

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門 教授 佐田 通夫

分担研究課題：B 型肝炎ウイルス関連肝がんの現状

研究要旨：B型肝炎ウイルス（HBV）は、本邦における肝がんの主要な病因である。これまでに感染予防や病期進展抑制を目的に様々な取り組みがなされているが、HBV 関連肝がんは、現在でも全肝がんの約15%を占めており、約20年間前からその割合は変化していない。そこで、本研究の目的は、近年のHBV関連肝がんの臨床的特徴を明らかにすることである。1991年1月～2012年7月の期間に当院に入院したHBV関連肝がん患者を対象とした。肝がんの診断時期により、①前期：1991年1月～1997年2月（n = 83）、②後期：2003年8月～2012年7月（n = 102）の2群に群分けし、年齢・性別・肝予備能・肝がん進行度・肝がん治療法を比較検討した。年齢は、前期群と後期群の間に有意差を認めなかったが、女性の割合は、後期群で有意に高率であった（14.5% vs. 28.4%, $P = 0.02$ ）。また、後期群では、前期群に比較して、Child-Pugh grade Aの割合が有意に高率であった（60.2% vs. 75.2%, $P = 0.0280$ ）。肝がんの進行度は両群間で有意差を認めなかったが、後期群では、根治的治療の割合が有意に高率であった（38.5% vs. 72.8%, $P < 0.0001$ ）。本研究により、近年のHBV関連肝がん患者の特徴として、①女性の割合が増加している、②肝予備能が保たれている、③根治的治療により加療される割合が増加していることが明らかとなった。

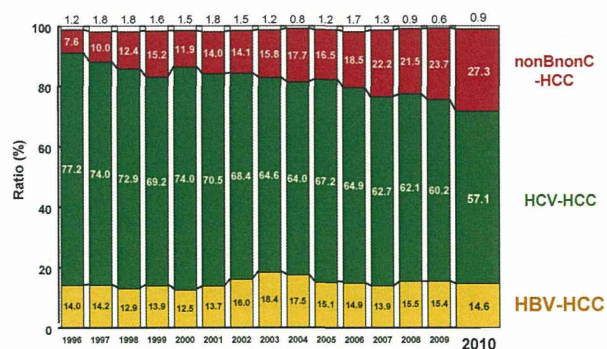
A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）感染症は本邦の主要な感染症であり、約 150 万人のキャリアと約 2,600 万人感染既往者が存在すると推計されている。また、HBV は C 型肝炎ウイルス（HCV）とともに肝がんの主要な病因であり、これまでに感染予防や病期進展抑制を目的に本邦でも様々な取り組みがなされている。

HBV の垂直感染予防を目的に、1986 年より抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）および B 型肝炎ワクチン（HB ワクチン）を用いた母子感染事業が開始され、母子感染の減少が報告されている。また、2000 年にはラミブジン、2004 年にはアデホビル、2006 年にはエンテカビルと B 型肝炎ウイルスに対する核酸アナログ製剤が次々と認可され、肝発がんに対する抑制効果も報告されている。

感染予防と治療薬の発展、および医療政

策の改善により、HCV 関連肝がんは減少傾向にあるが、HBV 関連肝がんは、現在でも全肝がんの約 15%を占めており、約 20 年間前からその割合は変化していない(図 1)。



Taura N, Yatsuhashi H, Seta M et al. Med Sci Monit. 2011 Feb;17(2):PH7-11. Up-dated in 2011

図 1. 肝がん成因の変化

これまでに様々な対策が行われてきたにも関わらず、HBV 関連肝がんの割合に変化がない原因は未だ不明である。本研究の目

的は、近年の HBV 関連肝がんの臨床的特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法
対象

1991 年 1 月～2012 年 7 月の期間に久留米大学病院 消化器内科病棟に入院した肝がん患者で、HB s 抗原陽性かつ HCV 抗体陰性者を対象とした。

群分け

上記対象者の肝がん診断日より、下記の 2 群に分類した。

- ①前期：1991 年 1 月～1997 年 2 月 (n = 83)
- ②後期：2003 年 8 月～2012 年 7 月 (n = 102)

検討項目

下記の項目につき、診療録よりデータを収集した。

- 1) 年齢、性別
- 2) 肝予備能：Child-Pugh grade
- 3) 肝がん進行度：原発性肝癌取扱い規約に基づき stage I/II/III/IV に分類した。
- 4) 肝がん治療：肝切除、ラジオ波焼却療法、もしくは肝移植を根治的治療とした。

統計

データは実数もしくは平均±SD にて記載した。2 群間の比較は Mann-Whitney's U test または、カイ二乗検定を用いて検定した。P 値が 0.05 以下の場合を統計学的に有意と判断した。

(倫理面への配慮)

本研究の研究内容はヘルシンキ宣言に準じており、久留米大学倫理委員会にて承認を受けている。本研究は、日常診療の範囲内で得られた情報を集計調査するものであり、同意取得は行わない。ただし、研究の目的を含む研究の実施について当科のホームページにて公開する。また、通常の日常診療における医療従事者が行うべき守秘義務に加え、個人が識別できる情報(I.D., 氏名)は、暗号化し、プライバシーの保護に留意した。本研究により得られたデータは

本試験の目的以外には利用していない。

C. 研究結果

性別と年齢の変化

前期群における女性の割合は 14.5%であり、後期群では 28.4%であった。後期群では、前期群に比較して、女性の割合が有意に高率であった (P = 0.0210) (表 1)。

前期群における年齢は 52.1 ± 11.6 歳、後期群は 55.5 ± 12.1 歳であり、両群間の年齢に有意差は認めなかった (P = 0.1983) (表 1)。

前期群における 70 歳以上の割合は 3.6 %、後期群では 10.8%であった。両群間における 70 歳以上の割合に傾向差を認めた (P = 0.0573) (表 1)。

表 1. 性別と年齢の変化

	前期	後期	P
Female (%) / male	12/71 (14.5%)	29/73 (28.4%)	0.0210
Age	52.1 ± 11.6	55.5 ± 12.1	0.1983
≥70 years old (%) / < 70 years old	3/80 (3.6%)	11/91 (10.8%)	0.0573

肝予備能と肝がん進行度の変化

前期群における Child-Pugh grade A の割合は 60.2%であり、後期群では 75.2%であった。後期群では、前期群に比較して、Child-Pugh grade A の割合が有意に高率であった (P = 0.0280) (表 2)。

