

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	野 沢 祐 一
論文審査担当者	主 査 樋 口 京 一 副 査 宮 川 眞 一・花 岡 正 幸
論 文 題 目	<p><i>KIR, HLA, and IL28B</i> Variant Predict Response to Antiviral Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients in Japan (日本人ジェノタイプ1型C型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法治療効果予測に <i>KIR, HLA, IL28B</i> 遺伝子多型が与える影響について)</p>
(論文の内容の要旨)	<p>【目的】 ナチュラルキラー(NK)細胞は自然免疫によるウイルス排除において重要な役割を担っている。killer immunoglobulin-like receptor (KIR)は、そのリガンドである特定の human leukocyte antigen(HLA)を認識することでNK細胞活性を調節している。特にKIR2DL3とHLA-C1の組み合わせが白人のC型肝炎ウイルス感染者に対する抗ウイルス療法の治療効果や自然排除に関連しているという報告があるが、日本人患者におけるこれら自然免疫遺伝子の働きは明らかになっていない。そこで今回我々は、ジェノタイプ1型慢性C型肝炎患者において、KIR遺伝子、HLA-B、C、およびインターロイキン(IL)28B single nucleotide polymorphism (SNP)(rs8099917)を測定し、治療効果に与える影響を検討した。</p> <p>【方法】 48週間のペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法を受けたC型肝炎患者115名を対象とし、PCR-SSOP法を用いて16種類のKIR遺伝子およびHLA-B、Cを測定し、IL28B SNPと併せて治療効果に寄与する因子を解析した。</p> <p>【結果】HLA-Bw4は、治療に対するsustained virological response(SVR)と有意差を持って関連していた($P=0.017$; odds ratio [OR] = 2.50)。同様にKIRセントロメリックA/Aハプロタイプでも有意差を認めた($P=0.015$; OR 3.37)。反対に、KIR2DL2またはKIR2DS2遺伝子を持つ患者は有意にSVR率が低かった($P=0.015$; OR = 0.30 $P=0.025$; OR = 0.32)。多変量解析では、IL28B TT genotype($P=0.00009$; OR = 6.87, 95% confidence interval [CI] 2.62 - 18.01), <i>KIR2DL2/HLA-C1</i> ($P=0.014$; OR = 0.24, 95% CI = 0.08 - 0.75)、<i>KIR3DL1/HLA-Bw4</i> ($P=0.008$, OR = 3.32, 95% CI = 1.37 - 8.05)、白血球数($P=0.009$; OR = 3.32, 95% CI = 1.35 - 8.16)が独立したSVRの予測因子であった。本検討では、IL28B TTとKIR3DL1-HLA-Bw4が治療反応患者と関連があり($P=0.0019$)、また一方でIL28B TTと同時にKIR2DL2-HLA-C1を持つ患者は治療抵抗性と関連していた($P=0.0067$)。</p> <p>【結論】日本人ジェノタイプ1型HCV患者において、KIR3DL1/HLA-Bw4、KIR2DL2/-HLA-C1、そしてIL28BSNPはペグインターフェロン、リバビリン療法に対する治療効果予測因子となる可能性が示唆された。</p>