



Title	B7/BB-1 Expression and Hepatitis Activity in Liver Tissues of Patients With Chronic Hepatitis C
Author(s)	望月, 圭
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41069">https://hdl.handle.net/11094/41069</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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	望月	圭
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	
学位記番号	第 13468 号	
学位授与年月日	平成 9 年 12 月 4 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当	
学位論文名	B7/BB-1 Expression and Hepatitis Activity in Liver Tissues of Patients With Chronic Hepatitis C (慢性 C 型肝炎患者肝組織における B7/BB-1 抗原の発現と肝炎の活動性との関連)	
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〕

ウイルス性肝炎における肝細胞障害には、細胞障害性 T 細胞を中心とする免疫反応が深く関わっていることが知られている。これらの T 細胞がその機能を十分に発揮するためには、主要組織適合性抗原より T 細胞抗原受容体を介して得られるシグナルに加え、“costimulatory”シグナルと呼ばれる副シグナル、なかでも B7/BB-1 抗原より提供されるシグナルを必要とすることが報告されているが、ウイルス性肝炎における肝細胞障害に対する B7/BB-1 抗原の関与については不明である。そこで C 型肝炎肝組織における B7/BB-1 抗原の発現を免疫組織学的手法を用いて同定し、肝炎の活動性との関連について検討した。また B7/BB-1 抗原発現細胞とウイルス感染肝細胞 (HCV core 抗原陽性細胞) ならびに主要組織適合性抗原 (HLA class I) 発現細胞の肝組織内分布との関連についても同手法を用いて検討した。

#### 〔方法ならびに成績〕

腹腔鏡下肝生検により慢性 C 型肝炎患者 61 例から得られた肝組織、ならびに外科的肝切除術を受けた 8 例 (転移性肝癌 3 例、肝血管腫 1 例、胆管癌 1 例、肝内結石 1 例、胆囊癌 2 例) より得られた正常肝組織を、中性緩衝ホルマリンにて固定後パラフィン包埋し、2 μm 厚の薄切片を作製した。これらの薄切片に 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 加メタノール処理を加えた後、抗 B7/BB-1 抗体 (愛知医科大学、横地教授より供与) を一次抗体として ABC キット (Vector 社) を用いた酵素抗体間接法にて染色した。B7/BB-1 抗原の発現は、その発現細胞数を半定量的に、(−)；なし、(+)；肝小葉の 1/3 未満、(++)；1/3 以上 2/3 未満、(++)；2/3 以上の 4 段階に分けて評価し、肝炎の活動性は Knodell らの Histology Activity Index (HAI) scoring system を用いて肝炎肝組織所見を数量化することにより評価した。B7/BB-1 抗原の発現は正常肝組織では認められなかったが、C 型肝炎肝組織では 61 例中 52 例 (85%) に認められ、肝細胞の細胞質にその発現がみられた。陽性細胞は周囲にリンパ球の浸潤を伴って散在し、特に肝炎の活動性の指標となる所見である piecemeal necrosis のみられる門脈域周囲に多く認められた。肝炎の活動性は、HAI スコアにより category I (門脈域周囲の炎症の程度)、および category II (肝小葉内の炎症の程度) に分けて検討したが、これらと B7/BB-1 抗原

の発現細胞数の間には正の相関が認められた (category I ;  $r_s=0.57$ ,  $p<0.01$ , および category II ;  $r_s=0.48$ ,  $p<0.01$ )。また B7/BB-1 抗原の発現細胞数と血清 ALT 値との間にも正の相関が認められた ( $r_s=0.59$ ,  $p<0.01$ )。以上の結果は、B7/BB-1 抗原の発現が肝炎の活動性と相関していることを示しており、慢性C型肝炎における肝細胞障害に、B7/BB-1 抗原の発現が関与していることを示唆するものと考えられた。

慢性C型肝炎患者61例中14例については、得られた肝組織よりさらに 2 %パラフォルムアルデハイド液固定連続凍結切片 (5  $\mu\text{m}$  厚) を作製し、抗 B7/BB-1 抗体、抗 HCV core 抗体ならびに抗 HLA class I 抗体を一次抗体とする酵素抗体間接法にて、各々の蛋白の肝小葉内分布について比較検討した。HCV core 抗原陽性細胞は14例中 4 例 (29%) に認められ、HCV core 抗原陽性細胞と B7/BB-1 抗原発現細胞はほぼ同一領域に認められた。以上の結果と、正常例において B7/BB-1 抗原の発現が認められなかったパラフィン切片での検討結果は、C型肝炎ウイルスの感染が B7/BB-1 抗原の発現を惹起する可能性を示唆するものと考えられた。HLA class I 抗原の発現は14例中12例 (86%) において肝小葉内の広範囲に認められ、HCV core 抗原陽性の 4 例では HCV core 抗原陽性細胞の近傍に HLA class I 抗原が発現していた。また B7/BB-1 抗原発現細胞は HLA class I 抗原の発現領域内に同定され、HLA class I 抗原とともに B7/BB-1 抗原を発現した肝細胞の存在が示された。

#### [総括]

C型肝炎ウイルス感染肝組織において B7/BB-1 抗原の発現が認められ、その発現の程度と肝炎の活動性との間に相関が認められた。また、HLA class I 抗原の発現を伴う HCV 感染肝細胞とほぼ一致して、B7/BB-1 抗原の発現が認められたことより、C型ウイルス性肝炎における肝細胞障害に、B7/BB-1 抗原が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

C型慢性肝炎における肝細胞障害には、細胞障害性T細胞を中心とする免疫反応が関わっていることが知られているが、これらのT細胞が抗原特異的な反応をする際には、HLA class I より T細胞抗原受容体を介して伝えられる抗原情報に加え、B7/BB-1 抗原より伝えられる副シグナルが必要とされることが知られている。しかし C型慢性肝炎の肝細胞障害における B7/BB-1 抗原の役割については不明であった。今回の検討では、B7/BB-1 抗原が肝細胞に発現され、特に肝細胞障害の著明な門脈域周囲に発現細胞が存在することが免疫組織化学的手法を用いて証明された。また HAI (Histology Activity Index) scoring system や血清 ALT 値により評価される肝炎の活動性と B7/BB-1 抗原の発現の程度との間に正の相関関係が認められることが示された。連続切片を用いた検討では、HCV 感染細胞が同定された領域において、HLA class I とともに B7/BB-1 抗原を発現した細胞が認められたことより、C型慢性肝炎における肝細胞障害に B7/BB-1 抗原が関与している可能性が示唆された。

本研究は C型慢性肝炎肝組織において、B7/BB-1 抗原発現細胞を同定し、C型慢性肝炎における肝細胞障害に B7/BB-1 抗原が関与している可能性を示唆した点で独創的であり、学位に値すると判断する。