

# 核酸アナログ投与下HBV関連肝細胞癌の発生機序解明



有田 淳一

Junichi Arita

教授

医学博士

医学系研究科 医学専攻 消化器外科学講座

## 研究キーワード

肝細胞癌、核酸アナログ、HBV感染、次世代シーケンサー、cccDNA

## 研究概要

B型肝炎に対する核酸アナログの投与は2000年から開始され、標準療法となっているがHBV関連の肝細胞癌患者の頻度に大きな変化はない。つまり核酸アナログでHBVの増殖を抑えるだけでは十分な発癌抑制効果が得られていないのだが、原因・機序はまだ分かっていない。核酸アナログ投与下で発癌が起きた場合、(1) それまでに蓄積された宿主ゲノムへの組み込みが発癌のドライバーになっている、(2) 核酸アナログでは細胞質でのHBx, preS-2などトランス活性化作用を有する蛋白の産生が止まらず、そのターゲットとなるドライバー遺伝子の活性化が起こる、のいずれかが想定される。本研究では、この仮説を検証すべく、核酸アナログ投与後の発癌例を対象として、(a) cccDNAのレベル、(b) 癌部・非癌部のpreS-Sゲノム、HBxゲノムの多様性、(c) 癌部のHBVの宿主ゲノムへの組み込みパターンを検討し、核酸アナログ開始後の肝癌予防のストラテジーにつなげることを目標にする。

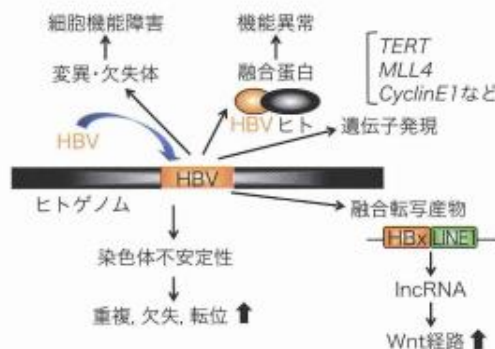


図1 HBVゲノムのヒトゲノム組み込みによる発癌の影響

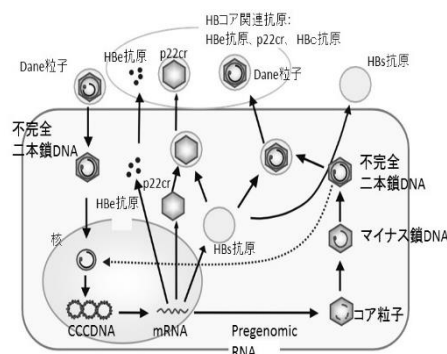


図2 HBV複製過程

(田中靖人他 モダンメディア54巻12号2008 より改変)

## 予想される応用例

核酸アナログ投与後のHBV患者に対する新たなスクリーニング基準の策定。肝細胞癌抑制のための創薬へのつながり。

## 産業界へのアピールポイント

HBV関連肝細胞癌の組織検体の使用。  
次世代シーケンサーを用いたゲノム解析。