

Title	Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon- $\alpha$ and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients
Author(s)	糸瀬, 一陽
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47541">https://hdl.handle.net/11094/47541</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	いと せ いち よう 糸 瀬 一 陽
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 0 0 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当  医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon- $\alpha$ and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients (C 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン併用療法におけるウイルス学的再発への樹状細胞の頻度および機能の関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 林 紀夫  (副査) 教 授 松浦 善治 教 授 川瀬 一郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

C 型肝炎ウイルスは慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌等の疾患を引き起こす。疾患の進展を防ぐにはウイルスを排除することが最も効果的かつ根本的な治療法である。現在 C 型慢性肝炎に対する最も成績のよい治療はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法であり、1 型高ウイルス量の難治例においても約 50% の症例でウイルス排除が得られる。この治療におけるウイルス排除には免疫反応の増強が関与することが知られているが、治療経過中の免疫系細胞の頻度と治療効果との関連については報告されていない。今回我々は治療経過中の免疫系細胞の変動および治療終了後の樹状細胞機能と治療効果との関連を明らかにすることを目的とした。

#### [ 方 法 ]

##### 1. 免疫系細胞頻度の測定

1 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者 25 例に 48 週間の併用療法を行った。治療開始前および治療期間中(1 週、4 週、8 週、12 週、24 週、48 週)に各症例より末梢血を採取し、PBMC を分離した。PBMC を各蛍光抗体で染色し、ミエロイド DC (MDC)、プラズマサイトイド DC (PDC)、Th1 細胞、Th2 細胞、NK 細胞等の免疫系細胞頻度を FACS を用いて表面マーカーにより解析した。MDC は Lin<sup>-</sup>、HLA-DR<sup>+</sup>、CD11c<sup>+</sup>、CD123<sup>low</sup>、PDC は Lin<sup>-</sup>、HLA-DR<sup>+</sup>、CD11c<sup>-</sup>、CD123<sup>high</sup>、Th1 細胞は CD4<sup>+</sup>、CD45RO<sup>+</sup>、CXCR3<sup>+</sup>、Th2 細胞は CD4<sup>+</sup>、CD45RO<sup>+</sup>、CCR4<sup>+</sup>、NK 細胞は CD3<sup>-</sup>、CD56<sup>+</sup> でそれぞれ定義した。

##### 2. 樹状細胞機能の評価

治療終了時(48 週)および治療終了後 4 週に患者より採取した末梢血から PBMC を分離し、磁気抗体を用いて CD14 陽性単球を得た。単球を GM-CSF、IL-4 存在下で 5 日間培養し monocyte derived DC (MDDC) を誘導した。MDDC と非感染者由来ナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞を共培養し 5 日後に <sup>3</sup>H-Thymidine を加え、16 時間後に <sup>3</sup>H-Thymidine の取り込み能を測定した。

#### [ 成 績 ]

25 例のうち 11 例が sustained virological response (SVR)、11 例が transient response (TR)、3 例が no response (NR)であった。各群の治療開始前の背景因子に差は認めなかった。まず SVR 群と non SVR 群 (TR および NR) を比較した。治療経過中において MDC、PDC、Th1 細胞、Th2 細胞の頻度は両群間に有意な差を認めなかった。治療開始後 8 週以降の NK 細胞の頻度が non SVR 群で高い傾向を認めた ( $p=0.0553$ )。治療終了後の DC 機能は non SVR 群が SVR 群より有意に弱かった ( $p<0.05$ )。次に SVR 群と TR 群を比較した。治療開始前に対する治療開始後早期の PDC の減少率が TR 群で大きかった ( $p<0.05$ )。また治療開始後 8 週以降の NK 細胞の頻度が TR 群で有意に多かった ( $p<0.05$ )。治療終了後の DC 機能についても TR 群において有意に減弱がみられた ( $p<0.05$ )。ウイルス学的反応を描いて検討するために治療開始後 12 週で HCV-RNA の陰性化を認めた症例に限った場合でも、TR 群では DC 機能の減弱と治療開始後早期の PDC 頻度の減少がみられた。

[ 総 括 ]

C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法において、治療開始後早期の PDC の減少率と終了時の DC 機能は治療効果に関与することが示された。

### 論文審査の結果の要旨

C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が広く行われており、その治療効果には、免疫反応の増強が関与することが知られている。血中の免疫系細胞と治療効果との関連を検討すべく本研究は施行された。1 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に 48 週間の併用療法を行った。sustained virological response (SVR) 群と比較して transient response (TR) 群では樹状細胞 (DC) 機能の減弱がみられ、治療開始後早期のリンパ球系 DC (PDC) の頻度が減少していた。治療開始後 12 週で HCV-RNA の陰性化を認めた症例に限っても TR 群では同様に DC 機能の減弱と、PDC 頻度の減少がみられた。

以上の研究内容は、C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法において免疫学的マーカーと治療効果の関連を示したもので、これを用いることで治療後のウイルスの再燃予測も可能であることから学位の授与に値するものと考えられる。