 | rs8099917 | rs7248668 |                        |                   |
| T         | A          | T         | C          | C         | T         | G         | $1.81 \times 10^{-32}$ | 0.1 (0.04 ~ 0.12) |
| C         | G          | C         | G          | T         | G         | A         | $1.35 \times 10^{-25}$ | 11.1 (6.6 ~ 18.6) |

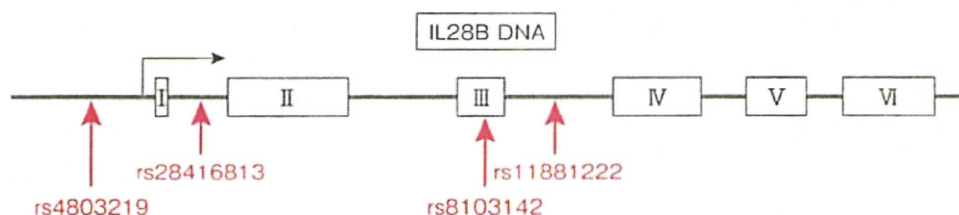


図2 治療効果に寄与する SNPs とハプロタイプ

赤字はIL28B プロモーター領域および遺伝子内の SNP を表す (表は文献3より引用)

療反応性を示す rs12979860 の C アレルがアフリカ系アメリカ人では多人種に比べて低くなっており、以前より指摘されているアフリカ系で治療反応性が悪いことを遺伝的に説明するものであった。一方、Suppiah らはわれわれの解析と同様の rs8099917 を最も有意な SNP として報告している。rs12979860 と rs8099917 は一見異なる結果であるようにみえるが、これらの SNP はゲノム上の近接した位置にあり、HapMap<sup>※2</sup> データによると連鎖不平衡が成立していると推測できるため、実際は同一の結果であると推察でき、解析に使用したプラットフォームの違いと考えられる。

## 2 IL28B SNP と HCV コア 70 番目の変異

IL28B SNP を治療前に測定することで、これまでにない高い確率で治療効果を予測することができるようになった (約 80 % の的中率)。さらに予測精度を上げるためには、各種臨床情報やウイルス変異 [IFN 感受性決定領域 (ISDR)] と IL28B SNP の結果とを組み合わせることが重要である。これまでの報告をみると、IL28B マイナーアレルをもち、HCV コア 70 変異株に感

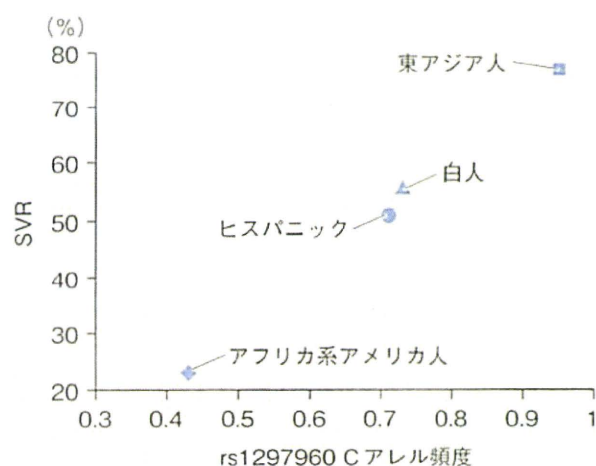


図3 人種間の SVR 率とアレル頻度の違い

治療反応性である rs1297960 が C となるアレル頻度は SVR 率と相関する。SVR: sustained virological response (著効率) (文献4より引用)

染している人は PEG-IFN/RBV 併用療法で著効 (SVR) がほとんど得られないことがわかった。

最近、ペグインターフェロン+リバビリン+プロテアーゼ阻害剤 (テラプレビル) 3 剤併用療法でも、IL28B SNP は予測因子として重要であることが報告された<sup>6)</sup>。すなわち、IL28B メジャーアレルの人はコア 70 変異にかかわらず 80 % 前後の SVR が得られる。一方、C 型肝炎患者の約 20 % 存在する IL28B ヘテロあるいはマイナーアレルの人はコア 70 変異と組合わせて検討すると、コア 70 野生株の場合、50 % SVR が得られ

### ※2 HapMap

ヒトの病気や薬剤に対する反応性にかかわる遺伝子を発見するための基盤を整備するプロジェクトで、染色体上のある領域について遺伝子型およびアレル頻度のデータやそれ以外のゲノム情報を含むデータベースを提供する。

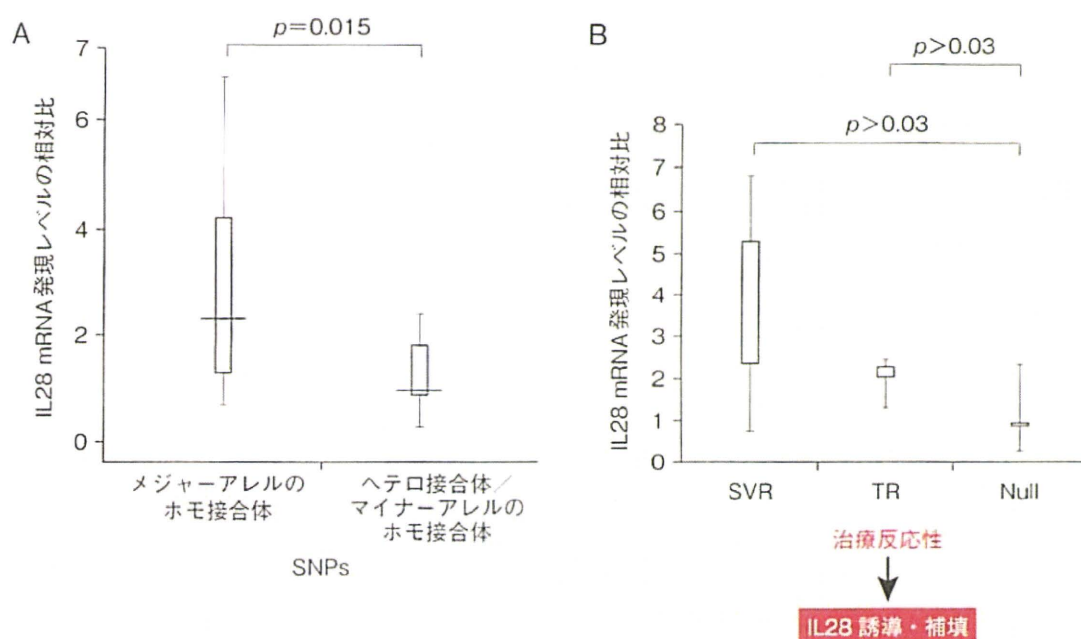


図4 IL28の誘導・補填によるC型慢性肝炎治療の可能性

A) 末梢血単核球 (PBMC) におけるIL28B SNPとIL28遺伝子発現レベルの関連。B) PEG-IFN/RBV併用療法の効果とIL28遺伝子発現レベルの関連。治療無効群 (Null) での有意な発現レベルの低下より、IL28の誘導・補填による治療法の確立が期待される。TR: transient response (一過性有効群) (Aは文献4より引用)

るが、コア70変異株の場合、たった12%しかSVRが得られない。このように、IL28B SNP検査を軸として、HCVコア70変異の有無を検討することで治療効果予測率を向上させることができる。

### 3 IL28B SNPと遺伝子発現レベル

これまで述べてきたように、独立した3グループから報告された有意なSNPは主にIL28B遺伝子の周辺に蓄積していた。この遺伝子がコードするタンパク質は、type III-IFNに属するIFN- $\lambda$ の1つであり、IFN- $\lambda$ 3ともよばれている。このIFN- $\lambda$ はその特異的な受容体 (IL28RA) を利用しており、その受容体の発現には組織特異性がある (肝細胞では発現)。そのため全組織に発現が認められるIFN- $\alpha/\beta$ の受容体との違いが指摘されており、生体における機能の違いが示唆されている。このようなことから、IFN- $\lambda$ を利用した治療では標的組織を狙った効果と、他組織での副作用の抑制が可能となるのではないかと期待されている。実際に、

ペグ化IFN- $\lambda$ 1 (IL29) は、臨床試験 (phase I b) がアメリカで実施されており、抗HCV効果が比較的強く副作用も少ないことから、その有効性が期待されている<sup>7)</sup>。また、今回同定されたIL28Bマイナーアレルをもつグループでは末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) でのIL28遺伝子発現レベルが低く、治療効果別に検討してみても無効群でその発現レベルが低いことから (図4 A, B)、IL28を補填あるいは誘導する治療が期待される。

