

学位論文内容要旨

論文題目

Secondary Structure of the Amino-terminal Region of HCV NS3 and Virological Response to Pegylated Interferon Plus Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C (HCV NS3 アミノ末端領域の蛋白質二次構造と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のウイルス学的治療効果の検討)

指導(紹介)教授： 河田 純男

申請者氏名： 三條 麻衣

【内容要旨】

【目的】 C型慢性肝炎に対する標準治療法は、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法である。本治療法の問題点は、難治性のC型肝炎ウイルス(HCV)1型・高ウイルス量で感染している患者は、ウイルス排除(sustained virological response: SVR)率が約50%に過ぎず、多くの重篤な副反応が見られることである。C型肝炎の個別化医療の確立は急務であり、そのための治療効果予測因子の探索は重要である。HCV NS3 蛋白質は、感染細胞内で宿主側蛋白質との interaction により、インターフェロン (IFN) のシグナル伝達活性化に関わる転写調節因子の発現などを抑制し IFN 治療効果減弱の可能性が示唆されている。本研究の目的は、HCV NS3 蛋白質二次構造とペグインターフェロン・リバビリン併用療法のウイルス学的治療効果についての関連を調べ、その多型性の治療効果予測因子としての有用性を検討することである。

【対象と方法】 対象はペグインターフェロン・リバビリン併用療法(48週間)を受けたHCV-1b型・高ウイルス量のC型肝炎患者139例である。本治療法における服薬順守は治療効果に多大な影響を与えるため、両薬剤の総投与量が予定投与量の80%以上の治療完遂症例75例を解析対象とした。HCV NS3 蛋白質二次構造は、患者血清よりPCR法にてHCV NS3 領域(aa1027-aa1206)を増幅し直接塩基決定法にて塩基配列を決定した後、HCV NS3 N末端120残基(aa1027-aa1146)の蛋白質二次構造をコンピュータソフト(Genetyx-Mac ver.10.1)を用いて推定、その形状からGroup AおよびBの二型に分類した。このHCV NS3 蛋白質二次構造の多型性とペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるウイルス学的治療効果の関連性を検討した。

【結果】 (1) 解析対象75例のHCV NS3 Group分類: Group A 28例(37%)、Group B 40例(53%)、両群に属さない型が7例(10%)、であった。(2) Group AおよびB患者全体(68例)の治療成績: SVRは33/68(49%)であった。(3) Group AおよびB患者の背景(Group A vs. B): 年齢、性別、治療前のHCV RNA量、alanine aminotransferase値、肝臓線維化の程度、ペグインターフェロン服薬順守率(97.7±5.2 vs. 95.2±7.3%)、リバビリン服薬順守率(96.8±6.4 vs. 95.3±7.7%)など、本治療法の治療効果に影響を与える各項目においてGroup AおよびBの両群間の患者背景に有意差はなかった。(3) HCV NS3 Group分類とウイルス学的治療効果: Group AおよびB患者の治療成績(Group A vs. B)は、Group A患者にSVRが多く(18/28:64% vs. 15/40:38%)、Group B患者にnon-SVRが多かった(10/28:36% vs. 25/40:62%) (p<0.05)。

【結論】 HCV NS3 N末端120残基の蛋白質二次構造は、C型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の治療効果に影響を与えることから、その多型性に基づくウイルス分類は本治療法の治療効果予測に有用であることが示唆された。

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：三條 麻衣

論文題目：Secondary Structure of the Amino-terminal Region of HCV NS3 and Virological Response to Pegylated Interferon Plus Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C (HCV NS3 アミノ末端領域の蛋白質二次構造と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のウイルス学的治療効果の検討)

審査委員：主審査委員

本郷 誠治 

副審査委員

木村 理 

副審査委員

吉岡 厚心 

審査終了日：平成 22年 8月 2日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

C型慢性肝炎に対する標準治療法は、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法である。本治療法の問題点は、難治性のC型肝炎ウイルス(HCV)1型・高ウイルス量で感染している患者は、ウイルス排除(sustained virological response: SVR)率が約50%に過ぎず、多くの重篤な副反応が見られることである。そのため治療効果予測因子の探索は重要である。HCV NS3蛋白質は、感染細胞内で宿主側蛋白質とのinteractionにより、インターフェロン(IFN)のシグナル伝達活性化に関わる転写調節因子の発現などを抑制しIFN治療効果減弱の可能性が示唆されている。本研究の目的は、HCV NS3蛋白質二次構造とペグインターフェロン・リバビリン併用療法のウイルス学的治療効果についての関連を調べ、NS3の二次構造の治療効果予測因子としての有用性を検討することである。

対象はペグインターフェロン・リバビリン併用療法(48週間)を受けたHCV-1b型・高ウイルス量のC型慢性肝炎患者139例である。本治療法における服薬順守は治療効果に多大な影響を与えるため、両薬剤の総投与量が予定投与量の80%以上の治療完遂症例75例を解析対象とした。HCV NS3蛋白質二次構造は、患者血清よりPCR法にてHCV NS3領域(アミノ酸1027-1206番目)を増幅し直接塩基決定法にて塩基配列を決定した後、HCV NS3のN末端120残基(1027-1146番目)の蛋白質二次構造をGenetyx-Mac ver. 10.1を用いて推定、その形状からGroup AおよびBの二型に分類した。このHCV NS3蛋白質二次構造の多型性とペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるウイルス学的治療効果の関連性を検討し、以下の成績を得た。

(1) 解析対象75例のHCV NS3 Group分類：Group A 28例(37%)、Group B 40例(53%)、両群に属さない型が7例(10%)であった。(2) Group AおよびB患者全体(68例)の治療成績：SVRは33/68(49%)であった。(3) Group AおよびB患者の治療成績は、SVRがGroup A患者(18/28: 64%)に多く、Group B患者(15/40: 38%)に少なかった(p<0.05)。

以上から、HCV NS3 N末端120残基の蛋白質二次構造は、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の治療効果に影響を与えることから、その多型性に基づくウイルス分類は本治療法の治療効果予測に有用であることが示唆された。本研究から得られた新たな治療効果予測はC型慢性肝炎の治療方針に大きな影響を与える新知見であり、臨床医学的に重要であり、また学問的価値も高く、本審査会は学位論文に値すると判断した。

(1, 200字以内)