The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A single nucleotide polymorphism of the low molecular mass polypeptide 7 gene influences the interferon response in patients with chronic hepatitis C
Author(s)	杉本, 佳子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43932
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【122】

氏　　名	杉本佳子（すぎもと よしこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　17692　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科先端応用医学専攻
学位論文名	A single nucleotide polymorphism of the low molecular mass polypeptide 7 gene influences the interferon response in patients with chronic hepatitis C （C型慢性肝炎患者のインターフェロン治療効果におけるLMP7遺伝子一塩基多型の関与）
論文審査委員	（主査） 教授 林　紀夫 （副査） 教授 松澤 佑次　教授 松浦 善治

論文内容の要旨

【目　的】

C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療は広く行われてきたが、その著効率は約30%以下と低い。この治療効果にウイルス量、ジェノタイプなどのウイルス側因子が強く関与するが、年齢、罹病期間、肝線維化の程度などの宿主側因子が相互に作用して影響することが報告されている。また、HLA多型性は宿主の免疫応答の個体差を規定する重要な因子であり、IFN治療効果との関連が検討されてきた。以前われわれは、C型肝炎ウイルス慢性感染患者の肝炎発症抑制にHLAクラスI拘束性の抗原提示関連遺伝子であるTransporter associated with antigen processing（TAP）2遺伝子の多型性が関与する可能性を報告した。TAPやLow molecular mass polypeptide（LMP）は抗原提示機構において重要な役割を担うとされている。本研究では、宿主遺伝的因子としてこれら抗原提示関連遺伝子の多型性が、C型慢性肝炎のIFN治療効果に及ぼす影響について検討した。

【方法ならびに成績】

1、対象ならびに方法

IFN治療を施行したC型慢性肝炎患者175例を対象とした。患者末梢血からDNAを抽出し、抗原提示関連遺伝子（TAP1*、TAP2*、LMP2、LMP7）の多型性を、PCR-RFLP法を用いDNAタイピングした。TAP1*、TAP2*遺伝子についてはnomenclature 1995（Tissue Antigens, 46：1-18）に従いそれぞれ4型に分類した。LMP2、LMP7遺伝子については一塩基多型である2型（LMP2-R or H、LMP7-Q or K）に分類した。IFN投与終了後6ケ月間ALT持続正常かつHCV-RNA陰性をResponder著効群（n＝49）、投与終了後3ケ月以降HCV-RNA持続陽性をNon-responder無効群（n＝126）とし、両群間でそれら遺伝子頻度を比較検討した。

2、成績

① 単変量解析の結果、ウイルス側因子として低ウイルス量、ジェノタイプ1b以外（2a or 2b）が、また宿主側因子として肝線維化の程度が軽度であることがIFN著効に関与していた。

② LMP7-K は IFN 著効群の 16%に認められ、無効群の 7.9%に比し高頻度であった。TAP1*、TAP2*、LMP2 遺伝子の多型頻度は両群間で差異は認めなかった。

③ LMP7-K の有無と IFN 治療前の ALT 値やウイルス量、肝線維化の程度には関連が認められなかった。また、IFN 著効率は LMP7-K を有する患者では LMP7-K を有さない患者に比し有意に高い値を示した(42.4% vs. 24.6%)。

④ ウイルス側および宿主側因子をすべて含め多変量解析を行ったところ、低ウイルス量と LMP7-K を有することが、IFN 著効に独立して関与していることが明らかとなった（オッズ比 0.40、4.5）。

⑤ ウイルス量と LMP7 多型の双方をパラメータとしてみると、HCV-RNA 2.0 Meq/mL 以下の患者（n=92）において、LMP7-K を有する患者は、それを有さない患者に比し有意に著効率が高かった（オッズ比 5.9；82% vs. 44%；p=0.0062）。

【総　括】

C 型慢性肝炎患者の IFN 治療効果と HLA クラス I 拘束性抗原提示関連遺伝子の多型性の関連について検討した結果、TAP1*、TAP2*、LMP2 遺伝子の多型は関与が認められなかった。一方、LMP7 遺伝子一塩基多型は、IFN 治療著効に独立して関与する重要な宿主側因子の一つであることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

C 型慢性肝炎患者のインターフェロン（IFN）治療効果に関与する宿主側因子として、HLA クラス I 拘束性の抗原提示関連遺伝子の多型性について検討したものである。C 型慢性肝炎患者の IFN 著効率は約 30%と低く、ウイルス量、ジェノタイプなどのウイルス側因子のみならず宿主側因子によっても規定される。HLA クラス I 拘束性の抗原提示関連遺伝子である Low molecular mass polypeptide（LMP）2 および 7 は抗原提示機構においてプロテアソームの β サブユニット活性を有し、Transporter associated with antigen processing（TAP）1 および 2 はペプチドをサイトゾルから小胞体内へ輸送する重要な役割を担うとされている。IFN 治療を施行した C 型慢性肝炎患者 175 例の末梢血 PBMC から DNA を抽出し、抗原提示関連遺伝子（LMP2、LMP7、TAP1*、TAP2*）の多型性を PCR-RFLP 法を用い決定した。TAP1*、TAP2* 遺伝子についてはそれぞれ 4 型に分類し、LMP2、LMP7 遺伝子については一塩基多型（SNP）である 2 型（LMP2-R or H、LMP7-Q or K）に分類した。IFN 投与終了後 6 ケ月間 ALT 持続正常かつ HCV-RNA 陰性を著効群（n=49）、投与終了後 HCV-RNA 持続陽性を無効群（n=126）とし、両群間でそれら遺伝子頻度を比較検討した。その結果、TAP1*、TAP2*、LMP2 遺伝子の多型頻度は両群間で差異を認めなかったが、LMP7-K は IFN 著効群の 16%に認められ、無効群の 7.9%に比し高頻度であった。LMP7-K の有無と IFN 治療前の ALT 値やウイルス量、肝線維化の程度には関連が認められなかったが、IFN 著効率は LMP7-K を有する患者では LMP7-K を有さない患者に比し有意に高い値を示した（42.4% vs. 24.6%）。また、多変量解析により LMP7-K を有すること（オッズ比 4.5）と低ウイルス量（オッズ比 0.40）が IFN 著効に独立して関与していることが明らかとなった。特に、HCV-RNA 2.0 Meq/mL 以下の患者（n=92）において、LMP7-K を有する患者は、それを有さない患者に比し有意に著効率が高かった（オッズ比 5.9；82% vs. 44%；p=0.0062）。以上の結果より、LMP7 遺伝子の一塩基多型が、C 型慢性肝炎患者の IFN 治療効果に関与する重要な宿主側因子の一つであることが初めて明らかとなった。

本研究は、C 型肝炎ウイルス排除機序の解明や、患者個人に最適な治療を行うための重要な情報を与えるものであり、学位に値すると考える。