

肝臓内科レター

23

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2016年12月12日
TEL 0948-22-3800 予020-8509 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第23号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

日々気温が下がって冬の気配が強くなってきました。先生方には平素より大変お世話になっております。今回はB型肝炎ウイルスHBVの起源やゲノタイプ（遺伝子型）についてです。臨床との関連があまりなくトリビアに近いのですがご一読いただければ幸いです。

B型肝炎ウイルス (HBV) のゲノタイプ (遺伝子型)

20年前にあるフランス人の医師とB型肝炎の話をしていました。彼が、「フランスでは成人がB型肝炎に罹患すると慢性化することがある」と言うので、「いやいや慢性化は幼少期の感染までだよ」と私が反論したところ、彼は「フランスでは軍隊に入る前後で血液検査をして追跡調査するので、HBs抗原陰性だった人が感染後に一定の割合で慢性化するのは証明されている」と言い切りました。双方とも自分が知っているB型肝炎の話をしており、当時はHBVの遺伝子型による違いをまだ知らなかったために仕方なかったのですが、フランス人はゲノタイプA、私はゲノタイプB、Cの話をしていただけです。

B型肝炎ウイルスの主要遺伝子型6種の分布



B型肝炎ウイルスは約3200塩基対のDNAですが、このうち8%（250個）以上の塩基が違っていると、違うゲノタイプであると定義されています。8%以下の配列の違いはサブゲノタイプとして区別されています。現在、世界の人類に感染しているHBVにはAからJまでの10種のゲノタイプ（遺伝子型）が報告されており、感染者が多い主要なゲノタイプの世界の分布は大まかにはこの地図のようになっています。

ヒトのHBVの起源と人類の歴史との関係

まだDNAの解読ができるようになる以前の1955年、米国にライナス・ポーリングという万能の天才がおり、各動物種のヘモグロビンのα鎖の141個のアミノ酸の配列に注目しました。例えばヒトと比べるとゴリラで1個、イヌで23個、イモリで62個、コイで68個の違いがあり、化石などでいつ分岐したかがわかれば、アミノ酸変異が起きる速度が推測できることに気づき、これを分子時計と名付けました。DNA配列が解読できる時代になり、分子時計はDNAの塩基置換（変異）速度で計算され、これにより各動物種（ウイルスを含む）がどのくらい前に共通祖先から分かれたか、などのことが推測できます。

さまざまなHBVのゲノタイプの存在は、人類の中で人種が分かれているように、HBVの進化の結果として生じたものです。その起源については、多くの研究がなされてきました。梅毒のように新大陸起源で400~500年前のヨーロッパによる侵入と植民地化の結果、世界に広まったという説もあったのですが、分子時計の計算からは、これだと各ゲノタイプが分かれるまでの時間がなさすぎます (Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 56:1013-1026:2001)。では、人類はアフリカ起源で、アフリカの大型類人猿にもHBVが感染していることから、HBVはア

フリカ由来かと言うと、これも辻褄があわない点が出てくるのです。

人類の祖先は 700 万年前にチンパンジーとの共通祖先から分かれ、多様な進化の末に、その枝の一つから 20 万年前にアフリカで現生人類（ホモ・サピエンス）が出現しました。われわれの祖先は、なかなかサハラ砂漠を超えることができず、長いことアフリカ南部（Sub Sahara）で過ごした後に、DNA 解析によると 6 万年前にアフリカを出て（Out of Africa）、先にアフリカを出ていた原人・旧人を駆逐・一部交雑（Science 328;710-22:2010）しながら世界中に拡散したようです。ミトコンドリア DNA の系統を調べると、アフリカ人の 40 のミトコンドリア遺伝子の系統の中で、出アフリカしたのはたったの 2 つのみであったことがわかっており、人類の遺伝的多様性の 85% はアフリカ人が持っていることが推定されています（篠田謙一著 「DNA で語る日本人起源論」 岩波現代全書）。

もしも HBV が人類と共進化していれば、アフリカの HBV が最も多様性があるはずなのですが、アフリカ南部で見られるゲノタイプ E は感染の広がりには大きいものの、多様性が少なく、奴隷貿易で運ばれたアメリカ大陸の黒人には広まっていないこと、分子時計から導き出された感染の開始が数 10 年前～200 年以内と計算されることから、予防接種などで急速に広まった可能性が高いとされています（Rev Med Virol 19;231-240:2009、PLoS One 5:e11615:2010）。

