

# 肝臓内科レター

# 24



発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2017年1月10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24号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

明けましておめでとうございます。先生方の益々のご健勝をお祈りしますとともに、今年も何卒よろしくお願ひ申し上げます。今回は、前号からの流れもありますので、B型肝炎ウイルス（HBV）のゲノタイプから話に入りたいと思います。

## 日本のHBVゲノタイプ

前号に記したように、HBVゲノタイプの分布には出アフリカ後の人類の世界中への拡散が反映されています。日本の国内のHBVゲノタイプは基本的にBとCですが、これもやはり、日本人の起源にまつわる歴史的な背景が大きく、いわゆる縄文人と弥生人の二重構造説を支持するものになります。古くから日本にいた縄文人は、ゲノタイプBをもっていました。細かく言うとサブゲノタイプB1（Bjとする記載法もあります。jはJapan）という分類になり、ゲノタイプBの古い原型にあたります。日本以外のアジア（中国南部、台湾、東南アジア）ではサブゲノタイプB2-4という、DNA塩基配列の一部（preC/C領域）がゲノタイプCの配列に置換されているリコンビナント（組み換え）型が広まっており、B1は残っていません（Gastroenterology 124:925-32:2003）。このことは、日本列島が他のアジア地区とやや隔絶された環境であることをよく示していると思います。

そこに朝鮮半島からゲノタイプCを持った集団（弥生人）が渡来し、西日本から関東に進んでいきます。現在でも朝鮮半島のHBVはほぼ全てゲノタイプCで、弥生人の流入をもっとも濃厚に受けた九州から関西にかけては、ほぼ8割以上がゲノタイプCですが、関東・東北・北海道では半数がゲノタイプB、東北の日本海岸と沖縄では比率が逆転し7割以上がゲノタイプBです（肝臓 50:320-323:2009）。このように縄文人の血をより濃く残している地域ではゲノタイプBが多く残っている、という現象が起きています。

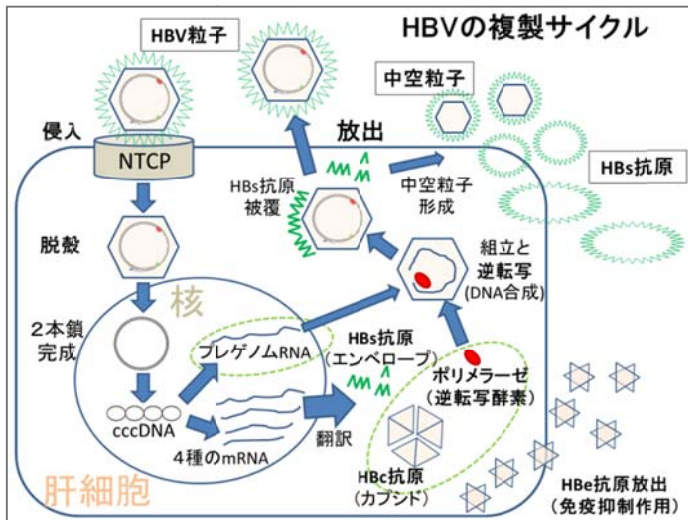
このうえに、近年ゲノタイプAが欧米からの流入し、成人の初感染でも1割が持続感染に移行するため、日本のHBVの持続感染の中では確実にゲノタイプAの比率が上昇してきています。そして、このことが大きな理由になり、2016年10月からB型肝炎のワクチン接種が、従来の母子感染予防から全新生児に対するユニバーサルワクチネーションに変更されました。ちなみに、従来は日本ではゲノタイプCが80%以上を占めると言われていましたが、献血による全国1887人のHBs抗原陽性者の調査では、ゲノタイプA 5.6%、B 30.8%、C 62.6%、その他 1.0%、と報告されています（肝臓 50:320-323:2009）。

