

III. 研究成果の刊行一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
*渡邊綱正、 田中靖人.	C型肝炎治療効果に影響する <i>IL28B</i> 遺伝子多型	肝胆膵.	63(6)	1079-1086	2011

欧文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
* <u>Tanaka Y,</u> <u>Kurosaki M,</u> Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, <u>Sakamoto N,</u> Enomoto N, <u>Yatsushashi H,</u> Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, <u>Honda M,</u> Hiasa Y, Koike A, <u>Sugauchi F,</u> Kaneko S, Izumi N, <u>Tokunaga K,</u> <u>Mizokami M.</u>	Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Hum Mol Genet.	20(17)	3507-3516	2011
*Sugiyama M, <u>Tanaka Y,</u> Wakita T, Nakanishi M, <u>Mizokami M.</u>	Genetic Variation of the IL-28B Promoter Affecting Gene Expression.	PLoS One.	6(10)	e26620	2011
* <u>Kurosaki M,</u> <u>Tanaka Y,</u> Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuura K, <u>Sugauchi F,</u> Enomoto N, Nishida N, <u>Tokunaga K,</u> <u>Mizokami M,</u> Izumi N.et al.	Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin.	Antivir Ther.	16(5)	685-694	2011

Matsuura K, <u>Tanaka Y</u> , Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, <u>Sugauchi F</u> , Nojiri S, Joh T, <u>Mizokami M</u> .	Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial.	Hepatol Res.	41(6)	505-511	2011
Seto WK, <u>Tanaka Y</u> , Liu K, Lai CL, Yuen MF.	The Effects of IL-28B and ITPA Polymorphisms on Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 6.	Am J Gastroenterol.	106(5)	1007-1008	2011
*Tamori A, Kioka K, Kurai O, Sakaguchi H, Enomoto M, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Yamaguchi S, Kawasaki Y, Oka H, <u>Tanaka Y</u> , Kawada N.	Favorable factors for re-treatment with pegylated interferon $\alpha 2a$ plus ribavirin in patients with high viral loads of genotype 1 hepatitis C virus.	Hepatol Res.	41(12)	1169-1177	2011
*Miyaaki H, Ichikawa T, <u>Yatsushashi H</u> , Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, <u>Tanaka Y</u> , <u>Mizokami M</u> , Nakao K.	Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin.	Hepatol Res.	41(12)	1216-1222	2011
Raghwan J, Thomas XV, Koekkoek SM, Schinkel J, Molenkamp R, van de Laar TJ, Takebe Y, <u>Tanaka Y</u> , <u>Mizokami M</u> , Rambaut A, Pybus OG.	Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b.	J Virol.	86(4)	2212-2220	2012

<u>Tanaka Y.</u>	Interleukin28B and Inosine Triphosphatase Help to Personalize Hepatitis C Treatment.	Digestion.	84 Suppl 1	50-55	2011
Kim SR, Saito J, Imoto S, Komaki T, Nagata Y, Kim KI, Sasase N, Kimura N, Sasatani K, Konishi E, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, El-Shamy A, <u>Tanaka Y.</u> Hotta H, Kudo M.et al.	Double-Filtration Plasmapheresis plus Interferon- α for HCV-1b Patients with Non-Sustained Virological Response to Previous Combination Therapy.	Digestion.	84 Suppl 1	10-16	2011
Kani S, <u>Tanaka Y.</u> , Matsuura K, Watanabe T, <u>Yatsuhashi H.</u> Orito E, Inose K, Motojuku N, Wakimoto Y, <u>Mizokami M.</u>	Development of new IL28B genotyping method using Invader Plus assay.	Microbiol Immunol.	in press.		2012
Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Takashi R, <u>Tanaka Y.</u> <u>Mizokami M.</u> Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective StudyGroup.	Consumption of n-3 Fatty Acids and Fish Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma.	Gastroenterology.	in press.		2012
*Nishida N, Mawatari Y, Sageshima M, <u>Tokunaga K.</u>	Highly Parallel and Short-Acting Amplification with Locus-Specific Primers to Detect Single Nucleotide Polymorphisms by the DigiTag2 Assay.	PLoS One.	7(1)	e29967	2012

