

PRESS RELEASE

平成 30 年 6 月 13 日

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:052-853-0551

MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp

HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、
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

B 型肝炎ウイルスによる新規の発がんメカニズムを解明 ～若年肝がんの発症に関連！～

研究成果は
米国科学誌「Hepatology（ヘパトロジー）」電子版に
2018年6月12日掲載

名古屋市立大学大学院医学研究科の田中靖人教授、林佐奈衣研究員は、Alaska Native Tribal Health Consortium の Brian J. McMahon 教授らとの共同研究の成果として、B型肝炎ウイルス（HBV）の中でもアラスカで多く認められる遺伝子型のゲノタイプ F1b（注 1）に特異的なウイルス変異（A2051C）が HBV 感染粒子の産生を促し、若年肝がんの発症に関連していることを世界で初めて証明しました。これらの結果は、B型肝炎の発癌メカニズムや病態の解明、新薬の開発に道を開く可能性を示しました。本研究は米国科学雑誌「Hepatology（ヘパトロジー）」の電子版（2018年6月12日付）に公開されました。

【本研究成果のポイント】

- ・若年で肝がんを発症したアラスカ原住民は日本人と同じモンゴロイドだが、日本人とは全く異なる遺伝子型の HBV ゲノタイプ F1b に感染していることを明らかにしました。
- ・HBV ゲノタイプ F1b による発がん患者では、ウイルスのコアたんぱく質を産生する遺伝子領域に変異が多く起こり、その変異の一つである A2051C 変異は、ウイルス複製を上昇させることが明らかとなりました。
- ・マウスに A2051C 変異を持つ HBV を感染させると、肝線維化が亢進し、がん遺伝子の発現が上昇することを世界で初めて発見しました(図 1)。
- ・コアたんぱく質を標的とした新規治療薬の開発により、B型肝炎の進行や肝がんの発生を抑える可能性が期待されます。

【背景】

B型肝炎ウイルスに感染したアラスカ原住民（モンゴロイド）の肝がん罹患率は年間で男性 387/100,000 人、女性 63/100,000 人であり、世界の肝がん罹患率（男性 14.67/100,000 人、女性 4.92/100,000 人）と比較し高頻度であることが問題視されています。2007 年に共同研究者の McMahon 教授らのグループにより、①アラスカ原住民の肝がん発症は HBV ゲノタイプ F に持続感染した患者で多く認められること、②HBV ゲノタイプ F の肝がん発症年齢は 22.5 歳と、他のゲノタイプの 60 歳と比較して若年であることが報告されていました(図 1)。日本を含むアジアでは、HBV ゲノタイプ Ce がコアプロモーター変異（注 3）を獲得することで HBV 感染粒子の産生を促し、B 型慢性肝炎患者の病態進展に関与することが多数報告されていますが、アラスカで蔓延するゲノタイプ F の病原性や肝がん発症のメカニズムは明らかになっていませんでした。

本研究では、ゲノタイプ F に感染した若年の肝がん患者に見られる特異的なウイルス変異を同定し、その変異に伴うウイルス学的な特徴と肝がん発症メカニズムの解明を試みました。

【内容】

研究グループは、HBs 抗原陽性キャリア（注 4）で肝がんを発症したアラスカ原住民 20 名を対象に、肝がん診断時および約 13 年前の患者血清を収集し、HBV の全塩基配列を決定しました。その結果、①肝がんを発症した全例が HBV ゲノタイプ F1 型に感染しており、②肝がん発症に関連して コアたんぱく質を構成する遺伝子に特異的な A2051C 変異（以下、2051 変異）を同定しました。

2051 変異は、これまでに肝がんとの関連が報告されていたコアプロモーター変異とともに、経時的に増加することが明らかになりました。解析の結果、2051 変異は HBV 複製の場であるヌクレオカプシド（注 5）を構成するコアたんぱく質の 2 量体形成を安定させ、HBV 感染粒子の産生と放出を促進させることが分かりました。

さらに、この 2051 変異ウイルスを、ヒト肝細胞をもつキメラマウスへ感染させたところ、早期にウイルス量が増加し、肝臓内で炎症性細胞の浸潤や線維化が認められ、myc（注 6）をはじめとした複数のがん遺伝子が高発現することが明らかとなりました。以上の結果から、HBV ゲノタイプ F1b のコア 2051 変異が早期に病態を進展させ、若年の肝がん発症に関与する可能性が示唆されました。

【今後の展開】

本研究では、これまで原因不明であった若年肝がん発症メカニズムの一端を明らかにしました。若年肝がん患者で認められる 2051 変異は、HBV 感染粒子の産生に必須なコアたんぱく質の 2 量体形成を安定化させることがわかりました。したがって、この 2 量体形成を阻害することで、HBV の複製を抑えるだけでなく、線維化や肝がん発症を予防できる可能性があり、新規の分子標的治療薬の開発にもつながることが期待されます。

