

主論文の要旨

**Associations Between Responses to Interferon Therapy
and Genetic Variation in Interleukin-28B and the Core
Region of Hepatitis C Virus Genotype 3a**

〔インターフェロン治療の反応性とインターロイキン 28B および C 型
肝炎ウイルス遺伝子型 3a のコア領域の遺伝子多型との関連〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：後藤 秀実 教授)

山田 恵一

【諸言】

C型肝炎ウイルス(以下、HCV)は世界中に広く分布し、持続感染により肝硬変、肝細胞癌など重大な健康被害をもたらす。世界保健機構の概算では、世界中で HCV 抗体陽性者は約 1 億 6970 万人(世界人口の約 2.9%)、HCV 持続感染者は約 1 億 2700 万(世界人口の約 2.2%)と報告されている。HCV は 6 つの遺伝子型に分類され、それぞれの遺伝子型で地理的分布が異なっていて、日本では遺伝子型 1b、2a、2b が多い。遺伝子型 3a は西アジアに広く分布しており、日本では稀な遺伝子型である。それ故、日本における HCV 遺伝子型 3a 感染者は、海外から輸入された血液製剤を使用した血友病患者と海外からの移民がほとんどである。また、それぞれの遺伝子型によって臨床経過やインターフェロン(以下、IFN)への反応性は異なっていて、HCV 遺伝子型 1 は IFN 治療にもっとも難治性で、HCV 遺伝子型 2、3 は IFN 治療への反応性が良好である。遺伝子型は IFN 治療への反応性に影響を与える重要な因子であるが、その他にも様々な宿主とウイルス因子が IFN 治療への反応性に影響を与えている。HCV 遺伝子型 1b において、宿主因子としてインターロイキン 28B(以下、IL-28B)の遺伝子多型やウイルス因子として HCV コア領域のアミノ酸変異が IFN 治療への反応性と関連していることは数多く報告されているが、HCV 遺伝子型 3a における報告は稀である。今回の研究では HCV 遺伝子型 3a における、IL-28B(rs8099917)の遺伝子多型および HCV コア領域の特異的なアミノ酸変異が IFN 治療の反応性に影響しているかを検討した。

【対象と方法】

本研究では、HCV 遺伝子型 3a に感染し、IFN 治療を受けた 19 例を対象とした(Table I)。その内訳は、IFN 治療は、IFN β の単独療法が 1 例、IFN α 2b とリバビリンの併用療法が 8 例、ペグインターフェロン(以下、PEG-IFN) α 2b とリバビリンの併用療法が 10 例である。IFN 投与スケジュールは、IFN β 単独療法は 300 万単位を静脈内注射で週 3 回、24 週間投与した。IFN α 2b とリバビリンの併用療法は、IFN α 2b は 600 万単位を皮下注射で最初の投与後 2 週間は連日投与し、その後は週 3 回、22 週間投与した。リバビリンは 1 日に 600mg~800mg を 24 週間内服した。PEG-IFN α 2b とリバビリンの併用療法は、PEG-IFN α 2b は 1.5 μ g/kg の皮下注射で週 1 回、48 週間投与した。リバビリンは 1 日に 600mg~1000mg を 48 週間内服した。なお、治療終了後 24 週間の時点で、血中 HCV RNA 陰性例をウイルス学的著効(以下、SVR)と判定した。

【結果】

19 例中 12 例(63.1%)が SVR を達成した(Table II)。IL-28B(rs8099917)の遺伝子多型は、16 例が TT allele で、3 例が TG allele であった。SVR を達成した 12 例のうち 11 例が TT allele で、1 例が TG allele であった。SVR 率は TT allele 群で 68.7%(11 例/16 例)、TG allele 群で 33.3%(1 例/3 例)と、両群の SVR 率に有意差は見られなかった(P 値 0.5232)。

