

2. 学会発表

- (1) **Nao Nishida**, Hiromi Sawai, Koichi Kashiwase, Mutsuhiko Minami, Ken Yamamoto, Takehiko Sasazuki, Masaya Sugiyama, Wai-Kay Seto, Man-Fung Yuen, Yong Poovorawan, Sang Hoon Ahn, Kwang-Hyub Han, Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Masayuki Kurosaki, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi, Jong-Hon Kang, Shuhei Hige, Tatsuya Ide, Kazuhide Yamamoto, Isao Sakaida, Yoshikazu Murawaki, Yoshito Itoh, Akihiro Tamori, Etsuro Orito, Yoichi Hiasa, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Eiji Mita, Kazuyuki Suzuki, Keisuke Hino, Eiji Tanaka, Satoshi Mochida, Masaaki Watanabe, Yuichiro Eguchi, Masaaki Korenaga, Minae Kawashima, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami, Associations of HLA-DPB1 with CHB infection and HBV related HCC in Asia, American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014, Boston, 2014
- (2) **Nao Nishida**, Hiromi Sawai, Kouich Kashiwase, Masaya Sugiyama, Yoriko

Mawatari, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami, Association of HLA-DPB1 alleles with CHB infection and HBV related HCC in Asia. 62th Annual ASHG Meeting, California, 2014

- (3) **西田奈央**、澤井裕美、杉山真也、馬渡頼子、徳永勝士、溝上雅史、B型肝炎慢性化および病態進展に関わる HLA-DP アリルの横断的解析、第 50 回 日本肝臓学会総会、東京、2014
- (4) **西田奈央**、徳永勝士、溝上雅史、B型肝炎慢性化および癌化に関連する HLA-DP 遺伝子のアジア人集団における横断的解析、第 50 回 日本肝癌研究会、京都、2014

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規
診断法の開発

業務項目：臨床情報・検体収集および関連解析の実施（持続感染等）

担当責任者：横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授

研究協力者：神田 達郎 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 講師

研究要旨：B型肝炎の慢性持続感染に影響を及ぼす宿主規定因子の検討を明らかにするためB型肝炎無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌患者の血液を採取、背景因子データを収集した。また、HBVワクチンに対するHBVワクチン反応者および非反応者が存在することが知られており、その宿主規定因子の検討を明らかにするためHBVワクチン反応者および非反応者の血液も採取、収集した。収集した血液検体は国立国際医療研究センター国府台病院等でGenome-wide association study (GWAS)等を行い、その宿主規定因子を探索検討する。可能であれば今後、本研究班により集められた血液サンプルでGenome-wide association study (GWAS)等を行なう予定であり、その宿主規定因子を探索検討していただく予定である。

A. 研究目的

これまでに HBe 抗原の存在や HBV DNA 高値は肝硬変や肝細胞癌発生の独立した危険因子であることが報告されている。しかしこれまでに B 型肝炎の慢性持続感染に影響を及ぼす宿主規定因子は不明であり、特に慢性肝炎で、その宿主因子を GWAS を用いて明らかにすることを目的とする。

また、HBV ワクチンに対する HBV ワクチン反応者および非反応者が存在することが知られており、その遺伝子レベルでの解析は、今後の B 型肝炎対策上重要である。

B. 研究方法

本研究班により集められた血液サンプルを用いて Genome-wide association study (GWAS)等を行なう予定であり、その宿主規定因子を探索検討する。本年度は平成 23 年 9 月 12 日千葉大学生命倫理委員会で承認が得られた研究プロトコル「B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主遺伝子因子の探索研究」（受付番号 308）に基づき血液採取、収集血液採取、収集を継続している。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮：千葉大学では少数民族を含む人権に十分配慮を行なっている。臨床検体は千葉大学医学部倫理委員会の承諾を得た上で取り扱う。

C. 研究結果

昨年度に引き続き B 型肝炎患者の同意承諾を得た後に血液採取、および臨床データ収集を行なった。また昨年度、HBV ワクチンに対する HBV ワクチン反応者および非反応者合計 125 名の同意承諾を得た後に血液採取、背景因子の収集を行なった。

