

学位授与番号：乙 3 1 0 4 号

氏 名：關 伸嘉

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 1 月 14 日

学位論文名：

ゲノタイプ 1b および 2 の C 型慢性肝炎におけるアポリポ蛋白プロファイルの  
検討

主論文名：

**Assessment of the features of serum apolipoprotein profiles in chronic HCV  
infection: difference between HCV genotypes 1b and 2**

（ゲノタイプ 1b および 2 の C 型慢性肝炎におけるアポリポ蛋白プロファイル  
の検討）

学位審査委員長：教授 松浦知和

学位審査委員：教授 本間定 教授 大草敏史

# 論文要旨

(2部提出)

|        |      |       |       |
|--------|------|-------|-------|
| 論文提出者名 | 關 伸嘉 | 指導教授名 | 田尻 久雄 |
|--------|------|-------|-------|

## 主論文題名

### **Assessment of the features of serum apolipoprotein profiles in chronic HCV infection: difference between HCV genotypes 1b and 2**

(ゲノタイプ1bおよび2のC型慢性肝炎におけるアポリポ蛋白プロファイルの検討)

Nobuyoshi Seki, Tomonori Sugita, Yuta Aida, Munenori Itagaki, Haruya Ishiguro, Satoshi Sutoh, Hiroshi Abe, Akihito Tsubota, Masato Matsushima, Yoshio Aizawa

雑誌名: Hepatology International

2014;8(4): Page 550-559

DOI 10.1007/s12072-014-9572-2

背景: C型慢性肝炎ウイルス (HCV) の生活環とリポ蛋白の代謝経路は密接に関係している。アポリポ蛋白はリポ蛋白粒子の表面に存在し、リポ蛋白代謝において重要な役割を担っている。HCV感染によるアポリポ蛋白への影響を明らかにするため本研究を行った。

方法: 2010年9月から2013年10月までに東京慈恵会医科大学葛飾医療センターを受診したC型慢性肝炎患者および抗ウイルス療法によりHCVの排除に成功した症例、総計310例を本研究の対象とし、空腹時のアポリポ蛋白プロファイルなどの血液検査を行い、HCV感染の有無およびHCVゲノタイプ別に解析をおこなった。また、IL28BゲノタイプおよびFIB4を用いて算出した肝線維化を含めた検討も行った。統計解析は重回帰分析を用いてHCV感染とアポリポ蛋白との関連を検討した。

結果: HCV感染はapo A-II高値およびapo C-II、apo C-III低値との関連を認めた。ゲノタイプ(G)別の検討ではG1b、G2ともにapo C-II、C-III低値に関連していたが、apo A-II、E高値に関連しているのはG1bのみであった。HCV感染群における検討でも、apo E高値は有意にG1b感染に関連していた。さらに、G1bに感染したHCV症例において、IL28B非メジャーゲノタイプ(rs8099917 TG/GG)はapo B低値およびapo A-II高値に関連しており、また高度線維化はapo B、apo C-II低値に関連していることが明らかになった。

考察: 本研究により、HCV感染によるアポリポ蛋白異常は血清脂質異常よりも顕著であることが示された。アポリポ蛋白の動態は、通常検査で測定される血清脂質から類推することは困難で、アポリポ蛋白の異常と血清脂質(リポ蛋白)との関連性を明らかにするためには、リポ蛋白の詳細なプロファイルの検討が必要であると考えられた。本研究は、HCV感染と脂質代謝異常の複雑な関係を明らかにする一助になると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

關伸嘉氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、主論文の原題は「Assessment of the feature of serum apolipoprotein profiles in chronic HCV infection: difference between HCV genotypes 1b and 2」、日本語原題は「ゲノタイプ 1 b および 2 の C 型慢性肝炎におけるアポリポ蛋白のプロファイルの検討」であり、2014 年に *Hepatology International* 誌に発表された。以下、論文要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

背景：C 型慢性肝炎ウイルス (HCV) の生活環とリポ蛋白の代謝経路は密接に関係している。アポリポ蛋白はリポ蛋白粒子の表面に存在し、リポ蛋白代謝において重要な役割を担っている。HCV 感染によるアポリポ蛋白への影響を明らかにするため本研究を行った。

