

C. 研究結果

1) 治療遂行

39名のC型慢性肝炎患者が登録され、21名がコントロール群、18名がビタミン群に振り分けられた。8週目までに全身倦怠感や貧血などの副作用のためにコントロール群で4名、ビタミン群で3名が治療を中断し、またビタミン群の1例からは血液サンプルを得ることができなかった。さらに26週目（治療終了時）までに副作用のためコントロール群で4名、ビタミン群で1名が治療を中断し、血液サンプルは両群それぞれ2名から得ることができなかった。この結果、8週目での解析対象はコントロール群17名、ビタミン群14名であり。治療終了時はそれぞれ11名であった。

2) 患者背景

8週目の解析が可能であったコントロール群17名、ビタミン群14名の治療開始時の臨床背景は年齢(52.0±11.0 vs 56.0±7.9)、性差、血清ALT値、ヘモグロビン(Hb)値、HCV遺伝子型、HCV RNA量、組織診断(線維化・炎症)いずれも差を認めなかった。

3) ビタミンE、Cとリバビリン濃度

赤血球内 α トコフェノール濃度、血清中ビタミンC濃度はビタミン群がコントロール群にくらべて2週目より有意に上昇し、治療終了時までこれが継続した。一方、血清中リバビリン濃度は治療期間を通じて差を認めなかった。

4) 赤血球膜リン脂質内の脂肪酸測定結果

飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸を含む26種類の脂肪酸を測定した結果、コントロール群で8週目(0.98±0.12 mol%, P=0.03)、終了時(0.99±0.17 mol%, P=0.004)の20:5n-3系多価不飽和脂肪酸(イコサペンタ酸、EPA)のみが開始時(1.20±0.15 mol%)にくらべて有意に低下していた。これに対し、ビタミン群では8週目(1.05±0.13 mol%)、終了時(1.03±0.17 mol%)のEPAは治療開始時(1.20±0.12 mol%)と差を認めなかった。

5) 貧血と血清中リバビリン濃度、赤血球膜リン脂質内EPA濃度との関係

Hb濃度は治療期間(2, 4, 8, 12, 16, 26週)を通して両群間で差を認めなかった。コントロール

群では8週目の血清中リバビリン濃度とHb濃度は弱いながらも有意な逆相関関係($r=-0.44$, $P=0.01$)を認めた。また、8週目の赤血球膜リン脂質内EPA濃度とHb低下(開始時のHb値—8週目のHb値)の間にも弱いながらも有意な逆相関関係($r=-0.44$, $P=0.01$)を認めた。

D. 考察

経口薬による臨床的評価を行う場合には服薬のコンプライアンスが重要な要素となるが、本研究における赤血球中 α トコフェノール濃度、血清中ビタミンC濃度は治療期間を通して有意に上昇した一方で、血清中リバビリン濃度は差を認めなかったことより、患者の服薬状況は良好と考えられた。

コントロール群でのみ赤血球膜リン脂質内のEPA濃度が有意に低下したことは、IFN・リバビリン併用療法によりEPAが過酸化され減少したと考えられ、ビタミンE、C投与はこれを抑制したと考えられる。しかし、両群間で貧血の程度に差を認めなかったことからビタミンE、C投与のみでは貧血の抑制は不十分であった。一方、EPA投与により赤血球膜の流動性が改善するという報告もみられるので、IFN・リバビリン併用療法時にEPA投与を投与することによりリバビリン誘導性貧血が抑制される可能性が示唆された。

E. 結論

IFN・リバビリン併用療法時には赤血球膜リン脂質内のEPAが過酸化により減少し、ビタミンE、C投与はこれを抑制することが明らかになった。EPA投与によりリバビリン誘導性貧血が抑制されるか否かは今後の検討課題と思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

HCV full-genome 長期発現系の構築と同実験系を用いた インターフェロンの HCV 増殖抑制

分担研究者 恩地森一 愛媛大学医学部第三内科 教授

研究要旨：T7 アデノウイルスベクターおよび T7 持続発現細胞株を用いて、C 型肝炎ウイルス (HCV) full-genome が発現し細胞毒性の少ない実験系を構築した。本系において、HCV RNA および HCV core 蛋白の発現は少なくとも 9 日間持続した。IFN 添加により Protein kinase R (PKR) の発現増加および活性化がみられ、それに同期して HCV の増殖が抑制されることを確認した。ワクシニアウイルスを用いた系よりも毒性が少なく長期の観察が可能であることから、薬物の HCV 増殖抑制作用や HCV と宿主細胞の相互作用を経時的にみる上で有用な系と思われる。

共同研究者

日浅陽一	愛媛大学医学部第三内科 助手
徳本良雄	愛媛大学医学部大学院医学研究科
道堯浩二郎	愛媛大学医学部光学医療診療部 助教授
堀池典生	愛媛大学医学部第三内科 助教授

Huh7 細胞にトランスフェクションし、さらに T7 ポリメラーゼを発現する組換えアデノウイルス (Ad-T7) を感染させることにより HCV 遺伝子を宿主細胞に発現させた。また、T7 持続発現細胞に pH77 をトランスフェクションすることにより、アデノウイルスベクターを用いない HCV 発現系の樹立を試みた。培養上清は 2 日ごとに交換し、感染後 1, 2, 3, 5, 7, 9 日で RNA および蛋白を回収した。HCV コア蛋白の発現を Western Blotting で確認し、ELISA で定量した。HCV negative 鎖の発現を RPA で確認し、positive 鎖および negative 鎖を real-time RT-PCR で定量した。これらの系を用いて HCV 発現 5 時間後に IFN を培養上清中に加え、IFN の HCV 増殖抑制効果を見た。そして IFN によって誘導され、HCV の蛋白翻訳を阻害する (3, 4) Protein kinase R (PKR) に注目し、その発現量および activity の経過を IFN 添加後経過を同期させて観察した。

A. 研究目的

我々はすでにワクシニアウイルスベクターを用いて、HCV full genome の細胞株による発現システムを樹立している (1, 2)。しかし、ワクシニアウイルスは強い発現が得られるものの、細胞毒性があり、そのため長期にわたる HCV の持続発現は難しかった。そこで、ワクシニアウイルスベクターのかわりにアデノウイルスベクターを用いて、細胞毒性が少なくより長期間発現可能な HCV 発現系の樹立を目的とした。さらに、アデノウイルスベクターを用いず、さらに細胞毒性の少ない系として、T7 polymerase を持続発現する細胞株を用いて HCV 長期発現系を樹立した。その発現系を用いてインターフェロン (IFN) の Protein kinase R (PKR) を介した抗ウイルス作用を評価した。

B. 研究方法

感染性を有する HCV の全長クローンから作成された cDNA の 5'側に T7 プロモーターを、3'側にデルタ肝炎ウイルスのリボザイム遺伝子を持つプラスミド (pH77) を作成した。これを CV-1 細胞あるいは

