



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第1853号
学位記番号	論 第1632号
氏名	Nawarat Posuwan
授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位論文の題名	Genetic Association of Human Leukocyte Antigens with Chronicity or Resolution of Hepatitis B Infection in Thai Population (タイ民族における B 型肝炎ウイルス感染後の消失ないし慢性化と HLA の遺伝的関連性の研究)  PLoS One. Vol.9(1): Pe86007. 2014
論文審査担当者	主査： 城 卓志 副査： 鈴木 貞夫, 田中 靖人

## 論文内容の要旨

【緒言・目的】タイ国における慢性肝疾患には、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）感染に起因するものが多い。そのキャリアは約400万人（HBV 4%、HCV 2.2%/一般住民）と推定され、一部は慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌へ移行する。タイ国の肝癌死亡率は、男性で年間33.4/100,000人である。特に、HBVによる肝細胞癌の頻度は肝癌全体の65%と非常に高く、大きな社会問題となっている。すでにユニバーサルHBワクチンが導入され、新規感染者は減少傾向ではあるが、キャリア化や病態進展（発癌）に関連したメカニズムを明らかにすることは、患者の予後向上や効率的な医療を考える上でも重要な課題である。近年、日本人HBV感染患者を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）により、第6染色体に位置するHLA-DP遺伝子上の一塩基多型（SNP）、特にHLA-DPA1上のrs3077とHLA-DPB1上のrs9277535およびrs3128917が、B型肝炎の慢性化と強く関連していることが明らかにされている。さらに、韓国人を対象としたGWASにおいては、HLA近傍に位置するTCF19上のrs1419881とEHMT2上のrs652888が関連することが報告されている。本研究では、タイ人を対象としてB型肝炎の慢性化および肝癌発症に関連するSNPsの解析を行い、HBV感染感受性に関連する宿主因子を明らかにする。

【方法】タイ国のB型慢性肝疾患患者（肝癌、慢性肝炎、HBV既往感染）から同意を得て、肝癌230例（平均年齢58.2±12歳）、慢性肝炎219例（46.6±10歳）、HBV既往感染113例（48.2±6歳）、およびHBV非感染（HBs抗原陰性ドナー46.7±6歳）123例の血清およびゲノムDNAを収集した。B型肝炎慢性化に関連すると報告されている5か所のSNPs；HLA-DP（rs9277378、rs3128917、rs3077）、TCF19（rs1419881）、EHMT2（rs652888）についてTaqMan PCR Assay法を用いて解析した。なお、本研究に関連する遺伝子研究は、タイ国における倫理委員会で承認されている。

【結果】タイ人において、肝がん群と慢性肝炎群の間で各SNPsのマイナーアレル頻度には差が認められず、本研究で対象としたSNPsは病態進展には関連しないことが示された。そこで、肝がん群と慢性肝炎群を統合し“HBVキャリア群”として以降の解析を行った。HLA-DP遺伝子に関してHBVキャリア群は、HBV既往感染群と非感染群よりマイナーアレル頻度は低かった（rs3077 [既往感染：OR=0.57, p<0.001、非感染：OR=0.63, p=0.008]、rs9277378 [既往感染：OR=0.59, p=0.001、非感染：OR=0.56, p<0.001]）。HBVキャリア群におけるrs1419881のマイナーアレル頻度は、既往感染群と同等であったが（OR=0.80, p=0.142）、非感染群より低かった（OR=0.64, p=0.002）。また、rs3128917とrs652888のマイナーアレル頻度は、キャリア群と既往感染群、非感染群で同等であった。さらに、rs3077とrs9277378に関するminor dominant modelにおいて、HBVキャリア群と既往感染群、非感染群を比較した結果、これらのSNPsは慢性化に対して有意に抑制的に働いていることを示した（rs3077 [既往感染：OR=0.45, p<0.001、非感染：OR=0.63, p=0.025]、rs9277378 [既往感染：OR=0.47, p<0.001、非感染：OR=0.55, p=0.003]）。rs1419881に関しては、HBVキャリア群との比較において、非感染群（OR=0.57, p=0.015）は、既往感染群（OR=0.67, p=0.084）よりも、有意にB型肝炎慢性化に抑制的であったが、rs3128917とrs652888はいずれもHBVキャリア群との関連性が認められなかった。

【結論】本研究の結果、タイ人におけるHBV感染感受性に関連する宿主因子として、HLA-DP領域のrs3077（HLA-DPA1）とrs9277378（HLA-DPB1）がHBVのキャリア化に関連することが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

