

課題番号 : 26指112
研究課題名 : 宿主因子と糖鎖抗原を用いた糖代謝異常を伴う肝病態促進マーカーの確立
主任研究者名 : 是永匡紹
分担研究者名 : 柳内 秀勝
キーワード : 2型糖尿病、肝がん、肝硬変、SNPs、宿主因子

研究成果（糖尿病関連 SNPs と肝病態促進との関係）：

倫理委員会に承認済みである「糖代謝異常に伴う肝疾患増悪因子に関与する宿主因子と糖関連マーカーの解析(206)」「肝疾患病態指標血清マーカーの開発と迅速、簡便かつ安価な測定法の実用化に関する研究(1122)」に沿って研究代表者及び、全国肝炎拠点病院のネットワークを行かした協力者研究協力者より本研究について書面と口頭で説明し、「糖代謝異常に伴った肝病態進行例」より、文書による同意取得後、通常の診療に必要な採血を行う際に genomic DNA 抽出用の血液と糖鎖抗原測定用の血液を採取する。国府台病院糖尿病内科とも連携をはかり、「糖代謝異常を長期間伴いながら肝線維化・肝発癌進展を認めない症例」の sample 収集を行った。集められた sample を、DigTga2 assay や Taqman assay により糖尿病関連 SNPs や肝疾患関連 SNPs を測定した。非発癌 330 例と発癌 59 例の比較検討では、肝病態促進 SNP である PNPLA3 と糖尿病関連 SNP である genome A 遺伝子が独立して肝発癌に関与することがわかり、現在論文投稿中である。

これらの SNPs は C 型慢性肝疾患には影響を及ぼさないこと、また、今後増加することが予想される非肝炎ウイルス患者の高リスク群の絞り込みに有用であり、医療費削減や簡易診断法の確立に有用だと思われる。

Subject No. : 26SHI112

Title : Association between host factor and hepatocellular carcinoma in non-viral patients with type 2 diabetes

Researchers : Masaaki Korenaga

Key word : Type 2 diabetes, Hepatocellular carcinoma, Liver cirrhosis, single-nucleotide polymorphisms, host factor

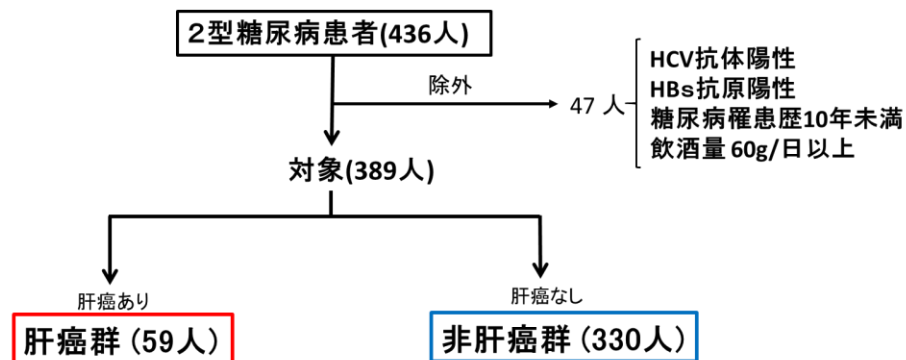
ACKGROUND AND AIMS: Several metabolic disorders, such as type 2 diabetes (T2DM), obesity and hepatic steatosis associate with the liver cirrhosis and development of hepatocellular carcinoma. New genetic loci that contribute to the development of T2DM have been identified by genome-wide association studies. The aim of this study is to examine the association of T2DM susceptibility loci and the progression of liver disease in Japanese patients with T2DM.

