

秋山祖久 論文内容の要旨

主 論 文

Relationship between Regulatory T Cells and the Combination of Pegylated Interferon and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis Type C
(C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法と制御性T細胞の関係)

秋山 祖久 市川 辰樹 宮明 寿光 本吉 康英 竹下 茂之
小澤 栄介 三馬 聡 柴田 英貴 田浦 直太 中尾 一彦

(Intervirolology in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：中尾一彦教授)

緒 言

生体の免疫機構は、病原性外来微生物(外来抗原)や、癌細胞(変異性自己抗原)を検知し、これらを排除する高度な生体機構であるが、その活性化と沈静化の連鎖の破綻は、アレルギー性疾患や自己免疫性疾患、発癌といった事態をもたらす。この免疫系の制御、抑制に中心的な役割を果たす特別なリンパ細胞集団として、制御性T細胞(Regulatory T cell, 以下 Treg)が提唱されている。

C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus, 以下 HCV)感染は50-80%において慢性化するといわれているが、その原因の1つに免疫動態の関与が示唆されている。C型慢性肝炎(Chronic hepatitis type C, 以下 CHC)でHCV排除を目的とした治療法はInterferon(IFN)療法であるが、CHCにおいて、IFN投与後のHCV量の低下は2相性であるといわれている。第1相(投与後48時間)は、IFN用量依存性であり、HCVの産生放出の阻止に関連していることが示唆されているが、減少率の緩やかである第2相(48時間以降)は、免疫反応による感染細胞の排除が関連していると示唆されている。また、近年IFNの併用薬として抗HCV効果を増強しているRibavirin (Rib)の併用により、投与後2-4週目以降にHCV量の緩やかな減少が見られ、第3相といわれている。その出現はHCV排除の良い指標とされている。近年、慢性感染症においてはTregの関与が推測されており、今回、Peginterferon(PEG-IFN)+Rib併用療法後の第2相、第3相における末梢血中のTregの変化とHCV量の減少の関係を検討した。

対象と方法

HCVは、血清型で1型と2型に分類され、さらに治療の観点から高ウイルス量、低ウイルス量に分類される。1型よりも2型、高ウイルス量よりも低ウイルス量で治療効果が高く、日本人は1型高ウイルス量が多いといわれている。今回我々は、初回治療としてPEG-IFN+Rib併用療法を施行した1型高ウイルス量症例20例を対象とした。治療終了後24週時点のHCV-RNA持続陰性化症例をSustained virological response (SVR)、治療不応症例をNo response (NR)とし、治療前、48時間後、2週後、8週後、12週後、24週後の末梢血リンパ球を採取し、CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺免疫染色を行い、Flow cytometryにてCD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺を発現するTregをcountし、SVR例(10例)、NR例(10例)における治療前後のTregの動態を検討した。また、治療前に施行した肝生検切片にCD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、Foxp3⁺免疫染色を行い、門脈域中のFoxp3⁺細胞をcountし、SVR例、NR例において肝組織中のTregの割合に相違があるかも合わせて検討した。

結 果

末梢血中リンパ球のFoxp3⁺/CD4⁺の割合は、SVR例とNR例において治療前8.4±3.4%vs5.1±3.9%、48時間後7.7±2.1%vs7.4±1.2%、2週後9.3±4.9%vs6.8±4.1%、8週後21.0±3.2%vs3.3±1.1%、12週後17.4±6.9%vs4.5±2.5%、24週後13.4±4.3%vs4.7±3.2%であり、治療前、48時間後、2週後、24週後では両群に有意差は認めなかったが、8週後、12週後においてSVR例で有意差を認めた。また、肝組織中リンパ球のFoxp3⁺/CD4⁺の割合は、SVR例とNR例において9.2±2.1%vs12.9±0.2%とNR例で増加し、CD8⁺/Foxp3⁺の割合は、6.1±2.7%vs4.0±1.8%でSVR例で増加した。いずれも両群間に有意差を認めた。

考 察

SVR例では、第3相に相当する時期にTregの割合が上昇し、治療前の肝組織ではNR例でTregの割合が上昇していた。治療前の肝組織内に存在するTregは、細胞障害性T細胞(Cytotoxic T lymphocyte, 以下CTL)によるHCV感染細胞排除の抑制に関与していると考えられ、IFN治療抵抗性の原因の1つであることが示唆された。また、SVR例において、IFN治療開始後のCTLの活性化に伴い、末梢血中のTregが反応性に上昇していると考えられた。いずれも治療効果の予測として有用である。