## HBVゲノタイプによる病態の違い—最も予後不良なのは日本で最多のゲノタイプC

アラスカにはゲノタイプA、B、C、D、Fが混在しているのですが、この地区で1158人のHBs抗原陽性者を中央値20.5年観察した研究があります（Gastroenterology 133:1452-57:2007）。これによると、HBe抗原・抗体のセロコンバージョンする人が各群の50%に達する年齢を見ると、ゲノタイプCのみ47.8歳で他のゲノタイプでは20歳以下と大きな開きがあります。そしてこれは台湾からの報告ですが、4841人のHBV持続感染者の14年のフォローアップで発癌した154人と314人の対象者のウイルス量（HBV-DNA量）とHBe抗原・抗体を調べ、ゲノ

タイプ C が HBV の中で最も発癌リスクが高く、ゲノタイプ B と比べて 5 倍のオッズ比であり、これはウイルス量 (HBV-DNA 量) が多いことによるものであると報告されています (JNCI 97;265-52:2005)。

## HBV-DNA ポリメラーゼとウイルスの変異



高等動物の DNA ポリメラーゼは複製のエラーが起きにくく、仮に複製エラーをしても、これを修復する機能もあるため、遺伝子の変異はなかなか起きません。

HBV は自らの複製の過程で、cccDNA→プレゲノム RNA→逆転写して DNA というサイクルをとるため、まず RNA の不安定さで変異が生じやすく、加えて HBV の DNA ポリメラーゼの不正確な DNA 合成も変異を生じやすい原因です。HBV の DNA ポリメラーゼはプレゲノム RNA から DNA を合成していく際に、たったの 3200 塩基しかないのに、かならず 1 塩基は間違えると言われています。RNA の不安定さに加えたいい加減な DNA 複製は HBV の生存戦略でも

もあり、複製が続く限りものすごくたくさんの種類の変異が出てきます。変異の数は時間とともに増えていき、まるで地球上の人が 1 人ずつ違うように、1 人の患者さんの体内に顔つきも遺伝子も少しずつ違う HBV がたくさんいる状態ができます (quasispecies と言います)。そして、HBV もダーウィン進化の法則に従うので、ここに何らかの選択圧 (例えば免疫の攻撃や治療薬) が加わると、それに対して生き延びられる変異を持つ HBV が生き延びる、ということになります。

## B 型肝炎のセロコンバージョン

HBV 持続感染者の病態は、宿主の免疫応答と HBV の増殖 (HBV-DNA 量で表される) によって決まります。宿主の免疫応答が未発達で HBe 抗原陽性=ウイルス量 (HBV-DNA 量) が多い幼少期の免疫寛容期から始まり、成長に伴い免疫応答=肝炎を生じ、HBe 抗原・抗体のセロコンバージョン (血清中で抗原が消失して抗体が出現する) 後に多くは鎮静化しますが 1 割はウイルス量 (HBV-DNA 量) が減らずに予後不良となります。

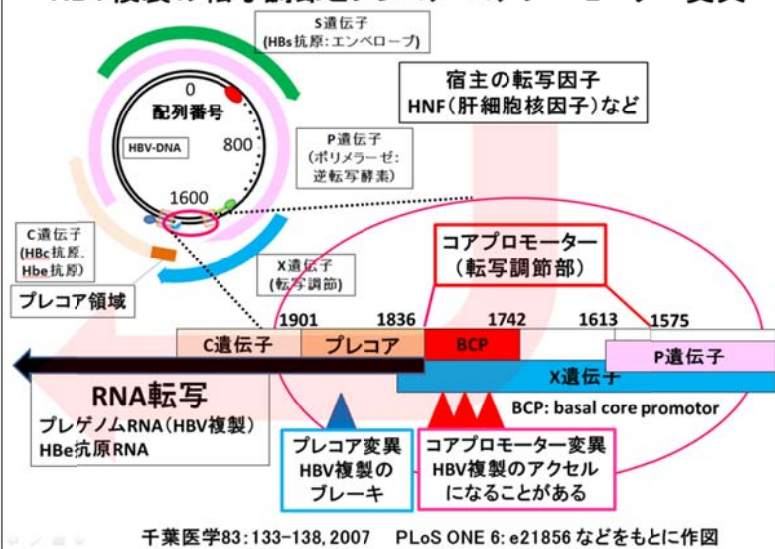
以前に、持続感染の成立における HBe 抗原の重要性について述べましたが、HBe 抗原は免疫抑制作用を持つとはいえ、文字通り子供だましのようなもので、子供の免疫はだませますが、成長した人の免疫はまず HBe 抗原への攻撃を始めます。