Methods: We genotyped 359 T2DM Japanese subjects without viral hepatitis, who underwent FibroScan for measurements of liver stiffness for the following T2DM related single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in Japan; EIF2AK4 rs2250402, KRT4 rs2307027, FAM60A rs3741872, ANGPT4 rs574628, SPDEF rs2233647, A2BP1 rs3785233, Intergenic rs2075931, SLC30A8 rs13266634 rs3802177, HHEX rs1111875 rs7923837, CDKN2B rs10811661 rs564398, GCKR rs780094, IGF2BP2 rs4402960 rs1470579, CDKAL1 rs7754840 rs7756992, TCF7L2 rs7903146, KCNJ11 rs5219, PPARG rs1801282, KCNQ1 rs2237892, HNF1B rs7501939 rs4430796, KCNJ15 rs743296 rs3746876, ACACB rs2268388, SRR rs391300 rs4523957, PTPRD rs17584499, and KCNQ1 rs231359 rs223895. All patients without viral hepatitis had more than 10 year' s history of T2DM and were genotyped PNPLA3 rs738409.

Results: In T2DM patients without viral hepatitis, the genome A rsXXXXX risk alleles exhibited significant associations with HCC group. No other SNPs were significantly associated with HCC. The distribution of PNPLA3 rs738409 risk alleles significantly increased in HCC group than in control, however genome A and PNPLA3 risk alleles were independently associated with HCC

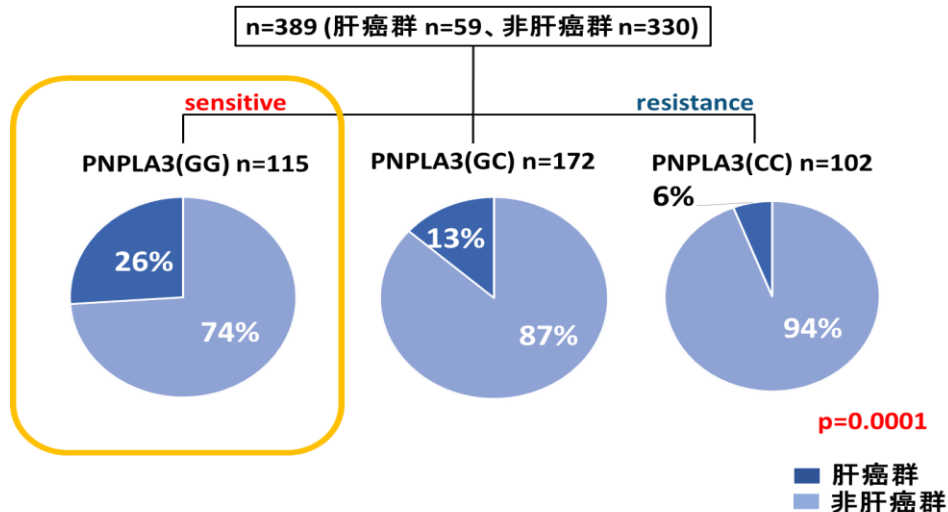
Conclusions: The rsXXXXX in the genome A gene is associated with liver disease progressions in Japanese T2DM patients who do not infect HBV/HCV.

H26年度成果



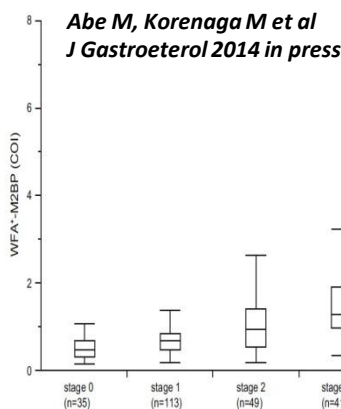
* 各SNPのAllele 頻度、Genotype頻度を比較して、肝発癌に関連するSNPを同定する

2型糖尿病と肝発癌の関係を明らかにするために採血時65歳以上で10年間以上2型糖尿病治療歴を有し、大量飲酒歴ない330例を対象に、肝癌群(n=59)との比較を行った



脂肪性肝疾患促進SNPsであるPNPLA3(risk allele :G)が有意に肝癌群に多く存在した。

Usefulness of New Glycogen marker (WFA+-M2BP) for NASH and HCC



Yamasaki K, Korenaga M et al Hepatology 2014 in press

The cumulative HCC incidence rates (number at risk)

WFA+-M2BP levels (COI)	N	5 th year	10 th year	15 th year
≥4	118	30.5% (89)	54.1% (61)	77.0% (50)
1-4	434	3.9% (342)	14.8% (197)	31.6% (90)
<1	155	0% (109)	1.1% (60)	3.1% (10)