方法：2010 年 9 月から 2013 年 10 月までに東京慈恵会医科大学葛飾医療センターを受診した C 型慢性肝炎患者および抗ウイルス療法により HCV の排除に成功した症例、総計 310 例を本研究の対象とし、空腹時のアポリポ蛋白プロファイルなどの血液検査を行い、HCV 感染の有無および HCV ゲノタイプ別に解析をおこなった。また、IL28B ゲノタイプおよび FIB4 を用いて算出した肝線維化を含めた検討も行った。統計解析は重回帰分析を用いて HCV 感染とアポリポ蛋白との関連を検討した。

結果：HCV 感染は apo A-II 高値および apo C-II、apo C-III 低値との関連を認めた。ゲノタイプ (G) 別の検討では G1b、G2 ともに apo C-II、C-III 低値に関連していたが、apo A-II、E 高値に関連しているのは G1b のみであった。HCV 感染群における検討でも、apo E 高値は有意に G1b 感染に関連していた。さらに、G1b に感染した HCV 症例において、IL28B 非メジャーゲノタイプ (rs8099917 TG/GG) は apo B 低値および apo A-II 高値に関連しており、また高度線維化は apo B、apo C-II 低値に関連していることが明らかになった。

考察：本研究により、HCV 感染によるアポリポ蛋白異常は血清脂質異常よりも顕著であることが示された。アポリポ蛋白の動態は、通常検査で測定される血清脂質から類推することは困難で、アポリポ蛋白の異常と血清脂質 (リポ蛋白) との関連性を明らかにするためには、リポ蛋白の詳細なプロファイルの検討が必要であると考えられた。本研究は、HCV 感染と脂質代謝異常の複雑な関係を明らかにする一助になると考えられた。

学位審査委員会は 2014 年 12 月 22 日、本間定教授と大草敏史教授のご臨席のもとに公開で行われた。席上以下の質問があり、關氏はこれらの質問に的確に回答した。

質問 1. ApoE などの apo 蛋白を免疫比濁法で測定しているが、ウイルス粒子上の apo 蛋白も測定できているのか？

ー ウイルス粒子上の apo 蛋白はリポ蛋白に含まれる apo 蛋白より少なく、免疫比濁法による計測には反映されていないと考える。

質問2. apoE, 上昇、apo CII, CIII 減少の理由は？

— HCV によって産生される core 蛋白質が PPAR $\alpha$  の発現に影響するからと思われる。

質問3. HBV 感染でも同様の脂質代謝異常は起こり得るのか？

— HBV では報告はない。

質問4. 線維化の顕著な症例で血中 apoB が低下しているが、線維化で減少しているのか？

あるいは、HCV 感染によって低下しているのか？

— HCV 感染のみでは変化がないので、線維化を伴ってはじめて apoB が低下するのだと考える。

質問5. こうした apo 蛋白の変化は慢性 C 型肝炎においてどのような臨床的意義があるのか？

— 肝臓の脂質代謝は発癌との関与もあると推定されている。

質問6. 発癌のバイオマーカーにはならないか？

— PPAR $\alpha$  の発現上昇は発癌を抑制すると言われており、HCV 感染における apo 蛋白質の変化がそのような代謝変化を反映している可能性もある。バイオマーカーになる可能性はある。

質問7. PPAR $\alpha$  の変化は肝臓では FGF21 によって肝臓エネルギー代謝に影響を与えるが、FGF についての HCV との関連は文献的に報告はあるか？

— わずかであるがある。

質問8. HOMA-IR との関連はみたか？

— まだあまり検討していない。HCV 感染の場合、肝生検でも脂肪化は5%程度で、NASH のような高度脂肪化は認めていない。インスリン抵抗性に関しては今後検討したい。

質問9. 本研究のエンドポイントはどこにおいているか？

— 抗ウイルス療法によって SVR 後に脂質代謝がどのように変化するか追跡し、HCV 感染における臨床的脂質代謝異常の推移を明らかにしたい。

コメント:慢性C型肝炎における脂質代謝異常について apo 蛋白のプロファイルを検討し、詳細に検討した論文。その変化が原因なのか結果なのかは明らかではないが、線維化が進むと変化は顕著である。その臨床的意義は、同一症例の治療前後の継時変化を追跡することでより明確になると思われる。将来、血中 apo 蛋白の変化で、肝臓インスリン抵抗性の惹起、発癌などが予測できれば、有用なバイオマーカーともなり得ることを示唆する論文である。

その後、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位審査論文として十分価値あるものとして認めた次第である。