

学位授与番号	医博甲第1076号
学位授与年月日	平成5年3月25日
氏名	中本安成
学位論文題目	C型肝炎ウイルスにおける表面抗原検出系の確立 —高変異領域の関与について—

論文審査委員	主査 教授 小林 健一
	副査 教授 原田 文夫
	教授 松島 綱治

内容の要旨および審査の結果の要旨

近年、各種肝障害の主たる原因のひとつがC型肝炎ウイルス（HCV）であることが示された。HCVゲノムの表面抗原領域 E2/NS1 には2つの高変異領域（HVR1, HVR2）が存在し、C型肝炎の慢性化と深く関わっている可能性が示唆されているが、詳細については未だ不明である。そこで、この高変異領域の免疫系における役割および臨床的意義を検討するため、高変異領域を含む5種類のHCVゲノムを分子生物学的に発現させ、これらに対するポリクローナル抗体を作成した。これらを用いて、交差反応性について検討し、高変異領域の抗原性について解析した。さらに、ウエスタンブロッティング法による肝組織中 E2/NS1 タンパク検出系を確立し、その抗原性についても検討した。

C型慢性肝炎患者検体より得られた5種類のHCV cDNAを、大腸菌内にて、グルタチオンSトランスフェラーゼ（GST）との融合タンパクとして発現させた。これらに対するポリクローナル抗体を作成し、ウエスタンブロッティング法にて検討すると、検出限界は10ngであった。

作成した5種類の組み換えタンパク及び抗体の交差反応の結果、それぞれの抗体の反応性の違いが見出され、反応親和性に直接影響したと考えられるアミノ酸部位を検討すると、14箇所認められ、そのうち10箇所が高変異領域HVR1に集中していた。

また、E2/NS1タンパクについての検討では、C型慢性肝炎症例の肝組織中、44kDaの特異反応性タンパクを認め、HCVゲノム E2/NS1 部位由来の発現タンパクであることが推定された。このタンパクに対する反応性についても5種類の抗体間で相違が認められた。

以上の結果から、HCVゲノム E2/NS1 部位の抗原性の違いには、HVR1領域の多様性が強く影響しており、肝組織中 E2/NS1 タンパクについても高変異領域依存性の免疫学的多様性を示すことが明らかとなった。これより、ウイルス表面タンパクにおける高変異配列が、免疫系のターゲット抗原として多様性を示し、感染の慢性化過程に強く関与する免疫サーベイランスからのエスケープ現象と深く関連することが示唆された。

本研究は、HCVゲノム表面抗原領域に存在する高変異領域の多様性が、C型肝炎の慢性化の機構を考える上で重要であることを示した点で意義深い論文と考えられる。