

財団法人日中医学協会
2005年度共同研究等助成金－中国人研究者・技術者招聘－報告書

2006年 3月 11日

財団法人 日 中 医 学 協 会 御中

貴財団より助成金を受領して行った中国人研究者・技術者招聘について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 折戸 悦朗 
名古屋市立大学大学院
所属機関名： _____
臨床分子内科学
所属部署： _____ 職名： 講師
〒 _____
所在地： 476-0081名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1
電話： 052-851-5511 内線： 8216

1. 助成金額： ¥750,000 円

2. 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

3. 成果の概要（100字程度）

中国南部深せん地区のB型慢性肝疾患患者における病態とHBV genotypeとの関連について検討した。同地区では、HBV genotype B型が過半数を占め、C1型とC2型がほぼ同数を占めていた。特に肝癌患者においては、35歳以下の若年者では全例genotype B型患者で、高齢になるほどgenotype C型の割合が増加した。以上から、同地区でのB型肝炎ウイルス感染者のHBV genotypeと病態が密接に関連していることが示された。

4. 被招聘者

氏 名： 袁 静 職名： 助教授
所属機関： Shenzhen East Lake Hospital 部署： 感染症部門

5. 滞在日程概要（日付、主な活動・工程等）

2006年1月14日来日、実験の計画と必要な名古屋市立大学で作成した試薬、検体の準備を行った。本人の子供さんが体調不良となり、本人の強い希望で当大学の試薬を持って2006年1月27日一旦中国に看病のためもどった。深せんのEast Lake Hospitalにおいて、現地で収集された241症例のB型慢性肝疾患患者血清を使い、当院から持っていった試薬を使ってHBV genotypeを現地で測定した。全検体の測定を終了し、2006年2月27日に再来日した。名古屋市立大学において最終段階のHBV DNA配列の決定と解析を行った。すべての実験を終了して当大学にて結果を発表し2006年3月11日帰国となった。帰国後に中国で論文の執筆の準備にはいる。

日中における B 型肝炎ウイルスジェノタイプの違いとその臨床的意義の検討

研究者氏名	袁 静
中国所属機関	深せん東湖病院
日本研究機関	名古屋市立大学大学院 臨床分子内科
指導責任者	講師 折戸 悦朗
共同研究者	溝上雅史、田中靖人

要旨

中国南部深せん地区における B 型肝炎ウイルス感染肝疾患患者における病態と HBV genotype との関連は未だに不明である。今回われわれは、同地区での B 型肝炎患者 241 症例について、各病態と HBV genotype との関連について検討を行った。この地区では HBV genotype B 型患者が過半数を占め、残りの症例のほぼ半数ずつを C1 型と C2 型が占めていることが判明した。また肝癌患者においては、年齢と genotype の分布との関係を見ると、35 歳以下では B 型が全例を占めるのに対し、高年齢になるにつれて C 型の患者が増加することが示された。C1 型と C2 型の患者の病態の違いは明らかではなかった。以上から、同地区での B 型肝炎ウイルス感染者の HBV genotype と病態が極めて密接に関連していることが示された。

Key Words B 型肝炎ウイルス感染、慢性肝疾患、HBV genotype、肝癌

緒言:

B 型肝炎ウイルスは、その遺伝子型の違いから HBV genotype A 型から H 型までに分類されている。また、これらの各 genotype は、著しい地域特異性があり、分布に大きな偏りがみられることが知られている。さらに、各 genotype によって、病態の進展度、予後、治療効果に明確な差がみられることをすでに報告している。今回中国南部の深せん地区において、B 型慢性肝疾患患者の HBV genotype を解析し、その病態変化や年齢との関係について初めて検討した。

対象と方法:

対象患者は、深せん東湖病院にて診療を受けた B 型慢性肝疾患患者 241 例である。内訳は HBe 抗原陰性の無症候性キャリア 32 例、HBe 抗原陽性の無症候性キャリア 34 例、慢性肝炎患者 73 例、肝硬変患者 68 例、肝癌患者 34 例である。HBV genotype の測定については、当院で開発した方法を用いた。すなわち HBV DNA を PCR にて増幅後各種制限酵素を用いて各 genotype に特異的な切れ方を泳同で確認した。また一部の症例については、Pre-C 領域、core promoter 領域の配列を決定し、その変異の有無を確認した。

結果:

各病態ごとの患者背景は表のごとくである。HBV genotype の分布は、genotype B 型が 157 例、C 型が 79 例であった。また genotype C 型の中でさらに subgenotype C1 型、C2 型の内訳はそれぞれ 35 例、44 例で差は見られなかった。

各疾患での男女差は、無症候性キャリアでは男女に差はないが、肝癌患者では有意に男性が多く認められた。各病態別の臨床像では、ALT や総ビリルビン値、ヒアルロン酸は病態の進展とともに有意に増加していた。

各病態別の HBV genotype の分布は、無症候性キャリアでは genotype B 型の割合が多いが、病態の進展と

もに genotype C 型の割合が増加していた。また subgenotype である C1 型と C2 型は病態別の差は見られなかった。

特に肝癌患者において、発症年齢と HBV genotype との関係をみると、35 歳以下の若年肝癌を見ると、前例 genotype B 型であった。しかし 36 歳以上、50 歳以上と加齢とともに genotype C 型患者の割合が増加していた。Subgenotype C1 型、C2 型の間では特に有意差はみられなかった。

考案:

中国での B 型慢性肝疾患患者において、その HBV genotype の分布は、中国北部地域では、主に HBV genotype C 型が広く分布しており、南部に行くに従って、genotype B 型の割合が増加すると報告されている。今回の検討では、中国南部深セン地区においては、HBV genotype B 型症例の割合が約 65% とかなり高くなっており、従来の報告に矛盾しない。また病態に進展に伴って HBV genotype C 型の割合が増加しており、genotype C 型の方が予後が悪いと考えられる。さらに肝癌患者において、35 歳以下の若年肝癌では 100% の症例が genotype B 型であり、加齢とともに genotype C 型の割合が増加していた。この結果は非常に興味深い。200 年に台湾の Kao らが始めて 35 歳以下の若年肝癌には HBV genotype B 型の占める割合が非常に高いことを報告し、genotype B 型が若年発症に何らかの関与があるのではないかと報告したが、その後台湾以外からの追試結果は報告されておらず、今回初めて中国南部での検討で、やはり 35 歳以下の若年肝癌に genotype B 型が関連することが確認された。まだ現在のところ、genotype B 型のウイルスのどの遺伝子のどの変異が発癌に関与するのかは不明であるが、core promoter 変異が多く見られることから、ウイルスの活発な増殖が何らかの影響を与えている可能性が考えられた。

文献:

1. Kao JH, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118:554-9, 2000.
2. Ding X, et al. Hepatitis B Virus Genotype Distribution among Chronic Hepatitis B Virus Carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 44(1):43-7, 2001.
3. Orito E, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594, 2001.
4. Orito E, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B virus of genotypes B and C. *Hepatology* 33(1): 218-223, 2001.

作成日：2006 年 3 月 11 日

The clinical data of HBV-genotyping (n = 241)

Yuan Jing, Shenzhen East Lake Hospital

	Asc(eAg-)	Asc(eAg+)	CHB	Cir	HCC
n	32	34	73	68	34
MF	17\15	18\16	62\11	55\13	31\3
Age:mean(Y)	30.94±9.37	24.15±6.87	34.12±7.7	46.19±12.27	49.53±12.86
Duration:mean(Y)	9.78±6.53	7.8±6.07	9.56±5.73	11.04±7.30	11.93±7.50
History of B.T	0\32	1\34	0\73	3\68	2\34
Family history (mother)	7\32	16\34	15\73	15\68	6\34
Family history (others)	7\32	8\34	20\73	22\68	10\34
History of jaundice	4\32	2\34	2\73	9\68	5\34
Alcohol history	0\32	0\34	1\73	10\68	7\34
Mother native place(N\S)	4\28	5\29	6\67	8\60	4\30
Biopsy(%)	0\32	0\34	73\73	8\60	1\34
HBsAg+	32\32	34\34	73\73	68\68	34\34
HBeAg+	0\32	34\34	33\73	19\68	2\34
HBeAb+	32\32	0\34	36\73	49\68	24\34
HbAb+	32\32	34\34	73\73	68\68	34\34
ALT:mean(IU/L)	27.8±4.4	27.4±4.2	83.81±89.25	142.82±225.39	132.31±151.63
AST:mean(IU/L)	26.2±3.3	26.1±3.5	52.41±44.38	123.5±151.6	126.4±86.75
TB:mean(UMOL/L)	13.6±2.6	13.3±2.8	17.54±7.18	52.64±70.0	74.41±101.71
Alb(g/l)	Nor	Nor	Nor	34.84±6.32	36.1±4.86
Plt(x10 ⁹ /L)	Nor	Nor	Nor	76.32±39.71	122.71±62.74
AFP(ng/ml)			Nor	8\68(↑)	339.5±468.5
HA(ng/ml)			119.5±102.5	433.8±276.9	488.2±409.7
HBV DNA(log copies/ml)	3.26±1.43	7.72±0.71	5.46±1.95	4.70±1.70	4.55±1.70
B\C	23\6	25\9	43\30	45\21	21\13
C1\C2	2\4	4\5	12\18	8\13	9\4
Can not genotype	3	0	2	0	0