C. 研究結果

サル腎癌由来の CV-1 細胞に pH77 をトランスフェクションし、Ad-T7 を感染させ、HCV 遺伝子を発現させた。HCV negative 鎖が RPA において確認され、HCV core 蛋白が Western Blotting および ELISA にて確認された。NS5B 領域に遺伝子変異を加えたコントロールプラスミドでは HCV negative 鎖が検出されず、HCV negative 鎖の発現は HCV の RNA

dependent RNA polymerase に依存していた。

HCV を発現させた後、RNA および蛋白を 9 日間抽出し、HCV RNA 量、HCV core 蛋白量を経時的に観察した。HCV RNA 量、HCV core 蛋白量ともに発現後 3 日間ピークが持続し以後漸減し、9 日まで検出可能であった。ヒト肝癌由来の Huh7 においても同様の発現がえられた。T7 持続発現細胞である Huh-T7 細胞に pH77 をトランスフェクションした場合も発現後 9 日まで HCV RNA、HCV core 蛋白の検出が可能であった。いずれの系でも細胞障害はみられなかった。上清に IFN を添加したところ、添加後 48 時間でコントロールに比し HCV (+) 鎖の有意な ($p < 0.05$) 発現低下がみられた。この IFN による HCV 増殖抑制効果は CV-1、Huh7、Huh-T7 細胞の全ての系でみられた。各々の実験系において PKR mRNA について検討したところ、IFN 添加により PKR mRNA の増加がみられ、Western Blotting により、PKR 蛋白の合成が亢進していた。PKR 活性化の指標となる phosphorylated eIF2 (pelF2) の発現を Western Blotting により検討したところ、IFN によって HCV 増殖が抑制されていた 2 日目から 3 日目にかけて発現量が増加していた。IFN によって誘導された PKR が活性化され、HCV 増殖抑制に関わっていることを確認した。

D. 考察

我々はワクシニアウイルスベクターの代わりにアデノウイルスベクターあるいは T7 持続発現細胞株を用いて、より細胞毒性が少なく、長期間発現の可能な HCV 発現システムを *in vitro* で確立した。この系により宿主細胞内での HCV full-genome の発現が得られ、その増殖は IFN によって誘導された PKR により抑制される。生体における HCV 感染細胞により近い系として、HCV と宿主細胞の相互作用について観察可能であり、さらに薬物の HCV 増殖抑制効果やそのメカニズムの検討に有用である。

今後 PKR を介した HCV と宿主細胞の相互作用についてさらに詳細に検討するとともに、PKR を活性化しうる薬物の同定、それら薬物の増殖抑制効果について検討する予定である。

E. 結論

アデノウイルスあるいは T7 持続発現細胞株を用いた HCV 発現系により、複数の細胞株による、細胞毒性の少ない HCV full genome の長期発現が可能となった。本 HCV 長期発現系は IFN 等薬物の HCV への影響をみる上で有用な系と思われる。

参考文献

1. Chung RT, He W, Saquib A, Contreras AM, Xavier RJ, Chawla A, Wang TC, Schmidt EV; Hepatitis C virus replication is directly inhibited by IFN- α in a full-length binary expression system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 9847-9852, 2001.
2. Contreras AM, Hiasa Y, He W, Terella A, Schmidt EV, Chung RT; Viral RNA mutations are region specific and increased by ribavirin in a full-length hepatitis C virus replication system. *J Virol* 76: 8505-8517, 2002.
3. Merrick WC, Hershey JWB. The pathway and mechanism of eukaryotic protein synthesis. In: Hershey J, Mathews M, Sonenberg N, editors. *Transcriptional control*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 31-70, 1996.
4. Hiasa Y, Kamegaya Y, Nuriya H, Onji M, Kohara M, Schmidt EV, Chung RT. Protein kinase R is increased and is functional in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 98:2528-2534, 2003.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiasa Y, Kamegaya Y, Nuriya H, Onji M, Kohara M, Schmidt EV, Chung RT. Protein kinase R is increased and is functional in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 98:2528-2534, 2003.

2.学会発表

- 1) 日浅陽一、Raymond T. Chung、堀池典生. *in vitro* HCV replication system を用いた HCV replication に与えるインターフェロン・リバビリンの影響についての検討. 第 89 回日本消化器病学会総会 (2003. 4.24-6. 埼玉県さいたま市)
- 2) 日浅陽一、Raymond T. Chung、堀池典生. T7 持続発現細胞及び T7 アデノウイルスベクターを用いた HCV 長期発現系の構築とインターフェロンの HCV 増殖抑制効果についての検討. 第 7 回日本肝臓学会大会 (2003. 10.15-6. 大阪府大阪市)
- 3) Hiasa Y, Blackard J, Kamegaya Y, Horiike N, Onji M, Schmidt EV, Chung RT. Sustained, interferon-sensitive HCV replication in a cell-based HCV replication model using replication defective adenoviral vectors or stable cell lines expressing T7 polymerase. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. (2003.10.24-8. Boston, MA, USA)
- 4) Hiasa Y, Blackard J, Kamegaya Y, Horiike N, Onji M, Schmidt EV, Chung RT. Sustained, interferon-sensitive HCV replication in a cell-based model using replication-defective adenoviral vectors or stable cell lines expressing T7 polymerase. 10th HCV International Meeting on HCV and Related Viruses. (2003.12.2-6 Kyoto, Japan)

H. 知的財産権の出願登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

HCV トランスジェニックマウスにおける心筋症の検討

分担研究者 西口修平 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科 助教授

研究要旨：HCV の肝外病変の一つとして、心筋症が報告されている。今回、我々は HCV core のトランスジェニックマウスの心筋について心機能、形態学的変化、遺伝子変化について検討し、心筋症の発症について検討した。core Tg マウスは心筋重量が、通常マウスに比し重く、全体重当たりの心筋重量も高い傾向を認めた。心エコーによる評価では、core Tg マウスの左室径は収縮期、拡張期ともに通常マウスに比べて大きく、fraction shorting と ejection fraction が少なく、さらに E wave/A wave velocity ratio が有意に大きくなっていった。core Tg マウスの心筋は、肉眼的にも左室の拡張と肥大を認めた。さらに、光顕像では、心筋の肥大と心筋線維の錯綜構造や筋源繊維の過疎化を認め、電顕像においてもミトコンドリアの増加と構造異常、核の変形、Z 帯の傷害を認めた。core Tg マウスにおいて ventricular ANP の mRNA の発現が増強しており、細胞内シグナル伝達系については、NFkB は活性化していないが、AP-1 の活性化が認められた。

共同研究者

福田勝彦	ベルランド総合病院 内科
大村 崇	大阪市立大学循環器病態内科
葭山 稔	同 助教授
吉川純一	同 教授
塩見 進	核医学 教授
林 哲也	大阪医科大学 内科学 III

A. 研究目的

現在、HCV の肝外病変の一つとして、心筋症が報告されている。Matsumori (Circulation 92:2519-25, 1995)らは心筋症が HCV 抗体陽性者に多いことを明らかにし、特に心尖肥大型の占める割合が多いことを指摘している。しかし、この報告には異論も多く、未だに HCV と心筋症の関連性については明確な結論ができていない。今回、我々は HCV core のトランスジェニックマウスを用いて心筋症の発症について検討した。

B. 研究方法

千葉大学から供与された HCV core transgenic (Tg) マウスを 14 ヶ月飼育し、心エコーによる心機能の変化、心筋の形態学的変化や遺伝子変化について、wild type と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学実験動物委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

core Tg マウスは心筋重量が、通常マウスに比して重く、体重当たりの心筋重量も高い傾向を認めた。心エコーによる評価では、core Tg マウスの左室径は収縮期、拡張期ともに通常マウスに比べて大きく、fraction shorting と ejection fraction が少なく、さらに E wave/A wave velocity ratio が有意に大きくなっていった (表 1)。core Tg マウスの心筋は、肉眼的にも左室の拡張と肥大を認めた。さらに、光顕像では、心筋の肥大と心筋線維の錯綜構造や筋源繊維の過疎化が認められた (図 1)。さらに、電顕像においてもミトコンドリアの増加と構造異常、核の変形、Z 帯の傷害が認められた (図 2)。これらの形態学変化はヒトの心筋症に合致する所見である。また、心筋症の発症は飼育早期には認められず、雌マウスの形態学的変化は雄マウスに比して軽度であった。core Tg マウスにおいてヒト心筋症患者で認められる ventricular ANP の mRNA の発現が増強しており、細胞内シグナル伝達系については、NFkB は活性化していないが、AP-1 の活性化が認められた。