【用語解説】

- 1) HBV ゲノタイプ F1b: HBV は、8%以上の塩基配列差より 9 種類の HBV ゲノタイプに分類されます。HBV ゲノタイプには地域特異性があり、アラスカでは HBV ゲノタイプ F が特徴的です。
- 2) コアたんぱく質: HBV 複製と感染粒子の構成に必須なたんぱく質。
- 3) コアプロモーター変異: 肝傷害の進行に関与する HBV 遺伝子変異。
- 4) HBs 抗原陽性キャリア: HBs 抗原が陽性の場合、現在 HBV に感染していることを示す。
- 5) ヌクレオカプシド: コアたんぱく質の集合体。ヌクレオカプシド内部でウイルス核酸合成が行われる。
- 6) *myc*: 細胞増殖や細胞分化に関与するがん遺伝子。

【原著論文】

本研究は、American Association for the Study of Liver Diseases（米国肝臓学会）の電子版雑誌「Hepatology（ヘパトロジー）」で2018年6月12日に公開されました。

論文タイトル：A novel association between core mutations in hepatitis B virus genotype F1b and hepatocellular carcinoma in Alaskan Native People（アラスカ原住民で蔓延するHBV ゲノタイプ F1b のコア変異と肝細胞癌の新規関連）

筆者：Sanae Hayashi¹, Anis Khan¹, Brenna C. Simons², Chriss Homan², Takeshi Matsui³, Kenji Ogawa⁴, Keigo Kawashima¹, Shuko Murakami¹, Satoru Takahashi¹, Masanori Isogawa¹, Kazuho Ikeo⁵, Masashi Mizokami⁶, Brian J. McMahon², Yasuhito Tanaka¹（田中靖人）

共同研究/協力施設：名古屋市立大学¹, Liver Disease and Hepatitis Program, Alaska Native Tribal Health Consortium, Anchorage, Alaska, USA², 手稲溪仁会病院³, 理化学研究所⁴, 国立遺伝学研究所⁵, 国立国際医療研究センター⁶

【謝辞】

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）の助成を受け、日本医療研究開発機構（AMED）肝炎等克服実用化研究事業「実用化に向けたB型肝炎新規治療薬の探索及び最適化」（17fk0310101h0001, 18fk0310101h0002）の支援により行われました。

【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

《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

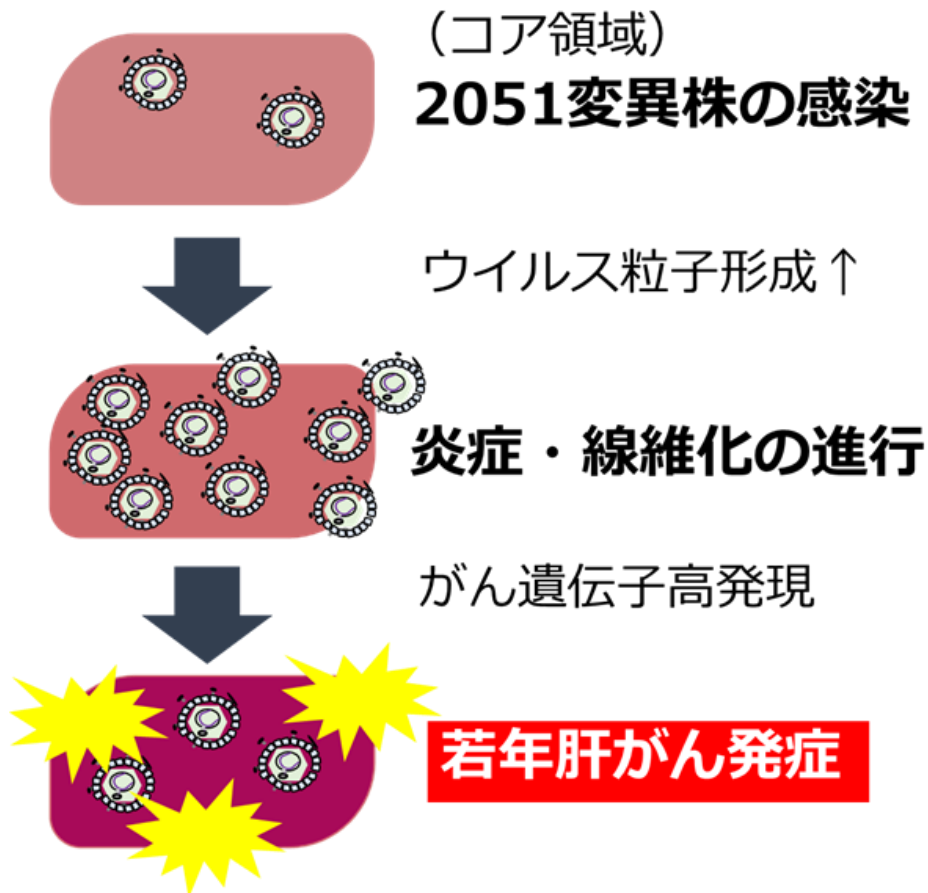
（肝炎等克服実用化研究事業 担当）

〒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

図1 B型慢性肝炎ゲノタイプFの肝がんメカニズム



以上