

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)			
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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&lt;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ーンの 99-100%を占めていた。</p> <p>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。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>			
要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降			