(9)

氏名(生年月日)	磯野悦子（イソノエツコ）
本籍	
学位の種類	博士（医学）
学位授与の番号	甲第259号
学位授与の日付	平成7年3月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（医学研究科専攻，博士課程修了者）
学位論文題目	**Effect of α-interferon on hepatitis B virus-specific cytotoxic T cells** **(B型慢性肝炎に対するインターフェロンの作用機序の解析)**
論文審査委員	(主査) 教授　林　直諒 (副査) 教授　内山　竹彦，小林　槇雄

論文内容の要旨

〔目的〕

B型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の治療効果の詳細な機序は明らかではない．この点を解明する目的で，B型肝炎ウイルス（HBV）特異的キラーT細胞の機能を測定する実験系を用いて，これらに対するIFNの効果を検討した．

〔対象および方法〕

HBs抗原およびHBc抗原をコードする遺伝子導入細胞（S6，C4）を標的細胞とした．これらの導入細胞と同一のHLA遺伝子表現型を有する，α-IFN投与中のB型慢性肝炎患者，およびIFN非投与のB型慢性肝炎患者の末梢血リンパ球を，effector細胞として用いた．In vitro細胞障害試験では，^{51}Cr release法を用い，HBV遺伝子導入細胞に対する特異的キラー活性は，これらの導入細胞に対するキラー活性から非導入細胞に対するキラー活性を引いて算出した．

〔結果〕

B型慢性肝炎患者のα-IFNを投与した症例では，キラー活性は，IFN投与前に比しIFN投与中は低下し，投与終了後は再び上昇した．またIFN投与前ステロイド投与症例ではIFN投与中のキラー活性は投与前に比して低値となった．コントロールに対する非特異的なキラー活性はIFN投与によって低下しなかった．IFN非投与B型慢性肝炎患者末梢血リンパ球をeffector細胞にして，この反応系にIFNを加えても特異的キラー活性は低下しなかった．

〔考察〕

我々は，これまでにB型慢性肝炎患者末梢血中にHBs抗原とHBc抗原を認識し，しかもHLA class 1抗原に拘束性を有するキラーT細胞が存在し，B型慢性肝炎の発症に重要な役割を担っている可能性を示唆してきた．α-IFNの投与によって，このHBV特異的キラー活性の低下が認められた．また，このキラー活性の低下は血中トランスアミラーゼの低下と相関していた．このことはB型慢性肝炎に対するIFNの効果は，肝炎発症に重要な役割を担っているキラーT細胞を中心とした免疫反応に間接的に作用し，その結果肝臓における炎症を抑えている可能性を示唆している．

〔結語〕

α-IFNによってHBV特異的キラー活性が低下する．またin vivoにおけるα-IFNは，キラーT細胞に直接作用するのではなくウイルスのreplication等に作用し，その結果キラー活性を抑えていると考えられた．

論 文 審 査 の 要 旨

本論文では，B型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の治療効果の機序を検討した．HBs抗原，HBc抗原をコードする遺伝子導入細胞を標的とし，IFN投与している患者，していない患者の末梢血リンパ球を用いて導入細胞に対するキラー活性を測定した．キラー活性はIFN投与により明らかに低下した．しかし，IFN非投与B型慢性肝炎患者末梢血リンパ球をeffector細胞として，この反応系にIFNを加えても特異的キラー活性は低下しなかった．以上により，in vivoにおけるIFNの作用は，キラーt細胞に直接作用するのではなく，ウイルスのreplicationなどに作用し，間接的にキラー活性を低下させると結論した．この論文はB型慢性肝炎に対するインターフェロンの作用を明らかにした価値ある論文である．

主論文公表誌

Effect of α-interferon on hepatitis B virus-specific cytotoxic T cells（B型慢性肝炎に対するインターフェロンの作用機序の解析）
Journal of Gastroenterology and Hepatology Vol 10（1995年発行）礎野悦子，山内克巳，春田郁子，鴨川由美子，林　直諒

副論文公表誌

1) Elevated serum interleukin-6 levels in patients with acute hepatitis（急性肝炎患者における血清インターロイキン6の上昇）．J Clin Immunol 12(3)：197-200 (1992) 孫　野青，徳重克年，磯野悦子，山内克巳，小幡　裕
2) 異種蛋白過免疫マウスにおける免疫学的特徴．厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班　平成2年度研究報告書：75-77 (1990) 山内克巳，孫　野青，春田郁子，鈴木義之，中村哲夫，石黒典子，磯野悦子，鴨川由美子，小幡　裕
3) 免疫応答の調節機構．ICUとCCU 15(10)：1017-1022 (1991) 山内克巳，加藤純子，三橋容子，磯野悦子
4) IPHにおける免疫学的特性—その臨床像と免疫学的病因論—．厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班　平成3年度研究報告書：134-135 (1991) 山内克巳，中村哲夫，磯野悦子，吉田　泉，関谷仁美，加藤純子，三橋容子，大守智子，米満春美，安部康二，小幡　裕
5) BSA過免疫により惹起される免疫異常の解析—その経時的変化について—．厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班　平成3年度研究報告書：35-36 (1991) 山内克巳，中村哲夫，磯野悦子，吉田　泉，関谷仁美，加藤純子，三橋容子，安部康二，米満春美，橋本悦子，小幡　裕