

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08000

研究課題名(和文) B型慢性肝炎の肝発癌におけるHLAとKIR多様性との関連

研究課題名(英文) Association analysis of KIR/HLA genotypes with HCC development in HBV

研究代表者

田中 榮司 (Tanaka, Eiji)

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号：50163506

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：B型肝炎の肝硬変(LC)、肝癌(HCC)進展とHLA class IおよびKiller-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) との関連を明らかにすることを目的とした。B型肝炎280例のうち、LC患者(n=40)ではKIR2DS4/HLA-C2が(LC vs. 非LC：12.5% vs. 4.2%, OR 3.29, P=0.029)、HCC患者(n=39)ではKIR2DS3が有意に多かった(HCC vs. 非HCC：30.8% vs. 14.9%, OR 2.53, P=0.015)。KIR/HLAの多様性はLCやHCC進展に関連する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B型肝炎の病態は複雑であり、肝硬変や肝癌への病態進展は臨床上的問題である。肝硬変や肝癌への病態進展には、ヒト側の因子としてヒト白血球抗原(HLA)とその受容体であるキラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)の遺伝的多様性と相関していた。このことより、B型肝炎の肝硬変や肝癌には遺伝的な因子が関与していることが明らかになった。この結果をより確かなものにするためには、より大きなコホートでの追加検討が必要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the association of KIR/HLA pairs with progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) development in patients with hepatitis B virus (HBV) infection. A total of 280 Japanese patients chronically infected with HBV were retrospectively enrolled for association analysis of KIR/HLA combinations with liver cirrhosis status and HCC development. The proportion of the KIR2DS4/HLA-C2 pair was significantly higher in patients with liver cirrhosis (n=40) than in those without (n=240) (12.5% vs. 4.2%, odds ratio [OR] 3.29, P=0.029). The KIR2DS3 positive rate was significantly higher in patients with HCC (n=39) than in those without (n=241) (30.8% vs. 14.9%, OR 2.53, P=0.015). This study revealed significant KIR/HLA associations with progression to liver cirrhosis (KIR2DS4/HLA-C2) and HCC development (KIR2DS3). KIR/HLA pairs may therefore play a role in HBV patient status.

研究分野：消化器内科

キーワード：B型慢性肝炎 肝硬変 肝癌 ヒト白血球抗原 キラー細胞免疫グロブリン様受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアは多彩な病態を示すが、この中で肝発癌は極めて重要である。肝発癌と関連する因子は、これまでウイルス側および宿主側の因子が多数検討されている。この中で、遺伝的背景の検索に GWAS 研究がなされ、HLA 遺伝子座と非 HLA 遺伝子座にそれぞれリスクとなる遺伝的多型が報告されている。特に、HLA class II 分子の多型と病態進展や肝発癌との関連が注目されている。しかし、HLA class I、およびそのペア型受容体の Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) の遺伝的多型の関わりについて、これまで本邦において報告はなされていない。B型肝炎は、ウイルス量が低下し肝炎が落ち着いても肝発癌の危険性は残される。この残された部分の因子を解明することは HBV キャリアにとって極めて重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では、B型肝炎の肝硬変(LC)進展および肝癌(HCC)とHLAおよびKIR多様性との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

2018年1月~12月までに当院を受診したB型肝炎の280例(年齢中央値62歳、男/女:147/133)を対象とした。20種類のKIRとHLA-Bw4/Bw6、および、HLA-C1/C2をPCR-SSP法を用いてタイピングし、各種臨床指標と共に比較検討した。

4. 研究成果

LC患者(n=40)では、非LC患者(n=240)に比して、高齢で(LC vs. 非LC:72 vs. 59歳、P<0.001)、男性に多く(同:75 vs. 49%、P=0.003)、血小板は低く(同:13.5 vs. 20.2万、P<0.001)、肝線維化マーカーのFIB-4(同:3.2 vs. 1.4、P<0.001)やAPRI(同:0.51 vs. 0.27、P<0.001)は高かった。HBVマーカーでは、HBs抗原陽性例は少なかったが(同:70 vs. 80%、P=0.002)、HBe抗原陽性率に差はなかった(同:12.5 vs. 14.6%、P=0.662)。KIR/HLAの遺伝的多様性については、LC患者ではKIR2DS4/HLA-C2が有意に多かった(LC vs. 非LC:12.5% vs. 4.2%, OR 3.29, P=0.029)。

Genetic factor	LC (n = 40)		非 LC (n = 240)		OR	P-value
	n	%	n	%		
HLA						
HLA-Bw4	26	65.0	137	57.1	1.40	0.347
HLA-Bw6	33	82.5	214	89.2	0.57	0.226
HLA-C1	40	100.0	237	98.8	1.19	0.477
HLA-C2	5	12.5	42	17.5	0.67	0.433
KIR						
KIR2DL1	40	100.0	240	100.0	0.17	-
KIR2DL2	7	17.5	30	12.5	1.48	0.387
KIR2DL3	40	100.0	240	100.0	0.17	-
KIR2DL4	40	100.0	240	100.0	0.17	-
KIR2DL5	19	47.5	100	41.7	1.27	0.490
KIR2DS1	18	45.0	87	36.3	1.44	0.290
KIR2DS2	8	20.0	33	13.8	1.57	0.301
KIR2DS3	6	15.0	42	17.5	0.83	0.698
KIR2DS4	35	87.5	206	85.8	1.16	0.778
KIR2DS5	18	45.0	77	32.1	1.73	0.110
KIR3DL1	39	97.5	219	91.3	3.74	0.174
KIR3DL2	40	100.0	239	99.6	0.51	0.683
KIR3DL3	40	100.0	240	100.0	0.17	-
KIR3DS1	19	47.5	95	39.6	1.38	0.345
KIR/HLA pairs						
KIR2DL1/HLA-C2	5	12.5	42	17.5	0.67	0.433
KIR2DS1/HLA-C2	2	5.0	12	5.0	1.00	1.000
KIR2DL2/HLA-C1	7	17.5	30	12.5	1.48	0.387