前期群における肝がん進行度は I/II/III/IV=18/22/25/17 であり、後期群では 15/33/19/25 であった。前期群と後期群の肝がん進行度に有意差は認めなかった (P = 0.3162) (表 2)。

前期群における根治的治療の割合は 38.5%であり、後期群では 72.8%であった。後期群では、前期群に比較して、根治的治療の割合が有意に高率であった (P < 0.0001) (表 2)。

表 2 . 肝予備能と肝がん進行度の変化

	前期	後期	P
Child-Pugh (A(%)/B&C)	50/33 (60.2%)	79/26 (75.2%)	0.0280
HCC Stage (I/II/III/IV)	18/22/25/17	25/33/19/25	0.3162
Curative Treatment (%)	30/48 (38.5%)	67/25 (72.8%)	< 0.0001

*Curative Treatment: Hepatic Resection, RFA, Liver Transplantation

D. 考察

本研究により、近年の HBV 関連肝がん患者の特徴として、①女性の割合が増加している、②肝予備能が保たれている、③根治的治療により加療される割合が増加していることが明らかとなった。

従来、女性は、HBV 関連肝がんのネガティブリスクファクターとして広く知られていた。しかし、本研究では、HBV 関連肝がんにおいて女性の割合が増加しており、既報とは異なる結果であった。その相違の原因は明らかではないが、加齢の影響が一因と推察される。すなわち、後期群では高齢者の割合が高い傾向にあり、女性ホルモンを介した肝発がん抑制能の低下が、性差の変化に関与している可能性がある。

本研究では、HBV 関連肝がんの進行度は変化がないものの、根治的治療により加療される患者の割合が高率になっていることが明らかとなった。その原因として、核酸アナログ製剤の普及が考えられる。これまでに、我々は、ラミブジン投与により、B 型肝硬変患者の肝予備能と食道静脈瘤が改善することを報告している (Koga H, Sata M et al. Hepatol Res. 2007;37:503-9.)。また、近年、テノホビルによる B 型肝硬変の肝線維化改善効果も報告されている (Marcellin P et al. Lancet. 2013 9;381:468-75.)。肝がんの治療法選択には、腫瘍因子とともに肝予備能が重要である。このように、核酸アナログ製剤の普及にともない、肝予備能が改善したことが、近年、根治的治療により加療される患者の割合が増加している原因と考えられる。

E. 結論

本研究により、近年の HBV 関連肝がん患者の特徴として、①女性の割合が増加している、②肝予備能が保たれている、③根治的治療により加療される割合が増加していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報
特記事項なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表
 - 1) Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Nakashima O, Okuda K, Hayabuchi N, Sata M. Quantification of hepatic iron concentration in chronic viral hepatitis: usefulness of T2-weighted single-shot spin-echo echo-planar MR imaging. PLoS One. 2012;7:e33868.
- 2. 学会発表
 - 1) Taniguchi E, Kawaguchi T, Itou M, Oriishi T, Sata M. Bioparameters Associated with the Incidence of Cognitive Dysfunction in Viral Cirrhotic Patients: a Data-mining Analysis. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, USA, 2012.

H. 知的所得権の出願・登録状況

- 1. 特許取得
特記事項なし
- 2. 実用新案登録
特記事項なし
- 3. その他
特記事項なし

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：中本 安成 福井大学医学部第二内科 教授

分担研究課題：B 型肝炎の再活性化と免疫病態に関する臨床的研究

研究要旨： 当院における免疫抑制・化学療法に伴う B 型肝炎再活性化の状況を解析した。2006 年 4 月から 2011 年 3 月までに当院で治療された、計 797 例のステロイドパルス療法、R-CHOP 療法、CHOP 療法、リツキシマブ単独療法、メソトレキセート内服療法ならびにインフリキシマブ療法症例を対象とし、治療経過中の HBs 抗原、HBV-DNA 量、ALT 値の推移と、抗ウイルス薬投与の有無について検討した。その結果、R-CHOP 療法と CHOP 療法の各 2 例ずつでのみ、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が認められたが、抗ウイルス薬投与により全例で HBV-DNA は陰性化した。すべての治療法でアルゴリズムが統一されている、現行の免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインにおいても、治療法別の対策を考慮する必要性が示唆された。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者・既往感染者からの B 型肝炎再活性化はステロイド療法や血液疾患に対する化学療法に加え、近年、免疫抑制療剤や分子標的薬の使用例でも報告されている。今回、当院における各種治療に伴う B 型肝炎再活性化の状況を検討した。

B. 研究方法

2006 年 4 月から 2011 年 3 月までに当院で治療されたステロイドパルス療法 352 例、R-CHOP 療法 101 例、CHOP 療法 45 例、リツキシマブ単独療法 66 例、メソトレキセート内服療法 168 例、インフリキシマブ療法 65 例 797 例を対象とし、治療法別の HBs 抗原と HBc 抗体の測定率、治療経過中の HBs 抗原・HBV-DNA 量・ALT 値の推移と抗ウイルス薬投与の有無について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、倫理性・安全性の確保に十分注意した。そのため、世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び各法令に

従った。また、個人情報保護の観点からすべてのサンプル及び結果は番号化した。

C. 研究結果

1) 治療法別の、HBs 抗原・HBc 抗体の測定率は、CHOP・R-CHOP 療法などの血液疾患に対する治療では比較的高率であったが、その他の治療法での測定率は低くなる傾向がみられ、HBc 抗体の測定率で特に顕著な差が見られた。

2) 治療法別の HBV 感染状況について、HBs 抗原・HBc 抗体測定例のうち、約 20-50% が HBV キャリアまたは既往感染者であった。

3) 治療法別の HBV 再活性化状況において、R-CHOP 療法 2/101 例 (2%)、CHOP 療法 2/45 例 (4%) で治療開始後の DNA 陽転化を認めたが、その他の治療法では認められなかった。

4) 4 例の HBV 再活性化症例において、DNA 陽転化が確認された翌日から 15 日目に抗ウイルス薬が投与され、全例で HBV-DNA の陰性化が得られた。