このように HBV の起源は謎だったのですが、HBV ゲノタイプ・サブゲノタイプと人類の移動の歴史を組み合わせ、HBV の変異速度を緻密に検証し、各ゲノタイプの祖形がいつ発生したかを推定する研究が行われ、2013 年に発表されました（Hepatology 57;908-916:2013）。これによると、人類は出アフリカ後の 3 万 3600（95% 信頼区間 2 万 2000～4 万 7100）年前の時点で、アフリカを出た非アフリカ人（ユーラシア人）が HBV の祖先種に感染し、人類が世界に拡散していく過程で HBV の多様性が増えていき、5000 年前からの人口爆発と関連して感染爆発を生じたと結論づけています。また、オランウータンやチンパンジーの HBV は、ヒトの HBV のゲノタイプにはほぼ含まれる範疇であり、数千年～1 万年前のヒトからの感染が広まったもので、オナガザルやキツネザルなど HBV の感染がなかった霊長類に最近ヒトの HBV の感染が報告されていることから、HBV の感染の広がりには、基本的には霊長類からヒトではなく、ヒトから霊長類への感染ルートが主であると考えられるとしています。ただ、ヒトの HBV がどの動物種から感染したのか、という点には触れられていませんでした。

そして、この動物種はどうやらコウモリであるらしいのです（Curr Opin Virol 16;8694:2016）。コウモリの HBV は他の哺乳類の HBV と比べても遺伝的に多様であり、より古くからの宿主である可能性が高いそうです。南米のコウモリの HBV の一種は、培養細胞への感染実験でヒト肝細胞に感染が成立することが確認されています（PNAS USA 110;16151-6:2013）。

この程度では済まないのが今日の分子生物学の進歩で、時間をさらに遡って驚きの事実を明らかにすることができるようになってきました。

HBV の本来の宿主

HBV はヘパドナウイルス科（Hepadnaviridae）に属し、主に哺乳類に感染する orthohepadnavirus と鳥類に感染する avihepadnavirus に大別されます。前者はヒト、チンパンジー・ゴリラ・オランウータンなどの類人猿、ウッドチャック・地リスなどのげっ歯類、少なくとも数種のコウモリに感染しており、後者はアヒル・サギ・ツルなどの鳥類に感染しています。

以前は、HBV 遺伝子の変異速度は、より早く見積もられていたため、鳥類と哺乳類の HBV が分化したのは 3 万年前と報告されていました（PNAS USA 86;7059-62:1989）。

ところが近年、現存の HBV の宿主ではないゼブラフィンチ（キンカチョウ）という鳥の体細胞のゲノムにアヒル HBV の DNA と同じ断片が見つかり、この

著作権により表示できません

ことから多数の鳥類の遺伝子が精査された結果、ニワトリやダチョウのように進化の過程で分かれた古い種を除く新鳥類（ほとんどの鳥）には、ゲノム内に中生代（約2億5217万年前から約6600万年前）に組み込まれたHBV遺伝子があるという、驚愕の研究結果が報告されました（Nat Commun 4:1791:2013）。

この報告によると、組み込まれているHBVは8種あり、分子時計からの推測では、鳥類の祖先へのHBVの感染は3億年以上前に始まったと推測されるということです。哺乳類のゲノムにはHBV遺伝子の組み込みは確認されておらず、分子時計からは、1200万年前くらいに鳥類から哺乳類への宿主スイッチを生じたのではないかと推測されています。

この報告で、少なくとも中生代白亜紀にはヘパドナウイルスが存在したことが証明され、HBVの本来の宿主はどうか鳥類であったことが確実になりました。なお、体細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれるには生殖細胞にウイルスが感染する必要があり、これはレトロウイルスだと起き得ることだそうですが、ヘパドナウイルスでは知られていなかった現象です。HBVの祖先はよりレトロウイルス的な特徴が残っていたのかもしれない。

新たに発見された宿主

著作権により表示できません

2015年には北米の五大湖沿岸にすむ淡水魚 White Sucker (J Virol 89;11801-11:2015)、2016年にはブルーギル、アフリカシクリッド（熱帯の淡水魚）、チベットカエルなど魚類や両生類に感染している新たなヘパドナウイルスが発見されました (J Virol 90;7920-33:2016)。White sucker には、HBVとの関連は不明ですが、一定の割合で肝臓があることもわかっています。ブルーギルHBVはシクリッド、white suckerのHBVとの近縁性に乏しく、魚類HBVというのがあるわけではなく、むしろ哺乳類のHBVに近いことから異種間感染の可能性が指摘されています。

これらの報告は、HBVが鳥類、哺乳類のみならず脊椎動物に広く存在することを示しており、こうなると、おそらく

近々には爬虫類のHBVが報告されるのではないかと思います。HBVに感染している動物種では、ウッドチャックやアヒルにも肝臓があるので、前述の鳥類の報告からすると、おそらく太古の時代には恐竜にもHBVが感染しており、肝臓を発症していた個体もあったでしょうから想像すると大変面白いことではあります。

本来の肝臓内科レターの目的からは随分と寄り道してしまいましたが、次回以降少しづつB型肝炎の病態・臨床に入っていきたいと思います。

□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	●		○/●		
田中 紘介			●	●	○
増本 陽秀	●				●