D. 結論

1. HCV Tg mouse において、心拡大や心機能の低下が認められた。

2. 組織学的に心筋の肥大やミトコンドリア異常などの心筋症に合致する所見が認められた。
3. HCV Tg mouse において、ANP 発現増加や AP-1 の活性化が認められた。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

Teragaki M, Nishiguchi S, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart Vessels 18: 167-70, 2003.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容に関しては特になし。

表1 Doppler echocardiographic measurements

	WT	Px-core TG
LVDd (mm)	3.6 ± 0.1	4.2 ± 0.1*
LVDs (mm)	2.4 ± 0.1	3.3 ± 0.1*
FS (%)	33.0 ± 1.6	21.0 ± 1.2*
EF (%)	69.0 ± 1.6	51.0 ± 2.3*
E wave velocity (cm/s)	70 ± 54	80 ± 48
A wave velocity (cm/s)	37 ± 4.6	21 ± 1.5*
E/A	2.1 ± 0.2	4.0 ± 0.54*

LVDd: left ventricular end diastolic dimension

LVDs: left ventricular end systolic dimension, FS: fractional shortening

EF: ejection fraction, E/A: E wave/A wave velocity ratio

*P<0.01 compared with WT

図1 HCV Tgマウスにおける心筋の病的変化

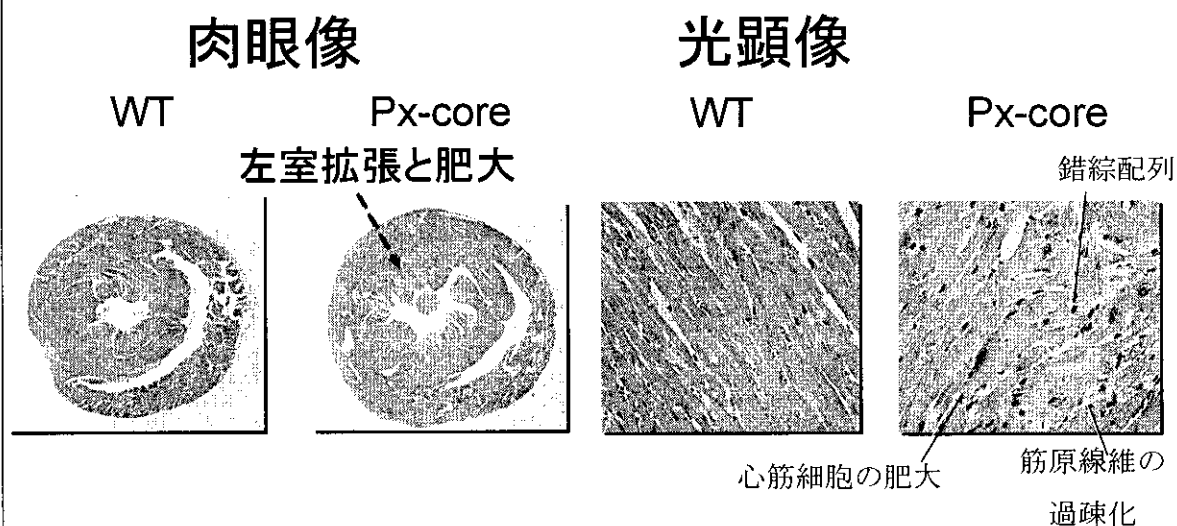


図2 HCV Tgマウスにおける電顕所見

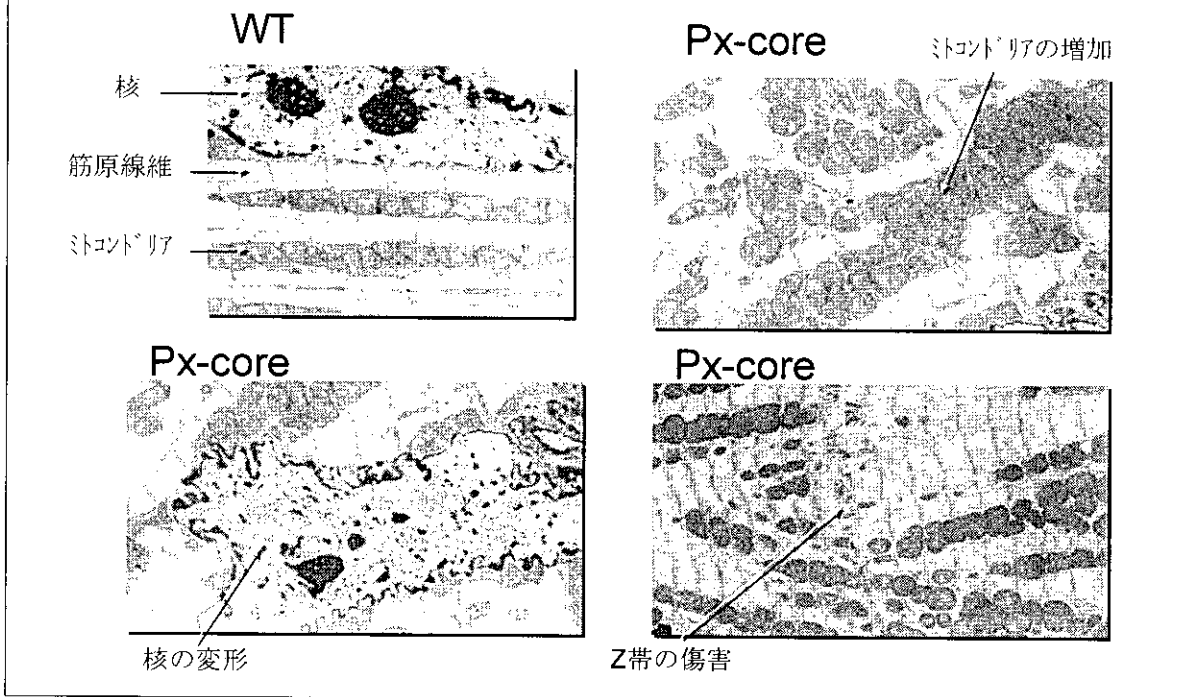
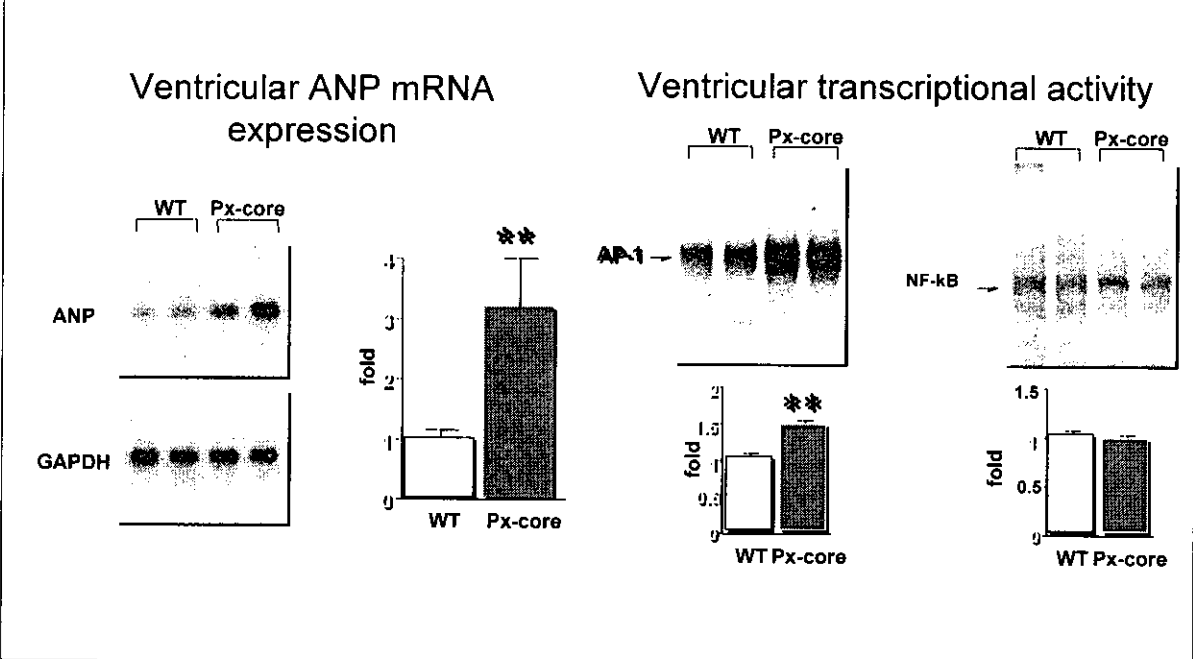


