

C型肝炎治療「後」の不安に遺伝子から挑む——SVR 後肝発がん の“見えないリスク”を示す遺伝子多型を特定

～rs4778350 (PWRN4 近傍) の AA 型は SVR 後肝発がんリスクが上昇

／個別化サーベイランスに向けて～

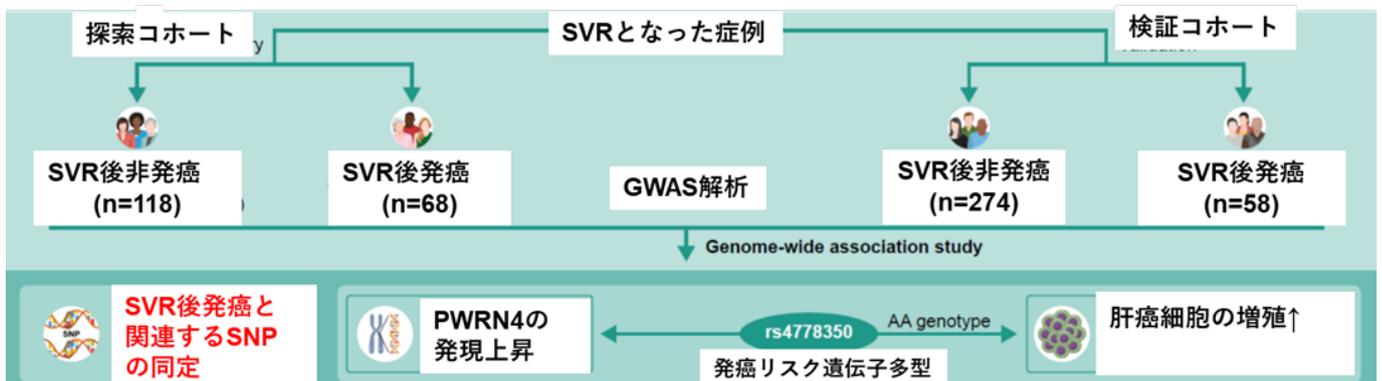
【研究成果のポイント】

- 日本の 15 施設から集積した 500 例超のデータを用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) で、rs4778350 とウイルス排除 (SVR) 後肝がん発症の有意な関連を同定した。
- rs4778350 AA 型の患者では SVR 後発がんがオッズ比 5～6 倍相当のリスク上昇を確認した。
- SVR 後発がん機序の手がかりを同定した：リスク側の AA 型でノンコーディングロング RNA である PWRN4 発現が上昇し、細胞増殖・遊走・浸潤が促進される事を明らかにした。
- アレル頻度は人種差があり、東アジアでは AA 型の割合は相対的に低いものの、欧米やアフリカでは高い傾向であった。

社会的意義

- 高リスク群の特定が可能となり、超音波・MRI 等の集中的サーベイランスで早期発見・早期治療に貢献しうる。
- 低リスク層では検査負担の最適化にも寄与し、医療資源の適正配分に資する可能性。
- PWRN4 は新たな予防・治療標的となりうる。

図 1 研究の概要



【概要】

C型肝炎は内服治療でウイルス排除（SVR）が可能になりましたが、SVR後も肝がんが生じる方がいるという課題が残っていました。北海道大学大学院医学研究院消化器内科学教室の須田剛生講師、坂本直哉教授、国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 肝炎・免疫研究センターの杉山真也テニユアトラック部長ら全国 15 施設からなる研究グループは、大規模 GWAS により 15 番染色体の遺伝子多型 rs4778350 が SVR 後の肝発癌と関連する事を特定。AA 型の方では 5~6 倍相当の発癌リスクとなる事が示されました。本成果は、誰にどれくらいの頻度で検査が必要かという個別化医療の実装に直結しうる結果となります。高リスク（AA 型）の方には丁寧で頻度の高い観察を、低リスクの方には負担軽減を——最適な検査間隔の設計が可能になりうる可能性を示すものとなります。さらに、PWRN4 という新しい分子機構が浮かび上がり、予防的介入や創薬への道も拓かれました。

