

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	盛生 慶
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</p> <p>Effects of ITPA and IFNL4 polymorphism during simeprevir, peg-interferon, and ribavirin combination and sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C (C型慢性肝炎患者に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法、ソホスブビル/リバビリン併用療法における ITPA, IFNL4 遺伝子多型の影響)</p> <p>①Effects of ITPA polymorphism on decrease of hemoglobin during simeprevir, peg-interferon, and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C (C型慢性肝炎患者に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法における ITPA 遺伝子多型のヘモグロビン減少に与える影響)</p> <p>②ITPA polymorphism effects on decrease of hemoglobin during sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C (C型慢性肝炎患者に対するソホスブビル/リバビリン併用療法における ITPA 遺伝子多型のヘモグロビン減少に与える影響)</p>			
論文審査担当者			
主査教授	田中純子	印	
審査委員教授	坂口剛正		
審査委員准教授	佐藤健一		
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>直接作用型抗ウイルス薬（DAA）によりC型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の安全性および有効性は向上した。C型慢性肝炎の治療に関連するSNPとして、IFNL4 遺伝子多型はインターフェロン（IFN）治療効果の予測因子になることが知られており、またITPA 遺伝子多型はリバビリン（RBV）による貧血に関連することが知られている。今回、シメプレビル（SMV）+ PegIFN/RBV およびソホスブビル（SOF）+RBV 療法中に生じる貧血および治療効果に対するITPA およびIFNL4 遺伝子多型の影響について検討した。</p> <p>対象は、2013年12月から2015年6月の間に広島大学病院と関連施設においてSMV+PegIFN/RBV 療法の治療が終了したgenotype 1型のC型慢性肝炎患者212例である。年齢中央値は65歳（33-80歳）、男性/女性：93/119例であった。ITPA 遺伝子型（rs1127354 SNP）およびIFNL4 遺伝子型（ss469415590 SNP）は、それぞれCC/CA+AA：159/53例、TT/TT / TT/ΔG+ΔG/ΔG：112/65例であった。SOF+RBV 療法の検討の対象は、2015年6月から2016年2月の間に広島大学病院および関連施設において同治療が終了したgenotype 2型のC型慢性肝炎患者244例とした。年齢中央値は70歳（32-90歳）、男性/女性：115/129例、ITPA 遺伝子型およびIFNL4 遺伝子型はそれぞれCC/CA+AA：190/54例、TT/TT / TT/ΔG+ΔG/ΔG：179/55例であった。ITPA 遺伝子型およびIFNL4 遺伝子はInvader法にて測定し、治療中に生じた貧血の程度、RBVの投与量およびウイルス排除率に及ぼす影響について検討した。結果は以下のよう</p>			

要約される。

SMV+PegIFN/RBV 療法では、ITPA CC 群および CA+AA 群において背景因子に差は無かった。ヘモグロビン (Hb) 値は、治療前には差はなかったが、治療開始早期より CC 群で CA+AA 群に比べ、より高度に低下し、治療開始後 2 週目以降は全ての時点において CC 群で有意に低値であった。また、治療期間中の Hb 値が 10 g/dL あるいは 8.5 g/dL 未満になった割合は、CC 群で有意に多かった ($p < 0.05$)。CC 群では、CA+AA 群に比べ RBV の減量を要するまでの期間が有意に短く、RBV の総投与量、予定投与量に対する実際の投与量の割合も有意に低かった。ウイルス排除率は全体で 69.2% (135/195) で、IFNL4 遺伝子別では TT/TT 群で 89.9% (89/99) と、TT/ΔG+ΔG/ΔG 群の 41.9% (26/62) に比べ有意に高く ($p < 0.001$)、ITPA 遺伝子別では CC 群で低い傾向を認めた ($p = 0.069$)。ウイルス排除に寄与する因子の多変量解析では、IFNL4 TT/TT および治療完遂が独立因子として抽出された。SOF+RBV 療法では、ITPA CC 群および CA+AA 群その他の背景には差は無かった。Hb 値は、治療前は同程度であったが、治療開始後は CC 群でより高度に低下し、治療開始後 2 週目以降は全ての時点において CC 群で有意に低値であった。治療期間中の Hb 値が 12 g/dL あるいは 10 g/dL 未満になった割合は、CC 群で有意に多かった ($p < 0.001$)。CC 群では、CA+AA 群に比べ RBV の減量を要するまでの期間が有意に短期間であり、RBV の総投与量、予定投与量に対する実際の投与量の割合も有意に低値であった。ウイルス排除率は全体で 94.7% (231/244) で、IFNL4 遺伝子別では差は無く ($p = 0.900$)、ITPA 遺伝子別でも差はなかった。SVR に寄与する因子の多変量解析では、体重が軽いこと、肝硬変でないことが有意な独立因子として抽出されたが、IFNL4 や ITPA の型は治療効果に関与していなかった。

以上の結果から、本論文は ITPA 遺伝子多型が SMV+PegIFN/RBV および SOF+RBV 療法のいずれにおいても治療中の貧血の程度に関連し、治療を計画する上で有用な情報を提供す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。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	盛生 慶
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</p> <p>Effects of ITPA and IFNL4 polymorphism during simeprevir, peg-interferon, and ribavirin combination and sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C (C型慢性肝炎患者に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法、ソホスブビル/リバビリン併用療法における ITPA, IFNL4 遺伝子多型の影響)</p> <p>①Effects of <i>ITPA</i> polymorphism on decrease of hemoglobin during simeprevir, peg-interferon, and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C (C型慢性肝炎患者に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法における ITPA 遺伝子多型のヘモグロビン減少に与える影響)</p> <p>②ITPA polymorphism effects on decrease of hemoglobin during sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C (C型慢性肝炎患者に対するソホスブビル/リバビリン併用療法における ITPA 遺伝子多型のヘモグロビン減少に与える影響)</p>			
<p>最終試験担当者</p> <p style="text-align: center;">主 査 教 授 田 中 純 子 印</p> <p style="text-align: center;">審査委員 教 授 坂 口 剛 正</p> <p style="text-align: center;">審査委員 准教授 佐 藤 健 一</p>			
<p>〔最終試験の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年11月2日の第71回広島大学研究科発表会（医学）及び平成29年11月7日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 リバビリン減量に寄与する因子に関する統計解析法 2 ITPA の遺伝子活性と溶血との関連 3 IL28B と IFNL4 の遺伝子多型との関連 4 HCV genotype と sofosbuvir の治療効果 5 多変量解析における stepwise 法の使用について <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			