

HNF-4α 遺伝子は原発性胆汁性肝硬変の重症化感受性遺伝子である

○野口 扶美枝¹, 稲嶺 達夫¹, 飯尾 直美¹, 比嘉 辰伍¹, 河内 歩美¹,
近藤 新二¹, 中村 稔², 石橋 大海², 大曲 勝久³, 塚元 和弘¹(¹長崎大院・医歯
薬学総合研究科, ²長崎医療センター, ³長崎県立大学)

【背景・目的】原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis : PBC)は自己免疫性肝疾患であり、発症や進行に遺伝的因子の関与が示唆されている。本研究では、PBC の重症化に関連する遺伝子を同定するために、胆汁酸の生合成に関与する遺伝子群を調整している転写因子 hepatocyte nuclear factor-4α (*HNF-4α*) に着目し、この遺伝子多型と PBC の重症度との間で相関解析を行うことで、*HNF-4α*が PBC の重症化感受性遺伝子であるかを検証した。

【方法】PBC 患者 149 名 (stage I/II/III) を対象とし、early stage 群 (stage I) と late stage 群 (stages II+III)、non-jaundice stage 群 (stages I+II) と jaundice stage 群 (stage III) に分類した。*HNF-4α* 遺伝子内に存在する single nucleotide polymorphisms (SNPs)の中から 6 つの tag SNPs を選出し、PCR-restriction fragment length polymorphism 法を用いて多型解析を行った。その後、各 stage 群間での各多型の出現頻度を有意差検定した。

【結果】Genotype 解析で、2 つの SNPs では late stage 群で出現頻度が有意に高く、1 つの SNP では late stage 群で有意に低かった。さらに、有意差を認めた 3 つの SNPs で haplotype を構築したところ、haplotype 6 や haplotype 2/haplotype 6 をもつ患者は jaundice stage 群で有意に多かった(前者が $P = 0.0020$, odds ratio = 11.0 で、後者が $P = 0.0096$, odds ratio = 13.0)。

【考察】*HNF-4α* は PBC の重症化感受性遺伝子である可能性が示唆された。Haplotype 6 や haplotype 2/haplotype 6 を持つ患者では転写因子 *HNF-4α* の転写活性が亢進するため、胆汁酸の合成能も亢進し、肝細胞内で胆汁酸が蓄積して重症化することが示唆された。また、重症化しやすいハイリスク患者群を検出するための genetic biomarker として遺伝子診断に応用できるかもしれない。