

氏名	内海方嗣
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 5086 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 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 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Frequency of regulatory T-cell and hepatitis C viral antigen-specific immune response in recurrent hepatitis C after liver transplantation (肝移植後のC型肝炎再燃における制御性T細胞の頻度とC型肝炎ウイルス抗原特異的免疫応答との関連)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 加藤宣之 教授 樋之津史郎

### 学位論文内容の要旨

C型肝炎硬変は全例が移植後再感染することが問題となっているが詳細な病態、免疫機序は不明である。HCV特異的T細胞に対して制御性T細胞 (Treg) は抑制的に働いておりC型肝炎においてTregの数、機能が亢進しHCVの持続感染、再燃に関係していることが報告されている。そこで我々は、生体肝移植後の慢性C型肝炎患者における末梢血制御性T細胞の頻度とHCV特異的免疫応答・病態の関連について検討をおこなった。

対象は移植後早期のC型肝炎患者14名、移植後C型肝炎患者(内訳:C型活動性肝炎(OLT-CHC)14名、未治療非活動性肝炎症例(OLT-PNALT)12名、インターフェロン治療後ウイルス排除症例(OLT-SVR)6名)を対象に、末梢血リンパ球を分離しFACS(Fluorescence-Activated Cell Sorting)を用いて、CD4+CD25+CD127<sup>low</sup>のTreg、CD4+CD18+CD49b+のtype1制御性T細胞(Tr1)の頻度について検討を行った。HCV抗原特異的なインターフェロン $\gamma$ 産生能はELISPOT(Enzyme-Linked ImmunoSpot assay)で測定した。

Treg populationはOLT-SVR group でOLT-CHC group と比較して低下しウイルス排除に関係している可能性が示唆された。Tr1 populationは術後早期でOLT-PNALT groupではOLT-CHC groupと比較して高く、その後減少し晩期ではOLT-PNALT groupでOLT-CHC groupと比較して有意に低下していた。Tr1は移植後肝炎の臨床病態の予測となる可能性が示唆された。HCVのNS3蛋白に対する特異的IFN $\gamma$ 産生能がOLT-SVR groupで上昇し、NS3蛋白に対する特異的IFN $\gamma$ 産生能が高い症例では、Tregのpopulationが減少していた。肝移植のHCV再燃においてウイルス駆除によりHCV蛋白特異的IFN $\gamma$ 産生能は上昇しTreg population は減少することが示された。

Treg, Tr1 の測定により移植後 HCV 再燃のモニタリング(病期進展の評価)に有用であり、移植後の抗ウイルス療法選択の指標となりうる。さらに HCV 再燃の有無の他、ウイルス量や肝酵素の値では評価できない Host の HCV に対する免疫学的感受性の評価が可能となる。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、肝移植後のC型肝炎再燃における、所謂制御性T細胞(Treg)の頻度とC型肝炎ウイルス抗原特異的免疫応答の関連について、フローサイトメーターおよびインターフェロン $\gamma$ ELISPOT法を用いた解析を行った。その結果、HCV排除によりTregの頻度は減少し、HCV特異的免疫反応が回復することを明らかにした。同様に、IL-10高産生性I型制御性T細胞(Tr1)については、その頻度低下は移植後C型肝炎においてALT正常化と関連する事を明らかにし、C型肝炎再燃に関する予後予測マーカーになりうる可能性を示唆した。

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。