

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 449 号	学位申請者	小田 耕平
審査委員	主査	堀内 正久	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	橋口 照人	副査 石塚 賢治
	副査	池田 正徳	副査 上野 真一

**Impact of a Single Nucleotide Polymorphism Upstream of the IL28B Gene in Patients Positive for Anti-HCV Antibody in an HCV Hyperendemic Area in Japan**

(HCV 高感染地区の抗 HCV 抗体陽性患者における IL28B 遺伝子上流領域一塩基多型の影響)

C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン治療において、IL28B の一塩基多型 (SNP) は HCV 消失に大きく関与するが、IL28B 遺伝子の SNP が C 型肝炎ウイルス感染の自然経過に与える影響については十分明らかにされていない。そこで学位申請者らは、HCV 高感染地区における 1321 名の抗 HCV 抗体陽性者を対象としたコホート研究 (1994 年～2005 年) を行い、腹部超音波検査でのスクリーニング検査を施行し得た 502 名における IL28B SNP (rs8099917) の HCV 自然排除に与える影響や生化学検査値や生命予後に与える影響について検討を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) HCV-RNA 陽性者 (持続感染者) 353 名のうち、IL28B 遺伝子の SNP (rs8099917) 高頻度遺伝子型 (TT) は 279 名 (79.0%) であるのに対し、HCV-RNA 陰性者 (既往感染者) 149 名では TT 遺伝子型は 137 名 (92.0%) であった ( $P < 0.001$ )。IL28B SNP TT 遺伝子型は HCV 持続感染に負に寄与する独立因子であった (OR 0.323, 95% CI 0.154-0.678,  $P = 0.003$ )。
- 2) 観察期間内に 9 名の HCV 自然排除例が確認されたが、これらの症例の IL28B SNP はいずれも TT 遺伝子型であった。また HCV 持続感染者におい TT 遺伝子型の患者では、それ以外の患者に比べ HCV コア抗原量が有意に高値であり、TT 遺伝子型は HCV コア抗原量高値に寄与する独立因子であった (OR 2.347, 95% CI 1.302-4.232,  $P = 0.005$ )。
- 3) IL28B SNP は血液生化学検査値や肝線維化マーカー、超音波エラストグラフィーによる肝線維化の程度や、肝発癌・肝疾患関連死などの予後に影響を与えなかった。

IL28B は IFN $\lambda$  ファミリーに属するサイトカインで、IFN $\lambda$  はシグナル伝達系である JAK/STAT 経路を活性化し、その下流に存在する IFN 誘導遺伝子群 (IFN-stimulated genes: ISGs) を誘導して抗ウイルス効果をもたらす。IL28B SNP により肝細胞内での ISGs の発現量の差が生じ、本研究で確認されたように HCV コア抗原量の差が生じたものと考えられる。従来、IL28B 遺伝子の SNP はインターフェロン治療の有効性のみならず、HCV の急性感染後の自然排除にも関連する事が報告されていたが、本研究において IL28B 遺伝子の SNP (rs8099917) は HCV 急性感染のみならず、HCV 持続感染状態からの HCV 自然排除にも関連する可能性が考えられた。

本研究は一般住民を対象としたコホート研究であり、病院受診者等を対象とした研究と比較して、より一般的な患者群・一般的な経過を反映しているものと考えられる。また大規模・長期間に渡る観察がなされており意義のある研究であると考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。