

NAFLD・肝線維化の臓器障害と関連SNPsの検討

国立大学法人 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門
准教授 小原 拓

(共同研究者)

東北大学病院 消化器内科

講師 井上 淳

東北大学大学院 医学系研究科

博士課程2年 高橋 一平

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)/非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) および肝線維化には遺伝的要因も影響していると考えられており、複数の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms: SNPs) がゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) などから報告されている^(1, 2)。しかしながら、従来から指摘されていた一般集団におけるGWASから得られる表現型との関連SNPの効果量が過大評価の可能性⁽³⁾に加え、それらから得られる多遺伝子リスクスコア (Polygenic Risk Score: PRS) の精度の問題および家系情報を考慮した検討の必要性が昨今指摘されている⁽⁴⁾。また、国際的にも、多世代ゲノムコホートに基づくNAFLD/NASHおよび肝線維化の関連SNPは報告されていない。

本研究の目的は、本邦の大規模多世代ゲノムコホートデータに基づいて、NAFLD/NASHおよび肝線維化の遺伝的要因を明らかにすることである。

結 果

解析対象者9,690人の平均年齢は57.1歳で、Fatty River Indexの中央値 [四分位範囲] は14.06 [5.84-32.31]、FIB-4 Indexの中央値 [四分位範囲] は1.21 [0.85-1.63]であった。

ゲノムワイド関連解析の結果、脂肪肝指数 (FLI) には、2つの遺伝子座 (TTC23、BFSP1) が関連していた (図1)。また、FIB-4 Indexには、いくつかの遺伝子座 (LINC01854、LINC02572、CPEB2-DT、HBS1L、MYB、GOT1、RYS3) が関連していた (図2)。

考 察

本研究は、日本人集団におけるNAFLDおよび肝線維症に関連する遺伝子の候補を検討した最初の研究であり、本研究において日本人一般集団におけるGWASに基づき、FLI、FIB-4指数などの肝臓関連指標と様々な遺伝子との間に同定された関連については、肝臓病

図1 脂肪肝指数 (FLI) に関するゲノムワイド関連解析

| 染色体 | Ref | Alt | Pos | Beta | P-value | 機能 | 遺伝子 | 遺伝子が関連している形質・疾患 |
|-----|-----|-----|----------|-------|---------|----------|-------|-----------------|
| 15 | CG | C | 99763074 | 0.098 | 3.89-e8 | Intronic | TTC23 | 呼吸機能、身長 |
| 20 | C | T | 17488167 | 0.369 | 2.34-e8 | Intronic | BFSP1 | 腎機能、コレステロール値、血圧 |

