〔結論〕

CTLA-4のエクソン1における+49A/G変異が，若年層の三日熱マラリア特異的IgGおよびIgE抗体獲得に影響を与える可能性が示された．

論文審査の要旨

熱帯熱および三日熱マラリアに対する液性免疫獲得においては遺伝的素因の関与が示唆されるが，その獲得における宿主の詳細な免疫学的機序は未だ不明な点が多い．本研究では，抑制性シグナル伝達に関与するCTLA-4の遺伝的変異が抗マラリア抗体価に与える影響を検討した．対象はパプアニューギニアの高度マラリア浸淫地の非感染者189人である．5歳以下でCTLA-4エクソン1領域+49にGアレルを持つ群は持たない群と比べ（GG/AG vs AA），抗Pv-IgG抗体および抗Pv-IgE抗体の有意な上昇を認めた．以上によりCTLA-4は，若年層における三日熱マラリア感染時に，その特異的IgGおよびIgE抗体獲得に影響を与え，また，マラリア感染においては年齢依存的および種特異的なCTLA-4を介した免疫応答をみせる可能性が示唆された．

32

氏名(生年月日)	藤本智子（フジモト トモコ）
本籍	
学位の種類	博士（医学）
学位授与の番号	乙第2539号
学位授与の日付	平成20年11月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目	**Changes in the Th1/Th2 ratio during a 24-week course of an interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C** **（C型慢性肝炎のIFNα2b+Ribavirin併用療法（24週）におけるTh1/Th2バランスの変化）**
主論文公表誌	Journal of Gastroenterology and Hepatology　第23巻　第8 Pt2号　e432-e437頁　2008年
論文審査委員	（主査）教授　立元　敬子 （副査）教授　山本　雅一，岩本　安彦

論文内容の要旨

〔目的〕

我が国の肝細胞癌による死亡者数は，悪性新生物の第3位を占め，このうち70%がC型肝炎ウイルス（HCV）感染を背景としている．肝細胞癌予防という点からHCVの駆除を目的とするC型慢性肝炎のインターフェロン（IFN）療法は最も優れた治療である．C型慢性肝炎に対するIFNα2b+抗ウイルス薬（Ribavirin）併用療法の著効率は，従来のIFN単独療法より向上しており免疫学的機序の関与が指摘されている．今回は併用療法施行例において1型ヘルパー細胞（Th1）/2型ヘルパーT細胞（Th2）バランスを測定し，著効例の免疫学的特徴を検討した．

〔対象および方法〕

対象は，併用療法を施行したC型慢性肝炎21例（男性16例，女性5例）で，HCV遺伝子型はgenotype 1b 17例，genotype 2（2aあるいは2b）4例である．末梢血のTh1/Th2バランスをフローサイトメトリー法により測定した．測定は投与前，投与4週後，終了時に行った．治療終了後24週時のHCVRNAが陰性を示すものを，著効と判定した．

〔結果〕

C 型慢性肝炎の併用療法の著効例は 10 例で，著効率は 47.6% であった．治療前の Th1/Th2 の平均値に有意差は認められなかったが，治療中の推移では著効例で有意に Th2 が上昇し，無効例で Th2 が有意に低下していた．

また Th1/Th2，Th1，Th2 について治療中データが上昇したものを上昇群，下降したものを下降群とし，治療効果との関連を検討した．全症例の検討では Th2 上昇群の著効率が 66.7%，下降群が 14.3% と Th2 上昇群で著効率が有意に高かった（$p=0.0361$）．genotype 1b の症例に限定すると，この特徴がさらに顕著になった（Th2 上昇群の著効率－71.4%，下降群の著効率－0%，$p=0.0083$）．

〔考察〕

併用療法において末梢血での Th2 上昇群で著効率が高かった．一般的には，HCV 感染では Th1 がウイルス排除に働くとされており，C 型慢性肝炎の肝組織では炎症が強いほど Th1 で産生される IL-2 や IFN-γ の mRNA が強く発現されることが報告されている．今回の結果は，IFN と抗ウイルス薬の併用療法により Th1 がウイルス排除のため肝組織内へと動員され，このため末梢血では逆に Th2 の割合が増加していることによる可能性が考えられる．

〔結論〕

C 型慢性肝炎の IFNα2b＋Ribavirin 併用療法では，Th2 上昇群において有意に著効率が高く，末梢血の Th2 上昇が効果予測因子となる可能性が示唆された．

論 文 審 査 の 要 旨

C 型慢性肝炎のウイルス（HCV）駆除にインターフェロン（IFN）療法が行われる．最近，抗ウイルス薬（Ribavirin）との併用が IFN 単独に比べウイルス消失率が向上することが知られるが，その機序は不明である．

本研究では，IFNα2b＋Ribavirin 併用療法を 4 週間行った C 型慢性肝炎 21 症例を対象に，治療前後で末梢血の Th1/Th2 細胞バランスをフローサイトメトリー法で測定し，治療終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化（著効）率と比較検討した．併用療法による著効率は 47.6% であった．治療前の Th1/Th2 は著効群と無効群で差がないが，Th2 上昇群で著効率が 66.7% と高く，HCV の遺伝子型 1b 群ではその傾向が顕著で 71.4% であった．Th2 上昇群で著効率が高いことが示され，併用療法により末梢血 Th1 がウイルス排除のため肝組織内へ動員され，末梢血 Th2 の割合が増加すると考えられた．

C 型慢性肝炎の IFNα2b＋Ribavirin 併用療法で，末梢血 Th2 上昇が治療効果の予測因子となることが示され，臨床的かつ学術的に価値ある論文である．