

学位授与番号：乙 3 0 7 1 号

氏 名：吉澤 海

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 11 月 27 日

学位論文名：

血清アポリポプロテイン B-100 は genotype 1b 慢性 C 型肝炎患者におけるペグインターフェロン、リバビリン併用療法の治療効果を予測する

主論文名：

Serum apolipoprotein B-100 concentration predicts the virological response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b.

（血清アポリポプロテイン B-100 は genotype 1b 慢性 C 型肝炎患者におけるペグインターフェロン、リバビリン

学位審査委員長：本間定教授

学位審査委員：景山茂教授、吉田博教授

論文要旨

論文提出者名	吉澤 海	指導教授名	田尻 久雄
主論文題名 Serum apolipoprotein B-100 concentration predicts the virological response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b (血清アポリポロタンパク質B-100は genotype 1b 慢性C型肝炎患者におけるペグインターフェロン、リバビリン併用療法の治療効果を予測する) Journal of Medical Virology Volume 85, July: 1180-1190, 2013			
要約 脂質代謝はC型肝炎ウイルス(HCV)の生活環に密接に関連し、血清脂質はペグインターフェロン(Peg-IFN) + リバビリン(RBV)併用療法の治療効果に関与するとされてきた。IL28B 遺伝子多型(SNP)とHCV genotype1bのコア領域アミノ酸置換やNS5A領域のインターフェロン感受性決定領域(ISDR)もまたPeg-IFN+RBV併用療法の治療効果に強く関連している。我々は genotype1b のHCV慢性肝障害患者247例を対象に脂質代謝因子特に、超低密度リポタンパク質(VLDL)、低密度リポタンパク質(LDL)を構成するアポリポタンパク質B-100(apoB-100)がPeg-IFN+RBV併用療法の治療効果に独立して関連しているかを観察コホート研究で検討した。多変量解析ではRIVR(HCV-RNAが治療開始4週で3 log ₁₀ 以上低下)に寄与する因子は、apoB-100、ISDR non-wild type、AFP、rs8099917 major genotypeであったが、cEVR(治療12週までにHCV-RNA陰性化達成)、SVR(持続的ウイルス陰性化;治療終了24週後HCV-RNA陰性)には脂質代謝因子の寄与は認められなかった。しかし、rs8099917 hetero/minor genotype 症例のみの検討では、apoB-100はSVRに独立して寄与する因子であった。すなわち、血清 apoB-100 は genotype1b の C型肝炎患者、特に難治とされる rs8099917 hetero/minor genotype 症例に対する Peg-IFN+RBV 併用療法の治療効果予測に有用であった。HCV の life cycle と密接に関連すると考えられる VLDL を反映する apoB-100 が治療効果に関連していたことは、HCV 感染の病態解明の糸口となり、HCV の life cycle について新たな視点をもたらすだけでなく、新しい治療法や、治療に対する反応性の違いを解明するうえでも今後の研究に有益になると考えられた。			

論文審査の結果の要旨

吉澤 海氏の学位申請論文は、主論文1編よりなり、主論文は「Serum apolipoprotein B-100 concentration predicts the virological response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b」、日本語では「血清アポリポプロテイン B-100 は genotype 1b 慢性 C 型肝炎患者におけるペグインターフェロン、リバビリン併用療法の治療効果を予測する」と題するもので、*Journal of medical virology* (85: 1180-1190, 2013, IF 2.3) に掲載されたものである。指導教授は田尻久雄教授である。

本研究内容は以下のとおりである。C 型肝炎ウイルス (HCV) は世界で1億8千万人以上に感染が認められ、慢性肝炎、肝硬変、肝臓がんの原因になっている。慢性 C 型肝炎に対するペグインターフェロン (Peg-IFN) +リバビリン (RBV) 併用療法は同疾患の根治が期待できる有効な治療法であるが、本邦の C 型肝炎患者者の約7割を占める HCV genotype 1b 感染者に対する同治療法の持続的ウイルス陰性化 (SVR) 達成率は 40-50%に留まり、SVR が達成できる患者を選別する治療前予測が重要である。IL28B 遺伝子多型 (SNP) と HCV genotype1b のコア領域アミノ酸置換や NS5A 領域のインターフェロン感受性決定領域 (ISDR) もまた Peg-IFN+RBV 併用療法の治療効果に強く関連しており、治療効果予測のマーカーとして使用されてきた。

