

PRESS RELEASE

平成 29 年 2 月 6 日

文部科学記者会、科学記者会、東京大学記者会、名古屋教育医療記者会、
名古屋市政記者クラブと同時発表

名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0051
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

C 型肝炎ウイルス排除後の肝発癌に関わる遺伝要因（体質）を発見

研究成果は、米国科学誌「Gastroenterology（ガストロエンテロロジー）」電子版に
2017 年 2 月 3 日午後 3 時（米国東部時間）掲載
（日本時間 2 月 4 日午前 5 時）

近年、C 型肝炎ウイルス(HCV)感染症に対する治療法は劇的に進歩し、従来使用されてきたインターフェロンを用いない直接作用型抗ウイルス薬の組み合わせにより著効率は 90%を超え、難治であった肝硬変患者においても同等の治療効果が得られるようになりました。ウイルス排除により、肝発癌リスクは減少しますが、完全にリスクが消失することはないため(5 年累積肝発癌率 2.3-8.8%)、ウイルス排除後の発癌の予測・予防が重要な課題となっていました。

この度、名古屋市立大学大学院医学研究科の田中靖人教授、松浦健太郎研究員は、東京大学大学院医学系研究科の徳永勝士教授との共同研究により、HCV 排除後の肝発癌に関わる遺伝要因を世界で初めて発見することに成功しました。我々が発見した「*TLL1*（トロイド様遺伝子 1）」という遺伝子型を測定することによって、HCV 排除後の肝発癌リスクの高い患者群を絞り込むことが可能となり、肝癌の早期発見・治療につながるものと考えられます。また、さらなる研究により HCV 排除後やその他の疾患（B 型肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、糖尿病など）を原因とする肝発癌のメカニズムの解明、新規の治療法の開発も期待できます。

※なお、本研究は日本医療研究開発機構（AMED）肝炎等克服実用化研究事業の一環として行われました。

ポイント

- 近年、C 型肝炎に対する治療法は劇的に進歩し、ほとんどの患者においてウイルスが排除できるようになりましたが、ウイルス排除後も肝癌になりやすい人を見分けることが重要です。
- 本研究では、ゲノムワイド関連解析により、C 型肝炎ウイルス排除後の肝癌発症に強く関連する *TLL1* 遺伝子内に位置する一塩基多型（SNP）を世界で初めて発見しました。
- この *TLL1* SNP の遺伝子型を測定することによって、C 型肝炎ウイルス排除後の肝発癌リスクの高い患者群を絞り込むことが可能となり、肝癌の早期発見・治療につながることを期待できます。

【研究成果の概要】

名古屋市立大学大学院医学研究科の田中靖人教授、松浦健太郎研究員は、東京大学大学院医学系研究科の徳永勝士教授、東北大学東北メディカル・メガバンク機構他、全国の研究機関および大学病院・基幹病院との共同研究により、C型肝炎ウイルス(HCV)排除後の肝発癌に関わる遺伝要因を**世界で初めて発見**することに成功しました¹⁾。研究グループは、抗ウイルス療法によりHCVを排除した943名の患者（肝発癌例 vs.非発癌例）の血液検体・臨床情報を全国の共同研究施設より収集し、ゲノムワイド関連解析法（GWAS: genome-wide association study）を用いて全遺伝子にわたって約60万カ所の塩基配列の違いを解析しました。その結果、4番染色体に位置し、TLL1遺伝子内に存在する一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）が肝発癌に強く関連することを見出しました（リスク比=2.37, $P=2.66 \times 10^{-8}$ ）。

さらに、詳細に臨床データを解析したところ、このTLL1 SNPの遺伝子型と従来報告されている危険因子を組み合わせることで、より明確に肝発癌を予測するモデルを構築することに成功しました。この遺伝子は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH: Non-alcoholic steatohepatitis）から肝線維化・肝癌を引き起こすモデル動物で誘導され、実際のC型慢性肝炎患者でも肝線維化進展に伴って上昇することが明らかとなりました。すなわち、TLL1は肝星細胞活性化あるいは肝線維化進展に伴って強く誘導され、従来、肝癌は肝線維化の進展した状態（肝硬変）から発症しやすいことが知られていることから、TLL1遺伝子は主に肝線維化進展を介して肝発癌に寄与している可能性が示唆されました（図1）。

