

第6回

デルタクリニック勉強会

「肝炎ウイルス（2）-B型・C型肝炎-」

日時 平成25年2月16日（土）

主催 デルタクリニック

● B型肝炎ウイルス (HBV)

HBVは直径42nm(ナノメートル)のDNAウイルス。厚さ7nmのエンベロープ(HBs抗原)と環状二本鎖DNAポリメラーゼ、逆転写酵素などを包む直径27nmの芯(HBc抗原、HBe抗原)からなるウイルスで、発見者の名からデーン粒子とも呼ばれている。

HBV遺伝子は約3200塩基から構成されている。

※ 1ナノメートルは100万分の1メートル

● HBVマーカー

遺伝子および遺伝子産物

HBV DNA・・・量：HBVの複製・増殖能

配列：遺伝子変異

HBs抗原・・・血中HBVの存在

HBe抗原・・・HBV複製・増殖能、高感染性

HBc抗原・・・HBV複製・増殖能

宿主の免疫応答産物

HBs抗体・・・血中HBV消失、感染防御抗体

HBc抗体・・・IgM型：初感染

IgG型：現在の感染と既往の感染

HBe抗体・・・PreCの変異、低感染性

● HBV遺伝子型

HBVの遺伝子型(ゲノタイプ)は大きくA~H型の8型に分類され、予後と関連する。

A：Aa(アジア型)、Ae(ヨーロッパ型)

B：Ba(アジア型)、Bj(日本型)

C：C1~C5

※ 遺伝子型の世界分布をみると、都市によってことなり、わが国ではゲノタイプB、Cが大部分を占めていたが、最近、Aeが大都市を中心に広がりつつあり、10人に1人が慢性化することから問題となっている。

◎ 当院におけるHBVキャリアのゲノタイプ N=358

A	10 (2.8%)
B	40 (11.2%)
C	307 (85.7%)
F	1 (0.3%)

● HBV遺伝子変異

HBVは様々な遺伝子変異を起こし、病態や予後と関連する。

- ・ PreC領域の遺伝子変異： HB e抗原産生に関連
- ・ S領域の遺伝子変異： HB s抗原陰性のキャリアに関連
HBVワクチンに関連
- ・ X領域の遺伝子変異： 病態、予後に関連
肝細胞癌発生に関連
- ・ Polymerase領域の遺伝子変異：
核酸アナログ製剤に対する耐性HBVに関連

● HBVの特徴

B型肝炎ウイルス（HBV）はDNAウイルスでありながら、増殖過程でRNAからDNAに逆転写するため、RNAの性格を合わせ持ち、遺伝子変異を起こしやすい。

また、HBVに感染すると、HBV DNAが肝細胞のDNAに組み込まれ、持続感染（潜伏感染）の原因になる。

● C型肝炎ウイルス (HCV)

HCVは直径55～65nm (ナノメートル) のフラビウイルス科ヘパシウイルス属のRNAウイルス。HCV RNAはコア蛋白と2つのエンベロープ蛋白 (E1、E2) に包まれ形成されている。

HCV遺伝子は、約9500塩基からなる一本鎖 (+) 鎖RNAであり、5'末端と3'末端に短い非翻訳領域が存在し、その間に約9000塩基からなる大きな読み取り枠 (ORF) が存在する。

● HCVマーカー

HCV関連因子

HCV RNA・・・量： HCVの複製・増殖能
ゲノタイプ
コア領域の変異
NS5領域の変異

宿主側因子

HCV抗体・・・・現在の感染と既往の感染
セログループ
IL28B

● HCV遺伝子型

HCVは11種類の遺伝子型 (ゲノタイプ) と30以上のサブグループに分類され地域特異性がある。わが国では1bが約70%、2aが約20%、2bが約10%存在し、その他のゲノタイプはほとんどみられない。

● HCV 遺伝子変異

インターフェロン（IFN）単独治療の効果はISDR（NS5A領域中の40個のアミノ酸）の変異と関連することが知られていたが、ペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリン併用療法の効果はコア領域のアミノ酸変異と関連する。

コア領域

70番目のアミノ酸

R（アルギニン） → Q（グルタミン）

91番目のアミノ酸

L（ロイシン） → M（メチオニン）

ISDR

変異数0個 → 野生型（Wild）

変異数1～3個 → 中間型（Intermediate）

変異数4個以上 → 変異型（Mutant）

※ コア領域に遺伝子変異がみられた場合には治療抵抗性であることが多く、逆にISDRの遺伝子変異は野生型である方が治療抵抗性である。これらの組み合わせにより治療効果を予測することが可能である。

● SNP（Single Nucleotide Polymorphism）

ヒトゲノムは99.8～99.9%同一であるが、0.1～0.2%は塩基配列が異なる。このように、個人差のある配列を「遺伝子多型：SNP」という。

遺伝子多型は、癌、肥満、糖尿病、アルツハイマー病などに関連し、治療薬の効果の指標ともなる。

ヒト遺伝子の19番目染色体遺伝子のIL28B遺伝子のSNPがC型慢性肝炎のペグインターフェロンとリバビリン併用療法の効果と関連することが知られている。

IL28Bはインターフェロン誘導遺伝子（ISG）の発現レベルを向上させ、抗ウイルス活性を発揮する遺伝子である。

● HCVの特徴

HCVはRNAを遺伝子にもつため、遺伝子変異を起こしやすいことが特徴である。しかし、宿主細胞への遺伝子組み込みは起こらない。

● まとめ

B型肝炎やC型肝炎ウイルスは、遺伝子変異を起こしやすいウイルスである。病態や治療時期、治療効果判定を行うためには、肝機能検査のみならず、これらのウイルスマーカーの推移をみる必要がある。また、遺伝子変異を調べることによっても、ある程度の病態や予後などを推測することが可能となった。したがって、ウイルスマーカーの意味をよく理解し、自分の病態が把握できるようにしましょう。

※ 次回は「肝炎ウイルス（3）～B型・C型肝炎～」をテーマに臨床的なことを中心にお話する予定です。