

# 肝臓内科レター

# 22



発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2016年11月14日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

## 「肝臓内科レター第22号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

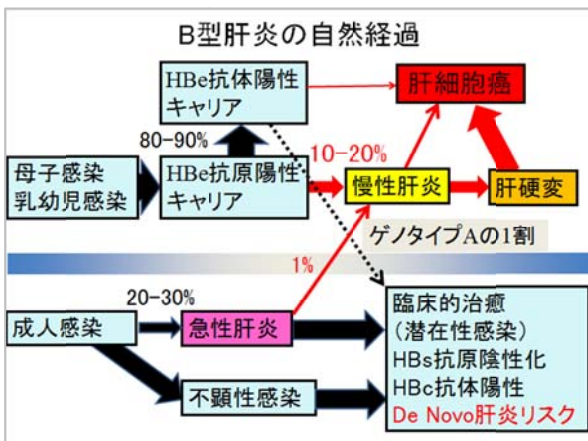
紅葉が美しい季節になりました。先生方には平素より大変お世話になっております。今号からしばらくB型肝炎の話題をお届けしたいと思います。肝臓内科レターの本来の目的は、当科の診療・研究内容についてお知らせすることなのですが、B型肝炎はC型に比べると病態が複雑で、歴史の長さもケタ違いです。折角の機会ですので、この奥深いB型肝炎ウイルスという存在について、少々述べさせていただきます。

## B型肝炎の疫学

B型肝炎は、B型肝炎ウイルス（HBV）を含む体液・血液の粘膜・損傷皮膚への接触（出産時の垂直感染、幼少期の水平感染、性交渉、輸血、注射針・刃物など）で感染します。感染力は非常に強く、予防接種がない時代の針刺し事故の統計で、HBe抗原陽性で22~31%、陰性で1~2%であり、HIV0.3%、HCV1.8%、と比べて非常に高いことが知られています（CDC MMWR2001）。感染年齢が低いほど

持続感染となる確率が高く、特に生後6ヶ月未満で80%以上、6~12ヶ月で60%程度で、5~6歳以後の感染では持続感染にならず急性肝炎を発症する確率が高くなります。持続感染したうち、9割の人は若年時にウイルス量が減り健康に暮らせますが、1割が慢性肝炎となり年率2%で肝硬変に移行し、肝細胞癌・肝不全に進展します（日本肝臓学会・B型肝炎治療ガイドライン）。

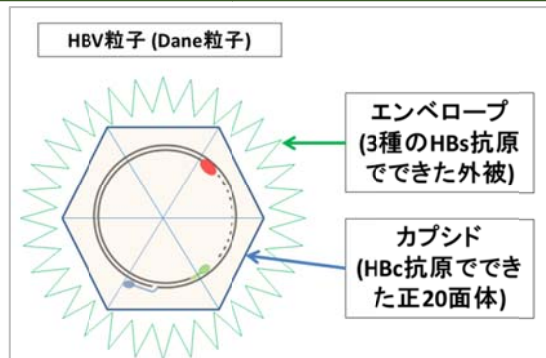
日本のキャリア数は110~140万で、平成20年の推計で慢性肝炎が約5万人、肝硬変・肝癌が約2万人でした（厚生労働省資料）。毎年の肝癌の死亡者数は現在約3万人で、B型肝炎はそのうち10~15%ですから、癌だけで約3~4,000人の方がなくなっていることになります。



## B型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus: HBV) の特徴

HBVのゲノムサイズ、遺伝子数 (wikipedia他)

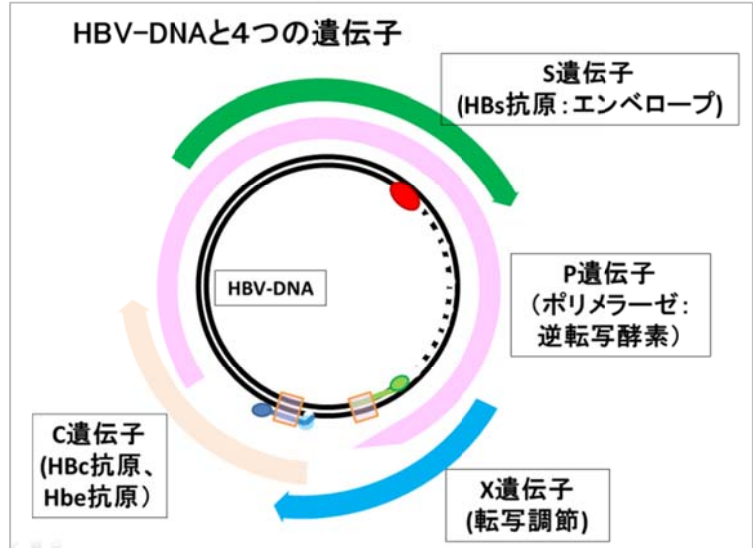
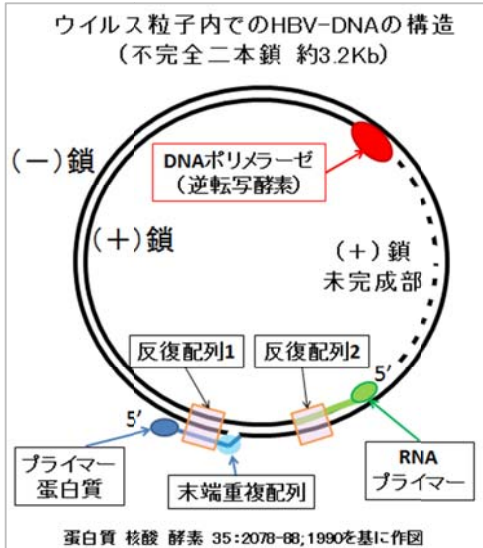
	ゲノムサイズ	遺伝子数
HBV	3.2 Kb	4
HCV	9.6 Kb	10
インフルエンザA	13.6 Kb	10
ヒトミトコンドリア	16.6 Kb	37
水痘・帯状疱疹ウイルス	125 Kb	70以上
EBウイルス	172 Kb	84
サイトメガロウイルス	229 Kb	200以上
大腸菌	4640 Kb	4289
ヒト	3,300,000 Kb	~25,000



