

平成 29 年 9 月 15 日
大阪市立大学

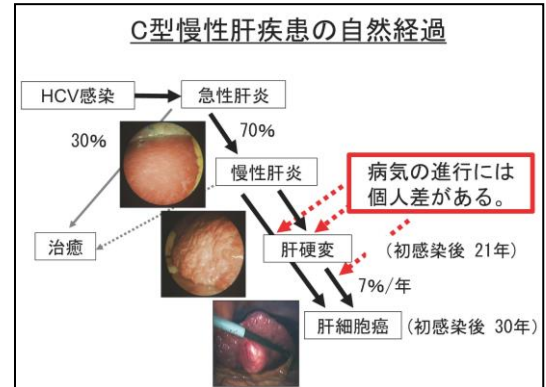
世界初！1,355 例を対象に 4 つの遺伝子を解析

C 型慢性肝炎疾患患者で肝臓発症リスクが高いのは MICA マイナー型と判明

<概 要>

大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学の田守 昭博（たもり あきひろ）病院教授らのグループは、肝臓との相関関係が報告されていた MICA, DEPDC5, HCP5, PNPLA-3 の 4 つの遺伝子を対象に、本学医学部附属病院に通院した C 型慢性肝炎患者 1,355 例を用いて解析を行った結果、**MICA 遺伝子以外に相関関係が認められなかったことを明らかにしました。**同一集団を対象として 4 つの遺伝子を解析したのは世界初です。**MICA マイナー型¹で C 型肝炎ウイルスに感染した患者は肝臓を発症するリスクが高く、なかでも 70 歳以上の C 型肝炎患者および肝臓硬化に至る前の進行肝線維化慢性肝炎例ではより顕著な結果が得られました。**また、MICA 遺伝子が主要組織適合抗原²であることに着目し、**C 型肝炎ウイルスに感染した患者で MICA マイナー型を保有する人は、血清および肝臓を発症した場合の癌組織についても MICA の発現が低下していることを明らかにしました。**これにより MICA マイナー型は C 型肝炎の発症あるいは進行を助長している可能性が推測できます。本研究により、MICA を利用した肝臓危険群の設定および治療介入が期待できます。

本研究の成果は 9 月 19 日（火）18 時（日本時間）に Scientific Reports に掲載されます。



【雑誌名】 Scientific Reports

【論文名】 "Polymorphisms in *MICA*, but not in *DEPDC5*, *HCP5* or *PNPLA3*, are associated with chronic hepatitis C-related hepatocellular carcinoma"

【著 者】 Hoang Hai, Akihiro Tamori, Le Thi Thanh Thuy, Kanako Yoshida, Atsushi Hagihara, Etsushi Kawamura, Sawako Uchida-Kobayashi, Hiroyasu Morikawa, Masaru Enomoto, Yoshiki Murakami, Norifumi Kawada

【掲載 URL】 <https://www.nature.com/articles/s41598-017-10363-5>

1 マイナー型：DNA 配列に個体差がある遺伝子のことを多型といい、メジャー型・ヘテロ型・マイナー型に大別される。C 型肝炎感染患者のうち MICA マイナー型はおおよそ 10% となっている。

2 自己と非自己を認識する免疫反応に必要な多くのタンパクの遺伝子情報を含む領域。

<研究の背景>

肝癌による死亡者数は全世界で年間 70 万人にも上ります³。肝癌のうち約 60-70%は C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染が原因とされています。HCV 感染後、ウイルスが排除されずに感染が持続すると、肝硬変に至り、肝癌リスクが増大しますが、このプロセスには患者の遺伝的背景も関与しているとの見解がありました。これまでにいくつかの研究グループから遺伝子多型解析の結果が報告され⁴、おのおの MICA, DEPDC5, HCP5, PNPLA-3 等の遺伝子多型により肝癌のリスクが高くなることが示されました。しかし、どの遺伝子多型があると最も肝癌のリスクが高いのかは明らかではなく、同一患者集団を対象として 4 つの遺伝子を解析することが求められていました。

<研究の内容>

本学医学部附属病院へ通院した C 型慢性肝炎患者 1,355 例 (肝癌 257 例/非癌例 1,098 例) を対象として MICA, DEPDC5, HCP5, PNPLA-3 の 4 つの遺伝子多型と肝癌との関係を解析しました。その結果、MICA マイナー型では**非肝癌例 10%に対し、肝癌例では 19%**を占め、非発癌例より有意に高頻度であることが明らかになった一方、**他の遺伝子多型には肝癌との相関関係が認められませんでした** (図 1)。



図 1 C 型肝癌例に占める 4 つの遺伝子多型の比較

肝癌例と非発癌例について臨床背景 (年齢・血小板数) を一致させた解析では、70 歳以上の高齢者 (図 2 - A)・進行肝線維化慢性肝炎の目安とされる血小板数 10 万から 15 万のグループ (図 2 - B) において、肝癌例に占める MICA マイナー型が有意に高頻度であることがわかりました。すなわち**高齢 C 型肝疾患例および肝硬変に至る前の進行肝線維化慢性肝炎例では MICA 多型と肝癌に相関関係があり**、肝癌高危険群を設定する上で臨床的に有用と考えられます。

