

京都大学	博士（医学）	氏名	川口 喬久
論文題目	Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers （複数遺伝マーカーを用いた日本人における非アルコール性脂肪性肝疾患のリスク予測モデル）		
（論文内容の要旨）			
<p>1. 背景と目的</p> <p>非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、明らかな飲酒歴がなく肝細胞に脂肪が沈着し肝障害をきたす疾患の総称であり、国内に約 1,500 万人の患者がいると推定されている。NAFLD の病型には、予後の良い単純性脂肪肝と、肝細胞変性壊死、線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が存在し、NASH の一部は肝硬変、肝がんに進展する。国内の NASH 患者数は 350 万人前後と推定され、毎年 1,000～2,000 人程度が NASH 由来の肝細胞がん（NASH-HCC）を発症していると考えられている。NAFLD の発症・進展には種々の因子が関与しており、遺伝的な素因の研究も進められてきたが、その全容はまだ明らかになっておらず、また、得られた知見の臨床応用も十分ではない。本研究では、肝生検により診断された 902 人の NAFLD 患者を対象に新規疾患関連遺伝子を探索するとともに、得られた遺伝子に基づく発症リスク予測モデルを構築する。</p> <p>2. 研究手法・成果</p> <p>476 人の NASH 及び 58 人の NASH-HCC 患者を含む、肝生検によって診断された 902 人の日本人 NAFLD 患者のゲノム DNA を全国 16 施設から収集し、7,672 人の日本人対照検体との間で、性染色体を含む 93,606 個の一塩基多型（SNP）を用いた全ゲノム関連解析（GWAS）を実施した。その結果、<i>PNPLA3</i> (rs2896019, $p=2.3 \times 10^{-31}$)、<i>GCKR</i> (rs1260326, $p=9.6 \times 10^{-10}$)、<i>TM6SF2</i> (<i>GATAD2A</i>) (rs4808199, $p=2.3 \times 10^{-8}$) を NAFLD 感受性遺伝子として、また、<i>PNPLA3</i> に加えて <i>DYSF</i> (rs17007417, $p=5.2 \times 10^{-7}$) を NASH-HCC 感受性遺伝子として同定した。得られた 4 つの多型について各病型間のアレル頻度を比較したところ、<i>TM6SF2</i> は NASH に、<i>DYSF</i> は NASH-HCC に、<i>GCKR</i> は単純性脂肪肝に、<i>PNPLA3</i> は NASH、NASH-HCC いずれにも関連した。</p> <p>これら 4 つの多型を用いたロジスティック重回帰分析に基づき、<i>GCKR</i>、<i>TM6SF2</i> および <i>PNPLA3</i> 多型を含む NAFLD 発症リスクの予測モデルを得た（AUC (95%CI) = 0.65 (0.63-0.67)）。本モデルに基づき NAFLD 発症リスクを 5 群に分割して評価したところ、OR (95%CI) は最低リスク群に対して低い方から順に 1.9 (1.4-2.6)、2.2 (1.7-3.0)、3.3 (2.5-4.4)、5.0 (3.8-6.6) となった。また、単純性脂肪肝から NASH への進展においては <i>PNPLA3</i>、<i>TM6SF2</i> および <i>DYSF</i> が、NASH から NASH-HCC への進展においては <i>PNPLA3</i>、<i>DYSF</i> が含まれるリスク予測モデルが得られ、最高リスク群の最低リスク群に対するリスク (OR (95%CI)) は、それぞれ 4.4 (2.7-7.4)、15.9 (3.7-144.3) であった。さらなるモデルの改善を目指して本 GWAS で $p < 1 \times 10^{-4}$ となる 10 の独立した多型を加えたところ、AUC (95%CI) が上昇した (0.69 (0.66-0.70))。一方、過去に NAFLD との関連が報告された 14 多型を加えた場合、モデルの改善は見られなかった。</p> <p>3. 結語</p> <p>新たな NAFLD 関連遺伝子を同定するとともに、得られた遺伝子をもとに発症リスク予測モデルを構築した。本発症予測モデルは、NAFLD 関連疾患の治療戦略決定支援への活用など、予防医療における活用が期待される。</p>			

（論文審査の結果の要旨）

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、明らかな飲酒歴を持たないが肝細胞に中性脂肪が沈着し肝障害をきたす疾患の総称で、予後良好な単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に分かれ、NASH の一部は肝細胞癌へ進展する。

本研究では、NASH 476 人及び NASH 由来肝細胞癌（NASH-HCC）58 人を含む日本人 NAFLD 902 症例と、対照群 7,672 例を用いたゲノムワイド関連解析による NAFLD 感受性遺伝子の探索と、各病態のリスク予測モデルの構築を行った。その結果、*PNPLA3*、*TM6SF2*(*GATAD2A*)、*GCKR*、*DYSF* 遺伝子領域に有意な関連を見出した。また *PNPLA3* は NASH と NASH-HCC に、*TM6SF2* は NASH に、*GCKR* は単純性脂肪肝に、*DYSF* は NASH-HCC と強い関連を示した。また関連が得られたこれら 4 遺伝子領域の 4 個の SNP を用いてリスク推定モデルを構築したところ、5 分位点に基づく最高リスク群のオッズ比 (95%信頼区間) は、最低リスク群に対して NAFLD で 5.0 (3.8-6.6)、NASH で 4.4 (2.7-7.4)、NASH-HCC で 15.9 (3.7-144.3) となった。

以上の結果から NAFLD は遺伝因子を用いてリスク予測が可能であることが示され、本研究はゲノム診断を用いた NAFLD の予防と NASH の予後予測に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、2021 年 2 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降