

学位授与番号	医博乙第1501号		
学位授与年月日	平成11年10月6日		
氏名	酒井 明 人		
学位論文題目	Quasispecies of Hepatitis C Virus in Serum and in Three Different Parts of the Liver of Patients With Chronic Hepatitis (慢性肝炎患者における血清中および異なる3ヶ所の肝組織中C型肝炎ウイルスの Quasispecies (擬均一性) の検討)		
論文審査委員	主 査	教授	村 上 清 史
	副 査	教授	中 沼 安 二
		教授	馬 淵 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス（以下HCV）は quasispecies と呼ばれる互いに類似の配列を有する多数の変異体が不均一な集合体を形成して宿主に感染している事が知られている。HCV quasispecies については血清 sample での報告が多いが、肝組織内についての quasispecies の報告は少ない。本研究では慢性C型肝炎症例の血清および異なる3ヶ所の肝組織中の HCV quasispecies について検討を行った。

対象は慢性C型肝炎患者8症例で、全例腹腔鏡下にて肝右葉より異なる3ヶ所から肝生検を行った。肝組織進展度は Desmet らの国際基準で stage 1; 3例, stage 2; 2例, stage 3; 1例, stage 4; 2例であった。血清中および肝組織中よりRNAを抽出、RT-nested-PCR法にて core から envelope の cDNA を作製し、pSP-70 vectorに挿入。血清および肝組織各3 sample より10 clone ずつ、合計320 cloneの塩基配列を決定した。HCV quasispecies は塩基相違度、標準化 entropy, ds/dn ratio (同義置換数/非同義置換数) および系統樹解析により検討した。

各 sample の HCVの塩基相違度は0.37%±0.31%から4.10%±1.06%に分布していたが、それぞれの症例の血清中の塩基相違度の程度は肝組織内と相関していた (P<.01)。5例では血清中の塩基相違度は肝組織中より有意に高く (P<.05)、2例では逆に有意に血清中が低かった (P<.01)。系統樹解析では非肝硬変症例 (Stage 1, 2, 3) 6例において血清中と肝組織中に同一の cloneを認め、内11 cloneは3ヶ所全ての肝組織中に同一の cloneが存在していたが、肝硬変症例 (Stage 4) 2例では全ての血清中の cloneは肝組織中と異なっていた。各肝組織 sample についてみると、異なる3ヶ所の肝組織間の塩基相違度はそれぞれ相関していたが、4例 (stage 2; 1例, stage 3; 1例, stage 4; 2例) において異なる肝組織間で塩基相違度は有意に異なっていた。各 sample の標準化 entropyは stage 3の症例で明らかに異なっていた。また ds/dn ratioも4 sample 間で有意に異なっていた。この同一症例内での各肝組織間の塩基相違度の有意な違い (genetic compartmentalization) は単変量解析にて肝組織進展度のみ有意な相関を認めた。

以上より、血清中 HCV quasispecies は肝組織中と相関するものの肝線維化が進展した症例では異なった部位の肝組織間で quasispecies の程度が異なる事が示唆された。

本研究は血清中及び肝組織中の HCV quasispecies の関連について新たな知見を示した労作と評価された。