図3 HCV Tgマウス心筋における遺伝子発現の変化



厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

インターフェロン・リバビリン投与中の眼底所見について

分担研究者 四柳 宏 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

研究要旨：C型慢性肝炎に対する Interferon (IFN) α -2b+ Ribavirin 併用療法の際に合併する眼底変化の所見と危険因子について検討した。検討した 70 例中 12 例 (17.1%) に眼底異常が出現した。12 例すべてで軟性白斑が出現しており、その後あるいは同時期に 4 例で眼底出血が出現していた。眼底所見は投与 2 週後から出現し、消退の時期も投与中に消失するものから経過観察中消失しないものまで様々であった。眼底所見の出現した 12 例と出現しなかった 58 例とでは高血圧の合併、眼底の高血圧性/動脈硬化性変化は眼底所見出現群で優位に高率に認められた。インターフェロン・リバビリン併用療法の際は定期的に眼底検査を行うべきである。

共同研究者

小林裕太郎	聖マリアンナ医科大学
長瀬 良彦	聖マリアンナ医科大学
鈴木 通博	聖マリアンナ医科大学

A. 研究目的

従来インターフェロン単独療法においては、眼底に軟性白斑、出血などの変化が生じることが知られており、特に糖尿病、高血圧合併例でその頻度が高いことが知られている。インターフェロン・リバビリン併用療法（以下併用療法と略）下における眼底変化は、症例の半数弱に見られるという海外からの報告があるものの、まだその実態については十分に解明されていない。また、日本国内では併用療法中の重篤な副作用として、脳出血がこれまで 50 例近く報告されている。その機序は不明であるが、眼底所見の変化、特に眼底出血と脳出血の発生機序には共通点があることが想定される。こうした背景のもとに今回、併用療法中の眼底所見の変化及び背景因子に関して検討を行った。法における治療効果と安全性について検討を加えた。

B. 研究方法

(1) 症例：2001 年併用療法の保険認可後、当院において 24 週間の併用療法を行った症例中、少なくとも投与終了時まで経時的に眼底所見の追跡が

可能であった 70 例を対象とした。症状・所見のない場合、投与前、2 週後、4 週後、12 週後、24 週後の 5 時点で眼底所見の観察を依頼した。眼底に変化を認めた場合には、眼科医の指示で追跡を行った。

(2) 解析：高血圧の合併（今回の検討では糖尿病合併例はなかった）、ウイルス側因子（ウイルス量・ゲノタイプ）、血液検査（白血球数・血小板数）、プロトロンビン時間、眼底所見（高血圧性変化・動脈硬化性変化）の各因子について検討を行った。

C. 研究結果

対象とした 70 例中眼底に変化が認められたのは 12 例 (17.1%) であった。眼底所見の出現した時期及び消失した時期を（表 2）に示す。12 例すべてで軟性白斑が出現しており、その後あるいは同時期に 4 例で眼底出血が出現していた。眼底所見は投与 2 週後から出現し、消退の時期も投与中に消失するものから経過観察中消失しないものまで様々であった。また、網膜症の部位も経過を追うにつれ変化する症例も認められた。

眼底所見の出現した 12 例と出現しなかった 58 例とで差があるかどうかを検討した。高血圧の合併、眼底の高血圧性/動脈硬化性変化は眼底所見出現群で優位に高率であった。一方ウイルス側因子、血液

検査、プロトロンビン時間には眼底所見出現群と非出現群で有意差を認めなかった。

例では 20 例 (87%) が完全著効に至っていた。

D. 考察

インターフェロン単独投与中にはこれまでの報告によれば 18% から 86% まで様々な割合で眼底変化が出現することが知られている。こうした差はインターフェロン側因子 (製剤、投与量、投与期間) の差によるのか、患者側因子の差によるのかは不明であった。今回、インターフェロン側の因子を均一にすることにより、患者側因子のより正確な解析を行った。

インターフェロン網膜症の出現時期に関してはこれまでの検討から治療 4 週以降と報告されている。今回の検討では投与開始 2 週から眼底所見が出現した。この症例は高血圧の合併があり、H2S1 の所見が認められていた。

インターフェロン網膜症の原因は不明であるが、網膜の微小循環障害が原因と考えられている。従って眼底所見で高血圧性変化や動脈硬化性変化を認める場合は網膜症が起こりやすいと考えられる。我々の検討はこの仮説を支持するものであった。

高血圧/糖尿病の合併、眼底の高血圧性/動脈硬化性変化のいずれかを有する症例は 26 例あり、うち 12 例に眼底所見が出現した。一方これらの危険因子

がない 44 例中眼底所見が出現したのは 1 例のみであった。危険因子を有する例を定期的に経過観察するだけで眼底異常所見を早期に発見し、適切な対処ができるようになると考えられる。

併用療法に合併する頭蓋内出血の原因や危険因子は明らかにされていないが、眼底所見を丁寧に経過観察することで微小循環障害を早期に発見し、頭蓋内出血のリスクを減らす可能性もある。こうした意味でも併用療法時に眼底を定期的に観察することは重要であると考えられた。

E. 結論

インターフェロン・リバビリン併用療法の際は定期的に眼底検査を行うべきである。特に高血圧/糖尿病の合併例、眼底で高血圧性変化/動脈硬化性変化を認める症例の場合高率に眼底異常が出現するため、注意が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

現在投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型慢性肝炎患者血清中に発見された新たな自己抗体及びその対応抗原

