

C型肝炎による発癌のリスク因子

三木大樹¹⁾, 茶山一彰²⁾

1) 広島大学大学院医系科学研究科消化器・代謝内科学 講師

2) 広島大学大学院医系科学研究科消化器・代謝内科学 教授

C型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染によって引き起こされる慢性肝炎は、その長期経過の後に肝硬変へと進展し、肝細胞癌 (HCC) を高率にきたす。これまでに行われてきた多くの臨床疫学研究により、複数のリスク因子が明らかにされている。男性、高齢、そして、肝線維化はその進展とともに発癌率を上昇させる。さらに、飲酒、糖尿病の合併などの他、感染しているHCVウイルス自体のゲノタイプやコア領域の変異、あるいは持続感染者自身が生まれつき持っているMICAやDEPDC5などの遺伝子多型についても、関連が報告されている。

一方、1989年のHCV発見以降、IFN治療によって少しずつウイルスの完全排除 (SVR) が得られる症例が出てきた。そしてここ数年、ウイルスに直接作用する薬剤 (DAA) の登場により、SVR率は飛躍的に上昇し、ほぼ100%近くになった。

しかしながら、SVR達成後もHCCを発症する症例は少なくない。SVR症例の蓄積によって、徐々にSVR後発癌のリスク因子が明らかになりつつあるが、概ねC型慢性肝炎において言われてきたものと同じようである。一気にその数を増したSVR症例についても、生涯にわたりHCCスクリーニング検査の継続は必要だと思われるが、それをより効率的に行うためにも、リスク因子を考慮した発癌リスクの個別化が求められている。

の詳細は明らかになっていないものの、これまでの臨床疫学研究によって、C型慢性肝炎あるいは肝硬変からの肝発癌におけるリスク因子の知見は数多く蓄積されているし、SVR後の新規 (*de novo*) 肝発癌についても、リスク因子の研究が世界中で進められている。

本稿では、これら発癌リスク因子に関する知見につい

はじめに

長年、難治であったC型慢性肝炎が、いまや完全治癒 (SVR) の見込める疾患となってきた。しかし、C型肝炎ウイルス (HCV) を完全に排除した後も、肝細胞癌 (HCC) を発症する症例が後を絶たない。ウイルス存在下とその排除後では、肝発癌メカニズムの異同について

て、HCV持続感染中とHCV排除後とに分けて概説する。今後、減少傾向となる前者よりも、増加傾向となる後者について、主に論ずることとする。

HCV持続感染中のリスク因子

HCVの根治がまだ困難であった当時、わが国のHCCの約9割は肝炎ウイルスの慢性感染に起因したものであり、中でもHCVに起因したものが実に7割以上を占めていた¹⁾。近年、DAAの登場によりHCVが根治可能となったものの、100万人以上と見込まれているわが国のHCV持続感染者をすべて治してしまうには相当の時間を要する。また、HCV持続感染者の減少とは独立して、肝炎ウイルスの感染を伴わない非B非C型HCCの増加が大きな問題となっているが、それでもなお、HCV持続感染が主たる肝発癌リスク因子であることに変わりはない。

これまでに行われてきた数多くの臨床疫学研究により、男性、高齢、肝線維化、飲酒、肥満、糖尿病などが肝発癌リスク因子となることが知られている¹⁻³⁾。さらには、感染しているHCVウイルス自体のゲノタイプやコア領域の変異⁴⁾、あるいは持続感染者自身が生まれつき持っているMICA⁵⁾やDEPDC5⁶⁾などの遺伝子多型についても、関連が報告されている。宿主の遺伝的要因については、さまざまな候補遺伝子が報告されてきたが、ついに2011年にはヒトゲノムに約1,000万か所存在する一塩基多型 (SNP) を網羅的に解析するゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果、前記の2つの遺伝子多型がわが国の別のグループからそれぞれ発表されるに至った。図1は、著者らが行ったGWASで発見されたDEPDC5遺伝子多型 (SNP番号: rs1012068) と肝発癌の関連を示した結果の一部である (C型慢性肝炎患者994人を用いた多変量ロジスティック回帰分析)。先に報告されたMICAはHLA遺伝子群と同じくMHC領域に存在し、GWASでの報告以前から肝発癌への関与が機能解析でも示唆されていたが、DEPDC5は当初、まったく機能未知の遺伝子であった。しかしその後程なくして、細胞増殖に重要なmTORシグナル伝達に抑制的に働くことが明らかにされた⁷⁾。さらに、DEPDC5ノックアウト細胞を用い

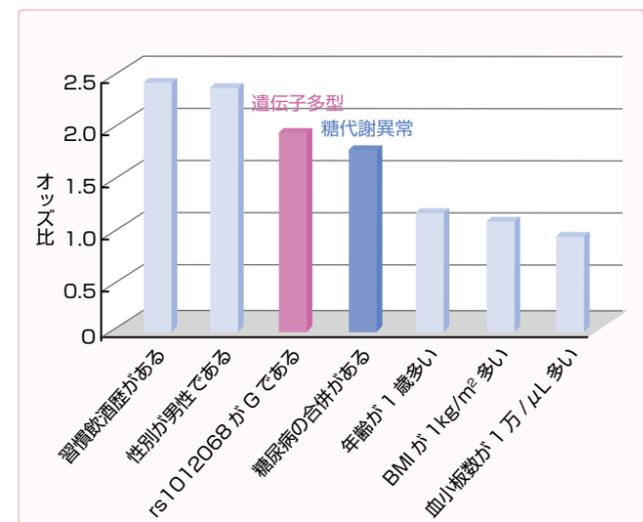


図1 HCV持続感染者からの発癌リスク因子
HCV持続感染者994例の解析結果。DEPDC5遺伝子領域に存在する一塩基多型 (SNP) が肝発癌リスク因子となることが明らかとなった。
*rs1012068はDEPDC5遺伝子多型のSNP番号。日本人では、遺伝子型TTを持つ人が約8割で、残りの約2割の人がリスクとなるTGまたはGGを持っている。

た実験系では、慢性肝炎時に見られるようなロイシン欠乏下において、オートファジーを抑制することで肝発癌の増殖については予後不良に関連することが報告されている⁸⁾。その一方で、欧米からは、DEPDC5遺伝子多型は発癌そのものではなく、それにつながる肝線維化の進展に関与していると報告されている⁹⁾。現時点では、これらMICAやDEPDC5の遺伝子多型を測定して肝発癌リスクの評価に用いるということは実用化されていない。その効果量 (オッズ比) の低さや、リスクアレルを有する人の割合が多くないことなどがその要因である。これら遺伝子多型の発見からほんの数年後には、SVR率は飛躍的に向上することとなったが、HCVが存在しないSVR後の肝発癌に関しては両者ともにリスク因子とはならないようである。

HCV排除後のリスク因子

DAAが登場する以前、IFN治療によってSVRを達成できた症例の割合は少なかったものの、ウイルス消失後10年超となる症例も徐々に蓄積されてきた。ウイルス消失後の発癌リスク因子についても精力的に研究がなされてきた結果、それらは概してウイルス存在時と同様であることが分かっている。DAA登場後は飛躍的にウイ