

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 王 岳

C型肝炎ウイルス感染から肝癌への進展には著しい個人差がある。感染から50年以上を経ても軽度の慢性肝炎にとどまる症例が認められる一方、20年程度で肝硬変へと進展、肝癌を合併する症例も多い。このような肝病態進展速度の個人差には、ウイルスの塩基、アミノ酸配列の違いに代表されるウイルス側因子、およびSNPに代表される宿主遺伝要因の両因子が寄与していると考えられる。炎症・線維化に関わるサイトカインの発現調節に関わる遺伝子多型(SNP)はサイトカイン発現の個人差に影響し、ひいては炎症・線維化を規定する可能性があると考えられる。実際にサイトカイン発現調節領域の遺伝子多型は、胃癌発症、マラリアの重症度、Crohn病の発症などに関与すると報告されている。本研究はinterleukin-1 β receptor antagonist (IL-1RA), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor α (TNF α)という代表的な炎症性サイトカインの調節領域に存在するSNPについて、274例のC型慢性肝炎患者(肝癌合併125例、肝癌非合併149例)の白血球由来DNAを用いてそれぞれのサイトカインのSNP genotypeの頻度分布を始めとした解析を行ったものである。すなわち本研究は、遺伝的要因から肝病態進展の個人差の分子病態を総合的に解明しようとする試みである。

274 例 C 型慢性肝炎患者の解析から、IL-1 β -31 遺伝子型が T/T である比率は、HCC 患者において 36% (45/125) と、非 HCC 患者の 25% (37/149) に比し、有意に高率であった。C 型肝炎患者において癌を有する率は、IL-1 β -31 の genotypes C/C (35%)、C/T (44%)、T/T (55%) と T allele の存在と共に高くなった。一方、IL-1RA と TNF α の遺伝子多型には HCC との関連がなかった。多変量解析により、IL-1 β 遺伝子型 [オッズ比 2.17 (C/T vs. C/C) 、3.73 (T/T vs. C/C)] が独立した因子として肝癌に関連していることが明らかとなった。IL-1 β -31 の遺伝子多型は C 型肝炎患者における肝発癌と密接に関連していた。IL-1 β 遺伝子型を決定することにより、肝発癌の高危険群の設定が可能となる。

なお、本研究は、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の定めたヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、行われた。実際に、「肝臓病における炎症・線維化・発癌に関与する遺伝子の探索に関する研究」として、平成 13 年 8 月に東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認をすでに得ている。

以上、本論文は、宿主側因子、特に炎症・線維化に関わるサイトカイン遺伝子多型の解析により、肝病態進展、特に肝発癌リスクの個人差を解明したものである。将来的に実際の C 型肝炎診療に貢献することが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。