KIR2DS2/HLA-C1	8	20.0	33	13.8	1.57	0.301
KIR2DL3/HLA-C1	40	100.0	237	98.8	1.19	0.477
KIR2DS4/HLA-C1	35	87.5	203	84.6	1.28	0.632
KIR2DS4/HLA-C2	5	12.5	10	4.2	3.29	0.030
KIR3DL1/HLA-Bw4	25	62.5	122	50.8	1.61	0.171
KIR3DS1/HLA-Bw4	11	27.5	51	21.3	1.41	0.378

HCC 患者 (n = 39) では、非 HCC 患者 (n = 241) に比して、高齢で (HCC vs. 非 HCC : 69 vs. 59 歳、P < 0.001) 男性に多く (同 : 74 vs. 49%、P = 0.003) 血小板は低く (同 : 15.0 vs. 20.1 万、P < 0.001) 肝線維化マーカーの FIB-4 (同 : 2.7 vs. 1.5、P < 0.001) や APRI (同 : 0.40 vs. 0.27、P < 0.001) は高かった。HBV マーカーでは、HBs 抗原陽性率や HBe 抗原陽性率に差はなかった。KIR/HLA の遺伝的多様性については、HCC 患者 (n = 39) では KIR2DS3 が有意に多かった (HCC vs. 非 HCC : 30.8% vs. 14.9%、OR 2.53, P = 0.015)。

Genetic factor	HCC (n = 39)		非 HCC (n = 241)		OR	P-value
	n	%	n	%		
HLA						
HLA-Bw4	25	64.1	138	57.3	1.33	0.422
HLA-Bw6	33	84.6	214	88.8	0.69	0.452
HLA-C1	39	100.0	238	98.8	1.16	0.484
HLA-C2	6	15.4	41	17.0	0.89	0.801
KIR						
KIR2DL1	39	100.0	241	100.0	0.16	
KIR2DL2	8	20.5	29	12.0	1.89	0.147
KIR2DL3	39	100.0	241	100.0	0.16	
KIR2DL4	39	100.0	241	100.0	0.16	
KIR2DL5	21	53.8	98	40.7	1.70	0.122
KIR2DS1	21	53.8	84	34.9	2.18	0.023
KIR2DS2	8	20.5	33	13.7	1.63	0.264
KIR2DS3	12	30.8	36	14.9	2.53	0.015
KIR2DS4	32	82.1	209	86.7	0.70	0.434
KIR2DS5	18	46.2	77	32.0	1.83	0.082
KIR3DL1	35	89.7	223	92.5	0.71	0.548
KIR3DL2	39	100.0	241	100.0	0.16	
KIR3DL3	39	100.0	241	100.0	0.16	
KIR3DS1	21	53.8	93	38.6	1.85	0.072
KIR/HLA pairs						
KIR2DL1/HLA-C2	6	15.4	41	17.0	0.89	0.801
KIR2DS1/HLA-C2	2	5.1	11	4.6	1.13	0.877
KIR2DL2/HLA-C1	8	20.5	29	12.0	1.89	0.147
KIR2DS2/HLA-C1	8	20.5	33	13.7	1.63	0.264
KIR2DL3/HLA-C1	39	100.0	238	98.8	0.46	0.484
KIR2DS4/HLA-C1	32	82.1	206	85.5	0.74	0.578
KIR2DS4/HLA-C2	5	12.8	40	16.6	0.79	0.551
KIR3DL1/HLA-Bw4	23	59.0	124	51.5	1.34	0.383
KIR3DS1/HLA-Bw4	12	30.8	50	20.7	1.72	0.162

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamashita Yuki, Joshita Satoru, Kobayashi Hiroyuki, Wakabayashi Shun-ichi, Sugiura Ayumi, Yamazaki Tomoo, Umemura Takeji	4. 巻 57
2. 論文標題 Primary Hepatic Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue in a Patient with Chronic Hepatitis B Virus Infection: Case Report and Summary of the Literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 280 ~ 280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/medicina57030280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 城下 智、松本 晶博、田中 栄司
2. 発表標題 TDF/Peg-IFN併用療法における治療終了後HBsAg量低下に関わる因子の解析
3. 学会等名 第55回 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城下 智、松本 晶博、梅村 武司
2. 発表標題 実臨床における核酸アナログ等未介入例・核酸アナログ治療例・ドラックフリー例のB型肝炎の臨床的特徴と実態
3. 学会等名 第56回 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoru Joshita
2. 発表標題 Newly recognized biomarkers for evaluating disease status
3. 学会等名 Sixth International summer school in transplantation Transplantex Next Generation Immunology and Genomic Medicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	太田 正穂 (Ota Masao) (50115333)	信州大学・医学部・特任教授 (13601)	
研究分担者	城下 智 (Joshi ta Satoru) (90597965)	信州大学・学術研究院医学系・准教授 (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------