

(58)

氏名(生年月日)	飯塚愛子
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2201号
学位授与の日付	平成15年3月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Relationship between mutation in PreS region and intracellular retention of envelope protein in patients with chronic hepatitis B</b> (PreS領域の変異による肝細胞内のHBs抗原蓄積のメカニズム)
論文審査委員	(主査) 教授 林 直諒 (副査) 教授 小林 槇雄, 澤口 彰子

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

これまでに、HBs抗原の肝細胞への蓄積が、肝障害の重症度と関連していることが、トランスジェニックマウスを用いた実験モデルで証明されている。また envelope 蛋白の分泌の制御の一部は、large S, middle S, small S などによって担われていることが知られている。従って、PreS 領域の塩基変異による envelope 蛋白の産生の変化は、envelope 蛋白の分泌と細胞内の蓄積に影響を与えることが予想される。

我々は、B型慢性肝炎患者における肝細胞内のHBs抗原の蓄積、PreS領域の塩基配列の関連について検討した。

#### 〔対象および方法〕

B型慢性肝炎患者15例を対象とし、血清よりDNAを抽出後、PreS領域をPCR増幅した。

#### 〔結果〕

肝細胞中のHBs抗原強陽性(強陽性群)は9例、HBs抗原陰性(陰性群)は6例で、2群間の血中ALT、HBsAg、DNA-polymerase値に有意差は認められなかった。

PreS1領域のHBs抗原プロモーター域のSP1 bind-

ing site 2において強陽性群は、陰性群に比し多くの変異が認められた。

PreS1領域のアミノ酸変異はアミノ酸87番から92番間において、強陽性群では集中していたが、陰性群では認められなかった。

PreS2領域では、両群間に塩基変異数の差は認められなかった。

#### 〔考察〕

3つのenvelope蛋白の割合はウイルス分泌に重要であり、large S蛋白は小胞体に取り込まれ、small S蛋白の存在下で分泌される。このため、small S蛋白発現量の低下は、肝細胞におけるエンベロープ蛋白の活性化につながる。

従ってSP1 binding site 2領域の変異はsmall S蛋白発現を抑制し、その結果ウイルス分泌が低下し、肝細胞内にウイルスが蓄積したものと考えられた。

#### 〔結論〕

B型慢性肝炎患者においてPreS領域中のSP1結合部周囲の塩基配列の変異は、ウイルスの肝細胞内への蓄積と関連があった。

## 論文審査の要旨

B型肝炎ウイルス感染症では、肝細胞内に HBs 抗原の蓄積が認められ、トランスジェニックマウスの実験モデルでは肝細胞障害の程度と相関するとされている。また3つの envelope 蛋白の割合はウイルス分泌に重要であり、large S 蛋白は、small S 蛋白下で分泌される。本研究では、PreS 領域の塩基変異とウイルス蛋白分泌との関連性を検討した。

対象は B 型慢性肝炎で肝生検により肝細胞中 HBsAg 強陽性 9 例と、陰性例 6 例を対象とした。PreS1 領域の HBs 抗原プロモーター域の SP1 binding site 2 において陽性群では多くの変異を認め、アミノ酸 87 番から 92 番の間で集中して変異が認められたが、陰性群では認められなかった。PreS2 領域では 2 群間で差は認められなかった。したがって、SP1 binding site 2 領域の変異は small S 蛋白発現を抑制し、その結果ウイルス分泌が低下し、肝細胞内にウイルスが蓄積したと考えられた。

以上 HBV 遺伝子の変化と肝細胞内 HBV 蓄積のメカニズムを明らかにした。

### 主論文公表誌

Relationship between mutation in PreS region and intracellular retention of envelope protein in patients with chronic hepatitis B (PreS 領域の変異による肝細胞内の HBs 抗原蓄積のメカニズム)

東京女子医科大学雑誌 第 72 巻 第 12 号  
503-512 頁 (平成 14 年 12 月 25 日発行) 飯塚愛子, 長谷川潔, 鳥居信之, 林 直諒

### 副論文公表誌

- 1) Repeated jaundice due to YMDD mutant in a patient with prolonged lamivudine therapy for chronic hepatitis B under prednisolone treatment for still's disease (慢性 B 型肝炎を合併したステロイド投与中の成人発症型 Still 病患者に対し、長期間ラミブジンを用い YMDD 変異株による黄疸をくり返した 1 例). Intern Med 41 (9) : 701-705 (2002) 城 里穂, 長谷川潔, 鳥居信之, 小川美穂, 金井尚子, 成富琢磨, 石川賀代, 飯塚愛子, 静間徹, 橋本悦子, 林 直諒