D. 考察

2009 年に免疫抑制・化学療法により発症

する B 型肝炎対策ガイドライン(GL)が示されたが、多様化する治療法における B 型肝炎ウイルス感染状態の変化は十分に明らかでない。今回、各種治療に伴う HBV 再活性化の状況を検討することにより、ステロイドパルス療法、R-CHOP・CHOP 療法でのみ再活性化を認めたことから、再活性化のリスクは治療法により異なる可能性が疑われた。現行の GL では、すべての免疫抑制・化学療法施行症例において同一のプロトコールが適応されているが、治療法別の対策を考慮する必要性が示唆された。

E. 結論

当院における、各種の免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎再活性化の状況を検討した。その結果、ステロイドパルス療法、R-CHOP・CHOP 療法でのみ再活性化を認めたことから、治療法別の対策を考慮する必要性が示唆された。B 型肝炎再活性化の病態解明には、さらなる解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuda H, Ito Y, Suto H, Yamakawa A, Satomi S, Ohtani M, Yamazaki Y, Kusaka Y, Shimabukuro Y, Kikuchi K, Keida Y, Azuma T, Nakamoto Y: Clinical relevance and sequence analysis of the *Helicobacter pylori* dupA region from two areas in Japan with different gastric cancer risks. **Immuno-Gastroenterology** 2012; 1: 127-135.
- 2) Marukawa Y, Nakamoto Y, Kakinoki K, Tsuchiyama T, Iida N, Kagaya T, Sakai Y, Naito M, Mukaida N, Kaneko S: Membrane-bound form of monocyte chemoattractant protein-1 enhances antitumor effects of suicide gene therapy in a model of hepatocellular carcinoma. **Cancer Gene Ther.** 2012; 19: 312-319.
- 3) Shugo H, Ooshio T, Naito M, Naka K, Hoshii T, Tadokoro Y, Muraguchi T, Tamase

A, Uema N, Yamashita T, Nakamoto Y, Suda T, Kaneko S, Hirao A: Nucleostemin in Injury-Induced Liver Regeneration. **Stem Cells Dev.** 2012; 21: 3044-3054.

- 4) Kaneko S, Furuse J, Kudo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, Hiroishi K, Nishiguchi S, Moriwaki H, Yamamoto K, Sata M, Obi S, Miyayama S, Imai Y: Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of Hepatocellular Carcinoma 2010 update. **Hepatol. Res.** 2012; 42: 523-542.
- 5) Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, Takata M, Takeuchi A, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Kimura H, Igarashi K, Mizukoshi E, Nakamoto Y, Kaneko S, Tsuchiya H: TNF- α and Tumor Lysate Promote the Maturation of Dendritic Cells for Immunotherapy for Advanced Malignant Bone and Soft Tissue Tumors. **PLoS One.** 2012; 7: e52926.
- 6) Yamashita T, Honda M, Nakamoto Y, Baba M, Nio K, Hara Y, Zeng SS, Kondo TH, Takatori H, Yamashita T, Mizukoshi E, Ikeda H, Zen Y, Takamura H, Wang XW, Kaneko S: Discrete nature of EpCAM(+) and CD90(+) cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2012 (in press).

2. 学会発表

- 1) Nakamoto Y, Yamashita T, Kaneko S: MicroRNA Dynamics in Precancerous Lesions in a Mouse Model of Chronic Hepatitis B. 第63回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts): Hepatology 56 (4, Suppl.) 315A; 一般; oral: Nov. 13, 2012.
- 2) Naito T, Nemoto T, Matsuda H, Ohtani M, Suto H, Nakamoto Y: High Incidence of HBV Reactivation after R-CHOP and CHOP Regimens among Patients Treated with Six Immunosuppressive Chemotherapies. 第63回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts): Hepatology 56 (4, Suppl.) 643A; 一般; poster: Nov. 11, 2012.

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成 24 年度）

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：西口修平 兵庫医科大学内科学 肝胆膵科 教授

分担研究課題：肝組織内の HBV 動態と予後との関連

研究要旨： HBV 感染に関する臨床的な問題の一つとして、一旦感染が成立すると体内からの完全排除は困難であることが挙げられる。そのため通常は肝細胞内に HBV の DNA は終生残存し、時に肝障害の原因となることが挙げられる。今回は肝組織内の HBV の動態に注目した検討を行う目的で、まず肝生検での組織所見と HBV 関連マーカーとの関連を検討した。HBs 抗原と HBcr 抗原はいずれも肝細胞内の HBV 量を反映するとされるが、これら 2 つのマーカーは必ずしも同一の動態を示さずに解離する例が存在することが判明し、これらの解離例を中心に臨床経過との関連を明らかにする必要があると考えられた。また今回肝組織検体を用いた real-time PCR による HBV-DNA 測定系の樹立に着手した。われわれの測定系に基づく肝組織内の HBV-DNA 値は、未治療症例での血中 HBV-DNA 量と相関を示しており、肝組織内の HBV-DNA 量を反映するものと考えられた。今後より多数の検体で検討を行ってその妥当性を検証し、更に肝組織内の HBV-DNA 量とその経過や予後との関連についても検討を行いたいと考えている。

共同研究者

榎本平之 兵庫医科大学 肝胆膵科 講師

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス(HBV)に感染すると体内からの完全排除は困難であり、例えば血液中にウイルスが検出されなくなっても肝細胞内、特に核内で二本鎖 DNA の形態で残存することが知られている。この肝細胞内の HBV-DNA は、抗腫瘍薬を含む免疫抑制作用を有する薬剤の投与による HBV の再活性化と関連する。また核酸アナログ製剤によって血液中の HBV-DNA が減少しても、肝細胞内の HBV-DNA 量を反映するマーカーである HBs 抗原や HBcr 抗原が高値であると、核酸アナログ製剤の中止は困難であることが知られている。

これらの事象に基づいて、肝細胞内の HBV-DNA を含む種々の B 型肝炎ウイルスマーカーと肝生検組織所見についての検討を行った。

兵庫医科大学で 2006 年以降に肝生検を施行した B 型慢性肝炎患者 240 人のうち、保存血清・遺伝子検査同意取得症例は 111

B. 研究方法

兵庫医科大学で 2006 年以降に肝生検を施行した B 型慢性肝炎患者 240 人のうち、保存血清・遺伝子検査同意取得症例は 111

人であり、そのうち自然経過（未治療）の症例 39 例を対象とし、保存血液を用いて HBs 抗原定量、HBcr 抗原量、血中 HBV-DNA 量を測定した。

また肝細胞内の HBV-DNA の測定系の樹立のために、HBV-DNA 高値患者の血清をサンプルに用いてまず二本鎖の HBV-DNA を PCR 増幅と TA クローニング法によりプラスミドにサブクローニングした。次いでこのプラスミドの分子量を用いて real-time PCR によってコピー数の検量線を作成し、HBV 陽性の肝組織 500ng の DNA を鋳型に real-time PCR を行って HBV-DNA のコピー数を決定した。なお本研究は遺伝子実験および動物実験委員会の審査・承認を受けて行われている。