本研究は、日本発の知見として世界の肝がん対策に影響を与えることが期待され、国際誌**『Biomarker Research』**に掲載が決定しました。

【研究の背景】

C型肝炎はウイルス蛋白をターゲットとした経口薬（DAA）の普及により多くの患者さんでウイルス排除（SVR）が可能になりましたが、SVR後も肝細胞がん（HCC）が発生する例は残ることが知られ、既存の臨床因子だけではハイリスク群を十分に見極められないという課題がありました。現在、世界的に SVR 後の患者さんは急速に増加しており、より客観的で再現性の高い指標の確立が求められてきました。

【研究の内容】

本研究は、日本 15 施設の SVR 達成例を対象にゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、長鎖ノンコーディング RNA PWRN4 近傍の遺伝子多型 rs4778350 が SVR 後 HCC の発症と有意に関連することを見出しました。探索コホート（HCC 発症 125 例・非発症 392 例のうち、発見ステージ 185 例）と独立した検証コホート 332 例で解析し、**rs4778350 は GWAS 有意水準の有意差 ($p=9.8 \times 10^{-15}$) を満たし、**リスクアレル保有者の合算オッズ比は約 5.9 でした。Kaplan-Meier 解析でも遺伝子多型別に累積発症率が明確に分離し、線維化の有無にかかわらず一貫した傾向を示しました（図 2）。また、多変量解析では女性、血小板高値、アルブミン高値がリスク低下と、肝硬変（F4）と rs4778350 の AA 型がリスク上昇と独立に関連しました。機序の手がかりとして、AA 型では肝臓での PWRN4 発現が上昇しており、肝がん細胞で PWRN4 を過剰発現させると増殖・遊走・浸潤が亢進しました（図 3）。すなわち rs4778350—PWRN4 軸が発がん促進に関与する可能性が示唆されます。さらに臨床的にも、**AA 型の 5 年累積 HCC 発症率は約 29%**^{**}に対し、非 AA 型は 10%未満でした。解析の再現性確保のため、**検証群（274 例の非発症・58 例の発症）**^{**}でも SNP タイピング（DigiTag2 法）を実施し、所定の統計基準で妥当性を確認しています。また、eQTL 解析・細胞機能解析・統計手法や品質管理（Illumina 日本版アレイ、BEAGLE によるインピュテーション、品質閾値など）も明示され、結果の信頼性を支えています。

臨床実装に向けては、性別・肝硬変（F4）・血小板・アルブミン・rs4778350（AA型）の5因子を組み合わせた予測ノモグラムを作成し、個々の総ポイントからSVR後HCC発症確率を読み取れる形に整理しました。なお、アレル頻度には人種差があり、東アジアではAアレルやAA型が比較的少なく、西欧・アフリカでは高頻度である点も確認されています。

