

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（肝炎分野）

分担研究報告書

C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と KIR、HLA、IL28B 遺伝子多型の関連

研究分担者 松本晶博 信州大学医学部消化器内科
研究協力者 梅村武司 信州大学医学部消化器内科
野沢祐一 信州大学医学部消化器内科
田中榮司 信州大学医学部消化器内科

研究要旨：

killer immunoglobulin-like receptor (KIR)は、そのリガンドである特定の HLA アリルを認識することで NK 細胞の働きをコントロールしている。KIR と HLA の組み合わせが白人における HCV の治療効果や自然排除に関連しているとの報告があるが、日本人患者におけるその自然免疫遺伝子の働きは十分にわかっていない。本研究では PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した genotype1 型 C 型慢性肝炎患者 115 人を対象とし、16 種類の KIR 遺伝子および HLA-B、C、および IL28B SNP(rs8099917)を測定し、治療効果との関連性を検討した。HLA-Bw4 が SVR と有意に関連していた ($P=0.017$; $OR=2.50$)。KIR2DL2 または KIR2DS2 遺伝子を持つ患者は有意に SVR 率が低かった ($P=0.015$; $OR=0.30$ 、 $P=0.025$; $OR=0.32$)。多変量解析では、IL28B TT genotype ($P=0.00009$; $OR=6.87$)、KIR2DL2/HLA-C1 ($P=0.014$; $OR=0.24$)、KIR3DL1/HLA-Bw4 ($P=0.008$, $OR=3.32$)、白血球数 ($P=0.009$; $OR=3.32$) が独立した SVR 予測因子であった。本検討では、IL28B TT と KIR3DL1-HLA-Bw4 が治療反応患者と関連があり ($P=0.0019$)、また一方で IL28B TT と同時に KIR2DL2-HLAC1 を持つ患者は治療抵抗性患者と関連していた ($P=0.0067$)。日本人 genotype 1 型 HCV 患者において、KIR3DL1/HLA-Bw4、KIR2DL2/-HLA-C1 は PEG-IFN/RBV 併用療法に対する治療効果予測因子となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎の治療効果予測因子として、これまで IL28B SNPs、ウイルス Genotype、core アミノ酸変異、ISDR 変異などが報告されている。killer immunoglobulin-like receptor (KIR)は、そのリガンドである特定の HLA アリルを認識することで NK 細胞の働きをコントロールしている。KIR と HLA の組み合わせが白人における HCV に対する治療効果や自然排除に関連しているとの報告があるが、日本人でその検討はされていない。今回、我々は PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した日本人患者を対象に IL28B、HLA、KIR を測定し、治療効果に寄与する因子について検討した。

B. 研究方法

PEG-IFN/RBV48 週間投与した genotype1 型 C 型慢性肝炎患者 115 人を対象とした。患者 DNA を抽出し、PCR-SSOP 法で KIR、HLA-B

および HLA-C の遺伝子タイピングを行った。併せて IL28B SNP の測定も行い、SVR に寄与する因子の解析を行った。
(倫理面の配慮) 本研究は信州大学医学部遺伝子倫理委員会で承認されており、倫理上の問題は無い。

C. 研究結果

1)HLA 単独についての検討

HLA-Bw および HLA-C アリルについて SVR 群と Non-SVR 群で比較し、HLA-Bw4Bw6 を持つ患者が SVR 群で有意に高かった ($55\%vs36\%$, $P=0.033$)。HLA-Bw6 ホモ接合体患者は、Non-SVR 群で有意に高かった ($32\%vs54\%$, $P=0.017$)。HLA-Bw4 を持つ患者が SVR 群で有意に高かった ($68\%vs46\%$, $P=0.017$)。HLA-C は両群間で有意差はなかった。

2)KIR、HLA での検討

KIR3DL1 とそのリガンドである HLA-Bw4 を

持つ患者が SVR 群で有意に高率であった (58% vs. 38%, $P=0.030$)。KIR2DL2 とそのリガンドである HLA-C1 を持つ患者では、SVR 率が有意に低下していた (26% vs. 54%, $P=0.015$)。

3) KIR-HLA、IL28B を用いた SVR 予測 IL28B SNP と KIR3DL1-HLA-Bw4、HLA2DL2-HLA-C1 をそれぞれ組み合わせると有意な傾向を示すことが分かった。(図 1、2)

D. 結論

KIR3DL1-HLA-Bw4、KIR2DL2-HLA-C1、そして IL28B SNP の組み合わせが、日本人における genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者の Peg-IFN/RBV 併用療法に対する治療効果の予測因子になり得る可能性がある。

図1 IL28BとKIR3DL1/HLA-Bw4の組み合わせ別にみたSVR率

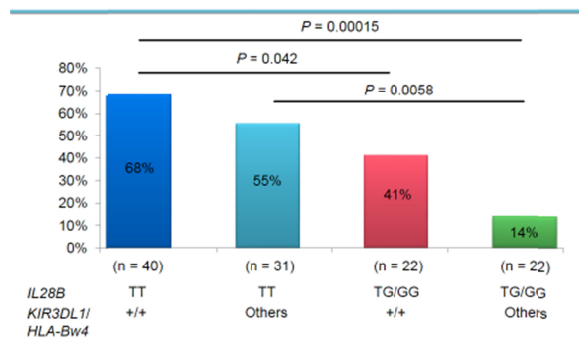
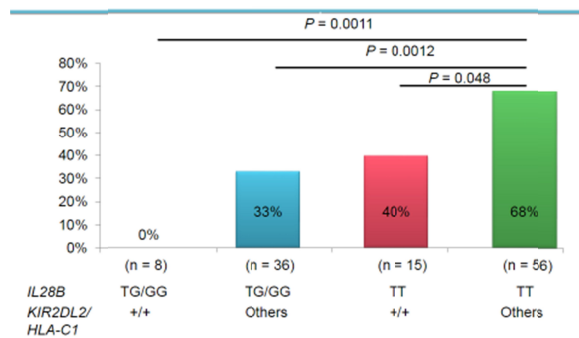


図2 IL28BとKIR2DL2/HLA-C1の組み合わせ別にみたSVR率



E. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated

interferon- and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. *Tissue Antigens*. 2014;83:45-8.

Nozawa Y, Umemura T, Joshita S, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Tanaka E, Ota M. KIR, HLA, and IL28B Variant Predict Response to Antiviral Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients in Japan. *PLoS One*. 2013 Dec 12;8:e83381.

F. 学会発表

野沢 祐一, 梅村 武司, 田中 榮司. C型慢性肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法における宿主因子の影響 KIR、HLA 遺伝子多型の意義. 第49回 日本肝臓学会総会

G. 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