D. 考察

上記研究プロトコルに基づき今後も血液採取、収集を行なう。

また、得られた GWAS の結果を解析し、B 型肝炎の病態に及ぼす宿主因子を検討する予定である。

E. 結論

遺伝子解析用血液採取、収集を行なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規
診断法の開発

業務項目：臨床情報・検体収集および関連解析の実施（繊維化進展等）

B 型慢性肝炎における線維化進展と PNPLA3 遺伝子との関連

担当責任者：黒崎 雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

研究要旨：HBV持続感染にもかかわらず線維化が進行しない非活動性キャリアと線維化が進行し肝硬変、肝がんに進展する症例の宿主側の要因は差異は不明である。PNPLA3 遺伝子多型は非アルコール性脂肪肝炎の病態進展と関連する宿主因子であり、C型肝炎においても肝線維化の進展に関連する。今回、同遺伝子とB型肝炎の線維化進展と発がんと関連をB型肝炎195例で検討した。PNPLA3 (rs738409) genotypeはCCが30%、CGが50%、GGが20%で、C型肝炎と同様であった。CCはF3-4では43%に対してF0-2では43%、CG F3-4では35%に対してF0-2では36%、GGはF3-4では29%に対してF0-2では29%であり、肝線維化との関連を認めなかった。PNPLA3 (rs738409) genotypeは、肝硬変で、慢性肝炎、非活動性キャリアなどの病期進行と関連せず、累積発がん率とも関連しなかった。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎の病態は多彩であり、HBV 持続感染にもかかわらず線維化が進行しない非活動性キャリアから、線維化が進行し肝硬変、肝がんに進展する症例も存在するが、病期進展の宿主側の要因は不明である。PNPLA3 遺伝子多型は非アルコール性脂肪肝炎の病態進展と関連する宿主因子であり、我々は、C型肝炎においてPNPLA3 遺伝子多型が、肝線維化の進展に関連することを見出した。今回、同遺伝子とB型肝炎の線維化進展あるいは発がんと関連を検討した。

B. 研究方法

B 型肝炎 195 例から DNA を抽出し、Taqman Probe を用いて PNPLA3 (rs738409) のタイピングを行ない、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、個人情報を実際に保護している。

C. 研究結果

PNPLA3 (rs738409)の Genotype 分布は CC が 30.3%、CG が 49.7%、GG が 20.0%であった。この頻度はC型肝炎と同様であった。CCはF3-4では43%に対してF0-2では43%、CG F3-4では35%に対してF0-2では36%、GGはF3-4では29%に対してF0-2では29%であり、肝線維化との関連を認めなかった。PNPLA3 (rs738409)の CG/GG は、肝硬変では 61.6%、慢性肝炎では 75.4%、非活動性キャリアでは 56.4 %であり、病期の進行と明らかな関連はなかった。累積の発がん率も、PNPLA3 (rs738409)の Genotype とは関連しなかった。

D. 考察

非アルコール性脂肪肝炎、C型肝炎で線

維化進行と関連する PNPLA3 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

非アルコール性脂肪肝炎、C 型肝炎で線維化進行と関連する PNPLA3 は、B 型肝炎においては大きなインパクトはない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) **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) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, **Kurosaki M**, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N & Mizokami M. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014; 59:89-97.
- (3) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, 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, 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.

- (4) Orito E, Hasebe C, **Kurosaki M**, Osaki Y, Jyoko K, Watanabe H, Kimura H, Nishijima N, Kusakabe A & Izumi N. Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic HBV patients during nucleot(s)ide analogues therapy. *Hepatology* in press

2. 学会発表

- (1) Genetic polymorphism in PNPLA3 gene impacts fibrosis progression and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C but not in hepatitis B Masayuki Kurosaki, Kaoru Tsuchiya, Nobuharu Tamaki, Yutaka Yasui, Takanori Hosokawa, Shoko Suzuki, Jun Itakura, Namiki Izumi AASLD 2014

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規
診断法の開発

業務項目：臨床情報・検体収集および関連解析の実施（癌化等）
担当責任者：本多 政夫 金沢大学医薬保健研究域 教授

研究要旨：これまでのB型慢性肝炎（CH-B）、B型肝炎（HCC-B）、C型慢性肝炎(CH-C)、C型肝炎(HCC-C)の肝組織に加え、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の非癌部及び癌部（NASH-HCC）の遺伝子発現を解析した。解析サンプル数はCH-B：21、HCC-B：21、CH-C：33、HCC-C：33、NASH:19、NASH-HCC：19であり、Affymetrix gene chip U133Plus 2.0を用いて解析した。非癌部及び癌部の遺伝子発現はそれぞれの成因別に特徴的な発現パターンを示した。肝癌の予後と関連する共通した遺伝子発現として、クロマチン修飾、細胞周期、DNA修復関連遺伝子の発現上昇が有意にPFS (progression free survival)低下と関連していた。また、NK細胞、IFNシグナル、抗原提示、TCRシグナリングの発現低下が有意にPFS低下と関連していた。このように腫瘍側因子に加え、腫瘍免疫の動態が肝癌の再発、予後と密接に関連していた。今後、腫瘍浸潤リンパ球の遺伝子発現の違いや、それを誘導する腫瘍側因子の同定を行う。

A. 研究目的

B 型肝炎の病態の進展や療法の反応性の違いにはウイルス側因子に加え、宿主側因子の果たす役割が極めて重要と考えられる。ゲノムワイド関連解析（GWAS）による一塩基多型（SNP）解析により、B型肝炎ウイルス感染の病態や療法に対する反応性に寄与する宿主因子の違いが明らかにされることが期待される。一方で、ゲノム上で認められる変化が実際に遺伝子発現の変化として再現されるかを網羅的遺伝子発現により解析することが病態の解明と治療への応用という観点から重要である。