<p>*Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, Izumi N.</p>	<p>Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis.</p>	<p>J Gastroenterol.</p>	<p>46</p>	<p>401-409</p>	<p>2011</p>
<p>*Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N.</p>	<p>Sequences in the Interferon Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis.</p>	<p>J Med Virol.</p>	<p>83 (3)</p>	<p>445-452</p>	<p>2011</p>
<p>Hiramatsu N. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Kakinuma S, Matsuura K, Izumi N.</p>	<p>Pretreatment Prediction of Anemia Progression by Pegylated interferon Alpha-2b Plus Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C Infection: Decision-Tree Analysis.</p>	<p>J Gastroenterol.</p>	<p>16</p>	<p>1111-1119</p>	<p>2012</p>
<p>Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Izumi N.</p>	<p>Age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to peg-interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis.</p>	<p>Antivir Ther.</p>	<p>17(1)</p>	<p>35-43</p>	<p>2012</p>
<p>Kurosaki M, Izumi N.</p>	<p>Decision model incorporating IL28B genotype and ISDR could identify patients with high probability of SVR among patients who failed to achieve RVR.</p>	<p>J Hepatol.</p>	<p>in press.</p>		<p>2011</p>

* Kurosaki M , Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F , Sakamoto N , Nakagawa M, Izumi N.	Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	J Hepatol.	56(3)	602-608	2012
Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Jiang DP, Deng L, Saito T, Watanabe H , Kawata S, Aoki C, Hotta H.	A point mutation at Asn-534 that disrupts a conserved N-Glycosylation motif of the E2 glycoprotein of hepatitis C virus markedly enhances the sensitivity to antibody neutralization.	J Med Virol.	84	229-234	2012
*Kachko A, Kochneva G, Sivolobova G, Grazhdantseva A, Lupan T, Zubkova I, Wells F, Merchlinsky M, Williams O, Watanabe H , Ivanova A, Shvalov A, Loktev V, Netesov S, Major M.	New neutralizing antibody epitopes in hepatitis C virus envelope glycoproteins are revealed by dissecting peptide recognition profiles.	Vaccine.	30	69-77	2011
*Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H , Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M.	Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease.	J Hepatol.	55	896-905	2011

El-Shamy A, Shoji I, Saito T, Watanabe H , Ide YH, Deng L, Kawata S, Hotta H.	Sequence heterogeneity of NS5A and core proteins of hepatitis C virus and virological responses to pegylated-interferon/rib avirin combination therapy.	Microbiol Immunol.	55	418-426	2011
Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H , Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S.	Potential therapeutic application of intravenous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis.	Stem Cells Dev.	20	1503-1510	2011
Kusano-Kitazume A, Sakamoto N , Okuno Y, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Kiyonashi K, Nitta S, Murakawa M, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Hagiwara M, Watanabe M.	Identification of novel N-(morpholine-4-carbonyl oxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication.	Antimicrob Agent Chemother.	in press.		2011
*Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M , Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N , Izumi N.	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response.	Hepatology.	55(1)	20-29	2011

Ueyama M, Nakagawa M, Sakamoto N , Onozuka I, Funaoka Y, Watanabe T, Nitta S, Kiyohashi K, Kitazume A, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Sekine-Osajima Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M; Ochanomizu-Liver Conference Study Group.	Serum interleukin-6 levels correlate with resistance to treatment of chronic hepatitis C infection with pegylated-interferon-alpha2b plus ribavirin.	Antivir Ther.	16(7)	1081-1091	2011
Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N , Watanabe M, Enomoto N.	Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy.	PLoS One.	6 (9)	e24514	2011
*Funaoka Y, Sakamoto N , Suda G, Itsui Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe T, Mishima K, Ueyama M, Onozuka I, Nitta S, Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, Watanabe M.	Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of core amino acids 70 and 91.	J Virol.	85(12)	5986-5994	2011

*Watanabe T, Sakamoto N , Nakagawa M, Kakinuma S, Itsui Y, Nishimura-Sakurai Y, Ueyama M, Funaoka Y, Kitazume A, Nitta S, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, Oooka S, Watanabe M.	Inhibitory effect of a triterpenoid compound, with or without alpha interferon, on hepatitis C virus infection.	Antimicrob Agents Chemother.	55(6)	2537-2545	2011
*Yamamoto M, Sakamoto N , Nakamura T, Itsui Y, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Azuma S, Tsuchiya K, Kato T, Wakita T, Watanabe M.	Studies on virus kinetics using infectious fluorescence-tagged hepatitis C virus cell culture.	Hepato Res.	41	258-269	2011
Mizuno H, Honda M , Shirasaki T, Yamashita T, Yamashita T, Mizukoshi E and Kaneko S.	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in association with hTERT is a potential biomarker for hepatocellular carcinoma.	Liver International.	in press.		2012
Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, Morikawa H, Shiomi S, Honda M , Kaneko S, Nakanuma Y.	Induction of elastin expression in vascular endothelial cells relates to hepatoportal sclerosis in idiopathic portal hypertension: possible link to serum anti-endothelial cell antibodies.	Clin Exp Immunol.	167(3)	532-542	2012
*Nakamura S, Kawai K, Takeshita Y, Honda M , Takamura T, Kaneko S, Matoba R, Matsubara K.	Identification of blood biomarkers of aging by transcript profiling of whole blood.	Biochem Biophys Res Commun.	418	313-318	2012

Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Terashima T, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Nakamoto Y, Honda M , Kaneko S.	Randomized, Phase II Study Comparing Interferon Combined with Hepatic Arterial Infusion of Fluorouracil plus Cisplatin and Fluorouracil Alone in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma.	Oncology.	81(5-6)	281-290	2011
*Shindo H, Maekawa S, Komase K, Sueki R, Miura M, Kadokura M, Shindo K, Amemiya F, Kitamura T, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Okada SI, Asahina Y, Izumi N, Honda M , Kaneko S, Enomoto N.	Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients.	Hepatol Int.	in press.		2011
*Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Sakai A, Sakai Y, Kagaya T, Yamashita T, Honda M , Kaneko S.	Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific t-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatology	53(4)	1206-1216	2011
*Yamashita T, Honda M , Kaneko S.	Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C virus infection.	J Gastroenterol Hepatol.	26(6)	960-964	2011
*Sunagozaka H, Honda M , Yamashita T, Nishino R, Takatori H, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S.	Identification of a secretory protein c19orf10 activated in hepatocellular carcinoma.	Int J Cancer.	129(7)	1576-1585	2011

*Takayama K, Tsutsumi S, Katayama S, Okayama T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Kawazu C, Hasegawa A, Ikeo K, Gojobori T , Ouchi Y, Hayashizaki Y, Aburatani H, Inoue S.	Integration of cap analysis of gene expression and chromatin immunoprecipitation analysis on array reveals genome-wide androgen receptor signaling in prostate cancer cells.	Oncogene.	30	619-630	2011
*Bousquet J, Anto J, Sterk P, Adcock I, Brahmachari S, Roca J, Agusti A, Gojobori T , Auffray C. et al.	Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases.	Genome Medicine.	3 (43)	1-12	2011
*Taniya T, Tanaka S, Yamaguchi-Kabata Y, Imanishi T, Gojobori T .	A prioritization analysis of disease association by data-mining of functional annotation of human genes.	Genomics.	99(1):	1-9	2012

*IV. 研究成果の別冊あり

IV. 研究成果の刊行物・別冊

C型肝炎治療効果に影響する*IL28B*遺伝子多型

渡邊 綱正* 田中 靖人*

索引用語：IL28B, 慢性C型肝炎, 遺伝子多型, インターフェロン, 治療効果予測

1 はじめに

2010年10月現在, C型慢性肝炎に対する標準治療はペグインターフェロン+リバビリン(PEG-IFN/RBV)併用療法であり, 難治とされる Genotype 1b型かつ高ウイルス量症例であっても約50%で Sustained Virological response (SVR)が得られる。しかし, 約15~20%はPEG-IFN/RBV併用療法が全く効果を認めず, これら Null responderは新たなC型肝炎ウイルス蛋白を標的とした治療薬を組み合わせた3剤併用療法が今後期待されている。

しかしながら, わが国では高齢者の割合が多いため副作用発現頻度が高まる可能性があり, より適応症例を選別することが要求される。今年度新たに登場するプロテアーゼ阻害剤(テラプレビル)を追加した3剤併用療法でも, *IL28B*遺伝子型が治療効果予測因子として重要であることが報告されており¹⁾, 今後も*IL28B*遺伝子型を含めた宿主側因子がC型

肝炎ウイルス(HCV)治療効果に影響することが予測される。

したがって本稿では, 現在のC型肝炎治療に最も影響する因子である*IL28B*遺伝子多型について概説する。

2 GWASによる疾患感受性因子の同定

これまでの臨床研究から, C型慢性肝炎に対するIFN療法の治療前効果予測因子としては, ウイルス側の因子, 薬剤による因子, 宿主側の因子が想定されていた(図1)。従来, PEG-IFN/RBV併用療法における治療効果予測の宿主側因子として, 年齢, 性差, 肝線維化進展度, インシュリン抵抗性など多数報告されていたが, これらの因子とウイルス側因子を総動員し解析しても, 治療前の効果予測は約50%程度に留まることが知られていた。ウイルス因子, 薬剤因子に比較して, 宿主因子, 特に疾患関連遺伝子の同定には, 多岐にわたる個々の症例の要因を考慮しなければならず, 多大な費用と労力を要していた。

