

染が候補遺伝子の発現調節に関与している可能性も考えられる。がん幹細胞の制御メカニズムのより詳細な解析が待たれる。

E. 結論

HCV 感染が肝細胞癌がん幹細胞に与える影響を解明することで、HCV 陽性肝細胞癌症例に対する新たな治療戦略開発の萌芽となり得る。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

①Chuma 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 κ B/mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis*. 2013. (in press).

②Natsuizaka 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

①Natsuizaka 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.

②Kagawa S, Nakagawa K, Natsuizaka M, Kinugasa H, Whelan KA, Chang S, Subramanian H, Ohashi S, Klein-Szanto AJ, Gimotty PA, Diehl JA, Herlyn M, Nakagawa H, Rustgi AK. Inactivation of the Retinoblastoma Protein-Dependent Senescence Checkpoint Functions Permits Notch1 to Gain Oncogenic Tumor Promoting Activity. Digestive Disease Week and the 114th annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, May 18-21, 2013.

③Kinugasa H, Natsuizaka M, Kagawa S, Whelan KA, Subramanian H, Chang S, Ohashi S, Naganuma S, Diehl JA, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Herlyn M, Nakagawa H. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Regulates Esophageal Tumor Initiating Capability via a Novel Insulin-Like Growth Factor-Independent Antioxidant Activity. Digestive Disease Week and the 114th annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, May 18-21, 2013.

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

C 型慢性肝炎における免疫遺伝子多型と NK 細胞解析

研究分担者 巽 智秀、大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学、助教

研究要旨

C 型慢性肝炎・肝癌の病態形成において自然免疫、特に natural killer (NK) 細胞が重要な役割を担うことが知られている。本年度は、C 型慢性肝炎における NK 細胞に対する免疫調節因子 (Tim-3/Galectin-9, (Gal-9)) の役割を明らかにすることを目的とした。C 型慢性肝炎・肝癌患者の血清 Gal-9 値は健康人に比し有意に高値であり、また Gal-9 は NK 細胞の細胞傷害能・IFN- γ 産生能を抑制することも明らかとなった。Gal-9 は NK 細胞の機能を抑制することで C 型慢性肝炎の病態を形成する一因となっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

我が国の C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者は約 200 万人存在すると推定され、HCV 感染症の制御・克服は重要な課題である。HCV は持続感染をおこし慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌と進行していく。慢性肝疾患の病態形成にはウイルス側因子に加えて、宿主側の防御応答である自然免疫や獲得免疫などの免疫応答が、重要な役割を担うことが知られている。C 型慢性肝炎において、HCV 感染に対する宿主側の免疫応答として慢性的に内因性 IFN- α が分泌された結果、末梢血中の NK 細胞は細胞傷害活性が増強し、逆にサイトカイン分泌能は低下しており、それぞれが肝細胞傷害やウイルス持続感染に関連していることを示唆する報告がなされている。NK 細胞の活性化は、活性型レセプターと抑制性レセプターとのバランスによって規定されることが明らかとなってきている。C 型慢性肝炎患者の、末梢血 NK 細胞に

おける抑制性レセプターの NKG2A は高発現であり、このことが NK 細胞の活性化を阻害していることが報告された。このように C 型慢性肝炎の病態形成に NK 細胞が一定の役割を果たすことが明らかとなっている。

最近 C 型肝炎から肝癌への進展に対して自然免疫が重要な役割を担うことも、ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study: GWAS) による一塩基多型解析から報告された。腫瘍細胞上に発現する MHC class I-related chain A (MICA) の遺伝子多型が C 型肝炎に関連する癌の発生に関連していた。MICA は NK 細胞や CD8 陽性 T 細胞上に発現する活性型レセプターである natural killer group 2, member D (NKG2D) にリガンドであり、免疫細胞による腫瘍監視機構が、肝発癌に重要な役割を果たしていることが示唆される。

近年、Galectin-9 (Gal-9) / T cell Ig and mucin domain 3 (Tim-3) が免疫システム

を調節する免疫細胞として注目されている。C 型慢性肝炎において、Tim-3/Gal-9 が T 細胞に対して抑制的に機能することは、既に報告されているが、NK 細胞に対する役割は、Gal-9 が IFN- γ 産生を促すという報告と、逆に IFN- γ 産生と細胞傷害活性を低下させるとする報告があり、未だ不明である。しかしながら、抗ウイルス免疫応答、肝障害、肝発癌において重要な役割を果たす NK 細胞の制御に、Gal-9 /Tim-3 が NK 細胞の調節を介して C 型慢性肝炎の病態を形成する一因となっている可能性がある。

本研究では、C 型慢性肝炎の病態における Gal-9 /Tim-3 の意義を明らかにすることで、新たな治療戦略の構築を目指すことを目的としている。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会承認のプロトコルを用いて C 型慢性肝炎患者 (CHC 群)・HCV 陽性 HCC 患者 (HCC 群)・対照群 (Control 群) の血清 Gal-9 値を ELISA 法で測定した。また CHC 群・Control 群の末梢血単核球 (PBMC) を採取し、フローサイトメトリーにて Tim-3 の頻度解析を行った。さらに NK 細胞に対する Gal-9 の与える影響を評価するために recombinant human Gal-9 を添加し NK 細胞の機能評価を行った。(倫理面への配慮)

本研究遂行にあたっては、事前に施設倫理委員会にて実験内容が承認され、C 型肝炎患者及び健康者に文書を用いて説明の上、署名による同意を得た上で、採血し解析を行った。