HBVは、ヘパドナウイルス (Hepa-肝臓の-DNAウイルス) に含まれる、直径約42nmの外被を持つ球状DNAウイルスです。特徴として挙げられるのは、

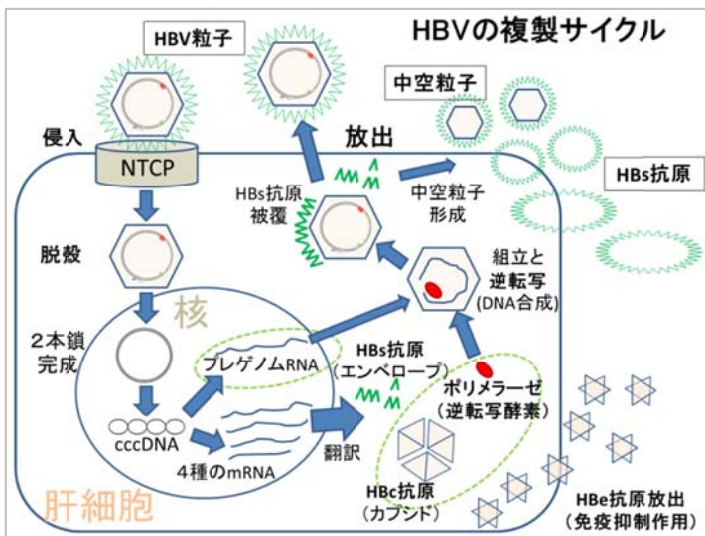
- ① 遺伝情報量が極めて小さい (動物に感染する DNA ウイルスでは最小)
- ② 複製に逆転写酵素が必要 (HIV と同じ)
- ③ HBe 抗原という免疫抑制物質を作ることで持続感染を成立させる、という 3 点です。

同じくヒトに持続感染して、発癌や再活性化などの問題も HBV と共通するヘルペスウイルス (EB、サイトメガロ、水痘などを含む) が、多くの遺伝子の働きで、宿主の免疫反応に合わせて休眠～再活性化を緻密に行うのに比べると、HBV は唾然とするくらいの単純設計で持続感染を成立させています。



HBV の DNA 全長はたったの約 3,200 塩基対ですが、上右図のように、例えばポリメラーゼ遺伝子の内部に HBs 抗原の遺伝子がすべて含まれる (ポリメラーゼの 1/3 強のアミノ酸配列は HBs 抗原と同じ)、というように遺伝情報が重複しています。もし重複がなければ最低 9,000 塩基対くらい必要ですが、重複使用で効率よく少ない DNA 量で済ませています。これは、原核・真核生物では見られない一部のウイルスの遺伝子の特徴です。