B. 研究方法

今年度は、これまでの B 型慢性肝炎（CH-B）、B 型肝炎（HCC-B）、C 型慢性肝炎(CH-C)、C 型肝炎(HCC-C)の肝組織に加え、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の非癌部及び癌部（NASH-HCC）の遺伝子発現を解析した。解析サンプル数は CH-B：21、HCC-B：21、CH-C：33、HCC-C：33、NASH:：19、NASH-HCC：19 であり、

Affymetrix gene chip U133Plus 2.0 を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究において試料提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取り扱いについて十分な配慮を行った。本解析は遺伝子発現及び蛋白の発現についての解析であるが、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）に準じた十分な対応を行い、患者よりの試料採取については、金沢大学の「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」で承認された説明文書を用いて インフォームドコンセントを得て行っており、十分な対応を行った。

C. 研究結果

非癌部及び癌部の遺伝子発現はそれぞれの成因別に特徴的な発現パターンを示した。肝癌の予後と関連する遺伝子発現としてクロマチン修飾、細胞周期、DNA 修復関連遺伝子の発現上昇は有意に PFS (progression

free survival)低下と関連した。また、NK 細胞、IFN シグナル、抗原提示、TCR シグナリングの発現低下が有意に PFS 低下と関連した。このように肝癌細胞内の腫瘍浸潤リンパ球の動態と肝癌の再発、予後と密接に関連していることが明らかとなった。今後、腫瘍浸潤リンパ球の遺伝子発現の違いや、それを誘導する腫瘍側因子の同定を行う。

D. 考察

これまでに Bioinformatics の手法を用い CH-B 関連肝癌ならびに CH-C 関連肝癌での遺伝子発現ならびに遺伝子群のネットワークの違いが明らかにした。今回、NASH 肝癌を加えた 73 の肝癌組織及び非癌部の遺伝子発現を Affymetrix gene chip U133Plus 2.0 にて行った。非癌部及び癌部の遺伝子発現はそれぞれの成因別に特徴的な発現パターンを示したが、肝癌の予後と関連する遺伝子発現として共通してクロマチン修飾、細胞周期、DNA 修復関連遺伝子の発現上昇が PFS (progression free survival)低下と関連していた。また、興味深いことに、NK 細胞、IFN シグナル、抗原提示、TCR シグナリングといった免疫応答分子の発現低下が有意に PFS 低下と関連した。このように、腫瘍内浸潤リンパ球の動態が肝癌の予後と密接に関連していることが示唆された。

今後の検討として

- (1) 予後良好群と不良群の腫瘍浸潤リンパ球の遺伝子発現を比較し、腫瘍免疫の低下と関連する遺伝子発現を明らかにする。
- (2) 浸潤リンパ球の機能低下を誘導する腫瘍因子の同定を行う。

E. 結論

各種肝癌の遺伝子発現と予後データの解析から、腫瘍側因子に加え、腫瘍免疫低下が肝癌の予後と密接に関わることが示唆された。今後、腫瘍免疫を攪乱する腫瘍側の責任分子を同定することによって、腫瘍制御と腫瘍免疫の活性化を誘導する分子を同定する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Small tRNA-derived RNAs are increased and more abundant than microRNAs in chronic hepatitis B and C. Selitsky SR, Baran-Gale J, **Honda M**, Yamane D, Masaki T, Fannin EE, Guerra B, Shirasaki T, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM, Sethupathy P. *Sci Rep*. 2015 Jan 8;5:7675. doi: 10.1038/srep07675.
- (2) Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, **Honda M**, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]
- (3) Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. Terashima T, Yamashita T, Iida N, Yamashita T, Nakagawa H, Arai K, Kitamura K, Kagaya T, Sakai Y, Mizukoshi E, **Honda M**, Kaneko S. *Hepatol Res*. 2014 Oct 16. doi:10.1111/hepr.12436. [Epub ahead of print]
- (4) Impaired interferon signaling in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis via the transforming growth factor beta signaling pathway. Shirasaki T, **Honda M**, Shimakami T, Murai K, Shiimoto T, Okada H, Takabatake R, Tokumaru A, Sakai Y, Yamashita T, Lemon SM, Murakami S, Kaneko S. *Hepatology*. 2014. Nov;60(5):1519-30. doi: 10.1002/hep.27277.
- (5) Feasibility and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib. Terashima T, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Kitahara M, Nakagawa H,