### 4 IL28B SNPと肝臓内インターフェロン誘導遺伝子群 (ISG) の発現

IL28B遺伝子は19番染色体長腕に位置し、約1.5 kbと非常に小さいが、その詳細な機能は不明である。唯一、IFN- $\lambda$ は共通のクラスIIサイトカイン受容体 (IL28R) に結合し、IFN誘導遺伝子群 (interferon stimulated genes: ISG) の発現レベルを向上させ、抗ウイルス活性を発揮することが報告されているが

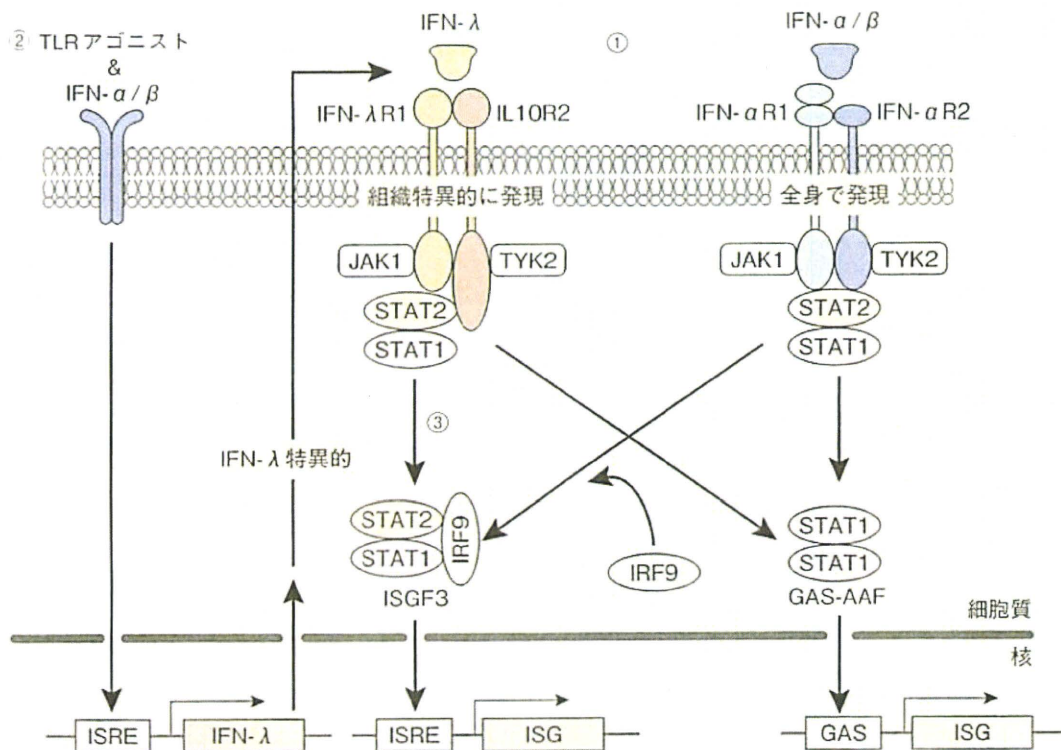


図5 IFN-λ およびIFN-α によるIFN誘導遺伝子群 (ISG) の発現パスウェイ

- ① IFN-αRは全身で発現しているが、IFN-λR1はIL10R2と二量体を形成し、組織特異的に発現している。  
 ② IFN-λはTLRアゴニストやIFN-α/βにより誘導される。③ IFN-λはIFN-α/βと同様にJAK-STATの経路を介してISGを誘導し、抗ウイルス効果を発揮する（文献10より引用）

（図5）。実際の臨床に使用されているIFN-αやβに比べてISGの誘導は弱い。ただし、IFN-αとλの併用により抗ウイルス効果が増強されるとする報告もみられる<sup>8)</sup>。

最近、IL28Bマイナーアレルを有する治療抵抗群において、治療前の肝臓内ISGの発現レベルが高いことが報告されている<sup>9)</sup>。これまでの報告にもあるように、ISGが治療前から高いグループではIFN-α投与に伴うISGの誘導が乏しく、抗ウイルス効果が期待できない。一方、IL28Bメジャーアレルを有するグループでは、治療前のISGが低く、IFN-α投与に伴うISGが強く誘導され、抗ウイルス効果を発揮する。今後は、IL28B遺伝子型別のIL28Bのタンパク質レベルでの違い、さらにはIL28BとIFN-αの相互作用を明確にする必要がある。

## ■ おわりに：C型慢性肝炎に対する個別化治療をめざして

ヒトゲノムを対象とした一連の検討によりC型慢性肝炎における宿主側の治療予測因子が同定された。このSNP情報を利用することで、これまでにない高い確率で治療効果を予測することができるようになった（約80%の的中率）。このIL28B遺伝子多型検査については2010年7月12日に開催された、厚生労働省：第50回先進医療専門家会議において「IL28Bの遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」として新規先進医療と認められた。先進医療としての認可日は2010年8月1日である。治療効果予測のさらなる的中率向上が必要であるものの、この因子の同定によりテーラーメイド医療が現実のものとなりつつある。すなわち、治療無効と予測された場合、現状のPEG-

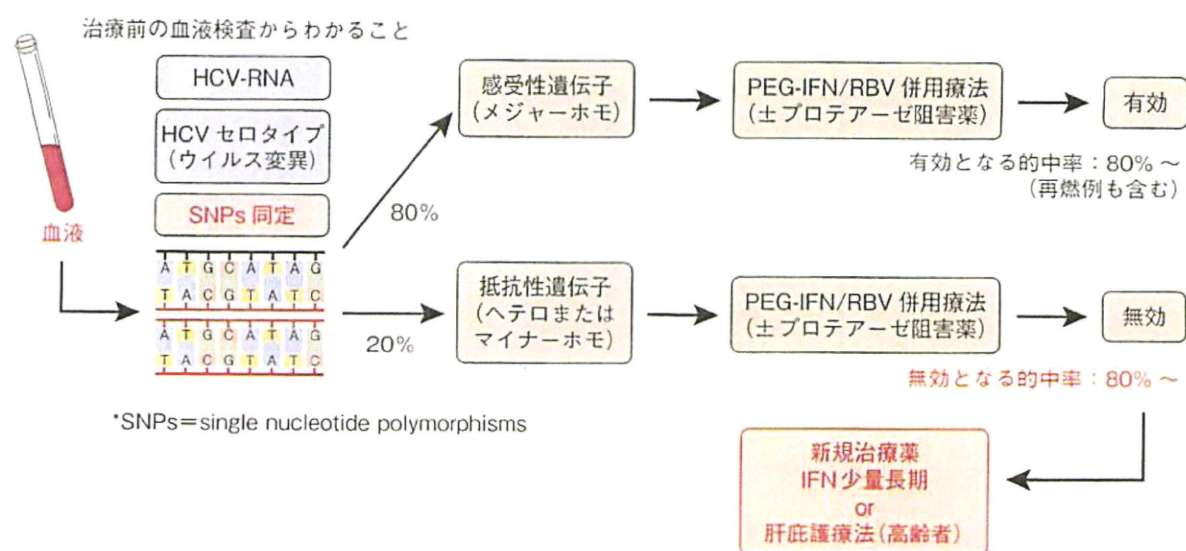


図6 IL28B 遺伝子多型検査に基づいた治療戦略

セログループ1型/高ウイルス量の患者(C型慢性肝炎患者全体の約60%)を対象として、IL28B(IFN-λ)領域遺伝子多型(SNPs)を治療前に測定することによりPEG-IFN/RBV治療効果を高い確率で予測可能である

IFN/RBV 併用療法をあえて行わない選択肢もあり、新規治療法や少量長期IFN治療(発癌抑止目的)を選択することで無効な副作用の苦痛や出費から免れることができる(図6)。また、今回検出されたものは先天的な因子であるため、今後は後天的なゲノム変化やこれまでのウイルス因子も考慮に入れる必要がある。それらの複合的な解析により、治療効果を左右する真のウイルス側、宿主側の因子を同定し、テーラーメイド医療を実現するために、さらなる予測的中率の向上を計っていく必要がある。

## 文献

- 1) Barrett, J. C. et al.: Nature Genet., 40: 955-962, 2008
- 2) Saxena, R. et al.: Science, 316: 1331-1336, 2007
- 3) Tanaka, Y. et al.: Nature Genet., 41: 1105-1109, 2009
- 4) Ge, D. et al.: Nature, 461: 399-401, 2009
- 5) Suppiah, V. et al.: Nature Genet., 41: 1100-1104, 2009
- 6) Akuta, N. et al.: Hepatology, 52: 421-429, 2010
- 7) Muir, A. J. et al.: Hepatology, 52: 822-832, 2010
- 8) Marcello, T. et al.: Gastroenterology, 131: 1887-1898, 2006
- 9) Honda, M. et al.: Gastroenterology, 139: 499-509, 2010
- 10) Tanaka, Y. et al.: Hepatol. Res., 40: 449-490, 2010