## B型肝炎ウイルス (HBV) の複製サイクル



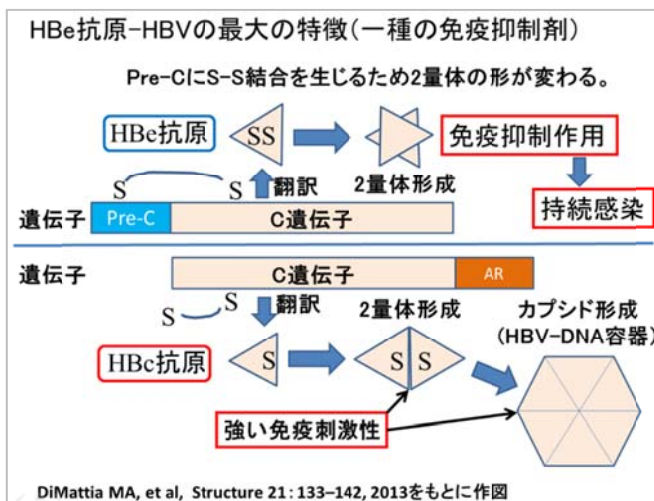
HBV の複製サイクルを左図に示します。HBV は胆汁酸の輸送経路の一つである NTCP という受容体から肝細胞内に侵入します (Gastroenterology 147:48-64:2014)。HBV 粒子の中では未完成の 2 本鎖 DNA ですが、脱殻後に核に到着して宿主の DNA ポリメラーゼに完全な 2 本鎖に仕上げてもらい、スーパーコイル型 (コイルがコイルを形成する) の ccc (完全閉塞 2 本鎖) DNA になります。これが HBV の複製の鋳型です。cccDNA は分子として非常に安定しており、たとえ HBV の複製が止まっても簡単に分解されずに残るため、免疫抑制療法下での再活性化などの原因となります。

鋳型の cccDNA ができると、ウイルス複製のもとになる「プレゲノム RNA」と、4 種の mRNA から、HBs 抗原、HBc 抗原、HBe 抗原、HBV の DNA ポリメラーゼ (RNA から DNA への逆転写酵素でもある) などが作られます。「プレゲノム RNA」と「ポリメラーゼ」が capsid に入られると DNA への逆転写が始まり、HBs 抗原が capsid を被覆しエンベロープ (外被) を形成して HBV 粒子 (Dane 粒子) の完成です。HBV 粒子と同時に、HBV-DNA が入っていない中空粒子や HBs 抗原も大量に生産・放出されます。本物の HBV 粒子は 1% 程度にすぎず、さらに HBs 抗原自体は免疫への刺激が少ないため、宿主の免疫システムに対する「めくらまし」のような役割を果たしていると思われます。

## HBVの持続感染成立のために必要な免疫抑制剤-HBe抗原

HBe抗原という蛋白が産生されるのは、HBVの最大の特徴です。HBe抗原がなくてもHBV粒子は複製・完成されるため、一見産生される必要性がわかりません。ですがHBVは、HBe抗原を産生できるように進化したことで、

宿主に持続感染できるようになったと考えられるのです。非常に興味深いのは、同じC遺伝子からHbc抗原(HBV-DNAを入れる容器-カプシドを形成する蛋白)とHBe抗原の両者が作られることです。形もほぼ同様(図では三角形にしました)ですが、HBe抗原にある「プレコア(Pre-C)」の部分にS-S結合部ができるため、2量体になるときに、形が変わります(図では星形と菱型にしています)。Hbc抗原は免疫を激しく刺激し、Hbc抗体産生を含む強力な免疫応答を惹起します。これに対し、ほとんど同じものであるはずのHBe抗原は不思議なことに免疫刺激性が少なく、しかも宿主の免疫を抑制する作用があるのです。



このHBe抗原が存在することで、特に幼少時ならば慢性感染を成立させることが可能になります(Hepatology 38:1075-86:2003)。HBe抗原を産生しない変異ウイルスの感染では、幼少児でも強い免疫反応を引き起こして排除されてしまうため、母子感染では必ずHBe抗原陽性の変異がないウイルスのみが世代を超えて伝えられる、という結果になります。そしてこれは、げっ歯類や鳥類のHBVでも同様であることが知られています。

近年、日本に入ってきたゲノタイプ(遺伝子型)AのHBVは、成人が感染しても1割くらいは持続感染しますが、これはゲノタイプAのHBVが複数の種類のHBe抗原を作ることによると言われています(J Virol 83:3507-17:2009)。また、産生されるHBe抗原量も多いことも成人の初感染で持続感染できる理由と思われる(肝臓 51:397-399:2010)。

一方でいわゆるセロコンバージョンによってHBe抗原を作らないように変異したウイルスを感染すると、強い免疫反応を惹起するため、劇症肝炎を起こす確率が高くなることが知られています。また、欧州の男性同性愛者に見られる稀少なゲノタイプGは独自の変異のためHBe抗原が作れないのですが、他のゲノタイプのHBV(HBe抗原を作る)か、HIV(免疫を抑制する)と共感染することで持続感染を成立させるそうです(Hepatology 35:922-9:2002)。このようにHBe抗原は感染初期に免疫抑制作用を発揮することで、HBVが感染後に持続感染を成立させるために欠くことができない重要な存在なのです。

今回は、主にHBVのウイルスとしての特徴を中心に述べました。次回は、ゲノタイプ(遺伝子型)や、その背景たる長い想像を超えるHBVの歴史などについて述べたいと思います。

### □外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太		●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
千住 猛士	○/●	●			○/●
宮崎 将之	●		○/●		○(隔週)
田中 紘介			●	●	○(隔週)
増本 陽秀	●				●

※金曜日の新患は宮崎・田中が交代で担当します。