- Kagaya T, Mizukoshi E, **Honda M**, Kaneko S. *Hepatol Res.* 2014 Nov;44(12):1179-85. doi: 10.1111/hepr.12266.
- (6) Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, **Honda M**, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniyai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. *Hepatol Res.* 2014 Sep 14. doi: 10.1111/hepr.12423. [Epub ahead of print]
- (7) Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Yamada K, Mizukoshi E, Sunagozaka H, Arai K, Yamashita T, Takeshita Y, Misu H, Takamura T, Kitamura S, Zen Y, Nakanuma Y, **Honda M**, Kaneko S. *Liver Int.* 2014 Sep 15. doi: 10.1111/liv.12685. [Epub ahead of print]
- (8) The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. Takeshita Y, Takamura T, **Honda M**, Kita Y, Zen Y, Kato KI, Misu H, Ota T, Nakamura M, Yamada K, Sunagozaka H, Arai K, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. *Diabetologia.* 2014 May;57(5):878-90. doi: 10.1007/s00125-013-3149-9.
- (9) P53, hTERT, WT-1, and VEGFR2 are the most suitable targets for cancer vaccine therapy in HLA-A24 positive pancreatic adenocarcinoma. Terashima T, Mizukoshi E, Arai K, Yamashita T, Yoshida M, Ota H, Onishi I, Kayahara M, Ohtsubo K, Kagaya T, **Honda M**, Kaneko S. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 May;63(5):479-89. doi: 10.1007/s00262-014-1529-8.
- (10) The acyclic retinoid peretinoin inhibits hepatitis C virus replication and infectious virus release in vitro. Shimakami T, **Honda M**, Shirasaki T, Takabatake R, Liu F, Murai K, Shiimoto T, Funaki M, Yamane D, Murakami S, Lemon SM, Kaneko S. *Sci Rep.* 2014 Apr 15;4:4688. doi: 10.1038/srep04688.
- (11) Hepatic interferon-stimulated genes are differentially regulated in the liver of chronic hepatitis C patients with different interleukin 28B genotypes. **Honda M**, Shirasaki T, Shimakami T, Sakai A, Horii R, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Okada H, Murai K, Nakamura M, Mizukoshi E and Kaneko S. *Hepatology.* 2014 Mar;59(3):828-38. doi: 10.1002/hep.26788.
- (12) Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma. Yamashita T, Kitao A, Matsui O, Hayashi T, Nio K, Kondo M, Ohno N, Miyati T, Okada H, Yamashita T, Mizukoshi M, **Honda M**, Nakanuma Y, Takamura H, Ohta T, Nakamoto Y, Yamamoto M, Takayama T, Arii S, Wang XW, Kaneko S. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1674-85. doi: 10.1002/hep.27093.
- (13) New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, 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, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. *PLoS One.* 2014 Feb 10;9(2):e86449. doi: 10.1371/journal.pone.0086449.
- (14) The transcription factor SALL4 regulates stemness of EpCAM-positive hepatocellular carcinoma. Zeng SS, Yamashita T, Kondo M, Nio K, Hayashi T, Hara Y, Nomura Y, Yoshida M, Hayashi T, Oishi N, Ikeda H, **Honda M**, Kaneko S. *J Hepatol.* 2014 Jan;60(1):127-34. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.024.

2. 学会発表
なし

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発

業務項目：臨床情報・検体収集および関連解析の実施
（薬剤応答性等（PEG-IFN・核酸アナログ））

担当責任者：八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長
研究協力者：長岡進矢 国立病院機構長崎医療センター 肝炎治療研究室長

研究要旨：当院におけるB型慢性肝疾患長期観察例の肝発癌に関わる因子の臨床的検討をおこなった。対象は1980年～2000年の間に当センターに入院した初診時肝細胞癌合併がなく5年以上経過観察したB型慢性肝疾患症例392例(観察期間：14年)である。1) 392例での肝発癌に関連する因子に関してCOX比例ハザードモデルを用いて多変量解析をおこなった。2) HBsAg消失例における発癌例に関して検討をおこなった。経過中に発癌を認めた症例は92例(1.68%/年)、HBsAg消失を確認したのは50例 (HBsAg消失率0.91%/年)であった。1) 肝発癌に関連する独立因子は初診時年齢40歳以上(relative risk:3.7, $p < 0.001$)であった。2. 当院のHBsAg消失例における肝発癌例は392例中2例(0.5%)であった。経過中HBsAgが消失したHCC症例は根治的治療が行われ(7/8例)、治療後再発はみられていない。

A. 研究目的

当院における B 型慢性肝疾患長期観察例の肝発癌に関わる因子の臨床的検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

患者に対しては血液検体の保存、研究使用に関する説明をおこない、紙面にて同意を取得した。

B. 研究方法

対象は 1980 年～2000 年の間に当センターに入院した初診時肝細胞癌合併のない HBsAg 陽性例 1029 例のうち 5 年以上経過観察した 392 例(観察期間中央値：14 年)である。初診時年齢(中央値)：39 歳、男性：278 例(71%)、初診時 HBeAg 陽性例：287 例(73%)、初診時 ALT 値(中央値)：53 IU/L、初診時 HBV-DNA 量(中央値)：6.3 logcopies/ml、初診時 HBsAg 量(中央値)：3.6 logIU/ml、初診時肝硬変合併例：111 例(28%)、インターフェロン治療例：83 例(21%)(表 1)。1) 392 例での肝発癌に関連する因子に関して COX 比例ハザードモデルを用いて多変量解析をおこなった。2) HBsAg 消失例における発癌例に関して検討をおこなった。