図2 rs4778350 遺伝子多型とSVR後肝細胞がん率

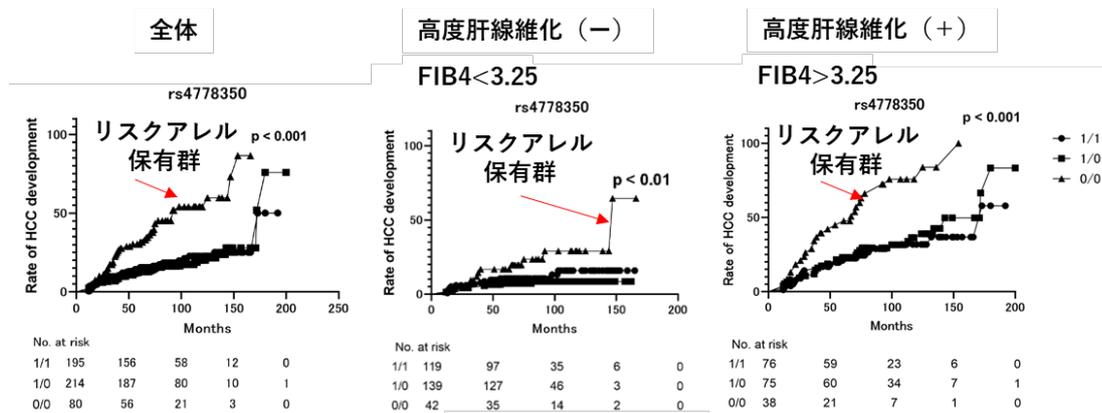
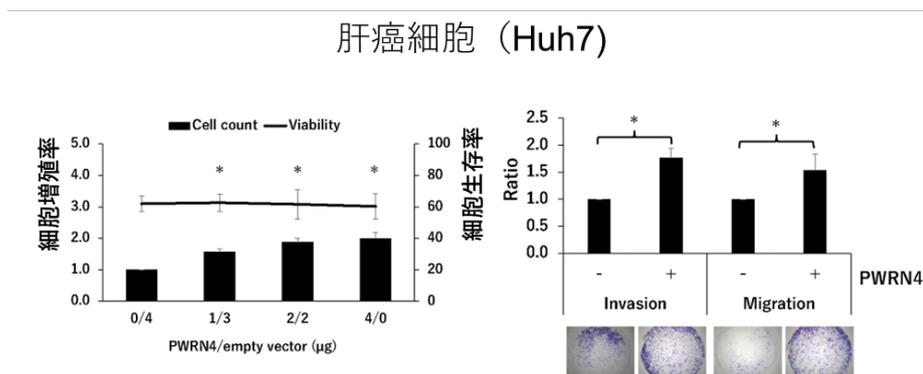


図3 PWRN4 発現は肝癌の増殖・遊走・浸潤を亢進する



【本研究結果が社会に与える影響（本研究結果の意義）】

第一に、個別化サーベイランスの実現に直結します。rs4778350 という遺伝子多型と臨床因子の組合せにより、高リスク群（とくに AA 型）を事前に把握し、超音波・CT・MRI などの検査間隔を最適化できます。これにより早期発見・早期治療の機会が拡大し、HCC 死亡の低減が期待されます。他方、相対的低リスクの方には検査負担の軽減が可能で、医療資源の効率化にも資します（ノモグラムの活用）。

第二に、新たな予防・治療標的の提示です。PWRN4 はこれまで十分に注目されてこなかった長鎖ノンコーディング RNA ですが、AA 型での発現上昇とがん関連表現型の促進が観察され、創薬や予防的介入の標的候補として浮上しました。将来的に PWRN4 経路の制御が実現すれば、SVR 後 HCC の発症自体を抑制する可能性もあります。

第三に、国際的意義です。アレル頻度の人種差は、国内外のフォローアップ戦略や臨床試験設計に影響します。日本発の知見として、多民族コホートでの前向き検証を進めることで、世界規模の HCC 対策に資するリスク層別化の枠組みを提供できます。

総じて本研究は、(1) リスク評価の高精度化、(2) 発がん機序の解明、(3) 予防・治療介入の道筋を同時に切り拓く成果と考えます。SVR 後という「治療後医療」の未充足領域に対し、遺伝子多型に基づく層別化とノモグラムによる意思決定支援を提示し、患者さんの安心と医療の質向上に具体的な解をもたらします。今後は外部コホートでのバリデーションを重ね、標準的フォローアップへの実装と PWRN4 標的の開発を目指します

本研究成果は、英国科学誌「Biomarker Research」(オンライン) に、9 月 24 日に公開されました。

【題 名】 Long Non-coding RNA PWRN4 Associated with Post-SVR Hepatocellular Carcinoma: A Genome-Wide Association Study