C. 研究結果

対象は C 型慢性肝炎患者 55 例、C 型肝炎患者 28 例、対照群 41 例である。各群年齢はそれぞれ 63 ± 11 歳、 73 ± 7 歳、 66 ± 8 歳であった。血清 Gal-9 値は C 型慢性肝炎患者で 175 ± 190 (pg/ml)、C 型肝炎患者で 182 ± 204 (pg/ml)、対照群で 19.5 ± 66 (pg/ml) であり、C 型慢性肝炎患者・C 型肝炎患者群で有意に高値であった (図 1)。C 型慢性肝炎患者・C 型肝炎患者内での検討では AST・ALT 値の異常値群において血清 Gal-9 値は高値であり、肝障害との関連が示唆された。

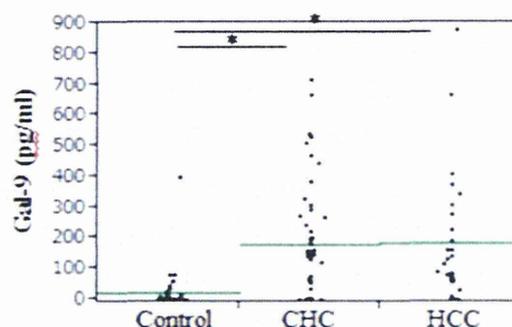


図 1 各群での血清 Gal-9 値

次に C 型慢性肝炎患者・対照群の NK 細胞上の Tim-3 の頻度解析を行ったところ、C 型慢性肝炎患者で 87 ± 9.1 (%), 対照群で 88 ± 7.4 (%) であり、両群間に有意差はなかった (図 2)。

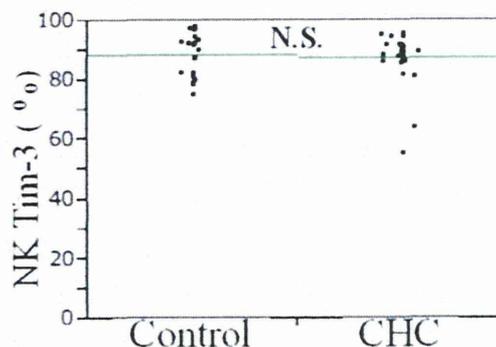


図 2 NK 細胞上の Tim-3 発現頻度

NK 細胞に対する Gal-9 の与える影響を調べるために、Gal-9 の添加実験を行った。NK 細胞はヒト末梢血より PBMC を採取、MACS にて単離したのち、24 時間のインターロイキン (IL) 刺激を加えたものを使用した。K562 細胞に対する細胞傷害活性と IFN- γ 産生能をフローサイトメトリーにて評価した。いずれも Gal-9 用量依存的に有意に低下することが明らかとなった (図 3)。

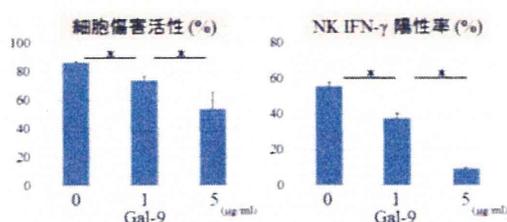


図 3 Gal-9 の NK 細胞傷害活性・IFN- γ 産生能に与える影響

さらに HCV 感染下における Gal-9 の NK 細胞に与える影響を評価するため、HCV 感染細胞である JFH1/Huh7.5.1 細胞と PBMC を共培養し、NK の細胞傷害活性を評価した。

共培養時の上清中の Gal-9 値は JFH1 と PBMC を共培養した時において有意に高値であり、その際の NK の細胞傷害活性は、有意に低下していた。以上より Gal-9 は NK の細胞傷害活性を抑制することが明らかとなった。

D. 考察

C 型慢性肝炎患者・C 型肝癌患者において血清 Gal-9 値は対照群に比し有意に高値であった。Gal-9 は NK 細胞の細胞傷害能・IFN- γ 産生能の両方を抑制することで持続感染に寄与するものと推察された。また NK 細胞の細胞傷害活性による腫瘍監

視機構は、肝発癌の制御に重要な役割を果たしていると考えられており、Gal-9 は NK 細胞による免疫監視機構から逃避させ、肝癌の発生や進展に寄与することが示唆された。Gal-9 の産生源及び発現を調節している因子については今後の検討が必要である。

E. 結論

C 型慢性肝炎において Gal-9 は、NK 細胞の機能を抑制することで C 型慢性肝炎の病態を形成する一因となっている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- Aketa H, Tatsumi T, Kohga K, Tsunematsu H, Aono S, Shimizu S, Kodama T, Nawa T, Shigekawa M, Hikita H, Sakamori R, Hosui A, Miyagi T, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. The combination therapy of α -galactosylceramide and 5-fluorouracil showed antitumor effect synergistically against liver tumor in mice. *Int J Cancer* 133: 1126-1135, 2013
- Ishida H, Kato T, Takehana K, Tatsumi T, Hosui A, Nawa T, Kodama T, Shimizu S, Hikita H, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. Valine, the branched-chain amino acid, suppresses hepatitis C virus RNA replication but promotes infectious particle formation. *Biochem Biophys Res*

8. *Commun* 19: 127-33, 2013
9. Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterology* 48: 535-543, 2013

学会発表

6. 本年は本研究に基づく学会発表なし

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

厚生労働省研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
分担研究者報告書(平成 25 年度)