C. 研究結果

経過中に発癌を認めた症例は 92 例(1.68%/年)、HBsAg 消失を確認したのは 50 例 (HBsAg 消失率 0.91%/年)であった(図 1) 1) 肝発癌に関連する独立因子は初診時年齢 40 歳以上(relative risk:3.7, $p < 0.001$)であった(表 2)。2) HBsAg 消失例において経過中、肝発癌を認めたのは 8 例であった。発癌例、未発癌例の間に臨床背景において有意な因子は認めなかった(表 3)。HBsAg 消失後に発癌した症例は 2 例であった。ほとんどの症例(7/8 例)は根治的治療が施行され後は良好であった(図 2)。

D. 考察

今回の検討では年齢が HBV 関連肝癌に関連する独立因子として抽出されたが、Alb、

AFP 値など肝線維化に関連する因子も関連する傾向がみられた。ウイルスマーカーが因子として抽出されなかったのは検討対象が住民コホートではなく病院ベースであったためと考える。

表 1. B 型肝炎長期間観察例の臨床背景 (n=392)

	全症例 (n=392)	経過発癌あり (n=92)	経過発癌なし (n=300)	p 値
年齢 歳 (平均 ±SD)	40.1 ± 12.7	46.7 ± 11.4	38.1 ± 12.4	<0.001
男性, n(%)	278 (71)	73 (79)	205 (68)	0.06
HBsAg+ve, n(%)	285 (73)	65 (70)	220 (73)	0.71
HBV genotype C:B, n/n	384/8	92/0	292/8	0.30
ALT 値 中央値 (range), IU/L	54 (8-2200)	48 (12-729)	60 (8-2200)	0.09
Alb 値, g/dL	4.2 (1.8-5.3)	4.0 (2.4-4.8)	4.2 (1.8-5.3)	<0.001
血小板数, $\times 10^9$ /dL	15.4 (2.1-38.2)	10.0 (2.4-4.8)	16.3 (1.8-5.3)	<0.001
AFP 値, ng/mL	5.0 (1.0-151.3)	12.0 (1.0-1300)	4.0 (1.0-151.3)	<0.001
HBsAg 量, logIU/mL	3.6 (-1.0-5.2)	3.4 (-1.0-4.9)	3.7 (0.0-5.2)	<0.001
HBV-DNA 量, logcopies/mL	7.0 (ND->9.5)	6.8 (<1.5->9.5)	7.1 (ND->9.5)	0.53
PC 変異 NW(non wild), n(%)	196 (49)	41 (45)	155 (51)	0.02
BCP 変異 NW(non wild), n(%)	226 (58)	86 (94)	240 (80)	0.02
初診時肝硬変合併, n(%)	102 (26)	40 (43)	62 (21)	<0.001
IFN 治療あり, n(%)	84 (21)	15 (16)	69 (23)	0.22
HBsAg 消失, n(%)	50 (13)	8 (8.7)	42 (14)	0.25
フォロー期間, 年	14.0 (5-31)	12.5 (5-29)	14.0 (5-31)	0.20

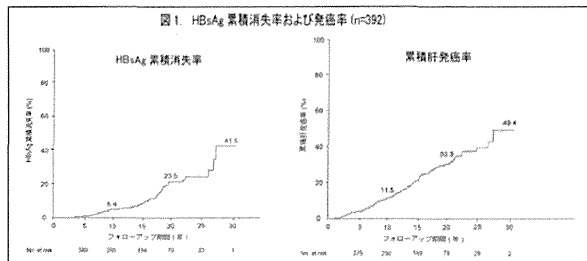
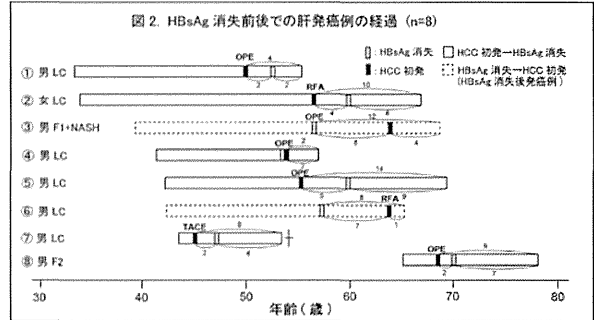


表 2. B 型肝炎肝疾患における肝発癌に関連する因子の検討 (n=392)

