

## 審査結果の要旨

報告番号	甲乙第 2957 号	氏名	川口俊弘
審査担当者	主査	溝口克志	(印)
	副主査	古賀浩徳	(印)
	副主査	沖島収	(印)
主論文題目 : Histological changes in patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication by interferon-based therapy (C型肝炎ウイルスに対してインターフェロン治療による持続的ウイルス陰性化後に発癌する患者における病理学的変化について)			

### 審査結果の要旨 (意見)

抗ウイルス活性を有するサイトカインであるインターフェロン $\alpha$ および $\beta$ がC型肝炎の治療に用いられているが、ウイルスの排除にも関わらず発癌する症例も報告されている。本研究は、インターフェロン治療後に発癌を認めた9名を対象に、治療前後の肝臓組織を用いて免疫組織学的検討を行っている。結果として、発癌患者ではウイルス排除にも関わらず線維化を伴う炎症反応が残存していること、そして制御性T細胞の分化に必須の転写因子であるFoxp3の発現低下が特徴的に認められることを見出している。

これらの結果は、ウイルス排除にも関わらず局所での制御性T細胞の発生異常がもたらす炎症反応の持続が、発癌に寄与する可能性を示唆する臨床面のみならず科学的にも興味深い発見と考えられる。よって、本研究は学位論文として、内容そして臨床・科学的重要性が非常に高いものであると判断される。

### 論文要旨

C型肝炎ウイルスを排除した後は肝細胞癌の発症は減少するが、発癌例の報告が散見される。今回の研究ではC型肝炎ウイルスに対するインターフェロン治療前と発癌時で非発癌組織の変化を検討した。久留米大学病院で2003年1月から2016年12月までインターフェロン治療を行った1106人の内、ウイルス学的著効となった669人に関して後ろ向きを行った。このうち著効後に発癌した18人に関して調査し、そのうち9人がインターフェロン前と発癌時で病理学的比較が可能であった。9人の内、5人で免疫学的検討(CD3、CD4、CD8、CD20、FOXP3、TGF- $\beta$ 1での染色)が可能であった。本研究ではコントロール群として当院でC型肝炎ウイルス治療を行わずに発癌し、病理標本がある6症例をランダムに選んだ。

インターフェロン前と発癌で比較できた9人では炎症と線維化が発癌時にも残存していた。免疫学的検討を行った5例全例で、インターフェロン時と発癌時でFOXP3が有意差をもって減少していた。(P=0.084) 5人の発癌時とコントロール群(インターフェロン治療を行わずに発癌した群)と比較すると5人の発癌時の方が有意差をもって下がっていた。

(P=0.0022) FOXP3の減少の程度はC型肝炎ウイルスが残って発癌する群と異なっていた。インターフェロン治療後に発癌する患者では非癌部ではFOXP3は下がっていたが、炎症や線維化は残存していた。炎症や線維化が長い間持続することで発癌するかもしれない。