

氏名	稲垣 勇紀		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7953 号		
学位授与年月	平成 28年 9月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and Chronic Hepatitis E in Liver Transplant Recipients in Japan (日本の肝移植患者における E 型肝炎ウイルス感染状況 と慢性 E 型肝炎の全国調査)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	人見 重美
副査	筑波大学准教授	医学博士	竹内 薫
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	長谷川雄一
副査	筑波大学講師	博士（医学）	福田 邦明

論文の内容の要旨

稲垣勇紀氏の博士学位論文は、日本全国の肝移植レシピエントを対象に E 型肝炎ウイルス (HEV) の罹患状況を調査し、慢性 E 型肝炎の有病率、および日本でも輸血による HEV 感染が起きていることを明らかにしたものである。その要旨は、以下の通りである。

目的：欧州諸国では、臓器移植レシピエントが慢性 E 型肝炎に罹患したとする報告が、最近増加している。しかし、日本での移植後 E 型肝炎の有病率はよくわかっていない。このため著者は、日本人肝移植レシピエントにおける慢性 E 型肝炎の有病率を明らかにするため、全国横断調査を行った。

方法：日本の 17 大学病院（国内での移植の約 75%を実施）で肝移植を受けたレシピエントを対象に、2013 年 4 月から 2014 年 12 月にかけて、合計 1,893 人から血液試料を収集し、抗 HEV-IgG、-IgM、-IgA を、ORF2 蛋白を標的とした in-house ELISA 法で測定した。また、全ての抗 HEV-IgG 陽性者を含む 1,651 人の試料について、血清あるいは全血中の全 RNA を抽出し、HEV-RNA の検出、定量、ゲノタイピングを行った。調査は、全参加施設の審査委員会の承認を得てお

り、ヘルシンキ宣言に則って行った。また、調査に参加する informed consent を、全提供者が文書で提示した。

結果：試料提供者の年齢は 0-83 歳（中央値 57 歳）で、男女ほぼ同数だった。移植後からの日数は 0-297 日（中央値 81 日）で、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸、コルチコステロイドがそれぞれ 72%、17%、36%、36%に投与されていた。抗 HEV-IgG、-IgM、-IgA の陽性率は、それぞれ 2.9%、0.05%、0%だった。血清 HEV-RNA は、2 人から提供された試料が陽性になり、両方の提供者とも慢性 HEV 感染を起こしていた。どちらの事例でも、周術期に投与した血液製剤の 1 つから HEV-RNA が検出され、ウイルスゲノム解析でそれぞれ同一のものだったことから、これらの提供者には輸血によって HEV が伝播したことがわかった。

結論：著者は、肝移植レシピエントにおける抗 HEV 抗体の保有率は 2.9%で、健康な日本人および欧州諸国の臓器移植レシピエントと比べ、低値であることを明らかにした。また本調査で、移植周術期の輸血によって感染した日本人の慢性 E 型肝炎患者が 2 名いることを、初めて明らかにした。

審査の結果の要旨

肝炎を起こすウイルスには、A 型肝炎ウイルスのように、主に汚染された飲食物を摂取することで伝播するものと、B 型・C 型肝炎ウイルスのように、血液・体液を介して伝播するものがある。HEV は、元来経口感染する肝炎ウイルスとして発見され、日本でも生肉の摂取が感染の危険因子と考えられている。しかし、HEV が輸血によっても感染することが最近注目されており、特に免疫抑制剤を投与される臓器移植レシピエントでの報告が続いている。しかし、日本の臓器移植レシピエントでは、HEV 感染の調査報告はほとんどない。

本研究は、日本の肝移植レシピエントを対象とした HEV 感染の後向き調査で、全国規模で行ったおそらく最初のものである。稲垣氏は、膨大な臨床データを集計・解析し、日本の肝移植レシピエントにおける HEV 感染の有病率を明らかにした。また、日本でも肝移植レシピエントに輸血後 E 型肝炎が起こった事例があることを、ウイルス学的に証明した。研究を遂行するに当たって、法的小および倫理的な面にも十分な配慮がなされていた。本研究で得られた知見は、肝移植レシピエントに投与する血液製剤の管理に注意を払わせる嚆矢となるものであり、今後の肝移植レシピエントにおける E 型肝炎の予防に大きく役立つものと考えられる。また、肝移植以外の理由により免疫不全状態になっている患者の E 型肝炎の疫学にも、人々の関心を向けさせるものである。

加えて、著者は E 型肝炎に関する 3 つの副論文を提出しており、著者が本疾患に関し、世界の研究動向を含めた十分な知識を持ち、今後更なる研究を主体的に計画・実施できると推測できる。

平成 28 年 8 月 3 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。