## 参考図書

「座談会 C型肝炎ウイルス感染と宿主因子: 特にIL28Bについて」(田中靖人 他), 肝臓, Vol.51 No.7, pp327-347, 日本肝臓学会, 2010

「IL28B: C型肝炎治療効果を規定する遺伝子多型—C型肝炎に対するテーラーメイド治療の確立を目指したゲノムワイド関連解析」(田中靖人 他), 肝臓, Vol.59 No.6, pp1187-1193, アークメディア, 2009

## Profile

### 著者プロフィール

田中靖人: 1991年3月, 名古屋市立大学医学部卒業。'91年5月~'93年3月, 名古屋市立大学病院臨床研修医。'93年4月~'96年3月, 名古屋第二赤十字病院消化器内科医師。'96年4月~'97年3月, 遠州総合病院消化器内科医師。'97年4月~2001年3月, 名古屋市立大学大学院医学研究科。1999年~2001年, 米国立保健研究所(NIH)留学(Visiting Fellow)。'01年8月~'02年10月, 名古屋市立大学病院助手。'02年11月~'06年8月, 名古屋市立大学病院講師。'06年9月~'09年9月, 名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学助教授(准教授)。'08年7月~現在, 名古屋市立大学病院肝疾患センター副センター長。'09年10月~現在, 名古屋市立大学大学院病態医学講座(ウイルス学)教授, 中央臨床検査部部長。研究テーマ: ①肝炎ウイルス感染・複製モデルを用いた基礎的研究, ②世界各国における肝炎ウイルスの分子疫学的研究\*, ③肝疾患におけるゲノムワイド関連解析: '08年から厚生労働省研究班の代表者として, 今回の成果であるIL28B遺伝子多型の臨床的有用性を報告し, 先進医療にも承認された。

\* '08~'09年度 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業: テーラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究(代表)。'10~'12年度 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業: ウイルス性肝炎に対する応答性を規定する宿主因子も含めた情報のデータベース構築・治療応用に関する研究(代表)

# IL28B 遺伝子多型に基づいた C 型肝炎診療の展望

## はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者数は現在、全世界で1億7000万人、わが国で約200万人のHCVキャリアがいると推定されている。HCV感染が成立すると、70～80%はHCV感染が持続し、慢性肝炎、肝硬変、肝がんへと移行する。わが国の肝細胞がんの原因の約7割を占めている。従って、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は重要であり、現時点で標準治療であるペグインターフェロン+リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用療法で根治させることができるようになったが、日本人に最も多い1型高ウイルス量の症例では50%程度の根治しか得られず、約20%はPEG-IFN/RBV併用療法が全く効かないのが現状である。しかも、わが国では高齢者の割合が多く、さまざまな副作用により減量・中断を余儀なくされる治療法であることから、治療前の効果予測が極めて重要と考えられる。従来、治療効果予測因子として、さまざまなウイルス側因子、宿主側因子が知られているが、本稿では、2009年に我々が報告したIL28B遺伝子多型を中心に述べる。

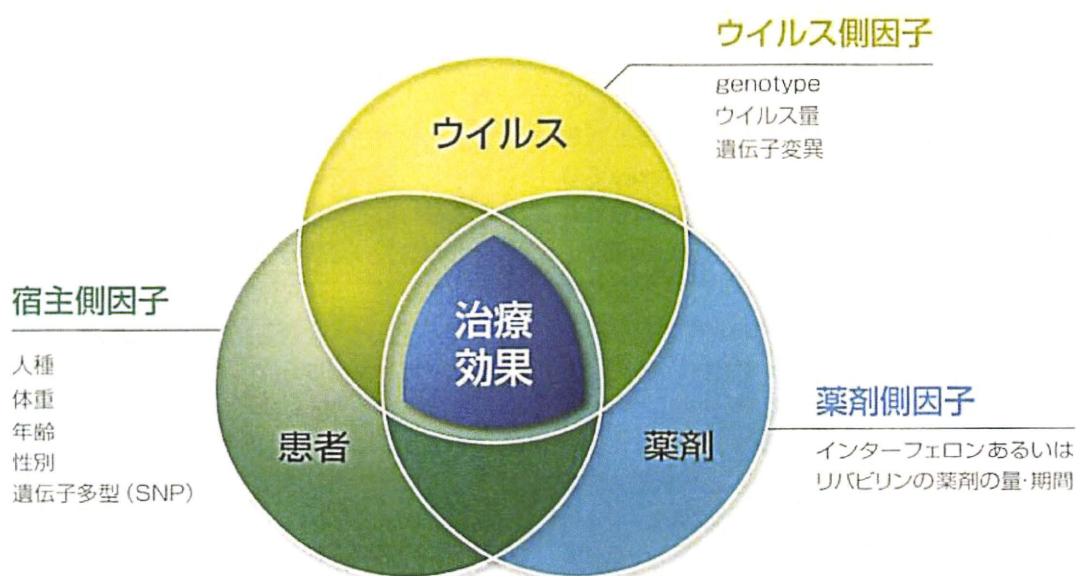
## インターフェロン (IFN) 治療と治療反応性

PEG-IFN/RBV 併用療法における治療効果予測因子として、genotype、ウイルス量、コア領域やNS5A領域のアミノ酸変異などのウイルス側因子に加えて、PEG-IFN/RBVのアドヒアランス、年齢、性差、肝線維化進展度、インスリン抵抗性などの宿主側因子の重要性が多数報告されているが (図1)、それらの因子を総動員して解析しても、治療前の効果予測は約50%程度に留まる。一方、ヒトゲノム計画の成功により、ヒト遺伝子は個人差として約300個に1個、全ゲノムで約1,000万カ所の一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) が存在し、このSNPが個々の疾患の発症、薬剤反応性や副作用に大きく関与することが続々と明らかとなってきた。近年、ゲノムワイドに均一に配置された約90万カ所 (日本人では62万カ所) のSNPsを一括タイピングすることが可能となり、この手法を用いて我々は、C型慢性肝炎のIFN治療反応性に極めて強く関連するSNPを同定した<sup>1)</sup>。

## 疾患関連遺伝子の同定

一般に、ある疾患の発症、薬剤反応性、副作用などに関与する遺伝子の同定を目指すとき、従来はある候補遺伝子からアプローチする手法が用いられてきた。すなわち、推定される病態機序などから選ばれた遺伝子の変異や多型について患者群、健常群におけるcase-control studyを行い、疾患関連遺伝子を同定する。この方法では、ある程度の成功率で疾患関連遺伝子を同定できるが、真に強く関連している遺伝子とは限らない。一方で近年、ゲノムワイド関連解析 (GWAS; genome-wide association study) は、ヒトのさまざまな多因子疾患に関わる遺伝子を網羅的に探索する戦略として大きな注

図1 インターフェロン治療効果とウイルス、薬剤、宿主側因子



目を浴びている。この背景としては、大規模なSNP解析技術の進歩が大きな役割を果たしており、ゲノムワイドに均一に配置された約90万カ所（日本人では62万カ所）のSNPsを一括タイピングすることが可能となった。日本人集団の場合、これにより全ゲノムの約80%が網羅可能であるものと考えられている。この手法を用いることにより、病態進展に多因子が関与すると想定されてきたⅡ型糖尿病、脳血管障害、B型慢性肝炎などさまざまな疾患において疾患関連遺伝子の同定が矢継ぎ早に報告されている<sup>2)・5)</sup>。

## SNPタイピング方法

SNPタイピング法としてよく知られている方法は、個々の多型部位を含むゲノム断片を特異的にPCRで増幅した後にアレルを識別する方法である。この方法では、1,000種程度のSNPを対象としたタイピングであれば実現可能であるが、数千以上になると困難となる。一方、近年になって多型部位特異的なPCRを行わずに、

大規模なSNPタイピングを行う方法が実用化された。その一つであるAffymetrix社によって確立された方法では、まず制限酵素反応でゲノムDNAを断片化し、それらの断片の両端にアダプター配列を付加して増幅した後、マイクロアレイを用いたアレル特異的なハイブリダイゼーションを行う。現在市販されているAffymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0では、一挙に約90万SNPを解析することが可能である。