Tsunamasa WATANABE et al : *IL28B* SNPs govern the therapeutic performance for CHC

*名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学肝疾患センター

[〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1]

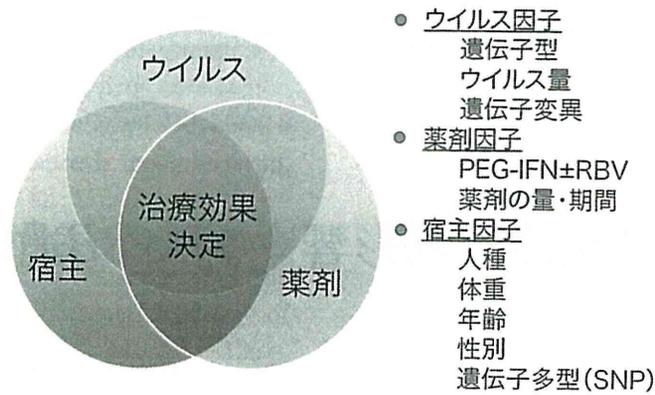


図1 IFNを用いたC型肝炎治療効果を規定する各種因子

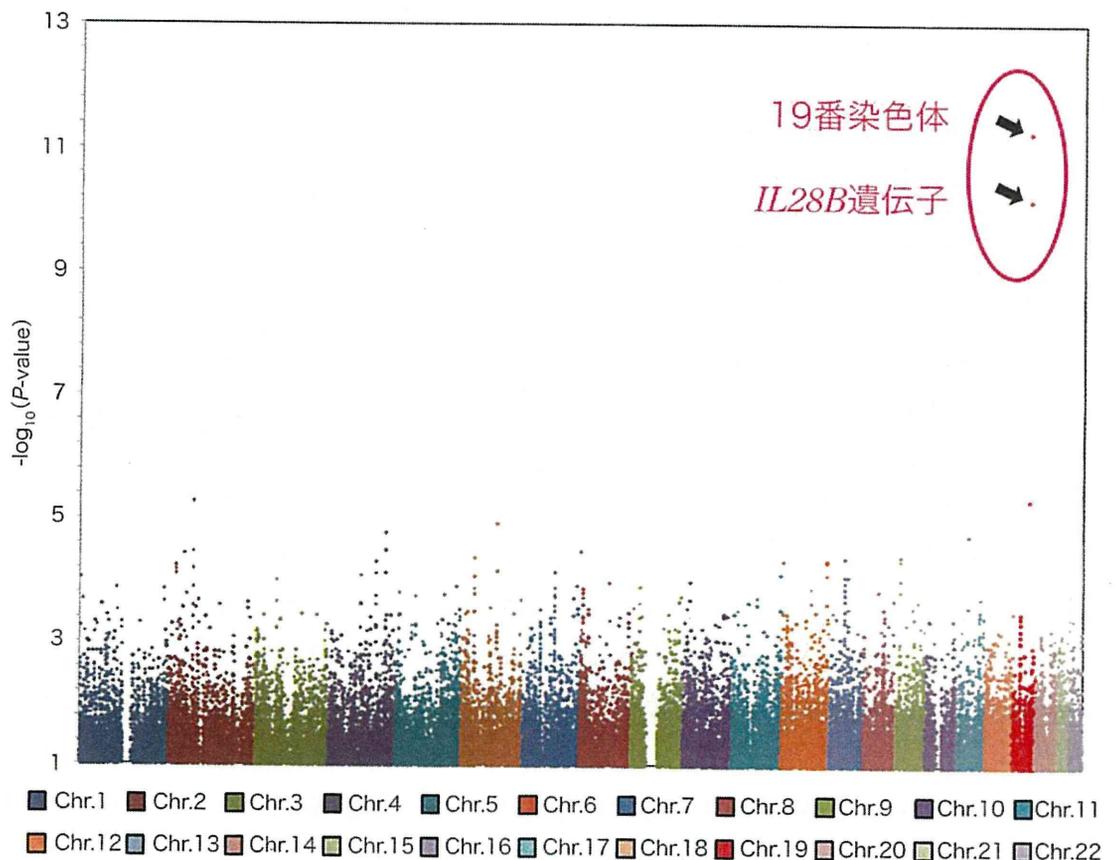


図2 ゲノムワイド関連解析

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のアリ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。