C 型慢性肝炎の病態進展に対する MICA、DEPDC5、IL28B 遺伝子多型の
意義の検討

分担研究者:前川 伸哉 山梨大学医学部第一内科 講師

研究要旨:近年 GWAS 解析等により C 型慢性肝疾患進展に関連する幾つかの SNP が報告されているが、必ずしも臨床的意義が確立された肝疾患進展に有用なマーカーとはいえない。本研究では MICA、DEPDC5、IL28、PNPLA3 の 4SNP に注目し、C 型慢性肝炎における肝線維化・肝発癌の関連を明らかにすることを目的とし、C 型慢性肝疾患 298 症例に対して、末梢血白血球より MICA(rs2596542)、DEPDC5(rs1012068)、IL28B(rs8099917)、PNPLA3(rs738409)の 4SNP について SNP タイピングを行い、ファイブロスキャンを用いた肝硬度値を含む臨床因子との関連を検討した。

その結果、C 型慢性肝炎において、MICA は、肝線維化と独立して肝発癌に関連し、DEPDC5 は高齢者における肝発癌リスク上昇と関連した。一方、PNPLA3、IL28B は直接肝癌との関連を認めないものの、肝癌に至る病態を修飾することが考えられた。肝癌への関与は SNP 個々には高くはないが、これらを組み合わせることによって、肝発癌のより高リスクな集団を同定しうる可能性が考えられ、臨床的な有用性が示唆された。

研究協力者:前川 伸哉 山梨大学医学部第一内科 講師

A. 研究目的

近年 GWAS 解析等により C 型慢性肝疾患進展に関連する幾つかの SNP が報告されているが、十分な追試がされていないこと、また SNP の有用な C 型慢性肝疾患のサブグループの特徴などについても明らかとなっていないことから、必ずしも臨床的意義が確立された肝疾患進展に有用なマーカーとはいえない。

すなわち本邦の C 型肝発癌と関連すると報告されている MICA(odds 1.39)、DEPDC5(odds 1.75)、また肝脂肪化・線維化との関連も示唆されている IL28B SNP、NASH と関連する PNPLA3 に本研究では注

目し、MICA、DEPDC5、IL28、PNPLA3 の 4SNP と C 型慢性肝炎における肝線維化・肝発癌の関連を明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

C 型慢性肝疾患 298 症例に対して、末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し、MICA(rs2596542)、DEPDC5(rs1012068)、IL28B(rs8099917)、PNPLA3(rs738409)の 4SNP について realtime-PCR を用いて SNP タイピングを行い、ファイブロスキャンを用いた肝硬度値を含む臨床因子との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は山梨大学における倫理委員会の承認(遺伝子研究)を得ており、対象者全員から文書による同意を得たうえで行われた。

C. 研究結果

MICA リスクアレル(A)は既知の肝癌リスクとは独立したHCC関連因子(Odd Ratio 1.9, $p=0.02$)であり、DEPDC5 リスクアレル(G)は65歳以上の高齢者においてHCCと関連した(OR2.8, $p=0.01$)。一方、IL28B リスクアレル(G)は肝線維化あるいは肝癌と直接の関連は認めずPNPLA3 リスクアレル(G)は肝発癌との関連を認めなかったものの、肝線維化と有意に関連した($p=0.03$)。

D. 考察

C型慢性肝炎において、MICAは、肝線維化と独立して肝発癌に関連し、またDEPDC5は高齢者の肝発癌リスクを上昇させた。一方、PNPLA3、IL28Bは直接肝癌との関連を認めないものの、肝癌に至る病態を修飾することが考えられた。

E. 結論

MICA、DEPDC5、IL28、PNPLA3の4SNPは直接的に、あるいは間接的にそれぞれ肝発癌に関与していた。一方、肝癌への関与はSNP個々には高くはないが、これらを組み合わせることによって、肝発癌のより高リスクな集団を同定しうる可能性が考えられ、臨床的な有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Komatsu N, Motosugi U, Maekawa S, Shindo K, Sakamoto M, Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Fukasawa M, Uetake T, Ohtaka M, Sato T, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Ichikawa T, Araki T, Enomoto N. Hepatocellular carcinoma risk assessment using gadoxetic acid-enhanced hepatocyte phase magnetic resonance imaging. *Hepatol Res.* 2014 Feb 14. [Epub ahead of print]
2. Shen H, Yamashita A, Nakakoshi M, Yokoe H, Sudo M, Kasai H, Tanaka T, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Shindo H, Maekawa S, Enomoto N, Tsubuki M, Moriishi K. Inhibitory effects of caffeic Acid phenethyl ester derivatives on replication of hepatitis C virus. *PLoS One.* 2013 Dec 17;8(12):e82299.
3. Maekawa S, Enomoto N. Once-daily simeprevir in combination with pegylated-interferon and ribavirin: a new horizon in the era of direct-acting antiviral agent therapy for chronic hepatitis C.

