会長講演

国民病である肝炎・肝臓の病態解明と克服への歩み

小池 和彦

Key words 肝臓, ウイルス肝炎, B型肝炎, C型肝炎, 非B非C型肝炎

はじめに

我が国では、年間約3万人が肝細胞癌（以下、肝臓）により亡くなっている。癌による年間死亡者数において、かつて、肝臓は我が国で4番目に多い死亡原因であり、年間35,000人近くが亡くなっていた。肝臓医を中心とした国をあげての対策が次第に結実し、肝臓による年間死亡者数は2005年をピークに減少しつつあり、男女合わせて5番目となっている。肝臓罹患者数も2009年付近から減少基調となってきたが、5年生存率で見ると、未だ膵臓、胆道癌に次ぐ低い数字（30%弱）を示しており、継続した対策が必要である¹⁾。

肝臓の主な原因は、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV)、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の持続感染、アルコール性肝疾患、過栄養性の脂肪性肝疾患等である。これらのうち、HBV、HCV感染症は、肝臓の主たる原因として、疫学、病態・発癌機序解明、治療法開発が全力で行われてきた。本稿では、ウイルス肝炎を中心として、国民病である肝炎・肝臓との戦いと克服への歩みを記すことにする。

1. 我が国のB型肝炎, C型肝炎

私が、2017年現在、理事長を拝命している一般社団法人 日本肝臓学会（内科学会指定13学会の1つ）は1965年に発足し、奇しくも同じ頃にHBVが発見されている。また、2015年には設立50周年を迎えたが、ちょうどその中間点である1989年にはHCVが発見された。HCV発見以前に比して、発見以降の四半世紀の間に、肝臓（病）学の進歩のスピードは加速した。HCVの発見は、従来のように電子顕微鏡によるものではなく、分子医学の進歩を待ち、遺伝子クローニングによってようやく達成された。その分子医学はウイルス肝炎の病態解明、抗ウイルス薬の開発で存分に力を発揮したといえる。その結果、現在、HCVは12週間の飲み薬服用で患者から排除可能となり、HBVの方は排除できないものの、ウイルス複製を制御可能な状況となっている。

2017年現在、我が国における持続感染率（キャリア率）は、HBV、HCVともに約1%と推定されている。B型肝炎については、1950年生まれ世代では1.6%程度であったキャリア率は、社会環境の整備、使い捨て医療器具の進歩なら

東京大学大学院消化器内科学

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Presidential Lecture: The way to decoding and conquering the pathogenesis of national affliction, hepatitis and liver cancer.

Kazuhiko Koike: Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan.

本講演は、平成29年4月15日（土）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 我が国の肝癌背景肝疾患の推移1991-2010 (文献2より引用)
BC: HBV+HCV, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus,
NBNC: non-B, non-C.

びにB型肝炎ワクチンによる母子感染予防事業等によって次第に低下し、1991年生まれ世代では0.025%となっている。我が国においても、ようやくではあるが、2016年10月よりuniversal vaccinationが導入され、水平感染が阻止されることで、日本発のHBV eliminationが視野に入ってきている。

HCV陽性率は、我が国の若年者においては極めて低率であることが示されてきている。日本のHCVキャリアの多くは、太平洋戦争後の混乱期に端を発している。HCVが発見されて感染対策が可能になる以前に多くが感染している。このため、高齢者ほど陽性率が高い。HCVワクチンの開発は、残念ながら、困難な状況である。

2. 我が国における肝癌の成因の推移

現在、我が国の肝癌の約60%はHCV感染に関連している。HCV感染は高率に持続感染を引き起こし、慢性炎症等による線維化の進行とともに肝硬変へ進展し、肝硬変になると年率約7～9%の高頻度で肝癌を発生する。一方で、HBV関

連の肝癌による死亡者数は、この30年間にわたり15%弱とほぼ一定であり、肝癌の原因としては依然として大きな問題である(図1)²⁾。世界に目を向ければ、約4億人がHBVに、そして1億7,000万人がHCVに持続感染しており、ウイルス肝炎は肝癌の最大の原因である。最近の傾向としては、HCVによる肝癌は相対的に減少してきている。また、HBs抗原、HCV抗体共に陰性である非B非C型肝癌が25%超へと増加しつつある。その原因としては、アルコール性肝硬変や非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)/非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)が考えられているが、まだ不明な点も多い(図1)。

