

学位授与番号：乙 3249 号

氏 名：永野 智久

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 3 月 27 日

学位論文名：

Impact of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection on Triglyceride Concentration in Serum Lipoprotein Fractions

（C型肝炎ウイルス遺伝子 1b 型の慢性感染が血清リポタンパク質分画内のトリグリセリド濃度に与える影響）

学位論文審査委員長：教授 矢永勝彦

学位論文審査委員：教授 本間定 教授 吉田博

論文要旨

氏名	永野 智久	指導教授名	猿田 雅之
<p>主論文</p> <p>Impact of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection on Triglyceride Concentration in Serum Lipoprotein Fractions</p> <p>(C型肝炎ウイルス遺伝子 1b 型の慢性感染が血清リポタンパク質分画内のトリグリセライド濃度に与える影響)</p> <p>Tomohisa Nagano, Nobuyoshi Seki, Yoichi Tomita, Tomonori Sugita, Yuta Aida, Munenori Itagaki, Satoshi Sutoh, Hiroshi Abe, Akihito Tsubota and Yoshio Aizawa</p> <p>International Journal of Molecular Sciences</p> <p>2015, 16, 20576-20594; doi:10.3390/ijms160920576</p>			
<p>要旨</p> <p>【背景と目的】</p> <p>低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロールの低下は、C型肝炎ウイルス (HCV) の慢性感染における脂質異常症の特徴である。HCV の生活環と宿主の脂質代謝が密接に関連している事が知られているが、血清トリグリセライド (TG) の異常に関しては十分に調べられていない。HCV 感染に伴う脂質代謝のさらなる病態の解明にはリポタンパク質内の TG 濃度についての検討が不可欠であると考え、HCV 遺伝子 1b 型 (G1b) の慢性感染および高度肝線維化が TG プロファイルに及ぼす影響を明らかにする。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>HCV の慢性感染あるいは既感染である患者 185 人の空腹時末梢血を用いて、高速液体クロマトグラフィーにより血清リポタンパク質を主要なカイロミクロン、超低密度リポタンパク質 (VLDL)、LDL および高密度リポタンパク質 (HDL) に 4 分画し、VLDL をさらに 3 亜分画にして、各分画中の TG 濃度を測定した。各リポタンパク質分画中の TG 濃度に対する HCV の慢性感染および高度肝線維化の意義について重回帰分析を用いて検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>血清 TG 濃度は両群で類似していたが、リポタンパク質内の異常な TG 分布を認めた。HCV の慢性感染は HDL-TG の増加および VLDL-TG の減少と、高度な肝線維化は LDL-TG の増加および HDL-TG の増加と関連があった。さらに、VLDL 亜分画において HCV 感染と large VLDL-TG の減少、高度な肝線維化と small VLDL-TG の増加がそれぞれ関連していた。</p> <p>【結語】</p> <p>HCV G1b の慢性感染により粒径の大きい VLDL-TG の合成や分泌が阻害され、高度肝線維化により HTGL 活性が低下する事で TG の加水分解が滞り、粒径の小さい VLDL-TG が増加していた。以上より、HCV の慢性感染や高度肝線維化が血清 TG プロファイル異常と密接に関連している事が明らかになった。</p>			

学位論文審査結果の要旨

永野智久氏の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、主論文は“Impact of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection on Triglyceride Concentration in Serum Lipoprotein Fractions” (C 型肝炎ウイルス遺伝子 1b 型の慢性感染が血清リポタンパク質分画内のトリグリセライド濃度に与える影響)と題するもので、2015 年の International Journal of Molecular Sciences 誌 (同年の Impact Factor 3.257) に掲載されています。指導教授は消化器肝臓内科の猿田雅之教授です。

猿田教授ご臨席のもと、平成 31 年 3 月 12 日に本間 定教授、吉田 博教授と共に公開審査会を開催いたしました。審査では永野氏のプレゼンテーションの後、各審査委員より、多くの質問がなされました。代表的な質問は、

肝線維化別の比較で、Large VLDL-TG はウイルスの有無と同様にかかなり差があるが、肝線維化との関係はどうであったか？

肝臓から分泌される VLDL 内のトリグリセライド増減に関して、トリグリセライドが減るとリポタンパク質の粒径が小さくなるのではないか？

C 型肝炎による脂質代謝異常が発癌に関与しているのか？

HCV に伴う肝線維化と、NASH による肝線維化ではリポタンパク質代謝は異なるのか？

Lipoprotein Lipase (LPL) や脂質分解酵素である Hepatic Triacylglycerol Lipase (HTGL) のリパーゼ活性は C 型慢性肝炎でどう変化するのか？

同一症例での脂質の経時的変化はどうであったか？

スタチンなどの脂質治療薬は HCV に対して治療効果があるのか？

VLDL 分泌や MTP 活性が低下すると分泌されるウイルス量は変化するか？

CETP 活性を抑制する薬剤などにより治療効果の向上は期待できるのか？

今回の研究でリポタンパク質を 4 分画と 20 分画の両方測定にした理由は？

などで、永野氏は以上のいずれの質問に対しても、自身の研究成果、あるいは過去の報告から得られた知見などに基づく推論を加え、適切に回答いたしました。

なお、審査用論文の表現に関してトリグリセリドという当初の文言からトリグリセライドへの変更、ならびに若干の文章の修正が必要と判断されましたが、永野氏は迅速かつ適正に修正を行いました。

本間・吉田両教授と慎重審議の上、本委員会として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。