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いた。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、健常者群に case-control studyを行い、疾患関連子を同定する。この方法では、ある程度成功率で疾患関連遺伝子を同定できるが、強く関連している遺伝子とは限らない

表1 GWAS結果に基づいたC型肝炎治療効果に関連する*IL28B*周辺SNP報告内容

Study	Population	Case/ control	Criteria (Adherence)	Top 3 SNP	P value of significant SNP	OR of significant SNP (95% CI)
Ge et al. ²⁾	American	SVR/ non-SVR	Over 80% adherent to PEG-IFN & RBV during the first 12 weeks of therapy	rs12979860 rs12980275 rs8099917	1.37×10^{-28}	3.1 (2.1-4.7)
Suppiah et al. ³⁾	European	SVR/ non-SVR	Not controlled	rs8099917	9.25×10^{-9}	1.98 (1.57-2.52)
Tanaka et al. ⁴⁾	Japanese	VR/ NVR SVR/ non-SVR	Over 80% adherent to PEG-IFN & RBV during the first 12 weeks of therapy	rs8099917 rs7248668 rs11881222	1.18×10^{-18} *	12.1 (6.5-22.4)*
Rauch et al. ¹⁾	European	SVR/ non-SVR	Over 80% adherent to PEG-IFN & RBV during the first 12 weeks of therapy	rs8099917 rs8105790	3.11×10^{-8}	5.19 (2.9-9.3)

*The combined value in the study in comparison with SVR vs. non-SVR.

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。さらに近年、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ゲノムワイド関連解析(GWAS; genome-wide association study)が大きな注目を浴びるようになった。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ことがあげられる。日本人集団の場合、GWAS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。この手法を用いてわれわれを含めた世界中から、C型慢性

肝炎のIFN治療反応性に極めて強く関連するSNP同定の報告がなされた²⁻⁴⁾。

3 PEG-IFN/RBV併用治療効果と*IL28B* SNPs (rs8099917, rs12979860)

われわれは、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、治療効果に影響するウイルス因子をgenotype1のみとし、さらに薬剤因子である服薬量を予定服薬量の80%以上が投与された群を対象として、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を用い分析した。その結果、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