また、西田らはGWASによって検出された候補領域において、第一義的な疾患感受性遺伝子多型を特定するため（絞り込み）に適する技術として、DigiTag2法を確立した<sup>6)</sup>。DigiTag2法は96カ所（あるいは32カ所）のSNPを同時に解析することができ、同一のマイクロアレイを用いることができる低コストで簡便なSNP解析技術である。これを用いて、GWASで得られた候補SNPから真に疾患に関連するSNPの同定を行う。

一方で、特定の遺伝子多型のみを多数例に対して行う場合は、MGBプローブを用いたTaqMan PCR法やInvader法などが有用であり、実際に臨床応用されている。

## IL28B 遺伝子多型と治療効果

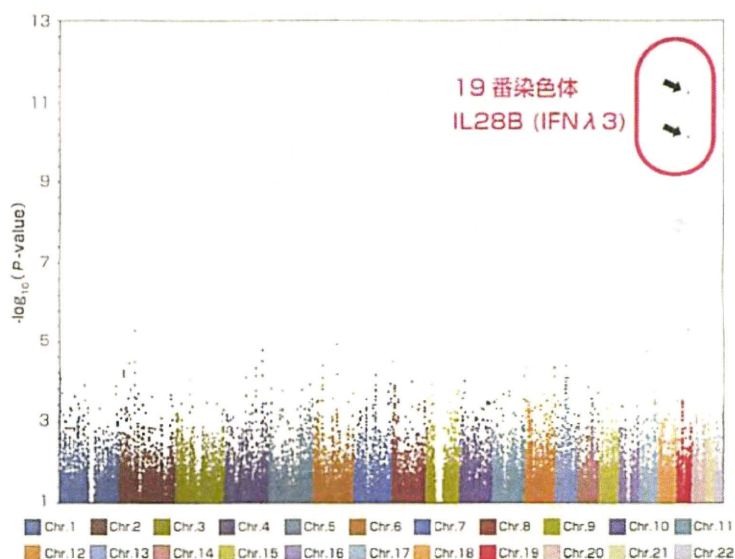
我々は、PEG-IFN/RBV 併用療法の有効性に関連する SNP を同定するために、GWAS を実施した。すなわち、PEG-IFN/RBV 併用療法が有効（再燃例も含む）であった日本人患者と無効であった患者 142 人に関して、ヒト遺伝子の中で個人差があるとされる約 90 万カ所を Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 を用いて分析した結果、19 番染色体の IL28B 遺伝子周辺に治療無効に関連する有意な SNPs を発見した（図 2）。別のコホート（検証群 172 人）を用いて、IL28B 遺伝子および遺伝子周辺を詳細に検討した結果、治療反応性に強く関与する SNPs は複数存在し、しかもすべてが連鎖不平衡であった。この代表的な SNP である rs8099917（マイナーアレル G）の治療効果別のアレル頻度について示した（図 3）。すなわち、治療反応群（著効群 + 再燃群）では、メジャーアレル（TT）の割合が高く、無効群ではマイナーアレル（TG + GG）の割合が高く、マイナーアレルの患者では治療抵抗性であることが示された。更に、従来からインターフェロン治療効果に寄与する因子であることが報告されている年齢、性別、血小板数、肝線維化、HCV-RNA 量を含めて多変量解析を行った

ところ、これらの因子をはるかに凌ぐ危険率約 30 倍の確率（ $P = 2.68 \times 10^{-32}$ ）で、rs8099917 の SNP が、PEG-IFN/RBV 併用療法の無効に寄与していることが明らかとなった（表 1）<sup>1)</sup>。

IL28B は 19 番染色体長腕に位置し、約 1.5kbp と非常に小さく、IFN  $\lambda$  3 をコードするが、これは通常の C 型肝炎の治療に使用されている IFN  $\alpha$  や  $\beta$  とは異なる IFN  $\lambda$  の一種である。IFN  $\lambda$  には、1、2、3 が存在し、それぞれ IL29、IL28A、IL28B がコードする。IFN  $\lambda$  は、レセプターは異なるが、IFN  $\alpha$  /  $\beta$  と同じシグナル伝達系である JAK/STAT 経路を活性化し、その下流に存在する IFN 誘導遺伝子群（ISGs; interferon-stimulated genes）を誘導して抗ウイルス効果をもたらすことが報告されている（図 4）。しかしながら実際の臨床に使用されている IFN  $\alpha$  や  $\beta$  に比べて IFN  $\lambda$  の ISGs の誘導は弱く、IFN  $\lambda$  の機能については明らかにされていない。これらが解明されれば、IFN  $\lambda$  を補填あるいは、誘導する新しい治療法の確立につながるものと考えられ期待されている。実際にベグ化された IFN  $\lambda$  1 はすでに臨床試験（phase I b）がアメリカで実施され、副作用が少なく、その有効性が期待されている<sup>7)</sup>。

図2 ゲノムワイド関連解析

PEG-IFN/RBV 併用療法が有効（再燃例も含む）例と無効例で各染色体上のそれぞれの SNP のアレル頻度について比較し算出した P 値のプロット。19 番染色体の IL28B 遺伝子周辺に治療無効に関連する有意な SNPs を発見した。



## SPECIAL REPORT

### IL28B 遺伝子多型に基づいた C 型肝炎診療の展望

図3 IL28B 遺伝子多型と PEG-IFN/RBV 治療効果 (rs8099917)

IL28B 遺伝子多型の代表的な SNP である rs8099917 について治療効果別にみると、無効群ではマイナーアレル(TG+GG)の割合が高い。

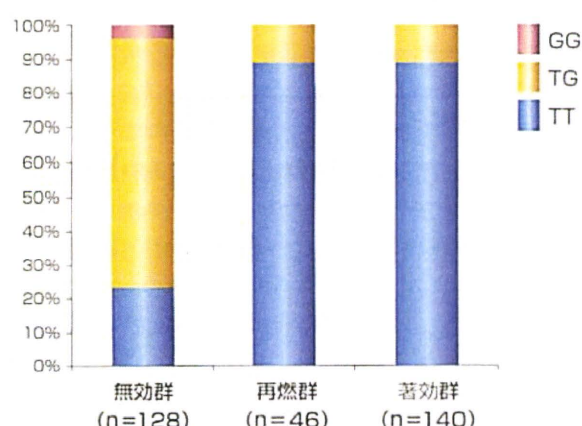
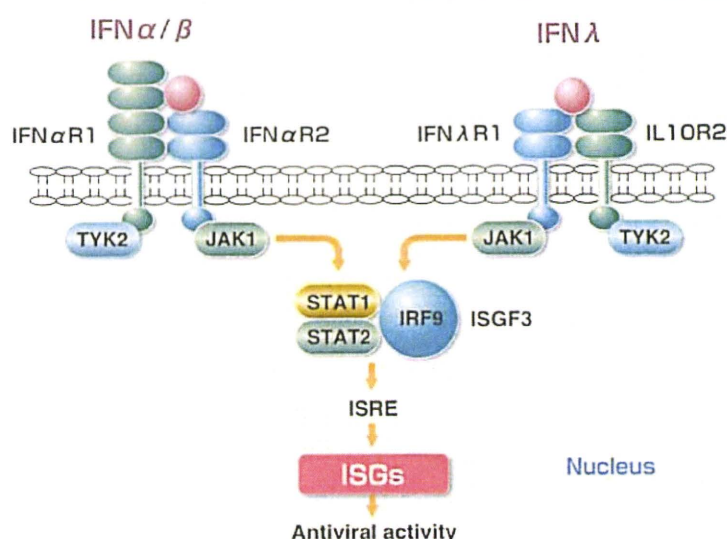


表1 PEG-IFN/RBV 治療無効例に寄与する因子の多変量解析

| Factors   | Odds Ratio | 95% Conf. Interval | P-values |
|-----------|------------|--------------------|----------|
| rs8099917 | 37.68      | 16.71-83.85        | <0.0001  |
| 年齢        | 1.02       | 0.98-1.07          | 0.292    |
| 性別        | 3.32       | 1.49-7.39          | 0.003    |
| 治療歴       | 1.12       | 0.55-2.33          | 0.750    |
| 血小板       | 0.93       | 0.87-1.01          | 0.080    |
| ALT       | 1.00       | 0.99-1.00          | 0.753    |
| 線維化 stage | 1.10       | 0.73-1.66          | 0.658    |
| HCV-RNA 量 | 1.01       | 0.99-1.02          | 0.139    |

