

### 3 C型肝炎と宿主遺伝子

三代 俊治

東芝病院研究部

土方美奈子

国立国際医療センター研究所

呼吸器疾患研究部

### Hepatitis C and Host Genes

Shunji MISHIRO

Department of Medical Sciences,

Toshiba General Hospital

Minako HIJIKATA

Department of Respiratory Diseases, Research Institute,

International Medical Center of Japan

#### 要 旨

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の奏効率は、現今ベストとされる治療法（IFN + Ribavirin）を以てしても高々50%でしかなく、しかもこの治療法は時間と費用と患者の苦痛という「大きな代償」の上に成立しているから、もし治療開始前に個々の症例の治療効果予測を行うことが出来たならば、効く症例にはインターフェロンを使うが効かぬ症例には使わないという individualized (tailor-made) therapy が可能となり、それによって奏効率は上昇し医療費は削減され、就中、なによりも「金銭的・身体的・精神的苦痛に耐えて治療を受けたが結局無効だった」と嘆く人々の数を激減せしめ得る。この『治療効果予測』を可能にする為には、ウイルス側因子だけでなく宿主側因子をも解析せねばならない。本稿では、それに関係する二つの遺伝子（*MBL*と*MxA*）の polymorphism について述べる。

#### *MBL* の SNPs

先天免疫は様々な因子によって構成されているが、その中の重要メンバーの一つであるところの mannose binding lectin（遺伝子名 *MBL*）は、表面に糖鎖を有する病原体を認識して食細胞へとそ

れを運搬すると同時に補体系をも活性化するという機能を有している。もしこの *MBL* 蛋白の機能に個人差があれば、表面に糖鎖を有する HBV（B型肝炎ウイルス）や HCV（C型肝炎ウイルス）の排除にも個人差が生じる筈である。英国から「*MBL* genotype が HBV 排除の如何に関係する」

Reprint requests to: Shunji MISHIRO  
Department of Medical Sciences  
Toshiba General Hospital  
6-3-22 Higashi Oh-i,  
Shinagawa 140-8522 Japan

別刷請求先：  
〒140-8522 東京都品川区東大井6-3-22  
東芝病院研究部 三代俊治

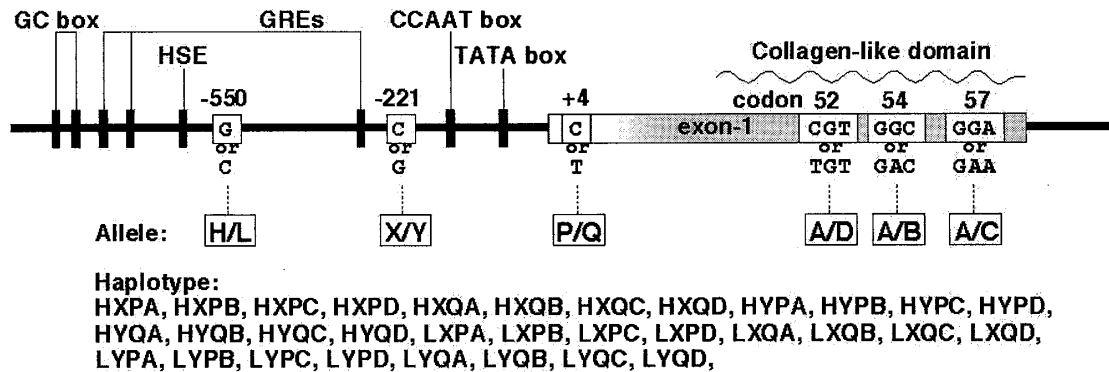


図 1

との論文も出ていたので、我々は最初、*MBL*の genetic polymorphism を解析するに collagen-like domain の SNPs (single nucleotide polymorphisms) のみを以てした。但し、HBV を対象にしたら全くの「追試実験」になってしまうので、我々は HBV の代わりに HCV を対象に選んだ。しかし、その結果は必ずしも捗々しくなかった。

