

平成23年2月

# 石田千尋 学位論文審査要旨

主 査 汐 田 剛 史  
副主査 林 一 彦  
同 村 脇 義 和

## 主論文

Functional gene polymorphisms of Interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection

(日本人におけるC型慢性肝疾患の進展とインターロイキン-10の機能的遺伝子多型との関連)

(著者：石田千尋、池淵雄一郎、岡本欣也、村脇義和)

平成23年 Internal Medicine 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

Functional gene polymorphisms of Interleukin-10 are associated with liver disease progression in Japanese patients with hepatitis C virus infection

(日本人におけるC型慢性肝疾患の進展とインターロイキン-10の機能的遺伝子多型との関連)

C型慢性肝疾患の進展には、ウイルス因子や環境因子とともに、宿主側因子が関与している。従来検討で肝病変促進因子として、高齢での感染、男性、飲酒、肥満、免疫不全などが挙げられている。加えて、最近では機能的遺伝子多型の存在が明らかになり、各種のサイトカインの遺伝子多型とC型慢性肝疾患の進展との関連が検討されている。本研究では、抗炎症性サイトカインInterleukin-10 (IL-10) の機能的遺伝子多型とC型慢性肝疾患の進展との関連について検討した。

## 方 法

C型慢性肝疾患 184例 (慢性肝炎 94例、肝硬変 90例) を対象とした。IL-10 -1087 A/G 遺伝子多型は、Sugimotoら (J Gastroenterol Hepatol 22:1443, 2007) の方法に従ってアレル特異的PCR法にて解析し、-824 T/C遺伝子多型は、Mokら (Arthritis Rheum 41:1090, 1998) の方法に従ってPCR-RFLP法にて解析した。転写活性については、-1087 Gアレル、-824 Cアレルで高いとされている。

## 結 果

慢性肝炎と肝硬変で遺伝子多型を比較すると、-1087 A/Gおよび-824 T/Cの多型頻度およびアレル頻度で、両群間に明らかな差を認めなかった。ただ、肝硬変において、転写活性の低い-824 Tホモ型では-824 Cキャリア型と比較して、血清アルブミン値、血小板数が有意に低下し、Child-Pughスコアが有意に上昇していた。同様に、転写活性の低い-1087 Aホモ型は、-1087 Gキャリア型と比較してインドシアニンググリーン 15分停滞率 (ICG-R) が有意に上昇していた。IL-10 -1087と-824遺伝子多型間には、それぞれ-1087/-824 AT、AC、GCの組み合わせとなるハプロタイプが存在するが、そのハプロタイプの検討でも、慢性肝炎と肝硬変での出現頻度に有意差は認めなかった。ただ肝硬変において、低転写活性アレルの組み合わせである-1087/-824 ATとAC型は、-1087/-824 GC型に比べて、ICG-Rが有意に

上昇し、肝硬変の進展が強いことが示された。

さらに、5年間追跡できたC型慢性肝炎 52例において、ハプロタイプ別に肝線維化評価指数であるFibro Index (Hepatology 45:297、2007) およびForns Index (Hepatology 36:986、2002) を用いて、肝線維化進行速度を評価したが、いずれの指数でもハプロタイプ別で有意差を認めなかった。

## 考 察

IL-10は、CD4陽性リンパ球のTh2細胞、肝細胞、肝星細胞、Kupffer細胞など肝内の種々の細胞から産生され、抗体産生やTh1リンパ球の活性を抑えることで炎症抑制に関与している。IL-10の遺伝子多型については、転写開始点以前のプロモーター領域-1087、-824、-597にそれぞれ点変異が認められており、-824 T/Cと-597 A/Cは完全連結不平衡が確認されている。

IL-10の遺伝子多型とC型慢性肝疾患の進展において、今回の検討では、慢性肝炎と肝硬変との間では明らかな多型頻度の差を認めず、慢性肝炎での肝線維化速度でもハプロタイプ別に明らかな差を認めなかった。ただ、肝硬変で検討すると転写活性の低い-1087 Aホモ型、-824 Tホモ型および-1087/-824ハプロタイプ AT、AC型で、肝実質機能の低下が認められ、肝病変の進展が速いことが示唆された。従来報告でも、これら遺伝子多型では肝線維化の進展が速いことが示されており、IL-10の産生低下がこの病態に関与しているものと思われる。

## 結 論

C型慢性肝疾患での肝病変の進展に、IL-10の機能的遺伝子多型が関与しており、転写活性の低いIL-10 -1087 Aホモ型、-824 Tホモ型および-1087/-824ハプロタイプ AT、AC型が肝病変進展の危険因子であることが示唆された。