研究協力者 四柳 宏 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

研究要旨：C型慢性肝炎に随伴する肝特異的自己抗体についてプロテオミクスを用いて網羅的に解析を行った。HepG2細胞抽出液と患者血清との反応により4種類の自己抗原（Heat Shock protein 70, Heat Shock protein 60, Actin, AK094050 [laminin β -2 like protein]）が同定された。新規蛋白であるAK094050はC型慢性肝炎患者の60.8%、B型慢性肝炎患者の44.1%、自己免疫性肝炎患者の52.6%に検出された。C型慢性肝炎の症例では抗AK094050抗体陽性例は陰性例に比較してHAI ScoreのカテゴリーⅢ（Portal Inflammation）が高値であった。抗AK094050抗体は慢性肝炎における炎症を修飾している可能性が考えられた。

共同研究者

福田 安伸	聖マリアンナ医科大学
鈴木 通博	聖マリアンナ医科大学
加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学

A. 研究目的

C型慢性肝炎には種々の自己抗体が陽性となることが知られている。これらのほとんどは肝臓特異的ではない。しかしながら、C型慢性肝炎に合併する自己免疫性肝炎（type IIa）において検出される抗肝腎マイクロゾーム抗体（LKM抗体）の存在は、肝臓特異的な抗体がC型慢性肝炎の病態を修飾する可能性があることを示唆するものである。本研究の目的は、C型慢性肝炎に随伴する肝臓特異的な自己抗体を網羅的に検索し、肝病態との関連を調べることである。

B. 研究方法

（1）対象：C型慢性肝炎79名、B型慢性肝炎47名、自己免疫性肝炎19名の計145名の慢性肝炎患者と21人の健常人を対象として解析を行った。

（2）方法：①HepG2細胞から抽出した蛋白を2次元電気泳動で展開した。ニトロセルロース膜に転写後、C型慢性患者15名（上記対象と異なる）の血清と反応させた。陽性スポット部の蛋白をゲル内消化し、Mass spectroscopyとコンピュータデータベースで蛋

白を同定した。②AK094050に関してはcDNAをPCRで増幅後、発現ベクターに組み込み、マルトース結合蛋白との癒合蛋白として発現させた。ウェスタンブロット及びELISAの系を構築し、血清中の自己抗体を検出した。また、癒合蛋白に対するウサギポリクローナル抗体を作成し、C型慢性肝炎患者の肝生検標本を用いて免疫組織染色を行った。③抗AK094050抗体陽性例と陰性例の背景因子、肝組織所見、インターフェロン治療効果に関して検討を行った。

C. 研究結果

2次元電気泳動したHepG2細胞抽出蛋白とC型慢性患者血清とを反応させたところ、21箇所の陽性スポットが得られた。21箇所中9箇所の蛋白を同定することが可能であった。5箇所はHe 60、ことが可能であった。5箇所はHeat Shock protein 70、2箇所はHeat Shock protein 60、1箇所はActin、残りの1箇所はAK094050 (laminin β -2 like protein)に対応するスポットであった。

新規蛋白であるAK094050のアミノ酸配列は（図1）に示した通りである。翻訳領域の上流362アミノ酸は、laminin β -2と同一の配列であり、その下流に独自の29アミノ酸を有する。この29アミノ酸を用いたELISAの系を構築し、血清抗AK09450抗体の陽性率を調べた。C型慢性肝炎では48/79（60.8%）、B型慢性肝炎では15/34（44.1%）、自己免疫

性肝炎では 10/19 (52.6%)に抗 AK09450 抗体が検出された。健常者 29 人では抗体は検出されなかった。

C型慢性肝炎例で血清抗 AK09450 抗体の有無と臨床像の差を検討した。臨床背景 (年齢・性・ALT 値・抗核抗体陽性率・HCV 量・HCV ジェノタイプ) には抗 AK09450 抗体陽性群と陰性群間で差を認めなかった。一方肝生検組織を両群で比較したところ、Histology Activity Index のカテゴリーⅢ (門脈域の炎症) が抗体陽性例で有意に高かった (1.58 ± 0.84 vs 1.13 ± 0.26 , $p=0.018$)。

AK09450 後半の 29 アミノ酸に相当するペプチドを化学合成した。これでウサギを免疫し、ポリクローナル抗体を作成した。作成したポリクローナル抗体を用いて肝生検組織の免疫組織染色を行った。AK09450 は肝細胞及び胆管細胞の細胞質に局在することが判明した。

D. 考察

今回の検討ではC型慢性肝炎の患者血清中に4種類の肝細胞蛋白成分に対する自己抗体が検出された。

HSP は各種ストレス下で誘導される分子シャペロンであり、C型慢性肝炎の病態にも関与しているものと想像される。HSP60、70 とも異なる分子量のものに対する自己抗体が検出されており、これら分子シャペロンが肝細胞内でリン酸化されていることを意味すると思われる。HSP に対する抗体は各種自己免疫疾患の血清中に検出され、病態への関与が示唆されている。C型慢性肝炎での抗 HSP 抗体の意義に関しては今後の検討が必要である。また、抗

アクチン抗体は抗平滑筋抗体と同様の意義を有することが想定される。

AK09450 は Laminin β -2 に構造は類似しているもの、Laminin β -2 とは exon 3 を共有するのみであることから、新規蛋白と考えられる。Laminin β -2 は正常肝では類洞及び脈管の壁に局在している。抗 AK09450 抗体の機能や意義は不明であるが、門脈域の炎症との相関があることを考えると、免疫担当細胞の肝臓への動員に関与している可能性がある。

E. 結論

C型慢性肝炎患者には抗 HSP 抗体、抗アクチン抗体と並び、抗 AK09450 抗体が検出される。抗 AK09450 抗体は肝内での炎症を修飾している可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

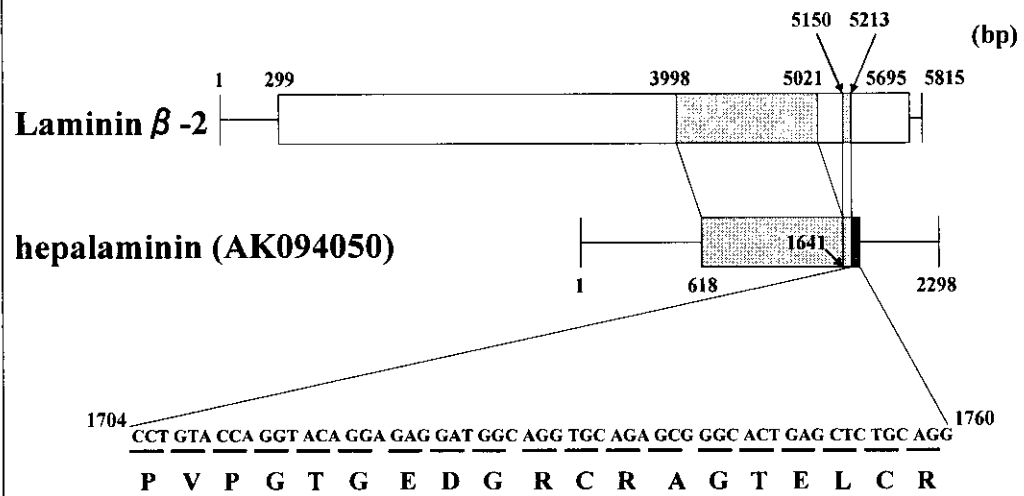
G. 研究発表

Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S, Matsui T, Suzuki Kurokawa M, Suzuki M, Iino S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C: a candidate marker for predicting the response to interferon therapy. *Intervirology*. 2003;46:56-65.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

