

## 論文の内容の要旨

### 論文題目：

Interleukin-1 $\beta$  Gene Polymorphisms Associated with Hepatocellular  
Carcinoma in Hepatitis C Virus Infection

(C 型肝炎における肝発癌の高危険群と IL-1 $\beta$ 遺伝子多型)

指導教官： 小俣政男 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月 1 日入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名：王 岳

【背景と目的】WHO の報告によると、世界中の C 型肝炎患者は約 1.7 億人いると推定されている。C 型肝炎ウイルス感染は、慢性肝炎を経て、肝硬変、肝癌へ高率に進展する。わが国の肝癌死亡者数は、年間 3 万人をゆうに超え、なお増えている。臨床的にはその感染から肝癌への進展に著しい個人差が認められる。感染から 50 年以上を経ても軽度の慢性肝炎にとどまる症例が認められる一方、20 年程度で肝硬変へと進展、肝癌を合併する症例も多い。このような肝病態進展速度の個人差には、single nucleotide polymorphisms (SNP)に代表

される宿主遺伝要因が寄与していると考えられる。また肝線維化の進展は肝の炎症の程度に大きく影響される。サイトカインはウイルス感染刺激に反応して体細胞から分泌され、炎症に密接に関与する。実際、インターロイキン-1 (IL-1) $\beta$ と腫瘍壊死因子(TNF) $\alpha$ は代表的な炎症性サイトカインとして肝炎患者血中では上昇するが、その濃度には著しい個人差が認められる。最近、IL-1 $\beta$  promoter 領域 -31、-511、及び IL-1RN(encodes interleukin-1 receptor antagonist)の遺伝子多型がインターロイキン-1の産生に影響し、胃癌と関連する (El-Omar EM.Nature 2001)、また TNF $\alpha$  promoter 領域遺伝子多型 (計 6ヶ所) と炎症の重篤度が関連することが報告された (Knight JC. Nat Genet 1999; Negoro K. Gastroenterology 1999) 一方、肝病態の進展、特に肝発癌は肝の繊維化の程度と良く相関する。炎症に関わるサイトカインの発現調節に関わる遺伝子多型 (SNP) がサイトカイン発現の個人差に影響し、ひいては炎症・線維化を規定する可能性が高い。本研究では、宿主側因子、特に炎症、癌に関わるサイトカイン遺伝子の調節領域に存在する SNP の解析により、肝病態進展、特に肝発癌リスクの個人差を解明し、実際の治療に貢献することを目的としている。肝病態進展、すなわち肝線維化の進展に関わるサイトカインの発現調節領域の SNP を明らかにし、SNP がサイトカイン遺伝子の転写に及ぼす影響を明らかにすることで、肝硬変への進展の高危険群を設定可能となる。肝線維化の程度は肝発癌と密接に関連することから、ひいては肝発癌の高危険群が設定可能となる。肝線維化進展に関わるサイトカインの働きを阻害する薬剤の開発により、新たな肝線維化抑止治療の開発が期待される。

**【方法】** インフォームドコンセントが得られた C 型肝炎患者 274 例、および健常者 55 例において、1) 血液中の白血球を収集、DNA を抽出し、匿名化する。2) 炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  (-31, -511)、IL-1ra (allele 1-5)、TNF $\alpha$  (-1031, -863, -857, -376, -308, -238) の遺伝子多型につき、PCR にて増幅されたサイトカイン発現調節領域を直接シーケンスし、SNP 解析を行う。3) allele の頻度を Hardy-weinberg Equilibrium にて評価し、alleles 間の関連を Linkage Disequilibrium にて評価する、4) 14 種の臨床背景因子及び宿主側因子 (サイトカイン SNP 型) と臨床病態との関連を t-test, Mann-Whitney U-test,  $\chi^2$ 、及び多変量解析にて検討する。

**【結果】** HCC群の平均年齢、男性の比率、肝硬変合併率、血中総ビリルビン、血中ALT、血中AFPは非HCC群に比し有意に高かった。HCC群の血中アルブミン、プロトロンビン時間、血小板数は非HCC群に比し有意に低かった。輸血歴の有無、輸血からの期間、HCV genotype、HCV load、アルコール多飲歴については両群に差がなかった。

IL-1 $\beta$  -31 遺伝子型が T/T である比率は、HCC 患者において 36% (45/125) と、非 HCC 患者の 25% (37/149) に比し、有意に高率であった。C 型肝炎患者において癌を有する率は、IL-1 $\beta$ -31 の genotypes C/C(35%)、C/T(44%)、T/T(55%)と T allele の存在と共に高くなった。また、IL-1 $\beta$  -31 と-511 にはほぼ完全なリンケージが認められた。一方、IL-1ra と TNF $\alpha$ の遺伝子多型には HCC との関連がなかった。

多変量解析により、IL-1 $\beta$ 遺伝子型 [オッズ比 2.17 (C/T vs. C/C)、3.73

(T/T vs. C/C)], AFP [オッズ比 4.12 (20 $\mu$ g/L 以上 vs. 20 $\mu$ g/L 未満)], 肝硬変を有すること [オッズ比 4.03 (肝硬変あり vs. なし)], 男性 [オッズ比 3.89 (男性 vs. 女性)] 年齢 60 才以上 [オッズ比 3.27 (60 才以上 vs. 60 才未満)], の五つが独立した因子として肝癌に関連していることが明らかとなった。

**【結語】** IL-1 $\beta$  -31 の遺伝子多型は C 型肝炎患者における肝発癌と密接に関連していた。IL-1 $\beta$  遺伝子型を決定することにより、肝発癌の高危険群の設定が可能となる。