- J Gastroenterol. 2014
Jan;49(1):163-4.
4. Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N.
Deep-sequencing analysis of the association between the quasispecies nature of the hepatitis C virus core region and disease progression.
J Virol. 2013 Dec;87(23):12541-51.
5. Shindo H, Maekawa S, Komase K, Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komatsu N, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N.
IL-28B (IFN- λ 3) and IFN- α synergistically inhibit HCV replication.
J Viral Hepat. 2013
Apr;20(4):281-9.
6. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N.
Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
J Med Virol. 2013
Mar;85(3):449-58.
7. Komase K, Maekawa S, Miura M, Sueki R, Kadokura M, Shindo H, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N.
Serum RANTES level influences the response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2013
Aug;43(8):865-75.
- II. 学会発表
1. 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸 第17回肝臓学会大会(2013) ワークショップ 3 C型慢性肝炎の病態進展に対するMICA、DEPDC5 遺伝子多型の意義の検討 2013. 10. 9 於東京
2. 前川伸哉、三浦美香、辰巳明久、小松信俊、佐藤光明、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸 第49回肝臓学会総会 ワークショップ 3 C型慢性肝炎の病態進展に対するMICA、DEPDC5、IL28B 遺伝子多型の意義の検討 2013. 6. 6 於東京
- 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。

次世代シーケンサーを用いた肝細胞癌の病態に関連する遺伝子変異の解析

研究分担者名 朝比奈靖浩 東京医科歯科大学 肝臓病態制御学 教授

研究要旨

【目的】本研究では肝細胞癌の病態と関連する遺伝子を解明する

【方法】2001年以降に肝細胞癌に対して手術を行い、臨床的背景因子、無再発生存期間、生存期間等の各種臨床データが明らかである50例を対象とし、半導体シーケンスを用いて低頻度に存在する遺伝子変異も含めて網羅的検索を行った。

【結果】検出されたHotspot変異は49検体中210個14遺伝子であった。そのうち肝臓の非腫瘍部に認められなかった変異が34検体中42個、8遺伝子あり、CTNNB1変異19例(38%)、TP53変異16例(32%)、PTEN変異1例(2%)、HRAS変異1例(2%)、CDKN2A変異1例(2%)、IDH1変異1例(2%)、PIK3CA変異1例(2%)、STK11変異1例(2%)で認められた。CTNNB1変異を認めた症例の無再発生存期間は中央値295日、Log-rank検定 $p=0.51$ 、TP53変異を認めた症例の無再発期間は中央値600日、Log-rank検定 $p=0.47$ で有意差は認められなかったが、今回4例(8%)でCTNNB1変異とTP53変異を同時に認め、無再発生存期間が中央値195日、Log-rank検定 $p=0.06$ と短い傾向であった。

【考察】肝細胞癌の70%がCTNNB1変異またはTP53変異を認めたが、同時変異は予後不良と関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

肝細胞癌は慢性肝炎、肝硬変を背景として発生し、他の固形癌と同様に癌の進行に伴って遺伝子異常が蓄積すると考えられているが、治療反応性、再発の有無、生命予後など臨床病態と密接に関連する遺伝子異常は明らかになっていない。本研究では肝細胞癌の病態と関連する遺伝子を解明する目的で、臨床肝癌検体から半導体シーケンサーを用いて低頻度に存在する遺伝子変異も含めて網羅的検索を行った。

B. 研究方法

2001年以降に肝細胞癌に対して手術を行い、臨床的背景因子、無再発生存期間、生存期間等の各種臨床データが明らかである50例を対象とした。
年齢中央値=69歳、男/女=40/10例、HBV/HCV/NBNC=10/27/13例、腫瘍径中央値=4.1cm、Child-Pugh grade A/B=44/6例、高分化/中分化/低分化=5/31/13例、再発あり=43例、無再発生存期間=634±643/405日、生存期間=1336±703/1397日。腫瘍部および肝臓の非腫瘍部をペアと

した DNA サンプルから癌関連 50 遺伝子の 2790 箇所の Hotspot をターゲットとして Ion AmpliSeq Cancer Panel Kit v2 を用い Library を増幅、Template 作成後、Ion PGM Sequencer を用いて deep sequence を行った。データ解析は Torrent Suite v2.2 を用い標準ヒトゲノム hg19 をリファレンス配列とし、これらへのマッピングおよび SNP 検出を行った。

C. 研究結果

腫瘍部は平均 2024 リードが得られ、2790 の Hotspot 変異のうち 100 カバレッジ以上得られたのは平均 99.1%であった。検出された Hotspot 変異は 49 検体中 210 個 14 遺伝子であった。そのうち肝臓の非腫瘍部に認められなかった変異が 34 検体中 42 個、8 遺伝子あり、CTNNB1 変異 19 例(38%)、TP53 変異 16 例(32%)、PTEN 変異 1 例(2%)、HRAS 変異 1 例(2%)、CDKN2A 変異 1 例(2%)、IDH1 変異 1 例(2%)、PIK3CA 変異 1 例(2%)、STK11 変異 1 例(2%)で認められた。これらの遺伝子変異と臨床的背景因子として年齢、男女比、HBV 感染、HCV 感染、アルコール摂取、腫瘍径、脈管侵襲、病理学的分化度、背景肝、AFP 値に有意差は認められなかった。CTNNB1 変異を認めた症例の無再発生存期間は中央値 295 日、Log-rank 検定 $p=0.51$ 、TP53 変異を認めた症例の無再発期間は中央値 600 日、Log-rank 検定 $p=0.47$ で有意差は認められなかったが、今回 4 例(8%)で CTNNB1 変異と TP53 変異を同時に認め、無再発生存期間が中央値 195 日、Log-rank 検定 $p=0.06$ と短い傾向であった。