*MBL*の genetic polymorphism は coding region の中にのみ存するのではない。そこで、次の一手として我々は *MBL*の promoter region にある SNPs をも含めて解析し、haplotype (図 1 参照) と HCV 排除との間の関係を調べる試みを開始した。今度は「手ごたえ」があった。*MBL* gene haplotype と *MBL* 蛋白血中濃度との間に有意な相関が得られたのである (図 2)。そして、*MBL* 蛋白血中濃度の高い群に対応する *MBL* haplotype (“YA-type”) を持つ患者群は、そうでない患者群に較べてインターフェロン治療の奏効率が有意に高かった (表 1)<sup>1)</sup>。

### Promoter SNPs への関心

扨て、上記の *MBL* に関する仕事は我々に一つの「意外な示唆」をもたらした。あの仕事に着手した当時、SNPs に関して我々は「アミノ酸置換を伴う塩基置換によって蛋白質の質的多型がもたらされ、それが表現形質の多型を産み出している」という単純にして幼稚な認識しか持っていなかった。而して、少なくとも *MBL* に関する限り、

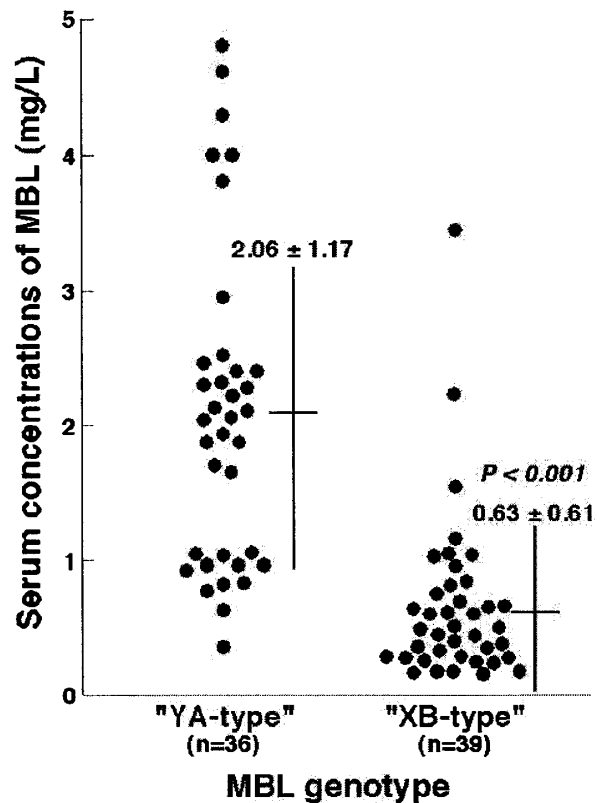


図 2

インターフェロン感受性を左右していたのは「質的な差 (例えば codon 54 の多型)」よりは寧ろ「量的な差 (例えば promoter 領域内の X/Y locus の多型)」であるらしいという結果が出たのである。