C. 研究結果

肝生検を行った未治療の B 型慢性肝炎症例のうち、HBe 抗原陽性者における HBs 抗原量と HBcr 抗原量を測定した。HBs 抗原値は症例間での差が大きかったが、HBcr 抗原は HBe 抗原が低値陽性の 1 例以外組織所見にかかわらず高値を示した（図 1）。

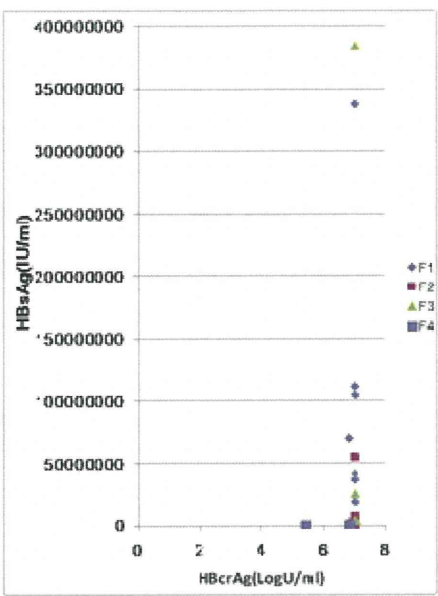


図 1：HBeAg 陽性症例における HBs 抗原量と HBcr 抗原量

また HBe 抗体陽性者における HBs 抗原と HBcr 抗原の測定の定量結果は、HBe 抗体陽性の症例でもキャリアでは HBcr 抗原値は 3.0 Log/mL 未満と低値であるが、治療適応症例では 3.7Log/mL ～ 6.5 Log/mL と高値であった。一方 HBsAg 抗原の値は HBe 抗原陽性者群、HBe 抗体陽性者群いずれも症例間での差異が大きい結果であった（図 2）。

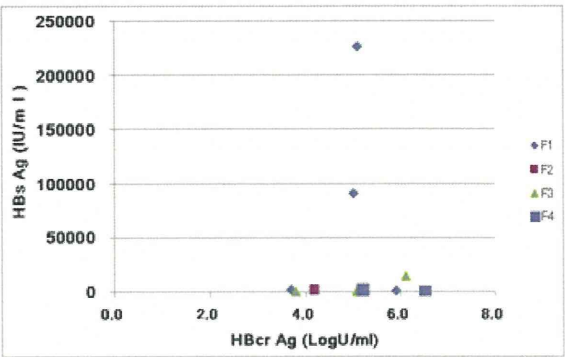


図 2：HBeAb 陽性者の治療対象例における HBs 抗原量と HBcr 抗原量

特に HBe 抗体陽性キャリアかつ HBcr 抗原低値で核内 HBV-DNA が低値と考えられる症例であっても、HBsAg 抗原量が高値を示す解離例が存在していた(図 3)。

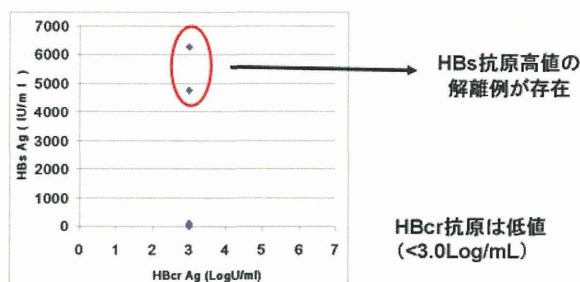


図 3：HBeAb 陽性キャリアにおける HBs 抗原量と HBcr 抗原量

HBe 抗体陽性で治療適応の症例に対してエンテカビル(ETV)を投与したところ、HBcr 抗原<3.0Log/mL の症例ではそのまま低値を維持し、他は全例で低下した。一方 HBs 抗原量に関しては、治療前値が著しく高い例では ETV 投与によって低下を認めたものの、治療によっても低下が見られずに HBcr 抗原の変化と解離した例が認められた (図 4)。

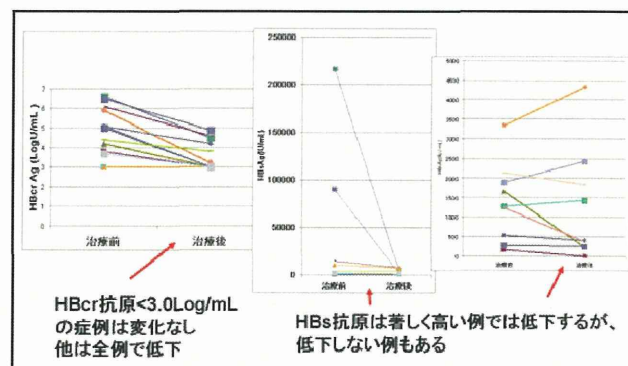


図 4：HBe 抗体陽性者への ETV 投与による HBcr 抗原と HBs 抗原量の変化

肝細胞中の HBV-DNA の定量については、サブクロニングしたプラスミドを real-time PCR 定量を行ない、良好な標準化曲線を得ることができた (図 5)。

