

	い が ら し ま さ と
氏 名	五十嵐 正人
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大博(医)第1714号
学位授与の日付	平成19年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名	Interferon Can Block Telomere Erosion and in Rare Cases Result in Hepatocellular Carcinoma Development with Telomeric Repeat Binding Factor 1 Overexpression in Chronic Hepatitis C (インターフェロン治療はC型慢性肝炎におけるテロメアの損傷を抑止するが、稀にインターフェロン治療後、テロメア反復配列結合因子1の過剰発現を伴って肝細胞癌の発生を来す症例がある)
論文審査委員	主査 教授 味 岡 洋 一 副査 教授 島 山 勝 義 副査 教授 青 柳 豊

博士論文の要旨

【背景と目的】C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝疾患の主たる原因であり、肝細胞癌(HCC)の発生に深く関わっている。HCVに対する標準的な抗ウイルス療法としてインターフェロン(IFN)治療が用いられるが、IFN治療によってHCVを駆逐できた完全寛快例(CR:complete responder)のみならず、HCVウイルス血症が持続しながらも、ALT、ASTが持続的に正常値を保つ生化学的寛快例(BR:biochemical responder)においても、HCC発生が抑制されることが知られている。しかし中には、IFN治療が奏功したにもかかわらずHCCが発生する症例も少数存在し、こうした症例の発癌の危険性を予測するマーカーを確立するために、IFN治療時の分子機構を解明することが強く求められている。申請者らは発癌の危険因子としてDNA末端のテロメア損傷に着目し、検討を行った。

【方法】C型慢性肝炎患者21例の、IFN治療前後における肝組織のRelative telomeric repeat content(RTC)を測定した。21例の内訳は、IFN不応例(NR:non-responder)8例、BR1例、CR8例、HCVウイルス血症が改善された後にHCCを発症した例(CR-HCC)4例であった。IFN治療前後の組織採取間隔の平均は、NR群で32ヶ月、BR、CR群で12ヶ月、CR-HCC群で75ヶ月であった。また、BR、CR、CR-HCC群においては、肝組織のテロメア反復配列結合因子1(TRF1:Telomeric Repeat Binding Factor 1)の免疫染色を行って発現を検討した。対照として、IFN治療を経験していないHCC4例、HCC合併のない脂肪肝2例、非特異的反応2例に対しても同様の検討を行った。

【結果】RTCについて検討を行うと、NR群では治療前 0.96 ± 0.14 (mean \pm SD)から、治療後 0.85 ± 0.12 へと有意に減少しており($p=0.023$)、その減少率は年率 0.040 ± 0.033 であった。一方BR、CR群ではRTCは 0.91 ± 0.14 から 1.0 ± 0.085 と有意に増加してお

り ($p=0.031$)、その増加率は年率 0.11 ± 0.14 であった。CR-HCC 群では、RTC は治療前 0.97 ± 0.11 と他群と差がなかったが、治療後発癌時の癌周囲の肝組織で 0.63 ± 0.0092 と著明に減少していた。

TRF1 の免疫染色においては、BR、CR 群では治療前、TRF1 の発現はわずかしき見られず、IFN 治療後にはさらに頻度が減少していたが、CR-HCC 群においては発癌時、癌周囲の肝組織において高頻度の発現を認めた。一方 IFN 治療を経験していない HCC4 例については、CR-HCC において観察されたような高頻度の発現は見られなかった。

【考察と結論】これまで申請者らは、様々な進行度の慢性肝疾患患者の検討から、慢性肝疾患のより進行した症例で RTC がより減少していることを明らかにしてきたが、今回の検討では、同一症例の RTC の経時的な減少を確認することができた。また以前の検討から、RTC が 0.66 前後まで減少した際に HCC の発癌リスクが高まることが想定されたが、今回検討した NR 症例の中で、後に発癌した症例の発癌時の RTC を概算すると 0.68 となり、前回の結果と矛盾しないものであった。また、興味深いことに CR-HCC 群の発癌時の癌周囲の肝組織でも RTC の値は 0.63 ± 0.0092 であり、肝炎改善にもかかわらずテロメアの致命的な短縮が起こったことが肝発癌を引き起こしたものと推察された。C 型慢性肝炎症例において、テロメアの短縮は、持続する肝細胞壊死炎症反応と再生によってもたらされると考えられ、IFN 治療はこの炎症反応を改善することによって、テロメア短縮を抑制し、肝発癌に対し抑制的に働くものと考えられる。しかし炎症のない CR-HCC 群においては、TRF1 の強発現がテロメア短縮および肝発癌に深く関与している可能性が考えられた。今後、肝発癌における TRF1 発現の制御機構については、多数例においてさらに詳細に検討する必要があると考えられる。一方今回の検討から、テロメアが致命的なレベルまで減少することが肝発癌において大きな役割を担っており、RTC は肝炎が改善した症例においても HCC 発生のリスクを示す指標となりうることが強く示唆された。

(論文審査の要旨)

C 型肝炎ウイルス(HCV)に対するインターフェロン (IFN)治療は、肝細胞癌(HCC)の発生を抑制することが知られている。しかし、IFN 治療が奏功しても HCC が発生する症例も存在し、こうした症例の発癌危険性を予測するマーカーの確立が望まれている。申請者は、発癌危険因子として肝細胞のテロメア損傷に注目し、IFN 治療に対する反応性および発癌と、テロメア長との関連を検討した。

C 型慢性肝炎患者 21 例 {IFN 不応例(NR: non-responder) 8 例、IFN 生化学的寛快例(BR: biochemical responder) 1 例、IFN 完全寛快例(CR: complete responder) 8 例、完全寛快後の HCC 発症例(CR-HCC) 4 例} を対象に、IFN 治療前後肝組織の、①テロメア長: relative telomeric repeat content (RTC) (血中リンパ球のテロメア長に対する肝組織テロメア長の比率)、②テロメア反復配列結合因子 1 (TRF1: Telomeric Repeat Binding Factor 1)の免疫組織学的発現、を比較した。

IFN 治療前後の RTC 値は、NR 群では有意に減少、BR、CR 群では有意に増加、しており、IFN 治療は C 型慢性肝炎における炎症反応を改善することで肝細胞のテロメ短縮を抑制し、肝発癌に抑制的に作用するものと推定された。一方、CR-HCC 群では RTC 値の変動はみられなかったが、治療後発癌時の癌周囲肝組織では著明な減少 (0.63 ± 0.0092) を示し、TRF1 も、CR-HCC 群でのみ高発現がみられた。このことから、炎症が改善された肝組織でもテロメ短縮が発癌リスクを示す指標になりうること、および TRF1 の高発現がテロメ短縮と発癌に関与している可能性が考えられた。

以上のことから、本研究は IFN 治療と肝組織テロメ長との経時的関連を明らかにした点と、テロメ長や TRF1 発現が IFN 治療奏功例における発癌リスクを予測するマーカーになりうることを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。