<速 報>

IL28B と HCV Core aa70 置換との関連

小林万利子^{1)*} 鈴木 文孝²⁾ 芥田 憲夫²⁾ 鈴木 義之²⁾ 瀬崎ひとみ²⁾
 八辻 寛美²⁾ 保坂 哲也²⁾ 小林 正宏²⁾ 川村 裕介²⁾ 平川 美晴²⁾
 荒瀬 康司²⁾ 池田 健次²⁾ 峰田 理恵¹⁾ 岩崎 里美¹⁾ 綿引 祥予¹⁾
 中村 祐輔³⁾ 茶山 一彰⁴⁾ 熊田 博光²⁾

はじめに：C型慢性肝炎の治療法であるPEG-IFN/Ribavirin 併用療法の HCV genotype 1b で高ウイルス量症例では、その排除率が50% 台である。この難治症例の治療効果予測因子として Hepatitis C virus NS5A 領域の Interferon sensitivity-determining region や Core 領域の 70 番目, 91 番目のアミノ酸置換が有用であることは周知のごとくであったが、近年アメリカ・日本から宿主側因子として *IL28B* の SNPs が PEG-IFN/Ribavirin 併用療法の治療効果予測として有用であると報告^{1)~5)} されている。今回我々は、C 型慢性肝疾患患者の HCV Core aa70 と *IL28B* を測定し性差との関連性を検討した。

対象と方法：1997 年から 2005 年までに虎の門病院倫理委員会及びヒトゲノム委員会で承認された同意書を得た患者 291 人の chromosome 19 上の *IL28B* 近傍の 2 つの SNPs (rs8099917 (T/G), rs12979860 (C/T)) と HCV Core 領域 aa70 を測定した HCV genotype 1b とした。内訳は、男性 177 人 (年齢：21-82 (中央値 56 歳)、女性 114 人 (年齢：37-82 (中央値 61) 歳) であった。

IL28B の SNPs (rs8099917, rs12979860) のタイピングは Invador assay, Taqman assay または direct sequencing 法にて決定した。rs8099917 は 290 例、rs12979860 は 289 例のタイピング可能であった。HCV Core 領域 aa70 の測定は、PCR-direct sequence 法にて測定した。性別と SNP の遺伝子型を検討した。

- 1) 虎の門病院肝臓研究室
- 2) 虎の門病院肝臓センター
- 3) 理化学研究所ゲノム医科学研究センター
- 4) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学

*Corresponding author: vj7m-kbys@asahi-net.or.jp

<受付日2010年3月10日><採択日2010年5月1日>

Fig. 1 Relationship between *IL28B* SNPs and amino acid substitution in hepatitis C virus core region in patients with chronic hepatitis C. Black bars represent aa70 mutant (Gln) while white bars represent aa70 wild (Arg)

結果：Core aa70 置換からみた *IL28B* の SNP と性差の頻度

rs8099917 に関しては, Core aa70 の Mutant (Gln) がもっとも高頻度にみられたのは genotype TG/GG の女性で 19/30 例 (63.3%), 次いで男性の genotype TG/GG で 27/49 例 (55.1%), 女性の genotype TT で 26/83 例 (31.3%) であり, 最も低率であったのが男性の genotype TT で 28/128 例 (21.9%) であった (Fig. 1).

rs12979860 においても同様の傾向を認め, 女性の genotype CT/TT で 19/32 例 (59.3%), 男性の genotype CT/TT で 26/50 例 (52.0%) であり, 女性の genotype CC で 26/81 例 (32.1%), 男性の genotype CC で 27/125 例 (21.6%) であった (Fig. 1).

考案：近年, *IL28B* 領域の SNPs が C 型肝炎ウイルスの自然排除⁴⁾および慢性肝炎の PEG-IFN/Ribavirin 併用療法の治療効果と関連があることが報告された^{1)~3)}. 我々は, ウイルス側の予測因子である Core aa70 置換について性差を加味して SNP の遺伝子型別にその頻度を解析したところ 2 つの SNP で女性のマイナーアレルホモ接合体及びヘテロ接合体群において Core aa70 (Gln) Mutant の頻度がいずれも 50% 台であった. このことは, 高齢の女性は PEG-IFN/Ribavirin 併用療法の治療効果が低い傾向を示すことなんらかの関連が推測され, 女性において Core aa70 は, 経過観察中にメジャークローンとマイナークローンが入れ代わる可能性が示唆された. 今後, 治療効果予測として宿主側因子の一つである *IL28B* の SNPs と Core aa70 置換の組み合わせにより, より有効な治療効果予測が可能になると思われる.

索引用語：C 型慢性肝疾患, *IL28B*, コア領域

文献：1) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Nature 2009; 461: 399—401 2) Suppiash V, Moldovan M, Ahlenstirl G, et al. Nat Genet 2009; 41: 1100—1104 3) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Nat Genet 2009; 41: 1105—1109 4) Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Nature 2009; 461: 798—801 5) Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Gastroenterology 2010 (in press)

英文要旨

Relationship between SNPs in the *IL28B* region and amino acid substitutions in HCV core region in Japanese patients with chronic hepatitis C

Mariko Kobayashi¹⁾*, Fumitaka Suzuki²⁾,
Norio Akuta²⁾, Yoshiyuki Suzuki²⁾,
Hitomi Sezaki²⁾, Hiromi Yatsuji²⁾,
Tetsuya Hosaka²⁾, Masahiro Kobayashi²⁾,
Yusuke Kawamura²⁾, Miharuru Hirakawa²⁾,
Yasuji Arase²⁾, Kenji Ikeda²⁾,
Rie Mineta¹⁾, Satoshi Iwasaki¹⁾,
Sachiyo Watahiki¹⁾, Yusuke Nakamura³⁾,
Kazuaki Chayama⁴⁾, Hiromitsu Kumada²⁾

IL28 locus polymorphisms have been reported to affect PEG-IFN plus ribavirin combination therapy for patients with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) infection. We examined a relationship between *IL28B* SNPs (rs8099917 and rs12979860) and amino acid substitutions in core region of HCV in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. In each SNP, frequency of core aa 70 mutation was higher rate in female patients carrying minor allele than in male or female patients carrying no minor allele. Measurement of *IL28B* and Core aa70 before treatment is useful in PEG-IFN plus ribavirin therapy.

Key words: *IL28B*, HCV, core region

Kanzo 2010; 51: 322—323

- 1) Department of Research Institute for Hepatology, Toranomon Hospital, Kawasaki, Japan
- 2) Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan
- 3) Laboratory for Molecular Medicine, Human Genome Center, The Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 4) Department of Medicine and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

*Corresponding author: vj7m-kbys@asahi-net.or.jp