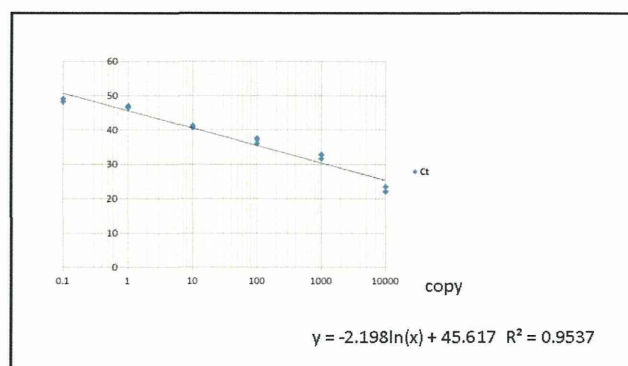
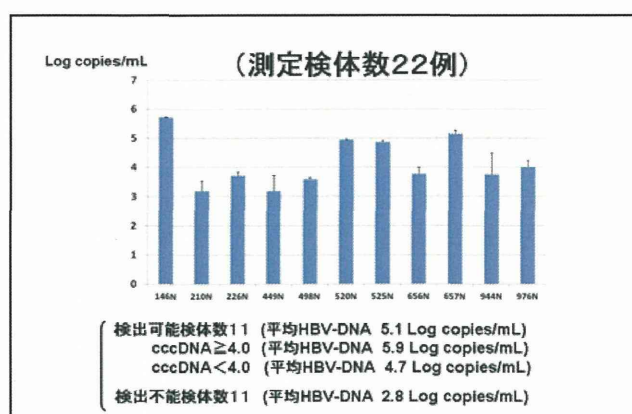


図 5：HBV 二本鎖 DNA の測定のための定量曲線

この結果に基づき、HBV 陽性肝癌の切除組織の非癌部組織を用い、B 型慢性肝疾患における肝細胞内 HBV 量を測定した。22 症例の検体について検討し、50%にあたる 11 例では HBV-DNA の定量が可能で、残りは検出不可能であった。検出不能症例の

血中 HBV-DNA 量は平均 2.8 Log copies/mL と低値であり、検出可能症例の血中 HBV-DNA 量は平均 5.1 Log copies/mL であった。また検出可能症例のうち、肝細胞内 HBV-DNA が 4 Log copies/mg 以上の症例と未満の症例とでは、それぞれ血中 HBV-DNA 量は平均 5.9 Log copies/mL と 4.7 Log copies/mL であった (図 6)。



D. 考察

HBV 感染に関する臨床的な問題の一つとして、一旦感染が成立すると体内からの完全排除は困難であることが挙げられる。そのため通常は肝細胞内に HBV の DNA は終生残存し、時に肝障害の原因となることが挙げられる。今回は肝組織内の HBV の動態に注目した検討を行う目的で、まず肝生検での組織所見と HBV 関連マーカーとの関連を検討した。

HBcr 抗原値は HBe 抗原陽性者群では 1 例を除き全例高く、また HBe 抗体陽性者の中でも治療対象者群では高く、キャリア群

では低値であった。一方 HBs 抗原値も類似の傾向は示すものの、同一群内でも症例間での差異は大きい結果であった。また治療適応の HBe 抗体陽性の症例への ETV 投与でも HBcr 抗原は治療によって低下したが、HBs 抗原量は低下を認めない症例もあった。

以上の結果から、肝細胞内の HBV 量を反映するとされる HBs 抗原と HBcr 抗原は、必ずしも同一の動態を示さないことを意味しており、これら 2 つのマーカーの解離例を中心に臨床経過との関連を明らかにする必要があると考えている。

一方今回われわれが行った肝組織検体を用いた real-time PCR による HBV-DNA 測定系については、未治療症例での血中 HBV-DNA 量と相関を示しており、肝組織内の HBV-DNA 量を反映しうるものと考えられた。今後更により多数の検体で検討を行い、その妥当性を検証したい。また肝組織内の HBV-DNA 量と、その経過や予後との関連についても検討を行いたいと考えている。

E. 結論

HBV 感染者に対する肝組織所見と、肝組織内の HBV 量を反映するマーカーである HBs 抗原量および HBcr 量との関連を検討した。HBcr 量は未治療例での HBV-DNA 量や、ETV による治療効果とよく相関したが、HBs 抗原については解離する症例を認

めた。今後はこれら 2 つのマーカーの解離症例を中心に、臨床経過との関連を検討する必要がある。また今回肝細胞内の HBV-DNA 量の測定法の樹立を目指し、有望な結果が得られた。今後臨床的な意義付けを行っていきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A, Kobayashi S, Sakaguchi H, Shiomi S, Kim SR, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Kawada N. Entecavir and interferon- α sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Gastroenterol. 2012 Aug 2.
2. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 42:139-149, 2012.
3. Tani Y, Aso H, Matsukura H, Tadokoro K, Tamori A, Nishiguchi S, Yoshizawa H, Shibata H. Significant background rates of HBV and HCV infections in patient and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. Vox Sang. 102:285-93, 2012.
4. Matsuda F, Torii Y, Enomoto H, Kuga C, Aizawa N, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Nakamura H, Tanaka H, Iijima H, Tsutsui H, Tanaka Y, Nishiguchi S. Anti-interferon- α neutralizing antibody is associated with nonresponse to pegylated interferon- α plus ribavirin in chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 19: 694-703, 2012.
5. Tanaka H, Iijima H, Nouse K, Aoki N, Iwai T, Takashima T, Sakai Y., Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Nishiguchi S. Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography. Hepatol Res., 42: 376-84, 2012.
6. Aizawa N, Enomoto H, Imanishi H, Saito M, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Sakai Y, Takashima T, Iwai T, Moriwaki E, Shimomura S, Iijima H, Nakamura H,

Nishiguchi S. Elevation of the glycated albumin to glycated hemoglobin ratio during the progression of hepatitis C virus related liver fibrosis. World J Hepatol., 4: 11-7, 2012.

7. Sakai Y, Enomoto H, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Takata R, Iwai T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nakamura H, Nishiguchi S. Relationship between elevation of glycated albumin to glycated hemoglobin ratio in patients with a high bleeding risk of esophageal varices. Hepatogastroenterology. 59: 2280-4, 2012.
8. Bando Y, Kanehara H, Aoki K, Toya D, Notsumata K, Tanaka N, Enomoto H, Nishiguchi S. Nakasho K, Nakamura H, Kasayama S, Koga M. The glycated albumin to glycated haemoglobin ratio increases along with the fibrosis stage in non-alcoholic steatohepatitis. Ann Clin Biochem., 49: 387-90, 2012.
9. Kato J, Okamoto T, Motoyama H, Uchiyama R, Kirchhofer D, Van Rooijen N, Enomoto H, Nishiguchi S. Kawada N, Fujimoto J, Tsutsui H. Interferon γ -mediated tissue factor expression contributes to T cell-mediated hepatitis via induction of hypercoagulation in mice. Hepatology. 57: 362-72, 2013.

