

要がある。幸い HBV キャリアの多いわが国における D 型肝炎感染の現状は HBs 抗原陽性者の 1.0%前後であり、臨床的にその頻度が問題になっている訳ではない。しかし、著者らもキャリアへの重感染で重症化し、死亡した例(図 6)を経験しているので非定型的な経過を示す B 型肝炎症例では HDV 感染の可能性を疑うことも必要である。

D 型肝炎の診断は他のウイルス肝炎同様に HDV 抗体を証明する方法が一般的であり、A 型肝炎、B 型肝炎と同様に IgM クラスに抗体活性を証明すれば最近の感染、IgG クラスの抗体の証明は既往または持続感染を示す。

ウイルス肝炎 A, B, C, D の血清診断と疫学について概説した。現在、各肝炎ウイルスの中で電子顕微鏡でその姿を特定できているものは HAV, HBV の 2 つであるが、C 型、D 型についてはその遺伝子の全配列が明らかにされている。そのために各型ともにウイルス特異抗原を調整し、血中に抗体を証明する血清診断法が確立されている。ただ、起因ウイルスは違っても、臨床的には症状や一般肝機能検査から各型を区別することはできず、血清学的に起因ウイルスを診断法することが必要である。ただし、単に抗体を証明しても過去の既往を示すものか現在の感染にたいする反応かの区別ができないた

めに多少の工夫が施され、免疫グロブリンの IgM クラスに抗体活性を証明する方法で現在の感染を診断することが可能になった。最後に、ウイルス肝炎各型の血清診断法を表 4 にまとめた。時としてこの診断法で当てはまらない例外がでることも予想されるが、重感染、免疫反応異常に加えてウイルス側の変異という問題を含めて、得られた情報を分析し、それらの肝炎ウイルスマーカーの示す意味を理解することが肝要である。

## 参 考 文 献

- 1) 小島秀男, 他: 急性期の one point 血清による A 型肝炎の確定診断. 肝臓, 21: 1392, 1980.
- 2) 小島秀男, 他: IgM・HBc 抗体; EIA 法による全国集計. 肝胆脾, 11: 305~313, 1985.
- 3) Choo, Q.L., Kuo, G., Weiner, A.L., et al.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genom. Science, 244: 359~362, 1989.
- 4) Kuo, G., Choo, Q.L., Alter, H.J., et al.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B, hepatitis. Science, 244: 362~364, 1989.

## 2) 肝炎ウイルスの分子生物学最近の知見

新潟大学輸血部 大越章吾

### Recent Advances of the Molecular Biology of Hepatitis B and Hepatitis C Virus

Shogo OHKOSHI

*Transfusion Division, Niigata University  
Hospital, School of Medicine*

Precore sequence locates at the 5' portion of the core region of hepatitis B virus (HBV) genome and play a role in the secretion of hepatitis B e antigen (HBeAg). Point mutation

Reprint requests to: Shogo OHKOSHI,  
Third Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
1-757, Asahimachi-dori, Niigata City,  
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757  
新潟大学輸血部 大越章吾

in the precore sequence was found in the HBV genome obtained from fulminant hepatitis B and HBeAb positive patients. Such mutant HBV may disturb host immune system and cause severe HBV infection.

Causative agent of non-A, non-B hepatitis virus was molecularly cloned and named hepatitis C virus (HCV). It was expressed in yeast and the antibody against this antigen (anti-C100-3) was detected in about 70% of patients with posttransfusion hepatitis. Genomic structure of HCV was presented.

Key words: Hepatitis B virus genome, precore mutant, Hepatitis C virus genome  
B型肝炎ウイルス遺伝子, プレコア変異株, C型肝炎ウイルス遺伝子

### 1. B型肝炎ウイルス

1980年代の初めにB型肝炎ウイルスの遺伝子構造が明らかにされて以来、各遺伝子産物の機能、構造の解明が進んだ。また臨床的には、種々の血清ウイルスマーカーとその臨床像並びに肝組織像の対比により、B型肝炎患者の自然史、病像の評価なども明確なものとなってきている。一方、すでにB型肝炎ウイルスワクチンも実用化され、その主な感染ルートたる母子感染の防止等に利用されており、今後B型肝炎患者は激減することは確実である。しかしながら、現在なお多く存在するB型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患患者の病態の進行をどのように抑えるかは重要な課題である。ここでは最近の知見につき簡単にのべる。

B型肝炎ウイルスキャリアーの自然史において、多くの患者は血中にウイルス量の非常に多い状態であるe抗原陽性状態からe抗体陽性状態へ転ずる現象（セロコンバージョン）をおこし、これはインターフェロン等の抗ウイルスの療法の指標になっている。すなわち、多くの場合“e抗体になれば一安心”という図式が成立していたのであったが、Boninoら<sup>1)</sup>が1986年にe抗体陽性にもかかわらずHBVDNAが陽性の慢性活動性肝炎を報告して以来その常識の一部が崩れてきた。その後、これらの患者より得られたウイルス遺伝子のゲノム解析より、この肝炎をおこすウイルスはコア(C)抗原の5'に位置するPre-coreの部分(図1)に終止コドンができ蛋白質の合成がストップするような変異を起こしていることがわかった。Pre-coreの配列はシグナルペプチドとして、C抗原のC末のアミノ酸が切り落とされた形であるe抗原の分泌にかかわっていることがIn Vitroの実験でわかっていたので、この変異株ウイルスは肝細胞膜に表出されるe抗原の量を変え、何等かの機序が加

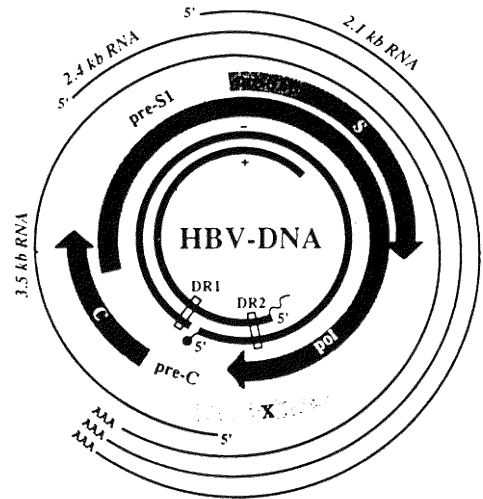


図1 B型肝炎ウイルスゲノム

わり、肝細胞障害をひきおこすCTLの作用を変化させることが想定された。その後、岡本ら<sup>2)</sup>は自然経過でセロコンバージョンした患者血中より、また小俣ら<sup>3)</sup>は劇症肝炎患者血中より変異株ウイルスを得、この変異株とB型肝炎の種々の病態との関係が更に注目されている。

### 2. C型肝炎ウイルス

1989年に米国カイロン社のHoughtonらのグループは非A非B型肝炎に感染したチンパンジーの血清より作製したcDNAライブラリーより非A非B型肝炎患者血中の抗体と特異的に反応する蛋白を産生するクローンを得、これが従来非A非B型肝炎と分類されていた患者の約7割と反応することを証明し、C型肝炎ウイルス(HCV)ゲノムと称した<sup>4)</sup>。この方法によって得られた遺伝子に

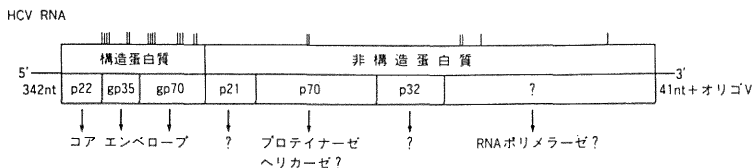


図 2 HCV ゲノムの全体像

|は推定されるアスパラギン結合型の糖鎖付加シグナルを示す。

コードされる蛋白に対する抗体 (C100-3 抗体) は従来非A非B型肝炎患とされていた肝疾患以外にも、自己免疫性肝疾患やアルコール性肝疾患患者に高率に証明された。その後、カイロン社に続いて日本のいくつかのグループがC型肝炎ウイルスの全長の遺伝子のクローニングに成功し、その全構造が明らかになった<sup>5)6)</sup>。図 2 にその遺伝子の構造を示す。C型肝炎ウイルスは全長約 10 Kb の一本鎖 RNA ウイルスであり、5' non-coding region に続いてコア蛋白、エンベロープ蛋白というウイルスの構造蛋白をコードする領域が存在し、更にポリメラーゼ、ヘリカーゼなど非構造蛋白をコードする領域が続く。この構造はフラビウイルスに類似し、その近縁のウイルスと考えられるが、なぜ HCV のみが人に持続感染して種々の肝疾患の原因となるのか興味深い。また HCV 遺伝子は個人間でも 5 から 10% の塩基配列の隔たりがあり、大別するとこれまでに約 6 種類のサブタイプに分けられるということもわかっている。しかしながら、コアの領域は個々の遺伝子間でアミノ酸の相同性が非常に高く、早くからこの領域の蛋白の発現が試みられていたが、予想されていた通り、コア蛋白に対する抗体 (コア抗体) は C100-3 抗体よりも高率に非A非B型肝炎患患者に検出され、現在では市販の HCV アッセイキットは C100-3 とコアの両方の抗原を使用しており、第二世代のキットといわれている。これに対してウイルス粒子の表面を覆うと考えられるエンベロープ蛋白をコードする領域はゲノム間で非常にアミノ酸の多様性に富んだ領域であり、また図に示すごとく、多数の糖鎖付加シグナルを有する。なかに 10 個程度のアミノ酸の領域で 2 ケ所、超可変領域とよばれる部分が存在し、生体の免疫監視機構を巧妙に逃れるウイルス側の機構があるのかもしれない。

