

があり、積極的な手術治療の適応である。

[4] B型肝細胞癌の外科的切除によって得られた肝臓から肝細胞を分離し、10週目まで維持し得た。B型肝炎感染肝細胞における炎症、線維化、発癌の基礎研究に必要な細胞リソースを構築できる基礎的な条件を確立した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Shirabe K, Toshima T, **Taketomi A**, Taguchi K, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harimoto N, Kajiyama K, Egashira A, Maehara Y. Hepatic aflatoxin B1-DNA adducts and TP53 mutations in patients with hepatocellular carcinoma despite low exposure to aflatoxin B1 in southern Japan. *Liver Int.* 2011 Oct;31(9):1366-72.
- (2) **Taketomi A**, Takeishi K, Mano Y, Toshima T, Motomura T, Aishima S, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Total resection of the right hepatic vein drainage area with the aid of three-dimensional computed tomography. *Surg Today* 2012, 42(1): 46-51
- (3) Motomura T, Koga E, **Taketomi A**, Fukuhara T, Mano Y, Muto J, Konishi H, Toshima T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Efficacy of splenectomy in preventing anemia in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation is not dependent on inosine triphosphate pyrophosphatase genotype. *Hepatol Res.* 2012, 42(3): 288-95
- (4) **Taketomi A**, Shirabe K, Toshima T, Morita K, Hashimoto N, Kayashima H, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y. The long-term outcomes of patients with hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation: a comparison of right and left lobe grafts. *Surg Today* 2012, 42(6): 559-64
- (5) Harada N, Shirabe K, Ijichi H, Matono R, Yoshizumi T, **Taketomi A**, Soejima Y, Maehara Y. Acoustic radiation force impulse imaging predicts postoperative ascites resulting from curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. 2012, 151(6): 837-43
- (6) Matono R, Yoshiya S, Motomura T, Toshima T, Kayashima H, Masuda T, Yoshizumi T, **Taketomi A**, Shirabe K, Maehara Y. Factors linked to longterm survival of patients with hepatocellular carcinoma accompanied by tumour thrombus in the major portal vein after surgical resection. *HPB (Oxford)* 2012, 14(4): 247-53
- (7) Takeishi K, **Taketomi A**, Shirabe K, Toshima T, Motomura T, Ikegami T, Yoshizumi T, Sakane F, Maehara Y. Diacylglycerol kinase alpha enhances hepatocellular carcinoma progression by activation of Ras-Raf-MEK-ERK pathway. *J Hepatol.* 2012, 57(1): 77-83
- (8) Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Kakisaka T, Tsuruga Y, Todo S, **Taketomi A**. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*; 2012 Jun 14;10:107
- (9) Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, Natsuzaka M, Suda G, Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, **Taketomi A**, Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S. Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor- $\kappa$ B/mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis.* 2014 Feb;35(2):272-81.
- (10) Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, **Taketomi A**. RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int.* 2013 Nov;29(11):1147-52.
- (11) Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, Kamachi H, Tsuruga Y, Nakanishi K, Shimamura T, Todo S, **Taketomi A**. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. *World J Surg Oncol.* 2013 Oct

- 5;11:259.
- (12) Shibasaki S, Takahashi N, Toi H, Tsuda I, Nakamura T, Hase T, Minagawa N, Homma S, Kawamura H, **Taketomi A**. Percutaneous transhepatic gallbladder drainage followed by elective laparoscopic cholecystectomy in patients with moderate acute cholecystitis under antithrombotic therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Sep 11.
- (13) Okada T, Honda S, Miyagi H, Kubota KC, Cho K, **Taketomi A**. Liver fibrosis in prenatally diagnosed choledochal cysts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Aug;57(2)
- (14) Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa J, Kurogochi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, **Taketomi A**, Nishimura S, Todo S. Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2314-25
- (15) Shirabe K, Motomura T, Takeishi K, Morita K, Kayashima H, **Taketomi A**, Ikegami T, Soejima Y, Yoshizumi T, Maehara Y. Human early liver regeneration after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma: special reference to age. *Scand J Surg*. 2013 Jun 1;102(2):101-5.
- (16) Ijichi H, Shirabe K, **Taketomi A**, Yoshizumi T, Ikegami T, Mano Y, Aishima S, Abe K, Honda H, Maehara Y. Clinical usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for patients with primary liver cancer with special reference to rare histological types, hepatocellular carcinoma with sarcomatous change and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Hepatol Res*. 2013 May;43(5):481-7.
- (17) Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H, Wakayama K, Tsuruga Y, Kakisaka T, Kamachi H, **Taketomi A**. Clinicopathological characteristics and prognostic factors in young patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013 Mar 2;11:52.
- (18) **Taketomi A**, Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Sugio K, Maehara Y. A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2013 Mar;43(3):289-92
- (19) Mano Y, Aishima S, Fujita N, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, **Taketomi A**, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y. Tumor-associated macrophage promotes tumor progression via STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma. *Pathobiology*. 2013;80(3):146-54.
- ## 2. 学会発表
- (1) 横尾 英樹, 神山 俊哉, 柿坂 達彦, 若山 颯治, 敦賀 陽介, 蒲池 浩文, **武富 紹信**, 大腸癌多発肝転移に対する外科切除のタイミング 第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会、宇都宮、6月12日-14日、2013
- (2) 蒲池 浩文, 敦賀 陽介, 若山 颯治, 柿坂 達彦, 横尾 英樹, 神山 俊哉, **武富 紹信**, 肝門側からの展開困難な血管合併切除を要する左葉系肝門部胆管癌に対する術式の工夫 第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会、宇都宮、6月12日-14日、2013
- (3) 若山 颯治, 神山 俊哉, 横尾 英樹, 柿坂 達彦, 蒲池 浩文, 敦賀 陽介, 中西一彰, 嶋村 剛, 藤堂 省, **武富 紹信**, 下大静脈/右心房腫瘍栓を有する肝細胞癌に対する肝切除 第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会、宇都宮、6月12日-14日、2013
- (4) 敦賀 陽介, 蒲池 浩文, 若山 颯治, 柿坂 達彦, 横尾 英樹, 神山 俊哉, **武富 紹信**, 当科における門脈再建法、第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会、宇都宮、6月12日-14日、2013
- (5) 柿坂 達彦, 神山 俊哉, 横尾 英樹, 若山 颯治, 敦賀 陽介, 蒲池 浩文, **武富 紹信**, 肝細胞癌リンパ節転移症例に対する治療法の検討、第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会、宇都宮、6月12日-14日、2013
- (6) 川俣 太, 蒲池 浩文, 永生 高広, 西原 広史, 田原 宗徳, 神山 俊哉, 藤堂 省, **武富 紹信**, 細胞内の局在に着目した肝外胆管癌における Mesothelin 発現の免