学会発表

1. Enomoto M, Tamori A., Kobayashi S, Sakaguchi H, Kawada N, Nishiguchi S. Enomoto H, Saito M, Imanishi H. Entecavir versus lamivudine in sequential therapy followed by interferon in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. The 63th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2012) 2012.11 Boston
2. Tamori A, Kawada N, Tani Y, Aso H, Matsukura H, Fujino K, Nishiguchi S. Prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections; JRC NAT Screening Research. The 63th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2012) 2012.11 Boston
3. Okamoto T, Fujimoto J, Okamoto T, Kato J, Tsutsui H, Nishiguchi S. Interferon γ -mediated tissue factor expression contributes to T cell-mediated hepatitis via induction of hypercoagulation in mice. The 63th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2012) 2012.11 Boston
4. 榎本平之, 松田二子, 西口修平. インターフェロン治療の難知性に関与する宿主因子の検討: 抗インターフェロン抗体について. 第 98 回日本消化器病学会総

会 2012.4 東京

5. 榎本大, 西口修平, 田守昭博, 小林佐和子, 坂口浩樹, 塩見進, 金守良, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 河田則文. HBeAg 陽性 B 型慢性肝炎に対する IFN sequential 療法中の HBcrAg、HBsAg の変化と核酸アナログ中止の可能性. 第 77 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2012.6 神戸
 6. 岡本共弘, 内山良介, 西口修平, 筒井ひろ子. Concanavalin A 重症肝炎の責任病態である肝局所 DIC における、IFN γ /STAT1 に依存した組織因子発現誘導の重要性. 第 77 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2012.6 神戸
 7. 久家千沙, 松田二子, 榎本平之, 由利幸久, 長谷川国大, 岩井孝史, 石井昭生, 高嶋智之, 坂井良行, 會澤信弘, 岩田一也, 池田直人, 田中弘教, 岩田恵典, 齋藤正紀, 今西宏安, 飯島尋子, 西口修平. C 型慢性肝炎における IFN- α 中和抗体発現と IFN- β 有用性の検討. (一般演題・ポスターセッション) 第 77 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2012.6 神戸
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成 24 年度）

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

分担研究課題：HBe 抗原陰性 B 型肝炎例からの肝発癌の後ろ向き解析

研究要旨：我が国の肝細胞癌の成因が解析され、過去40年間にB型肝炎由来の肝細胞癌による死亡者数は減少していない。したがって、従来の治療適応を拡大して肝発癌防止対策を講じる必要がある。とくに、HBe抗原が消失してHBe抗体陽性になった場合の核酸アナログによる治療適応が不十分であった可能性があり、HBe抗原陰性例の経過を把握することは重要な課題である。当院におけるHBe抗原陰性慢性肝炎症例からの肝発癌を後ろ向きに解析した。全体では5年6.2%、10年12.6%の肝発癌がみられた。ALTで層別解析をすると40 IU/L以上の場合に有意に発癌率が高かったが、ALT値が30 IU/L以下の場合には肝癌が少なかった。とくにALTの最高値が30 IU/L以下の場合に肝発癌が低く、平均と最高値のALT値が30 IU/Lの場合に最も肝発癌が低いことが判明した。経過中のALT値上昇に関与する因子を解析し、HBVDNA量が多いほどALT値が上昇しやすく、とくにHBVDNAが4.0 log copies/ml以上でALTの上昇がみられた。HBVDNAが4.0 log copies/ml未満の場合には、コア関連抗原量が低い例でALTの上昇が少なかった。また、コア関連抗原とHBs抗原量の両者が低い場合に、ALT値の上昇が生じにくく、肝発癌に関与していると考えられた。

A. 研究目的

B 型肝炎からの肝発癌は、過去 40 年間で減少していない。これまでの B 型肝炎に対する治療によって肝発癌を十分抑制できていなかったことが考えられ、さらに有効な肝発癌防止のための対策が重要な課題となっている。そのため、肝発癌を防止するための対策が重要で、HBe 抗原陰性例での発癌リスクを解析して、有効な肝癌防止対策を講じる必要がある。前向き検討が研究班で行われるが、当院において HBe 抗原陰性症例を後ろ向きに解析して、肝発癌に関与する因子を検討した。

B. 研究方法

当院に通院して経過観察が行われている HBe 抗原陰性の HB キャリアを集計して、肝発癌リスクの解析を行った。さらに、ALT

値が上昇しやすい症例の特徴を明らかにするため、HBVDNA 量、コア関連抗原量、HBs 抗原量との関連性を解析した。また、経過中の平均 ALT 値と最高値から、肝発癌に関与する因子を解析した。

（倫理面への配慮）

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

当院で経過観察を受けている 406 例の HBe 抗原陰性の B 型肝炎キャリアを経過観察したところ、3 年発癌率は 4.6%、5 年が 6.2%、10 年で 12.6%であった。これを平均 ALT で層別解析すると、ALT 値が 40 IU/L を超える場合に肝発癌率が高かった。しかし、40 IU/L 以下の症例を、平均 ALT 値 30 IU/L に分けて解析すると、30 IU/L 未満の例で発癌率が低かった。

平均 ALT 値と経過中の最高値の両者を解析したところ、平均 ALT 値も最高値もいずれも 30 IU/L 以下の場合に肝発癌率が低く、両者を満たす場合の 5 年発癌率は 1.8%に対して、超える場合には 8.0%となった。また、10 年発癌率を解析すると、両者を満たす場合には 3.8%であったのに対して、いずれかを満たさない場合には 15.8%と高かった (図 1)。

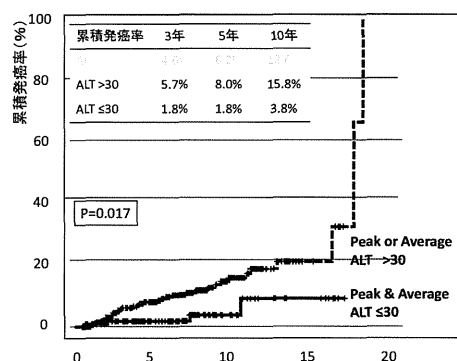


図 1. HBe 抗原陰性例で平均 ALT が 30 IU/L 以下かつ最高値が 30 IU/L 以下の例と、それ以外の例の肝発癌率の比較

そこで、1 ポイントの ALT 値が 30 IU/L 以下の 301 例の経過観察において、最高値 ALT 値と HBVDNA 量の関連を検討すると、HBVDNA 量が多い例が ALT が上昇することが多いことが判明した (図 2)。

