

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 佐藤 雅哉

C 型慢性肝炎患者において、インターフェロン (IFN)- λ をコードする IL28B 遺伝子近傍の遺伝子多型 (rs8099917) が、インターフェロン (IFN) への治療応答性やウイルスの自然排除に関与することが示されている。IFN- λ は動物実験や細胞株を用いた研究により、抗腫瘍効果も報告されている。本研究は、IL28B 遺伝子近傍の遺伝子多型 (rs8099917) が、発癌を含めた C 型慢性肝炎の自然経過に及ぼす影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. IFN 治療歴のない C 型肝炎ウイルス由来肝細胞癌患者 351 人を対象に、IL28B (rs8099917) 遺伝子多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)、性別、Body Mass Index (BMI)、アルコール消費量、ウイルスのセロタイプが肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 発症や臨床血液マーカー、肝線維化に及ぼす影響を検討した。肝細胞癌発症年齢は、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療への高い反応性に関連する IL28B (rs8099917) メジャーアレルホモ接合群 (TT 群) において、マイナーアレル陽性群 (TG/GG 群) に比し有意に高く、TG/GG 群は既知の発癌危険因子である男性性別、BMI25 以上と共に若年での HCC 発症の危険因子として抽出された。
2. IL28B (rs8099917) TG/GG 群においては、肝線維化の進行を示す AST 対血小板比 (aspartate aminotransferase platelet ratio index, APRI) が 1.5 を超える患者の割合が有意に低く、この他 TG/GG 群は高血小板数、低 AST 値、低 ALT 値、高 PT と有意な相関を示した。従って、TG/GG 群において肝線維化、肝炎症は抑制され、肝予備能は保たれていた。
3. IL28B (rs8099917) メジャーアレルホモ接合群 (TT)、ヘテロ接合群 (TG)、マイナーアレルホモ接合群 (GG) にかけて、HCC 発症年齢、APRI スコア 1.5 以上の患者割合が低下していく傾向が見られ、トレンド検定において有意な線形傾向を示した。
4. IL28B (rs8099917) メジャーアレルホモ接合群 (TT)、マイナーアレル陽性群 (TG/GG) の間で、発癌時における AFP 値や腫瘍部の病理組織における Edmondson III-IV 型といった分化度の低い HCC 所見を示した患者頻度に差は見られなかった。

以上、本論文は、これまで報告のなかった IFN 治療歴のない C 型慢性肝炎患者における IL28B (rs8099917) 遺伝子多型の自然経過への影響を検討したものであり、IL28B (rs8099917) マイナーアレル陽性群 (TG/GG) において、肝線維化や炎症は抑制されていたが、TG/GG 群は C 型慢性肝炎患者における低年齢発癌の独立した危険因子であった。本研究から、従来発癌の低リスク群とされていた患者集団の中にも HCC 発症の高危険群が存在し、IL28B 遺伝子と周囲 SNP がその囲い込みに有用である可能性、この遺伝子のコードする IFN- λ に報告されている動物実験や細胞株での発癌抑制効果が、C 型慢性肝炎患者における HCC 発症にも影響しており、従来の IFN- α に替わる新たな治療法として注目される IFN- λ 維持療法による発癌抑制効果の可能性が示唆され、学位の授与に値するものと考えられる。