

B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発

分担研究者：東京大学 医科学研究所 准教授・松田 浩一  
研究協力者：東京大学 医科学研究所 助教・ 谷川 千津

分担研究課題：B型肝炎に関連する遺伝因子の解析

研究要旨：B型肝炎発症に関わる遺伝因子を同定する目的で、HBV陽性肝癌患者237名、非癌コントロール15060名を用いて、全ゲノム関連解析を行なった。その結果、HLA-DP領域に有意な関連を認めた ( $P=3.5 \times 10^{-12}$ )。さらにHLA領域以外において10-6台の強い関連を示す6領域が明らかとなった。またこれまでB型肝炎以外の悪性腫瘍との関連が報告されている288SNPについて、B型肝炎との関連を検討した。その結果、CDKN2AやPHLDB1が $P<0.01$ と有意な関連を示すことが明らかとなった。今後これらの領域を中心に、独立したサンプルでの検討を進める予定である。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス感染や発癌に関わる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

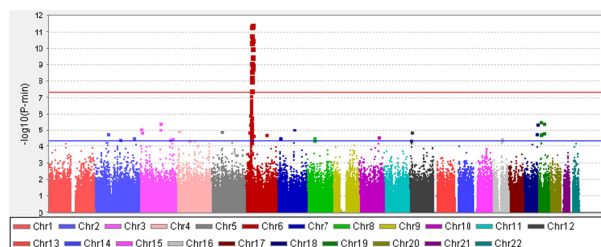
HBV 陽性肝癌患者 237 名、非癌コントロール 15060 名を用いてイルミナ Human Hap610 BeadsChip により、約 60 万箇所の SNP のタイピングを行なった。解析にあたり、年齢性別を交絡因子とした。また、既報の文献の review を行い、癌の発症と関連が報告されている 483SNP を抽出した。これらの SNP について、GWAS の結果を用いて、発がんリスクとの関連を確認した。

(倫理面への配慮)

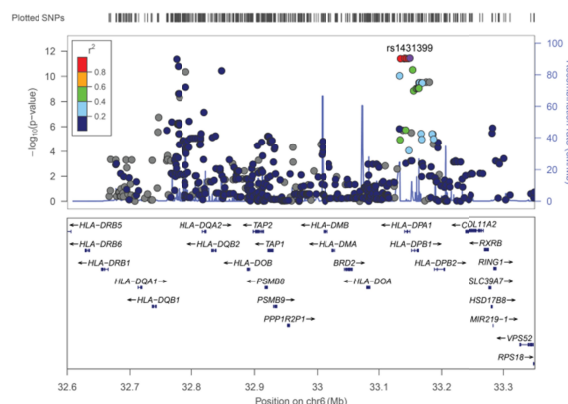
本解析に用いた症例は全て、インフォームドコンセントを取得済みで、また各医療機関、研究機関の倫理委員会の承認済みである。

C. 研究結果

全ゲノム関連解析の結果、480702 SNP についてのデータ取得された。



もっと強い関連を示したのは、HLA-DP領域であった ( $P=3.5 \times 10^{-12}$ )。この領域は、慢性B型肝炎との関連が既に報告済みであることから、この SNP は癌化ではなく、HBV 感染の慢性化に関与すると考えられた。