【著者名】 Goki Suda^{a¶*}, Masaya Sugiyama^{b¶}, Hayato Hikita^c, Akira Nishio^c, Tomohide Tatsumi^c, Tetsuo Takehara^c, Miyako Murakawa^d, Mina Nakagawa^d, Yasuhiro Asahina^d, Masashi Mizokami^e, Tatsuhiko Kakisaka^f, Yuzuru Sakamoto^f, Akinobu Taketomi^f, Koji Miyanishi^g, Yoshiyuki Ueno^h, Hiroaki Haga^h, Shinya Maekawaⁱ, Nobuyuki Enomotoⁱ, Masayuki Kurosaki^j, Motoyuki Kohjima^k, Makoto Nakamuta^k, Yasuhito Tanaka^l, Yoshiya Yamamoto^m, Masaru Babaⁿ, Hisatoshi Hanamatsu^o, Jun-Ichi Furukawa^o, Masatsugu Ohara^a, Takashi Kitagataya^a, Naoki Kawagishi^a, Masato Nakai^a, Takuya Sho^a, Koji Ogawa^a, and Naoya Sakamoto^{a*}

^aDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

^bDepartment of Viral Pathogenesis and Controls, National Institute of Global Health and Medicine, Japan Institute for Health Security, Ichikawa, Japan

^cDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

^dDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Institute of Science Tokyo, Tokyo, Japan

^eCellular and Molecular Biotechnology Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba, Japan

^fDepartment of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

^gDepartment of Medical Oncology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

^hDepartment of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Yamagata University, Yamagata, Japan

ⁱGastroenterology and Hepatology Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

^jDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan

^kDepartment of Gastroenterology, NHO Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

^lDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

^mDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Hakodate Municipal Hospital, Hakodate, Hakodate, Japan

ⁿCenter for Gastroenterology and Hepatology, Japan Community Healthcare Organization Hokkaido Hospital, Sapporo, Japan

^oInstitute for Glyco-Core Research (iGCORE), Nagoya University, Nagoya, Japan

[†]GS and MS contributed equally to this work.

【DOI】 10.1186/s40364-025-00832-9.

【URL】 [Long non-coding RNA PWRN4 associated with post-SVR hepatocellular carcinoma: a genome-wide association study | Biomarker Research | Full Text](#)

【用語の説明】

- **ゲノムワイド関連解析 (GWAS)** — 多くの人の DNA を幅広く調べ、病気のなりやすさと関係が強い場所を探す研究方法。
- **遺伝子多型 (SNP)** — 人によって DNA の「一文字」が自然に違う部分。体質や病気のなりやすさに関わることがある。
- **rs4778350** — 特定の多型につけられた“住所”のような管理番号。
- **アレル/AA 型** — ある場所の DNA の“文字の種類”をアレル、その組み合わせを遺伝子型と言います。AA 型は「A を 2 つ持つタイプ」という意味。
- **アレル頻度** — ある“文字”が集団の中でどれくらいの割合か。地域や人種で違いがある。
- **PWRN4** — たんぱく質の設計図にはならない RNA (長鎖ノンコーディング RNA) の一つ。

- **長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA)** — たんぱく質を作らない長めの RNA。遺伝子の ON/OFF 調節などに関与する事がある
- **eQTL 解析** — 「多型の違いが、遺伝子の働き（発現量）にどう影響するか」を調べる方法。
- **ノモグラム** — いくつかの項目に点数をつけて合計し、将来の発症確率を読み取れる図表。**検査間隔を決める手がかり**になります。
- **SNP タイピング** — その人がどの型（AA など）かを調べる検査。
- **インピュテーション** — 測れていない多型を統計的に**推定補完**する手法。
- **Illumina アレイ/BEAGLE/DigiTag2 法** — 遺伝子解析の機器・ソフト・手法の名前。**標準的で信頼性のある道具を使った**という意味合い。

*本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)肝炎等克服実用化研究事業 (JP25fk0210126) の一環として行われました。

お問い合わせ先

《研究に関すること》

北海道大学病院消化器内科 須田 剛生 (すだ ごうき)

T E L 011-716-1161 F A X 011-706-7867 メール gsudgast@pop.med.hokudai.ac.jp

《取材に関すること》

国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 広報管理部

Tel : 03-3202-7181 E-mail : press@jih.go.jp

北海道大学病院総務課総務係 広報担当

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学病院総務課総務係 (〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目)

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp