The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hepatitis B Virus Markers and Antibodies to Hepatitis C Virus in Japanese Patients with Hepatocellular Carcinoma
Author(s)	結城, 暢一
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37998
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

【58】

氏　　名	結城暢一（ゆうき　のぶかず）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　10196　号
学位授与年月日	平成4年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科　内科系専攻
学位論文名	**Hepatitis B Virus Markers and Antibodies to Hepatitis C Virus in Japanese Patients with Hepatocellular Carcinoma** **（本邦の肝臓癌におけるB型・C型肝炎ウイルス感染の関与に関する検討）**
論文審査委員	（主査） 教　授　鎌田　武信 （副査） 教　授　松沢　佑次　　教　授　宮井　　潔

論文内容の要旨

（目　　的）

B型肝炎ウイルス（HBV）感染と肝癌発生の関係については多くの疫学的報告がみられ，またその機序として宿主遺伝子にintegrationされたHBV遺伝子の一部がtransactivation作用を介し発癌に関与する可能性も示されている。しかし同様に肝癌への進展を認める非A非B型肝炎においては，その原因ウイルスと肝病変進展の関係が不明確であった。近年，非A非B型肝炎チンパンジーからC型肝炎ウイルス（HCV）遺伝子がクローニングされ，複数のウイルス構造蛋白（Core・Membrane・Envel-ope），非構造蛋白（NSI－NS5）をコードするRNA遺伝子の構成が明らかにされた。HCV感染の血中ウイルス量は少なく，ウイルス抗原の検出はPCR法による遺伝子の検出以外は困難である。しかし感染を示す簡便なマーカーとしてHCV遺伝子非構造領域の一部（NS3－NS4）の発現蛋白（C100-3抗原）に対する抗体の測定が可能となった。本研究では，(1)このC100-3抗体を用い，本邦のウイルス性慢性肝疾患の肝病変進展過程におけるHBVならびにHCV感染の意義を検討すると共に，(2) HCV Polyproteinの C100-3抗原以外の領域に対する抗体の発現を調べ，C型肝炎の血清学的診断における意義を検討した。

（方法ならびに成績）

(1) ウイルス性慢性肝疾患273例を対象にHBVマーカー，C100-3抗体を測定した。HBs抗原陰性の非A非B型慢性肝疾患173例の検討では144例（83%）がC100-3抗体陽性で慢性肝炎・肝硬変・肝癌のいずれの病期でもその陽性率は高かった。さらにC100-3抗体価も各病期で高かった。またC100-3抗体陽性例の内95例（66%）ではHBV感染歴を示唆するHBs抗体またはHBc抗体が同時に陽性で，

このような症例は肝癌で多かった。一方，HBs抗原陽性のB型慢性肝疾患100 例中15例（15%）でもC100-3抗体が検出されその陽性率は肝癌で高かった。

(2) 部分ペプチドを用いたHCV抗原エピトープの解析

HCV Polyproteinの親水性領域の中からC100-3抗原領域の外部7か所，同領域の内部2か所を選び，9種類の部分ペプチドを固相法で合成し，これらに対する抗体を，ELISA法で測定した。非A非B型肝炎急性期では10例中3例がC100-3抗体陽性であったのに対しペプチド抗体はC100-3抗体陰性の2例を含む5例で検出された。非A非B型慢性肝疾患でもC100-3抗体陽性の31例中20例（65%）のほかC100-3抗体陰性の15例中8例（53%）がペプチド抗体陽性であった。陽性例ではC100-3抗原領域の外部の3ペプチドを含む4ペプチドに対する抗体の検出率が高かった。

(3) 次に抗原エピトープを担うと考えられるCore領域，NS 5（Polymerase)領域のリコンビナントHCV蛋白に対する抗体の発現をELISA法で検討した結果，Core抗体は非A非B型肝炎急性期10例中9例で検出された。非A非B型慢性肝疾患ではC100-3抗体陽性の44例全例およびC100-3抗体陰性の29例中25例（86%）と高頻度でCore抗体が検出され，その陽性率および抗体価は各病期で高かった。慢性肝疾患におけるCore抗体の検出とPCR法による血中HCV　RNAの検出の間には密接な相関を認めた。

（総　　括）

(1) HCVの抗原エピトープはその遺伝子がコードするPolyprotein上に広く分布しており，特にウイルス構造蛋白であるCore抗原に対する抗体測定はC型肝炎の診断上極めて有用であることを明らかにした。

(2) HCV感染は本邦の非A非B型肝炎に広く関与しており慢性肝疾患では慢性肝炎から肝硬変・肝癌の各病期にわたる長期のHCV持続感染が存在し肝病変の進展に関与していることが明らかとなった。

(3) 本邦のウイルス性慢性肝疾患の中で特に肝癌症例ではHBV・HCVの両ウイルスマーカーの共存例が多くみられ，両ウイルスの感染経路の類似性および両ウイルスの感染が肝癌発生のリスクを増大させる可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，従来肝臓癌の危険因子とされているB型肝炎ウイルス（HBV）に加え，最近新たに発見されたC型肝炎ウイルス（HCV）感染とウイルス性慢性肝疾患進展の関係を検討したものである。HCV感染はウイルスCore抗原に対する抗体を検出することで高感度で検出され，従来起因ウイルスが不明であった非A非B型肝炎の大部分で，慢性肝炎・肝硬変・肝臓癌の各病期にわたる長期のHCV持続感染の存在が示された。また肝臓癌症例の多くでHBV・HCVマーカーの共存例の存在が明らかとなった。本検討は，HCV感染の血清学的診断法を確立し，肝臓癌発生にいたるウイルス性慢性肝疾患進展過程

におけるＢ型・Ｃ型肝炎ウイルスの役割に洞察を与える新たな知見をもたらすものであり学位に値すると考える。