ウイルス肝炎を中心とする慢性肝疾患における肝発癌機序には、以下のような因子が考えられる。

1) 炎症因子: 肝炎ウイルスに対する免疫によって引き起こされる炎症(肝炎)によって、肝細胞の壊死とそれに引き続く肝細胞再生が繰り返される過程で、癌遺伝子や癌抑制遺伝子等の細胞遺伝子での変異発生が促進され、それら

が蓄積することによって癌細胞が出現して肝発癌に至るという考え方である。

2) 肝炎ウイルス因子：HBV, HCVの直接的肝発癌作用である。この因子としては、宿主ゲノムに組み込まれたHBVゲノム（の一部）に関連した機序や、HBxやHCVコア蛋白等の肝炎ウイルス蛋白がもつ肝発癌作用が挙げられる。

3) 宿主の遺伝的因子：B型肝炎におけるHLA (human leukocyte antigen) や、B型・C型肝炎におけるMICA (MHC (major histocompatibility complex) class I polypeptide-related sequence A) 等の遺伝子多型が肝発癌への感受性を規定する可能性である。

4) 環境因子：カビ毒であるアフラトキシンB1が代表的な例である。

5) 代謝性因子：最近では、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝等の代謝性因子の肝発癌への関与が想定されている。

6) エピジェネティック因子：遺伝子変異以外の遺伝学的因子であり、遺伝子のメチル化やmicroRNA (ribonucleic acid) 等が想定されている。

最近、次世代シーケンサーによる肝癌の全ゲノム/エクソーム解析が多数例で行われてきている。30程度のドライバー変異の候補が見出されており、中でも、TERT (telomerase reverse transcriptase), p53, β カテニン遺伝子の変異は比較的高頻度に、B型肝炎関連、C型肝炎関連の肝癌両方で同様に認められている。これらの結果はすばらしいものであるが、同時に、全ゲノム/エクソーム解析だけで肝発癌機序の全てが解明されるわけではないことも示唆している。

肝発癌における肝炎ウイルス因子については、B型、C型肝炎のそれぞれにおいて、異なった形でウイルス自身が肝発癌に関わっていることを私たちは示してきた。それはまず、先に発見されていたHBV感染症において、「ほとんど肝線維化もないHBVキャリア患者で肝癌が発生することが稀ではない」という臨床的観察からスタートした研究によって証明された。

3. B型肝炎における肝発癌機序

HBVは最初に発見された肝炎ウイルスであり(1965年)、ヘパドナウイルス科 (Family *Hepadnaviridae*) に属している。HBV遺伝子は約3.2 kbの環状の不完全二本鎖DNA (deoxyribonucleic acid) であるが、複製の際にはRNA (ribonucleic acid) を中間体として、HBV自身がもつ逆転写酵素を用いて遺伝子を複製する。

世界地図上のHBVキャリアの分布と肝癌発生率の分布の間には、強い関連性がみられる。また、台湾における調査では、HBVキャリアからの肝癌発生率は、非キャリアからの肝癌発生率に比べ、223倍の相対危険率を示していた。また、HBワクチン投与によって小児における肝癌の発生率は有意に減少した。さらに、台湾における前向き研究 (prospective study) の結果、患者の血清HBV-DNA量が将来の肝癌発生のリスクを決定することも示されている。すなわち、HBV感染、そしてHBVのウイルス自身が有力な肝発癌のリスク因子なのである。

1) ウイルス蛋白のもつ肝発癌活性

HBVのX遺伝子産物 (HBx蛋白) が、肝発癌に関与する因子として挙げられている。HBxは、他の遺伝子の発現を上昇させるトランス活性化機能をもち、その本務はHBV複製の制御である。私たちは、「ウイルスのもつ転写活性化因子 (transactivator) は、生体内において発癌活性を示す」という仮説を立て、これを証明するためのトランスジェニックマウス作製を行った。X遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスにおいては、HBxが肺転移を起こすほどの悪性の肝癌 (肝細胞癌) を引き起こすことが示された (図2)^{3,4)}。培養細胞の系においても、HBxは癌遺伝子の発現を増強することが示されてきている。また、HBxは、MAP (mitogen-activated protein) キナーゼ等の細胞内のシグナル伝達も亢進させ、細胞増殖をもたらす。さらに、細胞

