

氏名	中岡和徳
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1103号
学位授与の日付	平成28年3月10日
学位論文題名	PNPLA3 I148M associations with liver carcinogenesis in Japanese chronic hepatitis C patients 「日本人におけるPNPLA3 I148MのSNPとC型慢性肝炎患者の肝発癌との関連」 SpringerPlus 4: 83. doi: 10. 1186/s40064-015-0870-5
指導教授	吉岡健太郎
論文審査委員	主査 教授 片野 義明 副査 教授 杉岡 篤 教授 大宮 直木

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

日本では16歳～69歳の間では880,000人がC型肝炎ウイルス(HCV)に罹患している。年間33,000人が、肝細胞癌が原因で死亡しており、そのうち81%がHCVに関連している。近年C型肝炎の治療が飛躍的に進んでおり、73%～86%まで治療成績が向上したが、未だに肝細胞癌の主な原因はHCV感染である。Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) のrs738409のsingle nucleotide polymorphism (SNP) (I148M) は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) での肝線維化や肝発癌に関連していると報告されている。C型肝炎においては、肝線維化や肝発癌と関連するという報告もあるが、関連を否定する報告もある。肝線維化を評価するには、肝生検が一般的な方法であるが、侵襲があり費用もかかる検査であるため多数の症例に施行することは困難である。そのため我々はacoustic radiation force impulse (ARFI) により肝硬度を測定し、非侵襲的に肝線維化を評価している。これまでの検討から肝生検の線維化評価とARFIによる肝硬度は相関することを報告している (Nishikawa et al. World J Gastroenterol 2014; 20: 1289)。今回我々はARFIを用いて肝線維化を評価し、C型肝炎におけるPNPLA3のSNPと肝硬変への進展および肝癌との関連について検討した。

### 【対象、方法】

対象は2010年～2012年間に藤田保健衛生大学病院を受診したC型肝炎患者231人である。PNPLA3のSNP、ARFIによる肝線維化評価、肝癌について検討した。ARFIにより肝臓内のせん断弾性波の伝播速度 (velocity of shear wave: Vs) を測定した。Sporeaらの報告によりVs値1.55m/s以上を肝硬変と定義した (Eur J Radiol 2012; 81: 4112)。C型肝炎においてはインターフェロン (IFN) を含む治療による著効例や再燃例では、肝線維化が改善し、肝発癌が減少するため、著効例と再燃例は、今回の検討から除いた。

### 【結果】

PNPLA3のSNPのgenotypeは、CC 118人、CG 72人、GG 41人であった。肝硬変のリスク因子として考えられるGG群とGC/CC群とで分け、単変量解析をしたところ肝硬度を示すVs値 (p=0.0126) と肝細胞癌の有無 (p=0.02) で有意差を認めた。次にVs値1.55m/s以上を肝硬変と定義し、肝硬変と関連する因子を全231例で多変量解析したところ、高年齢 (OR=1.06; 95% CI: 1.03-1.09; p<0.0001)、body mass index (BMI) 高値 (OR=1.12; 95% CI: 1.03-1.22; p=0.0082) が有意な因子として選択され、PNPLA3 genotype GG (OR=2.07; 95% CI: 0.97-4.42; p=0.0599) は傾向のある因子として選択された。IFNを含む治療をしていない症例137人においては、年齢 (OR=1.05; 95% CI: 1.02-1.09; p=0.0034) とPNPLA3 genotype GG (OR=3.35; 95% CI: 1.13-9.91; p=0.0291) が肝硬変と関連する因子として選択された。肝癌と関連する因子を全231例で多変量解析したところ、高年齢 (OR=1.12; 95% CI: 1.07-1.17; p<0.0001) とPNPLA3 genotype GG (OR=2.62; 95% CI: 1.15-5.96; p=0.0218) が有意な因子として選択され、男性 (OR=1.83; 95% CI: 0.90-3.71); p=0.0936) は傾向がある因子として選択された。

### 【考察】

PNPLA3のSNPはNAFLDにおいて肝の脂肪化、炎症、線維化、肝発癌に関連がすることが報告されている。C型肝炎においては線維化と肝発癌について一定の結論が得られていなかった。今回の研究で、PNPLA3のSNPは日本のC型肝炎において肝硬変、肝発癌の関連因子あることが示された。PNPLA3のSNPが脂肪化、線維化、肝癌に関連するメカニズムとしては、I148MのPNPLA3は機能獲得により肝の脂肪産生を促進し、肝に脂肪が蓄積し肝線維化が進行し、やがて肝細胞癌が発症するものと考えられている (Kumari M, et al. Cell Metab 2012; 15: 691)。

### 【結論】

PNPLA3 I148Mは日本人のC型肝炎において、IFN未治療例では肝線維化進行の危険因子であり、IFN未治療例とIFN無効例では肝癌の危険因子と思われた。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、C型肝炎患者におけるpatatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) と肝硬変への進展および肝発癌との関連について検討し、PNPLA3は肝細胞癌と肝線維化進行の危険因子であることを示した。

肝線維化は、肝生検の線維化評価とよく相関するacoustic radiation force impulse (ARFI) による肝硬度を測定して非侵襲的に評価した。

231例を対象としてPNPLA3 SNPのgenotypeはCC118例、CG72例、GG41例であり、GG genotypeはCC/CG genotypeに比し肝硬度のVs値が高く肝細胞癌例が多いことを示した。

また、Vs値1.55m/s以上を肝硬変と定義して、肝硬変と関連する因子として、高年齢とbody mass index (BMI) 高値であることを示し、インターフェロン (IFN) 未治療例では高年齢とPNPLA3 SNP GG genotypeであることを示した。また、肝細胞癌と関連する因子として高年齢とPNPLA3 SNP GG genotypeであることを示した。

以上より、本論文は非アルコール性脂肪性肝疾患での肝線維化や肝発癌と関連するPNPLA3 SNP がC型肝炎でも肝線維化や肝細胞癌と関連することを示し、肝発癌のメカニズムの解明に貢献しうるとともに高齢化しているC型肝炎患者のフォローアップ方法の参考にもなるものであり、学位に値するものと判断した。