【目的】タイ国における肝臓癌死亡率は男性で年間 33.4/100,000 人であり、特に、B 型肝炎ウイルス (HBV) による肝細胞癌の頻度は肝臓癌全体の 65%と非常に高く、大きな社会問題となっている。ユニバーサル HB ワクチンの導入により新規感染者は減少傾向ではあるが、キャリア化や病態進展 (発癌) に関連したメカニズムを明らかにすることは重要な課題である。近年、日本人において第 6 染色体に位置する HLA-DP 遺伝子上の一塩基多型 (SNP)、特に HLA-DPA1 上の rs3077、HLA-DPB1 上の rs9277535 と rs3128917 が、B 型肝炎の慢性化と強く関連していることが明らかにされている。また韓国人において、HLA 近傍にある TCF19 上の rs1419881 と、EHMT2 上の rs652888 が関連することが報告されている。本研究では、タイ人を対象として B 型肝炎の慢性化および肝臓癌発症に関連する SNPs の解析を行い、HBV 感染感受性に関連する宿主因子を明らかにする。

【方法】タイ国の B 型慢性肝疾患患者 (肝臓癌、慢性肝炎、HBV 既往感染) の同意を得て、肝臓癌 230 例 (平均年齢 58.2±12 歳)、慢性肝炎 219 例 (46.6±10 歳)、HBV 既往感染 113 例 (48.2±6 歳)、HBV 非感染 (HBs 抗原陰性ドナー)46.7±6 歳) 123 例の血清およびゲノム DNA を収集した。B 型肝炎慢性化との関連が報告されている 5 か所の SNPs ; HLA-DP (rs9277378、rs3128917、rs3077)、TCF19 (rs1419881)、EHMT2 (rs652888) を TaqMan PCR Assay 法により解析した。

【結果】HLA-DP 遺伝子に関して HBV キャリア群は、既往感染群と非感染群よりマイナーアレル頻度は低かった (rs3077 [既往感染 : OR=0.57,  $p<0.001$ 、非感染 : OR=0.63,  $p=0.008$ ]、rs9277378 [既往感染 : OR=0.59,  $p=0.001$ 、非感染 : OR=0.56,  $p<0.001$ ])。HBV キャリア群 rs1419881 のマイナーアレル頻度は、既往感染群と同等だったが (OR=0.80,  $p=0.142$ )、非感染群より低かった (OR=0.64,  $p=0.002$ )。また、rs3128917 と rs652888 のマイナーアレル頻度は、キャリア群と既往感染群、非感染群で同等であった。さらに、rs3077 と rs9277378 に関する minor dominant model において、HBV キャリア群と既往感染群、非感染群を比較した結果、これらの SNPs は慢性化に対して有意に抑制的に働いていることを示した (rs3077 [既往感染 : OR=0.45,  $p<0.001$ 、非感染 : OR=0.63,  $p=0.025$ ]、rs9277378 [既往感染 : OR=0.47,  $p<0.001$ 、非感染 : OR=0.55,  $p=0.003$ ])。rs1419881 に関しては、HBV キャリア群との比較において、非感染群 (OR=0.57,  $p=0.015$ ) は、既往感染群 (OR=0.67,  $p=0.084$ ) よりも、有意に B 型肝炎慢性化に抑制的であったが、rs3128917 と rs652888 はいずれも HBV キャリア群との関連性が認められなかった。一方、肝臓癌群と慢性肝炎群の間には差が認められず、本研究で対象とした SNPs は HB 感染後の病態進展には関連しないことが示された。

【結論】タイ人における HBV 感染感受性に関連する宿主因子として、HLA-DP 領域の rs3077 (HLA-DPA1) と rs9277378 (HLA-DPB1) が HBV のキャリア化に関連することが明らかとなった。

【審査の内容】主査の城教授から、タイにおける検体収集の方法、HLA 遺伝子に注目した理由、既往感染群を真のコントロールとみなした理由、rs3077 と rs9277378 の SNPs 2 か所がタイにおいて重要と判断できる根拠、など 10 項目、第一副査の鈴木教授より、タイにおける主たる死因、肝疾患の中で死因が高い病態について、Hardy-Weinberg 平衡検定の説明など 5 項目、第二副査の田中教授からはタイにおいて HCV よりも HBV に起因する肝臓癌が多いことについて、HBV の生活環、HIV と HBV の違い、HBV の治療薬について、など 7 項目の質問がなされた。いずれの質問に対しても良好な回答が得られた。

以上から、学位申請者は学位論文について十分理解しているとともに、専攻分野であるウイルス学に関する知識を有していると判断された。本研究で明らかになった新しい SNPs の知見は臨床応用も十分期待されることから本論文の著者は博士 (医学) の学位を授与するに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 城 卓志 副査 鈴木貞夫 田中靖人