OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Differential Transcriptome Patterns for Acute Cellular Rejection in Recipients with Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation
Author(s)	浅岡, 忠史
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59062
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【74】

氏名	浅岡忠史（あさおかただふみ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　25120　号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Differential Transcriptome Patterns for Acute Cellular Rejection in Recipients with Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation **（C型肝炎再発を伴った肝移植レシピエントが示す急性細胞性拒絶反応時の遺伝子発現形式）**
論文審査委員	（主査） 教授　森　正樹 （副査） 教授　竹原　徹郎　　教授　梅下　浩司

論文内容の要旨

〔目的〕

手術手技の向上と免疫抑制剤の進歩により、末期肝硬変や劇症肝炎などに対する肝移植は安全に行いうる治療法の一つとなってきた。しかし、グラフトに対する免疫学的寛容の獲得には至っておらず、肝移植後の急性細胞性拒絶反応（Acute cellular Rejection; ACR）の合併は約30%程度に認められ、グラフト不全の重要な原因の一つとなっている。また、肝移植の適応となる症例の約半数はC型肝炎を背景としており、うち約半数が術後1年以内に組織学的にC型肝炎の再発(Recurrent hepatitis C; RHC)を認めるとされる。肝移植後のC型肝炎の再発では、しばしば急速増悪を示すことがあり，5年以内に肝硬変へ進展する例を約 20%に認めることからも，悪性疾患を省いた肝移植の対象となる症例の中で、最もグラフト予後は悪いとされる。C型肝炎症例における肝移植後ではこれらの病態が混在して見られる症例もあり、治療法の違いからACRとRHCの鑑別が重要とされるが、診断の基準となる病理診断においても難渋する症例も少なくない。そこで、拒絶反応の客観的診断に有効な新規バイオマーカーの同定が期待されてきた。今回、我々はDNAチップによるヒト全遺伝子発現解析の手法に、多数の遺伝子相互作用を包括的にとらえる分子間ネットワーク解析を組み合わせて、HCV陽性肝移植患者において，急性拒絶反応の診断に有用となり得るバイオマーカーを同定することを目的とした.

〔方法ならびに成績〕

ＨＣＶ抗体陽性患者46例から採取された肝生検組織54サンプルを対象として行った。候補遺伝子の選出にはヒト全遺伝子型DNAチップ（Ace-Gene Human 30K; DNA Chip Research Inc.）を用い，21例の正常肝から抽出したmRNAのmixtureをcontrol referenceとして、C型肝炎再発を背景に伴う22サンプルをその臨床病理学的診断をもとに、急性拒絶反応を認めた拒絶群（AR群／9例）と急性拒絶反応を認めない非拒絶群（RC群／13例）に分けて，2群間での遺伝子発現プロファイルの比較を行った。Ingenuity Pathway Analysis（Ingenuity system, Mountain View, CA; http://www.ingenuity.com)を用いて、DNAチップで得られた遺伝子発現情報をもとに各遺伝子の発現量と相関を分子間ネットワークとして包括的に視覚化した。特に高発現している遺伝子が集中する領域を、拒絶反応に関連する重要なシグナルが含まれている可能性が高いという観点から着目し、候補遺伝子の選出を行った。さらに、検証群ではAR群（8例）とRC群（14例）に加えて、急性拒絶反応もC型肝炎再発も伴わないHCV抗体陽性症例のNR群（10例）を含む32例において、5つの候補遺伝子の再現性を検証した。

全遺伝子を用いた階層的クラスター解析では両群の遺伝子発現パターンは大きく異なっていた.両群間において有意差を認めた2206遺伝子を用いて構築した分子間ネットワークの中で、高発現遺伝子が集中し、特に急性拒絶反応に深く関与していると考えられた領域にはアポトーシスや免疫応答に関わる遺伝子が多く含まれており、そこから最も高発現を示したCASP8とBMP2にIFNAR1, NFATC3, IL12RB2を加えた5つの遺伝子を選出し検討を加えた。独立した32例の検討では5つの候補遺伝子のうち、CASP8とBMP2が有意に拒絶反応時に高発現を示すことが分かった。

〔総括〕マイクロアレイを用いることでHCV陽性肝移植患者において、急性拒絶反応の診断に有用となり得る新規バイオマーカーを同定した。

論文審査の結果の要旨

本研究はＣ型肝炎再発を背景に伴うHCV陽性肝移植患者において、急性拒絶の合併時にみられる肝生検組織中の遺伝子発現が異なった形式を示すことを示した。また、有意な変動を示した遺伝子群には免疫応答やアポトーシス機序に関与する遺伝子群が多く含まれていることを示し、その結果からCaspase 8 (CASP8)とBone morphogenetic protein (BMP２)の２遺伝子が拒絶反応に強く関与している可能性があることを示した。Ｃ型肝炎再発を伴った移植肝において、マイクロアレイを用いてグラフト組織中の遺伝子発現を網羅的に解析した報告はなく、その功績は大きい。また、Ｃ型肝炎再発を背景に有する症例において、急性拒絶が合併した際の診断は肝生検を用いても困難なことが多く、その診断の1助としてCASP8とBMP2がBiomarkerとして有用である可能性を示した本研究は、学位の授与に値すると考える。