周知の如く、promoter region というのは遺伝子発現の量的制御に関わる重要なユニットを含ん



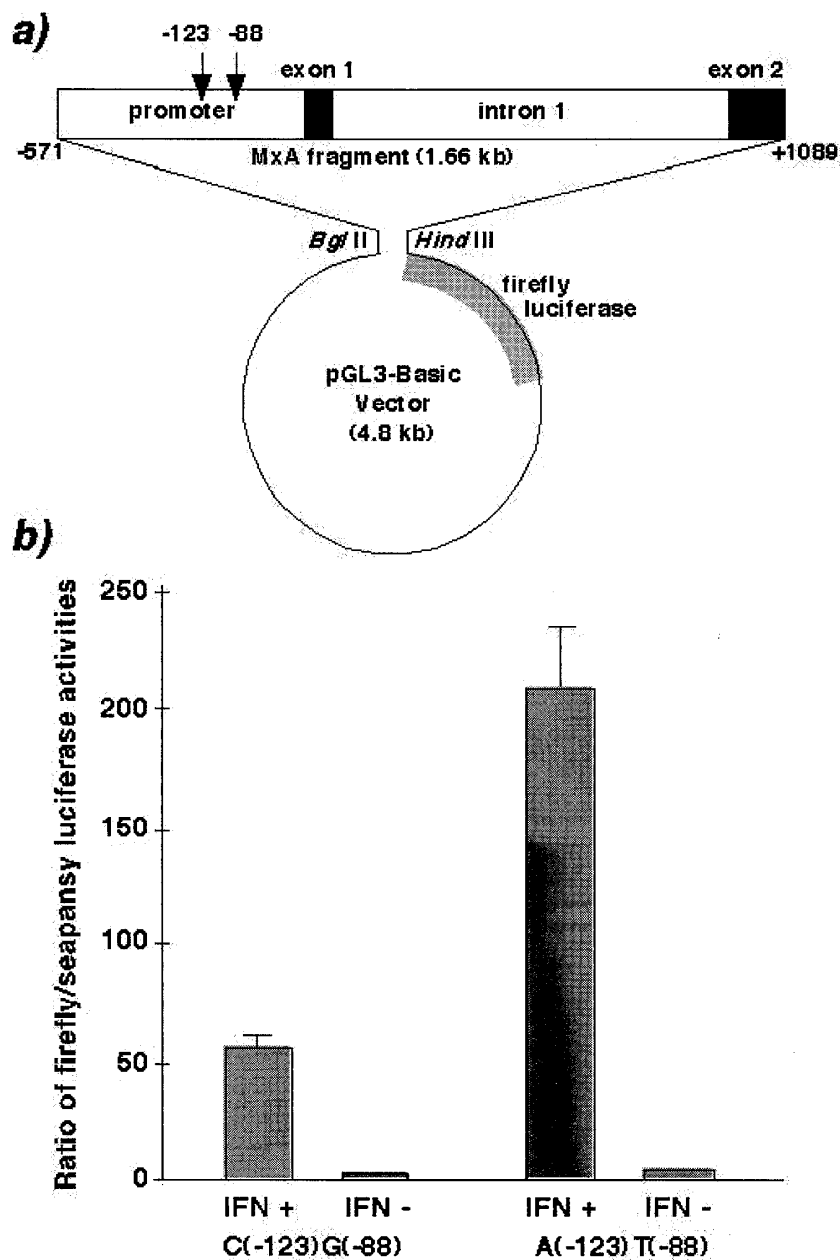


図 4

性が生まれた。「Promoter SNPsの探索」である。発現蛋白の「質」ではなく「量」の多型に照準を絞っている故に、これは microarray 等を用いた発現プロファイル解析とも一脈通ずるところのある方向性である。

#### MxA の promoter SNP

我々が次に promoter SNPs を探索した標的遺

伝子は MxA である。Mx 遺伝子は最初マウスで見つかった (ヒトのそれが MxA)。Mx 遺伝子がコードする蛋白 (Mx protein) はインターフェロンによって発現誘導される多くの蛋白の一種であって、single-strand RNA virus の複製を抑制する機能を持っている。マウスでは Mx の coding region 内に欠失や点変異を伴うことによって正常長の Mx protein を産生し得ない系統 (Mx<sup>-/-</sup>) が存在し、そういうマウスにインフルエンザウイ

表2 MxA promoter genotype frequencies compared between interferon-responders and nonresponders, divided further by HCV genotypes.

HCV genotype	MxA promoter	SR (n=18)	NR (n=85)	P
1b	-123 C/C	9 (50%)	54 (64%)	0.28 (0.42*)
		9 (50%)	31 (36%)	
	-88 G/G	5 (28%)	45 (53%)	0.052
		13 (72%)	40 (47%)	
2a or 2b	-123 C/C	12 (35%)	15 (71%)	0.0092
		22 (65%)	6 (29%)	
	-88 G/G	11 (32%)	14 (67%)	0.013
		23 (68%)	7 (33%)	

One patient infected with mixed genotypes of HCV (1b plus 2a) was precluded from this Table. \*With Yates' adjustment. SR: sustained responders. NR: nonresponders.

