京都大学	博士（医学）	氏　名	和田　将弥
論文題目	Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. (C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療に伴う血球減少出現と宿主免疫応答関連遺伝子多型との関連性)		

（論文内容の要旨）

C 型慢性肝炎患者に対してインターフェロン (IFN)＋リバビリン (RBV) 併用療法が現在の標準治療となっている。この併用療法の登場により C 型肝炎ウイルスが持続消失する著効率は従来の治療に比べ向上した。しかしながら、副作用、特に血球減少のために薬剤の減量や中止を余儀なくされる症例も多く、著効率が約 50%にとどまっている要因の一つになっている。したがって IFN 治療効果や副作用出現を予測することが可能となれば、患者への負担を軽減し、充分な治療効果を得ることが期待できる。IFN 治療における治療効果を予測する因子としては、ウイルス側因子、宿主側因子がある。ウイルス側因子については解明が進んでいるが、宿主側因子については不明な点が多い。宿主側因子として遺伝子多型を報告した論文もあるが、いずれも少数の一塩基多型 (SNP)を解析したものにすぎない。一方、IFN 治療に伴う副作用の出現機序の多くは不明であり，これを予測する宿主側因子については全く解明されていない。そこで本研究では、日本人の C 型慢性肝炎患者における IFN＋RBV 併用療法の治療効果・副作用出現を予測する宿主側因子として、一連の宿主免疫応答関連遺伝子の遺伝子多型の果たす役割を明らかにすることを目的とした。

最初に、IFN の細胞内シグナル伝達経路に関与する一連の遺伝子群 (IFNAR1、IFNAR2、JAK1、TYK2、STAT1、STAT2、IRF9、RIG-I、IPS-1、IRF3、IRF7、IRF2)に着目した。見落としの少ない網羅的な SNP 解析を行うために、公共データベースから SNP を選択することはせず、健常日本人集団 32 人を対象に、末梢血リンパ球から抽出した DNA を用いてこれらの遺伝子の全エクソン領域の SNP をダイレクトシークエンス法にて解析した。その結果、167 個の SNP、挿入欠失が同定され、うち 60 個が新規の遺伝子多型であった。

引き続き、2002 年 2 月から 2007 年 8 月までの間、当院および関連施設で IFN＋RBV 併用療法を施行した C 型慢性肝炎患者 240 例を対象とし、167 個から選択された 35 個の tag SNP のタイピングを行った。その後、各々の SNP、臨床因子と治療効果・副作用出現との関連性を単変量・多変量解析にて検討した。

IFN＋RBV 併用療法の治療効果との関連についての単変量解析では、TYK2 の SNP、男性、若年、HCV 遺伝子型非 1 型、治療前ウイルス量低値、肝線維化軽度がウイルス学的著効に寄与していた。しかしながら多変量解析では HCV 遺伝子型 (p=0.00005)、治療前ウイルス量 (p=0.027)、肝線維化 (p=0.007)のみが有意であり、TYK2 の SNP は有意でなかった。

一方、240 人中 132 人にて薬剤が減量、中止されていたが、その理由として 99 人に血球減少が認められた。高頻度に認める血球減少との関連については、IFNAR1 の SNP (p=0.013)、STAT2 の SNP (p=0.011)が好中球減少に、IRF7 の SNP (p=0.031)が血小板減少に、高齢 (p=0.0004)がヘモグロビン減少にそれぞれ寄与していることが明らかになった。

本研究により、IFN＋RBV 併用療法の治療効果に寄与する因子としてはウイルス側因子と肝線維化が重要であり、宿主因子として有意な SNP は認められなかった。これに対し、IFN のシグナル伝達経路に関与する遺伝子群の SNP が併用療法に伴う血球減少の出現に関わっている可能性が示唆され、血球減少出現予測への臨床応用が期待された。

（論文審査の結果の要旨）

C型慢性肝炎に対する標準治療であるインターフェロン（IFN)＋リバビリン（RBV）併用療法の治療効果を予測する因子として、ウイルス側因子については解明が進んでいるが、宿主側因子については不明な点が多い。また、IFN＋RBV併用療法は副作用のためしばしば薬剤の減量や中止を余儀なくされるが、その副作用の出現予測は困難である。

申請者らは、宿主側因子である遺伝子多型がIFN＋RBV併用療法の治療効果や副作用出現に寄与している可能性に着目した。そこで本研究では、IFNの細胞内シグナル伝達経路に関与する12個の遺伝子群の日本人における一塩基多型（SNP）を同定し、IFN＋RBV併用療法を施行されたC型慢性肝炎患者240人について35個のtag SNPの解析を行った。その後、治療効果・副作用出現との関連性を検討した。その結果、IFN＋RBV併用療法の治療効果はウイルス側因子と肝線維化に規定されるのに対し、併用療法に伴う血球減少にIFNAR1、STAT2、IRF7のSNPが関与していることが明らかになった。本研究はIFN関連遺伝子における日本人特有のSNPを同定したこと、IFN＋RBV併用療法に伴う血球減少の出現予測にSNPが有用である可能性を明らかにしたことに意義がある。

以上の研究は、治療前のSNP解析が個々のC型慢性肝炎患者におけるIFN＋RBV併用療法の副作用出現の予測に貢献し、治療成績の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位申請者は平成21年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降