

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
福井秀雄	主査教授 佐野 浩一 副査教授 芝山 雄老 副査教授 浮村 聡 副査教授 岡田 仁克
<p>主論文題名</p> <p>Impact of Hepatitis B Virus Genotypes B/C, Core promoter/Precore Mutations, and Viral Load on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Japanese Patients with HBV-related Chronic Liver Diseases</p> <p>(B型肝炎ウイルス関連慢性肝疾患を有する日本人患者の肝細胞癌発生における遺伝子型 B/C、コアプロモーター/プレコア領域の遺伝子変異およびウイルス量の影響)</p>	
学位論文内容の要旨	
<p>《背景と目的》</p> <p>世界中では3億5千万人以上の患者が、B型肝炎ウイルス(HBV)に持続感染している。慢性のHBV感染は、肝細胞癌(HCC)発生の主な原因の一つである。HBV関連の慢性肝疾患患者における肝癌発生の要因を解明することは、HCCの発生を予測し早期発見するうえで、非常に重要である。HCC発生の危険因子として、高齢者や男性、肝硬変(LC)の存在などに加えて、HBV DNA量やHBV遺伝子型、遺伝子変異などのウイルス学的因子の関与も報告されている。HBVには8つの遺伝子型(A~H)が報告されているが、世界分布に地域差がある。日本では、大部分が遺伝子型 B/C であるが、この遺伝子型によっても臨床像が異なる。また、HBe抗原のセロコンバージョン(SC)には precore/ Core Promoter(CP)領域の遺伝子変異が関与するが、この変異の発癌への影響も報告されている。</p>	

HBV 関連の慢性肝疾患患者におけるウイルス学的要因と HCC 発生に関して、長期観察により多数の日本人を対象として、遺伝子型 B/C 別に臨床像やウイルス学的要因を検討した報告は殆ど見られない。本研究では、長期に経過観察を行った HBV 関連の慢性肝疾患を有する日本人患者において、HCC 発生におけるウイルス学的因子の影響を、特に HBV 遺伝子型 B/C 及び precore/CP 領域の遺伝子変異に注目して検討した。

#### 《対象と方法》

1986年1月から2005年12月までに国立東京病院で経過観察した HBV 関連の慢性肝疾患患者 237 例のうち、日本の主な遺伝子型 B/C 患者を対象とした。HBV 遺伝子型別に、臨床病態や発癌率などを比較し、SC の有無、HBV DNA 量、Precore 領域(G1896A)/CP 領域(A1762T/GT1764A)の遺伝子変異率などのウイルス学的要因と HCC 発生の関連性を検討した。遺伝子変異の影響に関しては、遺伝子型 B/C の各々の発癌例に、年齢・性をマッチさせた非発癌例を無作為に選び比較した。

#### 《結 果》

237 例中、遺伝子型 B は 43 例(18%)、C は 172 例(73%)で、計 215 例を対象として検討した。遺伝子型 B に比較し、遺伝子型 C は HBe 抗原陽性例や HBV DNA 量の高値例が多かったが、LC の有無に有意な差を認めなかった。平均観察期間は、遺伝子型 B が 83 ヶ月、C が 73 ヶ月で差はなかったが、遺伝子型 B に比較し遺伝子型 C では HBe 抗原から e 抗体への SC 率は有意に低く、LC への進展率は有意に高かった。

HCC 発生は、遺伝子型 C 39 例、B 10 例の計 49 例に認められたが、発癌率は共に 23%で有意差は認めなかった。何れも男性に優位で、遺伝子型 B の発癌年齢は C に比較し約 10 歳高齢で、多くは 60 歳以上であった。一方、遺伝子型 C は約

半数が 60 歳未満で、より若年での発癌が多かった。発癌例の背景肝は、遺伝子型 B では 90%が LC であるのに比較し、遺伝子型 C では約 60%が LC で約 40%が慢性肝炎(CH)であった。

HBV DNA 量は SC 後で減じるものの、発癌例では有意に高値であった。また発癌例のウイルス量は遺伝子型で差はなく、遺伝子型 B の非発癌例でのみ有意に低値であった。遺伝子変異は、遺伝子型 B では発癌例の大部分で precore 及び CP 領域に変異を認めなかった。一方、遺伝子型 C では、発癌例のほぼ全例で CP 変異が認められた。CP 変異は、加齢に伴い増加傾向が認められたが、CP 変異に占める HCC 発生例の割合は、50 歳代以降で急激に高率となっていた。さらに、遺伝子型 C において、背景肝(CH/LC)と遺伝子変異の HCC 発生への関連性を検討すると、CP 変異は、LC と同様に CH 例でも、非発癌例に比較し発癌例において有意に高率であった。