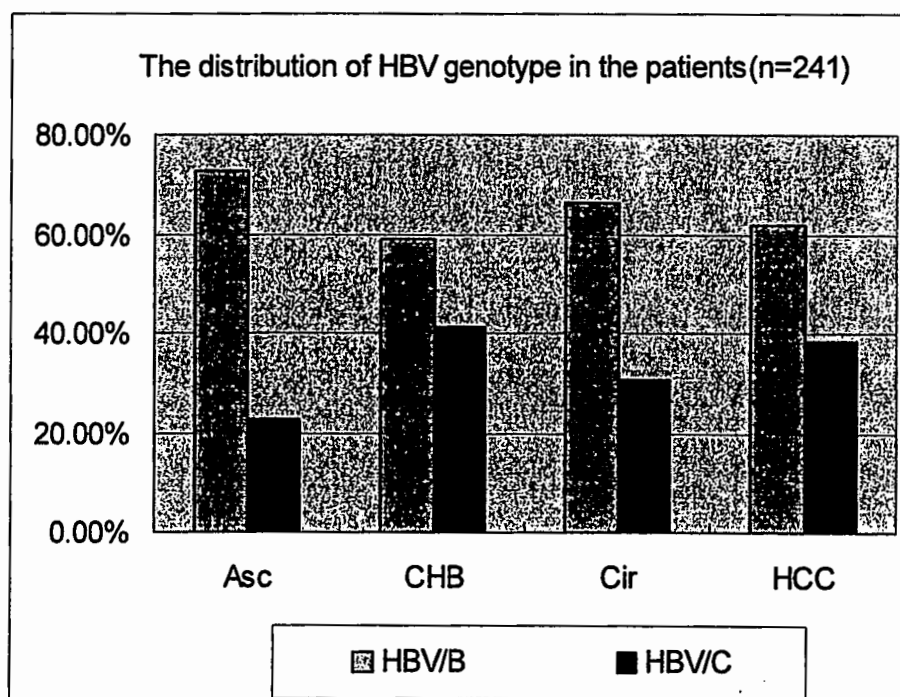
compare with the liver function:

	Asc	CHB	Cir	HCC
N	66	73	68	34
ALT(U/L)	27.6±4.3	83.81±89.25	142.82±225.39	132.31±151.63
P Value	<0.05	<0.05		>0.05
TB(umol/l)	13.4±2.7	17.54±7.18	52.64±70.0	74.41±101.71
P Value	>0.05	<0.05		>0.05
Alb(g/l)			34.84±6.32	36.1±4.86
P Value			>0.05	
HA(ng/ml)		119.5±102.5	433.8±276.9	488.2±409.7
P Value		<0.05		>0.05
Plt(x10 ⁹ /L)			76.32±39.71	122.71±62.74
P Value			<0.05	
HBVDNA(logcopies/ml)		5.46±1.95	4.70±1.70	4.55±1.70
P Value		<0.05		>0.05

The distribution Of HBV genotype and subtype in these patients

(n=241)

	HBV/B	HBV/C	P value	HBV/C1	HBV/C2	P value	can not detect	N
Asc	48(72.7%)	15(22.7%)	NS	6(40%)	9(60%)	NS	3(4.6%)	66
CHB	43(58.9%)	30(41.1%)		12(40%)	18(60%)		0(0)	73
Cir	45(66.2%)	21(30.9%)		8(38.1%)	13(61.9%)		2(2.9%)	68
HCC	21(61.8%)	13(38.2%)		9(69.2%)	4(30.8%)		0(0)	34



Age distribution of the HCC patients in Shenzhen, China

