

## 論文審査の結果の要旨

氏名：高 橋 央

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Analysis of full-length hepatitis B virus genome from chronic hepatitis B-patients with higher alanine aminotransferase elevation

(ALT 上昇を来した慢性 B 型肝炎患者の HBV ゲノム全長解析)

審査委員：(主 査) 教授 中 山 智 祥

(副 査) 教授 早 川 智 教授 川 名 敬

教授 羽 尾 裕 之

[目的] 本研究は急性憎悪を来した慢性 B 型肝炎症例の血清から分離抽出した HBV-DNA についてダイレクトシーケンシングにて約 3,200 塩基対の塩基配列決定を行い急性憎悪の機序について検討することを目的とした。

[対象と方法] 慢性 B 型肝炎症例患者 3 例、特に誘引なく急性憎悪を来した 1 例、核酸アナログ投与中にウイルス学的ブレイクスルーが生じた 1 例の計 5 症例を対象とした。HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗体の測定には CLEIA 法、ECLIA 法を、血清 HBV-DNA 値測定には *TaqMan*<sup>®</sup> PCR 法を用い、Genotype は ELISA 法にて決定した。HBV-DNA 約 3,200 塩基対についてダイレクトシーケンシングにて塩基配列決定した。

[結果] 結論として、急性憎悪例症例や核酸アナログ投与中にウイルス学的ブレイクスルーが生じた症例では重篤な B 型肝炎と関係があるとされる Precore 領域、Core 領域のバリエントが検出された。特に Basal core promoter 領域の二重変異と Precore 領域のストップコドン変異を共通に認めた。この 2 症例では Core 領域のバリエント、S 領域のアミノ酸変化を来すバリエントが多い傾向にあった。またウイルス学的ブレイクスルーが生じた症例には Polymerase 領域の核酸アナログ耐性変異、Pre-S1 領域、Pre-S2 領域、S 領域内でアミノ酸変化を来すバリエントが見いだされた。

[考察] 一般に Precore 領域のストップコドンにより HBe 抗原産生障害を来し HBe 抗原陰性となるが本症例でも同様の結果が得られた。核酸アナログ投与によって S 領域にワクチンエスケープ変異が生じることがあり、ウイルス学的ブレイクスルーが生じた症例に見いだされた。本研究の新規性はウイルス学的ブレイクスルーが生じた症例に Polymerase 領域の核酸アナログ耐性変異のほか、Pre-S1 領域、Pre-S2 領域、S 領域内に変異を見出したことである。

これら知見は慢性 B 型肝炎症例における HBV-DNA の塩基配列決定法による解析で検出されたバリエントが急性憎悪と関連している可能性があることを示した。

[結論] 本論文はすでに *Future Virology* (2020;15:429-439)に掲載されており、B 型肝炎ウイルス DNA の塩基配列決定法による解析の有用性を示したことで新規性があり、医学・医療に貢献することが予測される。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 2 月 17 日