

第 8 号様式

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	荒瀧 桂子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 ・ ② 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Circulating microRNA-22 correlates with microRNA-122 and represents viral replication and liver injury in patients with chronic hepatitis B. (血中マイクロ RNA-22 はマイクロ RNA-122 と相関し、B 型慢性肝炎患者のウイルス複製と肝障害を反映する)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教授 田 中 純 子 印 審査委員 教授 坂 口 剛 正 審査委員 講 師 片 山 恵 子</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染は、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の主要な原因である。世界で 3 億 5 千万人以上の HBV 持続感染者がいると推定されている。マイクロ RNA (microRNA: miRNA) は、内在性の 22 塩基前後の短鎖 non-coding RNA で、遺伝子の発現を転写後レベルで調節、細胞分化、発生、免疫応答、代謝、発癌など様々な生物学的プロセスに関与する。そして循環血中に安定に存在し、疾患の診断・予後のバイオマーカーとして期待されている。近年、肝細胞癌、HBV あるいは C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染に関連する miRNA が報告されている。そこで、本研究では miR-122 と miR-22 が HBV 持続感染と関連したバイオマーカーとなりうるかどうかについて検討を行った。miR-122 は肝で強く発現し、ウイルス RNA に直接結合して HBV の複製を抑制する。miR-22 も肝で強く発現し、細胞死決定にかかわる遺伝子や老化関連の転写に関わり、肝炎の進行と関連する可能性がある。以上の理由から、この 2 つの miRNA を選択した。</p> <p>2000 年 1 月～2009 年 12 月の間に広大病院を受診し、肝生検を施行した B 型慢性肝炎患者 198 名と健常者 (HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性、HCV 抗体陰性) 22 名、HBs 抗原が自然消失した 13 名を対象とし、RT-real time PCR 法で miR-122、miR-22 の発現量を測定し、臨床的および組織学的パラメーターと比較した。組織は Desmet らの分類にしたがって評価した。さらに、病態別 (急性 B 型肝炎、慢性 B 型肝炎、HBV 関連肝細胞癌、HCV 関連肝細胞癌、肝硬変) と健常者の miR-122 および miR-22 の発現量も解析、比較検討した。</p>			

結果は以下のように要約される。

miR-122 は、B 型慢性肝炎患者が健常者より有意に高値であった。miR-22 も有意差は認めなかったものの B 型慢性肝炎患者のほうが高値の傾向を示した。miR-122 と miR-22 との間には正の相関が認められた ($R^2=0.576$)。各種臨床的パラメーター (HBs 抗原量、HBV-DNA 量、AST、ALT 値) との関係では、miR-122 は HBs 抗原量と最も強く相関 ($R^2 = 0.824$)、HBV-DNA 量とも相関 ($R^2 = 0.694$) していた。miR-22 は、HBV マーカーとの相関は弱く、AST、ALT との相関 ($R^2 = 0.42$, $R^2 = 0.49$) が認められた。両 miR の発現量は、HBe 抗原陽性患者で高値であり、線維化が進展するにつれ低下していた。重回帰分析では、miR-122 と最も強く相関するのは HBs 抗原量、miR-22 と最も強く相関するのは AST であった。miR-122、miR-22 とも、急性あるいは慢性 B 型肝炎群において、HBV 関連肝細胞癌合併患者を含む他群より有意に上昇していた。

本研究では、miR-122、miR-22 とも健常者より B 型慢性肝炎患者のほうが高発現であり、両者の発現レベルは相関していた。miR-122 が HBV 複製を抑制するのであれば、HBs 抗原量と miR-122 レベルは逆相関することが考えられる。しかし、本研究では、miR-122 発現量は各種パラメーターのうち血清中 HBs 抗原量と最も強く正の相関を示した。この理由は、HBV 複製に対する肝細胞内での自然免疫応答が miR-122 の高発現を誘導している、あるいは、miR-122 を過剰産生された血中の HBs 抗原粒子内に回収・排泄することにより、HBV が miR-122 の抑制から逃れていることが考えられる。この場合、血中 miR-122 レベルは肝内の miR-122 を反映しない可能性があり、血中と肝の miR-122 レベルを比較する必要がある。

miR-22 の発現は ALT、AST 値と最も強く相関し、その相関は miR-122 より強かった。従って、肝障害のマーカーには miR-22 が miR-122 より適していると考えられる。miR-122 と miR-22 は、健常者や肝硬変あるいは肝癌患者より、急性、慢性 HBV 感染においてより強く発現していたことから、HBV の感染、増殖と関連していることが示唆された。これらより、miR の発現レベルは慢性肝疾患の重症度を評価する一助にもなる可能性がある。

以上の結果から、本論文は B 型慢性肝炎患者において、血清中 miRNA-122 は HBs 抗原量を、miRNA-22 は肝障害を反映しており、B 型肝炎の新たなバイオマーカーとなる可能性があることを示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。