疫組織学的検討、第 25 回日本肝胆膵外科学会・学術集会、宇都宮、6 月 12 日-14 日、2013

- (7) 大畑 多嘉宣、横尾 英樹、柿坂 達彦、敦賀 陽介、蒲池 浩文、神山 俊哉、武富 紹信、肝細胞癌における予後再発因子としての FABP5 の有用性、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎、7 月 17 日-19 日、2013
- (8) 若山 顕治、神山 俊哉、柿坂 達彦、横尾 英樹、敦賀 陽介、蒲池 浩文、武富 紹信、肝尾状葉腫瘍切除における 3D 画像によるシミュレーションの有用性、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎、7 月 17 日-19 日、2013
- (9) 蒲池 浩文、敦賀 陽介、若山 顕治、柿坂 達彦、横尾 英樹、山下 健一郎、神山 俊哉、武富 紹信、左葉系切除を要する高度進行胆道癌に対する

Transparenchymal glissonean approach を用いた血行再建法、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎、7 月 17 日-19 日、2013

- (10) 神山 俊哉、柿坂 達彦、横尾 英樹、蒲池 浩文、若山 顕治、敦賀 陽介、三浦 信明、西村 紳一郎、藤堂 省、武富 紹信、血清中糖鎖の網羅的解析による肝細胞癌新規バイオマーカーの開発、第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎、7 月 17 日-19 日、2013

G. 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 23～25 年度）

B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、  
網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：黒崎 雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

分担研究課題：B 型慢性肝炎の病態と関連する宿主遺伝子の検討

研究要旨：

本研究では、B型肝炎における肝線維化進展や抗ウイルス治療反応性を規定する宿主要因を検討することを目的とした。C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果を規定するIL28B遺伝子多型がHBVにおいても治療効果と関連するかを検討するため、B型慢性肝炎に対するPeg-interferon治療例におけるIL28B遺伝子と治療反応性との関連の検討を行なった。Peg-interferonを投与した26例を対象として、IL28B遺伝子SNP rs8099917をタイピングした。GG minor typeは3.8%、TG hetero typeは15.4%、TT major typeは80.8%であった。肝線維化進行例（F3-4）の頻度はIL28Bと関連しなかった。Peg-interferon治療による12週時点で、HBV DNAの減衰はTG/GGの+0.2 Logに対しTTでは-2.2 Log、コア関連抗原の減衰は、TG/GGでは-0.15 Logに対しTTでは-0.24 Log、HBs抗原量の減衰は、TG/GGの-0.01 Logに対しTTでは-0.24 Logであり、0.5 Log以上のHBs抗原量の減少が得られた4例は全例がTTであり、B型慢性肝炎においても、IL28B遺伝子多型がPeg-interferon治療効果と関連する可能性が示唆された。

一方、C型慢性肝炎において線維化進行と関連するSNPがGWASにより同定されたが、B型慢性肝炎の線維化との関連は不明である。これらのSNPとB型慢性肝炎の病態との関連性をB型慢性肝炎138例を対象として検討したところ、MERTK(rs4374383)のAAはF3-4では13%に対してF0-2では0-4%と線維化進行例で高頻度で、さらに肝硬変では17%、慢性肝炎では8%、非活動性キャリアでは7%であり、病期の進行とも関連する傾向を認めた。一方、GLT8D2(rs2629751)およびTULP1(rs9380516)のgenotypeと肝線維化とは関連を認めなかった。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス持続感染者の病態は、HBe セロコンバージョンに伴い肝炎が鎮静化し臨床的治癒状態となる非活動性キャリアから、慢性肝炎が持続し肝硬変、肝細胞癌に進展する症例まで極めて多彩であり、このような病態を規定する要因については専らウイルス遺伝子変異から検討されてきたが、病態を規定する宿主要因は不明である。また、抗ウイルス治療である核酸アナログは 90%以上の症例で HBVDNA が陰性化するため治療効果に個人差はないと想定されてきたが、HBVDNA が陰性化した症例

の中でも長期継続治療により HBs 抗原が消失する症例は 10 年で 10%であり、その規定要因は明らかではない。インターフェロン治療により HBe セロコンバージョンが得られる症例は 30%だが、HCV に対するインターフェロン治療効果を規定する IL28B 遺伝子多型が HBV においても治療効果と関連するかは、検討課題である。

また最近 C 型慢性肝炎において線維化進行と関連する SNP が GWAS により同定された。同 SNP の B 型慢性肝炎の線維化との関連は不明である。

本研究では、C 型慢性肝炎で病態との関

連性が証明された宿主因子が、B型慢性肝炎に置いてインパクトを有するかを検討した。

## B. 研究方法

B型慢性肝炎に対してPeg-interferonを投与した26例を対象として、IL28B遺伝子SNP rs8099917をTaqman法でタイピングし、臨床像との関連性を検討した。

またB型慢性肝炎138例を対象とし、MERTK(rs4374383)、GLT8D2(rs2629751)、TULP1(rs9380516)をTaqman法でタイピングした。Genotypeと肝線維化ステージとの関連、臨床病期との関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析においては、当院の臨床研究委員会に置いて妥当性を審議し、承認を得ている。研究に当たっては、文書で説明し遺伝子解析研究の同意を取得している。試料は匿名化し、個人情報を実質的に保護している。

## C. 研究結果

Peg-interferonを投与した26例中GG minor typeは1例3.8%、TG hetero typeは4例15.4%、TT major typeは21例80.8%であった。肝線維化進行例(F3-4)の頻度は、TG/GGでは40%、TTでは9.5%、Core Promoter遺伝子変異はTG/GGでは60%、TTでは76%であった。

HBe抗原陽性例におけるHBe抗原量の減衰は、12週時点でTG/GGでは-0.32 Log、TTでは-0.30 Logと同等であった。-0.5 Log以上の減少は、TG/GGでは25%、TTでは22%に得られ、差が見られなかった。

HBV DNAの減衰は、12週時点でTG/GGでは+0.2 Logであったのに対し、TTでは-2.2 Logであり、2.0 Log以上の減少が得られた9例は全例がTTであった。

コア関連抗原の減衰は、12週時点でTG/GGでは-0.15 Logであったのに対し、TTでは-0.24 Logであり、1.0 Log以上の減少が得られた2例は両者ともTTであった。

HBs抗原量の減衰は、12週時点でTG/GG

では-0.01 Logであったのに対し、TTでは-0.24 Logであり、0.5 Log以上のHBs抗原量の減少が得られた4例は全例がTTであった。

MERTKのAAはF3-4では13%に対してF0-2では0-4%と線維化進行例で高頻度であった。MERTKのAAは、肝硬変では17%、慢性肝炎では8%、非活動性キャリアでは7%であり、病期の進行と関連する傾向を認めた。

一方、GLT8D2のGGは、F3-4では13%に対して、F2では19%、F0-1では11%であり線維化との関連はなかった。GLT8D2のGGは、肝硬変では0%、慢性肝炎では14%、非活動性キャリアでは7%であり、病期の進行とも関連しなかった。

TULP1のCTは、F3-4では21%に対して、F2では33%、F0-1では24%であり線維化との関連はなかった。TULP1のCTは、肝硬変では33%、慢性肝炎では23%、非活動性キャリアでは36%であり、病期の進行とも関連しなかった。

## D. 考察

Peg-interferon治療の12週時点における治療反応性をウイルス量の変化から解析すると、HBV DNA、コア関連抗原、HBs抗原量のいずれもTTにおいてTG/GGよりも高度の減衰が得られていたことから、IL28B遺伝子多型がPeg-interferon治療効果と関連する可能性がある。

C型肝炎で線維化進行と関連するSNPのうち、MERTKはB型肝炎においても線維化進行や病期の進行とある程度の関連を認めたが、GLT8D2およびTULP1のgenotypeと肝線維化とは関連を認めず、C型肝炎とB型肝炎では、線維化進行と関連する宿主因子が異なる可能性が示唆された。

## E. 結論

C型肝炎で抗ウイルス療法や線維化進行と関連するSNPは、B型肝炎においてもある程度の関連性はあるが大きなインパクトはない。よってB型肝炎を対象とした独自のゲノムワイド解析を行い、疾患関連

遺伝子を追及する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, **Kurosaki M**, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M & Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet* 2012; 13:47.
- (2) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, **Kurosaki M**, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K & Mizokami M. Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with

Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. *PLoS One* 2012; 7:e39175.

- (3) **Kurosaki M**, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Izumi N. Serum HBV RNA as a possible marker of HBV replication in the liver during nucleot(s)ide analogue therapy. *J Gastroenterol* 2013; 48:777-778

### 2. 学会発表

- (1) 第48回 肝臓学会総会 シンポジウム 1 「B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法のHBs抗原と発癌に対する効果」
- (2) JDDW2012 パネルディスカッション 「東アジアにおけるB型肝炎発癌予測モデルの有用性：日本人に基づくデータマイニング・モデルの国外コホート検証、および国外発癌予測スコアの日本人コホートによる検証」

## G. 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23～25年度）

B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、  
網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：日野 啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授  
研究協力者：仁科 惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学 講師  
横須賀 收 千葉大学大学院 消化器・腎臓内科 教授  
今関 文夫 千葉大学総合安全衛生管理機構 教授  
田中 靖人 名古屋市立大学大学院 病態医科学講座 教授

分担研究課題：HB ワクチン応答性に関する宿主の遺伝子研究

研究要旨：

(1) 研究分担者として平成24年度より本研究班に参加した。2012年7月9日に「B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主遺伝因子の探索研究」について、当院倫理委員会での承認を得た（「B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主遺伝因子の探索研究」）。上記に対する研究対象として当院では現在までに、HBV感染者70例の同意書を得た上で登録をしている。

(2) B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主遺伝因子の探索研究」の分担研究として、「小班3. HBワクチン応答性に関する宿主の遺伝子研究」のため当院倫理委員会の承認を受け、血液検体収集を行った。

A. 研究目的

「B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子の遺伝子解析」のための血液検体ならびに臨床データを収集する。

B. 研究方法

当院倫理委員会での承認を得たうえでHBV感染者70例に対し文書で同意取得後、血液検体を収集した。

平成24年度HBワクチン接種者210名（事前採血でHBs抗原陰性、HBs抗体陰性を確認された、川崎医科大学新規入職職員、川崎医科大学医学部生および川崎医科大学附属川崎病院職員）に対し、HBワクチン3回目接種時に本研究の同意を得たうえで、3回目ワクチン接種後1ヶ月目のHBs抗体測定時に遺伝子解析用採血を行った。現在、平成25年度HBワクチン接種対象者に対しても本研究に対する同意を取得中である研究協力機関である千葉大学と名古屋市立

大学では倫理委員会の承認を得、千葉大学では血液検体を収集が終了し、名古屋市立大学では現在検体収集中である。

（倫理面への配慮）

研究方法に記載したように本研究の内容について当該機関の倫理委員会の承認を得た後に、文書での同意を得て遺伝子解析用採血ならびに臨床データの収集を行う。

C. 研究結果

現在、検体収集中ならびに検体解析中のため研究結果はない。当院の検体内訳はワクチン反応者が185名、ワクチン不応者が25名であった。

D. 考察

HBワクチン応答性はHBs抗体獲得できるか否かで明確に判定できるため、HBワクチン不応者の検体数がある程度確保でき

れば、HB ワクチン応答性を規定する宿主遺伝子の同定が実現できる可能性は高いと予想される。

#### E. 結論

B ワクチン応答性に関する宿主因子の遺伝子解析のための血液検体ならびに臨床データを収集する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Tomiyma Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T, **Hino K**. Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein in augmented through suppression of AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling. *Hepatology Res* doi:10.1111/hepr.12254. 2013.
- (2) **Hino K**, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. *Hepatology Res. C*. 2013;44:123-32.
- (3) **Hino K**, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: Mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28 Suppl 4:93-8.
- (4) Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, **Hino K**. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Res* 2013;43:1284-94.
- (5) Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, **Hino K**. Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2013;52:1553-9.
- (6) Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, Matsumoto H, Muta Y, Ueno D, Yoshida K, **Hino K**, Urakami A, Tanaka M. First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy. *J Gastroenterol* 2013;48:989-95.
- (7) Kawanaka M, Nishino K, Suehiro M, Goto D, Urata N, Oka T, Kawamoto H,

Nakamura H, Yodoi J, **Hino K**, Yamada G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2013;5:11-16.