図4 インターフェロンシグナル伝達

IFN $\lambda$ は IFN $\alpha/\beta$ とレセプターは異なるが、同じ JAK/STAT 経路を活性化し、その下流に存在する IFN 誘導遺伝子群 (ISGs) を誘導して抗ウイルス効果をもたらす。



### IL28B 遺伝子多型に関する世界の状況

PEG-IFN/RBV 併用療法の有効性に関連する GWAS については、同時期に欧米でも報告され<sup>8) 9)</sup>、いずれの報告も IL28B 遺伝子多型が関与するという結果であった。Ge らの報告では、白人 (871 人)、黒人 (191 人)、

ヒスパニック (75 人) で検討した結果、白人において IL28B 遺伝子から 3kbp 上流の SNP (rs12979860) が著効に強く関連することが分かった。興味深いことに、rs12979860 のメジャーアレル (C-アレル) の頻度は、アジアで最も多く (80-90%)、続いて白人 (European-Americans) およびヒスパニック (Hispanics) が

70-80%、そして黒人 (African-Americans) は30-50%と低値であり、この頻度が著効率と正に相関していることが述べられている<sup>8)</sup>。Suppiah Vらは、オーストラリア (北ヨーロッパ起源) およびヨーロッパ諸国 (イギリス、ドイツ、イタリア、オーストリア) で検討し、我々と全く同じSNPであるrs8099917がPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果に有意に関連していることを報告している<sup>9)</sup>。

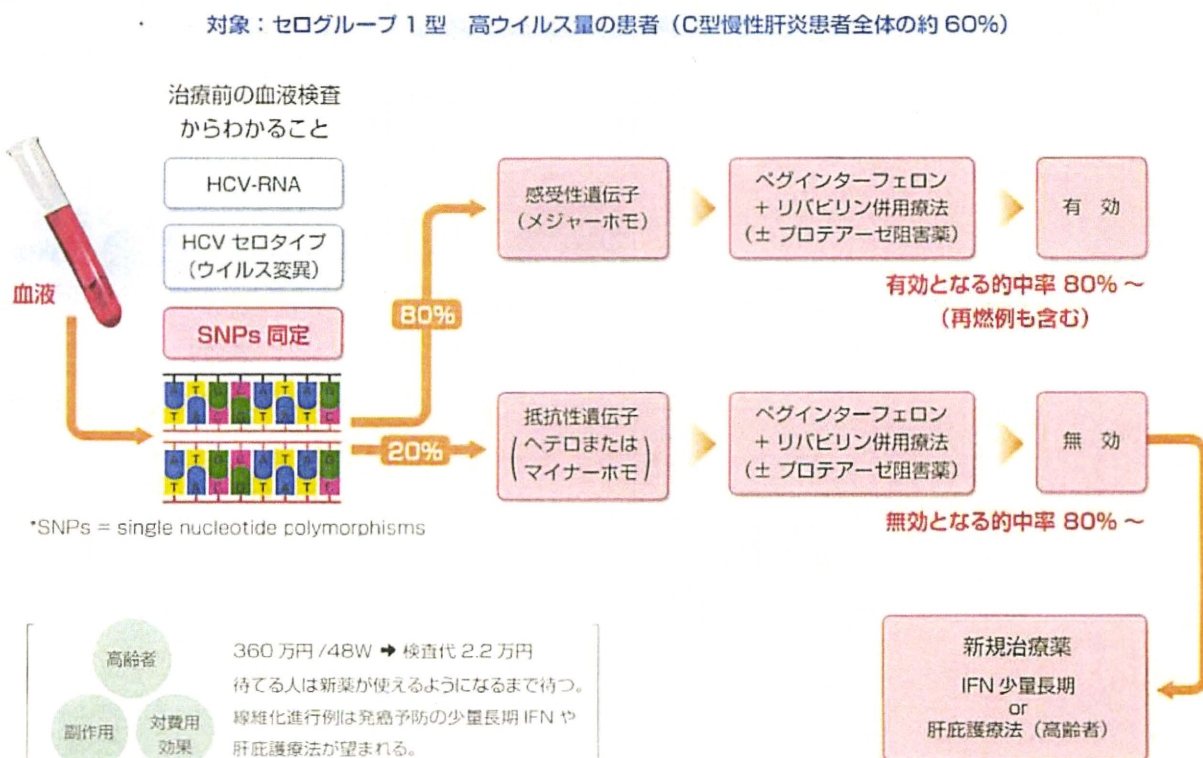
更に、rs12979860はHCVの自然排除にも関連していることが報告された<sup>10)</sup>。すなわち、HCVを自然に排除した患者388例と持続感染者620例のコホート研究

において、インターフェロンの感受性のrs12979860の遺伝子型 (CC) では、HCVの自然排除を促進していることが報告され、IL28B遺伝子がウイルス排除に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。日本人のコホートでも同様の結果が得られている。

## おわりに

ヒトゲノムを対象とした一連の検討により、宿主側の治療予測因子が同定された。このSNP情報を利用することで、これまでにない高い確率で治療効果を予測す

図5 IL28B 遺伝子多型検査に基づいた個別化治療



IL28B (インターフェロン) 領域遺伝子多型 (SNPs) を治療前に測定することにより  
ペグインターフェロン + リバビリン治療効果を高い確率で予測可能

## IL28B 遺伝子多型に基づいた C 型肝炎診療の展望

ることができるようになった(約80%の的中率)。このIL28B遺伝子多型検査については、平成22年7月12日に開催された厚生労働省の第50回先進医療専門家会議において「IL28Bの遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」として新規先進医療と認められた。先進医療としての認可日は平成22年8月1日である。治療効果予測の更なる的中率向上が必要であるものの、この因子の同定によりテーラーメイド医療が現実のものとなりつつある。すなわち、治療無効と予測された場合、現状のPEG-IFN/RBV併用療法をあえて行わない選択肢もあり、新規治療法や少量長期IFN治療(発がん抑止目的)を選択することで無用な副作用の苦痛や出費から免れることができる(図5)。また、今回検出されたものは先天的な因子であるため、今後は後天的なゲノム変化やこれまでのウイルス因子も考慮に入れる必要がある。それらの複合的な解析により、治療効果を左右する真のウイルス側、宿主側の因子を同定し、テーラーメイド医療を実現するために、更なる予測的中率の向上を図っていく必要がある。



## 参考文献

- 1) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-9.
- 2) Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 955-62.
- 3) Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316: 1331-6.
- 4) Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-93.
- 5) Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 753-7.
- 6) Nishida N, Tanabe T, Takasu M, et al. Further development of multiplex single nucleotide polymorphism typing method, the DigiTag2 assay. *Anal Biochem* 2007; 364: 78-85.
- 7) Muir AJ et al. *Hepatology* 2010; 52: 822-32.
- 8) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
- 9) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100-4.
- 10) Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
- 11) 田中 靖人, 徳永 勝士, 本多 政夫, 芥田 恵夫, 朝比奈 靖浩, 満上 雅史: 座談会「C型肝炎ウイルス感染と宿主因子」特にIL28Bについて, 肝臓, Vol. 51 (2010) No. 7 327-47.
- 12) 田中 靖人, 徳永 勝士, 満上 雅史: IL28B: C型肝炎治療効果を規定する遺伝子多型 - C型肝炎に対するテーラーメイド治療の確立を目指したゲノムワイド関連解析 -, 肝臓, 59巻6号 (2009) 1187-93.

