

Title	Reactivation from occult HBV carrier status is characterized by low genetic heterogeneity with the wild-type or G1896A variant prevalence.( Abstract_要旨 )
Author(s)	Inuzuka, Tadashi
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k19593">https://doi.org/10.14989/doctor.k19593</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	犬塚 義
論文題目	Reactivation from occult HBV carrier status is characterized by low genetic heterogeneity with the wild-type or G1896A variant prevalence. (B型肝炎ウイルス潜伏感染者からのウイルス再活性化病態は野生株またはG1896A変異株の均質な感染に特徴づけられる)		
(論文内容の要旨) 現在、世界では約20億人のB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアまたは肝内HBV潜伏感染者がいると見積もられている。それらHBV感染者の臨床的特徴は、宿主側因子とウイルス側因子のバランスによって決定され、HBV潜伏感染者でも免疫抑制治療や化学療法に伴いHBVが再活性化することが明らかとなり、臨床的に大きな問題となっている。そこでHBV再活性化の病態理解を深めるために、Ultra-deep sequencing解析により再活性化HBVと再活性化前の潜伏感染HBVゲノムの特徴を検討した。サンプルは、京都大学を含めた4施設において診断されたHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者からのHBV再活性化症例14例の血清と、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性の生体肝移植ドナー44例から得られた肝組織である。 HBV再活性化14例の臨床的特徴は、男性9例女性5例、年齢は中央値で66歳(25-87歳)、全例が化学療法もしくは免疫抑制治療を受けており、原疾患は血液悪性腫瘍が12例、大腸癌が1例、乾癬が1例であった。発症時のHBV DNA量は中央値で6.6 log copies/mL(5.0-9.0 log copies/mL)であり、GenotypeはBが5例、Cが9例であった。 14例の再活性化HBV全ゲノムをUltra-deep sequencingにより解析した。本病態のウイルスのGenetic heterogeneityを評価するために、6例のHBs抗原陽性キャリアからの再活性化例の血清から抽出したHBVゲノムと比較検討した。HBs抗原陰性・HBc抗体陽性者からの再活性化例のウイルスゲノム変異数は1塩基あたり0.015%であり、HBs抗原陽性キャリアからの再活性化例(1塩基あたり0.11%)と比較し、ウイルスゲノム変異の頻度が有意に少ないことが分かった(p<0.05)。また、感染ウイルスの各塩基部位の乱雑さを表す指標となるShannon entropy値を用いて評価したところ、平均Shannon entropy値はHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者からの再活性化例で0.00085(range: 0-0.0022)、HBs抗原陽性者からの再活性化例で0.0051(range: 0.0006-0.017)であり、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性者から再活性化したウイルスはきわめて均一なウイルスクローンにより構成されていることがわかった。また、劇症化に関わるとして知られるG1896A precore変異株はHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者からの再活性化例14例中6例(42.9%)に認められ、2例の劇症化例はいずれもG1896A precore変異株が再活性化ウイルスクロンの99-100%を占めていた。 次に、再活性化前のHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者の潜伏感染ウイルスを検討するために、肝組織から抽出した44例のHBVゲノムを解析したところ、同様に潜伏感染ウイルスはGenetic heterogeneityが非常に低いこと、G1896A precore変異株は5例(11.4%)の症例に潜伏感染していることがわかった。			

(論文審査の結果の要旨) 近年、臨床的には治癒状態と考えられてきたHBs抗原陰性・HBc抗体陽性を示すB型肝炎ウイルス(HBV)の肝内潜伏感染者において、免疫抑制治療や化学療法に伴いウイルスが再活性化することが明らかとなり、临床上、大きな問題となっている。 申請者はHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者からのHBV再活性化14例と、HBs抗原陽性キャリアからの再活性化6例の血清から抽出されたウイルスの遺伝子配列を、ultra-deep sequencing法により解析した。その結果、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性者からの再活性化HBVは、ウイルスゲノムの変異頻度が有意に少なく、きわめて均一なウイルス株により感染病態が形成されていることがわかった。HBV急性感染時の劇症化に関わるとして知られているG1896A precore変異はHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者からの再活性化例14例中6例(42.9%)に認められ、劇症化例の2例からはいずれもG1896A precore変異株が検出された。また、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性者の肝組織からHBVを抽出し、ゲノム解析したところ、G1896A precore変異株は44例中5例(11.4%)から検出された。 以上の研究は、HBV再活性化の病態メカニズムの解明に貢献し、肝内潜伏感染者からのウイルス再活性化の対策に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成28年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
---

要旨公開可能日： 年 月 日以降