図2 B型肝炎肝発癌モデルマウスにおける肝発癌機構

PAS : periodic acid-Schiff染色, BrdU : bromodeoxyuridineの取り込み, TUNEL : TdT-mediated dUTP nick end labeling

周期進行作用⁵⁾やアポトーシス誘発作用を示し、細胞増殖と細胞死の双方に影響を与える。トランスジェニックマウスにおいては、HBxは肝細胞増殖を誘導するが、同時にアポトーシスも起こさせるためか、そのみでは肝癌はすぐには起きず、secondary hitを待って肝癌が完成する(図2)。その後、他のグループによるトランスジェニックマウスを使った研究によって、HBxの生体内における肝発癌作用が追試されている。HBxの発癌作用は、c-MycやAdenovirus E1A等の、いわゆる転写因子型の癌遺伝子産物と似ているといえる。細胞増殖/細胞死を調節することで、肝臓における癌化に関与していると考えられる。

2) HBVゲノムの組み込みによる肝発癌機序

HBVは、その遺伝子がヒト細胞のゲノムに組み込み(integration)を起こすという際立った

特徴を有する。HBVに関連した肝癌の85%以上でゲノムの組み込みが見られる。最近のエクソン全塩基配列決定による研究結果では、TERT, MLL4 (mixed-lineage leukemia protein 4), CCNE1 (cyclin E1) 等の細胞増殖関連の遺伝子の近傍にHBV-DNAが組み込まれている例が少なくない。HBVゲノム組み込みによる肝発癌への関与が、特にTERTで高率であると推定される。また、組み込まれているHBV-DNAには高率にX遺伝子が含まれていること、3'端の一部を欠失していることが多いが、欠失体であってもHBxの機能が保たれていることが繰り返し報告されている。HBVゲノムの組み込みとHBxは、肝発癌における重要なウイルス因子と考えられる。

3) B型慢性肝炎治療と肝発癌

現在、B型肝炎治療はインターフェロン(interferon : IFN)と核酸アナログ(逆転写酵素阻害

図3 C型肝炎ウイルスのゲノム構造

C : core, E : envelope, NS : non-structural, ISDR : interferon sensitivity determining region

薬）によって行われている。C型肝炎の場合と異なり、どちらの薬もHBVを患者から排除することはできない。しかし、核酸アナログによってHBV複製が制御されているB型慢性肝炎患者においては、肝発癌が統計学的に有意に低下することが示されてきている。すなわち、B型肝炎においては、ウイルス量を低下させることによって肝発癌を抑制可能である。このことは、B型肝炎肝発癌におけるウイルス因子の重要性を示すものである。しかしながら、肝癌発生をゼロに抑えることが未だできておらず、それに向けた既存薬とは異なる機序で作用する抗ウイルス薬の開発が行われている。

4. C型肝炎における肝発癌機序

HCVキャリア、すなわちHCV持続感染例は、世界中におよそ1億7,000万人、日本中にはおよそ130万人存在すると推定されている。HCVは、フラビウイルス科 (Family *Flaviviridae*)、ヘパシウイルス属 (Genus *Hepacivirus*) に属し、約9,600塩基のプラス鎖一本鎖RNAを遺伝子としてもつ (図3)。

HCVキャリアでは、肝炎が一旦活動期に入ると自然には軽快せず、慢性肝炎から肝硬変へと進行していく危険性が高まる。肝硬変になると、肝癌発生の危険性が年率約7～9%と高い。

C型慢性肝炎における肝発癌を考えたときに、持続的な炎症は重要な因子である。しかし、炎症の強い自己免疫性肝炎では、あまり肝癌は発生しない。すなわち、単純な「肝における炎症」という括りでは、C型肝炎における高頻度かつ多中心性の肝発癌を説明できない。C型肝炎における肝発癌機序はいかなるものであろうか。

C型慢性肝炎における高頻度かつ多中心性の肝発癌の機序を解明するために、様々な方法が模索されてきた。in vitroの実験系、培養細胞、動物モデル等である。我々は、HCVの各遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを順次作製し、その表現型を検討した。最終的には、HCVコア蛋白が肝発癌活性をもつことが明らかとなったが、その経過からウイルス肝炎における新たなパラダイムが発見されるに至った⁶⁾。

