

氏 名	大 崎 理 英
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 6 2 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 4 年 3 月 9 日
学 位 論 文 題 目	Interleukin-28B genotypes determine response to pegylated-interferon plus rebavirin theapy in patients with hepatitis C virus infection  (インターロイキン 28B の遺伝子型は慢性 C 型肝炎ウイルス感染患者に 対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療効果を決定 する。)
審 査 委 員	主 査 教 授 堀 江 稔  副 査 教 授 来 見 良 誠  副 査 教 授 佐 藤 浩

## 論文内容要旨

※整理番号	667	(ふりがな) 氏名	(おおさきりえ) 大崎理英
学位論文題目	Interleukin-28B genotypes determine response to pegylated-interferon plus rebavirin therapy in patients with hepatitis C virus infection (インターロイキン28Bの遺伝子型は慢性C型肝炎ウイルス感染患者に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療効果を決定する)		
<p>【研究の目的】</p> <p>現在世界には約8千万人のC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアがいると推定されており、特に60歳後半から多くなる肝細胞がんの発症と、肝線維化の進行による肝予備能低下が問題となっている。HCVに対する治療として、現在日本ではペグインターフェロン<math>\alpha</math>製剤とリバビリンの併用療法がもっとも効果の高い治療法である。しかし、HCVの遺伝子型が2型では90%以上の著効(SVR)がある一方で、遺伝子型1型のHCVでは、SVRは約50%である。この遺伝子型1型ウイルスによる慢性C型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がSVRに至るかどうかに、インターロイキン28B(IL-28B)が関与していることが2008年に報告された。今研究では、滋賀医科大学付属病院消化器内科および関連病院における遺伝子型1型慢性C型肝炎患者のペグインターフェロン<math>\alpha</math>製剤とリバビリン併用療法治療成績と、治療効果に関連する因子についてTaqMan<sup>®</sup> PCR法を用いて解析を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>滋賀医科大学付属病院消化器内科、近江市立能登川病院、社会保険滋賀病院に通院中の慢性C型肝炎患者のうち、同意を得られた177名から血液を採取、DNAを抽出し、TaqMan<sup>®</sup> PCR法でIL-28Bの一塩基多型(SNP)(rs8099917)を検索した。このうち2011年5月までに治療効果判定が可能であった、遺伝子型1型慢性C型肝炎患者52名について、年齢、性別、Body mass index、投与開始前の血液データ(血小板、ALT、<math>\gamma</math>-GTP、アルブミン、治療前C型肝炎ウイルス量など)、IL-28B SNP(rs8099917)と、治療効果の関係を解析した。</p> <p>【結果】</p> <p>対象の177名のうち、慢性C型肝炎ウイルス遺伝子型1型が126名、2型が51名であった。1型では、IL-28B非野生型遺伝子頻度が13.5%、2型では6.7%、全体では11.6%であった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

HCV 遺伝子型 1 型で、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法を行った患者 52 名を、IL-28B 遺伝子 SNP (rs8099917) の野生型、非野生型に分け、それぞれの群での HCV 陰性化を比較したところ、ウイルス陰性化は、治療開始 12 週以降で有意差を持って IL-28B 遺伝子 SNP が野生型の群で良好であった。最終的に SVR に至る率も、有意差を持って IL-28B 遺伝子 SNP が野生型の群で高かった。

SVR に関係する因子を多変量解析で検討したところ、IL-28B 遺伝子 SNP (rs8099917) が野生型であること、治療 12 週目までにウイルス陰性化もしくは  $-2 \log/\text{ml}$  以上の低下がみられること (EVR)、治療前のウイルス量が  $6.3 \log/\text{ml}$  以下、治療前  $\gamma$ -GTP 値が正常以下であることが挙げられた。

現在ペグインターフェロン  $\alpha$  製剤は  $\alpha 2a$  と  $\alpha 2b$  があるが、両者の間にウイルス陰性化に関する差はみられなかった。

#### 【考察】

慢性 C 型肝炎の治療において、SVR に至るということは肝細胞癌に至る危険性を低下させることができるということである。HCV 遺伝子型 1 型は日本やヨーロッパ、アメリカでもっとも多い型であるが、現在最も効果があるペグインターフェロンとリバビリン併用療法でも SVR に至るのは 50% 程度で、20-30% の患者は無効である。著効となる症例は、投与開始後、遅くとも 12 週目までにウイルス陰性化が見られる症例が多い。