本研究の成果により、臨床面においては、今回同定したTLL1遺伝子型を測定することによって、HCV排除後の肝発癌リスクの高い患者群を絞り込むことが可能となり、肝癌の早期発見・早期治療につながるものと考えられます（図2）。また、さらなる研究により、HCV排除後やその他の疾患（B型肝炎、NASH、糖尿病など）を原因とする肝発癌のメカニズムの解明、新規の治療法の開発も期待されます。

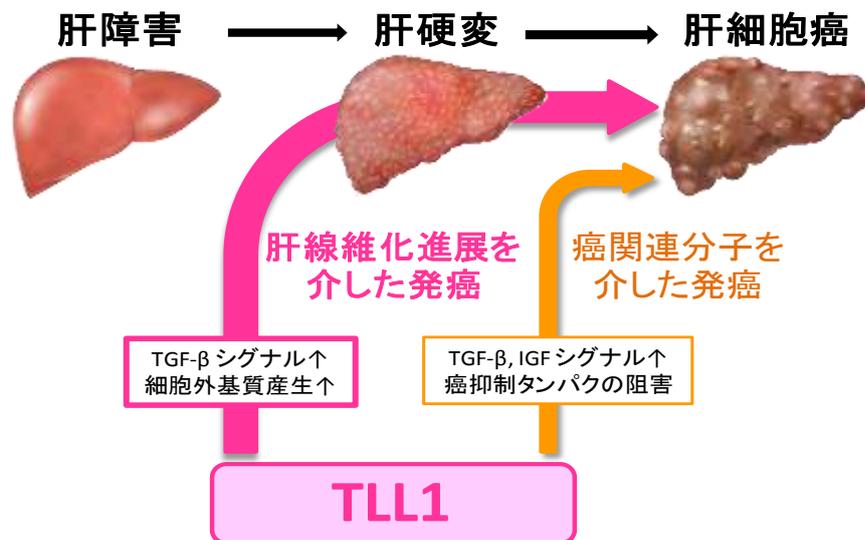


図1. 肝発癌におけるTLL1の寄与（仮説）

抗ウイルス療法による
C型肝炎ウイルス排除

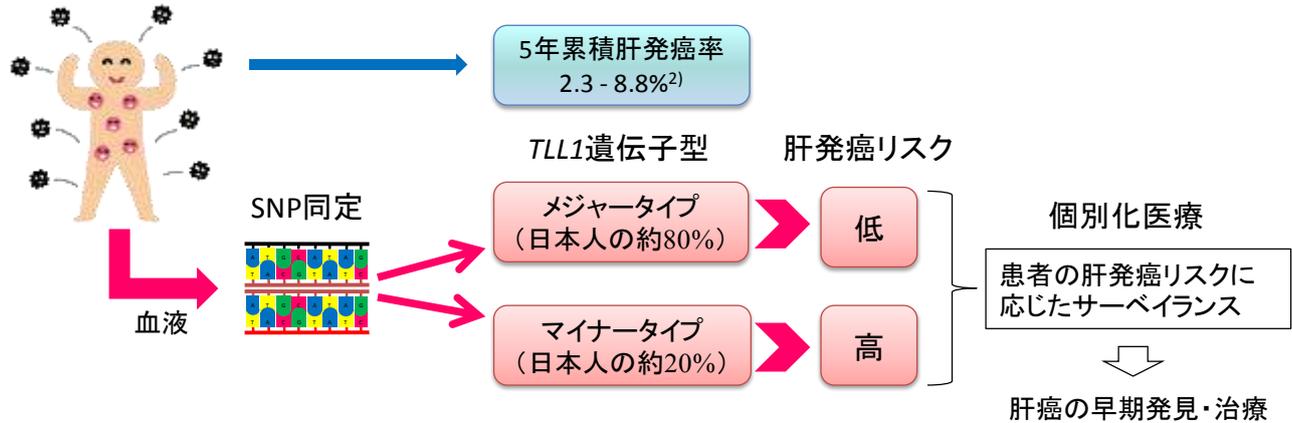


図2. *TLL1* 遺伝子多型の臨床応用.