現在、HCV のなんらかの抗原を検出する方法はないが、微量の核酸を試験管内で酵素反応によって増幅し高感度に検出する PCR 法によって直接ウイルス遺伝子を検出することが行われている。上述したように HCV 遺伝子はゲノムごとに非常に多様性に富んでいるが、5'

non-coding 領域は最もよく保存された領域であり、この塩基配列をプライマーに使うと最も HCV RNA の検出率が高い。PCR 法と第二世代の HCV 抗体アッセイキットを使うと非A非B型肝炎患の 90% 以上が C 型肝炎と診断される。

#### 参 考 文 献

- 1) Bonino, F., Rosino, F., Rizzetto, M., Rizzi, E., Chiaberge, E., Tardanico, R., Callea, F. and Verme, G.: Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV DNA and anti-HBe. *Gastroenterology.*, **90**: 1268~1273, 1968.
- 2) Okamoto, H., Yotsumoto, S., Akahane, Y., Yamanaka, T., Miyazaki, Y., Sugai, Y., Tsuda, F. and Mayumi, M.: Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J. Virol.*, **64**: 1298~1303, 1990.
- 3) Omata, M., Ehata, T., Yokosuka, O., et al.: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, **324**: 1699~1704.
- 4) Choo, Q.L., Kuo, G., Weiner, A.J., Overby, L.R., Bradley, D.W. and Houghton, M.: A cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis. *Science.*, **244**: 359~362, 1989.
- 5) Kato, N., Hijikata, M., Ootsuyama, Y., Nakagawa, M., Ohkoshi, S., Sugimura, T. and Shimotohno, K.: Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **87**: 9524~9528, 1990.
- 6) Takamizawa, A., Mori, C., Fuke, I., Manabe,

S., Murakami, S., Fujita, J., Onishi, E., Ando, T., Yoshida, I. and Okayama, H.: Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers. *J. Virol.*, 65: 1105~1113, 1991.

### 3) ウイルス肝炎の腹腔鏡所見

——特にC型肝炎の臨床病理学的検討——

济生会三条病院消化器科	渡辺 俊明
同 内科	斉藤 公人・上原 兼宗
	捧 博輝・捧 彰
	重原 秀樹・松岡 東明
	清水 三郎
新潟県立坂町病院内科	樋口 庄市・鈴木 雄
	二宮 裕・浅野 良三
	野沢 幸雄
新潟大学医学部第三内科	上村 朝輝

#### Peritoneoscopic Findings of Viral Hepatitis

Toshiaki WATANABE

*Department of Gastroenterology,  
Saiseikai Sanjo Hospital*

Kimihito SAITOU, Kenshu UEHARA, Hiroki SASAGE, Akira SASAGE,  
Hideki SHIGEHARA, Akio MATSUOKA and Saburo SHIMIZU

*Department of Internal Medicine,  
Saiseikai Sanjo Hospital*

Shoichi HIGUCHI, Takeshi SUZUKI, Yutaka NINOMIYA,  
Ryozo ASANO and Yukio NOZAWA

*Department of Internal Medicine,  
Niigata Prefectural Sakamachi Hospital*

Tomoteru KAMIMURA

*Third Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine*

Clinicopathological characteristics of type C hepatitis were investigated, and the following conclusion was drawn:

Reprint requests to: Toshiaki WATANABE,  
Department of Gastroenterology,  
Saiseikai Sanjo Hospital, Ohnohata 6-18,  
Sanjo City, 955, JAPAN.

別刷請求先: 〒955 三条市大野畑6番18号  
济生会三条病院消化器科 渡辺 俊明