

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 津崎 龍一郎   |
| 授与した学位  | 博士   |
| 専攻分野の名称 | 医学   |
| 学位授与番号  | 博甲第 5070 号   |
| 学位授与の日付 | 平成26年12月31日  |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻<br>(学位規則第4条第1項該当)  |
| 学位論文題目  | Hepatitis C Virus-specific T-cell Response Correlates with Hepatitis Activity and Donor IL28B Genotype Early after Liver Transplantation<br>(HCV特異的免疫応答が生体肝移植後の早期経過において肝炎の活動性とドナーのIL28B遺伝子多型に関連している) |
| 論文審査委員  | 教授 加藤 宣之 教授 鴫殿 平一郎 教授 野田 卓男  |

#### 学位論文内容の要旨

肝移植後、免疫抑制状態下でのC型肝炎ウイルス(HCV)に感染したHLA不適合肝細胞に対する免疫機構については明らかではない。またHCV特異的免疫応答とHCV排除の予測因子としてのIL28B遺伝子近傍多型との関係について明白ではない。IL28B遺伝子多型が判明した生体肝移植後HCVキャリアの57症例を対象とした。HCV特異的免疫応答はELISPOT Assayを用い、末梢血単核球由来のインターフェロン $\gamma$ を測定した。移植後1年から3年以下のHCV再発後非活動性肝炎症例においてtotal spot数が高値を示した。移植後3年以上、IFN治療後HCVが排除された症例では、慢性肝炎症例と比較して、core, NS3, NS5A, total spot数が高値であった。移植後1年から3年以下で、ドナーがIL28B majorアリルである症例がNS5A, NS5Bの高spot数と関連した。肝移植後の状況下で、HCV特異的免疫応答はIL28Bメジャーアリルを有するドナーもしくはSVRとなった非活動性肝炎患者において強力な発現がみられた。強力な免疫応答はHCV非活動症例において、移植後3年未満は保たれているが以後消退した。移植後3年までにIFN治療を行うことが最大限に免疫応答を誘導するためには有用と考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究では、肝移植後のC型肝炎ウイルス(HCV)感染に対する宿主免疫応答やHCV排除の予測因子を明らかにすることを目的として、予測因子と考えられたIL28B遺伝子多型が判明した生体肝移植後HCVキャリアー57症例を対象として末梢血単核球由来のインターフェロン $\gamma$ をELISPOTアッセイを用いて詳細に解析した。その結果、移植後1-3年において移植後肝正常症例が慢性肝炎症例に比べてHCV抗原に反応するELISPOTアッセイにおけるSPOT数が有意に多いことが分かった。また、IL28Bメジャーのドナーから移植を受けた患者のHCV-NS5AやNS5Bに反応するSPOT数も有意に多くなっていることを明らかにした。本研究は、HCV特異的免疫応答がIL28Bメジャードナーからの肝移植患者において移植後1-3年に高まることを明らかにして、肝移植後1-3年がHCV排除のためのインターフェロン治療に適した時期であることを示した点において価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。