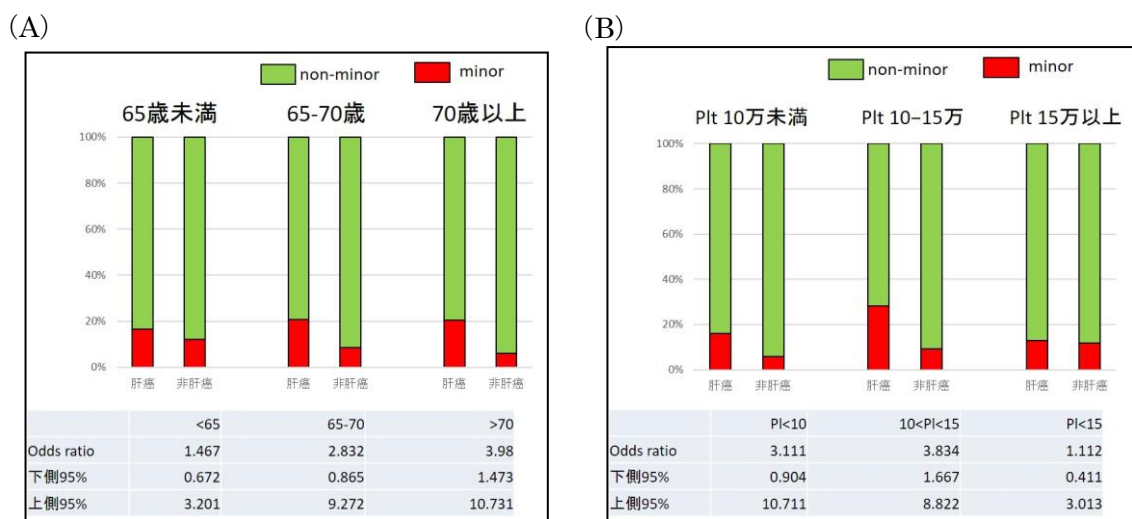


図 2 肝癌例と非発癌例における臨床背景を一致させた解析

(A : 年齢、B : 進行肝線維化 C 型慢性肝炎例)

³ Ferlay J., et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 127, 2893-2917 (2010).

⁴ 東京大学医科学研究所・広島大学(2011),スイス・ローザンヌ大学 (2013)

MICA は主要組織適合抗原の一つであり、癌発症やウイルス感染時に抗原提示を行うことで拒絶反応を行う重要な働きをすることで知られています。そこで C 型肝炎ウイルスに感染した患者の血清中の MICA タンパク量⁵ (図 3) と肝癌組織中の MICA mRNA (図 4) の発現を検討した結果、**MICA マイナー型では癌組織・血清中ともに MICA の発現が低下していることが明らかとなりました (図 3)**。これにより、**MICA マイナー型による自然免疫応答が C 型肝炎の発症あるいは進行を助長している**可能性が推測できます。

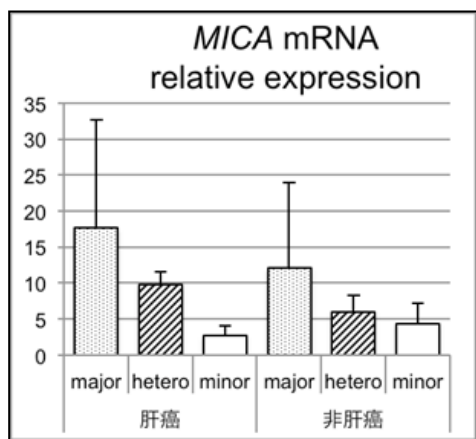


図 3 MICA 遺伝子多型と肝癌組織の MICA mRNA の比較

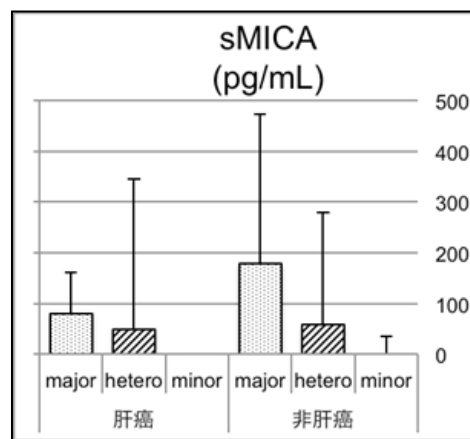


図 4 MICA 遺伝子多型と血清中の MICA タンパク量の比較

<今後の展開について>

MICA を用いた肝癌危険群の設定や治療介入などの臨床応用を考えています。危険群を設定することで、C 型肝炎に感染した患者の血液からリスクを把握し、MICA タンパク量を増加させるといった手法で**肝癌の発症を防止することが期待**できます。さらに HCV 排除後の肝発癌と MICA との関係についても研究を進める予定です。

<本研究について>

本研究は科研費【若手研究 B : HCV 排除後肝発癌における miRNA 発現と遺伝子多型に関する研究 (26860522)】、【基盤研究 C : C 型肝炎ウイルス排除後の肝病態に関与する因子の探索 (15K09019)】の資金を得て実施されました。

⁵ MICA を元に生成されたタンパク量のこと

【研究内容に関するお問合せ先】

大阪市立大学大学院医学研究科
肝胆膵病態内科学 病院教授 田守 昭博
TEL : 06-6645-3905
E-mail : atamori@med.osaka-cu.ac.jp

【ご取材に関するお問合せ先】

大阪市立大学法人運営本部広報室
担当: 長谷川、松木
TEL : 06-6605-3411
E-mail : t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp