



Title	Type- I interferon receptor expression : Its circadian rhythm and downregulation after interferon- α administration in peripheral blood cells from renal cancer patients
Author(s)	芝, 政宏
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54115
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	しば まさひろ 芝 政 宏
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 23419 号
学位授与年月日	平成21年9月25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	Type-I interferon receptor expression : Its circadian rhythm and downregulation after interferon- α administration in peripheral blood cells from renal cancer patients (腎癌患者末梢血細胞におけるタイプ I インターフェロンレセプターの概日リズムとインターフェロン α 投与後の同レセプターのダウンレギュレーションに関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 奥山 明彦 (副査) 教授 森 正樹 教授 川瀬 一郎

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

進行性腎癌の治療にはインターフェロン α (IFN α)が使用されてきたが、現在でもエビデンスに基づく明確な投与方法は確立されていない。そこでIFN α の至適投与方法を検討するため、フローサイトメトリーを使用し、人体におけるIFNレセプターの概日リズムとIFN α 投与後のIFNレセプターのダウンレギュレーションを検討した。

〔 方 法 〕

IFNレセプターの概日リズムに関しては、腎癌患者8名と健康人6名の計14名を対象とし、末梢血リンパ球、単球、顆粒球でのIFNレセプター数を1日3回 (7時, 15時, 23時)測定した。

IFN投与後のIFNレセプターのダウンレギュレーションに関しては、腎癌患者6名を対象とし、末梢血リンパ球、単球、顆粒球でのIFNレセプター数を1日1回 (7時)測定し、IFN投与前1日と投与後4日間の連続5日間同測定を行った。IFNは天然型IFN α のOIF[®] 500万単位を夕方1回投与した。

各測定にはAR2レセプターを認識する抗IFNAR2抗体を使用し、72時間以内にフローサイトメトリーにて解析を行った。なお本研究を行うにあたっては、事前に大学病院の倫理委員会での承認をとり、患者から同意を得た上で検査を行った。

〔 成 績 〕

IFNレセプターの概日リズムに関しては、採血時間別に末梢血リンパ球、単球、顆粒球のIFNレセプターレベルの平均蛍光強度を比較すると、リンパ球、単球、顆粒球のいずれも夜間23時の平均蛍光強度が最も高く、単球、顆粒球、リンパ球の順に平均蛍光強度が高値であった。またpaired t-test (Bonferoniの補正)で検討したところ、リンパ球、単球、顆粒球では、23時と15時の間で比較して、有意に夜間23時で平均蛍光強度が高く、単球、顆粒球では23時と7時の間で比較して、有意に夜間23時で平均蛍光強度が高かった。一方IFN α 投与後のIFNレセプターのダウンレギュレーションに関しては、末梢血リンパ球、単球、顆粒球のいずれでもIFN α 投与翌日にはIFNレセプターが有意に減少し、ダウンレギュレーションを認めた。またIFN α 投与2-3日後にはIFNレセプターは回復傾向を示し、IFN α 投与前と同程度までIFNレセプター数の上昇を認めた。

〔 総 括 〕

採血時間別にリンパ球、単球、顆粒球各々のIFNレセプターの発現を比較したところ、有意に夜間23時を中心に最も高い発現を示した。またIFN α 投与後のリンパ球、単球、好中球のIFNレセプターの発現を比較したところ、IFN α 投与後よりIFNレセプターのダウンレギュレーションを認め、IFN α 投与2-3日後に投与前レベルまで回復してくことから、IFNレセプターの概日リズムやダウンレギュレーションを考慮すればIFNの夜間投与と週2~3回投与が最も効率的な投与方法と考えられた。

論文審査の結果の要旨

進行性腎癌に対するエビデンスに基づいたIFN- α の投与方法は確立されていないことから、IFN- α の至適投与方法を検討した。リンパ球、単球、顆粒球での時刻別のIFNレセプターの発現を比較したところ、circadian rhythmを認め、有意に夜間23時を中心に最も高い発現を示した。また、IFN- α 投与後のリンパ球、単球、顆粒球でのIFNレセプターの発現を比較したところ、IFN- α 投与後よりdownregulation を認め、48時間以内にnadirとなり、96時間以内に投与前レベルまで回復した。以上よりIFNレセプターの circadian rhythm や downregulationを考慮すれば、IFNの夜間投与と週2回投与が最も効率的な投与方法であると考えられた。これまでIFNレセプターの発現を考慮したIFN- α の至適投与方法の検討は行われておらず、学位に値するものとする。