HCV 遺伝子型 3a のコア領域に変異は少なかったが、16 番と 72 番にアミノ酸変異

を認めた。コア 16 番のアミノ酸は 14 例がイソロイシン、1 例がトレオニン、1 例がロイシン、1 例がアスパラギン、2 例がバリンであった(Figure 1)。イソロイシン群と非イソロイシン群に分けて比較したところ、イソロイシン群では 14 例中 10 例(71.4%)、非イソロイシン群では 5 例中 2 例(40%)が SVR を達成したが、この 2 群間の SVR 率に有意差は見られなかった(p 値 0.3047)。コア 72 番のアミノ酸変異においては、15 例がグルタミン酸、2 例がアスパラギン酸、1 例がグリシン、1 例がグルタミン酸とグリシンの混合型であった。グルタミン酸群と非グルタミン酸群に分けて比較したところ、グルタミン酸群では 15 例中 12 例(80%)が SVR を達成したが、非グルタミン酸群では 4 例全ての症例が SVR を達成できなかった。この 2 群間では有意差を持って SVR 率に差が見られた(P 値 0.0090)。以上より、コア 72 番のグルタミン酸と IFN 治療の反応性に有意な相関関係が存在することが明らかになった。

【考察】

IL-28B 遺伝子は IFN λ を誘導することにより、HCV の排除に関与していると言われている。また HCV 遺伝子型 1b において、IL-28B(rs8099917)が TT allele である症例に比べ、TG allele もしくは GG allele である症例では IFN 治療の反応性が不良であることも報告されている。今回の研究において、HCV 遺伝子型 3a では、IL-28B(rs8099917)の遺伝子多型と SVR 率には有意な関連は示されなかった。HCV 遺伝子型 1b は IFN 治療に難治性であるが、HCV 遺伝子型 3a は IFN 治療への反応性が良好であるために、HCV 遺伝子型 3a では、IL-28B(rs8099917)の遺伝子多型が SVR 率に有意な影響を与えなかったと考えられる。

HCV のコア領域は、IFN の刺激を受けた後、SOCS(suppressor of cytokine signaling)1、SOCS3、STAT(signal transducers and activators of transcription)1、STAT2 など様々なシグナルを介することにより IFN への反応性に影響を与えていることが知られている。HCV 遺伝子型 1b においては、コア 70 番、91 番のアミノ酸に変異がある症例は IFN 治療に抵抗性を示すことが報告されている。今回の研究で HCV 遺伝子型 3a ではコア 70 番、91 番のアミノ酸には変異は確認できず、16 番と 72 番に変異を認めた。コア 16 番の変異は有意な影響は示さなかったが、コア 72 番のアミノ酸変異が IFN 治療への反応性と関連していることを明らかにした。GenBank に登録されている HCV 遺伝子型 1a、1b、2a、2b のコア領域のアミノ酸配列を検討したところ、いずれの遺伝子型でもコア 72 番はよく保存されており変異は見られなかったことから、コア 72 番のアミノ酸変異は遺伝子型 3a に特有の変異であることも確認できた(Figure 1)。また IFN 治療に難治性である遺伝子型 1 のコア 72 番はグルタミン酸であり、IFN 治療への反応性が良好である遺伝子型 2 のコア 72 番はトレオニンである。一方で遺伝子型 3a では、コア 72 番にグルタミン酸を持つ症例の方が IFN 治療への反応性が良好であった。コア 72 番のアミノ酸においては、遺伝子型と IFN 治療への反応性の相関に乖離が見られた。

臨床所見の中でコア 72 番のアミノ酸変異と関連する因子を検討したが、今回検討

した中では関連する因子を抽出することはできなかった(Table III)。コア 72 番が IFN 治療への反応性に影響をもたらす機序については今後の検討課題であるが、今回の検討においてコア 72 番がグルタミン酸のウイルスは、IFN 治療への反応性が良好であることが示された。

【結語】

本研究によって、HCV 遺伝子型 3a では、IL-28B(rs8099917)の遺伝子多型は IFN 治療と関連はないが、HCV コア領域の 72 番のアミノ酸変異は IFN 治療の反応性に関連があることが明らかになった。