

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	栗原 美緒
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>The association between serum cytokine and chemokine levels and antiviral response by entecavir treatment in chronic hepatitis B patients          (B 型慢性肝炎患者における，血清サイトカイン・ケモカイン濃度とエンテカビルによる抗ウイルス効果に関する検討)</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            菅 野   啓 司</p>			
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療は、B 型肝炎ウイルス (HBV) の増殖を強力に抑制することで肝炎を鎮静化し、さらに長期的な治療により肝線維化の改善、肝発癌抑制効果が期待できる治療法である。エンテカビル (ETV) は、強力なウイルス増殖抑制作用に加え、長期投与に伴う副作用発現頻度や薬剤耐性ウイルス出現頻度が低いことが知られており、第一選択の一つとして位置付けられている。一方で、ETV 治療に伴い、肝炎鎮静化や発癌抑制が生じるメカニズムに関しては未だ不明な点が多く、治療中の肝組織内では炎症性サイトカイン産生が変化していることが推察されるものの、治療効果とサイトカイン産生との関連性については明らかにされていない。そこで本研究では、ETV 治療に伴う血清サイトカイン濃度の変化に着目し、広島大学倫理委員会にて承認を得たのち、B 型慢性肝疾患患者の保存血清を用いて血清サイトカイン濃度を測定し、治療に伴う血清サイトカイン濃度の変化と ETV の抗ウイルス効果との関連性について検討した (承認番号: E50-1)。</p> <p>広島大学病院で B 型慢性肝疾患に対し ETV 治療を開始し、1 年以上の経過観察が可能であった症例のうち、ETV 治療開始前の HBV DNA 量が 4.5 Log copies/ml 以上かつ、保存血清による ETV 治療開始前、治療開始後 12 週、24 週、48 週、直近のサイトカイン濃度測定が可能であった 78 例を対象とした。年齢は、中央値 53 歳。男女比は 61 : 17 で、HBeAg 陽性例が 39 例含まれていた。血清サイトカインは、ミリポア社 MILLIPLEX® MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel を用いて測定した。</p> <p>ETV 治療に伴い、いくつかのサイトカインで緩やかな低下が認められ、特に IP-10、MIP-1β、TNFα において治療前と比して有意な低下を認めた (P&lt;0.001、P&lt;0.001、P&lt;0.001)。そ</p>			

こで、治療開始6か月以内のHBV DNA陰性化が認められた37例と認められなかった41例を比較し、HBV DNA陰性化に寄与する因子を解析した。単変量解析では、性別、治療開始時のHBV DNA値、HBe抗原の有無、HBs抗原値、AST値、Alb値、IP-10値（0週、12週）、MCP1値（12週）、MDC値（12週）がP値0.1未満の項目として抽出され、これらを多変量解析に導入して検討を行ったところ、治療開始時のHBs抗原値、治療12週目のIP-10低値が、独立因子として抽出された（ $P=0.0002$ ； $OR=0.020$  [0.002-0.156]、 $P=0.003$ ； $OR=0.042$  [0.005-0.336]）。HBs抗原値、治療12週目のIP-10値をもとに対象78例を4群に分け比較したところ、HBs抗原・IP-10がいずれも低値の群で、HBV DNA累積陰性化率が有意に高値であった。治療中のHBs抗原低下に関しても、HBs抗原が1年以内に0.5 Log IU/ml以上低下した12例と低下を認めなかった66例を比較したところ、多変量解析にて、治療開始時のTNF $\alpha$ 値、ALT値が独立因子として抽出された（ $P=0.009$ ； $OR=18.460$  [2.044-166.709]、 $P=0.022$ ； $OR=7.709$  [1.341-44.327]）。

以上の結果から、本論文はB型慢性肝疾患症例では、ETV治療により炎症や肝線維化に関与するサイトカインの経時的な変化を認め、治療前・治療中のサイトカイン濃度とETV治療による抗ウイルス効果（HBV DNA陰性化、HBs抗原低下）には有意な相関があることを証明した。このことは核酸アナログ治療では、HBV増殖抑制および肝炎鎮静化の誘導に伴い、炎症性サイトカイン産生が低下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	栗原 美緒
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>The association between serum cytokine and chemokine levels and antiviral response by entecavir treatment in chronic hepatitis B patients          (B型慢性肝炎患者における、血清サイトカイン・ケモカイン濃度とエンテカビルによる抗ウイルス効果に関する検討)</p>			
<p>最終試験担当者</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            菅 野   啓 司</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30年8月2日の第75回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年8月9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"> <li>1 HBs 抗原と HBV DNA の低下の差異の要因</li> <li>2 治療に伴う種々のサイトカインの変動</li> <li>3 サイトカイン測定の意義と今後の治療への応用</li> <li>4 stepwise 法を用いた関連因子の選択法</li> <li>5 HBs 抗原、e 抗原の低下と ALT 高値との関連</li> <li>6 eAg のセロコンバージョンと ETV の効果との関連</li> </ol> <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>			