

75249

(別紙様式第3号)

# 論 文 要 旨

論 文 題 目

Quantitation of the Level of Hepatitis Delta Virus RNA in Serum,  
by Real-Time Polymerase Chain Reaction  
—and Its Possible Correlation with the Clinical Stage of Liver Disease  
(リアルタイム PCR 法を用いた血清 D 型肝炎ウイルス RNA 定量法の  
開発、及び血清 D 型肝炎ウイルス量と病態との関連についての検討)

氏 名 山城 剛



研究の目的：D型肝炎ウイルス（HDV）はB型肝炎ウイルス（HBV）と重感染し肝炎を発症する。HDV感染により引き起こされる病態は無症候性キャリアから劇症肝炎まで多彩であり、D型肝炎の病態形成機序は十分解明されていない。一般にHDV重感染によりHBVの増殖は比較的抑制されると考えられているが、血中HDVそのものの動態をみた検討はほとんどない。我々はHDV増殖とD型肝炎の病態との関連を検討するため高感度の定量的PCRによる血清HDV-RNA測定法を開発した。

方法：対象者はHBs抗原陽性、HDV抗体陽性患者48例（男性16例、女性32例）である。肝疾患の内訳は無症候性キャリア14例、慢性肝炎20例、肝硬変14例であった。肝病変の進行度は、無症候性キャリア：過去2年間の血液検査でALT値が持続正常で画像所見にて異常を認めない症例、慢性肝炎群：ALT値が異常値を示し、画像所見にて肝硬変所見を認めない症例、肝硬変群：臨床所見な


いし画像所見にて肝硬変所見を認める症例に分けた。定量的PCR(LightCycler System, Roche)によりHDV-RNA量の定量を行った。血清HBV-DNA量はTMA法により測定した。結果: HDV-RNAは1kから1000000kcopies/mL(kC/mL)まで定量可能であった。対象者の血清HDV-RNA量は測定下限以下から $9.6 \times 10^5$  kC/mLの広い範囲に分布し、血清ウイルス量と肝疾患進行度の関連性を検討したところ、慢性肝炎群および肝硬変群では、無症候性キャリアに比して有意に血清HDV-RNA量が高かった( $p < 0.01$ )。しかしながら、血清HBV-DNA量は、各群で有意差はなく、病態との関連性は認められなかった。また、HDV-RNA量とHBV-DNA量に明らかな相関は認められなかった。

考察: 今回対象とした症例群では肝硬変群、慢性肝炎群では無症候性キャリアと比較して、有意に血清HDV量が高値を示した。HBV-DNA量には差がなく、HDV陽性肝疾患における肝



(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	山城 剛
論文審査委員	審査日	平成17年1月26日	
	主査教授	森 直樹	
	副査教授	吉井 賢志	
	副査教授	渡部 久実	
(論文題目)			
<p>Quantitation of the Level of Hepatitis Delta Virus RNA in Serum, by Real-Time Polymerase Chain Reaction – and Its Possible Correlation with the Clinical Stage of Liver Disease (論文審査結果の要旨)</p> <p>上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。</p> <p>1. 研究の背景と目的</p> <p>D型肝炎ウイルス (hepatitis delta virus、以下 HDV) は一本鎖 RNA ウィルスであり、その感染には B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus、以下 HBV) の一部の蛋白が必要なため、HBV と重感染した状態で肝炎を発症し、病態については不明な点が多い。HDV 感染者は本邦では比較的少ないが、沖縄県宮古地域において高感染地域が存在する。その臨床像は HBV 単独感染より重症であり、また肝炎発症から肝硬変に至る期間も短く肝細胞癌との関係においても重要であるとされる。病態解明の一つの重要な手段として血中ウイルス量の測定があげられるが、現時点で血中 HDV そのものの動態を高い精度で調べた報告はなく、病態との関連について明確に示したものはない。本研究では高感度のリアルタイム PCR による血清 HDV-RNA 測定法を開発し、血清 HDV-RNA 量と病態との関係について検討を行った。</p> <p>2. 研究内容</p> <p>対象患者は HDV 抗体陽性患者 48 例である。肝疾患の内訳は無症候性キャリア 14 例、慢性肝炎 20 例、肝硬変 14 例であった。in vitro の実験系において標準 HDV-RNA を合成、リアルタイム PCR 法により血清 HDV-RNA 量が 1 kcopies/ml から <math>10^6</math> kcopies/ml の広範囲で測定可能となった。HDV ウィルス量と肝疾患進行度の関連性を検討したところ、慢性肝炎群および肝硬変群では、無症候性キャリアに比して有意に血清 HDV-RNA 量が高値を示した (<math>p &lt; 0.005</math>)。血清 HBV-DNA 量は、各群で有意差を認めなかった。肝機能異常は主として HBV では無く、HDV の増殖により強く影響されていることが示唆された。</p> <p>3. 研究成果の意義と学術的水準</p> <p>HDV 肝炎はいまだ確立された治療法が存在せず、現在、D型肝炎に対する一般的な治療法として重感染、もしくは同時感染する B型肝炎ウイルス (HBV) に準じた治療 (インターフェロン、ラミブジン投与等) が行われているが、HBV 単独肝炎に比較してその効果は小さい。本研究で開発された血中 HDV 測定法を使用することにより、肝炎の経時的な HDV 増殖の評価が今後行えるようになり、治療法の開発、評価に役立つと考えられる。本研究は、D型肝炎の病態解明に一端をひらき、国際的にも高く評価されるものであると判断される。</p> <p>以上より、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。</p>			

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。  
 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。  
 3 \*印は記入しないこと。