	単変量解析		多変量解析	
	p value	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)
年齢 ≥ 40 歳	<0.001	4.87 (3.04-7.79)	<0.001	3.70 (1.82-7.50)
男性	0.22	1.37 (0.83-2.28)		
HBsAg 陽性	0.33	0.80 (0.51-1.26)		
Alb, < 4.2g/dL	<0.001	3.46 (2.17-5.51)	0.09	1.79 (0.92-3.50)
AFP ≥ 5.0ng/mL	<0.001	4.00 (2.42-5.51)	0.05	2.18 (0.99-4.78)
ALT ≥ 50 IU/L	0.86	1.04 (0.68-1.59)		
HBsAg ≥ 3.6 logIU/ml	<0.001	0.42 (0.28-0.56)		
HBV DNA ≥ 7.0 logcopies/ml	0.42	0.84 (1.19-3.14)		
初診時肝硬変あり	<0.001	2.93 (1.93-4.44)	0.98	1.01 (0.54-1.89)
PC 変異あり	0.15	1.51 (0.86-2.66)		
BCP 変異あり	0.04	3.33 (1.04-10.7)	0.14	2.56 (0.69-12.6)
血小板数 < 15 万 / μ L	<0.001	4.23 (2.58-7.62)	0.38	1.44 (0.64-3.20)
HBsAg 消失あり	0.02	0.43 (0.21-0.89)		

表 3. HBsAg 消失例の臨床背景 (n=50)

	経過発癌あり (n=8)	経過発癌なし (n=42)	p 値
年齢 歳 (平均 ±SD)	41.5 ± 8.8	38.9 ± 11.2	0.42
男性, n(%)	7 (88)	34 (81)	0.41
HBsAg+ve, n(%)	3 (38)	27 (64)	0.31
ALT 値 中央値 (range), IU/L	32.0 (15-263)	35.5 (13-2200)	0.92
Alb 値, g/dL	4.1 (2.7-4.8)	4.2 (3.4-4.9)	0.95
血小板数, $\times 10^9$ /dL	11.0 (6.5-24.4)	15.8 (5.6-31.0)	0.29
AFP 値, ng/mL	4.0 (1-90)	3.0 (1.0-850)	0.93
HBsAg 量, logIU/mL	3.1 (1.1-4.1)	3.3 (0.7-4.9)	0.23
HBV-DNA 量, logcopies/mL	4.0 (<1.5-8.8)	6.2 (ND-8.8)	0.14
初診時肝硬変合併, n(%)	5 (63)	17 (40)	0.45
IFN 治療あり, n(%)	2 (25)	10 (24)	1.00
HBsAg 消失時年齢, 歳	57.0 ± 6.8	52.3 ± 8.6	0.13
50 歳未満での HBsAg 消失, n(%)	1 (13)	14 (33)	0.45



E. 結論

1. B 型慢性肝疾患長期観察例の肝発癌に関わる因子は初診時年齢 40 歳以上であった。
2. 当院の HBsAg 消失例における肝発癌例は 392 例中 2 例(0.5%)であった。経過中 HBsAg が消失した HCC 症例は根治的治療が行われ(7/8 例)、治療後再発はみられていない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Bae SK, **Yatsuhashi H**, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepato Res.* 2014 Oct;44(10):E267-72.

2. 学会発表

なし

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規
診断法の開発

業務項目：臨床情報・検体収集および関連解析の実施（薬剤応答性等）

経口抗ウイルス剤耐性に関与するウイルス因子の探索

担当責任者：松本 晶博 信州大学医学部附属病院肝疾患診療相談センター 准教授

研究協力者：上條のぞみ 信州大学医学部内科学第二教室 卒後研究員

研究要旨：B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療では、長期投与により耐性株が生じ、薬剤の効果が低下ないし消失し、肝炎の再燃が起こることが報告されている。今回我々は、耐性変異を生じた例について、治療開始時のHBV全遺伝子配列を比較検討した。現在主流に使用されているentecavir(ETV)では治療中に再燃してくるBreakthrough群と最初から不応である non response群が見られる。Breakthrough群では既報の耐性変異を全例で観察できたが、non response群では既報の耐性変異は見られ無かった。今後、non response群における、耐性に宿主の因子が関連するかどうか検討する必要がある。

A. 研究目的

核酸アナログへの耐性獲得を治療前に予測する有効な方法はない。これまでの解析では、NA 治療開始 6 ヶ月目の HBV DNA 量およびコア関連抗原量が耐性株の出現と関連していた。遺伝子の網羅的解析により、治療開始前に核酸アナログ薬剤耐性を予測することができる因子を抽出する。

B. 研究方法

対象は entecavir(ETV)治療を行い、投与中に耐性の生じた breakthrough 群 4 例および、投与前から不応の Non response 群 3 例で、投与開始前および耐性の生じた時点の HBV 全塩基配列を決定し、比較した。

（倫理面への配慮）

各患者について書面による検体提供の同意を得た。

C. 研究結果

Breakthrough 群において、治療前 5 ポイントと耐性時の 11 ポイントについて塩基配列を比較したところ、これまで ETV の耐

性変異と報告されている、RT204(0/5 vs 15/15, $p<0.05$)および、RT180 の変異(1/5 vs 11/15, $p<0.05$)を認めたまた、RT55 番に変異(1/5 vs 12/15, $p<0.05$)を認めた。また、ポリメラーゼ領域以外では X37 領域の変異 (0/5 vs 11/15, $p<0.05$) が認められた。そのほかには有意な変異は認められなかった。また、non response 群においては治療前と耐性時の配列に既報の耐性変異は無かったが、X37 領域の変異 (0/5 vs 7/14, $p<0.05$) が認められた。そのほかには有意な変異が入っている例は無かった。