PNPLA3(risk allele :G)とgenome A (risk allele :G)とは独立して肝癌発症に関与した。

脂肪性肝炎が進展すると新規糖鎖線維化マーカーWFA+-M2BPは上昇した(肝硬変cutOff 1.48)

新規糖鎖線維化マーカーWFA+-M2BP値が4以上であれば、15年間で77%発癌する

課題番号 : 26指112
研究課題名 : 環境因子からみた糖尿病関連肝硬変・肝癌促進要因の解析研究
主任研究者名 : 是永匡紹
分担研究者名 : 柳内秀勝

キーワード : インスリン、肥満、肝発がん

研究成果 : 「糖代謝異常を長期間伴いながら肝線維化・肝発癌進展を認めない症例」の sample 収集を行うと同時に、糖代謝マーカー、身長、体重、骨格筋、体脂肪量や糖尿病治療薬の聞き取りを詳細に行い、肝線維化促進症例と比較検討する。また、超音波検査を行い、肝硬度の測定を積極的に行った。本年度で 100 名を超える症例の登録を終了し、また糖尿病期間や治療薬情報を解析した。

インスリン使用は肝線維化・肝発がんに関与すると報告されるが、登録例の約 20% がインスリン使用であった。その多くが、長期間インスリン使用継続しているにも関わらず、肝病態は進行していなかった。そこで内因性インスリン分泌を表し、その値がインスリン使用に影響されない C-peptide を測定したところ肝癌群が非肝癌群より有意に高く、内因性インスリン分泌能が肝発癌に関与すると考えられた。更に、インスリンを使用している患者のみに限って解析を行っても同様であり、インスリン使用者で肝発癌をした症例では内因性インスリン分泌能が比較的保たれている症例が多いと考えられた。本検討よりインスリン使用をしても、すでに内因性インスリン分泌が低下している症例（＝適正使用されている）では肝発癌への影響は少ないと考えら、更なる症例を増やして解析中である。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：26指112

研究課題名：肝炎の海外連携等に係る研究

主任研究者名：是永 匡紹

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection.	Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M , Mizokami M, Narimatsu H	Liver Int	in press	2015
Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan.	Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M , Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group	J Gastroenterol Hepatol	in press	2015
Clinicopathological characteristics and diagnostic performance of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein as a preoperative serum marker of liver fibrosis in hepatocellular carcinoma.	Fujiyoshi M, Kuno A, Gotoh M, Fukai M, Yokoo H, Kamachi H, Kamiyama T, Korenaga M , Mizokami M, Narimatsu H, Taketomi A; Hepatitis Glyco-biomarker Study Group.	J Gastroenterol	in press	2015
Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study.	Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M , Kanto T, Mizokami M; prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database.	BMC Public Health	in press	2015
A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus.	Hiramine S, Sugiyama M, Furusyo N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M , Murata K, Masaki N, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M.	J Gastroenterol	in press	2015
Wisteria floribunda agglutinin positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients.	Tamaki N, Kurosaki M, Kuno A, Korenaga M , Togayachi A, Gotoh M, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Hattori N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Mizokami M, Narimatsu H, Izumi N	Hepatol Res	in press	2015
Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.	Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M , Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M.	Lancet Infect Dis	15(6):645-53	2015
Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice.	Korenaga M , Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K.	Liver Int	35(4):1303-14	2015
Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease.	Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M , Hiasa Y, Mizokami M , Narimatsu	J Gastroenterol	50(7):776-84	2015