D. 考察

肝切除組織から抽出した DNA を半導体シーケンスにて解析することにより、十分なカバレッジで低頻度の癌関連遺伝子変異を網羅的に検出することが可能であった。これまで CTNNB1 変異と TP53 変異の同時変異は極めて稀と報告されているが、今回の結果から同時変異が予後不良と関連している可能性が示唆された。

E. 結論

肝細胞癌の 70%が CTNNB1 変異または TP53 変異を認めたが、同時変異は予後不良と関連している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yutaka Yasui, Atsushi Kudo, Masayuki Kurosaki, Shuya Matsuda, Masaru Muraoka, Nobuharu Tamaki, Shoko Suzuki, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Kotaro Matsunaga, Hiroyuki Nakanishi, Kaoru Tsuchiya, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Shinji Tanaka, Yasuhiro Asahina, Nobuyuki Enomoto, Shigeki Arai, Namiki Izumi. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients: A propensity score matching study. *Oncology* 86:53-62,2014.
2. Kaoru Tsuchiya, Yasuhiro Asahina, Nobuharu Tamaki, Yutaka Yasui, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Masayuki Kurosaki, Nobuyuki Enomoto, Namiki Izumi. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful

- radiofrequency ablation in patients with early stage hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2013 in press.
3. Nobuharu Tamaki, Masayuki Kurosaki, Shuya Matsuda, Masaru Muraoka, Yutaka Yasui, Shoko Suzuki, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Kaoru Tsuchiya, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi. Non-invasive prediction of hepatocellular carcinoma development using serum fibrosis marker in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2013 in press.
 4. Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T. Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan. *Internal Medicine* 52: 2701-2706, 2013.
 5. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 58:1253-1262, 2013
doi: 10.1002/hep.26442.
 6. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2013 Jul 17.
 7. Asahina Y, Hayashi N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tsubouchi H, Yotsuyanagi H: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines. *Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection. Hepatol Res* 2013; 43: 1-34.
 8. Tsuchiya K*, Asahina Y*, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N.* These authors contributed equally to this study. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 120:229-237, 2014.
 9. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama 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* 48: 382-390, 2013.
10. Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M. Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology* 57: 46-58, 2013.
 11. Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nitta S, Yamanaka H, Yoshino K, Fijuki J, Murakawa M, Kusano-Kitazume A, Shimizu H, Okamoto R, Azuma S, Nakagawa M, Asahina Y, Tanimizu N, Kikuchi A, Nakauchi H, Watanabe M. Wnt5a signaling mediates biliary differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells in mice. *Hepatology* 57: 2502-2513, 2013.
 12. Toyota J, Ozeki I, Karino Y, Asahina Y, Izumi N, Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. *J Viral Hepat* 20: 167-173, 2013.
 13. Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Izumi N. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 20: 72-76, 2013.
 14. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 85: 449-458, 2013.
 15. Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. *Hepatology* 2013 Apr 5. doi: 10.1111/hepr.12127.
 16. Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2013 Jun 6. doi: 10.1111/hepr.12179.
 17. Asahina Y, Hayashi N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tsubouchi H, Yotsuyanagi H: editors of the Drafting Committee

- for Hepatitis Management Guidelines. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1. *Hepatol Res* 2014; 44: S59–S70.
18. Asahina Y, Hayashi N, Hiramatsu N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Kurosaki M, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H : editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines. Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Res* 2014; 44: S1–S58.
2. 学会発表
1. Tsuchiya K, Yasui Y, Matsuda S, Muraoka M, Tamaki N, Suzuki S, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N. Monitoring of plasma vascular endothelial growth factor after sorafenib administration as predictor of survival in advanced hepatocellular carcinoma. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.
 2. Tasaka-Fujita M, Sugiyama N, Kang W, Murayama A, Asahina Y, Sakamoto N, Wakita T, Shin EC, Kato T. Substitution of amino acid 70/91 in the hepatitis C virus core region affects infectious virus production and cell surface expression of MHC class I. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.
 3. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto Wk, Yuen MF, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka 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, Korenaga M, Mawatari Y, Kawashina M, Tokunaga K, Mizokami M. Trans-ethnic analysis of HLA-DPA1, DOB1 haplotypes to be associated with hepatitis B virus infection. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.
 4. Asahina Y, Nakagawa M, Taniguchi M, Kawai F, Fujiki J, Otani T, Yamanaka H, Murakawa M, Nitta S, Kitazume A, Watanabe T, Sakurai Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. Serum interleukin-6 levels during treatment correlate with resistance to telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C. The 48th annual meeting of the European association for the study or the liver (EASL The International Liver Congress 2013), Amsterdam, Netherlands, April 24-28, 2013.
 5. Azuma S, Asahina Y, Sakurai Y, Ootani H, Yamanaka H, Kawai F, Fujiki J, Nitta S, Kitazume A, Murakawa M, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M. Comparison between Gd-EOB-DTPA MRI and CTHA/CTAP for detection of hypervasucular hepatocellular carcinoma: efficacy of diffusion weighing image and hepatobiliary phase. APASL Liver Week 2013

(Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver), Singapore, June 2013.

