

## (1)

氏名(生年月日)	セキ 関	ヤ 谷	ヒト 仁	ミ 美
本 籍	:			
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	甲第251号			
学位授与の日付	平成6年4月15日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)			
学位論文題目	<b>Genetic alterations of the putative envelope proteins encoding region of the hepatitis C virus in the progression to relapsed phase from acute hepatitis: humoral immune response to hypervariable region 1</b> (肝炎急性期から再燃時におけるC型肝炎ウイルス外被蛋白質をコードする領域の遺伝的変化: 超可変領域1に対する体液性免疫応答)			
論文審査委員	(主査) 教授 林 直諒 (副査) 教授 内山 竹彦, 金野 公郎			

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

C型肝炎ウイルス(HCV)はゲノムの多様性が特徴的で,特に多様性の顕著な外被蛋白質に存在する超可変領域1(HVR1)は,肝炎経過中変異し,持続感染成立に関与している可能性が考えられている。我々はこの可能性を調べる目的で,急性肝炎から慢性化した患者において外被蛋白質をコードする全領域の経時的変化と,それに対する体液性免疫応答を検討した。

## 〔対象および方法〕

患者はC型急性肝炎発症後,6カ月後に再燃し慢性化した症例である。急性期と再燃時の血清からRNAを抽出し,gp35とgp70をコードする全領域をRT-PCR法で増幅し,塩基配列を決定した。さらに変異を認めた部位と大腸菌由来のDHFRとの融合蛋白を合成し,患者血清を用いて免疫沈降法で,抗体の検出を行った。

## 〔結果〕

再燃時, gp35をコードする領域に変異を認めなかったが, gp70をコードする領域ではHVR1に1アミノ酸, その他4カ所にアミノ酸変異を認めた。特異抗体は変異を認めた5カ所のうち, HVR1にのみ検出された。この特異抗体が認識するエピトープ(397-407番目のアミノ酸)を同定し, その中で397番目と401番目のアミノ酸が, 抗体の認識に重要であることが明らかに

なった。

## 〔考察〕

肝炎経過中, 経時的変異と特異抗体を認めたのはHVR1のみであった。急性期の配列に対する抗体は変異した配列も同様に認識することより, この抗HVR1抗体が中和抗体であるとは断定できない。この変異は細胞傷害性T細胞から逃避するため生じたとも考えられる。いずれにしても, 抗HVR1抗体が中和抗体であるかを明らかにするためには今後ウイルスの感染, 増殖系の確立が必要不可欠である。

## 〔結論〕

1. HCV外被蛋白質をコードする全領域で遺伝子変異とそれに対する抗体はHVR1のみで認めた。
2. 抗HVR1抗体のB細胞エピトープと, 抗体の認識に重要な部位を同定した。

## 論文審査の要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)はゲノムの多様性が特徴的で、特に外被蛋白質に存在する超可変領域1(HVR1)は、肝炎経過中変異し、持続感染成立に関与している可能性が考えられる。本論文では、急性肝炎から慢性化した患者において外被蛋白質をコードする全領域の経時的変化と、それに対する体液性免疫応答を検討した。その結果、アミノ酸の経時的変化と、その変異に対する特異抗体を共に認めたのはHVR1のみであり、この特異抗体が認識するエピトープ(397-407番目のアミノ酸)を同定し、その中で397番目と401番目のアミノ酸が、抗体の認識に重要であることを明らかにした。

以上、C型肝炎慢性化の機序の一部を明らかにしたもので、学術上価値ある論文である。

### 主論文公表誌

Genetic alterations of the putative envelope proteins encoding region of the hepatitis C virus in the progression to relapsed phase from acute hepatitis: humoral immune response to hypervariable region 1 (肝炎急性期から再燃時におけるC型肝炎ウイルス外被蛋白質をコードする領域の遺伝的変化: 超可変領域1に対する体液性免疫応答)

International Journal of Cancer Vol 56 No 2  
204-207頁 (1994年発行) Sekiya H, Kato N,  
Ootsuyama Y, Nakazawa T, Yamauchi K,  
Shimotohno K

### 副論文公表誌

- 1) C型ウイルス肝炎慢性化成立機序. 最新医  
48(12): 26-34 (1993) 関谷仁美, 加藤宣之, 中  
沢貴秀, 下遠野邦忠
- 2) Humoral immune response to hypervariable  
region 1 of the putative envelope glycoprotein

(gp70) of hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス外被蛋白質に存在する超可変領域1に対する体液性免疫応答). J Virol 67(7): 3923-3930 (1993) Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, Nakazawa T, Hijikata M, Ookoshi S, Shimotohno K

- 3) Characterization of hypervariable regions in the putative envelope protein of hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス外被蛋白質に存在する超可変領域の意義). Biochem Biophys Res Commun 189(1): 119-127 (1992) Kato N, Ootsuyama Y, Ookoshi S, Nakazawa T, Sekiya H, Hijikata M, Shimotohno K
- 4) 肝炎ウイルス研究の新しい展開. 東女医大誌 62(9): 843-852 (1992) 山内克巳, 関谷仁美, 加藤純子, 三橋容子, 米満春美, 大守智子
- 5) 抑制性T細胞とT細胞レセプター. 臨免疫 24(9): 1330-1334 (1992) 山内克巳, 関谷仁美, 吉田 泉