

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 243 号		学位申請者	坪内 直子
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査	西 順一郎
	副査	上野 真一	副査	郡山 千早
<p>主査および副査の 5 名は、平成 25 年 4 月 9 日、学位申請者 坪内 直子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問 1) HBs 抗原陽性の HCV 感染者では肝疾患の病態が単独感染者と比較して異なるか？  (回答) それぞれの単独感染と比べて肝硬変や肝臓への進展リスクが高いことが報告されている。</p> <p>質問 2) HCV 感染者における HBV 潜伏感染では、ウイルスは一つの肝細胞に両方のウイルスが感染しているのか？また、HCV 感染者で HBV 潜伏感染があれば、すべての肝細胞に両方のウイルスが感染して影響すると考えられるか？  (回答) HBV 潜伏感染時に、HBV がすべての肝細胞に感染しているかは明らかにされていない。2 つのウイルスが同じ肝細胞に存在し、肝細胞の遺伝子変異等を誘導することで、肝発癌に結びつくのではないかと推測する。</p> <p>質問 3) HBs 抗原の検出感度はどうか？  (回答) 測定法によって異なるが、今回用いた測定法では 4 (IU/ml) と報告されている。</p> <p>質問 4) このコホート研究で HTLV-1 や梅毒などその他の感染症についての感染率は測定したか？  (回答) 今回の対象とは別の HCV 抗体陽性者において HTLV-1 抗体陽性は 18.6% (147/791) であった。梅毒は測定していない。</p> <p>質問 5) HCV 抗体陽性者の選択基準において、バイアスの可能性はないか？  (回答) HBc 抗体測定が可能であり、除外基準に該当しなかった 400 名全てを対象としたので、選択バイアスはない。</p> <p>質問 6) 日本における HCV 抗体陽性率はどの程度か？  (回答) HCV 抗体陽性者数は約 200 万人で、人口の約 1.5% が HCV 抗体陽性者であると推定されている。</p> <p>質問 7) C 町において HCV の感染率が高い理由はなぜか？  (回答) 数十年前の予防接種や医療行為による医原性感染の可能性が考えられる。</p> <p>質問 8) 日本全体の HBc 抗体陽性率はどうか？また、それに比べて C 町の HBc 抗体陽性率が高い理由はなぜか？  (回答) 国内での HBc 抗体陽性率は献血者集団では約 20% と報告され、年齢と共に高くなる。C 町で感染率が高い理由は、HCV 抗体と同様に医原性感染の可能性が考えられる。また、対象が高齢であることも理由の一つである。</p> <p>質問 9) HBc 抗体陽性はすべて HBV 潜伏感染なのか？また、HBc 抗体陽性では、血中 HBV DNA 陰性でも肝内の HBV DNA はほとんど陽性なのか？今回の対象者の肝組織中には HBV DNA が全例存在するか？  (回答) HBV 潜伏感染の正確な診断法はなく、不明な点も多いが、HBc 抗体陽性者は HBV 潜伏感染者と考えられる。HBV 潜伏感染者では、血中 HBV DNA は陰性であるが、肝内 HBV DNA はほとんど陽性であるという報告がある。今回の対象者の肝内 HBV DNA が全例陽性であるかは不明であるが、存在する頻度は高いと推測する。</p> <p>質問 10) HBc 抗体陽性者は HBV DNA が排除されていないということか？  (回答) その通りで、肝内に HBV DNA は存在すると考えられる。</p> <p>質問 11) 多変量解析で 2 群に分けた際に、ALT で 31IU/L を基準とした根拠は何か？</p>				