新規自己抗原 AK094050 の構造



厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

国立病院療養所におけるC型慢性肝炎インターフェロン治療成績

分担研究者 矢野右人 国立病院長崎医療センター 名誉院長

研究要旨：2000年から2002年までの3年間、全国22箇所の国立病院・療養所でおこなわれたC型慢性肝炎インターフェロン治療成績を集計、解析した。難治例とされる genotype 1b でかつ高ウイルス群（100KIU/ml以上）の対象でのIFN単独治療法での治療率（SVR%）は4-9%であったが、リバビリン併用療法では、20-24%と臨床試験とほぼ同等の治療効果の向上が認められた。しかし、IFN導入症例の多くは50歳以上で、特に60歳以上の高齢者ではリバビリン併用療法での副作用出現率が高いことから、その適応、投与に関しては慎重に考慮する必要がある。

共同研究者

八橋 弘、矢野公士、大黒 学、長岡進矢、
石橋大海、玉田陽子、中尾瑠美子、
浜田るみこ、福田実可
(国立病院長崎医療センター臨床研究センター)

国立病院療養所治療共同研究班

国立療養所西札幌病院	大原 行雄
国立仙台病院	千田 信之
国立療養所東京病院	原田 英治
国立病院横浜医療センター	小松 達司
国立療養所中信松本病院	袖山 健
国立金沢病院	森本日出雄
国立病院大阪医療センター	加藤 道夫
国立病院呉医療センター	竹崎 英一
国立病院岡山医療センター	佐々木 高
国立善通寺病院	小田 修治
国立小倉病院	増本 陽秀
国立病院九州医療センター	酒井 浩徳
国立大分病院	室 豊吉
国立名古屋病院	島田 昌明
国立京都病院	山東 剛裕
国立国際医療センター	正木 尚彦
国立相模原病院	渡部 幸夫
国立大阪南病院	肱岡 泰三
国立西埼玉中央病院	竿代 丈夫
国立病院東京災害医療センター	林 茂樹

A. 研究目的

国立病院、療養所肝疾患ネットワーク参加施設のC型慢性肝炎患者に対しておこなわれたIFN治療の治療成績の集積をおこなうことで、わが国でおこなわれたC型慢性肝炎IFN治療法の標準的な治療の実態、問題点を明らかにすることを目標に解析をおこなう。

B. 研究方法

2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間に、国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設22の施設においてIFN治療が導入された1194例のC型慢性肝炎症例を対象に解析をおこなった。

治療効果判定は、治療終了後6カ月目の時点でアンプコアHCV-RNA定性検査でHCV-RNA陰性をSVR：Sustained Viral Response（ウイルス学的著効）とし、それ以外をNon-SVRと判定した。

C. 研究結果と考察

1. IFN単独治療法の治療成績

IFN単独治療法の治療成績を明らかにする目的で、2000年1月1日から2001年12月31日までの期間に治療がおこなわれたIFN単独治療（コンセンサスIFNを除く）症例中、HCV-RNA量、HCV genotypeともに判明している428例（効果判定不能、drop out 37例を含む）においてSVR率を算出した。

初回治療群352例中SVRは143例（41%）であった。再治療群76例中SVRは26例（34%）であった。初回治療例352例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群（100KIU/ml、1Meq/ml以上）の対象では128例中12例（9%）、1b低ウイルス群では45例中31例（69%）、1b以外での高ウイルス群の対象は、108例中50例（46%）、1b以外の低ウイルス群では71例中50例（70%）のSVR率であった。初回治療例の低ウイルス群ではHCV genotypeの違い

に関らず 70%の SVR 率を示したが、高ウイルス群においては、HCV genotype によって治療効果が異なり、46%と 9%という SVR 率の差を示した。他の臨床試験からの報告でも、1 b 高ウイルス群に対する通常の IFN 単独治療では、SVR 率として 10%以上を示したものはなく、1 b 高ウイルス群は IFN 治療抵抗例と考えられた。

再治療例の治療成績は、76 例中 genotype 1b でかつ高ウイルス群の対象では 26 例中 1 例 (4%)、1b 低ウイルス群では 17 例中 7 例 (41%)、1b 以外での高ウイルス群の対象は、17 例中 7 例 (41%)、1b 以外の低ウイルス群では 16 例中 11 例 (69%) の著効率であった。再治療成績は基本的には初回治療成績とほぼ同等の傾向を示すも、1b 以外の低ウイルス群を除き全般的には初回治療例よりも SVR 率が低い。

以上の結果から、初回治療例、再治療例とも HCV genotype 1 b 高ウイルス群は IFN 単独治療では 10%以上の著効率を期待することが極めて困難な難治例であると考えられた。一方、初回治療例においては、HCV genotype 1 b 高ウイルス群以外の群では 46-70%の確率で著効が期待されると考えられた。

2. リバビリン併用療法の治療成績

2000 年 12 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの約 1 年間に、国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設 22 の施設において、リバビリン併用療法が導入された 506 例の中から、治療終了後 6 カ月間以上経過し、効果判定可能な 255 症例での治療での SVR 率を集計した。初回治療例は 112 例、再治療例は 143 例である。初回治療群 112 例中 SVR は 44 例 (39%)、再治療群 143 例中 SVR は 46 例 (32%) であった。

初回治療例 112 例中、genotype 1b でかつ高ウイルス群 (100KIU/ml、1Meq/ml 以上) の対象では 83 例中 20 例 (24%)、1b 低ウイルス群では 5 例中 3 例 (60%)、1b 以外での高ウイルス群の対象は 24 例中 21 例 (88%) が SVR を示した。一方、1b 以外の初回治療低ウイルス群では保険での治療適応がないことから本研究班では 1 例も併用療法がおこなわれていない。

再治療 143 例中、genotype 1b でかつ高ウイルス

群の対象では 108 例中 22 例 (20%)、1b 低ウイルス群では 6 例中 3 例 (50%)、1b 以外での高ウイルス群では 23 例中 15 例 (65%)、1b 以外の低ウイルス群では 6 例中 6 例 (100%) の SVR であった。

ここで特記すべきことは、いわゆる難治例とみなされている 1 b 高ウイルス群に対する通常の IFN 単独治療では、SVR 率としては高々 10%以下であるのに対し、リバビリン併用療法では、SVR 率が 20%を越えている点である。この結果は本薬剤の開発時におこなわれた臨床試験と同等の治療成績であり、実際の医療現場においても、その治療効果に再現性があることが確認できた。以上の結果から、いわゆる難治例とみなされている 1 b 高ウイルス群に対しては、従来の IFN 単独治療ではなくリバビリン併用療法を第一選択にすべきであると考えられた。

3. 年齢から見た C 型慢性肝炎 IFN 治療の実態

現在までの疫学調査から、わが国の HCV 感染者の過半数は 60 歳以上の高齢者であることが明らかとなっている。高齢者を主体とするわが国の C 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療の適応、治療効果、副作用のことを明らかにする上では、特に患者年齢を加味して考える必要がある。2000 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの 3 年間の期間に、22 の施設で C 型慢性肝炎に対し IFN 治療が導入された 1194 例の年齢分布を調査した。10 歳代が 5 例、20 歳代が 31 例 (3%)、30 歳代が 115 例 (10%)、40 歳代が 194 例 (16%)、50 歳代が 404 例 (34%)、60 歳代が 395 例 (33%)、70 歳代が 50 例 (4%) であった。50 歳以上は 840 人 (71%) であった。

