



Title	An enhanced expression of Suppressor of Cytokine Signaling-1 in the liver of chronic hepatitis C : a possible involvement in resistance to interferon therapy
Author(s)	今中, 和穂
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45482
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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 ^{いま}今 ^{なか}中 ^{かず}和 ^ほ穂

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 9 0 6 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 16 年 11 月 16 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科生体制御医学専攻

学 位 論 文 名 An enhanced expression of Suppressor of Cytokine Signaling-1 in the liver of chronic hepatitis C : a possible involvement in resistance to interferon therapy
(C 型慢性肝炎患者の肝組織における SOCS-1 の発現がインターフェロン治療効果に及ぼす影響に関する検討)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 下村伊一郎

(副査)

教 授 林 紀夫 教 授 門田 守人

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

これまで、C 型慢性肝炎患者におけるインターフェロン (IFN) 療法の治療効果に寄与する因子としてウイルス量や genotype などウイルス側の要因が明らかになっているが、宿主側の要因については充分検討されていない。近年、IFN のシグナル伝達に重要な役割をはたしている JAK-STAT 系を抑制的に制御する分子として SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling) family が報告されている。しかし、これまで C 型慢性肝炎患者肝組織における SOCS-1 の発現とその IFN α 治療効果に及ぼす影響は検討されていない。今回 C 型慢性肝炎患者の肝組織中の SOCS-1 の発現及び IFN α シグナル伝達における SOCS-1 の抑制効果について明らかにし、さらに C 型慢性肝炎患者における肝組織での SOCS-1 蛋白の発現が 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】

C 型慢性肝炎患者 21 例の肝組織および正常肝組織 (8 例) から RNA を抽出し、定量 RT-PCR 法にて SOCS-1 および SOCS-3 の遺伝子発現量を比較検討した。その結果 SOCS-1 の遺伝子発現量は正常肝組織に比し C 型慢性肝炎患者肝組織において有意に ($p < 0.002$) 高値であることが明らかになった。一方 SOCS-3 の遺伝子発現量は両群間で有意差を認めなかった。肝細胞における IFN シグナル伝達に対する SOCS-1 の影響を明らかにする目的でヒト肝細胞癌株を用い SOCS-1 過剰発現株を樹立した。IFN α 刺激による STAT-1 のリン酸化は Western blot を用い、IFN-induced antiviral gene である 2'-5'-OAS、PKR の発現は Northern blot を用いて検討した。SOCS-1 過剰発現株では control に比べて、SOCS-1 の発現量が多い株ほど IFN α 刺激による STAT-1 のリン酸化、2'-5'-OAS、PKR の発現誘導が強く抑制された。SOCS-1 の発現量と IFN 治療効果を検討するために IFN 治療を施行された C 型慢性肝炎患者 77 例の IFN 治療前の肝生検組織における SOCS-1 蛋白発現を免疫組織化学的に検討した。SOCS-1 は肝細胞の細胞質全体にびまん性に発現していた。SOCS-1 蛋白発現の免疫染色の画像を Provis AX80 で取り込み、その発現量を MacSCOPE にて定量化し、SOCS-1 蛋白の高発現群 61 例と低発現群 16 例に群別した。この二群間において性別、年齢、HCV genotype、肝組織、HCV RNA 量、ALT 値、IFN 治療効果の差異を検討した。その結果、SOCS-1

蛋白高発現群では低発現群に比べ HCV RNA 量が有意に ($p=0.015$) 高値を示し、IFN 治療無効例も有意に ($p=0.0014$) 高率であった。IFN 著効に寄与する因子についての単変量解析においては HCV genotype I b 型以外、HCV RNA 量 10^6 copies/mL 以下、SOCS-1 の低発現が有意な因子 ($p=0.0001$ 、 $P<0.0001$ 、 $P=0.004$) であった。その多変量解析においては性、HCV genotype、HCV RNA 量が有意な因子 ($p=0.031$ 、 $P<0.0005$ 、 $p<0.0005$) であり、SOCS-1 発現量については有意差はみられないもののその傾向 ($p=0.076$) を認めた。IFN 著効に寄与する宿主側因子についての多変量解析では SOCS-1 の低発現が有意な因子 ($p=0.004$) であることが明らかになった。また、HCV RNA 量が多いことが SOCS-1 の発現亢進に寄与していた。 ($p=0.01$)

【総括】

C 型慢性肝炎患者の肝組織では正常肝に比べて SOCS-1 の発現が有意に亢進していることが明らかになった。SOCS-1 蛋白高発現群では低発現群に比べて IFN 治療無効例が有意に多くみられ、宿主側因子における検討で SOCS-1 蛋白の発現低下が IFN 著効の予測因子であることが明らかになった。さらに、ヒト肝細胞癌株において SOCS-1 が IFN α シグナルを抑制することが示された。以上より、C 型慢性肝炎患者の肝組織における SOCS-1 の発現亢進が IFN 治療抵抗性に寄与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

C 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 治療効果に関与する因子として宿主側要因については十分検討されていない。本研究は C 型慢性肝炎患者の肝組織における Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)-1 の発現と IFN 治療効果に及ぼす影響について検討した研究である。C 型慢性肝炎患者の肝組織では正常肝に比べて SOCS-1 の発現が有意に亢進しており、ヒト肝細胞癌株を用いた検討で SOCS-1 が IFN α シグナルを抑制することが示された。C 型慢性肝炎患者の IFN 治療前の肝生検組織において、SOCS-1 蛋白高発現群では低発現群に比べて IFN 治療無効例が有意に多くみられ、宿主側因子における検討で SOCS-1 蛋白の発現低下が IFN 著効の予測因子であることが明らかになった。本研究は C 型慢性肝炎患者の肝組織における SOCS-1 の発現亢進が IFN 治療抵抗性に寄与していることを示した初めての研究であり、学位の授与に値すると考えられる。