

氏名	横川 正
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第3594号
学位授与年月日	平成11年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文名	C型慢性肝炎に対するインターフェロン- α およびグルタチオン併用療法に関する研究
論文審査委員	主査教授 黒木 哲夫 副主査教授 小倉 壽 副主査教授 木下 博明

論文内容の要旨

【目的】

還元型グルタチオン(GSH)は抗酸化作用を有するとともに生体内で様々な細胞機能に関与していることが知られている。最近、C型慢性肝炎(CHC)患者において末梢血単核細胞(PBMC)および血中のGSH量が健常人よりも減少しており、インターフェロン(IFN)- α 抵抗性の患者に対してGSHの前駆体であるN-acetylcysteineを内服投与するとPBMC中のGSH量が増加しIFN- α の効果が増強することが報告されている。これまでCHC患者に対するIFNの有効性は約30%と低く、より有効な治療法の開発が待ち望まれている。本研究ではCHC患者に対してGSHの前駆体のN-acetylcysteineではなく、GSHそのものをIFN- α 投与時に静脈内に同時投与しそのおよぼす影響について基礎的、臨床的に検討を行った。

【基礎的検討】

1. 培養液中にGSHを添加培養したところ、HeLa S3細胞およびCHC患者由来PBMC中のGSH量に有意な上昇がみられた($P<0.05$)。
2. HeLa S3細胞に水疱性口内炎ウイルスを感染培養し、ウイルスの増殖を検討すると、GSH単独添加では明らかな変化はみられなかったが、IFN- α とGSHの併用添加ではウイルス量はIFN- α 単独添加の場合の70.7%に抑制された($P<0.05$)。
3. CHC患者由来PBMCにIFN- α とGSHを添加培養すると、IFN- α の抗ウイルス効果の指標となる2',5'-oligoadenylate synthetase活性がIFN- α 単独の場合の1.8倍に上昇した($P<0.05$)。この時のIFN- α レセプター蛋白量およびm-RNA量には増加が認められなかった。

【臨床的検討】

1. 健常人($n=15$)と未治療のCHC患者($n=23$)でPBMC中GSH量を検討したが、各々 $1.28 \pm 0.55 \text{ nmolcs}/10^6 \text{ cells}$, $1.59 \pm 0.42 \text{ nmolcs}/10^6 \text{ cells}$ と有意な差は認めなかった。
2. IFN- α 単独投与群($n=15$)では投与開始6時間後のPBMC中GSH量は投与前値の60.9%に減少したが($P<0.05$)、24時間後にはほぼ前値まで回復した。IFN- α およびGSH併用投与群($n=17$)ではこの減少はみられず、単独投与群と併用投与群でPBMC中のGSHの動態に有意な差が認められた。($P<0.01$)。1週間毎の定期採血では両群に差異は認めなかった。
3. Alanine aminotransferase値正常化かつhepatitis C virus RNA陰性化率は、投与終了時点で併用群9/13(69%)例、単独群4/14(29%)例と、前者において有意に高率であった($P<0.05$)。しかし、併

用群においても投与終了後に再発が見られ、終了後12週の時点では両群に差は認めなくなった。

【考察】

GSHを添加培養することにより細胞内GSH量が増加し、それに伴いIFN- α の抗ウイルス効果が増強されることが基礎的検討より明らかとなった。その抗ウイルス効果の増強はGSHの2',5'-oligoadenylate synthetaseの誘導によるものであり、IFN- α レセプターにおよぼす影響ではないものと思われる。

CHC患者において、IFN- α 投与6時間後に起こるPBMC中GSH量の減少は、GSHの静脈内投与にて補えることが明らかとなった。IFN- α とGSH併用療法では治療終了時は良好な成績であったが、投与終了12週後にIFN- α 単独投与群と差がなくなった。今後治療終了時の良好な成績を持続させるために、投与GSHの増量や投与期間の延長などの工夫がさらに必要であると考えられた。本研究よりGSHはIFN- α の抗ウイルス効果増強作用を有し、そして本療法は今後、CHC患者の有用な治療法の1つとなり得る可能性があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

還元型グルタチオン(GSH)は抗酸化剤として酸化還元反応を通じ様々な細胞機能に関与しており、欧米ではその前駆体であるN-acetylcysteineがインターフェロン(IFN)- α の抗ウイルス効果を増強することが報告されている。我が国ではC型慢性肝炎(CHC)は慢性肝炎の大部分を占めているが、その治療薬としてのIFNの有効性は約30%と低く、より有効な治療法の開発が待ち望まれている。

本論文はCHCに対して前駆体のN-acetylcysteineではなく、GSHそのものをIFN- α と併用投与しそのおおよぼす影響について基礎的、臨床的に検討を行ったものである。基礎的には、培養細胞であるHeLa S3細胞を用い、細胞中GSH量、プラーク法による感染価を測定した。また、CHC患者由来培養末梢血単核細胞(PBMC)を用い、細胞中GSH量、IFN- α の抗ウイルス効果の指標となる2',5'-oligoadenylate synthetase活性、IFN- α レセプターを測定した。結果としては、培養液中にGSHを添加培養することにより、HeLa S3細胞およびPBMC中のGSH量に有意な上昇がみられ、水疱性口内炎ウイルスを感染させたHeLa S3細胞の培養上清中のウイルス量は、GSH単独添加では明らかな変化はみられなかったが、IFN- α とGSHの併用添加ではIFN- α 単独添加の倍の70.7%に有意に抑制された。PBMCにIFN- α とGSHを添加培養すると、2',5'-oligoadenylate synthetase活性がIFN- α 単独の場合の1.8倍に有意に上昇した。この時のIFN- α レセプター蛋白量およびm-RNA量には増加が認められなかった。臨床的には、健常人15例と未治療のCHC患者23例でPBMC中GSH量を検討したが有意な差は認めなかった。CHC患者32例をIFN- α 単独投与群15例、IFN- α およびGSH併用投与群17例に分け、PBMC中GSH量の測定、治療効果について検討を行った。結果としては、PBMC中GSH量は単独群では投与開始6時間後の値が投与前値の60.9%に有意に減少したが、24時間後にはほぼ前値まで回復した。併用群では単独群でみられた投与開始6時間後の減少が有意に阻止されていた。投与開始1週間以降は両群に差異は認められず、ともに投与前値とほぼ同じであった。Alanine aminotransferase値正常化かつhepatitis C virus RNA陰性化率は、投与終了時点で単独群4/14(29%)例、併用群9/13(69%)例と、後者において有意に高率であった。しかしながら、併用群においても投与終了後に再発がみられ、終了後12週の時点では両群に差は認めなくなった。

本論文よりGSH投与により細胞内GSH量が増加し、それに伴いIFN- α の抗ウイルス効果が増強することが明らかとなった。そして、本併用療法は今後、CHC患者の有用な治療法の1つとなり得る可能性があることが示唆された。よって著者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。