1) HCVによる酸化ストレス誘導

HCVコア蛋白は、トランスジェニックマウスにおいて、炎症の非存在下で肝発癌を誘発することが示され、HCV感染時の肝癌発生に強く寄与している。解析の結果から、このマウスの肝臓内では対照マウスに比べてより強い酸化ストレスの誘導が認められた。若齢では、カタラーゼや還元型グルタチオン等の抗酸化系を増加させることで代償されるが、後期には代償が難しくなった結果として、肝臓内のreactive oxygen

species (ROS) の増加が認められている⁷⁾. なお, トランスジェニックマウスだけでなく, 近年確立された*in vitro* HCV複製系(レプリコン細胞やJFH-1細胞)や感染モデルマウス(SCID/Alb-uPAマウス)においても, HCVは酸化ストレスを誘導している. また, HCV感染患者においても, 血清中の酸化脂質の増加や肝臓内の酸化的DNA傷害の亢進が認められている. この酸化ストレスの発生源は, コア蛋白によるミトコンドリア機能障害である. コア蛋白は, 主として細胞質内に蓄積した脂肪滴周囲に存在するが, 核とミトコンドリアにも局在し, その形態異常を引き起こしている. また, ミトコンドリア呼吸鎖のcomplex I, IVの活性を抑制することにより, 酸化ストレスを誘導することが示されている⁸⁾. 抑制機序として, ミトコンドリア・シャペロン蛋白であるprohibitinのコア蛋白による機能障害が示されている. なお, ミトコンドリアのほか, 小胞体(endoplasmic reticulum: ER)ストレスに伴う酸化ストレス誘導も考えられる. この点については, コア蛋白やNS(non-structural) 4B蛋白がERに局在することでERストレスを誘導すること, 最近ではレプリコンシステムの解析からウイルス複製自体がERストレスを誘導することが示されている. その他, NS5A蛋白もERストレスを誘導し, Ca^{2+} 放出を増加させることでミトコンドリアにおける Ca^{2+} 流入とROS産生を誘導することが示されている. また, 鉄代謝異常による酸化ストレス発生も最近注目されており, 実際HCV感染患者において肝臓内鉄沈着が強い症例ほど発癌リスクが高い. HCVによる鉄代謝異常の分子機構として, コア蛋白が鉄代謝を司るヘムオキシゲナーゼ1遺伝子の発現に影響を与えることにより鉄沈着が惹起されることが報告されている. 一方で, HCVが消化管からの鉄吸収を負に制御するヘプシジンの発現を低下させることにより鉄吸収が亢進するという結果も, 培養細胞あるいはトランスジェニックマウスを用いた研究から得

られている. これらの結果から, 鉄代謝異常が酸化ストレス増加の一因となっていることが強く支持されている. 実際, C型肝炎患者では酸化ストレスマーカーの著明な上昇が認められており, 酸化ストレス蓄積がDNA傷害を誘発することにより, 遺伝子や染色体の安定性が冒され, 細胞悪性化の基盤を形成することとなる(図4).

2) HCVによる細胞内シグナル誘導への影響

HCVコア蛋白は, 細胞内シグナル伝達系にも大きな変化を起こしている. JNK (c-Jun N-terminal kinase) が活性化を受け, さらに転写因子AP-1 (activator protein 1) による転写を活性化し, その下流のサイクリンD1やCDK4 (cyclin-dependent kinase 4) の発現を増加させ, 細胞増殖を促進している. また, コア蛋白は核内レセプターRXR (retinoid X receptor)- α と結合してRXR- α による転写活性化を促進する.

3) HCVコア蛋白と肝脂肪化

C型慢性肝炎患者の30~70%に肝脂肪化が認められ, 他の原因による肝炎患者に比べて有意にその頻度が高い. コア遺伝子トランスジェニックマウスの肝臓においては早期に脂肪化が認められることから, コア蛋白が脂肪化を惹起していることが示された⁹⁾. その後, 肝臓内HCV-RNA量と脂肪化の程度が相関すること, ウイルス駆除により脂肪肝が改善することも示されている. この脂肪化の機序としては, (1) sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1cを介した肝臓内での脂肪酸合成亢進, (2) ミトコンドリア機能障害による脂肪酸消費の低下, (3) インスリン抵抗性による脂肪酸取り込み増加, さらに(4) microsomal triglyceride transfer protein (MTP)活性の障害によるvery low density lipoprotein (VLDL)の肝臓からの分泌低下等が考えられる(図5). レプリコンを用いた解析から, 肝細胞内の脂肪滴がHCVの複製に重要であることが示され, ウイルスの生活