D. 考察

Breakthrough 群では既報の耐性変異を全例に認めたが、non response 群では既報の耐性変異を認めなかった。これらの群においては、不応になる因子として、ウイルス側では無く、宿主側の因子強く働いている可能性がある。

E. 結論

B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療では、ウイルスの変異による耐性の獲得の

他に、宿主側の因子により耐性化する例がある可能性が示唆された。今後これら宿主側の因子について検討していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mutations of pre-core and basal core promoter before and after hepatitis B e antigen seroconversion. Kamijo N, **Matsumoto A**, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E. World J Gastroenterology 2015 (inpress).

2. 学会発表

Hepatitis B Viral Load and Mutations of Pre-core and Basal Core Promoters Before and After Hepatitis B e Antigen Seroconversion.

Kamijo N, **Matsumoto A**, Tanaka E et al. 第11回 Single Topic Conference

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））

委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発

業務項目：HB 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試料収集

HB ワクチン応答性に関する宿主の遺伝子研究

担当責任者：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

田中純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授

江口有一郎 佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学講座 教授

研究要旨：本研究班の研究課題である「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」の一環としてHB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。平成24年度に引き続き平成25年度にも、川崎医科大学附属病院ならびに川崎医科大学附属川崎病院職員の血液検体ならびに臨床データを収集した。また、千葉大学および名古屋市立大学より主としてワクチン接種対象者の検体採取が進行している。今後、広島大学および佐賀大学においても倫理委員会承認後、ワクチン接種対象者の血液検体を収集する予定である。今後は、平成26年度までに収集された検体を用いて、HBワクチン応答性に関する宿主因子の遺伝子解析（GWAS）を行う予定である。

A. 研究目的

本研究班の研究課題である「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」の一環としてHB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。

B. 研究方法

平成24～平成25年度にHBワクチン接種を受けた346名（事前採血でHBs抗原陰性、HBs抗体陰性を確認された、川崎医科大学附属病院職員、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上で、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。今後も引き続き、平成26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。

また、平成25年度までに研究協力機関である千葉大学より109検体、名古屋市立大学より18検体の主としてワクチン不応者の血液検体および臨床データが収集されている。現時点で合計473検体が採取されている。

さらに、広島大学および佐賀大学も研究協力施設として参加し、現在倫理委員会へ申請中であり、倫理委員会承認後検体採取開始予定である。

今後は、平成26年度までに収集された検体を用いて、HBワクチン応答性に関する宿主因子の遺伝子解析（GWAS）を行う予定である。

（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。

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 ワクチン不応答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

HB 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) Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Tomiyama Y, Toida K, Kishi F, Kato N, Imamura M, Chayama K, **Hino K**. Hepatitis C virus core protein suppresses mitophagy by interacting with parkin in the context of mitochondrial depolarization. *Am J Pathol* 2014;184:3026-39.
- (2) Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, **Hino K**. Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice. *Liver Int* 2014:doi 10.1111/liv.12675.
- (3) Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T **Hino K**. Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of adenosine monophosphate-activated protein kinase/proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 alpha signaling. *Hepatology Res* 2014;44:E229-39.
- (4) **Hino K**, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. *Hepatology Res* 2014;44:123-32.
- (5) Abe M, Miyake T, Huno A, Imai Y, Sawai Y, **Hino K**, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2014:doi 10.1007/s00535-014-1007-2.
- (6) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, **Hino K**, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum genet* 2014:doi 10.1007/s00439-014-1520-7.
- (7) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, 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, 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.
- (8) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Gneda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, **Hino K**, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S,

Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat 2014;doi 10.1111/jvh.12312

- (9) Nakamura M, Nakashima H, Abe T, Ensako T, Yoshida K, **Hino K**. Gemcitabine-based Adjuvant Chemotherapy for Patients with Advanced Gallbladder Cancer. Anticancer Res 2014;34;3125-9.

2. 学会発表

- (1) Nishina S, Hyogo H, Kawanaka M, Miyake T, Abe M, Yamashita S, Tobita H, Sato S, Hoasa Y, Chayama K, **Hino K**. Oral glucose tolerance test predicts hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease

patient without overt diabetes mellitus. AASLD The liver Meeting Boston 2014.