さらに、2001 年 12 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの期間に 22 の国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設 22 の施設において、α2bIFN とリバビリンとの併用療法が導入された 520 例の年齢分布を示したものが (図 1) である。50 歳代と 60 歳代の多くの C 型慢性肝炎患者にリバビリン併用療法がおこなわれているが、60 歳代に注目すると、この年代では初回治療例 71 例、再治療例が 104 例と、明らかに再治療症例数が多い。これは、わが国で C 型慢性肝炎に対する IFN 治療が可能となった 1992

年以後、一度 IFN 治療がおこなわれるも無効となった当時 50 歳代の対象者の多くが、この 10 年間に再治療の時期を待っている間に、60 歳以上に達したこと、また、このような対象者に対しても 2001 年 12 月以後にはリバビリンとの併用療法での再治療が可能となり、適応が拡大されたことを反映して、2002 年には多くの患者、特に 60 歳代の対象者でリバビリンとの併用療法での再治療がおこなわれたと想像される。以上の結果から、最近 3 年間に IFN 治療がおこなわれた症例数は 50 歳以上が約 70% をしめ、特に 2002 年には、60 歳以上の症例で再治療として $\alpha 2b$ IFN とリバビリンとの併用療法が広くおこなわれているが明らかとなった。

一方で、実際、治療おこなってみると、多くの施設からリバビリンとの併用療法中、高度の貧血の為にリバビリンの減量ないし服用を中止せざるをえない例が予想外に多いことが指摘されている。年齢別に本研究解析症例の中からリバビリンとの併用療法を開始して 6 か月以上経過した 319 例を対象にリバビリンを減量ないし服用を中止した症例数および、予定どおりに減量せずに経過した症例数を年齢別に検討した。319 例中、予定どおりに治療が終了し、リバビリンを減量中止せずに経過した症例数は 319 例中 187 例 (58.6%) で、312 例 (41.4%) は余儀なくリバビリンを減量ないし服用を中止せざるをえなかった。年齢別に、予定どおり治療がおこなえた症例の割合を計算すると、10 歳代が 2 例中 2 例

(100%)、20 歳代が 3 例中 3 例 (100%)、30 歳代が 20 例中 14 例 (70%)、40 歳代が 56 例中 42 例 (75%)、50 歳代が 115 例中 70 例 (61%)、60 歳代が 108 例中 52 例 (48%)、70 歳代が 15 例中 4 例 (27%) と、年齢が高齢になるにつれて、明らかに減量、中止をせざるをえない例が増加していた。わが国の HCV 感染者の過半数は 60 歳以上の高齢者であることを考慮すると、60 歳前後の高齢者でのリバビリン併用治療の実態、副作用の出現頻度、その重症度に関して明らかにすることは極めて重要である。60 歳以上の症例では、過半数の症例では、本薬剤による貧血、副作用のために、薬剤を減量ないし中止せざるをえない点を十分考慮して、治療対象、治療法を新たに検討することが必要である。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. 研究発表

- 1) H. Hamada, H. Yatsushashi, K. Yano, K. Arisawa, K. Nakao, M. Yano: Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Hepatol*, 2003;39(3):457-458.

F. 知的財産権出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

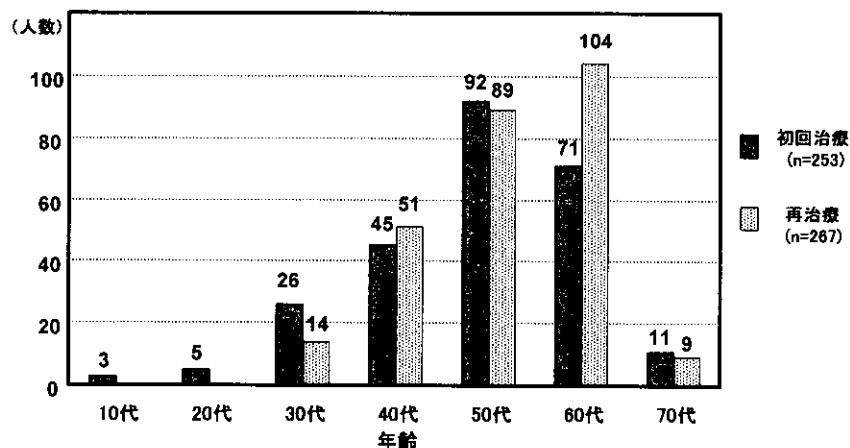


図. 国立病院療養所肝疾患専門医療施設での年齢別リバビリン併用療法症例数 (2001年12月1日~2002年12月31日の期間の導入症例数: n=520)

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

首都圏におけるB型急性肝炎の最近の動向について

研究協力者 四柳 宏 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

研究要旨：首都圏におけるB型急性肝炎の最近の動向について首都圏の2施設で全数調査を行った。推定感染経路の判明した症例の大多数は異性間あるいは同性間の性交渉によるものであった。異性間性交渉の相手は不特定多数のものが多く見られた。HBV Genotype の決定できた71例の内訳はGenotype A 44%、Genotype B 5%、Genotype C 51%であり、Genotype A の症例が多く見られた。Genotype A の症例は増加傾向にあり、2003年の8例中7例(88%)はGenotype A の症例であった。また、最近新たに判明したB型肝炎ウイルスキャリアのGenotype 分布はGenotype A 17.5%、Genotype B 37.5%、Genotype C 45%であった。

共同研究者

鈴木 由佳	聖マリアンナ医科大学
高橋 秀明	聖マリアンナ医科大学
鈴木 通博	聖マリアンナ医科大学
安田 清美	静山会清川病院
飯野 四郎	静山会清川病院

た。各群の割合には大きな変動はなかった。

異性間性交渉が感染の原因と推定される49例についてパートナーが特定の異性かどうかを確認した。特定と答えたのは20例(41%)であり、不特定と答えたのは14例(29%)、残りの15例(30%)は不明であった。

A. 研究目的

C型慢性肝炎には種々の自己抗体が陽性となること国立病院研究班の調査によれば、1998年以来日本のB型急性肝炎症例は増加する傾向にある。この原因として、Genotype A の症例が増加していることが考えられている。しかしその実態はまだ十分に解明されていない。こうした背景のもとに今回、首都圏でのB型急性肝炎の実態に関して検討を行った。

76例中71例でHBV Genotype を決定した。内訳はGenotype A 31例(44%)、Genotype B 4例(5%)、Genotype C 36例(51%)であった。Genotype A の症例は増加傾向にあり、2003年の8例中7例(88%)はGenotype A の症例であった。

B. 研究方法

1994年から2003年までの間に首都圏の2施設を受診したB型急性肝炎の全76症例を対象とした。HBV Genotype はHBV Genotype EIA kit, Genotype Specific Probe Assay 法を用いて決定した。

Genotype A の11例とGenotype C の7例との間でHBs抗原の消失までにかかる期間を比較してみた。Genotype A では6.9週(4-13週)、Genotype C でも6.9ヶ月(0-16週)であり、両群に差はなかった。

C. 研究結果

対象とした76例の推定感染経路は異性間性交渉49例(64%)、同性間性交渉12例(16%)、麻薬静注・医療処置4例(5%)、不明11例(14%)であっ

B型急性肝炎の患者の増加により、B型肝炎ウイルスキャリアが増加するのではないかと危惧されている。そこで、B型急性肝炎の症例数が増加し始めた1998年以降に新たに判明したB型肝炎ウイルスキャリアのGenotype 分布を調べてみた。1998年以降に新たにHBVキャリアと判明した40例中Genotype A の症例は7例(17.5%)、Genotype B は15例(37.5%)、Genotype C は18例(45%)であった。Genotype A のキャリアには経年的な増加は認められなかった。

