



Title	Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus
Author(s)	葛下, 典由
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40747
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	葛 下 典 由
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 1 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10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	Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus. (C型肝炎ウイルス感染患者の臨床経過における HLA ハプタイプの影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 松澤 佑次 教 授 山西 弘一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

C型肝炎ウイルス (HCV) に感染すると、約30～40%は急性肝炎として数カ月の経過で治癒するが、残りの60～70%はキャリア化し、その多くは遷延化して慢性肝炎に移行する。しかし、明らかな HCV 血症を呈するにもかかわらず長期間に渡り肝機能持続正常の症例も少ないながら存在する。これらの症例はウイルスに対する免疫反応が起こりにくいなど宿主側因子の関与が考えられる。

HLA 領域の遺伝子群は、第6染色体短腕の4000kbを占める領域に位置する。この領域は、ヒト遺伝子の中でも最も高度な遺伝的多型を示し、しかも様々な疾患に対する感受性を規定している。HLA は多型性以外の特徴として、連鎖不均衡 (異なった座位の遺伝子が同一の染色体に連鎖して出現する頻度が、それぞれの対立遺伝子の一般集団の頻度から期待される値よりも有意に高いこと) があり、日本人集団においても特徴的な連鎖不均衡を示すハプロタイプが存在する。しかし、C型肝炎の発症、進展へのこれら HLA 多型性および、そのハプロタイプの関与については明らかでない。そこで、本研究においては、HLA 多型性、さらにそのハプロタイプとC型肝炎の発症、進展との関連を検討した。

【方法ならびに成績】

HCV 抗体および HCV-RNA 陽性の HCV 感染患者130名 (無症候性キャリア33名、慢性肝疾患患者97名) を対象とした。これら130名の、HLA class I 抗原は血清学的に、class II (DRB1, DQB1) 遺伝子は、抹消血リンパ球より DNA を抽出し、遺伝子変異を含む標的領域を特異的プライマーを用い PCR 法にて増幅し、特定の塩基配列を認識する制限酵素で DNA を切断、その後各対立遺伝子の塩基配列の違いで、増幅された DNA が短い断片に切断されるか否かでタイピングした (PCR-RFLP 法)。HCV 感染患者と非感染健常人、無症候性キャリア群と慢性肝疾患群とで、それぞれ遺伝子頻度を比較検討した。臨床およびウイルス学的背景を、無症候性キャリア群と慢性肝疾患群で比較したが、平均年齢、輸血歴の有無、HCV genotype の頻度、ウイルス量に有意な差は認めなかった。HLA class I (A, B) および class II (DRB1, DQB1) 遺伝子頻度を、全 HCV 感染患者と非感染健常人とで比較した。特定の class I 抗原に頻度の差は認めなかったが、HCV 感染患者群において class II DRB1*0405, DQB1*0401 の遺伝子頻度の軽度の増加を認めた。

HLA class I (A, B) および class II (DRB1, DQB1) 遺伝子頻度を、慢性肝疾患群と無症候性キャリア群とで比較した。慢性肝疾患群における B54, DRB1*0405, DQB1*0401 の遺伝子頻度は無症候性キャリア群に比し有意な増加を認めた。一方、無症候性キャリア群においては、DRB1*1302, DRB1*1101, DQB1*0604 の遺伝子頻度の有意な増加を認めた。疾患関連遺伝子の同定のためには、連鎖不均衡を考慮し、ハプロタイプでの解析が必要である。そこで、前結果で認められた遺伝子を含む拡張ハプロタイプ (B-DRB1-DQB1) で両群を比較検討した。B54 の遺伝子頻度は、DRB1*0405-DQB1*0401 と独立して慢性肝疾患群で高値であり、DRB1*1302-DQB1*0604 は B44 と独立して無症候性キャリア群で高値であった。

【総括】

C 型慢性感染患者の肝炎の発症、進展には class I B54 を含むハプロタイプが、一方、発症、進展の抑制には、class II DRB1*1302-DQB1*0604 を含むハプロタイプがそれぞれ関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

HCV に感染すると、約30%は急性肝炎として治癒するが、残りの約70%はキャリア化し、その多くは遷延化して慢性肝炎に移行する。しかし、HCV 血症を呈するにもかかわらず長期間に渡り肝機能持続正常の症例も少ないながら存在する。これら症例は、ウイルスに対する免疫反応が起こりにくいなど宿主側因子の関与が推定される。HLA は、ヒト遺伝子の中でも最も高度な遺伝的多型を示し、しかも様々な疾患に対する感受性を規定している。

本論文では、HCV 感染患者（無症候性キャリア33名、慢性肝疾患患者97名）の HLA class I および class II 遺伝子を決定し、無症候性キャリアと慢性肝疾患患者とで、それらの遺伝子頻度を比較することにより、肝障害の進展、あるいは抑制に関与していると考えられる遺伝子を同定している。さらに、肝障害の進展、あるいは抑制に関与していると考えられた遺伝子を含む拡張ハプロタイプの頻度を検討することにより、HCV 感染患者の肝障害の進展には class I (B54) を含むハプロタイプが、一方、進展の抑制には、class II (DRB1*1302-DQB1*0604) を含むハプロタイプがそれぞれ関与している可能性を示している。

本研究で得られた結果は、HCV 感染患者における肝障害の進展機構を考える際、重要な知見であり、学位に値するものと認められる。