



| | |
|---------------------|---|
| Title | 腎臓移植後のB型肝炎ウイルス再活性化の検討 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 山田, 錬 |
| Description | 配架番号 : 2720 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第14985号 |
| Issue Date | 2022-03-24 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/86124 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | YAMADA_Ren_review.pdf, 審査の要旨 |



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 山田 錬

主査 教授 武富 紹信
審査担当者 副査 教授 本間 明宏
副査 准教授 北村 秀光

学 位 論 文 題 名

腎臓移植後の B 型肝炎ウイルス再活性化の検討

(Investigation of hepatitis B virus reactivation in kidney transplant patients)

本研究では、腎移植症例における HBV 既往感染レシピエントの HBV 再活性化の検討および HBV 既往感染ドナーから HBV 未感染レシピエントへ腎移植が施行された症例の HBV 再活性化・HBV マーカーのステータス変化について検討している。さらに、HBV 既往感染者の腎臓内での HBV 潜伏感染および移植腎を介した HBV 伝染の可能性について検討するため、腎移植患者の腎生検検体の HBV cccDNA を測定するとともに、基礎的検討として培養細胞を用いて、腎細胞株における HBV 複製能について検討した。血清 HBV-DNA 陽性化症例の移植腎生検検体から HBV cccDNA が検出され、HBV 既往感染者における HBV の腎潜伏感染の可能性が示唆されたが、HBV に関連した肝炎の発症はなく、比較的安全であると考えられた。また、培養細胞を用いた検討で HBV は腎細胞内で複製可能であるが、肝細胞と比較すると複製能は低いと考えられた。

審査にあたり、まず副査の北村秀光准教授より、マクロファージなどの免疫細胞への HBV 感染の報告があることをふまえ、造血幹細胞移植など他の臓器移植における HBV 感染のリスクについて質問があり、申請者は、HBV 既往感染ドナー臓器を使用した肝臓や腎臓以外の他臓器移植における HBV 感染について既報があると回答した。次に、HBV 既往感染ドナー腎を使用した腎臓移植において肝炎の発症頻度が少ない要因について質問があり、HBV 複製に重要な転写因子の発現量が肝臓と比較して腎臓で低いことが要因の一つとして考えられると回答した。次に、腎臓での HBV 複製に必要な転写因子の発現量の個人差の有無について質問があり、現時点では詳細なデータはなく、今後の検討課題であると回答した。次に、培養細胞における HBV 複製の検討で、ネガティブコントロールとして腎細胞以外での細胞株での検討の有無について質問があり、今回は肝細胞株と腎細胞株を用いて培養実験を施行しており、他の細胞株での実験は施行していないと回答した。次に、HBV 複製において必要な転写因子を過剰発現した細胞で HBV が増殖する可能性について質問があり、転写因子を強発現させた HEK293T 細胞において HBV 複製が増加した既報があると回答した。

副査の本間明宏教授より、近年、HBV 既往感染ドナーからの腎移植についての論文が少ない理由について質問があり、申請者は、まずこれまでの知見により HBV 既往感染ドナー腎を使用した腎移植は HBV ステータスの変化の頻度は少なく比較的安全であることが知られていることが理由であると回答した。また、本邦では 2016 年から乳幼児に対する HBV ワクチン定期接種が始まっているが、欧米においては 2000 年頃より HBV に対するユニバーサルワ

クチンが接種されており、HBV ワクチンが広く行き届いていない本邦での本研究のデータの比較対象としては2000年前後の欧米のデータが該当すると回答した。次に、腎臓に付着した血液によるHBV感染の可能性について質問があり、血液中のHBV核酸は不完全二本鎖DNAであり、本研究では核内に存在するHBV cccDNAをターゲットとしていることや、HBV既往感染ドナーから未感染レシピエント群でHBV-DNAが陽性化した症例において移植前にドナーにおいて複数回の血清中HBV-DNA陰性を確認していることから、血液中のコンタミネーションは否定的であると回答した。次に、腎移植前に血清・腎組織中のHBV-DNAを評価することはHBV肝炎の発症を予防するわけではないのではないかと質問があり、腎検体でHBV cccDNAが陽性になった症例では、より厳密にレシピエントのHBVのモニタリングを実施することで、早期に対策を取ることができると考えていると回答した。次に、HBVステータスの変化の発症頻度は低いためどこまで介入すべきかという質問があり、HBVモニタリングの具体的な間隔や期間については定まっておらず、本研究の成果が今後のエビデンスにつながると考えていると回答した。

主査の武富紹信教授より、HBV既往感染ドナー腎を使用した腎移植においてHBVステータスの変化は少ないと報告されているが、改めてこの分野での研究を進めた理由について質問があり、申請者は、腎移植後にHBVステータスの変化の報告があり、HBVは全身性感染症の可能性があり、腎臓に潜伏したHBVが移植腎を介して感染する可能性について検討すること、またHBV既往感染者の腎臓をドナー腎として使用することが安全であるというエビデンスを蓄積することが目的であると回答した。実際には1例でHBV cccDNAが陽性となった症例を認めたが、本研究においてもHBV肝炎の発症は認めず、HBV既往感染者のドナー腎を使用することは比較的安全であると思われるものの、ドナーがHBV既往感染者の場合は移植腎を介したHBV感染の可能性があり、移植後のHBVモニタリングを実施していく必要があると回答した。次に、研究対象となった患者の肝組織のHBV cccDNAは測定していないのかと質問があり、今回は通常施行する腎移植患者の腎生検検体の一部を使用しており、肝生検は施行していないと回答した。次に、HBV既往感染レシピエントでHBV再活性化を認めた症例のドナー由来のHBV感染の可能性について質問があり、既報においてHBV既往感染ドナー腎を使用した腎移植でHBs抗原が陽性化する頻度は0.28%、HBV既往レシピエントにおける再活性化の頻度は数%と報告されており、頻度を考慮するとドナー由来のHBV感染ではなくレシピエントにおけるHBV再活性化の可能性が高いと考えているが、ドナーのHBVステータスの把握が不十分であることがlimitationと考えており、レシピエントがHBV既往感染者の群でドナーをHBV既往感染者と未感染者に分類して前向きに症例を蓄積中であると回答した。最後に、エクソソーム中のHBV cccDNAの可能性について質問があり、既報で慢性B型肝炎患者の血清中のエクソソーム内のrcDNAが検出された報告は確認しているが、HBV cccDNAについては確認していないと回答した。

この論文は、国際学会でも評価されており、今後の腎臓移植に関連するHBV感染症診療において重要な情報を提供することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。