D. 考察

近年のB型急性肝炎症例の特徴として Genotype A の症例が増加していることが挙げられる。Genotype A の症例は若年男性に多く、外国人女性も含めた不特定異性との性交渉が原因となっているものが大多数を占める。今回の検討では感染経路やパートナー数には大きな経年的変動は見られなかったが、これは症例数が少ないことと首都圏での Genotype A の広がり方が1990年代前半から始まっていることに起因するものと思われる。

今回の検討では HBs 抗原陽性持続期間に関して Genotype A と Genotype C 間に大きな差異は認められなかった。これは Genotype C の症例の中に HBs 抗原陽性持続期間の長い症例が多く含まれていたためと思われる。慢性肝炎への移行に関しては Genotype A の症例のみが注目されているが、Genotype C の症例についても報告があり、Genotype にかかわらず慢性肝炎への移行があることを念頭に置く必要がある。

新規HBVキャリアの分布では既に報告されて

いるものに比較して Genotype A のキャリアが増加している可能性が示された。感染経路から考えると青少年に対する啓蒙活動を行うことが最も大切であると思われるが、HBワクチンの接種を含めた総合的な対策を考える必要があると思われる。

E. 結論

B型急性肝炎の症例は近年 Genotype A の症例を中心に増加傾向にあり、キャリアに移行している症例もあるものと考えられる。性交渉の多様化が原因として考えられ、対策が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

現在論文投稿中

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

B 型慢性肝炎患者に対する Lamivudine 治療効果と HBV genotype との関連について

研究協力者 折戸悦朗 名古屋市立大学大学院臨床分子内科 講師

研究要旨： HBV genotype B 型(HBV/B)と C 型(HBV/C)の B 型慢性肝炎患者において 24 ヶ月間の Lamivudine を投与による治療反応性の差をケースコントロールスタディにより検討した。治療前の状態では HBV/C で stage の平均スコアが高く、HBeAg の陽性率が高かった。しかし治療効果の差を見ると、HBV/C で DNA ブレイクスルー、YMDD 変異株出現率が高い傾向があるものの、両者の間に有意な差を認めなかった。また同様に Subgroup の Ba 型(HBV/Ba)と Bj 型(HBV/Bj)にも治療効果、耐性株の出現率に差を認めなかった。これらの結果は HBV/B で治療対象となる患者が少なく評価できる症例数が少ないことが一因と考えられた。従って今後さらに多数例での長期の検討が必要と思われる。

共同研究者

加藤孝宣 名古屋市大大学院臨床分子情報医学助手
溝上雅史 名古屋市大大学院臨床分子情報医学教授

時までの polymerase YMDD motif の変異株の出現を PCR および direct sequence にて検討した。

C. 研究結果

A. 研究目的

我が国における HBV genotype は主に B 型(HBV/B)と C 型(HBV/C)であり、両者間の治療反応性の差は未だ充分検討されていない。そこで今回多施設の協力により、Lamivudine を投与した B 型慢性肝炎患者を集計し、HBV/B、C 各群の治療反応性の差を検討すべくケースコントロールスタディを行った。

B. 研究方法

B 型慢性肝炎で 12 ヶ月以上 Lamivudine 投与を受けた男性患者で平均年齢をマッチさせた HBV/B 31 例と HBV/C 31 例検討を行った。可能な症例は投与 24 ヶ月後まで検討した。HBV/B と HBV/C は PCR にて EIA 法で、さらに subgroup の HBV/Ba と Bj を PCR-RFLP 法で決定した。治療前、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後に ALT、HBeAg、HBeAb を測定し、ALT の正常化率、再燃および seroconversion / seronegative (SC/SN)率について評価した。また、各ポイントにおける HBV DNA 量を real-time detection PCR (RTD-PCR)にて測定し、ウイルス量の変化、陰性化率についても評価した。また、最終観察

治療前の HBV/B と HBV/C 間では ALT 値は HBV/B:258.3±284.4 U/L、HBV/C:335.7±309.6 U/L と差を認めなかった。HBeAg 陽性者は HBV / B ; 6/31(19.4%)、HBV/C:23/31(74.2%)と HBV/B で少なく、線維化の程度を示す stage は HBV/B:1.8±1.1、HBV/C:2.6±1.2 と HBV/C で有意に高値であった。投与前の HBV DNA 量は HBV/B、C それぞれで 6.20±1.95、7.42±1.47 と両者に差を認めなかった。HBV/B を subgroup の HBV/Ba と Bj に分けた検討では HBV/Ba が 7/31(22.6%)、HBV/Bj が 24/31(77.4%)であった。両者の治療前の背景因子に差を認めなかった。

12 ヶ月間の Lamivudine 投与で平均 ALT 値は HBV/B で 32.8±23.0、HBV/C で 31.7±15.0 と両者で低下が認められた。SC/SN 率は HBV/B、C それぞれで 3/6 (50.0%)、5/22 (22.7%)であり、HBV/B で高率であったが有意な差は認めなかった。12 ヶ月間投与後の HBV ウイルス量は HBV/B で 1.47±1.55、HBV/C で 3.01±2.74 と、HBV/B で低値であったが、治療前からの変化率をみると両者に差は認めなかった。24 ヶ月の Lamivudine 投与患者で評価できた症例は HBV/B で 24 例、HBV/C で 29 例であったが、平均 ALT 値、SC/SN 率、HBV ウイルス量

で両者に差を認めなかった。24ヶ月以内最終観察時までのALT正常化率はHBV/Bで27/31(87.1%)、HBV/Cで29/31(93.5%)、DNAブレイクスルーはHBV/B 8/31(25.8%)、HBV/C 13/31(41.9%)、ブレイクスルー肝炎はHBV/B 2/31(6.5%)、HBV/C 3/31(9.7%)、YMDD変異株出現率はHBV/B 7/31(22.6%)、HBV/C 14/31(45.2%)であり、HBV/CでDNAブレイクスルーとYMDD変異株出現率が高い傾向はあるものの両者に有意な差は認めなかった。同様にHBV/BaとBjの検討でも有意差は認めていない。今回の検討においてLamivudineの治療効果に関与する因子を検討したところ、治療前のHBV DNA量が6 log以下のものが有意にALTが正常化しHBV DNAが陰性化することに関与すると考えられた。

D. 考察

この検討ではHBV/BとHBV/C間で24ヶ月以内のLamivudine治療効果に差を認めなかった。また耐性株の出現率はHBV/Cで高い傾向があるものの有意な差は認めなかった。これらの結果はHBV/Bでは治療対象となる患者が少なく、評価できる症例数が十分でないことが一因と考えられ、今後症例数を増やした大規模な検討が必要と考えられた。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology* 35:922-929, 2002.

- 2) Kato H, Orito E, Gish GR, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *J Virol* 76(12):6131-6137, 2002.
- 3) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76(12): 5985-5992, 2002.
- 4) Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver disease. *J Med Virol* 70: 537-544, 2003.
- 5) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiological and virological characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 124: 925-932, 2003.

2. 学会発表

- 1) 加藤孝宣、折戸悦朗、溝上雅史. B型慢性肝炎のGenotypeによるLamivudine治療反応性の検討. 第89回日本消化器病学会総会 4月24日, 2003年 埼玉.

G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。