- (2) Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Chayama K, **Hino K**. Hepatitis C virus core protein suppresses mitophagy by interacting with Parkin in the context of mitochondrial depolarization. 5th World Congress on Targeting Mitochondria. Berlin 2014

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発

業務項目：B 型肝炎ワクチン応答性についての臨床情報および検体収集

担当責任者：須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 教授

研究協力者：滝川 康裕 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野 教授

研究要旨：「若年成人の初回B型肝炎ワクチン接種後の反応性を規定する遺伝学的背景の検討」目的に筑波大学で2013年度から収集中のDNA検体の一部および臨床情報を、東京大学でのGWAS解析に用いるための同意書再取得を行った。同意の得られたNon responder 24検体およびその臨床情報を、東京大学に提出する。

A. 研究目的

健常若年成人の B 型肝炎ワクチンの応答性を規定する宿主因子を同定するために、大規模なゲノム多型・変異解析を行う。

B. 研究方法

筑波大学小児科では、2013 年度から、「若年成人の初回 B 型肝炎ワクチン接種後の反応性を規定する遺伝学的背景の検討」という研究名で、筑波大学および岩手医科大学の医療系学生を対象に、臨床情報および DNA を収集している。

両大学では、ワクチン接種前に HBs 抗原陰性であることを確認された学生を対象に、B 型肝炎ワクチン接種を行っている。初回 B 型肝炎ワクチン（ビームゲン 10 μ g/回×3 回）皮下接種を行われ、遺伝情報を含む研究に同意が得られた医療系学生を対象とし、臨床情報として、初回接種時年齢、性別、3 回目の接種後 1-2 か月時点の HBs 抗体価および HBc 抗体価（Architect, Abbott）を調査している。接種タイミングは 2 施設間で異なり、筑波大学では 0.1.12 か月、岩手医科大学では 0.1.6 か月のタイミングで接種を行っている。ワクチン種類・摂取量、3 回目のワクチン接種から HBs 抗体価測定までの期間および、測定方法は両大学で上記のとおり統一した。

HBs 抗体価測定用の採血と同時に DNA 抽出用の全血 2 mL を採血し、DNA 自動抽出器を用いて、DNA を抽出した。

（倫理面への配慮）

筑波大学および岩手医科大学の倫理委員会の承認を得て 2013 年度から検体収集を開始しているが、当初「東京大学での解析」について、同意書への記載がなく、同意の再取得を行い、同意が得られた検体のみを提出する。

C. 研究結果

計 578 人の学生の DNA および臨床情報が得られた。男女比は 268 : 310、平均年齢は 21.1 歳で、HBs 抗体価 10 mIU/mL 未満 (Non responder) が 27 人 (4.7%)、10 以上 100 未満 (Low responder) が 129 人 (22.3%)、100 以上 (Responder) が 422 人 (73.0%) であった。同時に測定した HBc 抗体は全例陰性であった。

DNA は、全例良好に抽出可能で、Non responder 者から同意の再取得を行い、24 人から同意が得られた。

D. 考察

既報では B 型肝炎ワクチンでは、接種者の 5-10% が Non responder であるとされている

る。今回の対象者においては、Non responder は 4.7%、Low responder は 22.3%、Responder は 73.0%であった。

また、従来も男性はワクチン不応のリスクと報告されているが、今回の対象者も、有意差をもって男性にNon responderが多くみられた (P = 0.016, OR = 2.88, 95% CI = 1.24-6.69)。

年齢については、Non responder の平均は 23.4 歳、10 mIU/mL 以上 HBs 抗体価が得られた対象者の平均は 21.0 歳であった。

E. 結論

本年度は、27 人の Non responder 中、同意が得られた 24 人の DNA および年齢、性別、HBs 抗体価を東京大学に提出する。Non

responder は 4.7%と頻度が少なく、今後も症例集積を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

厚生労働科学研究委託事業（肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業））
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規
診断法の開発

業務項目：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
担当責任者：楠本茂 名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 講師

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。今年度は、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、先行して実施してきた多施設共同前方視的研究（UMIN000001299）登録症例を中心とした、ヒト遺伝子解析プロジェクトのプロトコール作成し、平成 27 年 1 月 15 日より症例登録を開始した（UMIN000016177_C-SHOT1402）。平成 27 年 2 月 22 日時点で、試験開始 1 ヶ月が経過、参加予定の全国 49 施設中 7 施設で IRB 承認を得て、トータル 3 例の症例登録を得た。2 年間で 200 例の症例登録（うち 70 例は HBV 再活性化例）を予定している。

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

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として、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）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省、平成 25 年 2 月 8 日全部改正）に則り、プロトコール作成した。

C. 研究結果

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、プロトコールを作成した（UMIN000016177_C-SHOT1402）。

平成 27 年 1 月 15 日より症例登録を開始した（UMIN000016177_C-SHOT1402）。平成 27 年 2 月 22 日時点で、参加予定 49 施設 7 施設で IRB 承認を得ていて、トータル 3 例の症例登録を得ている。

D. 考察

2 年間で 200 例の症例登録（うち 70 例は HBV 再活性化例）を予定している。HBV 再活性化に関与する宿主リスク因子の同定を目指した、世界で初めてのプロジェクトである。

E. 結論

HBV 再活性化ヒト遺伝子プロジェクトのプロトコール作成および症例登録を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表
なし

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