一方、脂質代謝は C 型肝炎ウイルス (HCV) の生活環に密接に関連している。HCV 粒子は血流を循環してトリグリセリド、アポリポプロテイン B-100、アポリポプロテイン E に富んだリポウイルス粒子 (LVP) を形成する。この LVP は物理化学的に very low density lipoprotein (VLDL)粒子と類似し、肝細胞の脂質受容体を介して肝細胞へ結合・侵入することが知られており、HCV のウイルス学的動態は脂質代謝が深く関与すると考えられる。従来より、血清脂質は慢性 C 型肝炎に対するペグインターフェロン (Peg-IFN) +リバビリン (RBV) 併用療法の治療効果に関与することが示されていた。吉澤らは genotype1b の HCV 慢性肝炎患者 247 例を対象に脂質代謝因子、特に超低密度リポタンパク質 (VLDL)、低密度リポ

タンパク質 (LDL) を構成するアポリポプロテイン B-100 (apoB-100) が Peg-IFN+RBV 併用療法の治療効果に独立して関連しているかを観察コホート研究で検討した。多変量解析では RIVR (HCV-RNA が治療開始 4 週で $3 \log_{10}$ 以上低下) に寄与する因子は、apoB-100 (オッズ比(OR)1.602; 95%信頼区間(CI), 1.046–2.456)、ISDR non-wild type (OR, 5.617; 95% CI, 1.274–24.754)、AFP (OR, 0.764; 95%CI, 0.610–0.958)、rs8099917 major genotype (OR, 34.188; 95% CI, 10.225–114.308) であったが、cEVR (治療 12 週までに HCV-RNA 陰性化達成)、SVR (持続的ウイルス陰性化; 治療終了 24 週間後 HCV-RNA 陰性) には脂質代謝因子の寄与は認められなかった。しかし、rs8099917 hetero/minor genotype 症例のみの検討では、apoB-100 は SVR に独立して寄与する因子であった。すなわち、血清 apoB-100 は genotype1b の C 型肝炎患者の中でも難治とされる rs8099917 hetero/minor genotype 症例に対する Peg-IFN+RBV 併用療法の治療効果予測に有用であることが判明した。HCV の life cycle と密接に関連すると考えられる VLDL を反映する apoB-100 が治療効果に関連していたことは、HCV の life cycle について新たな視点をもたらすだけでなく、新しい肝炎ウイルス治療法の確立や、治療に対する反応性の違いを解明するうえでも有益な知見になると考えられた。

平成 25 年 11 月 15 日、景山 茂 教授、吉田 博 教授ご臨席のもと公開学位審査が行われた。吉澤氏による研究内容の発表の後、以下のような質疑応答が行われた。

1. LDL-cholesterol の測定, apo B-100 蛋白の算出はどのように行ったか?
2. 多変量解析に関する統計処理はどのように行ったか?
3. スタチン製剤を服用している患者を対象に入れたのか?
4. Apo B-100 の値が高い慢性 C 型肝炎患者にペグインターフェロン、リバビリン併用療法の有効例が多い機序はなにか?
5. 単変量解析を行った場合はオッズ比はどうか?
6. AFP が統計解析の confounder から消えるのはなぜか?
7. Apo B-100 を測定してから C 型肝炎の治療を開始するのか? その際、保険適応の問題はどうか?
8. 慢性 C 型肝炎のベースに脂肪肝が存在した場合、apo B-100 と治療効果予見の関連はどうか?

9. 治療予後予見に関して IL-28B-SNP と apo B-100 との関連や相関はどうか？

吉沢氏はこれらの質問に適切に回答し、活発な議論が行われた。

その後、景山、吉田両教授と慎重審査の結果、本論文は血清 apoB-100 の測定は genotype1b の C 型肝炎患者、特に難治とされる rs8099917 hetero/minor genotype 症例に対する Peg-IFN+RBV 併用療法の治療効果予測に有用であること、さらに、脂質代謝が HCV の life cycle に深く関与しているという知見をもとに HCV に対する新しい治療法の確立や、その治療反応性を解明するうえでも有益な知見を与えると考えられ、学位申請に相応しい価値の有るものであるという結論に至った。