ルスを接種するとバタバタ死ぬ（他方、 $Mx^{+/-}$ あるいは $Mx^{+/-}$ はピンピンしている）のである。ヒトのMxAにも、coding region内の多型が存在する可能性は當然にして考えられたが、前項で既述した理由により我々は先ず promoter regionの中のSNPsを探索した。

MxAの promoter SNPは直ぐに見つかった。即ち、MxA遺伝子の promoter region内にはISRE (interferon-stimulated response element)のコンセンサス・モチーフに該当する配列が少なくとも2箇所あるが、そのうちの一方の配列の中に（マイナス88の positionに）G or TというSNPの存在することが判明した（図3）。そして、後に、その上流に（マイナス123の positionに）もう1箇所SNPが存在する（C or A）ことも分かったが、両者の間には強い連鎖不均衡が認められた（即ち、-123がCならば-88はG、前者がAならば後者はTでありがちだった）。

ISRE内部のSNPはインターフェロンによるMxA proteinの誘導能に多少とも影響を与える可能性が考えられたので、*in vitro*で promoter assayを行ったところ、-123にA、-88にTを有するMxA promoterの方が、それぞれCとGを有するそれより明らかに高い promoter activityを示すこ

とが分かった（図4）。そして、この*in vitro*での成績を裏付けるかのように、C型肝炎患者に於いても同部位にAとTを有する方がCとGを有するよりはインターフェロン治療感受性が高かった（表2）<sup>2)</sup>。因みに、我々が得たこの臨床成績は、後日、虎の門病院の熊田博光先生達の調査によっても部分的に再現されている。ここに「部分的に」と書いた理由は、彼等のスタディーでは「HCV-1bの感染であって且つ low titer groupに於いてのみ有意差が出た」からである。

#### スコアリングシステム

MxAやMBLの他にも、*IFNAR1*, *LMP7*, *IRF3*, *CCR5*等、幾つかの遺伝子の多型がインターフェロン治療効果に関係している可能性を示すデータも得られつつある。他にも続々と出てくるだろう。しかし、SNPsを探索するだけでは片手落ちである。探索によって得られた複数の遺伝子の複数のSNPsを組み合わせて、当初の目的であるところの治療効果予測に有用たらしめる為には、少なくとも線形代数的な数式が必要であり、その数式（=スコアリングシステム）を案出するのは bio-informaticianの仕事である。

## おわりに

## 文 献

幾つかの宿主遺伝子の幾つかの polymorphism がインターフェロン治療感受性に関係していると示唆するデータが得られてはいるものの、現時点では、それらを全て総合しても、ウイルス側因子 (viral load, viral genotype, viral mutations, etc) のみを以てする治療効果予測の精度には及ばない。即ち、現状ではウイルス側因子が「主」で、宿主側因子が「従」である。勿論、真に重要な宿主遺伝子多型を未だ見つけ得ないでいる可能性は当然にしてある。しかし、ひょっとすると、真に重要なウイルス側因子をも我々は見落として来ているのかもしれない。

- 1) Matsushita M, Hijikata M, Matsushita M, Ohta Y and Mishiro S: Association of mannose - binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon - resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. *J Hepatol* 29: 695 - 700, 1998.
- 2) Hijikata M, Mishiro S, Miyamoto C, Furuichi Y, Hashimoto M and Ohta Y: Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analyzing two SNP sites (-123 and -88) in vivo and in vitro. *Intervirology* 44: 379 - 382, 2001.

## 4 呼吸器感染症と自然免疫関連遺伝子多型

徳江 豊

東北大学加齢医学研究所

呼吸器腫瘍研究分野

Respiratory Infection and Innate Immunity -  
Associated Gene Polymorphism

Yutaka TOKUE

*Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine,  
Institute of Development, Aging and Cancer,  
Tohoku University*

## 要 旨

**目的:** マンノース結合レクチン (MBL) などの自然免疫機構に関与する遺伝子には多型が存在し、蛋白レベルの質的・量的変化が報告されている。これら自然免疫機構関連物質の遺伝子多型が呼吸器感染を繰り返す原因の一つとなる可能性があり、種々の呼吸器感染症の宿主感受性と遺伝子多型の関連を検討した (東北大学倫理委員会承認済み)。

**対象・方法:** 1) 明らかな免疫的基礎疾患を認めず、肺炎または気管支炎を1年に2回以上繰

Reprint requests to: Yutaka TOKUE  
Infection Control and Prevention Center  
Gunma University Hospital  
3-39-15 Showa-machi,  
Maebashi 371-8511 Japan

別刷請求先: 〒371-8511 前橋市昭和町3-39-15  
群馬大学医学部附属病院感染制御部 徳江 豊