また HLA 領域以外では、ITPR1, LOC389141, KIAA0319, ZNF804B,

FCH01, POP4 の 6 領域が 10-6 位の強い関連を示した。

表. HLA 以外の領域の解析結果

SNP	Chr.pos.	OR	P	gene	location	
rs4147799	1	94357047	1.62	7.06E-05	ABCA4	0
rs3789450	1	94358890	1.63	6.83E-05	ABCA4	0
rs6546024	2	63775279	1.60	6.18E-05	LOC647112	9926
rs7589857	2	70271843	0.62	1.70E-05	C2orf42	-188
rs2706768	2	70310090	0.65	8.95E-05	TIA1	0
rs1382457	2	70396890	0.64	6.35E-05	FAM136A	-14185
rs9808069	2	123392154	1.55	9.60E-05	LOC728241	713248
rs6747870	2	135186239	2.30	3.75E-05	TMEM163	0
rs10932384	2	212118093	1.56	2.99E-05	ERBB4	0
rs16863738	2	223045043	1.69	7.36E-05	SGPP2	0
rs17041369	3	4769980	2.13	8.08E-06	ITPR1	0
rs2600174	3	9264086	1.56	1.45E-05	SRGAP3	0
rs4974120	3	56196033	1.69	9.87E-05	ERC2	0
rs4974176	3	56196647	1.69	9.87E-05	ERC2	0
rs1462307	3	111984538	1.92	3.51E-06	LOC389141	-99786
rs10934067	3	111990953	1.88	9.02E-06	LOC151760	102614
rs9838303	3	163137089	1.97	4.04E-05	LOC100132484	-382355
rs6443429	3	178352192	0.62	6.68E-05	TBL1XR1	0
rs7611092	3	178395228	0.61	3.57E-05	TBL1XR1	0
rs1157531	4	13491883	1.68	1.17E-05	LOC381636	-96005
rs1399249	4	71029223	1.53	4.82E-05	CSN1S2B	4687
rs12649554	4	102115699	0.65	5.34E-05	PPP3CA	47911
rs4524412	4	122160349	1.56	9.05E-05	C4orf31	15883
rs6836062	4	181345504	1.52	6.85E-05	LOC728081	876732
rs7665398	4	181350686	1.64	9.40E-05	LOC728081	871550
rs16882451	5	53542995	1.60	1.30E-05	ARL15	0
rs3985087	5	110100555	2.58	5.89E-05	SLC25A46	-2098
rs1205918	6	22473741	0.58	1.48E-05	PRL	-68032
rs7765678	6	24438523	2.75	1.19E-06	DCDC2	0
rs2760181	6	24656540	2.54	4.24E-06	KIAA0319	0
rs6928412	6	43624206	2.33	8.19E-05	XPO5	0
rs7764616	6	45653953	1.61	2.19E-05	RUNX2	27156
rs7773293	6	114070787	1.54	2.10E-05	LOC728590	60880
rs2301677	7	17292583	0.63	3.30E-05	LOC100131512	0
rs1557917	7	88388864	1.67	9.39E-06	ZNF804B	0
rs2158499	7	88396705	1.58	6.02E-05	ZNF804B	0
rs10091962	8	40482035	2.30	3.22E-05	ZMAT4	25235
rs7018220	8	40502000	2.30	4.21E-05	ZMAT4	5270
rs1249744	9	116083173	0.64	8.57E-05	COL27A1	0
rs4917418	10	106285577	1.55	7.00E-05	CCDC147	80739
rs1028918	10	106291065	1.55	6.80E-05	CCDC147	86227
rs12252509	10	106291589	1.55	6.90E-05	CCDC147	86751
rs11192121	10	106313791	1.58	2.64E-05	SORCS3	-77058
rs6487679	12	9282599	1.74	4.51E-05	PZP	-10366
rs12229800	12	13697499	2.10	6.80E-05	GRIN2B	0
rs7301344	12	15186200	1.60	1.47E-05	RERG	0
rs12889177	14	22561169	2.24	9.90E-05	PSMB5	3731
rs3112614	16	51190534	1.51	6.91E-05	LOC643714	0
rs12597685	16	51195281	0.65	4.35E-05	LOC643714	0
rs3104811	16	51221448	1.53	3.62E-05	LOC643714	-23050
rs4940181	18	48264629	2.30	7.48E-05	DCC	0
rs8095066	18	72016459	1.67	1.74E-05	ZNF516	184148
rs2927261	18	74731402	1.63	3.96E-06	LOC645321	107937
rs265555	19	17756874	3.28	2.83E-06	FCH01	0
rs265552	19	17761158	2.77	1.92E-05	FCH01	792
rs8112048	19	19878749	1.49	7.31E-05	ZNF14	3532
rs7246866	19	19683049	1.50	6.12E-05	ZNF14	0
rs8110890	19	19709485	1.50	5.98E-05	ZNF14	-4564
rs7256487	19	19718654	1.54	1.86E-05	LOC100130292	-5772
rs12978630	19	34784968	1.91	1.62E-05	POP4	-4073
rs7247377	19	34788403	1.91	1.66E-05	POP4	-638
rs12983160	19	34804197	1.98	3.64E-06	POP4	5650
rs4239875	22	33668995	2.14	7.31E-05	ISX	-123135

さらに様々な悪性腫瘍の罹患性と関連が知られている 483SNP について、HBV 肝癌との関連を検討した。この内、288SNP について関連解析結果が得られた。相関解析の結果、CDKN2A や PHLDB1 が 0.01 以下の強い関連を示した。しかしながら多重検定の補正後も有意な関連を示す SNP は同定されなかった。

#### D. 考察

今回の解析では、既報の領域以外には強

い関連を示す領域は同定されなかった。しかしながら、CDKN2A は様々な疾患との関連が知られていることから、HBV 肝癌のリスクマーカーとして有望と考えられる。今後は独立した検体での再現性の確認に加え、サンプル数を増やした解析や、慢性 B 型肝炎をコントロールとした解析などが必要になると考えられる。