6. Asahina Y, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. Impaired IL28B gene induction and expression of IFN λ 4 are closely associated with a non-response to interferon-based therapy in chronic hepatitis C patients. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2013), Washington DC, USA, November 1-5, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題「Yamagata Study(住民検診基盤でのコホート研究)を用いた
病変進展・肝発癌の分子機構の解析」

研究分担者 上野 義之（山形大学医学部消化器内科 教授）
研究協力者 渡辺 久剛、西瀬 雄子（山形大学医学部消化器内科）

研究要旨

HCV 排除後の肝組織進展と発癌のハイリスク群の特定に向けた基礎資料を得るために、住民コホートにおける HCV 抗体陽性率と陽性者の特徴を把握し、5 年間の追跡調査によるコホートの肝発癌と予後の状況を検討した。また肝線維化マーカーとして AST/ALT 比および Fibrosis probability index を用いて HCV 抗体判定別に初回調査と追跡調査の推移を比較検討した。本コホートの 40 歳以上 3511 名の HCV 抗体陽性率は 1.7%であり、強陽性 0.9%（32 名）、弱陽性 0.8%（27 名）であった。HCV 抗体強陽性者名から 2 人の原発性肝癌の発生を認めしたが、弱陽性者と陰性者からは発生を認めなかった。肝線維化マーカーの推移を検討した結果、HCV 抗体弱陽性者では陰性者と同様の推移を示したのに対し、強陽性者では弱陽性者および陰性者と異なった推移を示した。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス（HCV）感染による肝組織進展および発癌には様々な危険因子が関与していることが明らかになっているが、来たる HCV 全例治癒の時代に備え、HCV 排除後の肝組織進展、発癌のハイリスク群の特定が必要と考えられている。平成 25 年度の手担研究では、日本人地域住民コホートにおける HCV 感染の現状およびコホートの発癌状況について把握し、HCV 非感染コントロールとしての基礎的なデータを得るために以下の項目について検討した。

- 1) HCV 抗体陽性率と陽性者の特徴、および発癌状況と生命予後を把握する。
- 2) HCV 患者の線維化マーカーである AST と ALT の比（AST to ALT ratio; AAR）および

Fibrosis probability index (FPI) の推移を HCV 抗体陽性者と陰性者で比較検討する。

B. 研究方法

山形大学「地域特性を生かした分子疫学研究」(Takahata Study) のデータベースを利用し、初回調査 (H16~H18) で HCV 抗体測定を行った 3511 名を分析対象とした。さらに 5 年後の追跡調査 (H21, H23) を受診した対象者を縦断研究の分析対象とした。

HCV 抗体は第 3 世代抗体 (ラテックス凝集法) を用い、陰性 (Unit < 1.0)、弱陽性 (Unit 1.0~6.6)、陽性 (Unit ≥ 6.7) と判定した。

データはいずれも匿名化された形で解析に用いられた。

<検討 1> 山形県地域がん登録との照合により得られた平成 20 年 12 月までの発癌状況と、住民基本台帳および死亡個票との照合により得られた予後調査のデータを分析に用いた。癌および死因の分類には国際疾病分類第 10 版を用いた。対象者の HCV 抗体判定別に比較検討した。

<検討 2> 追跡調査受診者のうち、初回調査と追跡調査の血清生化学データ (AST、ALT、 γ GTP) が得られた 1569 名について HCV 抗体判定別に AAR の変化および関連要因を比較検討した。

<検討 3> 肝線維化マーカーとして Sud A が報告した Fibrosis probability index (FPI) を用い (Sud A. et al, Hepatology 2004)、FPI 算出に必要なデータ (AST、年齢、飲酒歴、HOMA-IR、血清総コレステロール) がすべて得られた対象者について、HCV 抗体判定別に FPI の変化および関連要因を比較検討した。尚、FPI は対数オッズの値を示した。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学医学部倫理審査委員会の倫理審査の承認を受け実施された。解析に使用したデータは同審査によって承認された山形大学「地域特性を生かした分子疫学研究」(Takahata Study) の匿名化されたデータベースの一部であり、研究方法による不利益はなく、個人情報保護され、倫理面で問題となることはないと考えられる。

C. 研究結果

対象者 3511 名の HCV 抗体判定結果は陰性 3452 名 (98.3%)、弱陽性 27 名 (0.8%)、強

陽性 32 名 (0.9%) であった。ベースライン調査時の HCV 抗体判定別特徴は表 1 に示す通りである。

表 1 HCV 抗体判定別特徴

		HCV 抗体			p 値
		陰性 N = 3432	弱陽性 N = 27	強陽性 N = 32	
年齢	中央値 (範囲)	63 (40-87)	70 (56-78)	64 (49-79)	< 0.01
性別	男性 (%)	1554 (45)	5 (19)	15 (47)	< 0.05
AST	中央値 (範囲)	23 (10-453)	22 (13-58)	36 (13-96)	< 0.001
ALT	中央値 (範囲)	20 (4-238)	17 (10-71)	28 (11-132)	< 0.01
Γ -GT	中央値 (範囲)	23 (6-971)	18 (8-93)	30 (11-340)	0.135

χ^2 検定、Kruskal-Wallis 検定

年齢は弱陽性者で最も高く ($p < 0.01$)、性別はいずれの群でも女性が半数以上を占め、特に弱陽性者で女性の占める割合が高かった ($p < 0.05$)。AST、ALT は強陽性者で有意に高かった ($p < 0.001$ 、 $p < 0.01$)。

<検討 1>

1. 発癌状況

山形県地域がん登録データとの照合の結果、5 年間の観察期間内に HCV 抗体強陽性者 32 名中 3 名に発癌を認め、そのうち 2 名に原発性肝癌 (C220) が認められた。一方、HCV 抗体陰性者では 134 名に発癌を認め、最も多かったのは胃癌 (C160~163, C169) 計 42 名であり、次に多かったのは結腸および直腸の癌 (C180, 182, 184, 186, 187, 189, 209) 計 21 名であった。HCV 抗体弱陽性者に

