

氏名	梅岡 二美
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3236 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Early detection and quantification of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants by fluorescent biprobe hybridization assay in lamivudine-treated patients (ラミブジン治療症例におけるfluorescent biprobe hybridization assayによる耐性ウイルスの早期検出および定量)
論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 山田 雅夫 助教授 猶本 良夫

学位論文内容の要旨

ラミブジンはB型肝炎ウイルスの増殖を抑制する逆転写酵素阻害剤であるが長期投与により耐性ウイルスが出現し、肝炎の再燃が起きることが临床上問題となっている。われわれは、fluorescent biprobe hybridization assay (FBH法)により polymerase 遺伝子の B, C 領域の遺伝子変異を同時に簡便かつ迅速に検出する方法を開発するとともに、ラミブジン治療中のB型慢性肝炎患者における経過中の耐性ウイルスの検出および定量をし、その臨床的有用性を検討した。基礎的検討では、全ウイルス中10%の YIDD 変異ウイルスを、感度100%、特異度80%で検出可能であった。ラミブジン治療が行われた27例（平均観察期間20カ月）において、5例に変異が検出された。5例のうち1例は治療開始時より検出され、残り4例では治療開始3カ月以内に検出された。変異の検出された5例のうち4例が検出後10カ月以降に変異型優位のウイルス量増加に伴って breakthrough hepatitis を発症した。また Amplicor PCR 定量法で検出感度以下の症例でも、変異ウイルスの検出・定量が可能であった。本法はラミブジン治療開始後早期に変異を迅速に検出・定量が可能であり、治療方針決定の上で臨床的に有用な方法である。

論文審査結果の要旨

本研究は fluorescent biprobe hybridization assay により B 型肝炎ウイルスのポリメラーゼ遺伝子の B および C 領域に出現する遺伝的変異を同時に簡便かつ迅速に検出する方法を開発して、ラミブジン治療中の B 型慢性肝炎患者27例に関して治療経過中に出現する遺伝的変異を有する耐性ウイルス量の定量を行ったものである。その結果、5例に遺伝的変異が検出され、耐性ウイルスの量が経時的に増加する様子も捉えることが出来た。本研究により開発された assay 法は、感度もよいことからラミブジン治療開始後早期に変異を検出することができ、治療方針決定の上で臨床的にも有用であることを示した点において価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。