

# 論文内容要旨

論文題目

## C型肝炎ウイルス感染症におけるプロラクチン発現に関する検討

山形大学医学部

責任講座： 器官病態統御学 講座

氏名： 石井 里佳

### 【内容要旨】

背景と目的：C型肝炎ウイルス(HCV)感染では、感染者の70-80%に高率に持続感染が成立する。近年、感染症における免疫反応との係わりにおいてProlactin(PRL)が免疫機構の機能維持に関わっている点で注目されているが、HCV感染におけるPRLの発現動態は不明である。私達はHCV感染者の血清PRL値を住民検診およびC型慢性肝炎患者で検討した。また、末梢血単核球細胞(PBMC)におけるPRL mRNA定量法を確立し、C型慢性肝炎患者のPBMCにおけるPRL mRNA発現レベル、およびヒトPBMCの*in vitro* HCV粒子によるPRL mRNAの発現増強を検討した。

方法と対象：HCV感染者が多い山形県K町の20歳以上の住民297名の血清PRL値を測定した。当院に通院中のC型慢性肝炎患者(男性)31例について血清PRL値を測定し、Interferon(IFN)治療前後での血清PRL値を検討した。また患者PBMCにおけるPRL mRNAの発現を検討した。*in vitro* HCV感染系から分離したHCV粒子をヒトPBMCへ感染させPRL mRNAの発現を検討した。血清PRL値はELISA法、PRL mRNAはリアルタイムPCR法で測定した。

成績：1. 住民検診における検討 血清PRL値はHCV抗体陽性者では陰性者に比し有意に高かった( $10.28 \pm 9.67$  vs.  $8.36 \pm 8.64$ ;  $p < 0.01$ )。性差別の検討で、男性の血清PRL値はHCV抗体陽性者では陰性者に比し有意に高値であった( $10.25 \pm 8.54$  vs.  $5.62 \pm 2.76$ ;  $p < 0.001$ ) が、女性では差は見られなかった。HCV抗体陽性者(男性)における高PRL血症の頻度は健常者に比し有意差に高かった( $26.5\%$  vs.  $7.7\%$ ;  $p = 0.034$ )。2. C型慢性肝炎患者における検討。血清PRL値は患者では健常者に比し有意に高かった( $12.0 \pm 9.00$  vs.  $6.30 \pm 3.62$ ;  $p < 0.01$ )。C型慢性肝炎患者(男性)における高PRL血症の頻度は健常者に比し有意に高かった( $29.0\%$  vs.  $8.8\%$ ;  $p < 0.05$ )。IFN療法前後での検討では、血清PRL値はHCV完治者で治療後に有意に低下したが、( $12.3 \pm 11.9$  vs.  $7.16 \pm 6.13$ ;  $p < 0.05$ )治療無効者では変化はなかった。C型慢性肝炎患者のPBMCにおけるPRL mRNA発現の検討では、C型慢性肝炎患者では健常者に比し有意な発現増加が見られた( $7.74 \pm 6.09$  vs.  $0.35 \pm 0.36$ ;  $p < 0.001$ )。 *in vitro* HCV粒子添加後にヒトPBMCにおけるPRL mRNAの発現量は増加した。

結語：PRLは、遺伝子レベルでHCV感染PBMCにおける発現増強があり、血清蛋白レベルでHCV感染者において高値であることが確認された。PRLのHCV感染への関与が示唆された。

平成 19 年 / 月 11 日

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：石井 理佳

論文題目：C型肝炎ウイルス感染症におけるプロラクチン発現に関する検討

審査委員：主審査委員

倉智 博久 (印)

副審査委員

木村 理 (印)

副審査委員

深尾 彰 (印)

審査終了日：平成 19 年 1 月 10 日

### 【 論文審査結果要旨 】

本研究では、最近注目されている、プロラクチン(PRL)の免疫への関与に着目して、C型肝炎ウイルス感染症やC型慢性肝炎患者を対象として以下の点を明らかとした。

1. 血清プロラクチン値は、HCV抗体陽性の男性では、陰性の男性に比べ有意に高い。女性では差がなかった。
2. 男性のC型慢性肝炎患者の血清プロラクチン値は、健常者と比べて有意に高い。
3. INF治療でHCV-RNAが陰性化した10名では、血清プロラクチン値が有意に低下したが、無効の10名では有意な低下は見られなかった。
4. C型慢性肝炎患者の末梢血単核球細胞(PBMC)のPRL mRNA量は健常者のPBMCのPRL mRNA量より有意に高かった。
5. Huh7.5細胞を用いてHCV粒子を作成し、PBMCを刺激するとPRL mRNA量が増加した。

感染症で末梢血単核球細胞におけるPRLの産生が増加し、血清PRL値も上昇することが知られているが、C型肝炎ウイルス感染症におけるプロラクチン発現について検討したのは、本研究が世界的にも最初であり、オリジナリティーの高い研究である。HCV抗体陽性者における検討では、第2内科が長年にわたって住民検診を行ってきた山形県R町住民の多数を対象としている点、また、機構の解析においても、Huh7.5細胞を用いてHCV粒子を作成するという非常に新しい方法を採用している点も高く評価できる。したがって、博士論文に十分値すると評価する。

予備審査では、HCVによってPRLの産生が刺激される機構などについて質問が出たが、的確に返答した。また、指摘した論文の修正点（統計処理、図の修正、論文のtypographicalな修正点）はいずれも修正された。

(1, 200字以内)