図4 C型肝炎肝発癌モデルマウスにおける肝発癌機構

ROS : reactive oxygen species, ETS : electron transfer system,
JNK : c-Jun N-terminal kinase, AP-1 : activator protein 1

1. SREBP-1c の発現がコア蛋白によって増加
→ 中性脂肪の産生増加
2. MTP の活性低下
→ 肝からのVLDL分泌の抑制
3. HCVによるインスリン抵抗性の誘発
→ 脂肪酸 (fatty acid) の末梢からの放出, 肝への取り込みの増加

図5 C型肝炎における肝脂肪化発生機構

TG : triglyceride, FA : fatty acid,
VLDL : very low density lipoprotein,
SREBP-1c : sterol regulatory element binding protein 1c,
MTP : microsomal triglyceride transfer protein

環の点からも肝脂肪化は合目的である。

C型肝炎において、肝脂肪化の存在はIFN治療への反応不良や線維化進展の独立した決定因子であり、また、肝硬変患者では肝発癌の危険因子

である。脂肪化による炎症の惹起, ROS産生, DNA傷害等が考えられる。また、コア蛋白は核内受容体であるRXR- α やperoxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)を活性化させ

る⁹⁾。なかでもPPAR α はRXR- α とヘテロダイマーを形成して脂質代謝に関与する遺伝子発現を調節するが、このPPAR α をノックアウトしたコア遺伝子トランスジェニックマウスにおいては、肝脂肪化や肝発癌が認められなかった。この結果から、核内受容体がコア蛋白による肝臓の病態に重要な役割を担っていることが考えられる。

4) C型肝炎とインスリン抵抗性、糖尿病

C型肝炎では、肝硬変に至る前の段階で、インスリン抵抗性を生じることが知られている。既に様々な報告があるが、日本人における検討でも、HCV感染者ではHBV感染者と比べて有意に糖代謝異常が多いことが示されている。

HCVコア遺伝子マウスを用いた研究で、コア蛋白によってインスリン抵抗性が誘発されることが示された。このマウスモデルは肝線維化を起こさないため、ヒトでみられる肝線維化進行度や生活習慣の違いといった修飾因子を除外し、HCV感染それ自体がインスリン抵抗性を惹起することが明確となった¹⁰⁾。機序としては、HCVによる炎症性サイトカイン上昇とインスリンシグナル阻害が知られている。実際に、C型肝炎感染者での詳細な検討で、肝線維化の全くない患者または軽微な患者においてもインスリン抵抗性が存在し、このインスリン抵抗性の程度が肝線維化の予後について有意な独立予測因子であることも確認された。さらに、抗ウイルス治療でHCV排除(sustained virologic response: SVR)が得られると、インスリン抵抗性も改善するという報告が多数ある。発癌に関しても、糖尿病の合併はC型慢性肝炎患者の肝発癌リスクを9.4倍に高め、高インスリン血症が肝癌の増殖速度と正の相関を示すことが知られている。一方で、インスリン抵抗性の強い症例では、これまで長らく抗ウイルス治療の根幹であったIFN治療の成績が悪いとの知見も得られている。最近では、直接作用型抗ウイルス薬(direct acting antiviral: DAA)による治療が始まり、極

めて高率にHCV排除が得られるようになったため、インスリン抵抗性の違いによるSVR率の差は目立たなくなってきた。しかし、SVR後も肝発癌の危険性は少なからず残るため、この発癌抑制の観点からはインスリン抵抗性及び高インスリン血症の改善は重要である。C型肝炎患者においては、体重減量によりインスリン抵抗性が低下し、肝線維化も改善することが確認されている。

このように、HCVコア蛋白は、ROSの産生、細胞増殖シグナルの亢進、肝脂肪化、インスリン抵抗性等の一連の現象を引き起こす。コア蛋白存在下で、組織学的な炎症(histological inflammation)はないが、生化学的な炎症(biochemical inflammation)が起きているとも言える。

