

# 三好謙一 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一  
副主査 山 田 貞 子  
同 村 脇 義 和

## 主論文

Association between gene polymorphisms of connective tissue growth factor and the progression of chronic liver disease associated with hepatitis C

(C型慢性肝疾患の進展と結合組織増殖因子の遺伝子多型との関連)

(著者：三好謙一、池淵雄一郎、石田千尋、岡本欣也、村脇義和)

平成26年 Internal Medicine 掲載予定

## 参考論文

1. miR-29b, miR-205 and miR-221 enhance chemosensitivity to gemcitabine in HuH28 human cholangiocarcinoma cells

(miR-29b、miR-205、miR-221はヒト胆管細胞癌株HuH28のゲムシタビン感受性を向上させる)

(著者：岡本欣也、三好謙一、村脇義和)

平成25年 PLoS ONE 8巻 e77623

# 学 位 論 文 要 旨

Association between gene polymorphisms of connective tissue growth factor and the progression of chronic liver disease associated with hepatitis C

(C型慢性肝疾患の進展と結合組織増殖因子の遺伝子多型との関連)

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者は1億7000万人に及び、C型慢性肝疾患は世界で最も対策が急務とされる疾患のひとつである。HCVの持続感染は、肝線維化を進行させ、慢性肝炎、肝硬変へと進展するとともに、肝細胞癌の発症にも関与している。肝線維化の進展に伴い肝細胞癌の発症率が増加する。肝線維化の進行速度には大きな個人差があり、病因側因子とともに宿主側因子の関与も注目されている。

TGF- $\beta$  や結合組織増殖因子 (CTGF) などの線維化促進性サイトカインは慢性肝疾患の線維化進展において中心的な役割を果たしている。近年、これらに機能的遺伝子多型が存在し、疾患進展との関連が報告されている。CTGFはTGF- $\beta$  1の下流において線維芽細胞の増殖や細胞外基質の産生を促進するサイトカインである。本研究はCTGFの機能的遺伝子多型 (rs6918698; -945 G/C) とC型慢性肝疾患の肝疾患進展及び肝細胞癌の発症、予後との関連を検討した。

## 方 法

C型慢性肝疾患患者 (慢性肝炎117例、肝硬変118例) で検討を行った。CTGF遺伝子多型解析は、末梢血白血球より抽出したDNAを用いて、サイクリングプローブ法 (Cycleave PCR<sup>®</sup> タカラバイオ社) で行った。肝線維化進行度は2つの線維化指数 (Forns index、FibroIndex) を用いて検討した。経過観察中に91例で肝細胞癌が発症した。肝細胞癌に対しては手術、エタノール注入、ラジオ波焼灼、肝動脈塞栓術などを行った。

## 結 果

CTGF -945 G/C遺伝子多型の分布を背景肝別に比較したが、Cアレルは慢性肝炎よりも肝硬変で有意に高頻度に認められ、C型慢性肝疾患の進展に関連していることが示唆された。5年以上追跡し得た慢性肝炎患者で肝線維化進展速度を検討したところ、GキャリアよりもCホモ型で肝線維化がより速く進展する傾向を認めた。また肝硬変ではCホモ型においてGキャリアよりもプロトロンビン時間が延長し、ICG停滞率が高く、Child-Pughスコアが高値で

あり、より強い肝予備能の低下が認められた。肝細胞癌発症者でCTGF -945遺伝子多型を検討したところ、Cホモ型が高頻度な傾向が認められた。肝細胞癌発症者の臨床病理学的所見、治療内容はCホモ型とGキャリアとの間で有意差を認めなかったが、肝細胞癌発症後の生存期間はCホモ型において有意に短かった。

## 考 察

CTGFには複数の遺伝子多型が存在するが、CTGF -945 G/C遺伝子多型は転写活性変化を有する一塩基多型 (SNP) であり、GアレルがCアレルと比較して高い転写活性を示す。CTGF -945 G/C遺伝子多型は全身性強皮症、糖尿病性腎症、心血管イベントなどとの関連が検討され、高転写活性Gアレルが重症度に関連すると報告されている。本研究ではこれらの報告と異なり、低転写活性Cアレルが肝線維化進展や肝細胞癌発症時の予後と関連していた。ただ、住血吸虫による肝線維症との関連を検討した成績ではCアレルが重症度に関連しており、肝組織におけるCTGFの生理学的機能は他の臓器と異なることが予想される。

例えば、肝はCTGFのクリアランス臓器であり、CTGFは肝細胞及び肝星細胞の細胞膜上に豊富に発現する低密度リポタンパク質受容体に、肝星細胞の活性化を高めるWntと競合的に結合するため、CTGFの高発現がWntシグナルを抑制し、その結果肝線維化が抑制される可能性がある。またCTGFは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) のアイソフォームであるVEGF 165と結合し、血管新生作用を抑制することも知られている。VEGFは肝障害による類洞の毛細血管化やHCCの増殖と関連しており、CTGFはVEGFを阻害することで肝疾患や肝細胞癌の進展を抑制していることが考えられた。

## 結 論

CTGFの-945 G/C遺伝子多型は、肝細胞癌発症時の予後及びC型慢性肝疾患の肝線維化進展に有意に関連していた。