

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 星田 有人

本研究は C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染による肝炎の惹起に重要な役割を果たしていると考えられる炎症性サイトカインと、ヌクレオキャプシドを形成する HCV ウイルス蛋白であるコアの関連を研究したものであり、下記の結果を得ている。

1. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療後に、ウイルス血症の持続にも関わらず血清 alanine aminotransferase (ALT) 値の正常化が認められる無症候性キャリアと同様の状態を示す生化学的著効例が認められる。生化学的著効例および IFN 無効例の血清サイトカイン濃度 (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) を測定したところ、BR 症例において ALT 正常化に伴い IL-8 が低下していることが明らかとなり、IL-8 と血清 ALT 値、との相関が示された。
2. 生化学的著効例では ALT 上昇時、正常化時の間で HCV コア主要クローンのアミノ酸配列をダイレクトシーケンスにより得られた塩基配列を基に推定し、比較検討すると、C 末端疎水性領域のアミノ酸配列に相違が多く認められ、生化学的著効例における血清 ALT 値の上昇との関与が示唆された。
3. 生化学的著効例の ALT 上昇時、正常化時の間で HCV コアを発現ベクターにサブクローニングし、IL-8 プロモーターを有するレポーターを用いてレポーターアッセイを行ったところ、

HCV コアによる IL-8 転写活性化が ALT 上昇時、正常化時で異なり、肝炎の状態に関与している可能性が示唆された。無効例においても同様の解析を行ったが、IFN 治療前後で IL-8 転写活性化に明らかな差異を認めなかった。

4. 過去の検討にて HCV コアの C 末端疎水性領域が IL-8 転写活性化に重要であるとの知見を得ていたため、本研究で認められたアミノ酸配列の相違と IL-8 活性化能の差異との関連を発現ベクターに対するアミノ酸改変を行い検討したが、明らかな関与は認められなかった。

以上、本論文は HCV コアのアミノ酸配列の相違が、IL-8 転写活性化を介し血清 ALT 値の上昇に部分的に関与している可能性を明らかにした。C 型慢性肝炎の病態の解明に寄与する研究と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。