# IL28B 遺伝子検査に基づいた C 型慢性肝炎の個別化医療

田中 靖人<sup>1</sup>、溝上 雅史<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医学講座 ウイルス学 教授 / 名古屋市立大学病院 肝疾患センター 中央臨床検査部 部長  
<sup>2</sup> (独)国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター センター長

## Summary

ゲノムワイド関連解析により、19 番染色体の *IL28B* 遺伝子周辺にペグインターフェロン+リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用療法の有効性に関連する遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) を発見した。この代表的な SNP である rs8099917 (マイナーアリル G) を持つ C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者群は、危険率約 30 倍の確率 ( $p=2.68 \times 10^{-32}$ ) で PEG-IFN/RBV 併用療法が無効となることがわかった。最近、「*IL28B* の遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」として新規先進医療に認可され、C 型肝炎に対して治療する前に、この遺伝子多型を調べることで、高い確率で治療効果の予測が可能となり、個別化医療として期待される。

## Key words

C 型肝炎ウイルス (HCV)、*IL28B*、遺伝子多型 (SNP)、IFN  $\lambda$ 、コア変異

## 1. はじめに

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者数は、現在、全世界で 1 億 7,000 万人、わが国で約 200 万人の HCV キャリアがいると推定されている。HCV 感染が成立すると、70~80% は HCV 感染が持続し、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと移行する。HCV は、わが国の肝細胞癌の原因の約 7 割を占めている。したがって、C 型肝炎に対する抗

ウイルス療法は重要であり、現時点で標準治療である PEG-IFN/RBV 併用療法で根治させることができるようになったが、日本人に最も多い遺伝子型 1 型高ウイルス量の症例では 50% 程度の根治しか得られず、約 20% は PEG-IFN/RBV 併用療法が全く効かないのが現状である。しかも、わが国では高齢者の割合が高く、様々な副作用により減量・中断を余儀なくされる治療法であることから、治療前の効果予測が極めて重要である。その治療効果予測因子として、HCV 遺伝子型、ウイルス量、コア領域や NS5A 領域のアミノ酸変異などのウイルス側因子に加えて、PEG-IFN または RBV のアドヒアランスなどの薬剤側因子、年齢、性差、肝線維化進展度、インシュリン抵抗性などの宿主側因子の重要性が多数報告されているが、それらの治療前効果予測は全ての因子を総動員しても約 50% 程度に留まる。

一方、ヒトゲノム計画の成功により、ヒト遺伝子は個人差として約 300 個に 1 個の遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が存在し、この SNP が個々の薬剤反応性や副作用に大きく関与することが続々と明らかとなってきている。近年、ゲノムワイドに均一に配置された約 90 万カ所 (日本人では 62 万カ所) の SNPs を一括タイピングすることが可能になり、病態進展に多因子

## PROFILE

田中 靖人



1991 年 名古屋市立大学医学部卒業  
1991 年 名古屋市立大学病院臨床研修医  
1993 年 名古屋第二赤十字病院消化器内科  
1996 年 遠州総合病院消化器内科  
1997 年 名古屋市立大学大学院医学研究科  
1999 年 米国立保健研究所 (NIH) 留学  
(Visiting Fellow)  
2001 年 名古屋市立大学病院助手  
2002 年 名古屋市立大学病院講師  
2006 年 名古屋市立大学大学院  
臨床分子情報医学助教授  
2008 年 名古屋市立大学病院  
肝疾患センター副センター長兼任  
名古屋市立大学大学院病態医学  
講座 (ウイルス学) 教授、中央臨床  
検査部部長

が関与するⅡ型糖尿病、クローン病などにおいて疾患感受性遺伝子の同定が矢継ぎ早に報告されている<sup>1,2)</sup>。

## 2. これまでの治療効果予測因子

現行のHCVに対する薬物治療の期間は長期にわたり、副作用も発現するため、治療費や身体的な負担が大きい。したがって、治療効果や副作用の出現を予測することができれば、これらの負担を軽減することが可能であるため、これまでに治療効果を予測する因子の探索が行われてきた。

### 1) HCV 遺伝子型

HCVには遺伝子型があり、感染しているHCVの遺伝子型により治療効果に違いがあることが明らかとなっている。治療効果の内訳をみると、1型のHCVに感染している場合、薬物治療に対する反応性が低く、2型に感染している場合は治療効果が高いことが知られている(表1)。わが国では、治療抵抗性である1型が患者全体の70%を占めている。

### 2) HCV NS5A 領域の変異

逆に、治療反応性を高める変異として、HCV 遺伝子の非構造領域であるNS5Aの後半部に存在する40アミノ酸程度の領域に多様性があることが知られている(表1)。この領域は、IFN感受性決定領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)と定義されており、この領域での変異の数が治療反応性と相関していることが知られている<sup>3)</sup>。変異がない野生型、1~3個の変異を持つ中間型、4個以上の変異を持つ変異型として分類されていたが、現在ではISDR 0、1とそれ以外(2個以上の変異)に分けて検討される場合が多い。IFN単独24週投与での著効率はISDR野生型では10%未満であり、治療効果とISDRの高い相関が認められた。しかし、現在はPEG-IFN/RBV併用療法が標準治療となり、ISDRに変わってHCVのNS5A内でV3領域にかかるaa 363-407の領域(interferon/ribavirin resistance-determining region: IRRDR)の変異数と治療効果との関連性が報告された<sup>4,5)</sup>。すなわち、IRRDR変異数が6以上のHCV株を有する場合、18例全例でHCVが排除されたが、6未満の場合27例中10例でのみ著効が得られた。この因子の陽性的中率は、変異数6以上で区切った場合に

は89%であった(表1)。

### 3) HCV コア変異

その他によく知られているものとしては、治療抵抗性の患者群においてHCVコア領域の70番、91番の変異が有意に検出されるというものである<sup>6)</sup>。治療反応例と不応例を比較すると、コア領域の70、91番目の変異が治療不応例において観察され、多変量解析を行うとこれらの変異が治療不応に強い関連を示した(表1)。変異のパターンとしては、70番がアルギニンからグルタミンもしくはヒスチジンに置換され、91番目のロイシンがメチオニンに置換される傾向があった。

## 3. C型慢性肝炎に対する治療効果を規定する SNPs

上記のような状況から、HCV治療にかかわるホスト因子の同定を試みるべく、われわれは多施設共同研究により、難治性C型慢性肝炎(1型高ウイルス量)に対する現行の標準治療法であるPEG-IFN/RBV併用療法を受けた患者を対象としてゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)を実施した。第一のスクリーニングとして、治療有効群と無効群に対して、90万SNPsのアレイを用いて全ゲノム関連解析を実施した。その結果、19番染色体のIL28遺伝子周辺に治療無効群に関連を示す有意なSNPsを見出した(図1)<sup>7-9)</sup>。このとき最も関連を示したSNPはrs8099917( $p < 3.11 \times 10^{-15}$ ; odds ratio(OR)=30)であり、治療抵抗性を示す有力な因子であった。この因子の関連を確認するために、別のコホート検体を用いた解析を実施した。先の検討で関連を

表1 治療効果に寄与するウイルス因子

| 因子       | 変異      | 治療効果 |
|----------|---------|------|
| HCV 遺伝子型 | 遺伝子型 1  | 抵抗性  |
|          | 遺伝子型 2  | 反応性  |
| コア 70    | R → Q、H | 抵抗性  |
| コア 91    | L → M   | 抵抗性  |
| ISDR     | 0、1     | 抵抗性  |
|          | 2 ≤     | 反応性  |
| IRRDR    | 6 >     | 抵抗性  |
|          | 6 ≤     | 反応性  |

示した SNP 周辺を詳細に解析したところ、rs8099917 の他にも治療抵抗性と強く関連した SNP がいくつも発見された。これらは強い連鎖不平衡にあり、危険因子を持つハプロタイプの OR は約 11 倍であった ( $p < 1.35 \times 10^{-25}$ ) (図 2)。さらに、年齢、性別、線維化、治療歴、ウイルス量、*IL28B* SNP、ALT、血小板にて多変量解析を行った結果、*IL28B* SNP [37.68 (16.71~83.85)、 $p < 0.001$ ] と女性 [3.32 (1.49~7.39)、 $p = 0.003$ ] が治療無効に関与する因子であった。

われわれの検討と類似の結果が独立した 2 グループからほぼ同時に発表され、この因子に関しては、人種を超えた関連が確認された<sup>10,11)</sup>。Ge らはヒスパニック、アフリカ系アメリカ人、ヨーロッパ系アメリカ人を対象として解析

を実施した。彼らが見出した最も有意な SNP は rs12979860 であり、アジア系、ヒスパニック、ヨーロッパ系アメリカ人では治療効果との強い相関が認められた (図 3)。一方で、アフリカ系アメリカ人では、それらに比べて相関が低かった。このことは、rs12979860 のアリル頻度が人種により異なっていることから説明される。治療反応性を示す C アリルがアフリカ系アメリカ人では多人種に比べて低くなっており、以前より指摘されているアフリカ系で治療反応性が悪いことを遺伝的に説明するものであった。Suppiah らは、われわれの解析と同様の rs8099917 を、最も有意な SNP として報告している。rs12979860 と rs8099917 は一見、異なる結果であるようにみえるが、これらの SNPs はゲノム上の近接した位置にあり、HapMap データによると連鎖不平衡が成立していると推測されるため、実際は同一の結果であると推察でき、解析に使用したプラットフォームの違いと考えられる。

#### 4. *IL28B* SNP とコア 70 変異

各種臨床情報およびウイルス変異 (コア、ISDR) などに *IL28B* SNP の結果を加えて多変量解析を行った結果、SVR (sustained virological response) に寄与する因子は *IL28B* メジャーアリル、血小板であったが、NVR (null virological response) に寄与する有意な因子は *IL28B* マイナーアリルのみであり、コア 70 変異などのウイルス因子は抽出されなかった<sup>12)</sup>。これは、*IL28B* マイナーアリルとコア 70 変異は正の相関があるためである (*IL28B* マイナーアリルの人はコア 70 変異株に感染している)。

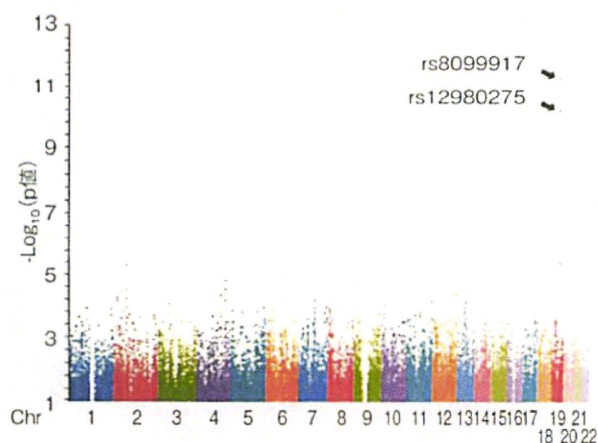


図1 GWAS ステージの結果

全ゲノムに対して SNPs 解析を実施した。各点は 1 つの SNPs を示す。  
(文献 7 より引用改変)

| SNPs      |            |           |            |           |           |           | p 値                    | OR<br>(95% CI)  |
|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|-----------------|
| rs8105790 | rs11881222 | rs8103142 | rs28416813 | rs4803219 | rs8099917 | rs7248668 |                        |                 |
| T         | A          | T         | C          | C         | T         | G         | $1.81 \times 10^{-32}$ | 0.1 (0.04~0.12) |
| C         | G          | C         | G          | T         | G         | A         | $1.35 \times 10^{-25}$ | 11.1 (6.6~18.6) |

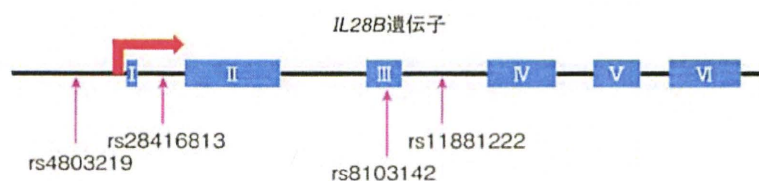


図2 治療効果に寄与する SNPs とハプロタイプ

(文献 7 より引用改変)

最近、PEG-IFN/RBV とプロテアーゼ阻害剤(テラプレビル)3 剤併用療法でも、*IL28B* SNP は予測因子として重要であることが報告された<sup>13)</sup>。すなわち、*IL28B* メジャーアレルの人はコア変異にかかわらず 80%前後の SVR が得られる。一方、C 型肝炎患者の約 20% に存在する *IL28B* ヘテロあるいはマイナーアレルの人は、コア 70 変異と組み合わせて検討すると、コア 70 野生株の場合、

50% SVR が得られるが、コア 70 変異株の場合、たった 12% しか SVR が得られない。このように、*IL28B* SNP 検査を軸として、コア 70 変異の有無を検討することで治療効果予測率を向上させることができる。

## 5. IFNλの抗ウイルス効果

独立した3グループから報告された有意な SNPs は主に *IL28B* 遺伝子の周辺に蓄積していた。この遺伝子は、type III-IFN に属する IFNλ の中の1つであり、IFNλ3 とも呼ばれている。この IFNλ はその特異的な受容体 (IFNλ R1/*IL28RA*) を利用しており、その受容体の発現には組織特異性がある(図4)<sup>14)</sup>。そのため全組織に発現が認められる IFNα/β の受容体との違いが指摘されており、生体における機能の違いが示唆されている。このようなことから、IFNλ を利用した治療では標的組織を狙った効果と、他組織での副作用の抑制が可能となるのではないかと期待されている。実際に、ペグ化 IFNλ 1 (IL29) は、臨床試験 (phase I b) が米国で実施されており、抗 HCV 効果が比較的強く副作用も少ないことから、その有効性が期待されている<sup>15)</sup>。また、今回同定された *IL28B* マイナーアレルを持つグループでは末

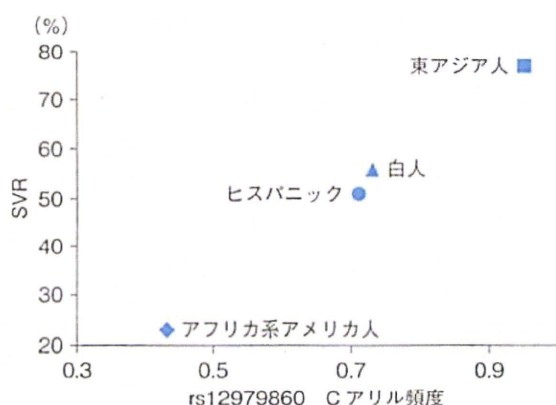


図3 人種間のSVR率とアレル頻度の違い

治療反応性である rs12979860 が C となるアレル頻度は SVR 率と相関する。

(文献 10 より引用改変)

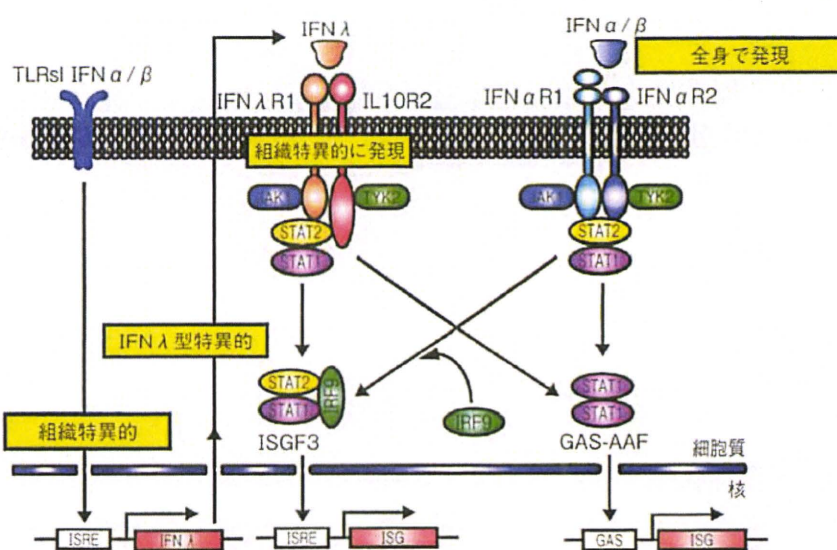


図4 IFNλ および IFNα による IFN 誘導遺伝子群 (ISG) の発現バスキュー

- ① IFNα R は全身で発現しているが、IFNλ R1 は IL10R2 と二量体を形成し、組織特異的に発現している。
- ② IFNλ は TLR アゴニストや IFNα/β により誘導される。
- ③ IFNλ は IFNα/β と同様に JAK-STAT の経路を介して ISG を誘導し、抗ウイルス効果を発揮する。

(文献 14 より引用改変)

単核球(peripheral blood mononuclear cell : PBMC)での *IL28* 遺伝子発現レベルが低く(図5)、治療効果別に検討してみても無効群でその発現レベルが低いことから、*IL28* の補填あるいは誘導する治療が期待される<sup>7-10)</sup>。

## 6. C型慢性肝炎に対する個別化医療を目指して

ホストゲノムを対象とした一連の検討により、ホスト側の治療予測因子が同定された。この SNP 情報を利用することで、日本人に最も多い1型高ウイルス量のC型慢性肝炎患者において、これまでにない高い確率で治療効

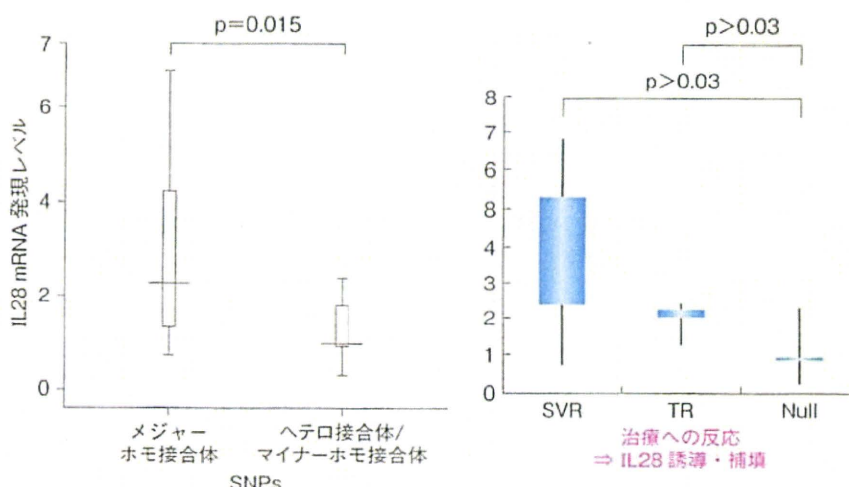


図5 *IL28* 遺伝子発現レベル(PBMC)

(文献7より)

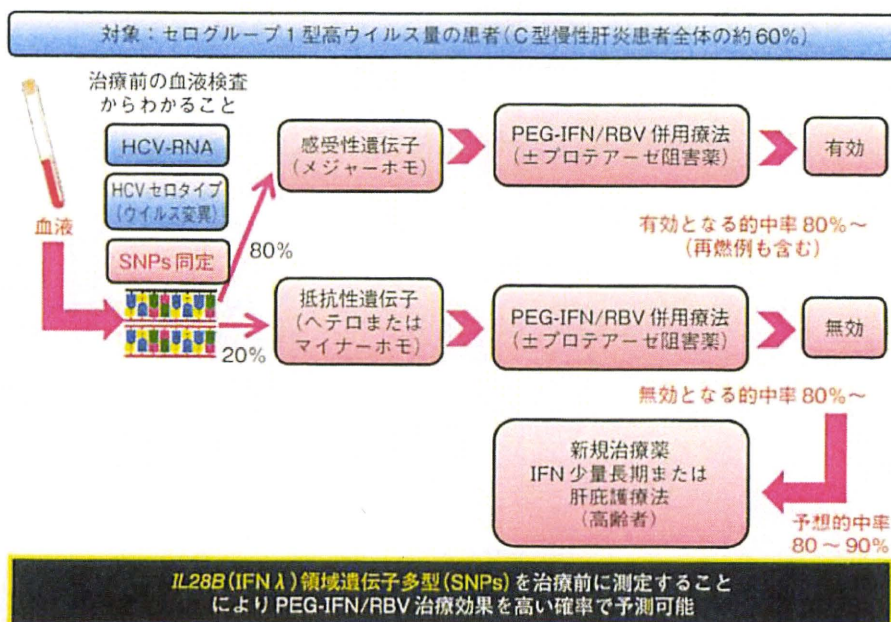


図6 *IL28B* 遺伝子多型検査に基づいた治療戦略

果を予測することができるようになった(80~90%の的中率)。この *IL28B* 遺伝子多型検査については2010年7月12日に開催された、厚生労働省の第50回先進医療専門家会議において「*IL28B* の遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」として新規先進医療と認められた。先進医療としての認可日は2010年8月1日である。治療効果予測のさらなる的中率向上が必要であるものの、この因子の同定によりC型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法は、個別化医療が現実のものとなりつつある。すなわち、*IL28B* メジャーアレルの治療適応例では、現状の標準治療であるPEG-IFN/RBV併用療法により有効となる可能性が高いので、積極的に

治療を行うべきである。一方、*IL28B* ヘテロあるいはマイナーアレルを有する場合は、現状の標準治療では治療無効となる可能性が高いので、副作用の強い併用療法をあえて行わない選択肢もあり、新規治療法や少量長期IFN治療(発癌抑止目的)を選択することで無用な副作用による苦痛や出費から免れることができる(図6)。また、今回検出されたものは先天的な因子であるため、後天的なゲノム変化やこれまでのウイルス因子も考慮に入れる必要がある。それらの複合的な解析により、治療効果を左右する真のウイルス側、ホスト側の因子を同定し、個別化医療を実現するために、さらなる予測的中率の向上を計っていく必要がある。

## 文献

- 1) Barrett JC, et al. Genome-wide association defines more than thirty distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat. Genet.* 2008; 40: 955-62.
- 2) Saxena R, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science.* 2007; 316: 1331-36.
- 3) Enomoto N, et al. Mutations in the nonstructural protein 5a gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 77-81.
- 4) El-Shamy A, et al. Prediction of efficient virological response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy by NS5A sequences of hepatitis C virus and anti-NS5A antibodies in pre-treatment sera. *Microbiol. Immunol.* 2007; 51: 471-82.
- 5) El-Shamy A, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 2008; 48: 38-47.
- 6) Akuta N, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372-80.
- 7) Tanaka Y, et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1105-9.
- 8) 田中靖人ほか. 座談会 C型肝炎ウイルス感染と宿主因子：特に *IL28B* について. *肝臓* 2010; 51: 327-47.
- 9) 田中靖人ほか. *IL28B*：C型肝炎治療効果を規定する遺伝子多型C型肝炎に対するテーラーメイド治療の確立を目指したゲノムワイド関連解析. *肝胆膵* 2009; 59: 1187-93.
- 10) Ge D, et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
- 11) Suppiah V, et al. *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1100-4.
- 12) Kurosaki M, et al. Pretreatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in *IL28B* and viral factors. *J. Hepatol.* 2010[Epub ahead of print].
- 13) Akuta N, et al. Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near *IL28B* gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 421-29.
- 14) Tanaka Y, et al.  $\lambda$ -Interferons and the single nucleotide polymorphisms: a milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 2010; 40: 449-60.
- 15) Muir AJ, et al. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010 [Epub ahead of print].

# ゲノムワイド関連解析による疾患感受性 遺伝子・薬剤応答性遺伝子の探索

徳永勝士

Katsushi TOKUNAGA

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野教授

## 1 はじめに

特定の遺伝子の変異が高い確率で発症に結びつく疾患は遺伝病(単一遺伝子疾患)と総称され、5千種類以上もあると推定される一方で各々の有病率は低い、これらとは対照的に、生活習慣病をはじめ日頃よく見聞きするありふれた疾患(common disease)は多因子病あるいは複合病と総称され、様々な環境要因のみならず、多数の遺伝要因も関わっていると考えられる、このような遺伝要因を特定できれば、疾患発症リスクの予測、発症機序の解明、治療法の開発、更には予防にまで役立つことが期待されるが、各々の遺伝子のリスクが高くないためにその特定には多くの困難があった、しかしながら、近年のゲノム科学・技術の進歩により状況は一変している、ここでは我々自身の経験を中心に、統計学的記述は最小限にとどめつつ、疾患感受性遺伝子や薬剤応答性遺伝子をゲノム全域から探索する戦略の現状について解説する、

## 2 候補遺伝子アプローチと ゲノムワイド探索

疾患や治療に関与する遺伝子を含めて、ヒトの様々な特性(表現型)に関わる遺伝子の同定を目指す研究戦略は、候補遺伝子アプローチとゲノム全域へのアプローチに大別される、前者は、推定される病態・特性の分子機序や動物モデルの解析などに基づいて選択された遺伝子について、その変異・多型が患者群に多いかどうか検討する、従来盛んに用いられてきた戦略であり、近年は遺伝子アノテーションやパスウェイ・ネットワーク情報の集積も進んでい

ることから、ある程度の成功率で疾患関連遺伝子を同定できる戦略である、

一方、後者はゲノム全域をカバーする多数の多型マーカーを用いて統計遺伝学的解析を行うことにより、疾患関連遺伝子を探索する、この戦略の最大の魅力は、我々の知識・情報にはなかった新たな遺伝子の関与が発見される可能性である、多因子疾患に対してよく用いられたゲノム全域探索法が、罹患同胞対(affected sib-pair)を対象とする連鎖解析(linkage study)である、しかし、多数の罹患同胞対試料を収集することは容易ではなく、検出力の低さなどから限られた成果しか得られていなかった、

## 3 ゲノムワイド関連解析法(GWAS)の 進展

2006年以降、疾患関連遺伝子の探索研究は新しい段階を迎えた、これをもたらした最大要因は2つの基盤整備である、まず情報基盤として、dbSNPやHapMap計画\*で代表されるように、ヒトゲノム全域にわたる膨大な多様性情報が集積されてきた、次に技術基盤として、数十万種のSNP(single nucleotide polymorphism; 単一塩基多型)を数千もの個体について解析できるプラットフォームが市販化された、これらを活用することによって、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)が実用的な戦略となり、2007年にはNature、Science誌などに立て続けに成果が発表されることとなった、その後の、GWASによる各種疾患の感受性遺伝子の発見ラッシュには目を見張るものがある、

\* HapMap計画についての用語解説は、414頁参照、