

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	上 條 の ぞ み
論文審査担当者	主 査 本田 孝行 副 査 宮川 眞一 ・ 竹下 敏一
論文題目 <b>Mutations of Pre-core and BCP Before and After HBeAg Seroconversion</b> (HBe 抗原セロコンバージョン前後におけるプレコア・コアプロモーター変異の臨床的意義)	
(論文の内容の要旨) <p>【目的】HBV 持続感染者の自然経過における、HBe 抗原 (HBeAg) から HBe 抗体 (anti-HBe) の HBeAg セロコンバージョン (SC) は通常、HBV の複製や肝臓の炎症の減少などを伴う良い兆候であると受け止められている。だが SC 後でもなお高ウイルス量や強い炎症性を示す症例がある。HBV の変異のいくつかは SC と関連があると報告されており、近年特にプレコア (pre-C) ・コアプロモーター (BCP) 変異の関連性が示唆されているが、SC 前後の pre-C ・BCP 変異の正確な役割は未だ不明である。本研究では、HBV 持続感染者の自然経過における特徴を遺伝子変異と検査値から長期間に渡り捉えることを目的とし、さらに SC と pre-C ・BCP 変異との関連性について遺伝子学的に検討を行った。</p> <p>【方法】HBeAg 持続陽性群 18 例、SC 群 25 例、HBeAg 持続陰性群 43 例 (観察期間中央値 9 年) を対象とした。自然経過中の HBeAg, anti-HBe, HBs 抗原 (HBsAg)、コア関連抗原 (HBcrAg)、HBV DNA の変動について調査し、HBV genotype 分類は溝上らの報告に従った。pre-C ・BCP 変異については enzyme-linked mini-sequence assay kit ・HBV core promoter detection kit を用いて検出し、SC 群の詳細な検討にはダイレクトシーケンス法にて HBV ゲノムフルシーケンス解析を行った。</p> <p>【結果】観察開始時と終了時において pre-C ・BCP 変異の割合を比較したところ、HBeAg 持続陽性群と HBeAg 持続陰性群では、共に pre-C ・BCP 変異の割合に変化はなかった。SC 群では BCP 変異の割合に変化がなかったが、pre-C 変異の割合が有意に上昇した (24%to65%, <math>P=0.022</math>)。さらに、SC 群で pre-C 変異を伴わない SC を引き起こした 6 例について、SC 後の HBV のフルシーケンス解析を行ったところ、岡本らの報告 (1994 年) にある SC と関連する可能性のある変異は 1 例のみでは認められなかった。HBVDNA, HBsAg, HBcrAg は、HBeAg 陽性で pre-C ・BCP 変異が無い場合に有意に高く (HBV DNA: <math>P=0.003</math>; HBsAg: <math>P&lt;0.001</math>; HBcrAg: <math>P=0.001</math>)、反対に anti-HBe 陽性では、BCP 変異の有無にかかわらず pre-C 変異がある場合において有意に高い (HBV DNA:<math>P=0.012</math>; HBsAg:<math>P=0.041</math>) という二相性の結果を示した。</p> <p>【考察】これまで pre-C ・BCP 変異の両方が HBeAg 産生を抑制することによって SC と関連づけられてきたが、それらの結果とは異なる報告もあり、本研究では SC 群のみならず HBeAg 持続陽性群や HBeAg 持続陰性群をも含めた長期間追跡調査を行うことにより自然経過中の pre-C ・BCP 変異を捉えることが出来た。上記の結果より、少なくとも BCP 変異は SC 前から存在しており SC との関連性が認められないが、pre-C 変異の出現は明らかに SC 後であり SC と直接関係している可能性が示唆された。中でも特筆すべきは、pre-C 変異を伴わない SC が存在したことで、必ずしも pre-C 変異が HBeAg 産生を抑制する変異ではないということを示している。フルシーケンス解析の結果から、岡本らの SC に関する変異は 1 例のみであり、その他の変異や欠損/挿入の可能性を追求するため今後さらに SC 前後での遺伝子学的解析を加えていく必要があると考える。また本研究では、HBV 複製活性を評価するマーカーとして血清中の HBV DNA, HBsAg, HBcrAg 値を用いた。これらの値が HBeAg 陽性時と anti-HBe 陽性時では pre-C ・BCP 変異の有無に対応して相反する結果を示したことで、宿主免疫からのプレッシャーによるものだということが確認できた。これらの結果より anti-HBe 陽性時における pre-C 変異の存在は臨床的に肝炎へと進行することが示唆された。</p> <p>【結語】HBV 感染者の SC 前後において、pre-C 変異はウイルス量との相反する関連性が示唆された。</p>	