#### E. 結論

HBV 陽性肝癌の疾患関連遺伝子を網羅的に解析した結果、HLA 領域が強い関連を示した。また他にも複数の候補領域が同定された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kashiya T, Oda K, Ikeda Y, Shiose Y, Hirota Y, Inaba K, Makii C, Kurikawa R, Miyasaka A, Koso T, Fukuda T, Tanikawa M, Shoji H, Sone K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Nakagawa S, Matsuda K, McCormick F, Aburatani H, Yano T, Osuga Y, Fujii T. Antitumor Activity and Induction of TP53-Dependent Apoptosis toward Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma by the Dual PI3K/mTOR Inhibitor DS-7423. **PLoS One** 2014; 9: e87220
- 2) Lin J, Deng Z, Tanikawa C, Shuin T, Miki T, Matsuda K, Nakamura Y. Downregulation of the tumor suppressor HSPB7, involved in the p53 pathway, in renal cell carcinoma by hypermethylation. **Int J Oncol** 2014; 44: 1490-1498
- 3) Yamamoto Y, Miyamoto M, Tatsuda D, Kubo M, Nakagama H, Nakamura Y, Satoh H, Matsuda K, Watanabe T, Ohta T. A rare polymorphic variant of NBS1 reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability. **Cancer Res** 2014; 74: 3707-3715
- 4) Zhang B, Jia WH, Matsuda K, Kweon SS, Matsuo K, Xiang YB, Shin A, Jee SH, Kim DH, Cai Q, Long J, Shi J,

Wen W, Yang G, Zhang Y, Li C, Li B, Guo Y, Ren Z, Ji BT, Pan ZZ, Takahashi A, Shin MH, Matsuda F, Gao YT, Oh JH, Kim S, Ahn YO, Chan AT, Chang-Claude J, Slattery ML, Gruber SB, Schumacher FR, Stenzel SL, Casey G, Kim HR, Jeong JY, Park JW, Li HL, Hosono S, Cho SH, Kubo M, Shu XO, Zeng YX, Zheng W. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. **Nat Genet** 2014; 46: 533-542

- 5) Fujitomo T, Daigo Y, Matsuda K, Ueda K, Nakamura Y. Identification of a nuclear protein, LRRC42, involved in lung carcinogenesis. **Int J Oncol** 2014; 45: 147-156.
- 6) Cai Q, Zhang B, Sung H, Low SK, Kweon SS, Lu W, Shi J, Long J, Wen W, Choi JY, Noh DY, Shen CY, Matsuo K, Teo SH, Kim MK, Khoo US, Iwasaki M, Hartman M, Takahashi A, Ashikawa K, Matsuda K, Shin MH, Park MH, Zheng Y, Xiang YB, Ji BT, Park SK, Wu PE, Hsiung CN, Ito H, Kasuga Y, Kang P, Mariapun S, Ahn SH, Kang HS, Chan KY, Man EP, Iwata H, Tsugane S, Miao H, Liao J, Nakamura Y, Kubo M, Delahanty RJ, Zhang Y, Li B, Li C, Gao YT, Shu XO, Kang D, Zheng W. Genome-wide association analysis in East Asians identifies breast cancer susceptibility loci at 1q32.1, 5q14.3 and 15q26.1. **Nat Genet** 2014; 46: 886-890
- 7) Deng Z, Matsuda K, Tanikawa C, Lin J, Furukawa Y, Hamamoto R, Nakamura Y. Late Cornified Envelope Group I, a Novel Target of p53, Regulates PRMT5 Activity. **Neoplasia** 2014; 16: 656-664
- 8) Matsuda K, Takahashi A, Middlebrooks CD, Obara W, NasuY, Inoue K, Tamura K, Yamasaki I, Naya Y, Tanikawa C, Cui R, Figueroa JD, Silverman DT, Rothman N,

Namiki M, Tomita Y, Nishiyama H, Kohri K, Deguchi T, Nakagawa M, Yokoyama M, Miki T, Kumon H, Fujioka T, Prokunina-Olsson L, Kubo M, Nakamura Y, Shuin T. Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population. **Hum Mol Genet** 2015; 24: 1177-1184

- 9) Lo PH, Tanikawa C, Katagiri T, Nakamura Y, Matsuda K. Identification of novel epigenetically inactivated gene PAMR1 in breast carcinoma. **Oncol Rep** 2015; 33: 267-273

## 2. 学会発表

- 1) Matsuda K, Tanikawa C, Nakamura Y. PSCA as a potential therapeutic and prognostic biomarker for common cancer. American Association for cancer Research Annual meeting 2014. California, USA. 5-9 April, 2014
- 2) 松田浩一 . バイオバンクジャパンについて . 第 103 回日本病理学会 . 広島 . 2014 年 4 月 24-25 日
- 3) Matsuda K. Impact of genetic variations on chronic viral infection and prognosis. 4th International Kyoto Liver Cancer Symposium. Kyoto, Japan. 7-8 June, 2014
- 4) 松田浩一 . 膀胱癌 GWAS の進捗について . 泌尿器疾患ゲノム解析研究会 . 横浜 . 2014 年 8 月 29 日
- 5) Matsuda K. BioBank Japan Project for personalize medicine. 第 73 回日本癌学会学術総会 . 横浜 . 2014 年 9 月 25-27 日
- 6) 松田浩一 . 遺伝子多型解析による疾患感受性遺伝子探索 . がんゲノム・エピゲノム、数理統計解析についての勉強会 . 大分 . 2014 年 12 月 20 日

## 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