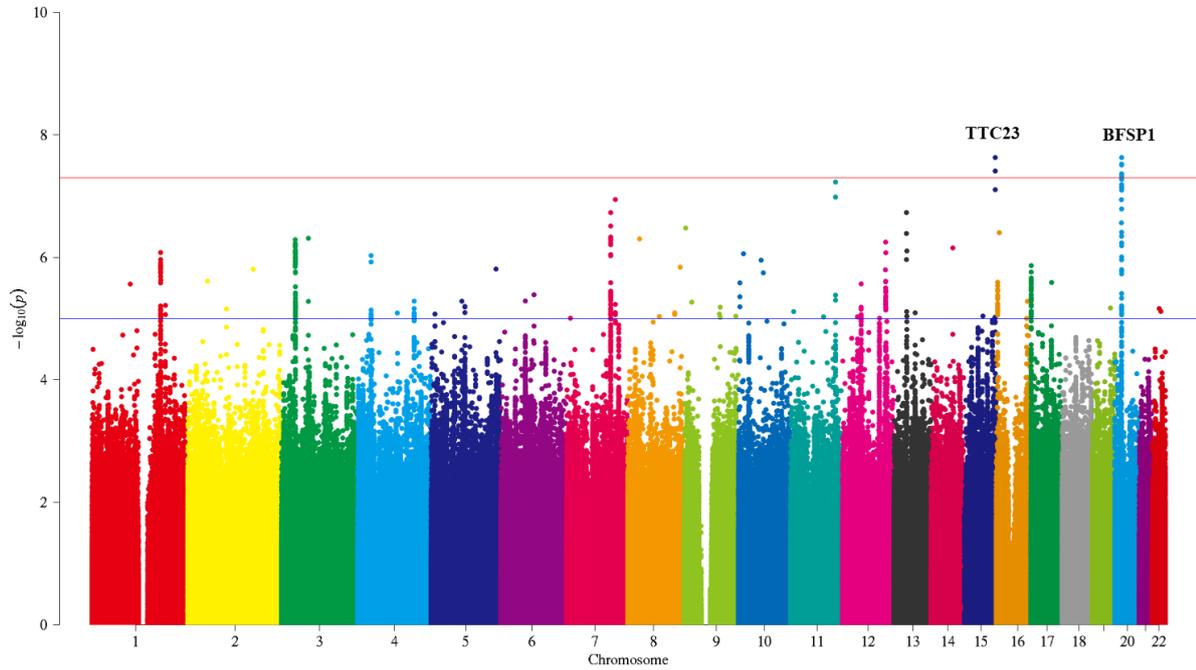
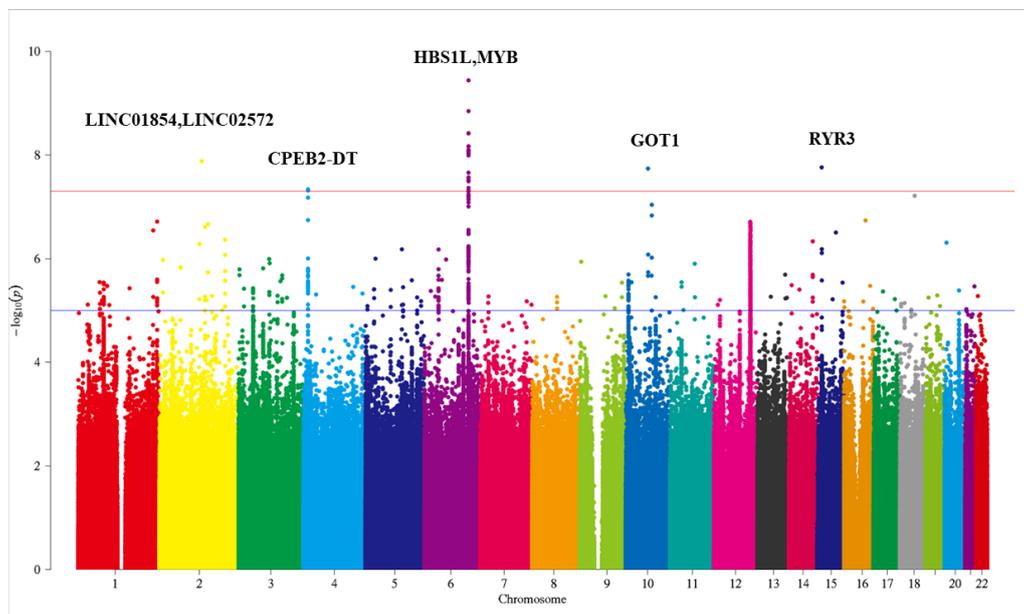


図2 FIB-4指数に関するゲノムワイド関連解析

| 染色体 | Ref | Alt | Pos | Beta | P-value | 機能 | 遺伝子 | 遺伝子が関連している形質・疾患 |
|-----|-----|-----|-----------|-------|---------|------------|---------------------|------------------------------|
| 2 | T | A | 130052506 | 0.010 | 1.31-e8 | Intergenic | LINC01854,LINC02572 | 血中たんぱく質濃度、アルコール依存症 |
| 4 | T | C | 135411228 | 0.339 | 2.70-e8 | Intronic | CPEB2-DT | 尿酸値、血小板数 |
| 6 | T | C | 68620635 | 0.031 | 1.83-e8 | Intergenic | HBS1L,MYB | FIB-4 Index、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値 |
| 10 | G | C | 101157438 | 0.032 | 1.82-e8 | Exonic | GOT1 | AST、血小板数、赤血球容積 |
| 15 | G | C | 33793048 | 0.048 | 1.73-e8 | Intronic | RYR3 | 肝機能、腸内細菌組成、長寿 |



態生理学における各遺伝子の潜在的役割に関する既存の文献等に基づいて深く議論することが可能である。

• 脂肪肝指数 (FLI) との関連

脂肪肝指数 (FLI) と有意に関連する遺伝子座はTTC23とBFSP1の2つであった。両遺伝子ともNAFLDに関与するという報告はないが、両遺伝子の潜在的な役割については詳細な検討が必要である。

TTC23は主に、タンパク質間相互作用や細胞内シグナル伝達経路への関与で知られている。肝細胞の代謝における正確な役割は不明であるが、これらの経路における変化が、NAFLDの特徴である肝臓の脂質代謝を阻害する可能性は十分にある。この遺伝子の影響は肝細胞のストレス反応にまで及び、間接的に脂質の蓄積とその後の肝機能障害を促進する可能性がある。この発見は、TTC23が肝細胞における脂質恒常性の新規調節因子である可能性を示唆しており、さらなる機能研究の基盤を提供するものである。