- (8) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanak Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, **Hino K**, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLOS One* 2014;9:e86449.
- (9) **Keisuke Hino**, Sohji Nishina, Yuichi Hara Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence. *Clin J Gastroenterol* 2012;5:251-6.
- (10) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, **Hino K**, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet* 2012;13:47 10.1186/1471-2350-13-47.
- (11) Matsui M, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Suenaga H, **Hino K**, Nojima J. Temperature-related effects of adenosine triphosphatase-activated microglia on pro-inflammatory factors. *Neurocrit Care* 2012;17:293-300.

##### 2. 学会発表

なし



G. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許第5070552号

名称:C型慢性肝炎治療効果予測のための検査方法及び検査用キット

特許権者：国立大学法人 岡山大学、学校法人 川崎学園

発明者：加藤宣之、池田正徳、是永匡紹、

日野啓輔

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 23～25 年度）

B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、  
網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：夏井坂 光輝 北海道大学病院消化器内科 助教

分担研究課題：HB 感染集積家系における宿主因子の探索：北海道における家族内感染

研究要旨：本分担研究で我々は、同一家系内に集積する慢性HBV感染者を対象にGWAS解析を実施し、B型慢性肝炎発症およびB型肝炎ウイルス排除に関わる新しい宿主遺伝要因を探索することを目的に本研究は遂行される。現在対象者の検索および臨床データ、検体の収集調査を行い、DNA検体収集を進めている。本研究の成果によりB型肝炎の自然経過に関連するあらたな宿主遺伝子多型が見いだされる可能性がある。

#### A. 研究目的

日本全国におけるB型肝炎ウイルスキャリア率（HBs抗原陽性率）は1.3%であるが、北海道のそれは2.4%と高率であることが知られている。HBV感染母体からの垂直感染によるHBVキャリアは20歳代までにセロコンバージョンを来し臨床的治癒に向かう症例（85%）と、慢性肝炎に移行し、肝硬変・肝臓癌に発展する症例（15%）に二分される。これまで日本人を含むアジア人サンプルを用いたGWASから、HBV慢性感染の経過に関連する遺伝子多型として、HLA-DPA1、-DPB1が同定されている（Kamatani et al. 2009）。しかしそのオッズ比は低く他の宿主遺伝要因が存在することは明らかである。

本分担研究の目的は、同一家系内に集積する慢性HBV感染者を対象にGWASおよび全エクソーム解析を実施し、B型肝炎慢性肝炎発症およびB型肝炎ウイルス排除に関わる新しい宿主遺伝要因を探索することである。

#### B. 研究方法

1. 家系調査と検体収集：HBV多発家系内の症例を中心に臨床データ、検体の収集調査を行う。
2. 既知の遺伝子関連解析：  
HLA-DPA1/DPB1/DQ（Kamatani, Nat Gen

2009; Nishida, Plos One 2012)

3. 探索的遺伝子解析：慢性感染、肝発癌、肝線維化進展に関連する遺伝子のスクリーニング、絞り込みを行う。

（倫理面への配慮）

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年2月8日全部改正）」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。遺伝子解析の結果も同様に個人情報とは分離し保管される。固有の通し番号と個人識別情報の対応表は個人識別情報管理者によって厳重に保管される。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。

被験者各人に説明文を用いて書面と口頭で説明し、文書による同意を得る。

#### C. 研究結果

HBV慢性感染多発家系内の症例を中心に臨床データ、検体の収集調査を行い、HBV感染21家系、3人以上のHBV陽性兄弟9家系を同定した。現在臨床情報の収集およ

び、DNA 検体収集を進めている。

#### D. 考察

現在 B 型肝炎関連 SNP として HLA-DP が同定されているが、本研究では HLA を共有する同一家系間で生じる異なった HBV 感染臨床像の患者を対象にすることによりあらたな関連遺伝子多型が同定される可能性がある。

#### E. 結論

本研究の成果により B 型肝炎の自然経過に関連するあらたな宿主遺伝子多型が見いだされる可能性があり、引き続き症例情報の集積を遂行する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Ohashi S\*, **Natsuizaka M\***, Naganuma S\*, Kagawa S, Kimura S, Itoh H, Kalman RA, Nakagawa M, Darling DS, Basu D, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Diehl JA, Herlyn M, Nakagawa H. (\* co-first authors); A Notch3-mediated squamous cell differentiation program limits expansion of EMT competent cells that express the ZEB transcription factors. *Cancer Res.* 2011 Nov 1;71(21):6836-47.
- (2) Kalabis J, Wong GS, Vega ME, **Natsuizaka M**, Robertson ES, Herlyn M, Nakagawa H, Rustgi AK. Isolation and characterization of mouse and human esophageal epithelial cells in 3D organotypic culture. *Nat Protoc.* 2012 Jan 12;7(2):235-46.
- (3) **Natsuizaka M**, Naganuma S, Kagawa S, Ohashi S, Ahmadi A, Subramanian H, Chang S, Nakagawa K, Ji X, Liebhaber SA, Klein-Szanto AJ, Nakagawa H. Hypoxia induces IGFBP3 expression in esophageal squamous cancer cells through polysome-enriched HIF-1 $\alpha$  mediated mRNA transcription and continuous protein synthesis. *FASEB J.* 2012 Jun;26(6):2620-30.
- (4) Naganuma S, Whelan KA, **Natsuizaka M**, Kagawa S, Kinugasa H, Chang S, Subramanian H, Rhoades B, Ohashi S, Itoh

H, Herlyn M, Diehl JA, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Nakagawa H. Genetic Notch inhibition reveals cyclin D1 and Wnt signaling in invasive esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2012. 2012;2(4):459-75.

- (5) Nakagawa K, Uehata Y, **Natsuizaka M**, Kohara T, Darmanin S, Asaka M, Takeda H, Kobayashi M. The nuclear protein Artemis promotes AMPK activation by stabilizing the LKB1-AMPK complex. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Nov 2;427(4):790-5.
- (6) Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, **Natsuizaka M**, Suda G, Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A, Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S. Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor  $\kappa$ B/mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis.* 2014 Feb;35(2):272-81.
- (7) **Natsuizaka M**, Kinugasa H, Kagawa S, Whelan KA, Naganuma S, Subramanian H, Chang S, Nakagawa KJ, Rustgi NL, Kita Y, Natsugoe S, Basu D, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Diehl JA, Rustgi AK and Nakagawa H. IGFBP3 promotes esophageal cancer growth by suppressing oxidative stress in hypoxic tumor microenvironment. *Am J Cancer Res.* Jan 15;4(1):29-41. 2014.

##### 2. 学会発表

- (1) **Natsuizaka M**, Ohashi S, Naganuma S, Kalman RA, Ohyama A, Rhoades B, Vega ME, Stairs, DB, Klein-Szanto AJ, J. Diehl A, Basu D, Herlyn M, Pear WS and Nakagawa H: Notch regulates squamous differentiation, cell plasticity and tumor heterogeneity in esophageal carcinoma. The 102th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Orlando, FL, April 2-6, 2011. May 7-10, 2011.
- (2) **Natsuizaka M**, Ohashi S, Ahmadi A, Chang S, Nakagawa K, Wong GS, Miyamoto N, Grugan KD, Klein-Szanto AJ, Herlyn M, Diehl JA, Nakagawa H. IGFBP3 suppresses reactive oxygen

species and cellular senescence response to facilitate TGF- $\beta$ -mediated EMT. Digestive Disease Week and the 112th annual meeting of the American Gastroenterological Association, Chicago, IL, May 7-10, 2011.

- (3) **Natsuizaka M**, Naganuma S, Kagawa S, Ohashi S, Whelan KA, Chang S, Rhim AD, Klein-Szanto AJ, Diehl JA, Herlyn M and Nakagawa H: A functional interplay between TGF- $\beta$  and Notch signaling determines esophageal cancer cell fates. Digestive Disease Week and the 113th annual meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego, May 19-22, 2012.
- (4) **Natsuizaka M**, Chang S, Kagawa S, Naganuma S, Ohashi S, Whelan KA, Wong GS, Vega ME, Yang Y, Gimotty PA, Diehl JA, Herlyn M and Nakagawa H: CD44 defines highly plastic esophageal squamous cancer cells with tumor initiating capabilities. Digestive Disease Week and the 113th annual meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego, May 19-22, 2012.
- (5) **Natsuizaka M**, Nakagawa K, Naganuma S, Kinugasa H, Subramanian H, Ji X, Klein-Szanto AJ, Liebhaber SA, Diehl JA, Rustgi AK and Nakagawa H: Hypoxia induces IGFBP3 by HIF-1 $\alpha$ -dependent

transcription through a novel hypoxia-response element and privileged mRNA translation in the polysomes. Digestive Disease Week and the 113th annual meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego, May 19-22, 2012.

- (6) **Natsuizaka M**, Kagawa S, Whelan KA, Chang S, Kinugasa H, Ohashi S, Naganuma S, Sakamoto N, Klein-Szanto AJ, Gimotty PA, Diehl JA, Herlyn M, Rustgi AK, Nakagawa H. Transforming Growth Factor-beta and Notch1 Cooperate to Repress NOTCH3 to Facilitate Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Initiating Capability in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Digestive Disease Week and the 114th annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, May 18-21, 2013.

G. 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23～25年度）

B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、  
網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：楠本 茂 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍免疫内科学 講師

分担研究課題：B型肝炎ウイルス再活性化に関連する遺伝子解析の検体収集・臨床  
情報収集

研究要旨：がん化学療法・免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス再活性化に関連する遺伝子解析を行い、再活性化リスク因子を同定することを目的とする。再活性化リスクの高い患者集団である、抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫例を対象として遺伝子解析用の検体および臨床情報収集を検討した。

平成24年8月より分担研究者として参加し、現在進行中の多施設共同前方視的研究（UMIN000001299）に参加している全国68施設にアンケート調査（回答率94%）を行い、94例のde novo B型肝炎発症例を把握し、うち57例（60.6%）でヒト遺伝子研究への同意取得可能見込みであった。

全国68施設のメンバー（主に血液内科）および東京大学、国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センターのメンバーと検討し、発生頻度の低いHBV再活性化例およびコントロール群の設定について協議、質の高い試験デザインが構築できた。今後、実際の検体収集およびヒト遺伝子解析を実施する予定である。

#### A. 研究目的

がん化学療法・免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス再活性化に関連する遺伝子解析を行い、再活性化リスク因子を同定することを目的とする

#### B. 研究方法

平成24年8月より、徳永班HBV再活性化担当として参加し、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法中の悪性リンパ腫例におけるHBV再活性化（de novo B型肝炎）リスク因子解明のため、GWAS（genome-wide association study）を含むヒト遺伝子解析研究を行うための徳永班・溝上班共同プロジェクトの立ち上げのためのアンケート調査を行った。血液内科、肝臓内科およびヒト遺伝子解析のエキスパートメンバーとが共同で試験デザインを検討した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査項目において患者の特定されない内容に限定した。

#### C. 研究結果

現在進行中の多施設共同前方視的研究（UMIN000001299）に参加している全国68施設にアンケート調査（回答率94%）を行い、94例のde novo B型肝炎発症例を把握し、うち57例（60.6%）でヒト遺伝子研究への同意取得可能見込みであった。

再活性化リスクの高い患者集団である、抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫例を対象とし、プロトコール（平成25年11月、第1版）を作成した。

#### D. 考察

アンケート調査により、ヒト遺伝子解析研究を行うための同意取得困難な理由として、

リンパ腫再発による原病死、転院、および劇症肝炎による死亡が挙げられた。また、同プロジェクト参加への主な問題点として、

1) ヒト遺伝子研究審査に時間がかかる、審査機関がない。2) 再活性化症例がない、少数例であることが挙げられた。

また、全国 68 施設のメンバー（主に血液内科）および東京大学、国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センターのメンバーと検討し、発生頻度の低い HBV 再活性化例およびコントロール群の設定について協議、質の高い試験デザインが構築できた。

#### E. 結論

抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫例を対象とし、プロトコールを作成した。今後は検体収集および遺伝子解析を実施予定である。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 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 23～25 年度）

B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、  
網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：調 憲 九州大学消化器 総合外科 准教授  
研究協力者：吉住 朋晴 九州大学消化器 総合外科 講師  
前原 喜彦 九州大学消化器 総合外科 教授

分担研究課題：B 型肝炎関連肝移植に対する HBV ワクチンによる抗体陽転化予測における HLA-DP の遺伝子解析の意義

研究要旨：B型肝炎関連肝移植はB型肝炎による末期肝不全レシピエントによるものとHBc抗体陽性ドナーからなり、成人間生体肝移植例の約30%を占める。それらの症例では肝移植後のHBVの再活性化を予防するため、核酸アナログとヒト高力価HBs抗体(HBIG)の生涯にわたる投与を必要とする。HBIGの投与を中止するためにはHBVワクチンによる抗体陽転化が必要である。しかしながら、陽転率が低く、ワクチン接種前の陽転化予測ができないため、ワクチン接種率は低い。われわれはHLA-DPの遺伝子多型の測定により抗体の陽転化が予測できると考え、測定した。4例のワクチン接種例では無効、有効例各2例でHLA-DPの遺伝子多型は明瞭に区別された。HLA-DPの遺伝子多型解析は肝移植後のHBVワクチン接種のコンパニオン診断として有用な可能性がある。

#### A. 研究目的

B型肝炎関連肝移植後のHBVワクチン接種後のHBs抗体陽転化の予測を目的としてHLA-DP領域の遺伝子多型の解析を行う。

#### B. 研究方法

HBV関連肝移植の14例でHLA-DPB1の遺伝子多型を測定した。

(倫理面への配慮)

同意取得後採血を施行した。対象者への不利益はなし。

#### C. 研究結果

HBs抗原陽性例では80%でGGであったが、陰性例では78%でGAであった。また、抗体陽転化はすべてGGで、抗体陽転化できなかったものはすべてGAであった。

#### D. 考察

B型肝炎関連肝移植では肝移植後のHBV

の再活性化を予防するため、核酸アナログとヒト高力価HBs抗体(HBIG)の生涯にわたる投与が必要で患者のQOL低下と莫大な医療費を必要とする。HBIGの投与を中止するためにはHBVワクチンによる抗体陽転化が必要である。しかしながら、陽転率が低く、ワクチン接種前の陽転化予測ができないため、ワクチン接種率は低い。われわれはHLA-DPの遺伝子多型の測定により抗体の陽転化が予測でき、患者のQOL向上、医療費削減に貢献しうると考える。

HLA-DPの遺伝子多型はHBs抗原に対する抗体産生能を規定している可能性があり、肝移植に至る要因となっている可能性があるとともに、肝移植後のワクチン接種による抗体陽転化を予測できる可能性がある。

#### E. 結論

HLA-DPの遺伝子多型解析は肝移植後のHBVワクチン接種のコンパニオン診断と

して有用な可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ijichi H, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Ikeda T, Kawanaka H, Uchiyama H, Yamashita Y, Morita M, Oki E, Mimori K, Sugimachi K, Saeki H, Watanabe M, **Shirabe K**, Maehara Y. Recurrent hepatitis B following recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. Fukuoka Igaku Zasshi. 2013;104:376-82.

2. 学会発表

なし

G. 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 23～25 年度）

B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、  
網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：松田 浩一 東京大学医科学研究所 准教授

分担研究課題：B型肝炎ウイルス感染の宿主因子の解析

研究要旨：MICA多型及び分泌型MICAのHBV陽性肝癌の発症リスクや予後に与える影響について検討した。その結果、HBV陽性肝癌の発症リスクと相関する事、またMICAの遺伝子多型と分泌型MICA値が有意な相関を示すことを明らかとした。またMICAのプロモータ領域の解析の結果、機能的SNPを同定した。SNPrs2596542のGアレル特異的に転写因子SP1が結合し、遺伝子の発現を活性化することが明らかとなった。これらの結果より、MICAが肝癌の感受性領域の責任遺伝子であることが示された。さらに分泌型MICAの予後との関連について検討した結果、分泌型MICA陽性肝癌症例では、予後が不良であった。以上の結果よりMICAが予後マーカーであるだけでなく、治療標的としても有望であることが示された。またこれまでにHBV陽性肝癌230症例、HBV陽性肝硬変140症例、慢性B型肝炎2000症例の収集を行い、これらのサンプルを用いて新規の発癌感受性遺伝子の探索を進めている。慢性B型肝炎458症例、健常者2056名を用いた全ゲノム関連解析を行い、新規の慢性B型肝炎疾患感受性遺伝子としてHLA-DQを同定した。以前に報告したHLA-DP遺伝子の多型と組み合わせると、遺伝子の違いによって慢性B型肝炎の発症リスクが5倍以上異なることが示された。

#### A. 研究目的

B型肝炎ウイルス感染の宿主因子の解析を通して、疾患の発症リスク予測や発癌メカニズムの解明を行う。

#### B. 研究方法

MICA多型及び分泌型MICAのHBV陽性肝癌の発症リスクや予後に与える影響について検討した。解析に用いた症例は、HBV陽性肝癌症例407例、慢性B型肝炎症例699例、健常人コントロール5679症例である。SNP rs2596542のタイピングは、イルミナGeneCHIP、インベーター法、タックマン法にて行った。統計解析には、Cochran-Armitage trend testを用いた。