HBVDNA 量が 4 log copies/ml 未満の症例を解析すると、HBs 抗原量と ALT 値の上昇には明らかな関連性はみられなかったが、HBVDNA 量が 4.0 log copies/ml 以上の症例で解析すると、HBs 抗原が 100 IU/ml 未満の例が ALT 上昇が少なく、1000 IU/ml 以上

の場合に ALT 値の上昇例が多かった。

さらにコア関連抗原量との関係を解析したところ、3.0 Log IU/ml 未満の場合に ALT 値の上昇が少なく、4.0 log IU/ml を超えると ALT 値が上昇することが多いことが判明した。

そこで HBs 抗原量とコア関連抗原の両者を合わせると、HBVDNA 量が 4.0 log copies/ml 未満の症例では、コア関連抗原が 3.0 log IU/ml と HBs 抗原 100 IU/ml 未

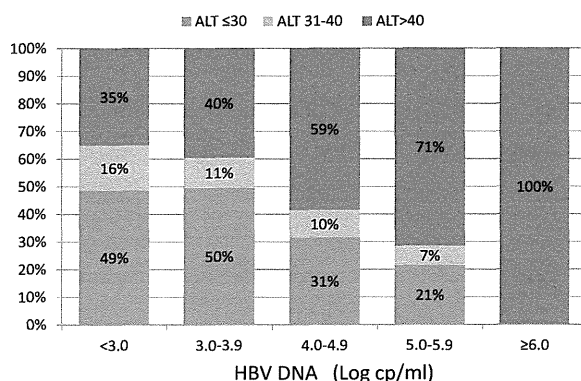


図 2. HBVDNA 量別の最高値 ALT の値の関連

満の両者を満たす場合に ALT 上昇例が少ないことが判明した (図 3)。コア関連抗原量と HBs 抗原量の両者が高い場合には、ALT 値の上昇は 1/3 の例にみられた。

HBVDNA 量が 4.0 log copies/ml 以上の例では、コア関連抗原量が 3.0 log IU/ml 未満で HBs 抗原量が 100 IU/ml 未満の場合は ALT の上昇が少なかったが、両者のいずれかが満たされなかった場合には ALT 値の上昇が高頻度にみられることが判明した (図 3)。

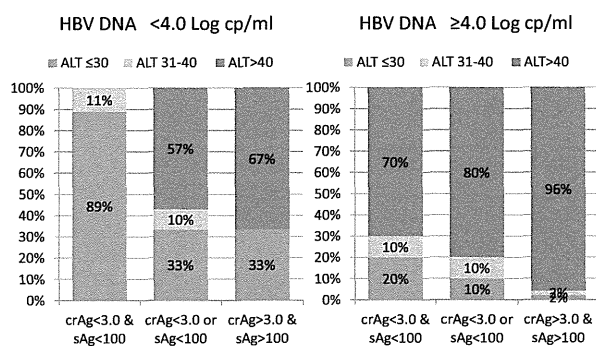


図 3. HBVDNA 量別にコア関連抗原量と HBs

抗原量、経過中の ALT 最高値の関連

D. 考察

HBe 抗原陰性例の経過観察を行い、平均 ALT 値と ALT 最高値の両者が肝発癌に関連していることが判明した。そこで、ALT 値の上昇に関与する因子について解析したところ、HBVDNA 量が最も重要な因子であった。HBVDNA 量が低い場合に、経過中 ALT 値が上昇する因子を解析したところ、HBs 抗原量とコア関連抗原量のいずれもが関係していた。両者をあわせると、HBs 抗原量とコア関連抗原量のいずれも低い場合に、ALT 値の上昇が少ないことが判明した。今後、前向きに HBVDNA 量、コア関連抗原量と HBs 抗原量について ALT の上昇並びに肝発癌の関連性を解析していくことが重要であると考えられた。

E. 結論

HBe 抗原陰性の B 型肝炎では、ALT 値が低い場合に肝発癌率が低かった。ALT 低値持続のためには、HBVDNA 量低値のほか、コア関連抗原量と HBs 抗原量の低値を維持することが、肝機能安定化と肝発癌の抑制に役立つと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwarra E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative

study. J Gastroenterol 2012 in press.

(2) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, 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 2012;56:602-8.

(3) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, Izumi N. Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. Antivir Ther 2012;17:35-43.

(4) 泉並木. ウイルス性肝炎の治療の進歩 日本内科学会雑誌 2012;101:2681-2689.

2. 学会発表

1) 泉 並木：未治療および前治療無効の C 型慢性肝炎患者における Daclatasvir と Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin または Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin との併用 第 48 回日本肝臓学会総会 シンポジウム 2 金沢 2012.6

2) 泉並木：肝細胞癌に対する内科的局所治療の進歩 第 48 回日本肝臓学会総会シンポジウム 3 金沢 2012.

3) 黒崎雅之、泉並木 臨床背景の評価に基づく C 型肝炎の治療選択 第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ 7. C 型肝炎治療の新たな展開 S10-9 東京 2011.

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成 24 年度）

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：（今関文夫・千葉大学総合安全衛生管理機構・教授）

分担研究課題：HBe 抗体陽性無症候性キャリアを診断する予測因子の検討

研究要旨：治療の必要がない HBe 抗体陽性無症候性キャリアと治療の必要性が生じる可能性の高い HBe 抗体陽性慢性肝炎を、ある一時点で鑑別する臨床因子を検討した。観察開始時の HBV DNA <4 log copies/ml の 124 例を対象として、平均 7.0 年（1～9.1 年）の経過観察中に HBV DNA が持続的に 4 log 未満の症例（inactive carrier; IC 群）と 1 回でも 4 log 以上になった症例（replicative carrier; RC 群）との観察開始時の臨床データを比較検討した。また、経過観察中の HBV DNA 量の最大値により RC を RC-1 群（HBV DNA $\geq 4 \sim <5$ log）と RC-2 群（HBV DNA ≥ 5 log）に分けて検討した。IC 群は 85 例（69%）、RC 群は 39 例（31%）で、IC 群を診断するために、HBV DNA <3.0 log は感度 73%、特異度 64%、正診率 70%、HBsAg <1000 IU/ml は感度 55%、特異度 74%、正診率 61%であった。RC-1 群は 28 例（72%）、RC-2 群は 11 例（28%）に認められ、HBcrAg ≥ 3.2 LogU/ml は RC-2 群を鑑別するのに感度 74%、特異度 67%、正診率 73%であった。HBe 抗体陽性キャリア例において、無症候性キャリアの診断には HBV DNA 量と HBsAg 量が有用であり、治療対象になる可能性の高い RC-2 群との鑑別には HBcrAg の測定が有用であった。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎の経過において HBe 抗体陽性無症候性キャリアは臨床的治癒と考えられる病態であり、診療における治療目標である。しかし、HBe 抗体陽性キャリアは経過中に ALT 値や HBV DNA 量は変動することが多く、ある時点で長期の経過を予測できる臨床因子が必要である。そこで HBe 抗体陽性無症候性キャリアを診断する予測因子を検討した。

