



Title	Reduced plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 levels in patients with chronic hepatitis C after interferon- $\alpha$ therapy : association with regression of hepatic fibrosis
Author(s)	津嶋, 博史
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43040">https://hdl.handle.net/11094/43040</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	津 嶋 博 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 0 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 2 月 15 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Reduced plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 levels in patients with chronic hepatitis C after interferon- $\alpha$ therapy: association with regression of hepatic fibrosis (C型慢性肝炎患者におけるインターフェロン $\alpha$ 治療後の血漿中 transforming growth factor- $\beta$ 1 の減少: 肝線維化の抑制との関連)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤佑次 (副査) 教 授 門田 守人 教 授 林 紀夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

### (目的)

肝の線維化は、慢性肝疾患の肝硬変への進展において重要な役割を果たしている。肝線維化のマーカーとして、血清 amino-terminal peptide of type III procollagen (PIIIP)、collagen type IV 等が使用されているが、炎症・壊死等の存在下では、肝線維化を必ずしも正確に反映していないことが示されている。一方、transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) は、強力に肝線維化を促進する代表的なサイトカインである。そこで私は、血漿中 TGF- $\beta$ 1 値が肝線維化のマーカーとなりうるか否か検討するために、まず、C型慢性肝炎患者の血漿中及び肝組織中 TGF- $\beta$ 1 値を、私共の開発したヒト TGF- $\beta$ 1 濃度 Assay 系を用いて測定し、血漿中 TGF- $\beta$ 1 値と肝線維化との関係を検討した。続いて、IFN $\alpha$  治療による血漿中 TGF- $\beta$ 1 値と肝線維化への影響を検討した。

### (方法ならびに成績)

対象は43例のC型慢性肝炎患者で、天然型 IFN $\alpha$ 600万単位 2 週間連日投与後、22週間週 3 回投与を行った。IFN $\alpha$  投与終了時より24週間トランスアミナーゼ正常化が続く群を sustained responder (n=14)、IFN $\alpha$  投与終了時はトランスアミナーゼ正常であるがその後の24週間にトランスアミナーゼ再上昇をみる群を relapser (n=13)、IFN $\alpha$  治療後もトランスアミナーゼが正常化しない群を nonresponder (n=16) と分類した。

IFN $\alpha$  治療前及び終了時に採血し、血漿中 TGF- $\beta$ 1 を酸-エタノール法で抽出後、TGF- $\beta$ 1 ELISA にて測定した。対象の内13例で、IFN $\alpha$  投与前の肝組織中 TGF- $\beta$ 1 蛋白量も同様に測定した。肝線維化の程度は、組織学的(Desmet らの方法) 及び morphometric に評価した。

(1)血漿中 TGF- $\beta$ 1 値は、肝組織中の TGF- $\beta$ 1 蛋白量と有意な相関がみられた ( $r=0.83$ ,  $p<0.001$ )。

(2)IFN $\alpha$  治療前の患者血漿中 TGF- $\beta$ 1 値 ( $8.1\pm1.1$  ng/ml) は、正常対照 ( $1.9\pm0.3$  ng/ml,  $n=22$ ) より有意に高値を示した ( $p<0.01$ ; Wilcoxon test)。

(3)血漿中 TGF- $\beta$ 1 値は、IFN $\alpha$  治療前及び治療後共に、肝線維化の程度とそれぞれ有意な相関がみられた ( $p<0.01$ ; Kruskal-Wallis test)。

(4)血漿中 TGF- $\beta$ 1 値は、sustained responder で $5.2 \pm 1.0$  ng/ml より $2.9 \pm 0.7$  ng/ml へ、relapser で $9.8 \pm 2.0$  ng/ml より $3.4 \pm 0.6$  ng/ml へ、nonresponder で $9.3 \pm 2.1$  ng/ml より $3.9 \pm 0.9$  ng/ml へと、何れの群でも IFN $\alpha$  治療後有意に減少した ( $p < 0.05$ ; paired Student t-test)。

(5) relapser 及び nonresponder の IFN $\alpha$  治療前血漿中 TGF- $\beta$ 1 値は sustained responder のそれよりも有意の高値を示した ( $p < 0.05$ )。

(6) sustained responder (n=9) で、肝線維化の程度は $10.0 \pm 1.0\%$ より $7.3 \pm 0.8\%$ へ IFN $\alpha$  治療後減少し、nonresponder (n=9) でも、肝線維化の程度は $16.7 \pm 1.2\%$ より $13.4 \pm 1.3\%$ へ治療後減少し、何れの群でも IFN $\alpha$  治療後に肝線維化の有意な抑制がみられた ( $p < 0.05$ )。

(総括)

血漿中 TGF- $\beta$ 1 値は、肝組織中の TGF- $\beta$ 1 蛋白量と相関し、また肝線維化の程度と有意な相関がみられたことより、肝線維化のマーカーとして有用と考えられた。また IFN $\alpha$  治療では TGF- $\beta$ 1 の血中レベルが低下し、肝線維化が抑制されることの可能性を示した。

## 論文審査の結果の要旨

肝線維化は、C型慢性肝炎患者の肝硬変への進展に重要な役割を果たしていると考えられ、肝線維化の抑制がC型慢性肝炎患者の治療において必須の課題である。transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) は、強力に線維化を促進するサイトカインであり、本研究では血漿中 TGF- $\beta$ 1 値が肝線維化のマーカーとなりうるか否か明らかにするため、初めて ELISA による血漿中 TGF- $\beta$ 1 濃度 Assay 系を確立し、C型慢性肝炎患者の血漿中及び肝組織中 TGF- $\beta$ 1 値の測定を行い、血漿中 TGF- $\beta$ 1 値と肝線維化との関係を検討した。さらに、IFN $\alpha$  治療による血漿中 TGF- $\beta$ 1 値と肝線維化への影響を検討した。その結果、血漿中 TGF- $\beta$ 1 値は、肝組織中の TGF- $\beta$ 1 蛋白量と相関し、また肝線維化の程度と有意な相関がみられたことより、肝線維化のマーカーとして有用であることを明らかにした。また IFN $\alpha$  治療により、従来の治療効果判定の結果に関わらず、TGF- $\beta$ 1 の血中レベルが低下し、肝線維化が抑制されることを明らかにした。本研究は、C型慢性肝炎に対する IFN $\alpha$  治療の TGF- $\beta$ 1 抑制を介した抗線維化療法としての意義を明らかにしたものであり、学位授与に値すると考えられる。