また111名のHBV陽性肝癌患者血清を用いて血清中のsMICAをELISA法にて測定した。sMICAと遺伝子多型及び予後との関連

解析には Kruskal-Wallis test, log-rank test を用いた。

MICAの活性化による肝癌治療・予防法の開発に向けて、MICA遺伝子のプロモータ領域について機能的なSNPの探索を行なった。またHBV陽性肝癌症例230例、HBV陽性肝硬変症例140例、慢性B型肝炎症例699例、健常人5000例を用いて新規の予後関連遺伝子の探索を進めている。

（倫理面への配慮）

本解析に用いた症例は全て、インフォームドコンセントを取得済みで、また各医療機関、研究機関の倫理委員会の承認済みである。

#### C. 研究結果

上記の解析によって、rs2596542がHBV

陽性肝癌の発症リスクと関連を示すことが明らかとなった。さらに rs2596542 と sMICA 値も関連を示した。また sMICA が高値の肝癌症例では予後が不良であった。

ゲノム創薬へ向けた研究として、遺伝子多型の MICA の発現調節機構の解明を進めた。MICA のプロモーターの解析の結果、rs2596538 の G アレル特異的に転写因子 SP-1 が結合し、MICA の転写を活性化する事が示された。また Heat shock 等のストレス刺激によって、MICA の発現量が上昇することが明らかとなった。SP-1 に対して親和性が高い G アレルを持つ人では、血清 MICA 値が高く、肝癌の発症リスクが高くなることから、MICA が肝癌発症に対して促進的に働くことが示され、MICA の活性化が肝癌の治療に有用となりうる事が示された。この結果は HCV 陽性肝癌とでは逆の結果となった。

また新規の慢性 B 型肝炎疾患感受性遺伝子として HLA-DQ を同定した。これらに加え、HBV 陽性肝癌症例 230 例、HBV 陽性肝硬変症例 140 名、慢性 B 型肝炎症例 699 例を用いたタイピングについては、現在施行中である。

#### D. 考察

rs2596542 と sMICA については HCV 陽性肝癌と同様の結果であり、遺伝子多型が MICA の発現制御に重要であることが示された。一方、HCV 陽性肝癌と HBV 陽性肝癌とではリスクアレルが逆転しており、この原因としては、MICA の存在状態が関与すると推測される。膜型では NK 細胞を活性化することによって癌抑制遺伝子として機能するのに対し、分泌型は decoy receptor と機能することで、NK 細胞の活性を抑制することが報告されており、癌化を促進すると考えられる。HBV 陽性肝癌では様々な MMP が活性化しており、その結果分泌がの寄与が高くなるため、リスクアレルが逆転する結果になったと考えられる。

#### E. 結論

本解析の結果、MICA 多型及び分泌型 MICA

が慢性 B 型肝炎及び HBV 陽性肝癌患者の予後因子として有用であることが明らかとなった。上記の結果より、MICA に対する抗体が HBV 陽性肝癌の治療標的となりうる事が示唆された。また慢性 B 型肝炎 458 症例、健常者 2056 名を用いた全ゲノム関連解析を行い、新規の慢性 B 型肝炎疾患感受性遺伝子として HLA-DQ を同定した。既報の HLA-DP と組み合わせると、遺伝子の違いによって慢性 B 型肝炎の発症リスクが 5 倍以上差が生じることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) J.C. Chambers, W. Zhang, J. Sehmi, X. Li, M.N. Wass, P. Van der Harst, H. Holm, S. Sanna, M. Kavousi, S.E. Baumeister, L.J. Coin, G. Deng, C. Gieger, N.L. Heard-Costa, J.J. Hottenga, B. Kuhnel, V. Kumar, V. Lagou, L. Liang, J. Luan, P.M. Vidal, I. Mateo Leach, P.F. O'Reilly, J.F. Peden, N. Rahmioglu, P. Soininen, E.K. Speliotes, X. Yuan, G. Thorleifsson, B.Z. Alizadeh, L.D. Atwood, I.B. Borecki, M.J. Brown, P. Charoen, F. Cucca, D. Das, E.J. de Geus, A.L. Dixon, A. Doring, G. Ehret, G.I. Eyjolfsson, M. Farrall, N.G. Forouhi, N. Friedrich, W. Goessling, D.F. Gudbjartsson, T.B. Harris, A.L. Hartikainen, S. Heath, G.M. Hirschfield, A. Hofman, G. Homuth, E. Hypponen, H.L. Janssen, T. Johnson, A.J. Kangas, I.P. Kema, J.P. Kuhn, S. Lai, M. Lathrop, M.M. Lerch, Y. Li, T.J. Liang, J.P. Lin, R.J. Loos, N.G. Martin, M.F. Moffatt, G.W. Montgomery, P.B. Munroe, K. Musunuru, Y. Nakamura, C.J. O'Donnell, I. Olafsson, B.W. Penninx, A. Pouta, B.P. Prins, I. Prokopenko, R. Puls, A. Ruukonen, M.J. Savolainen, D. Schlessinger, J.N. Schouten, U. Seedorf, S. Sen-Chowdhry, K.A. Siminovitch, J.H. Smit, T.D. Spector, W. Tan, T.M. Teslovich, T. Tukiainen, A.G. Uitterlinden, M.M. Van der Klauw, R.S. Vasan, C. Wallace, H. Wallaschofski, H.E. Wichmann, G. Willemsen, P. Wurtz, C. Xu, L.M. Yerges-Armstrong, G.R. Abecasis, K.R. Ahmadi, D.I. Boomsma, M. Caulfield, W.O. Cookson, C.M. van Duijn, P. Froguel,