B. 研究方法

2002 年から 2005 年に当院消化器内科を受診した HBe 抗体陽性キャリア 214 例のうち観察開始時の HBV DNA <4 log copies /ml の 124 例（平均年齢 45.3 ± 15.8 歳、男/女 = 64/60）を対象として、平均 7.0 ± 2.3 年（1～9.1 年）の経過観察中に HBV DNA が持続的に 4 log 未満の症例（inactive carrier; IC 群）と 1 回でも 4 log copies/ml 以上になった症例（replicative carrier; RC 群）との観察開始時の臨床データ（年齢、性別、HBV DNA、HBsAg、HBcrAg、GOT、GPT、

PLT) を比較検討した。また、経過観察中の HBV DNA 量の最大値により RC を RC-1 群 (HBV DNA $\geq 4 \sim < 5$) と RC-2 群 (HBV DNA ≥ 5) に分けて検討した。HBV DNA 定量はリアルタイム PCR 法 (log copies/ml)、HBsAg 定量は CLIA 法 (IU/ml; Sysmex 社)、HBcrAg は CLEIA 法 (LogU/ml) にて行った。

千葉大学医学部倫理委員会の承認を得ており、倫理的に問題ないを考える。

C. 研究結果

IC 群は 85 例 (69%)、RC 群は 39 例 (31%) で、観察開始時の HBV DNA 量 (2.8 ± 0.4 vs 3.1 ± 0.4 , $p < 0.0001$)、HBsAg 量 (4391 ± 7664 vs 4912 ± 5459 , $p = 0.0068$) の 2 項目が 2 群間で有意であった。IC 群を診断するために、HBV DNA < 3.0 は感度 73%、特異度 64%、正診率 70%、HBsAg < 1000 は感度 55%、特異度 74%、正診率 61% であった。RC-1 群は 28 例 (72%)、RC-2 群は 11 例 (28%) に認められ、2 群間で有意差があったのは HBcrAg (3.2 ± 0.6 vs 4.0 ± 1.1 , $p = 0.0089$) のみであった。IC 群と RC-2 群で有意差があったのは HBcrAg (3.2 ± 0.7 vs 4.0 ± 1.1 , $p = 0.0048$) のみで、HBcrAg ≥ 3.2 は RC-2 群を鑑別するのに感度 74%、特異度 67%、正診率 73% であった。

D. 考察

HBe 抗体陽性キャリア例において、無症候性キャリアの診断には HBV DNA 量と HBsAg 量が有用であり、治療対象になる可能性の高い RC-2 群との鑑別には HBcrAg の測定が有用であった。

E. 結論

HBsAg 定量、HBcrAg 量は HBe 抗体陽性キャリアの長期経過の予測に有用であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wu S, Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Tanaka T, Arai M, Roger T, Shirasawa H, Nomura F, Yokosuka O. Hepatitis B virus e antigen physically associates with receptor-interacting serine/threonine protein kinase 2 and regulates IL-6 gene expression. J Infect Dis. 2012 Aug 1;206(3):415-20.
- 2) Arai M, Togo S, Kanda T, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis B surface antigen can help predict spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Apr;24(4):414-8.
- 3) Kanda T, Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Fujiwara K, Goto N, Imazeki F, Yokosuka O. Efficacy of lamivudine or entecavir on acute exacerbation of chronic hepatitis B. Int J Med Sci. 2012;9(1):27-32.

2. 学会発表
特になし

2. 実用新案登録
特になし

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

3. その他
特になし

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：白澤浩 千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学 教授

分担研究課題：HBV 増殖メカニズムに関する検討

研究要旨：

B 型慢性肝炎においては、無症候性キャリアの経過中突然、あるいは免疫抑制剤などの使用によりウイルスの再活性化が起こることが問題となっている。HBV は肝細胞核内において supercoil 構造の cccDNA として存在しておりここからのウイルス複製は epigenetic な制御を受けている可能性がある。HBV 産生培養細胞を用いた検討により免疫抑制剤や抗腫瘍薬がウイルス複製機構に与える影響について検討を行った。ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬がウイルス複製に影響することを確認した。今後詳細な検討を行う予定である。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎においては、無症候性キャリアの経過中突然、あるいは免疫抑制剤などの使用によりウイルスの再活性化が起こることが問題となっている。HBV は肝細胞核内において supercoil 構造の cccDNA として存在しており肝細胞内で長期間安定して存在すると考えられるが、その機構については十分明らかになっていない。cccDNA からのウイルス複製は epigenetic な制御を受けている可能性がある。

B. 研究方法

本研究ではこの観点から in vitro の実験系においてウイルス増殖の制御機構について培養細胞を用いた検討を行うこととした。

（倫理面への配慮）

培養細胞を用いた研究であり倫理面の問題は無い

C. 研究結果

1 年目の成果として、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 HDACi の一種であるトリ

コスタチン A により感染性 HBV 粒子を産生する HepG2.2.15 細胞における HBV 増殖に影響がみられた。また HepG2.2.15 細胞は HBV のない HepG2 細胞と比較してヒストンアセチル化酵素やその他のクロマチン関連遺伝子の発現に変化がみられた。

D. 考察

これらのことから HBV の増殖に epigenetic な制御機構が関与していることが示唆され、今後詳細な基礎的検討を行うとともに分子標的薬などとの関連についても研究していく予定である。

E. 結論

B 型肝炎ウイルス再活性化には宿主免疫の影響に加えて epigenetic な制御機構が関与している可能性がある

F. 健康危険情報

特になし