HBe 抗原への攻撃が始まると、HBe 抗体が作られると同時に、HBe 抗原を産生する HBV 感染肝細胞への細胞障害性 T 細胞 (CTL) の攻撃が強まるため、免疫の攻撃を避けられる HBe 抗原を作らない変異株の HBV が生き延びるという現象が通常のセロコンバージョンだ、と理解して良いと思います。HBe 抗原が産生されなくなっても、もともと HBe 抗原自体は HBV の構成部品ではありませんし、次の宿主に持続感染するためには必ず必要ですが、現在の宿主の中で静かに暮らしていくのには要らないので、HBV 側としては問題のない環境適応になるわけです。普通は、HBe 抗原を産生しない変異ウイルスのほうが増殖力が低いので肝炎が鎮静化しますが、たちの悪い変異もあります。

## プレコア変異とコアプロモーター変異

DNA に変異が入る場所によっては、例えば S 遺伝子と P 遺伝子のアミノ酸の両方に変化が生じ、DNA を合成できないポリメラーゼやエンベロープ (外殻) を形成できない HBs 抗原ができたりすると、次の肝細胞への感染と複製ができないので、生き延びている HBV の遺伝子には変異に対して自然に一定の制約がかかっています。

## HBV複製の転写調節とプレコア・コアプロモーター変異



薬剤耐性変異は、DNA ポリメラーゼに作用する薬剤しかないのでP 遺伝子の部位の変異が問題になりますが、これを除くと、臨床的に問題になるのは、だいたいP 遺伝子とC 遺伝子の変異に限られます。この部位は多少変異が起きてもウイルスの存続に問題がおきにくいいため変異の許容度が高いのだと思われます。そのうえ、この部位には HBe 抗原の産生や、HBV 増殖を調節する領域（コアプロモーター）が含まれており、ここに生じるさまざまな変異が B 型肝炎の病態の複雑さを演出しています。

プレコア変異は塩基配列番号の1896番目のDNA塩基がG→Aに変異（G1896A）して、TGG という配

列がTAG というストップコドン（DNA 読み取り中止信号）を形成するために HBe 抗原の RNA が転写されなくなり HBe 抗原の産生が停止します。この変異は、同時に HBV 複製にもブレーキをかけることが多く、肝炎も鎮静化するため、昔はセロコンバージョンは臨床的治癒だと思われていました。しかしながら同じように HBe 抗原の産生を低下させるコアプロモーター変異（コアプロモーター領域の一部である BCP:basal core promoter という部位の変異なので BCP 変異と書かれることもあります）には、変異の入る場所によっては HBV の増殖が促進されるものがあり、HBe 抗原陰性なのに HBV-DNA 量が多い肝炎はこのような変異が原因であることがほとんどです。

ゲノタイプ B1 は予後良好で知られますが、これはプレコア変異（言わば善玉変異）を生じやすいためであり、一方予後不良なゲノタイプ C では高率にコアプロモーター変異を生じることが知られており、この悪玉変異の出現率の差がゲノタイプ別の病態の差に影響していると推察されています（千葉医学 83;133-138:2007）。

今回は、B 型肝炎の理解が難しく感じられる部分である、ゲノタイプ、セロコンバージョン、プレコア・コアプロモーター変異などについて触れました。次回は、これらについて細かく考えなくても、まとめると、すべてはウイルス量（HBV-DNA 量）が病態の予後を規定する、と単純化して理解できます、という話になる予定です。

### □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	●				●