は2名の発癌を認め、白血病（C441）と眼瞼（C421）であった。HCV抗体陰性者と弱陽性者に原発性肝癌発生は認めなかった。

2. 予後調査

住民基本台帳および死亡個票との照合による予後調査の結果、5年間における本コホートの転出者は計46名、死亡者は計221名であった。HCV抗体強陽性者では7名の死亡を認め、そのうち2名は死因が原発性肝癌であった。HCV抗体陰性者では213名の死亡を認め、死因で最も多かったのは肺癌（C341, 343, 349）計22名であり、次に多かったのは急性心筋梗塞（I211, 212, 219）計20名であった。HCV抗体弱陽性者では死亡は白血病による1名のみであった。

< 検討 2 >

追跡調査受診者の対象者は、HCV抗体陰性者1542名、弱陽性者7名、強陽性者10名であった。AARは年齢が高くなるほど高い値を示しており（ $p < 0.01$ ）、HCV抗体陽性者はすべて50歳以上であったことから分析対象を50歳以上とした。初回調査時のASTはHCV抗体陰性者、弱陽性者、強陽性者ではそれぞれ 25 ± 9.0 , 20 ± 2.6 , 35 ± 16.7 であり、強陽性者で有意に高くなっていた（ $p = 0.017$ ）。同様にALTのもそれぞれ 24 ± 12.5 , 17 ± 3.9 , 34 ± 27.7 と強陽性者で有意に高くなっていた（ $p = 0.050$ ）。一方AARについてはHCV抗体陰性者、弱陽性者、強陽性者でそれぞれ 1.17 ± 0.34 , 1.21 ± 0.26 , 1.19 ± 0.35 となり明らかな差を認めなかった（ $p = 0.925$ ）。

追跡調査時のAARは、HCV抗体陰性者、弱

陽性者、強陽性者でそれぞれ 1.26 ± 0.40 , 1.29 ± 0.29 , 1.21 ± 0.31 となり、初回調査時の値と比較すると、陰性者で有意な上昇を認め（ $p < 0.001$ ）、弱陽性者では有意差はないものの上昇傾向を認め（ $p = 0.057$ ）、強陽性者では明らかな変化を認めなかった（ $p = 0.821$ ）。

< 検討 3 >

続いて肝線維化マーカーとしてFPIを求めHCV抗体判定別に比較検討した。FPIは年齢が上昇するほど高い値を示したため、検討2と同様に50歳以上を分析対象とした。初回調査時のFPIは、HCV抗体陰性者全体（ $n = 2450$ ）で中央値 -1.4 （範囲： $-5.1 \sim 45.6$ ）、弱陽性者全体（ $n = 21$ ）で -1.4 （範囲： $-3.0 \sim 0.8$ ）、強陽性者全体（ $n = 23$ ）で -0.6 （範囲： $-3.0 \sim 1.6$ ）となり、強陽性者で有意に高い値を示していた（ $p < 0.05$ ）。

追跡調査では陰性者886名、弱陽性者3名、強陽性者8名が分析可能であり、FPIはいずれの群でも初回調査に比べて追跡調査で高い値を示し、その変化量は、HCV抗体陰性群の中央値 0.44 （範囲： $-5.6 \sim 9.76$ ）に比較し、弱陽性群では対象者が少なく評価は困難であるものの明らかな有意差はなく、強陽性群では中央値 0.77 （範囲 $0.18 \sim 33.6$ ）と有意に高い値を指示していた（ $p < 0.001$ ）。

D. 考察

40歳以上の住民コホートを5年間追跡した結果2例に原発性肝癌の発生および死亡を認め、いずれもHCV抗体強陽性者からの発癌であった。本コホートはHCV抗体陽性率1.7%と本邦においては比較的低い陽性率の地域住民からなるが、HCV感染が肝発癌お

および肝癌死亡の強力なリスクとなっていることがあらためて確認された。

残念ながら今回の調査では HBV 感染に関するデータが得られず HBV 関連肝癌の評価ができなかった。今後 HBs 抗原測定結果が得られる予定であるため、平成 26 年度の検討課題とする。

また、今回の研究では HCV 陽性者の HCVRNA を測定しておらず陽性者における持続感染の有無については評価されていない。弱陽性者群の AAR および FPI が陰性者群と類似した値や変化を示し、強陽性者群では異なった変化を示していることから、弱陽性者群には既往感染者およびインターフェロン治療による SVR 後の患者が含まれ、強陽性者には持続感染者が含まれていることが示唆される。持続感染有無を明らかにすることは肝線維化進展および肝癌への影響を検討する上で重要であるため、今後の検討課題とする。

FPI は説明変数に年齢が含まれているため今回のような縦断研究では追跡調査での増加傾向に関して慎重な解釈が必要である。FPI の HCV 抗体陰性者における意義については明らかでないが、強陽性群では陰性群に比べて有意に変化量が多かったという本研究の結果は、5 年の経過で強陽性群における肝線維化が進行していることを反映している可能性がある。

また、FPI の説明変数には HOMA-IR と総コレステロールが含まれておりインスリン抵抗性や脂質異常が肝病変進展に与える影響についてもさらに検討が必要である。

E. 結論

住民コホートの 5 年間の追跡調査で HCV 抗体強陽性者にのみ肝細胞癌の発生を認め

た。肝線維化マーカーは HCV 抗体弱陽性者では陰性者と同様の推移を示したのに対し、強陽性者では弱陽性者および陰性者と異なった推移を示した。

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) Saito T, Sugimoto M, Igarashi K, Saito K, Shao L, Katsumi T, Tomita K, Sato C, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Tomita M, Ueno Y, Soga T. Dynamics of serum metabolites in patients with chronic hepatitis C receiving pegylated interferon plus ribavirin: A metabolomics analysis. *Metabolism* 62 (11): 1577-1586, 2013.

