

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ウイルス性慢性肝疾患の病態に影響を与える miRNA 多型の網羅的探索
2. 研究開発代表者：三木大樹（国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター消化器疾患研究チーム）
3. 研究開発の成果

【当該年度】

- (1) miRNA 成熟体・前駆体上の一塩基多型 (SNP) を網羅的に調べた結果、*miR-3143* 前駆体上の SNP が B 型慢性肝炎易罹患性と有意な関連を示したが、*HLA-DP* の影響を受けていた。
- (2) 肝癌組織で欠損がみられる遺伝子の発現量調節 SNP を調べた結果、B 型においては *PROSC*、C 型においては *TNFAIP3* の発現量を調節する SNP が肝癌発症と関連することを見出した。
- (3) HCV 持続感染成立時 *IFNL4* が TT/TT 群と非 TT/TT 群では、欧米で多い *HLA-DQB1*0303* の効果が逆向きであることを示し、組み合わせで異なる相互作用が示唆された。
- (4) C 型慢性肝炎肝組織では、*HLA-DQA1*0101* アレルと *DQA1*0101-DQB1*0501* ハプロタイプが炎症の軽さと関連していた。HCV 慢性感染の成立 (*HLA-DQB1*03*) と慢性炎症は一連の免疫応答であるが、HLA-DQ が異なる役割を果たすことが示唆された。

【全研究開発期間 (3 年間)】

- (5) 中国を中心に B 型肝炎との関連が報告されている *miR-146a*、*miR-196a2* 上の SNP について、日本でも B 型肝炎と関連し、C 型肝炎とは関連しないことを報告した。
- (6) 肝癌組織での高頻度変異遺伝子の発現量を、健常人リンパ球で調節する SNP は C 型肝炎発症とは関連しない、つまり発癌前の発現量多寡は発癌に寄与しないことを明らかにした。
- (7) *OAS1* の HCV 持続感染肝内における発現量は、HCV 非感染時リンパ球とは全く異なるパターンで *IL28B* 遺伝子多型の影響を受けていることを示した。
- (8) Peg-IFN+Rib 療法の効果予測に有用な *IFNL4-IL28B* ハプロタイプを明らかにした。
- (9) HCV 慢性化と *HLA-DQB1*03* および *IFNL4* 遺伝子多型との関連、両多型の相関を示した。*DQB1*03* は Peg-IFN+Rib 治療効果と関連しないことを示した。
- (10) ヒト肝細胞キメラマウス肝の miRNA アレイにより HBV 感染で増加する miRNA を複数認め、*miR-1231* が HBV コア領域に結合して蛋白産生を阻害することで HBV 複製を抑制することを示した。
- (11) 血清中 miRNA プロファイリングを行い、B 型よりも C 型肝炎群でより多くの miRNA の変動を認めた他、B 型肝炎の各種ウイルスマーカーと独立して関連する miRNA を明らかにし、血清中 miRNA 量が肝炎の etiology の違いや病期・病勢の違いを反映し得ることを報告した。

(活動総括概要) GWAS の遺伝子多型情報、マイクロアレイによる発現量情報、各種データベースから得られる情報を相互に利用して、網羅的な解析を行ってきた。具体的には、miRNA 自身の遺伝子多型や発現量、miRNA の標的となり得る遺伝子の発現量およびその発現量を調節する SNP、さらには miRNA の標的となり得るウイルスゲノムについて、病態ごとの解析を試みた。病態と関連する miRNA や多型、免疫関連を中心とした遺伝子との相互作用について多くの知見を得ることができたものの、miRNA の増減や多型の効果は単独では決して大きなものではないことも分かってきた。創薬標的としての miRNA については *in vivo* でのウイルス抑制効果が確認できたものはまだ無く、バイオマーカーとしても既存のウイルスマーカーや腫瘍マーカーを凌駕するほどの miRNA や多型は同定できていない。創薬に向けての機能的な解析やバイオマーカーへの応用に向けての予測モデル構築が残された課題である。