5) C型肝炎治療の進歩と肝発癌制御

IFN単独治療から始まったC型肝炎治療は、リバビリン併用、ペグ・IFNを経て、DAA(direct acting antivirals, 直接作用型抗ウイルス薬)の時代に入っている。それも、当初はリバビリン併用ペグ・IFNに1種類のDAAを併用する治療法であったが、わずか3年を経て、IFNフリーの時代に突入した。DAAとは、HCVの複製に必要な「装置」を特異的に阻害する薬剤であり、現在までHCVのNS3/4Aプロテアーゼ、NS5Aタンパク、NS5B RNAポリメラーゼの3つのHCV蛋白をターゲットとした薬剤が承認・販売されている。2～3種類のDAAを併用したIFNフリー-regimenが日本では使用可能である。ウイルス排除を示すSVRは95%を超える高率となっている。SVRが達成されると肝発癌は抑制される。しかし、注意すべきは、SVRはあくまでもHCV感染の治癒であって、肝疾患の治癒ではないということである。ある程度進行した慢性肝炎では肝発癌リスクは高止まりする。また、男性患者やSVR達成時に65歳以上の場合には、SVR後も肝発癌リスクが高いことが知られている。したがって、

SVR達成後も継続した診療，特に肝臓の画像検査（腹部超音波検査等）を行うことが必要である。また，SVR後の肥満，糖尿病合併，飲酒は肝発癌リスクを高めることも，患者によく伝えておく必要がある。

5. 非B非C型肝炎の増加

我が国においては，C型肝炎は未だに肝臓の最大の原因であるが，最近では，HBs抗原もHCV抗体も陰性の非B非C型肝炎の増加が全国的に見られてきている。全国調査でも肝臓患者のうち25%以上が非B非C型肝炎となっている¹⁾し，外科での肝切除例では50%を超えているとの学会報告もある。この非B非C型肝炎とは，一体何であろうか？

1つ考えられるのは，アルコール性肝硬変に合併した肝臓癌である。HCV発見後，一時期は，肝臓癌合併のアルコール性肝硬変は皆，HCV陽性とも言われていたが，最近の検討では，非B非C型肝炎の約20%はアルコール性肝硬変に合併したものである。また，非飲酒者におけるNASH，NAFLDに関連した肝臓癌も30%以上を占めるものと推測されている。ただ，「大酒家ではない飲酒者」かつ「そこそこの肥満」の人，あるいは糖尿病や肥満の人での肝臓癌発生も無視できない状況となっており，詳しい高危険群の早急な設定が望まれる。また，中等量の飲酒

や過去の大量飲酒，会社勤務時代の大量飲酒が70歳代での肝発癌に与える影響についても詳細な検討が望まれる。

おわりに

国民病である肝炎・肝臓癌との戦いと克服への歩みの中における，B型肝炎，C型肝炎のウイルス肝炎における病態発現機序，肝発癌機序解明について解説した。ウイルスそのもの，免疫を介した炎症，代謝因子，環境因子が組み合わさって高い発癌率を示すと考えられる。高ウイルス量状態を伴う炎症の持続は肝発癌の大きな危険因子である。C型肝炎に対するDAA（direct acting antivirals，直接作用型抗ウイルス薬），B型肝炎における核酸アナログ（逆転写酵素阻害薬）の開発によって，肝炎・肝臓癌の克服が近付いてきた一方で，非B非C型肝炎患者が増加しつつあり，アルコール性肝硬変やNASHを含む病態の克服へと力を入れなくてはならない。肝炎・肝臓癌との戦いの中で，肝臓医は（特にC型肝炎診療においては）勝利を実感している向きが多いと思われる。しかし，肝炎ウイルスという外敵に勝利しても，非B非C型肝炎という内なる敵が待ち受けている。決して戦いは終わらないのである。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 国立癌研究センター：最新がん統計. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Tateishi R, et al : Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma : a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol* 50 : 350-360, 2015.
- 3) Koike K, et al : High-level expression of hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 19 : 810-819, 1994.
- 4) Kim CM, Koike K : HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 351 : 317-320, 1991.
- 5) Koike K, et al : Induction of cell cycle progression by hepatitis B virus HBx gene expression in quiescent mouse fibroblasts. *J Clin Invest* 94 : 44-49, 1994.
- 6) Moriya K, et al : The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 4 : 1065-1067, 1998.
- 7) Moriya K, et al : Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 61 : 4365-4370, 2001.
- 8) Tsutsumi T, et al : Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. *Hepatology* 50 : 378-386, 2009.
- 9) Moriya K, et al : Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 78 : 1527-1531, 1997.
- 10) Shintani Y, et al : Hepatitis C virus infection and diabetes : direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126 : 840-848, 2004.