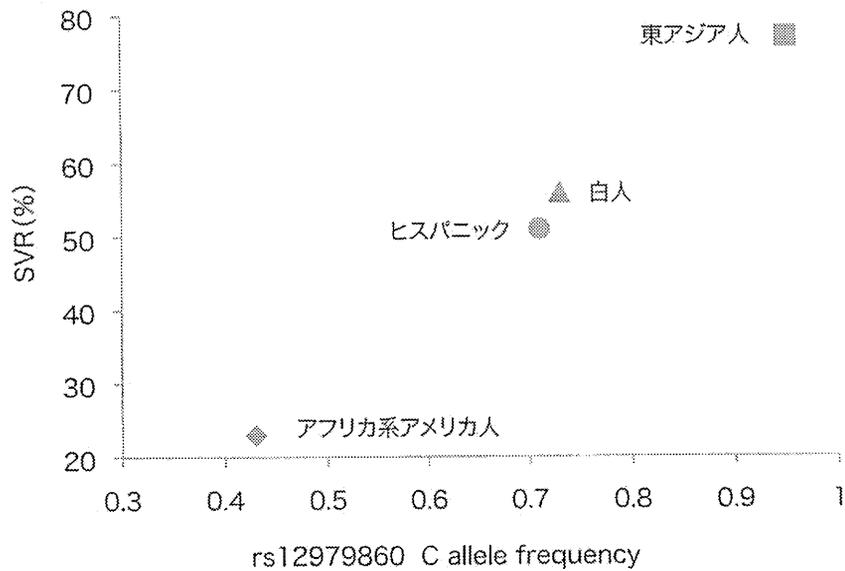


図3 人種間のSVR率とアリル頻度の違い
治療反応性であるrs12979860がCとなるアリル頻度はSVR率と相関する。

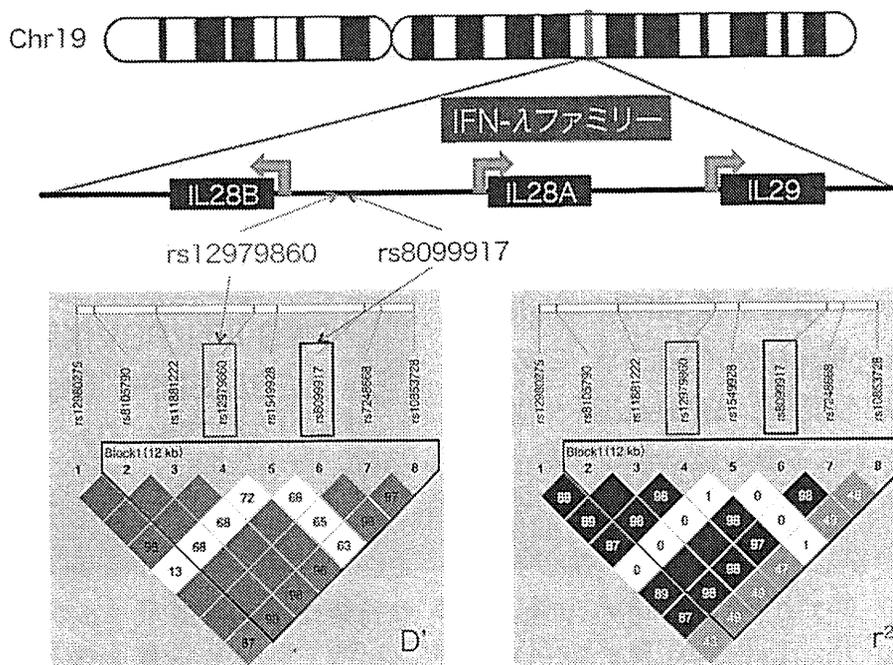


図4 IFN λファミリーの遺伝子構造と治療効果に寄与するSNPsのHapMapデータ

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(複数の遺伝子座の遺伝的多型の間ランダムでない相関がみられること)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を解析すると、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、マイナーアレルを有する患者では治療抵抗性であることが示された。さらに、従来からインターフェロン治療

