

5症例より得られたC型肝炎ウイルスの構造遺伝子解析と,その多様性について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14945

学位授与番号	医博甲第1023号
学位授与年月日	平成4年3月25日
氏名	本多政夫
学位論文題目	5症例より得られたC型肝炎ウイルスの構造遺伝子解析と、その多様性について
論文審査委員	主査 教授 小林 健一 副査 教授 原田 文夫 教授 清木 元治

内容の要旨および審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス（以下HCV）は近年、新しくクローニングされたウイルスであり、非A非B肝炎の主因と考えられる。そこで、5人のC型肝炎患者（肝癌合併肝硬変例）よりHCV構造領域をクローニングし、その遺伝子構造の解析を行った。

肝組織よりRNAを抽出し逆転写酵素にてcDNAに変換後、double PCR（ポリメラーゼチェーンリアクション）法によりDNAを増幅した。それをM13ベクターにサブクローニング後、dideoxy法にて塩基配列を決定した。

決定した総塩基数は合計40,080塩基であり、5症例の5' non-coding（5' NC）領域及び全構造領域（core, E1, NS1/E2）の解析を行った。5症例に加え、これまでに報告されている他の日本型及び米国型クローンを合わせ比較検討した。

5' NC領域は全てのクローンで95-100%の塩基配列の相同性を認め、極めてよく保存されていた。core領域でも全てのクローンにおいて、その塩基配列及びアミノ酸配列は比較的よく保存されていた。しかしながら、envelope領域（E1, NS1/E2）では日本型と米国型間で、塩基レベルで19.6-27.3%、アミノ酸レベルで21.2-23.2%の違いが認められた。

このように、envelope領域では、多様性が認められる一方、保存された配列も認められた。蛋白の高次構造を保つ為のシステイン残基や、アルギニン-X-セリン/スレオニンのアミノ酸配列を示す糖付加部位は全てのクローンで保存されていた。

アミノ酸の多様性をさらに検討すると、NS1/E2領域に、特に多様性に富む領域が2箇所（HV1, HV2）存在することが明らかとなった。その構成アミノ酸の疎水性パターンを検討すると、各々のクローンの疎水性パターンは、全体として一定の型の範囲内で変化していた。特にHV1のアミノ酸403-407, HV2のアミノ酸475-480は親水性を示し、蛋白の2次構造解析では、すべてのクローンでturn構造を示した。これらをあわせると、この部位で構造的には被膜の外に突き出した形を取り、免疫応答の何等かの重要なエピトープを形成し得ることが考えられた。

以上、本研究は、HCVの構造領域を多数のクローンをを用いて解析し、HCV構造領域の特徴を明らかにした。なかでも、envelope領域に認められた高可変領域（HV）が、肝炎の発生機序と直接関連する部位であるという可能性を示した。これにより、ウイルス学、及び肝臓病学に寄与する点は大きいものと考えられた。