

## 2003年度日中医学協会共同研究等助成事業報告書

—調査・共同研究に対する助成—

2004 年 3 月 10 日

財団法人 日中医学協会  
理事長 殿

研究代表者氏名 溝上 雅史 ㊞  
所属機関名 名古屋市立大学大学院医学研究科  
部署・役職 臨床分子情報医学分野・教授  
所在地 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1  
電話 052-853-8292 (直通)内線

### 1. 研究テーマ

日中におけるB型肝炎ウイルス genotypeの違いとその臨床的意義の検討

2. 研究期間 自 2003 年 4 月 1 日 ～ 至 2004 年 3 月 15 日

### 3. 研究組織

日本側研究者氏名 溝上 雅史  
所属機関 名古屋市立大学大学院医学研究科 職名 教授

中国側研究者氏名 蔣 音  
所属機関 上海市伝染病医院 職名 上海市伝染病医院肝臓症科、  
肝炎第三科・主任医師兼行政主任

### 4. 研究報告書

別紙「研究報告書の作成について」の体裁に倣い、指定の用紙で作成し添付して下さい。

※研究成果を発表する場合は、発表原稿・抄録集等も添付して下さい。

※発表に当っては、日中医学協会助成金による旨を明記して下さい。

## 日中における B 型肝炎ウイルス genotype の違いとその臨床的意義の検討

研究者氏名	溝上 雅史
所属機関	名古屋市立大学大学院医学研究科
役職	教授
共同研究者氏名	蔣 音
所属機関	上海市伝染病医院
役職	肝臓症科肝炎第三科主任医師 兼行政主任

### 要 旨

これまでに中国における HBV genotype の地理的分布及びその臨床的意義に関する報告がなく、その検討をする必要があると考え、今回上海市伝染病病院肝臓科主任医師である蔣音先生と HBV genotype に関する日中の共同研究をすることになった。蔣音先生に來日して頂き、当研究室にて HBV genotype の測定を中国国内で可能にするために、測定法を教授した。帰国後も集積した検体の測定を行っており、その測定結果と臨床データを共同で検討し論文化する。

### Key Words

HBV、Genotype、肝炎、測定法

### 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) は世界中で約 4 億 2 千万人の感染者が存在し、その内 1 億 5 千万人が中国人であり世界中で年間百万人が HBV による肝細胞癌で死亡している。このように中国は世界の肝細胞癌多発地域の一つでそのほとんどは HBV が原因である。一方、本邦は肝細胞癌の 80% は C 型肝炎ウイルスが原因であり東アジアに位置する日本と中国で大きな違いがある。

中国の肝細胞癌の主な原因である HBV は従来血清学的反応の違いから 4 つの血清型に分類されてきたが、我々はそれらの遺伝子配列を分子進化学的に解析し世界で初めて HBV は 5 つの遺伝子型 (genotype) に分類可能であることを明らかにした。その後南米とアメリカから新しい genotype が報告され現在世界中に A から G までの 7 つの genotype が確認されている。さらに、これら HBV の genotype の臨床像が各々の genotype により異なっていることで明らかになった。

そこで、我々はこれら HBV の genotype の簡単な測定法を開発し、中国や日本に多い genotype B, C について検討した。その結果、日本では genotype C が B より明らかに肝細胞癌に進展し易いことを明らかにし、その理由として genotype B は C に比し若年で HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion をするためであることを明らかにした。この現象は HBV の core promoter の変異の有無が原因であることを明らかにした。さらに、genotype B は中国に多いアジア型 (genotype Ba) と日本に多い日本型 (genotype Bj) に分類され、本来の genotype B は Bj であり、中国に多い genotype Ba は Bj のコア領域が予後不良である genotype C と recombination していることを明らかにした。一方、これまでに中国における HBV genotype の地理的分布及びその臨床的意義に関する報告はなく、Ba, Bj を含めた HBV genotype の関連を検討する必要があると思われた。

そこで、今回上海市伝染病病院教授であります Wu Shan Ming (善明) 先生の御好意により上海市伝染病病院肝臓科主任医師である蔣音先生をご紹介いただき、HBV genotype に関する日中の共同研究をすることとなった。

### 研究結果

上海市伝染病病院 肝臓科 主任医師である蔣音先生が、上海市伝染病病院で肝生検にて確定診断した無症候性 HBV carrier 且つ HBeAg 陽性 10 名、無症候性 HBV carrier 且つ HBeAb 陽性 10 名、慢性肝炎 10 名、肝硬変 10 名、肝細胞癌 10 名の計 50 名の血清とその臨床データを昨年 11 月までに集積した。予定では我々が上海に行き測定法を教授する予定であったが、SARS の問題で行けなかったので代わりに蔣音先生に 2 月 20 日から 3 月 10 日迄の間当研究室に来ていただいたとき、持参した検体を使用し、分注作業、試薬の調製等を含め、HBV genotype 測定を具体的に指導した。その結果、無症候性 HBV carrier 且つ HBeAg 陽性 10 名は、genotype A 1 例、genotype B 4 例、genotype C 5 例であった。また、無症候性 HBV carrier 且つ HBeAb 陽性 10 名は、genotype B 8 例、genotype C が 2 例であった。慢性肝炎 10 名は、genotype B 5 例、genotype C が 5 例であった。肝硬変 10 名は、genotype B 1 例、genotype C が 9 例であった。肝細胞癌 10 名は、全例が genotype C であった。また、これら指導を行った結果、蔣音先生自身が中国に於いて、HBV genotype 測定することが可能と考え、帰国の際に HBV genotype 測定試薬と必要な研究用資材を持参していただいた。その試薬を使用して 12 月以降に集積された検体の測定を行っていただき、来月には溝上が上海に行き、日本での測定結果も含め検討する予定である。SARS の問題で研究の遂行が大きく遅れたが、何とか今年中その結果を論文化する。

上海市伝染病病院患者の HBV genotype 測定結果

	無症候性 HBV carrier 且つ HBeAg 陽性	無症候性 HBV carrier 且つ HBeAb 陽性	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌
genotype A	1	0	0	0	0
genotype B	4	8	5	1	0
genotype C	5	2	5	9	10