

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医 学）	氏名	藤野 初江
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論文題目 Predictive value of the IFNL4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C （高齢者 C 型慢性肝炎患者に対するテラプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法における IFNL4 遺伝子多型の影響）</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 坂 口 剛 正 印</p> <p>審査委員 教 授 田 中 純 子</p> <p>審査委員 准教授 佐 藤 健 一</p>			
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>C 型慢性肝炎は肝硬変、肝細胞癌へと進展する予後不良な疾患であり、最も有効な治療は抗ウイルス療法による C 型肝炎ウイルス（HCV）の排除である。しかし、本邦の C 型肝炎患者の約 70%はインターフェロン抵抗性である genotype1 型の HCV 感染であり、従来行われてきたペグインターフェロン+リバビリン（PegIFN/RBV）療法では genotype1 型の場合ウイルス排除率は 40%前後しか得られていなかった。近年、インターフェロンと作用が異なる直接作用型抗ウイルス薬が開発された。直接作用型抗ウイルス薬は、ウイルス複製・増殖過程に必須の蛋白に作用することで HCV の複製・増殖を阻害する薬剤であり、主なものに、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬、NS5B ポリメラーゼ阻害薬がある。本邦において最初に開発された NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルは、PegIFN/RBV との併用により 2011 年から genotype1 型の C 型肝炎患者に使用可能となり、ウイルス排除（sustained virological response; SVR）が得られる例が著しく増加した。しかし、治療に伴う副作用として貧血、皮疹、腎機能障害などが問題となり、高齢者における SVR 率および安全性についての検討が必要と考えられた。また、IL28B 遺伝子およびその周辺に存在する複数の遺伝子の一塩基多型（SNP）が C 型肝炎に対するインターフェロンの治療効果に関連していることが報告され、治療前にこれら SNP を調べることで治療効果の予測が可能となった。さらに、2013 年に IFNλ4 タンパク質の合成を担っている新規の遺伝子変異が発見され、アフリカ系では既知の SNP と比べ HCV 自然排除や治療効果に強く関連すると報告されたが、本邦における IFNL4 別の SVR 率などは明らかではなかった。</p>			

著者は非高齢者（65歳以下）と高齢者（66歳以上）でのテラプレビル+PegIFN/RBV療法の治療成績・安全性の比較検討と、治療効果に関連する SNP として新たに発見された IFNL4 遺伝子多型の治療効果への影響について検討した。

広島大学および関連施設（広島肝臓 study group）において、テラプレビル+PegIFN/RBV療法を導入した genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者 313 例（65 歳以下 226 名、66 歳以上 87 名）を対象とし、ウイルス排除率（SVR）、安全性、SVR に関与する因子について検討した。IFNL4 polymorphism ss469415590 はインベーターアッセイで評価した。治療開始後 12 週間はテラプレビルと PegIFN/RBV の 3 剤を投与し、後半 12 週間は PegIFN/RBV のみを投与した。

高齢者では非高齢者と比べて体重が少ないこと、ヘモグロビン値が低いこと、血小板値が少ないことが特徴だった。また、テラプレビルを基準投与量の 2,250 mg/day ではなく、1,500 mg/day に減量して治療開始した症例は、高齢者では 67% であり、非高齢者の 38% と比較し多かった。高齢者の SVR 率は非高齢者と比べてわずかに低かった（69% vs 82%、 $p=0.043$ ）。また、非高齢者・高齢者ともに初回治療・前治療再燃例では、前治療無効例と比較し、高い SVR 率が得られた。IFNL4 の治療効果への影響についての検討では、IFNL4 メジャーアレルの症例で高い SVR 率が得られていた。また、初回治療・前治療再燃例で高い SVR 率が得られていた。IFNL4 メジャーアレルでは、治療開始 4 週後の血中 HCV 陰性化（rapid virological response : RVR）が得られた群および得られなかった群ともに高い SVR 率が得られていた。高齢者において、SVR に寄与する因子として多変量解析で RVR 有り（OR 36.601、 $p=0.002$ ）および IFNL4 メジャーアレル（OR 19.502、 $p=0.009$ ）が抽出された。

年齢別の副作用出現について検討したところ、非高齢者と比較し高齢者では血中ヘモグロビン値の低下、クレアチニン値の上昇の程度が大きく、このような副作用のため治療中止率が非高齢者より高かった。しかし、テラプレビル初回投与量を 1,500 mg/day に減量することで、SVR 率を低下させることなく、副作用の程度を軽減させることが可能であった。

以上の結果から、本論文は IFNL4 遺伝子多型が genotype 1 型の C 型慢性肝炎患者に対するテラプレビル+PegIFN/RBV療法の治療効果の指標となること、また高齢者ではテラプレビルの減量投与により高い SVR 率が得られることを明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。