2) Sato C, Saito T, Shao L, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Makino N, Fukao A, Kitanaka C, Kayama T, Ueno Y, Kawata S. Impaired mitochondrial β -oxidation in patients with chronic hepatitis C: relation with viral load and insulin resistance. *BMC Gastroenterol* 13: 112-119, 2013.

3) Ishii R, Saito T, Shao L, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Makino N, Fukao A, Kitanaka C, Kayama T, Ueno Y, Kawata S: Serum prolactin levels and prolactin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells in hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 85 (7): 119-1205, 2013.

4) 奥本和夫、斎藤貴史、勝見智大、富田恭子、佐藤智佳子、阿蘇里佳、西瀬雄子、渡辺久剛、上野義之：アポ型 ALT により ALT が異常低値を示した C 型慢性肝炎に対して抗ウイルス療法を行った一例。 *肝臓* 54 (8)：543-547, 2013.

5) 渡辺久剛、斎藤貴史、石橋正道、新澤陽英、河田純男：地域コホート研究からみた C 型肝炎ウイルス持続感染者の自然史。「コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明」(佐田通夫、田中榮司、田中英夫、長尾由実子編)、p130-139、

メディカルレビュー、大阪、2013.

6) 渡辺久剛、上野義之：B型肝炎の自然
予後（無治療住民検診での長期予後）
肝胆膵疾患；「予後」の変遷．肝胆膵
66(3)：399-407，2013.

2. 学会発表

3. 1) 渡辺久剛、勝見智大、富田恭子、
佐藤智佳子、奥本和夫、西瀬雄子、
斎藤貴史、上野義之：Telaprevir
(TVR) 3 剤療法での TVR 用量別治
療効果と安全性．第 17 回日本肝臓
学会大会、東京；2013 年 10 月．
4. 2) 西瀬雄子、斎藤貴史、勝見智大、
富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、
奥本和夫、渡辺久剛、今井康陽、堀
田博、上野義之：C型肝炎ウイルス
1b の NS3 領域蛋白質 2 次構造を基
にしたサブグループ分類と肝細胞
癌発生の関連に関する前向き研究
第 3 報 第 49 回日本肝臓学会総会、
東京；2013 年 6 月．
5. 3 西瀬雄子、渡辺久剛、勝見智大、
富田恭子、佐藤智佳子、芳賀弘明、
石井里佳、奥本和夫、斎藤貴史、上
野義之：高齢者 C 型肝炎患者におけ
るインターフェロン治療の有効性
と予後 第 99 回日本消化器病学会
総会、鹿児島；2013 年 3 月．

H. 的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

Peg-IFN + RBV + TVR 三剤療法治療とコレステロール代謝に関する研究

研究分担者 国立病院機構九州医療センター 消化器内科 科長 中牟田誠
研究協力者 国立病院機構九州医療センター 消化器内科 医長 国府島庸之
医師 吉本剛志
医師 大橋朋子
医長 福泉公仁隆

研究要旨

Telaprevirはコレステロール・脂肪酸代謝に影響を与え、Peg-IFN + RBV + TVR治療中のTC, HDL-C値に変化が生じる。この変化は、肝細胞でのウイルスの増殖や再感染の抑制をもたらすと考えられ、この反応性の違いが治療効果に大きく影響する。

A. 研究目的

現在Genotype 1b C型慢性肝炎症例に対して、Peg-IFN + ribavirin (RBV) + Telaprevir (TVR)三剤併用療法が行われ、非常に高い有効率が報告されている。C型肝炎感染肝では脂質代謝異常を来しており、この変化はC型肝炎ウイルスの増殖に深く関連している。しかし、三剤併用療法の治療経過・治療効果と脂質代謝の関連については不明な点が多く、今回治療前・治療中のコレステロール代謝の変化と治療効果への影響について検討を行った。

B. 研究方法

当院においてHCV Genotype 1b 高ウイルス群119例に対しpeg-IFN + RBV + TVR治療を行い、治療中のコレステロール値の変化と治療効果について解析を行った。肝細胞へのTVRの影響はHepG2細胞を用い、定量的RT-PCR法を用いて各種遺伝子発現を測定した。

（倫理面への配慮）

遺伝子多型解析においては、患者の同意の下に行い、個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C. 研究結果

Peg-IFN + RBV + TVR治療時には、治療早期より血中総コレステロール (TC) とLDLコレステロール (LDL-C)値が有意に上昇し、TC, LDL-CともTVR投与終了後改善した。治療効果との関連について検討したところ、治療前のTC値は著効群で有意に高値であった。また、著効群ではTVR治療経過中のTC値が高く、治療開始前からのTCの変化量も大きい傾向にあった。HepG2細胞にTVRを付加したところ、HCVの細胞への侵入に関与するLDL-receptorの発現やコレステロール合成に関与するHMG-CoA還元酵素の発現が有意に低下した。また脂肪酸合成