

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 安田 諭

論 文 題 目

Substitutions in interferon sensitivity determining region and
hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication

(C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療後のSVR患者における、
インターフェロン感受性決定領域のアミノ酸変異と肝細胞癌発生との関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学准教授

指導教員

廣岡 芳樹 

論文審査の結果の要旨

今回、慢性 C 型肝炎患者においてウイルス陰性化 (SVR) が得られた患者において、 γ -GTP50IU/L 以上、年齢 60 歳以上とともに、NS5A 領域内にあるインターフェロン感受性決定領域 (ISDR) 変異数 3 個以上であることは肝細胞癌の発生と関連することが見いだされた。ISDR のアミノ酸変異はインターフェロン (IFN) 療法における治療への反応性だけでなく、SVR 後発癌に関連する予測因子として有用である可能性が示された。治療前の ISDR 変異数 3 以上であった患者は SVR 達成後 5 年 5.9%、10 年 22.8%と、ISDR 変異数 3 個未満であった患者より有意に発癌が多く、SVR 後も注意深くサーベイランスを行っていく必要がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. IFN 治療で血中のウイルスが陰性化してもリンパ球、マクロファージ、肝組織内などにウイルスが残存している可能性が報告されており、体内、特に肝細胞には C 型肝炎ウイルスが残存している可能性があると考えられる。また、C 型肝炎ウイルスのコア領域のアミノ酸変異と SVR 後の発癌の関連も報告されている。これらから、SVR 後でもウイルス因子である ISDR 変異が発癌に関連する可能性があると考えられる。
2. 発癌例は線維化進展例が多いが、多変量解析で線維化は有意な因子として選択されず、今回の検討では肝線維化は SVR 後の発癌に関する因子ではなかった。しかし、ISDR 変異数別の患者背景を見ると ISDR 変異数 3 個以上の患者においては線維化進展例が多かった。そのため、ISDR 変異が多い症例において SVR までに線維化が進行した可能性は否定できない。
- 3.4. 今回の検討は SVR を達成した治療前の血清でのウイルス解析のみを行っており、経時的なウイルス変異の解析は行っていない。ISDR は IFN 治療によって変化は起きうるが、その頻度は少ないと報告されており、過去の IFN 治療歴による ISDR の変異への影響は少ないと考える。さらに ISDR 変異が多い症例は IFN 治療への反応性も良好であることから、発癌例に過去の治療回数が多い可能性は低い。診療記録から追跡できる範囲では SVR 前に治療歴がある症例は IFN 単独治療歴のある 2 例のみであることもあり、治療前の IFN 治療回数、治療反応と発癌の関連は低いと考えられる。

本研究は SVR 後の発癌リスクを同定する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	安田 諭
試験担当者	主査	柳野 正人	小寺 春弘	木村 宏
	指導教員	廣田 芳樹		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. C型肝炎ウイルスが陰性化した後に肝細胞癌が発生するメカニズムについて
2. C型肝炎ウイルスが陰性化した後の肝線維化と発癌の関連について
3. インターフェロン（IFN）治療によるISDR変異の変化について
4. 過去のIFN治療反応、治療回数と発癌への関連について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。