

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究
2. 研究開発代表者： 相崎 英樹 (国立感染症研究所)
3. 研究開発の成果

本研究では、今後増加する SVR 症例の適切な管理のため、SVR 後の肝病態の解明と新たな検査系・対処法の確立を基礎・臨床研究グループが協力して行ってきた。

臨床研究グループは、IFN 治療による SVR 後の累積発癌率について、黒崎、林分担者は 5 年間で 2-4%、10 年間で 10-12% (n=1025、529) と SVR 後も高い発癌傾向を見出している。小池、平松分担者は IFN 治療後の肝硬度の経時的変化をファイブロスキャンにより解析し、SVR 群 (n=154、139) では肝硬度が改善したが、非 SVR 群 (n=556、30) では改善しなかった。さらに、SVR 群のうち発癌例 (n=8) と非発癌例 (n=146) の比較を行ったところ、SVR 後発癌例では肝硬度が増加したことから、肝硬度は SVR 後発癌の指標となる可能性を示した。実際、飯島分担者は治療前・SVR 後で 2 回肝生検 (n=28) を施行し肝繊維化ステージ (F) を比較したところ、SVR 後発癌症例では F ステージが有意に悪化していた。また、黒崎分担者は肝癌局所根治後でも、DAA 治療により高率に SVR を目指すことが可能であるが、SVR による肝癌再発抑制効果は明らかではなく、AFP 値の低下は肝癌再発予測因子とはならない可能性を見出した (n=7)。林分担者はウイルス因子の解析を行い、発癌例 (n=19) と非発癌例 (n=531) の比較で NS5A 領域の変異との関連を示した。

基礎研究グループは、相崎代表者、飯島分担者は 17 症例の SVR 症例の肝組織から HCV RNA を検出したところ 4 症例で HCV RNA が検出されたことから、SVR 例でも肝臓組織に HCV が潜在する可能性を示した。さらに、SVR 後発癌を発症した 15 症例のうち肝臓組織から HCV が検出されたのは 3 症例で、必ずしも SVR 後発癌には HCV が直接関わっていない可能性も考えられた。さらに、SVR 症例の電顕で、核膜不整、ミトコンドリアの膨化・クリステ構造の破壊、空胞化した ER の増加、線維化等のオルガネラ異常が SVR 後 1-15 年間経過した肝組織でも観察されたことから (n=18)、SVR 後も電顕病理学的に「post-SVR syndrome」といえる病態が継続している可能性が示され、SVR 後も長期的なフォローアップの必要性が示された。SVR 後肝発癌例の肝組織の電顕観察で、非発癌例 (n=22) に比べて、発癌例 (n=20) では空胞化 ER の蓄積の増悪が見られたが、空胞化 ER の蓄積の原因として ER から Golgi への vesicle 輸送を担うタンパクとして知られている Sec12 (PREB) が考えられた。丸澤分担者は次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析を行い、肝発癌をきたした症例の非癌部組織で特徴的に認められるゲノム異常を検出し、さらに SVR になる以前にその発癌関連遺伝子異常が潜在・蓄積している可能性を示した。鈴木分担者はメタボローム解析にて SVR に伴って有意に量的変動する代謝物として特定のアミノ酸類および TCA 回路関連分子を見出した。考藤分担者はがん微小環境構成細胞である線維芽細胞 (CAF) の培養系を樹立し、肝がんの CAF の機能解明を行った。福原分担者は肝外組織に主に発現している VLDLR が新規 HCV の受容体として機能し、HCV が非肝臓細胞でも感染しうることを明らかにした。さらに、相崎代表は HCV が星細胞に感染し、星細胞の活性化、線維化を促すことを見出した。坪田分担者は HCV 感染ヒト化肝臓キメラマウスの DAA 治療で SVR 状態を再現したところ、ヒト組織と同様な組織内微細構造変化は残存していた。

最終年度は、基礎研究グループはこれまでに見出した SVR 後の肝病態・新たな検査系の標的の解析を進め、臨床研究グループは蓄積した SVR 症例について発癌因子の検討を行い、より効率的・効果的なフォロー方法の確立を目指す。