

学位授与番号：乙 3 1 3 7 号

氏 名：石黒 晴哉

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 1 月 27 日

学位論文名：

遺伝子型 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 、リバビリン併用療法におけるインターフェロン $\lambda 3$ 遺伝子多型の役割

主論文名：

Interferon- $\lambda 3$ polymorphisms in pegylated-interferon- α plus ribavirin therapy for genotype-2 chronic hepatitis C.

(遺伝子型 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 、リバビリン併用療法におけるインターフェロン $\lambda 3$ 遺伝子多型の役割)

学位審査委員長：教授 松浦知和

学位審査委員：教授 近藤一博 教授 大西明弘

論文要旨

論文提出者名 石黒 晴哉

指導教授名 相澤 良夫

主論文題名

Interferon- λ 3 polymorphisms in pegylated-interferon- α plus ribavirin therapy for genotype-2 chronic hepatitis C

(遺伝子型2型C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 、リバビリン併用療法におけるインターフェロン λ 3 遺伝子多型の役割)

Haruya Ishiguro, Hiroshi Abe, Nobuyoshi Seki, Tomonori Sugita,
Yuta Aida, Munenori Itagaki, Satoshi Sutoh, Noritomo Shimada,
Tomomi Furihata, Akihito Tsubota, and Yoshio Aizawa
World Journal of Gastroenterology 2015; 21(13): 3904-3911

目的 ; ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎は1型に比べ、PEG-IFN α /RBV 併用療法に対する治療反応性が良好で、約80%にSVRが得られるが、SVR達成が困難な症例もある。ゲノタイプ1型に関してはIFN λ 3SNPがPEG-IFN α /RBV 併用療法に対する治療反応性に絶大な影響を及ぼすことが、はっきりと証明されている。しかし、2型に関してはまだ意見の分かれるところである。本研究では2型のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN α /RBV 併用療法の治療反応性と、IFN λ 3SNPとが関連するかについて検証した。

方法 ; 2006年1月~2012年6月までにPEG-IFN α /RBV 併用治療を受けたゲノタイプ2型C型慢性肝炎患者180人を対象とした。治療期間は、RVRを達成した症例は24週、達成しなかった症例は36週あるいは48週とした。この180症例において、IFN λ 3SNP (rs8099917がTTかあるいはnon-TTか)が治療効果に影響を及ぼすかどうか、また2型のサブタイプである2aあるいは2bで違いがあるかどうか、検討した。

結果 ; 検討対象となった180人のうち、111人がRVRを達成し、69人が達成しなかった。RVR群においてはSVR率が96.4%と高率であり、IFN λ 3SNPはSVRに影響を及ぼさなかった(TT: 96.6% vs non-TT: 95.8%)。しかしながら、non-RVR群においてのSVR率は72.5%に低下し、IFN λ 3SNP別ではTT群に比してnon-TT群で有意にSVR率が低値であった(80.0% vs 42.9%, $P=0.0146$)。non-RVR症例においてSVR率に寄与する因子についての多変量解析では、IFN λ 3SNP (rs8099917 TT)のみが有意な因子として抽出された(OR = 5.39, 95%CI: 1.29-22.62; $P = 0.0189$)。HCV 2型サブタイプはSVR率に影響を及ぼさなかった。

結論 ; 遺伝子型2型C型慢性肝炎患者のResponse-guided PEG-IFN α /RBV 併用療法においては、IFN λ 3SNPのSVR率に対する関与はnon-RVR症例に限られる。

論文審査の結果の要旨

口頭試問 2015年1月14日 木曜日 18:00-19:00
(東京慈恵会医科大学付属病院 B棟 6階 C会議室)

質問1. インターフェロン (IFN) λ 遺伝子多型と遺伝子型 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果を RVR と non-RVR で比較した研究であるが、対象となる SNPs はインターフェロン λ 遺伝子のどの部分にあたるのか。

— 遺伝子の非コード領域で、プロモーター部分ではない。

質問2. SNPs はメジャーホモ(TT)が IFN 感受性、マイナーホモ(GG)とヘテロ(TG)を非感受性として分類しているが、TG を middle として分類することはないのか。

— IFN 感受性と IFN λ 遺伝子の SNPs の関連は、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) より明らかにされ、宿主の IFN 感受性、非感受性の判定に利用している。

質問3. IFN λ SNPs に人種差はないのか？

— 欧米人とアジア人と欧米人で差はないようである。

質問4. Genotype 1 では IFN λ 誘導能と SNPs の関連が明らかにされているが、genotype 2 で今回のように検討した例はあるのか？

— 今までにはない。

質問5. Genotype 2 型は再燃率が高いといわれるが、治療終了後 48 週以降で再燃している症例はないか？

— 治療に難渋して、何度も治療している患者がいるが、その後、病院を訪れなくなっている。

質問6. Genotype 1 HCV 感染症例では、高齢・線維化進行症例で SVR を得にくい、今回の genotype 2 HCV 感染症例ではそのような傾向はみられないか？

— 高齢者症例は少ない。

質問7. Genotype 2 HCV 感染症例で non-RVR で、SVR に達しなかった症例、特に、難治であった genotype IIb 感染症例の患者年齢は？

—比較的若く、30—50代であった。

質問8. Thesisの考察で、「DAAsなど新しい治療法の登場により、IFNλ遺伝子に関連したSNPは治療効果予測因子としての価値を失っていくものと想定される。」と記述されているが、この論文では、日本では今まで少なかった **genotype IIb HCV** 感染症例を 57 例（解析症例数は 180 例）検出し、難治症例も多いことが示されている。難治例の推定には、今後も IFNλ 遺伝子 SNPs 検査は今後も必要な検査ではないか？

— 葛飾医療センター周辺では、確かに **genotype IIb HCV** 感染症例が増えている可能性がある。新たなタイプの HCV 感染症が日本で広がっている可能性もある。こうした症例では、IFNλ 遺伝子 SNPs 検査は治療方針を決める上で意義があると考ええる。

コメント：本臨床研究の結果は、宿主の IFN 感受性検査である IFNλ 遺伝子の SNPs 解析が、**genotype IIb** 症例で治療抵抗性かどうか推定するのに有効であることを示している。さらに、日本で新たに **genotype IIb HCV** が拡がりつつあることも本論文の内容は示唆しており、臨床的に価値が高い内容の論文である。

以上