



| | |
|--------------|---|
| Title | Expression of X Protein and Hepatitis B Virus Replication in Chronic Hepatitis |
| Author(s) | 春名, 能通 |
| Citation | 大阪大学, 1991, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/37172 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | | | | | | | |
|---------|--------------------------------|-------|----|---------|-----|-----------|---------------------|
| 氏名・(本籍) | はる | 春 | 名 | よし | 能 | みち | 通 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 | | | |
| 学位記番号 | 第 | 9691 | 号 | | | | |
| 学位授与の日付 | 平成 | 3 | 年 | 3 | 月 | 26 | 日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科 | 内科系専攻 | | | | | |
| | 学位規則第 | 5 | 条第 | 1 | 項該当 | | |
| 学位論文題目 | Expression | of | X | Protein | and | Hepatitis | B Virus Replication |
| | | | | | | in | Chronic Hepatitis |
| | (B型慢性肝炎におけるX蛋白の発現とHBV増殖に関する検討) | | | | | | |
| 論文審査委員 | (主査) | 教 | 授 | 鎌田 | 武信 | | |
| | (副査) | 教 | 授 | 吉川 | 寛 | 教 | 授 |
| | | | | | | 垂井清一郎 | |

論文内容の要旨

(目的)

HBV遺伝子にはC, S, PそしてXと少なくとも4個のopen reading frameが存在するが、そのうちX遺伝子の転写産物であるX蛋白はB型肝炎の肝臓中に存在することが確認されているものの、その発現とHBV増殖及び病態との関連については未だ報告されていない。最近、in vitroの系において、X蛋白はenhancer領域に作用することによりHBV遺伝子の転写活性を高めることが示されたが、肝炎患者におけるHBV増殖との関連については不明である。本研究では慢性肝炎患者よりの肝生検材料を用いた免疫組織学的検討により、B型慢性肝炎におけるX蛋白の発現動態を明らかにすると共に、HBV増殖の新しいマーカーとして注目されている。pre-S抗原との関連についても検討した。さらに、インターフェロン投与を受けたB型慢性肝炎患者における血中pre-S抗原動態についても解析した。

(方法)

血中HBs抗原陽性B型慢性肝炎患者59例においてX蛋白の発現を検討し、HBe抗原陽性B型慢性肝炎患者27例においてはインターフェロン(α または β)治療前後の血中pre-S抗原力値の変動について検討した。肝組織中X蛋白に関しては、E. coliより得られたrecombinant X protein(145amino acids)に対するrabbit IgGを第一抗体として、avidin-biotinylated peroxidase complex法により検出した。血中pre-S抗原は、pre-S1, pre-S2それぞれに対するmonoclonal抗体を用いた固相enzyme immunoassayにて測定し、陽性を示す最大希釈倍率を抗原力値とした。

(成績)

- (1) X蛋白は肝細胞の細胞質に観察され、59例中41例(69.5%)にその発現が認められた。X蛋白と

HBc 抗原の発現を比較すると、両抗原の肝組織における局在はほぼ一致し、HBc 抗原発現症例43例中37例（86.5%）でX蛋白の発現を認めたが、HBc 抗原非発現症例では16例中4例（25.0%）にのみX蛋白の発現を認めるにすぎなかった（ $p<0.001$ ）。一方、X蛋白と HBs 抗原に関しては、肝組織におけるそれぞれの発現の間には関連は認められなかった。

- (2) X蛋白発現症例は非発現症例に比し血中HBV-DNA レベルが有意に高値を示した（ 3.00 ± 1.87 vs. 0.50 ± 0.71 ）（ $p<0.001$ ）。また、値中 pre-S 1 及び pre-S 2 抗原力価に関しても、X蛋白発現症例は有意に高値を示した（ 3.02 ± 0.99 vs. 2.00 ± 0.59 , 2.98 ± 0.91 vs. 1.94 ± 0.54 ）（ $p<0.001$ ）。
- (3) HBV 増殖群（血中HBV-DNA, 血中HBe 抗原、組織中HBc 抗原のいずれかが陽性）においては49例中38例（77.6%）にX蛋白の発現を認めたが、非増殖群（血中HBV-DNA, 血中HBe 抗原及び組織中HBc 抗原のすべてが陰性）では10例中3例（30.0%）にのみ発現を認めるにすぎなかった（ $p<0.01$ ）。
- (4) インターフェロン治療におけるHBe 抗原消失例と非消失例での治療前 pre-S 1 及び pre-S 2 抗原力価を比較したところ、HBe 抗原消失例では非消失例に比し有意に低値を示した（ 6.23 ± 1.09 vs. 8.29 ± 2.16 , 4.46 ± 1.27 vs. 6.21 ± 1.63 ）（ $p<0.01$ ）。また HBe 抗原消失例ではインターフェロン投与により pre-S 抗原力価は有意に低下した（ $p<0.05$ ）。

（総括）

B型慢性肝炎の肝組織におけるX蛋白発現はHBc 抗原の発現と密接な関係があり、従来の血中ウィルスマーカーとも強い相関が認められた。また、HBV 増殖の新しいマーカーである血中 pre-S 抗原力価とも密接な相関を有していた。更に、HBV 増殖時には高率にX蛋白の発現が見られることから、ウィルスの非構造蛋白であるX蛋白がHBV 増殖に重要な働きをすると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、B型慢性肝炎肝組織におけるX蛋白発現とHBV 増殖との関係を検討したものである。X蛋白の発現は肝組織中HBc 抗原の発現と密接に関連しており、血中におけるHBV 増殖マーカーとも明らかな相関を有していた。本検討は、X蛋白の発現とHBV 増殖の関係を明かにし、HBV 増殖におけるX蛋白の役割を示唆する新たな知見をもたらすものであり学位に値するを考える。