#### 《考 察》

本研究において、日本人の HBV 関連の慢性肝疾患患者では、遺伝子型により HCC 発生の臨床的特徴が異なり、ウイルス量や遺伝子変異などとの密接な関連性が明らかとなった。HBV 遺伝子型により臨床病態が異なることが知られているが、本研究でも同様に、遺伝子型 C は、遺伝子型 B に比較し SC 率が低く、高ウイルス量で、肝硬変に進行しやすいことが確認された。しかし、発癌例は約 20%で両者間に差を認めなかった。

遺伝子型別の HCC の特徴は、遺伝子型 B では高齢者に多く、大部分が肝硬変を合併していたが、遺伝子型 C ではより若い世代で発癌し、約 4 割が慢性肝炎であった。これは、遺伝子型 B では、早期に SC となり線維化の進行が止まれば発癌の危険は減じるが、肝硬変に進行した高ウイルス量例では、発癌リスクが高くなる可能性を示している。一方、遺伝子型 C では、SC 後でもウイルス量の多い例では、肝硬変のみならず慢性肝炎例でも発癌リスクが高いことが示唆された。

HCC 発生と遺伝子変異に関して、遺伝子型 B では、その関与は少ない可能性が示唆された。しかし、遺伝子型 C では、特に CP 変異例では、背景肝の状態に関わらず、発癌の危険性が増し、HCC 発生との密接な関連性が確認された。遺伝子型 C で 50 歳以上の CP 変異患者では、HCC 発生に充分注意する必要があると考えられた。

#### 《結 論》

日本の HBV 関連慢性肝疾患患者では、SC の有無に関係なく高 HBV 量患者では HCC 発生に注意すべきである。また、遺伝子型 B では、60 歳以上の肝硬変例では HCC 発生の危険性が高く、遺伝子型 C では、特に CP 変異例では、肝硬変がなく 60 歳未満でも、発癌に留意する必要がある。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	第 号	氏 名	福井秀雄
論文審査担当者		主査教授 佐野 浩一	
		副査教授 芝山 雄老	
		副査教授 浮村 聡	
		副査教授 岡田 仁克	
主論文題名			
Impact of Hepatitis B Virus Genotypes B/C, Core promoter/Precore Mutations, and Viral Load on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Japanese Patients with HBV-related Chronic Liver Diseases			
(B型肝炎ウイルス関連慢性肝疾患を有する日本人患者の肝細胞癌発生における遺伝子型 B/C、コアプロモーター/プレコア領域の遺伝子変異およびウイルス量の影響)			
論文審査結果の要旨			
<p>B型肝炎ウイルス(HBV)関連の慢性肝疾患患者において、肝細胞癌(HCC)の発生は最も重大な問題であり、発癌に関与する危険因子の検討は、癌発生の予防や早期発見につながる重要な課題である。</p> <p>本研究において、申請者は、長期間の経過観察を行ったHBV関連の慢性肝疾患患者を対象に、日本人の主なHBV遺伝子型であるB/C別に患者の臨床病態やHCC発生率などを比較し、遺伝子型やprecore/core promoter(CP)領域の遺伝子変異、HBV-DNA量などのウイルス学的諸因子のHCC発生への影響を検討している。</p>			

その結果、遺伝子型により臨床病態が異なり、遺伝子型 C では B に比較して seroconversion(SC)率が低率であり、HBV-DNA 量は多く、線維化が進行しやすい点を確認している。また、遺伝子型別には発癌率に差がない点、HBV-DNA 量の高値例では遺伝子型や SC の有無に関わらず発癌の危険性が高い点を明らかにしている。さらに、遺伝子型 B の発癌例は高齢者に多く肝硬変の合併が多い点、遺伝子型 C の発癌例は若年者に多く背景肝として慢性肝炎も多く認める点、などの特徴も示している。一方、precore/CP 領域の遺伝子変異と発癌への関与について、遺伝子型 B ではその関与が少ないが、遺伝子型 C では特に CP 変異が発癌に密接に関与する点を明らかにしている。

申請者は、このようなウイルス学的諸因子と HCC 発生の特徴を踏まえた上で、HBV 関連の慢性肝疾患患者の臨床における、HCC 発生に対する予防や早期発見に関する重要な留意点を示している。即ち、SC の有無に関わらず高ウイルス量例では発癌に留意すべきで、遺伝子型 B では高齢で肝硬変例に対して、遺伝子型 C では背景肝や年齢に関わらず CP 変異例に対して、特に発癌に留意する必要性を提言している。

本研究により、HBV の遺伝子型や遺伝子変異、ウイルス量などのウイルス学的諸因子の HCC 発生へ及ぼす影響が明らかとなり、この成果は HBV 関連肝疾患患者の癌発生の予防や早期発見に貴重な情報を提供するものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Bulletin of the Osaka Medical College 57(2): 2011, in press