BFSP1は、伝統的に水晶体の構造的完全性と関連しているが、肝疾患との興味深い関連性を示している。BFSP1のような細胞構造の維持に関わるタンパク質は、代謝ストレス下での肝細胞の安定性にも寄与している可能性がある。構造タンパク質は、特に脂質沈着が増加する状況において、肝細胞の回復力に影響を及ぼす可能性がある。この仮説は、細胞骨格タンパク質の障害が代謝性疾患を悪化させるという新たな証拠によって支持されているが、BFSP1と肝臓病理との関連を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

• FIB-4指数との関連

肝線維症に関しては、複数の遺伝子座が有意な関連を示し、多様な生物学的経路の関与が明らかになった。この発見は、遺伝子制御、細胞ストレス、線維化の進行の間の相互作用の存在を強調するものである。

LINC01854およびLINC02572は、線維形成において調節的役割を果たす可能性のある長鎖遺伝子間非コードRNA (lincRNA) である。これらのRNAは、クロマチンとの相互作用や転写活性への影響によって遺伝子発現を調節することが知られている。肝臓では、これらのRNAは肝星細胞の活性化や細胞外マトリックスのリモデリングに関与する重要な経路を制御している可能性がある。これらの遺伝子座の同定は、肝線維症におけるエピジェネティックな制御の重要性を強調し、lincRNAが治療介入の有望な標的であることを強調している。

CPEB2-DTはCPEB2遺伝子の分岐転写産物であり、転写後調節に関与している可能性が高い。CPEB2自体は、特にストレス条件下で、mRNAの安定化と翻訳に関与している。肝線維症の文脈では、CPEB2-DTは細胞外マトリックスの沈着やサイトカインシグナル伝達に関与するタンパク質の産生に影響を与え、それによって線維化反応を調節している可能性がある。この調節機能は、CPEB2-DTを慢性傷害に対する肝臓の反応の潜在的なメディエ

ーターとして位置づけている。

HBS1Lは、以前は血液学的形質と関連していたが、炎症経路や代謝調節に関与することが明らかになりつつある。肝線維症におけるHBS1Lの役割は、鉄代謝と炎症を介している可能性があり、これらはいずれも線維形成に寄与することが知られている。例えば、鉄のホメオスタシスの変化は、肝星細胞活性化の主要な促進因子である酸化ストレスを悪化させる可能性がある。このことは、HBS1Lが全身の代謝状態と肝臓特有の線維化反応との間のリンクとして機能している可能性を示唆している。

MYBは細胞増殖とアポトーシスの制御に重要な転写因子である。肝線維症において、その活性は肝星状細胞の活性化と消失のバランスに影響を及ぼす可能性がある。MYBの発現調節異常は、星状細胞の活性化を促進することにより、過剰な細胞外マトリックス沈着を引き起こす可能性があり、線維化プロセスの重要な制御因子としての役割を強調している。

GOT1は、アミノ酸代謝に関与する酵素であるグルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ1をコードする。その機能障害は、酸化ストレスやエネルギー代謝異常と関連しており、いずれも肝障害や線維症を悪化させる。GOT1とFIB-4指標との関連は、線維症の代謝的基盤を浮き彫りにしており、アミノ酸代謝を標的とすることが治療効果をもたらす可能性を示唆している。

RYR3は、細胞内カルシウムシグナル伝達に関与するカルシウムチャネル蛋白質をコードしている。カルシウムホメオスタシスの調節異常は、肝星細胞の活性化とアポトーシスの一因であることがよく知られている。慢性肝疾患では、RYR3の発現または機能の変化がカルシウムシグナル伝達経路を増幅させ、線維化反応の亢進につながる可能性がある。この知見は、肝線維症の進行における細胞内シグナル伝達機構の重要性を強調している。

要 約

本研究の結果、NAFLDおよび肝線維症に関連する候補遺伝子が、一般日本人集団において同定された。今後、他の集団でのさらなる検証を通じて、NAFLDや肝線維症に関連する遺伝子がさらに同定され、これらの疾患のメカニズムや病態生理の理解が深まることが期待される。

文 献

1. Dixa Sharma and Palash Mandal. NAFLD: genetics and its clinical implications. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46:102003.
2. Silvia Sookoian and Carlos J Pirola. Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Pathogenesis to Therapeutics. Semin Liver Dis. 2019;39:124-140.
3. Naomi R Wray et al. Pitfalls of predicting complex traits from SNPs. Nat Rev Genet. 2013;14:507-515.

4. Yi Ding et al. Polygenic scoring accuracy varies across the genetic ancestry continuum. *Nature*. 2023;618:774-781.