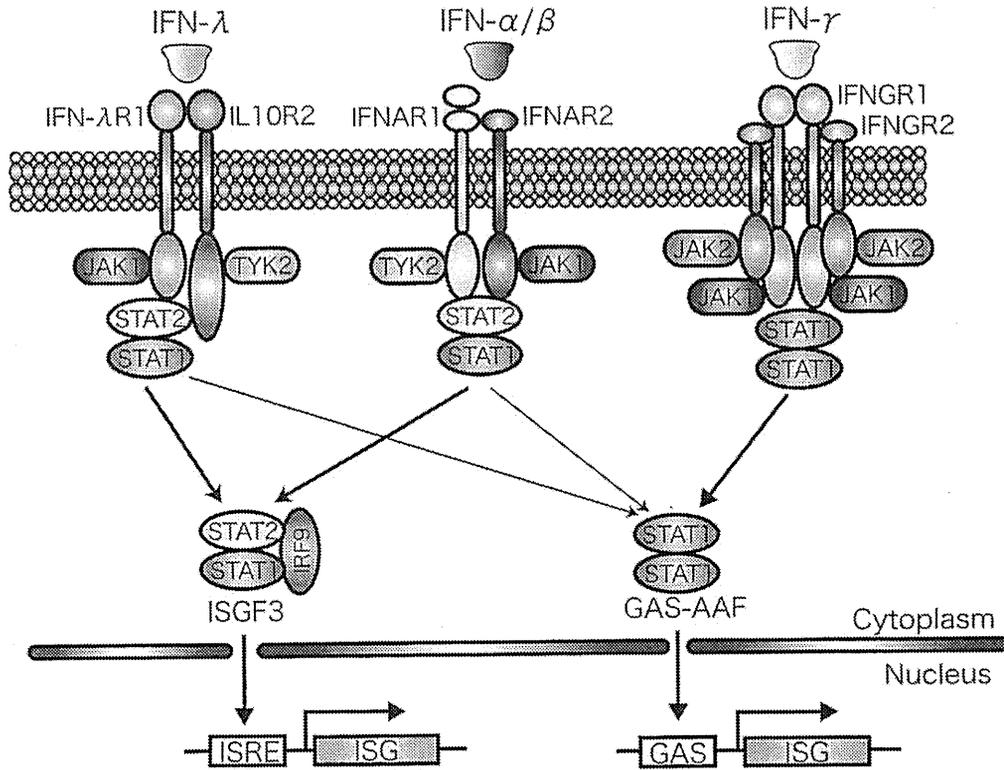


図5 各種インターフェロンの細胞内シグナル伝達

INF λはIFN α/β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。

効果に寄与する因子として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⁴⁾。

一方、PEG-IFN/RBV併用療法の有効性に関連するGWASについて、同時期に欧米からも報告があり^{2,3)}、いずれの報告も*IL28B*遺伝子多型が関与する結果であった(表1)。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3 kb上流のSNP(rs12979860)が著効に強く関連することがわかった。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、以前より指摘されているアフリカ系でIFN治療反応性が悪いことを遺伝的に説明する結果であった(図3)²⁾。一方、Suppiah Vらは、われわれと全く同じSNPであるrs8099917が最も有意なSNPsとして報告している³⁾。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はゲノム上の近傍した位置にあり、HapMapデータによると連鎖不平衡が成立していると考えられ(図4)、実際に日本人では99%一致した結果であり、GWAS解析に使用したプラットフォームの違いと考えられる。

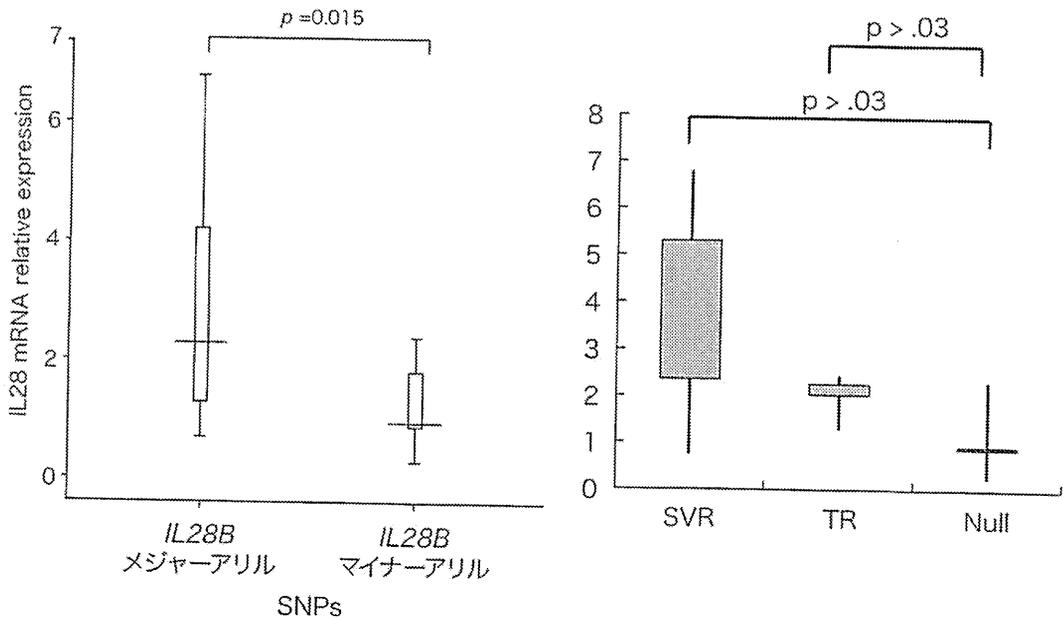


図6 末梢血単核球中の*IL28B*遺伝子発現レベル

4 HCV感染におけるIFNλの抗ウイルス効果

*IL28B*は19番染色体長腕に位置し約1.5 kbと非常に小さく、IFNλ3をコードするが、これは通常のC型肝炎治療に使用されているIFNαやβとは異なるIFNλの1種である。IFNλには1, 2, 3が存在し、それぞれ*IL29*, *IL28A*, *IL28B*がコードする。IFNλは、レセプターは異なるがIFNα/β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5)。しかし、実際にC型肝炎患者において*IL28B*遺伝子すなわちIFNλがどのような機序でIFN治療(特にIFNα投与の治療)効果に影響するかはいまだ不明である。さらに、いかにして*IL28B*遺伝子周辺SNPsがその効果を規定するかについても詳細は不明である。

これまでにC型肝炎慢性患者における

*IL28B*遺伝子発現に関していくつかの報告がされている。末梢血単核球を用いた発現解析では、*IL28B*マイナーアレル群で*IL28B*遺伝子発現レベルが低く(図6)^{3,4)}、一方、肝臓内に関しては、*IL28B*遺伝子発現レベルはSNPにより差を認めなかったが、*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た^{5,6)}。従来から報告されていた「治療前ISG発現が高いグループでは、IFN-αによるISG誘導が弱く、抗ウイルス効果が期待できない」^{7,8)}という結果は、*IL28B*遺伝子型により説明可能であった。

最近、ヒト胎児初代肝細胞を用いた試験管内HCV感染実験により、HCV感染に伴うIFNλ応答性について報告された⁹⁾。この報告によると、HCV感染による初代肝細胞内のIFNα/β誘導は乏しい一方で、感染によりIFNλが誘導されることが確認されている。さらに、このIFNλおよびISG発現量は*IL28B*遺伝子型に影響されず、ウイルス複製レベルに依存した結果であった。これらの結

表2 HCV自然排除に関連するSNP報告内容

Study	Thomas et al ¹⁰⁾		Rauch et al ¹¹⁾			Grebel et al ¹²⁾
Study design	Candidate gene study		GWAS			Candidate gene study
SNPs	rs12979860		rs8099917			rs8099917
Population	European	aAfrican	HCV mono-infection	HCV/HIV co-infection	Combined	Australian
P value	1.0×10^7	1.0×10^4	1.96×10^5	8.25×10^5	6.07×10^9	4.4×10^2
OR (95% CI)	2.6 (1.85-3.84)	3.1 (1.75-5.88)	2.49 (1.64-3.79)	2.16 (1.47-3.18)	2.31 (1.74-3.04)	3.78 (1.04-13.76)

果は、ヒト肝臓内の自然免疫応答におけるIFN λの重要性を再認識させるものである。

5

C型急性肝炎の自然経過に関与するIL28B遺伝子多型

一方、臨床的な事象に目を向けると、IL28B遺伝子多型はHCVの自然排除にも関連することが明らかとなっている(表2)。すなわち、HCVを自然に排除した患者388例と持続感染が成立した患者620例のコホート研究において、治療感受性であるrs12979860の遺伝子型(CC)では、HCVの自然排除を促進することが報告された¹⁰⁾。その後、異なるコホート研究において、rs8099917についても同様の内容が報告された¹¹⁾。さらに興味深いことに、オーストラリアのグループから、治療感受性であるrs8099917のメジャーアレル(TT)の自然排除率が高いことに加え、HCV自然排除の予測因子として肝炎発症時の黄疸合併があげられ、さらにこの黄疸合併頻度がメジャーアレル(TT)群で有意に高いことが報告された¹²⁾。このことは、ウイルス感染細胞排除に作用する細胞性免疫応答にもIL28B遺伝子多型が影響する事を示唆する。

6 おわりに

このようにIL28B遺伝子型による機能的差異がC型肝炎治療効果に影響することが示唆される中、現在アメリカで慢性C型肝炎患者に対するIFN λ1の臨床試験(現在phase IIが進行中)がすでに実施され、副作用が少なくその有効性が期待されている¹³⁾。

IL28Bに注目が集まった2009年以降の各施設の報告から推測すると、IL28B遺伝子型がマイナーアレルを有する日本人の約10~20%でSVRが得られること、さらにIL28B遺伝子型がメジャーアレルであっても全例がSVRに至らないことが想定される。したがって、IL28B遺伝子型が絶対的なC型肝炎治療効果予測因子というわけではないと考えられる。しかしながら、今後のテラプレビルを追加した3剤併用療法でも、IL28B遺伝子型は治療効果予測因子として重要であることから¹⁾、近い将来に続々と登場してくる直接的な抗ウイルス剤においても、その多くはペグインターフェロンおよびリバビリンとの併用療法であることから、ある程度はIL28Bを中心とした宿主因子の応答が治療効果に影響する可能性が示唆される。

文 献

- 1) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M et al : Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 52 : 421-429, 2010
- 2) Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009
- 3) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G et al : IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41 : 1100-1104, 2009
- 4) 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* 41 : 1105-1109, 2009
- 5) Honda M, Sakai A, Yamashita T et al : Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 139 : 499-509, 2010
- 6) Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS et al : IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 52 : 1888-1896, 2010
- 7) Chen L, Borozan I, Feld J et al : Hepatic gene expression discriminates responders and non-responders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 128 : 1437-1444, 2005
- 8) Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH et al : Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 7034-7039, 2008
- 9) Marukian S, Andrus L, Sheahan TP et al : Hepatitis C virus induces interferon-lambda and interferon-stimulated genes in primary liver cultures. *Hepatology* 2011
- 10) Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al : Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 461 : 798-801, 2009
- 11) Rauch A, Kutalik Z, Descombes P et al : Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 138 : 1338-1345, 45 : e1-7, 2010
- 12) Grebely J, Petoumenos K, Hellard M et al : Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology* 52 : 1216-1224, 2010
- 13) Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A 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* 52 : 822-832, 2010

*

*

*