

氏名	越智友花
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1121号
学位授与の日付	平成29年3月12日
学位論文題名	<i>HLA-DQ</i> gene polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B virus infection 「 <i>HLA-DQ</i> 遺伝子多型は慢性B型肝炎ウイルス感染において肝癌発症とB型肝炎ウイルス表面抗原量に関連している」 Hepatology Research (in press)
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 守瀬善一 教授 大宮直木

論文内容の要旨

【目的】 ゲノムワイド関連解析により、ヒト白血球抗原(*HLA*)-*DQ*の一塩基多型(SNP)が、急性B型肝炎ウイルス(HBV)感染におけるHBV表面抗原(HBs抗原)の排除と関連していることが明らかにされた。慢性HBV感染においてはHuらが、*HLA-DQ*のrs2856718のGアレルとrs7453920のAアレルがHBVの排除に関連し、rs2856718のGアレルが肝細胞癌(HCC)発症のリスクを減らすと報告している。他にもrs2856718がHBV排除に関連するという報告が2報ある。また、rs2856718とHCC発症に関連を認める報告もあるが、関連を認めないとの報告も3報ある。また、rs7453920のAアレルがHBV排除に関連するとの報告もあるが、逆にGアレルがHBV排除に関連するとの報告もある。このように、*HLA-DQ*のSNPとHBV排除やHCC発症との関連については、未だ曖昧な点が残る。そこで我々は、慢性HBV感染患者でのHCC発症およびHBVの各種マーカーに対する*HLA-DQ*のSNPの影響について調べた。

【方法】 慢性HBV感染患者299人において、*HLA-DQ*のSNP(rs2856718およびrs7453920)を測定した。

【結果】 224人のHBe抗原陰性患者では、rs2856718のジェノタイプAG+GG群ではジェノタイプAA群と比較し、有意にB型肝炎ウイルスコア関連抗原量が低く($p=0.0184$)、核酸アナログ治療歴が少なく($p=0.0433$)、HCCの発症が少なかった($p=0.0256$)。多変量解析では、年齢($p=0.0460$)、血小板数($p=0.0481$)、 γ -GTP値($p=0.0030$)、核酸アナログ治療歴($p=0.0003$)がHCCの発症に独立して関連する因子として選択された。HBe抗原陰性患者のうちrs7453920のジェノタイプGG群ではジェノタイプAA+AG群と比較し、有意にHBs抗原量が低く($p<0.0001$)、ジェノタイプCの割合が多く($p=0.0063$)、コアプロモーターが野生型の割合が少なかった($p=0.0045$)。多変量解析では、年齢($p<0.0001$)、血小板数($p=0.0021$)、

HBV DNA量($p=0.0314$)、プレコアの野生型($p=0.0015$)、rs7453920($p<0.0001$)がHBs抗原量に独立して関連する因子として選択された。

【考察】 本研究では、HBe抗原陰性患者においてrs2856718のジェノタイプAG+GG群ではジェノタイプAA群と比較し、有意にHCCの発症が少ないことが示された。この結果は、rs2856718とHCC発症についての既報の結果と合致している。しかし、rs2856718とHCC発症には関連がないとの報告もこれまで3報ある。この不一致は、研究対象患者の病期や遺伝形質の違いによる可能性がある。また、HBe抗原陰性患者においてrs2856718のジェノタイプAG+GG群ではジェノタイプAA群と比較し、有意にコア関連抗原量が低く、核酸アナログ治療歴が少ないことが示された。この結果はrs2856718のジェノタイプAG+GG群で、コア関連抗原量が低くなり、肝炎の活動性が低下し、核酸アナログ治療の必要性が低下し、HCC発症率が低下した可能性を示唆している。また、今回の研究では、HBe抗原陰性患者においてrs7453920のジェノタイプGG群ではジェノタイプAA+AG群と比較し、有意にHBs抗原量が低いことが示された。多変量解析でもrs7453920のジェノタイプがHBs抗原量に独立して関連する因子として選択された。この結果は急性HBV感染と慢性HBV感染におけるHBV排除とrs7453920のAアレルとの関連を認めた既報と反対の結果であるが、慢性HBV感染におけるHBV排除とGアレルの関連を認めた1報とは一致している。この反対の結果については、HBs抗原量に関連する他の要因の影響によるものかもしれない。また、HBs抗原量に関連する因子はHBV排除に関連する因子と必ずしも一致しない可能性もある。今回の検討において*HLA-DQ*の2つのSNPと関連する臨床的特徴はお互いに異なっていた。この違いはHLA class IIを介した免疫応答での、これらのSNPの役割の違いによるものかもしれない。これらのSNPの役割や慢性HBV感染の臨床像との関係を明らかにするには更なる検討が必要である。

【結語】 本研究により、rs2856718とHCC発症の関連とrs7453920とHBs抗原量の関連が示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、慢性B型肝炎ウイルス感染者における*HLA-DQ*遺伝子多型と肝癌発症との関連およびHBs抗原量との関連について検討し、HBe抗原陰性患者においてrs2856718のジェノタイプAG+GG群ではAA群に比し肝癌の発症が少なく、rs7453290のジェノタイプGG群はAA+AG群に比しHBs抗原量が低いことを示した。

*HLA-DQ*遺伝子多型とHBV排除あるいは肝癌発症との関連については異論のあるところで、本研究では299例の慢性B型肝炎ウイルス感染者を対象にrs2856718およびrs7453290を測定し、B型肝炎の病期に分けて詳細に検討している。その結果HBe抗原陰性患者においては、rs2856718のジェノタイプAG+GG群はAA群に比し肝癌発症が少ないが、コア関連抗原量が低く、治療不要例が多いことも明らかとなり、肝癌発症の抑制に免疫応答を介する機序として肝炎の活動性が関係することを示唆した。一方rs7453290に関しては、ジェノタイプGG群はAA+AG群に比しHBs抗原量が低いことを示したが、これはAアレルがHBV排除に関連するとした既報とは異なる結果であった。本研究ではHBs抗原消失ではなくHBs抗原量を比較した影響と考えられた。

本研究により、rs285618と肝癌発症の関連およびrs7453920とHBs抗原量の関連が示され、HLA class IIを介した免疫応答の差異が示唆され、肝発癌の抑制メカニズムの解明に貢献しうるものであり、学位に値すると判断した。