なお、*TLL1* 遺伝子型の分布は国際 HapMap プロジェクトのデータにもとづく。

【文 献】

- 1) Matsuura K, Tanaka Y, et al. Gastroenterology, in press.
- 2) Hiramatsu N, et al. Hepatol Res. 2015;45:152-61, Review.

【研究助成】

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)肝炎等克服実用化研究事業の一環として行われました。

【論文タイトル】

Genome-wide Association Study Identifies *TLL1* Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection
「ゲノムワイド関連解析による C 型肝炎ウイルス排除後の肝発癌に関わる *TLL1* 遺伝子の同定」

【著 者】

Kentaro Matsuura¹, Hiromi Sawai², Kazuho Ikee³, Shintaro Ogawa¹, Etsuko Iio¹, Masanori Isogawa¹, Noritomo Shimada¹⁰, Atsumasa Komori³², Hidenori Toyoda¹⁸, Takashi Kumada¹⁸, Tadashi Namisaki²¹, Hitoshi Yoshiji²¹, Naoya Sakamoto^{5,8}, Mina Nakagawa⁸, Yasuhiro Asahina⁸, Masayuki Kurosaki⁹, Namiki Izum⁹, Nobuyuki Enomoto¹¹, Atsunori Kusakabe¹⁹, Eiji Kajiwara³⁰, Yoshito Itoh²⁰, Tatsuya Ide³¹, Akihiro Tamori²², Misako Matsubara²², Norifumi Kawada²², Ken Shirabe²⁹, Eiichi Tomita¹⁷, Masao Honda¹³, Shuichi Kaneko¹³, Sohji Nishina²⁴, Atsushi Suetsugu¹⁵, Yoichi Hiasa²⁸, Hisayoshi Watanabe⁶, Takuya Genda¹², Isao Sakaida²⁵, Shuhei Nishiguchi²³, Koichi Takaguch²⁷, Eiji Tanaka¹⁴, Junichi Sugihara¹⁶, Mitsuo Shimada²⁶, Yasuteru Kondo⁷, Yosuke Kawai⁴, Kaname Kojima⁴, Masao Nagasaki⁴, Katsushi Tokunaga², Yasuhito Tanaka^{1,*}, on behalf of the Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. *Corresponding author

【掲載学術誌】

「Gastroenterology (ガストロエンテロロジー)」

【共同研究/協力施設】

研究機関: 名古屋市立大学¹, 東京大学², 国立遺伝学研究所³, 東北大学東北メディカル・メガバンク機構⁴.
大学病院・基幹病院: 北海道大学⁵, 山形大学⁶, 東北大学⁷, 東京医科歯科大学⁸, 武蔵野赤十字病院⁹, おおたかの森病院¹⁰, 山梨大学¹¹, 順天堂大学医学部附属静岡病院¹², 金沢大学¹³, 信州大学¹⁴, 岐阜大学¹⁵, 岐阜県総合医療センター¹⁶, 岐阜市民病院¹⁷, 大垣市民病院¹⁸, 名古屋第二赤十字病院¹⁹, 京都府立医科大学²⁰, 奈良県立医科大学²¹, 大阪市立大学²², 兵庫医科大学²³, 川崎医科大学²⁴, 山口大学²⁵, 徳島大学²⁶, 香川県立中央病院²⁷, 愛媛大学²⁸, 九州大学²⁹, 製鉄記念八幡病院³⁰, 久留米大学³¹, 長崎医療センター³²

【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学大学院医学研究科

教授 田中靖人

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Tel : 052-853-8191 Fax : 052-842-0021

E-mail : ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科

教授 徳永勝士

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-3692 Fax : 03-5802-2907

E-mail : tokunaga@m.u-tokyo.ac.jp

《AMED 事業に関するお問い合わせ先》

日本医療研究開発機構 戦略推進部 感染症研究課

(肝炎等克服実用化研究事業 担当)

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2225 Fax : 03-6870-2243

E-mail : hepatitis@amed.go.jp

以上