IL-28B SNP を治療前に測定することで、ある程度治療効果を予測することができる。IL-28B が非野生型の場合、今後登場する HCV ウイルスのプロテアーゼ阻害剤などの新たな治療を待つという選択もできる。

IL-28B は人種により遺伝子多型の頻度が異なり、また HCV 遺伝子型も地域によって異なるため、世界的にはそうしたもので IL-28B SNP の影響は異なってくると考えられる。

治療効果に関連する因子として、IL-28B SNP のほかに治療前のウイルス量、 $\gamma$ -GTP 値が挙げられた。治療前の肝臓障害が進行していないほうが SVR に至りやすいと考えられた。治療終了時点でウイルス陰性化が得られても再燃する例もあり、その差異については、今後さらに大規模な対象による検討が必要である。

#### 【結論】

IL-28B 遺伝子型は HCV 遺伝子型 1 型の患者にたいするペグインターフェロン  $\alpha$  製剤とリバビリン併用療法における早期のウイルス陰性化を強く予見する因子である。IL-28B が規定するたんぱく質はインターフェロン  $\lambda 3$  として知られているものであり、以前より慢性 C 型肝炎ウイルスを含む様々なウイルスの増殖抑制に関与することが知られている。慢性 C 型肝炎の今後の治療開発につながることを期待される。

### 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	667	氏名	大崎 理英
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>C型肝炎ウイルス(HCV)の治療はペグインターフェロン<math>\alpha</math>製剤(PEG-IFN<math>\alpha</math>)とリバビリン(RBV)の併用療法が最も効果が高いが、日本に多い遺伝子型1型の著効は約50%である。2008年、PEG-IFN<math>\alpha</math>とRBV併用療法の治療効果にインターロイキン28B(IL-28B)の関与が報告された。今研究では、滋賀医科大学付属病院とその関連病院のHCV陽性患者でIL28B allele 頻度をTaqMan<math>\circ</math>PCR法で解析し、慢性C型肝炎1型患者のPEG-IFN<math>\alpha</math>とRBV併用療法の成績に関連する因子を検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) IL 28B SNPのうちrs8099917の非野生型頻度は1型で13.5%, 2型で6.7%であった。</li> <li>2) HCV 1型でPEG-IFN<math>\alpha</math>とRBV併用療法を行った患者では投与開始12週以降、有意差を持ってIL28B SNP野生型のほうでウイルス陰性化する。</li> <li>3) 多変量解析では、IL28B SNPが野生型、治療12週までにウイルス陰性化または<math>-2\text{Log/ml}</math>以上のウイルス量低下、治療前ウイルス量<math>6.3\text{Log/ml}</math>以下、治療前<math>\gamma</math>-GTP値正常以下が著効と関連した。</li> <li>4) 現在PEG-IFN<math>\alpha</math>製剤は<math>\alpha 2a</math>と<math>\alpha 2b</math>があるが、両者の間でウイルス陰性化に差はでなかった。</li> </ol> <p>最終試験として論文内容および一般的な関連分野に関する試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 599字)</p>			
(平成24年1月23日)			

### 最終試験の結果の要旨

整理番号	667	氏名	大崎 理英
論文審査委員			
<p>(最終試験の結果の要旨)</p> <p>最終試験において以下の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Interleukin 28B 上流 SNP 変異による生体内変化としてわかっていることはなにか。どのようなメカニズムで薬剤感受性をかえるのか。</li><li>2. 単変量解析を行って差の出なかったものについても多変量解析を行っているのは統計学的に許されるのか。</li><li>3. rs8099917 minor homo allele(GG) 例の経過はどのようなものであったか。</li><li>4. 今回の検討は初回治療例だけでないということによいか。</li><li>5. 無効例での癌化はおきているのか。</li><li>6. 今回の論文の内容と Nature 等の既出論文との差異や新たな発見はなにか。</li><li>7. GWAS について知るところ解説しなさい。</li><li>8. 慢性 C 型肝炎治療の現状と展望について。</li><li>9. リバビリンの作用機序について。</li></ol> <p>上記いずれの質問に対しても的確な解答が得られた。</p>			
<p>(平成 24 年 1 月 23 日)</p>			