

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：B型肝炎の慢性化・ウイルス排除に関連する遺伝要因について、HLAアレルおよび免疫関連遺伝子群を網羅的に探索する研究

2. 研究開発代表者：澤井 裕美（東京大学大学院医学系研究科）

3. 研究開発の成果

①持続感染・ウイルス排除に関連するHLA-DPアレルの同定

(1)日本人HBV患者群(CH, LC, HCC含む)489検体、HBV既往感染者群335検体、健常者群467検体(計1,291検体)に対して、*HLA-DPA1*および*HLA-DPBI*のHLAタイピングを実施した。また、韓国集団計586検体、香港集団計661検体、およびタイ集団計629検体についてもHLAタイピングを実施した。

(2)日本人集団のHBV患者群と健常者群の*HLA-DPBI*アレルの関連解析を実施した。既報の*HLA-DPBI*04:02*(抵抗性)、*DPBI*05:01*(感受性)での有意な関連に加え、これまでに報告されていない2つの抵抗性アレル(*DPBI*02:01*, *DPBI*04:01*)と1つの感受性アレル(*DPBI*09:01*)で新たに関連が示された。*HLA-DPA1*と*-DPBI*のハプロタイプ解析を実施したが、特定のハプロタイプで関連が相加的に強まる事はなく、*HLA-DPBI*の特定のアレルが、HBV持続感染に対する感受性および抵抗性に重要である事が示唆された。

(3)韓国集団、香港集団、タイ集団においてHLA関連解析を実施し、韓国集団では日本集団と共通のアレルが感受性・抵抗性に関連し、香港集団およびタイ集団では、日本集団とは異なるアレルが関連する事が示された。

(4)B型慢性肝炎患者群及び無症候性キャリア群261検体と肝硬変及び肝癌患者群207検体でHLA関連解析を実施し、*HLA-DPBI*02:01*が病態進展に関連するアレルとして同定された。

(5)(2)で示された感受性・抵抗性アレルの解析結果について、独立の日本人検体を用いて再検性を検定した。また、抵抗性アレルをホモで有する場合とヘテロで有する場合を比較し、ヘテロで有する方がより有意な関連を示すことを明らかにした。感受性アレルについても同様の検討を行い、ヘテロでより有意な関連を示した。

②持続感染・病態進展に関連する遺伝要因の網羅的探索

(1)B型肝炎の慢性化に関連する新規の遺伝要因探索を目的として、B型慢性肝炎患者群および無症候性HBVキャリア群(計523検体)をケース群、健常者群(計640検体)をコントロール群としてGWASを実施した。 $P < 10^{-4}$ を示すSNPは529か所見られ、そのうち既報の*HLA-DP*領域が位置するHLA領域に位置するSNPは471か所にのぼった。

(2)B型肝炎の癌化に関連する新規の遺伝要因探索を目的として、HBV陽性肝癌患者群(473検体)をケース群、B型慢性肝炎患者群および無症候性HBVキャリア群(計516検体)をコントロール群としてGWASを実施した。 $P < 10^{-5}$ を示すSNPは53か所見られ、そのうちHLA領域のSNPは49か所にのぼった。49か所の連鎖不平衡を考慮して4SNPを選択し、独立の日本人検体およびアジア3集団の検体を用いて再現性を検証した。メタ解析の結果、4SNP中3SNPでゲノムワイド有意水準に達した。

(3)GWASで癌化との関連が見られたHLA領域の詳細な検討を目的とし、HLA imputationを実施した。GWASで使用したゲノムワイドSNPタイピングデータを用い、HLA遺伝子5座位を推定した。推定HLAアレルを用いて関連解析を実施し、特定のHLAアレルが癌化に関連している事が示された。

(4)HBV持続感染および癌化における新規遺伝要因の同定を目的とし、パスウェイ解析を実施した。各病態のGWASで取得した統計値を対象とし、DAVID Bioinformatics Resources 6.7、i-GSEA4GWAS、ICSNPathwayの3種類を用いて解析を実施した。いずれの病態についても、2種の方法で共通の遺伝子群がリストされてきた。