研究発表及び特許取得報告について

Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M , Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T	J Gastroenterol	50(8):894-902.	2015
Prevalence and outcomes of acute hepatitis B in Okayama, Japan, 2006-2010.	Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Nishina S, Korenaga M , Hino K, Fujioka S, Osawa T, Itoshima T, Kawanaka M, Yamada G, Kariyama K, Takayama H, Kubota J, Morimoto Y, Mizushima T, Yamashita H, Tanioka H, Negoro Y, Toshimori J, Kobashi H, Hirano A, Itano Y, Takaki A, Yamamoto K	Acta Med Okayama	68(4):243-7	2014
Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M , Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T	J Gastroenterol	50(8):894-902.	2015
A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis.	Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, Korenaga M , Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y.	J Gastroenterol	50(1):76-84	2015
Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.	Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M , Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H.	Hepatology	60(5):1563-70	2014
High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70.	Mukaide M, Sugiyama M, Korenaga M , Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	J Virol Methods	207:169-77	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
新規肝線維化マーカーとしてのWFA+-M2BPの有効性と肝硬度測定と比較	是永匡紹 、是永圭子、杉山真也、久野敦、成松 久、溝上雅史	第50回 日本肝臓総会	東京	2014.5.29-30
肝内脂肪蓄積に関与する脾臓内鉄濃度と肝ミトコンドリア呼吸鎖複合体IV障害	是永匡紹 、杉山真也、辻美保子、近藤美幸、由雄祥代、是永圭子、村田一素、考藤達哉、西田奈央、正木尚彦、溝上雅史	第50回 日本肝臓総会	東京	2014.5.29-30
糖尿病関連SNPsとPNPLA3を用いた糖尿病合併肝病態促進症例の囲い込み	是永匡紹 、西田奈央、是永圭子、竹田努、青木孝彦、由雄祥代、山極洋子、杉山真也、今村雅俊、柳内秀勝、山田慎吾、川口巧、佐田通夫、村田一素、考藤達哉、正木尚彦、溝上雅史	第50回 日本肝臓総会	東京	2014.5.29-30
C型肝炎における肝線維化進展をどう評価し治療するか Virtual Touch QuantificationのC型慢性肝疾患の経過モニターとしての可能性	是永圭子、 是永匡紹 、竹田努、青木孝彦、山極洋子、村田一素、考藤達哉、今村雅俊、溝上雅史、久野敦、成松久。	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日
糖尿病関連遺伝子多型と肝硬度測定を用いた非B非C肝病態促進症例の囲い込み	是永匡紹 、西田奈央、溝上雅史	JDDW2014(第18回日本肝臓学会大会第101回日本消化器病総会)	神戸	2014.10.23-26
高齢・非線維化進展C型慢性肝疾患をcontrolとした遺伝子多型測定と発癌予測	是永匡紹 、杉山真也、西田奈央、青木孝彦、由雄祥代、山極洋子、是永圭子、今村雅俊、村田一素、考藤達哉、正木尚彦、溝上雅史	JDDW2014(第18回日本肝臓学会大会第101回日本消化器病総会)	神戸	2014.10.23-26
Fibroscan XL probeは、肥満例の肝線維化進展例を抽出可能か？	是永圭子、 是永匡紹 、今村雅俊、溝上雅史	JDDW2014(第18回日本肝臓学会大会第101回日本消化器病総会)	神戸	2014.10.23-26