- K. Matsuda**, M.I. McCarthy, C. Meisinger, V. Mooser, K.H. Pietilainen, G. Schumann, H. Snieder, M.J. Sternberg, R.P. Stolk, H.C. Thomas, U. Thorsteinsdottir, M. Uda, G. Waeber, N.J. Wareham, D.M. Waterworth, H. Watkins, J.B. Whitfield, J.C. Witteman, B.H. Wolffenbuttel, C.S. Fox, M. Ala-Korpela, K. Stefansson, P. Vollenweider, H. Volzke, E.E. Schadt, J. Scott, M.R. Jarvelin, P. Elliott, J.S. Kooner, Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nature genetics* 43 (2011) 1131-1138.
- (2) J. Li, D. Yang, Y. He, M. Wang, Z. Wen, L. Liu, J. Yao, **K. Matsuda**, Y. Nakamura, J. Yu, X. Jiang, S. Sun, Q. Liu, Q. Song, M. Chen, H. Yang, F. Tang, X. Hu, J. Wang, Y. Chang, X. He, Y. Chen, J. Lin, Associations of HLA-DP variants with hepatitis B virus infection in southern and northern Han Chinese populations: a multicenter case-control study. *PloS one* 6 (2011) e24221.
- (3) Y.J. Kim, M.J. Go, C. Hu, C.B. Hong, Y.K. Kim, J.Y. Lee, J.Y. Hwang, J.H. Oh, D.J. Kim, N.H. Kim, S. Kim, E.J. Hong, J.H. Kim, H. Min, Y. Kim, R. Zhang, W. Jia, Y. Okada, A. Takahashi, M. Kubo, T. Tanaka, N. Kamatani, **K. Matsuda**, T. Park, B. Oh, K. Kimm, D. Kang, C. Shin, N.H. Cho, H.L. Kim, B.G. Han, Y.S. Cho, Large-scale genome-wide association studies in east Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nature genetics* 43 (2011) 990-995.
- (4) V. Kumar, N. Kato, Y. Urabe, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, M. Omata, H. Nakagawa, K. Koike, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nature genetics* 43 (2011) 455-458.
- (5) H. Mbarek, H. Ochi, Y. Urabe, V. Kumar, M. Kubo, N. Hosono, A. Takahashi, Y. Kamatani, D. Miki, H. Abe, T. Tsunoda, N. Kamatani, K. Chayama, Y. Nakamura, **K. Matsuda**, A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Human molecular genetics*. 20 (2011) 3884-3892.
- (6) Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, **Matsuda K**. PLoS One. 2012;7(9):e44743. Epub 2012 Sep 14.
- (7) A genome-wide association study of HCV induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at MHC region. Urabe Y, Ochi H, Kato N, Kumar V, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Lo PH, Tanikawa C, Omata M, Koike K, Miki D, Abe H, Kamatani N, Toyota J, Kumada H, Kubo M, Chayama K, Nakamura Y, **Matsuda K**. J Hepatol. 2013 Jan 12. doi:pii: S0168-8278(13)00011-1. 10.1016/j.jhep.2012.12.024.
- (8) Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk. Lo PH, Urabe Y, Kumar V, Tanikawa C, Koike K, Kato N, Miki D, Chayama K, Kubo M, Nakamura Y, **Matsuda K**. PLoS One. 2013 Apr 11;8(4):e61279.
- (9) Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. Tanikawa C, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, Tanaka H, Yatabe Y, Yamao K, Kamatani N, Tajima K, Nakamura Y, **Matsuda K**. PLoS One. 2013 May 21;8(5):e63698.
- (10) Germline variants and advanced colorectal adenomas: adenoma prevention with celecoxib trial genome-wide association study. Wang J, Carvajal-Carmona LG, Chu JH, Zuber AG; APC Trial Collaborators, Kubo M, **Matsuda K**, Dunlop M, Houlston RS, Sieber O, Lipton L, Gibbs P, Martin NG, Montgomery GW, Young J, Baird PN, Ratain MJ, Nakamura Y, Weiss

- ST, Tomlinson I, Bert gnolli MM. Clin Cancer Res. 2013 Dec 1;19(23):6430-7.
- (11) Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. Zhang B, Jia WH, Matsuo K, Shin A, Xiang YB, **Matsuda K**, Jee SH, Kim DH, Cheah PY, Ren Z, Cai Q, Long J, Shi J, Wen W, Yang G, Ji BT, Pan ZZ, Matsuda F, Gao YT, Oh JH, Ahn YO, Kubo M, Thean LF, Park EJ, Li HL, Park JW, Jo J, Jeong JY, Hosono S, Nakamura Y, Shu XO, Zeng YX, Zheng W. Int J Cancer. 2014 Jan 21. doi: 10.1002/ijc.28733.
2. 学会発表
- (1) Impact of genetic variations on chronic hepatitis B and HCV-induced hepatocellular carcinoma. ISVHLD 2012 25th June 2012 (Invited speaker).
- (2) 遺伝子から分かる癌になりやすい体質とは 山梨県立中央病院 がん拠点病院勉強会 26th July 2012
- (3) Impact of genetic variations on chronic hepatitis B and HCV-induced hepatocellular carcinoma KSLM 16th Oct 2012 (Invited speaker).
- (4) ゲノムワイド関連解析による疾患感受性遺伝子の探索ー病気になりやすい体質とは？ー第2回 Diabetes and endocrinology Forum 29th Nov 2012 (招待講演)
- (5) 発癌関連遺伝子解析 10年のあゆみ「オーダーメイド医療実現化プロジェクト 10年間の歩みと未来への一歩」28th Jan 2013 (Invited)
- (6) GWAS revealed the roles of gene-environmental interaction in carcinogenesis JCA-AACR joint symposium 25th Feb 2013 (Invited)
- (7) MICA variation and soluble MICA are possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma 102th AACR meeting 2nd Apr 2012
- (8) GWAS revealed the roles of gene-environmental interaction in carcinogenesis. JCA -AACR joint symposium. 2013.2.25 Maui, Hawaii, U.S.A. (Invited speaker).
- (9) 遺伝子、生活習慣と癌について 平成25年3月9日 第15回泌尿器疾患ゲノム解析研究会 高知 (Invited speaker).
- (10) 個別化医療へ向けた遺伝子多型研究 第13回 東京大学生命科学シンポジウム 2013.6.8 (Invited speaker).
- (11) The roles of gene-environmental interaction in human carcinogenesis. 日本癌学会シンポジウム 2013.10.2. 横浜
- (12) 「聞いて納得！遺伝子と病気の関係～がん・糖尿病・アレルギーなど～」市民公開講座 ひとりひとりに合った医療をめざして」 2013.12.8. 盛岡(Invited speaker).
- G. 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