## 最終試験の結果の要旨

回答) 本邦では、ALT 31 以上がC型慢性肝炎の抗ウイルス治療適応基準の一つであるためである。

質問 12) 前向きコホート研究では2つの倫理委員会に承認されている。倫理的側面で苦勞した点は無かったか？

(回答) 今回の検討では、連結不可能匿名化したデータを扱っており、特に苦勞は無かった。

質問 13) 2013 年の肝線維化マーカーなどのデータはあるか？コホートの観察は 2005 年で終了したのか？

(回答) 2005 年で観察研究は終了しており、その後のデータはない。

質問 14) HALT-C study に関する AS Lok ら, Hepatology, 2011 の論文との相違点、及び今回の研究で初めて明らかにした点は何か？

(回答) Lok らのデータは、肝発癌に関してのみ解析している。我々の研究は、肝発癌だけでなく、肝疾患関連死亡や肝線維化の進展について検討した点が異なり、コホート研究で明らかにした点で新規性があると考えている。

質問 15) HCV 抗体陰性者では HBc 抗体を測定したか？

(回答) 測定していない。

質問 16) HBV 潜伏感染となる理由、また、持続感染と潜伏感染に分かれる理由は何か？

(回答) HBs 抗原陽性の持続感染者のほとんどは母子感染が原因である。成人での水平感染ではほとんどが HBs 抗原陰性の潜伏感染となるが、HBV genotype A の感染では約 1 割がキャリア化し HBs 抗原陽性が持続する。

質問 17) HCV RNA 陰性者から肝癌を発症した症例の中で、HBc 抗体陽性と陰性はそれぞれ何人か？また、HCV RNA 陰性者の肝発癌 3 名は肝疾患関連死亡の 3 名と一致していたか？

(回答) HBc 抗体陽性が 2 名、陰性が 1 名であった。肝発癌 3 名と肝疾患関連死亡の 3 名は一致していた。

質問 18) 多変量解析で共変数として用いた変数は何か？

(回答) Table 2 の喫煙以外の全ての因子を用いて、変数減少法、変数増加法で検討した。

質問 19) HBc 抗体陽性者で HBV DNA が存在するという報告は Penna A ら, J Clin Invest, 1996 が第 1 報か？

(回答) その通りである。同年に Nature Medicine にもほぼ同じ内容の論文が発表されている。

質問 20) 質問 19 に関連して、HBV 潜伏感染が臨床的に認知されるまで日本では約 10 年かかったということか？

(回答) 国内では、1998 年に肝移植患者における HBV 潜伏感染についての報告があり、前向き研究の論文も 2000 年代にいくつか報告されている。諸外国と比べその臨床的な認識は遅れていないと考える。

質問 21) 肝硬変の患者が少ないと表現しているが、肝硬変の基準を設けて具体的な人数では表さなかったのか？

(回答) 本研究では組織学的評価をしておらず、肝硬変患者数を正確に示すことが出来なかった。血小板数 10 万未満の肝硬変と考えられる HCV キャリアは 8 例のみであったことから、本論文では肝硬変患者は少ないと表現した。

質問 22) 血小板数が肝硬変の指標として最も優れているのか？どの検査値が最も肝硬変の指標になるのか？

(回答) 簡便で感度の高い肝硬変のマーカーは血小板数である。肝線維化マーカーも鑑別に有用である。

質問 23) 肝細胞癌を発症した群としなかった群で血清アルブミン値を比較したか？

(回答) 比較していない。

質問 24) HCV と HBV の重複感染で発癌のリスクが高まる場合は、どちらのウイルスによる発癌が高まるのか？

(回答) HCV による発癌が有意であるとの報告がある。

質問 25) HBV 潜伏感染が、肝硬変において肝癌を促進するメカニズムは何か？

(回答) 長期の慢性炎症が遺伝子異常を誘導し発癌に至る。また、HBV がヒトゲノムに組み込まれた部位の近傍の癌遺伝子や癌抑制遺伝子に影響して発癌を促進する可能性もある。肝硬変に至っているような状態では、感染期間が長く、遺伝子変異のリスクも高まることから、HBV 潜伏感染の影響も出やすいのではないかと考えている。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。