研究発表及び特許取得報告について

慢性肝疾患における糖鎖抗原マーカーの有効性 ～非侵襲的肝硬度測定法の比較～	<u>是永匡紹</u> 、是永圭子、溝上雅史	第40回 日本肝臓学会 東部会	東京	2014年11月27 日-28日
病態関連SNPsを用いた2型糖尿病合併肝病態 進展群の囲い込み	上山三鈴、 <u>是永匡紹</u> 、溝上雅史	第40回 日本肝臓学会 東部会	東京	2014年11月27 日-28日
肥満例におけるFibroScan M・XL probe併用の 有用性～VTQとの比較～	是永圭子、熊谷恵里菜、 <u>是永匡紹</u> 、 上山三鈴、青木孝彦、山極洋子、村 田一素、今村雅俊、考藤達哉、正木 尚彦、溝上雅史	第40回 日本肝臓学会 東部会	東京	2014年11月27 日-28日
2型糖尿病合併非アルコール性脂肪性 肝疾患の肝線維化評価における問題点	熊谷恵里奈、 <u>是永匡紹</u> 、是永圭子、上山 三鈴、青木孝彦、由雄祥代 山極洋子、今村雅俊、村田一素、考藤達 哉、正木尚彦、渡辺純2、溝上雅史	第40回 日本肝臓学会 東部会	東京	2014年11月27 日-28日
ASSOCIATION OF LIVER DISEASES- RELATED SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS ON DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN JAPANESE PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS	<u>Korenaga M</u> , Nishida M, Sugiyama M, Takeda Y, Aoki Y, Yoshio Y, Ymagiwa Y Korenaga K, Imamura M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
Reducing Polymorphisms Consisting of (TA)n Dinucleotide Repeat Near IL28B Gene Interact with the Deviation of IL28B SNPs and Affect the Effectiveness of PegIFN/RBV	<u>Korenaga M</u> , Sugiyama M, Takeda Y, Aoki Y, Yoshio Y, Ymagiwa Y Korenaga K, Nishida M, Imamura M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
HIGH-THROUGHPUT AND ULTRASENSITIVE NEXT-GENERATION PCR ASSAY FOR THE QUANTIFICATION OF THE HEPATITIS C VIRUS MUTATION AT CORE AMINO ACID 70	<u>Mukaide, M.</u> , Sugiyama M, <u>Korenaga M</u> , Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
A NOVEL GENETIC MAKER TO IMPROVE THE PREDICTION OF HCV SPONTANEOUS CLEARANCE: POLYMORPHISMS CONSISTING OF (TA)n DINUCLEOTIDE REPEAT NEAR IL28B GENE	Sugiyam M, Hiramine S, Frusyo N, Ido A, Tsubouschi H, Watanabe H, Ueno Y, <u>Korenaga M</u> , Murata K, Masaki N, Hayashi J, Mizokami M	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
Reducing Polymorphisms Consisting of (TA)n Dinucleotide Repeat Near IL28B Gene Interact with the Deviation of IL28B SNPs and Affect the Effectiveness of PegIFN/RBV, but not PegIFN/RBV/TVR.	<u>Korenaga M</u> , Sugiyama M, Aoki Y, Korenaga K, Yamagiwa Y, Imamura M, Nishida N, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
COX 7 alpha 2 Inhibition in Mitochondrial Complex IV Induces Hepatic Oxidative Stress and Iron Metabolic Disorder in C57BL/6N Mouse	<u>Korenaga M</u> , Tsuji M, Kondo M, Kumagai E, Ueyama M, Korenaga K, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Association between Type 2 Diabetes Genetic Susceptibility Loci and Hepatocellular Carcinoma in Patients with Type 2 Diabetes as Determined by Fibroscan.	<u>Korenaga M</u> , Ueyama M, Nishida N, Korenaga K, Kawaguchi T, Hyogo H, Aikata H, Kumagai E, Aoki Y, Sugiyama M, Imamura M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
100% SVR4 in Japanese Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection Receiving Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks: Results from a Multicenter Phase 3 Study.	Mizokami M, Takehara T, Yokosuka O, Sakamoto N, <u>Korenaga M</u> , Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Yanase M, Toyoda H, Ikeda F, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11

研究発表及び特許取得報告について

Tendency to Develop Acute Hepatitis B and its Outcome in HIV Coinfection: Comparison with HBV Infection Alone.	Nozaki Y, Sako A, Mikami S, Kojima Y, Imamura M, Nishida N, Sugiyama M, Korenaga M , Murata K, Kanto T, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yanase M, Masaki N, Mizokami M.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
The relationship of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein and hepatocellular carcinoma developed after sustained virological response against hepatitis C virus.	Sasaki R, Yamasaki K, Mine A, Kugiyama Y, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Kuno A, Korenaga M , Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Association between (TA) _n dinucleotide repeat near IL28B gene and HCV spontaneous clearance in Japanese and African American.	Sugiyama M, Hiramane S, Furusyo N, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M , Murata K, Masaki N, Kanto T, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA+-M2BP), a glyco-marker, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis patients:	Korenaga M , Mizokami M	The 11th JSH Single Topic Conference	Hiroshima	2014.11.20-21

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

該当なし

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。