

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 410 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

主査および副査の5名は、平成 29 年 4 月 3 日、学位申請者 小田 耕平 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) HCV コア抗原量の多寡で肝病態に差はあるのか。

(回答) コア抗原量の多寡で肝病態に差はないが、従来 of インターフェロン治療においては治療効果に差を生じる。

質問 2) IL28B TT 遺伝子型を有する人ではコア抗原量は多いが治療効果が高い理由は何か。

(回答) IL28B は IFN λ 3 をコードする。IFN λ は 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 (ISGs) を誘導して抗ウイルス効果をもたらす。IL28B TT 遺伝子型では内因性 IFN が少ないため持続感染時のウイルス量が多くなる。一方、肝臓内では IL28B TG 遺伝子型では治療前の肝臓内の ISGs の発現レベルが低いことが報告されており、治療前 ISGs 発現が低い症例では IFN- α による ISGs 誘導が強くなるため IFN 治療の際の治療反応性は良好となると考えられる。

質問 3) 急性感染 HCV の自然排除について、どれくらいの頻度で起こるのか。

(回答) 自然排除は 20-30% で認められる。

質問 4) IL28B の SNP はどのような過程で見い出されたのか。

(回答) HCV 治療効果と関連する遺伝子として、GWAS 解析で見出されたのが今回の IL28B rs8099917 である。

質問 5) 今回検討した HCV 感染地区での感染率が高い原因は何か。

(回答) 予防接種の際の針の使用による集団感染などが推測される。しかし、詳細は不明である。

質問 6) 持続感染からの自然排除が 2.5% であるが他にも報告があるのか。

(回答) 山形県でのコホート研究では 5 年間に 4.3% の報告がある。本邦のコホート研究の平均では 2.4 ~ 3.7% とされている。

質問 7) 持続感染自然排除のウイルス側の因子について検討したのか。

(回答) 今回ウイルス側の因子については serotype とコア抗原量以外の検討は行っていない。

質問 8) 自然排除例では IL28B TT 遺伝子型が 100% であったが、経過観察中に HCV の自然排除がなされた症例と、TT でも持続感染となった症例 (自然排除がなされなかった症例) との違いがあるのか。

(回答) 自然排除がなされた症例では、① もともとのウイルス量が少ない、② 60 歳以上の高齢の症例が多い、といった特徴があった。

最終試験の結果の要旨

質問 9) IL28B rs8099917 以外の SNPs について検討したか。

(回答) 本検討では rs8099917 のみでの検討である。

質問 10) 肝線維化の評価について、評価の時期・罹患期間の違いをどう解釈するのか。

(回答) 感染の時期がはっきりしないため罹患期間の評価は困難であると考えている。

質問 11) HCV 排除と serotype との関連はあるのか。

(回答) HCV serotype 1 でウイルス量が多いが、本検討では serotype と HCV 排除との関連はなかった。

質問 12) HCV と HBV の共感染について、解析から除いている理由は何か。

(回答) HCV と HBV の共感染では、肝線維化進展が単独感染より高度となる傾向がある。また、HCV を治療により排除した際に HBV-DNA 量が増加 (HBV の再活性化) をきたす。HCV 感染と SNP の関係性の解釈に影響が生じる可能性があるため共感染例は除いた。

質問 13) HBV 感染においても IL28B SNP は影響するのか。

(回答) 治療の際の HBV-DNA 量の低下量と関連するという報告がある。

質問 14) IL28B の SNPs について、rs8099917 と rs12979860 はどのように関連しているか。

(回答) C 型肝炎のインターフェロン治療効果に関連する因子として本邦の GWAS 解析で見出されたのが rs8099917 である。また、同時期に欧米でも同様の検討がなされ rs12979860 が見出された。これらの SNPs はゲノム上の近傍した位置にあり HanMap データによると連鎖不均衡が成立している。日本人では 99% 一致した結果となり、解析に使用した人種背景の違いと考えられる。

質問 15) HCV 急性感染でも抗体は出来るのか。HCV が急性期に排除されたのか自然経過で排除されたのか抗体を利用して判別は可能か。

(回答) HCV 抗体は急性感染でも陽性となる。従って急性感染時の HCV 排除と、持続感染から自然排除されたものかの判別は抗体の有無のみでは困難である。しかし、HCV 抗体が低力価の症例では、急性期 (感染後早期) に排除された可能性が高いと考えられている。

質問 16) Table 2、Table 5 の解析の項目について。T-Chol (total cholesterol) を変数に利用していないのは何故か。

(回答) Table 2 については宿主因子に関する項目を変数とし解析を行った。Table 5 については、全ての因子を変数として単変量解析を行い、単変量解析で有意差があった項目において多変量解析を行った。T-Chol も変数として多変量解析を行ったが最終的に有意な因子としては抽出されなかった。

質問 17) 肝線維化の評価は罹病期間と関連するのか。

(回答) 肝線維化は血液検査でのスコアと超音波検査での肝硬度測定で行った。一般的に罹病期間が長い症例、肝炎症が高度 (ALT 高値) の症例では肝線維化進展例が多いとされている。

質問 18) コホートの継続について。

(回答) 対象地区の市町村合併のため追跡調査が不能となり本コホートは継続不能・中止となっている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。