

学位授与番号：乙 3197 号

氏 名：青木 孝彦

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 9 月 13 日

学位論文名：

Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.

学位論文名（翻訳）：

(C 型慢性肝炎患者における血清 IFN- λ 3 測定とその臨床的意義についての検討)

学位審査委員長：教授 矢永勝彦

学位審査委員：教授 坪田昭人 教授 松浦知和

論 文 要 旨

論文提出者名	青木 孝彦	指導教授名 猿田 雅之
<p>主 論 文</p> <p>Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. (C型慢性肝炎患者における血清 IFN-λ3 測定とその臨床的意義についての検討)</p> <p>Yoshihiko Aoki, Masaya Sugiyama, Kazumoto Murata, Sachiyo Yoshio, Masayuki Kurosaki, Satoru Hashimoto, Hiroshi Yatsunami, Hideyuki Nomura, Jong-Hon Kang, Tsutomu Takeda, Shigeko Naito, Tatsuji Kimura, Yoko Yamagiwa, Masaaki Korenaga, Masatoshi Imamura, Naohiko Masaki, Namiki Izumi, Masayoshi Kage, Masashi Mizokami and Tatsuya Kanto</p> <p>Journal of Gastroenterology (2015) 50: 894-902</p> <p>要 旨</p> <p>HCV 感染は肝細胞癌および肝関連死の主たる原因となっている。IFN lambda3 をコードする IL28B 遺伝子多型は C 型慢性肝炎に対する PEG-IFNα/RBV 治療の治療反応予測に最も有用な因子である。しかしながら、C 型慢性肝炎における IFN lambda3 蛋白の意義は明らかではなかった。本研究で我々は血清 IFN lambda3 と関連する臨床的、免疫学的因子を明らかにすること、PEG-IFNα/RBV の治療効果との関連を明らかにすることを目的とした。PEG-IFNα/RBV 48 週治療を受けた HCV genotype1 の C 型慢性肝炎患者 119 名を対象とし、23 名の健常人と HCV 以外のウイルス性肝炎患者 51 名を比較対照とした。血清 IFN lambda3 は化学発光酵素免疫法を用い、27 種のサイトカイン・ケモカインは BioPlex system を用いて測定をした。</p> <p>C 型慢性肝炎患者、E 型肝炎患者での血清 IFN lambda3 は健常人に比して優位に高値を示した。C 型慢性肝炎患者において血清 IFN lambda3 値は IL28B 遺伝子多型に関わらず、AST, ALT, AFP, 組織学的炎症度、線維化、IP-10, PDGF-BB との関連が認められた。PEG-IFNα/RBV 治療効果に関して多変量解析を行ったところ、IL28B 遺伝子多型、線維化の進展および MIP-1a が有意な因子となったが、血清 IFN lambda3 値は有意ではなかった。</p> <p>以上の結果より、C 型慢性肝炎患者において血清 IFN lambda3 は IL28B 遺伝子多型に関わらず高値であることが明らかとなった。血清 IFN lambda3 は PEG-IFNα/RBV の治療効果とは関連が認められなかったものの、肝の炎症および線維化を反映するバイオマーカーであると考えられた。</p>		

学位論文審査結果の要旨

青木 孝彦（よしひこ）氏の学位請求論文は主論文 1 冊よりなり、主論文は「Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection」（C 型慢性肝炎患者における血清 IFN- λ 3 測定とその臨床的意義についての検討）と題するもので、2015 年の Journal of Gastroenterology 誌に掲載されています。同誌の同年の Impact Factor は 4.414 です。指導教授は消化器内科学の猿田雅之教授です。Thesis の要旨はお手元の資料の通りで、C 型慢性肝炎患者において血清 IFN λ 3 は、IL28B 遺伝子多型に関わらず高値で、PEG-IFN α /RBV の治療効果とは関連が認められなかったものの、肝臓の炎症および線維化を反映していると考えられました。

2017 年 7 月 31 日に、松浦知和教授、坪田昭人教授と共に公開審査会を開催いたしました。

青木氏の（お手元にあります趣旨の）主論文内容のプレゼンテーションの後、各審査委員より、以下の質問がなされました。

患者選択に関して、PEG-IFN α /RBV 投与の Drug adherence を 80%以上とした理由、新たに導入した血清 IFN λ の測定系の特徴、IL28B 遺伝子多型と血清 IFN λ 3 値に関連がなかった理由、門脈など別の採血部位での検討の有無、血清 IFN λ 3 値の変化率と SVR の関係、IL28B 遺伝子多形と IFN λ 3 の関連、肝の線維化あるいは炎症と IFN λ 3 の関連、PEG-IFN α /RBV 治療後の SRV と関連した MIP1 α の役割、血清 IL28/29 (IFN λ) と IL28B 遺伝子多型に関連ありとする既報との差異をどう説明するか、IL28B 遺伝子多型と末梢血リンパ球中の mRNA、肝細胞中の IFN λ 、血清 IFN λ 3 間の関係、多施設の症例に関して施設毎のデータのばらつきの有無、血清 IFN λ 3 と既存の肝線維化マーカーとの優劣、治療中の IFN λ 3 測定の有無。

以上の質問に対して青木氏は自身のデータに基づき、また文献からの推論を交え、いずれの質問にも適切に回答いたしました。

松浦、坪田両教授と慎重審議の結果、本審査会としては PEG-IFN α /RBV 治療後の C 型慢性患者に対し新たに導入した血清 IFN λ の測定系を用いた血清 IFN λ 3 測定の臨床的意義を示した貴重な研究であり、学位請求論文として十分な価値があるものと認定いたしました。

なお、Thesis の中に一部、若干の主論文との数値の相違、あるいは不適正な表現を認めたため、青木氏に Thesis の訂正を指示しましたが、青木氏はそれに対し適切に訂正を行ない、審査委員全員が最終稿を確認し承認しました。