

シンポジウム

C型肝炎の問題と最新研究

宮村 達男

(国立感染症研究所・ウイルス第二部部長)

座長 赤塚俊隆 (埼玉医科大学微生物学教授)

では早速、最初の演者の先生を紹介したいと思います。国立感染症研の宮村先生ですが、宮村先生は昭和45年に新潟大の医学部を卒業され、国立予防衛生研究所腸内ウイルス部に入られました。NIHに留学したあと、University of California, San Francisco (UCSF)の研究室、それからカイロンという会社の研究室にも留学して、当時、non A, non Bと呼ばれていたウイルスの研究をしました。その後、WHOの仕事もされ、ポリオのglobal eradication programのspecialized laboratoryのディレクターもされています。そして、B型肝炎のワクチンの開発で厚生大臣の表彰を受け、また野口英世記念賞もいただいています。

たしか私の記憶がまちがってなければ、数年前に雑誌“Science”が「日本の科学」の特集を組んだ時、日本で最もアクティブな研究者の1人として紹介されました。

では宮村先生、よろしくお願いします。



赤塚先生、ご紹介ありがとうございます。今日はC型肝炎の話をしてします。C型肝炎ウイルスは、ごく最近明らかになったウイルスですが、このウイルス自体は昔からありました。

C型肝炎は、輸血後の肝炎として臨床的には非常に大きな問題となっていました。皆さんご存じの

ように、ウイルスはその核酸の種類によって、DNAウイルスとRNAウイルスとに大きく分けられます。C型肝炎ウイルスはRNAウイルスでフラビウイルス(Flavivirus)やペスティウイルス(Pestivirus)というなかまに入ります。この中には日本脳炎やデング熱、黄熱病などの原因ウイルスが知られています。先程赤塚先生が言われましたが、僕らは1980年代の初めから赤塚先生や志方先生などと一緒に、非A非B型肝炎ウイルスのハンティングをやっていました。でもそのとき、輸血後肝炎の原因となるC型肝炎ウイルスが日本脳炎やデングのような、蚊やノミなどによって媒介されるARBOVIRUS (arthropod-born virus) のなかまとは考えにくかった。

非A非B型肝炎ウイルスとしてC型肝炎ウイルス

が発見される過程で、ほぼ同時に経口感染するE型肝炎ウイルスの遺伝子が分離同定されました。このウイルスはやはり経口感染するA型肝炎ウイルス同様、決して慢性化することはありません。私たちはこのE型肝炎ウイルスについても研究対象としているのですが、私たちの調べたかぎりでは、日本固有のE型肝炎ウイルスが存在し、感染がひろがっていることはないだろうということでした。しかし最近、こちらの藤原先生をはじめ東芝病院の三代先生など、特に重症な非A非B非C型の肝炎の中で、E型肝炎はあなどれないという報告があります。大変重要なことですが、それについてはまたいづれ別の機会でご話します。今日は触れません。

私たちが研究をスタートしたころ、輸血をすると10-20%の人が、もとの病気は治っても輸血後肝炎になっていた。C型肝炎ウイルスが見つかって、C型肝炎ウイルスをふくんだ血液をスクリーニングすることが可能となって、我が国では輸血後肝炎はほとんどなくなった。C型肝炎ウイルスは高率に持続感染し、その後慢性肝炎へと進展してゆきます。したがっていま一番大切なのは、こういうキャリアの人たちにおいていかに発症を予防し、ウイルスを排除するか、それが一番の課題です。例えばワクチンという一つの方策も、そういう目で見ていくことが必要だと思われます。

これは歴史的に有名な“Science”にサイド・バイ・サイドで出たカイロングループの仕事です。QL Choo, George Kuo, Mike Houghton という三銃士が、非 A 非 B 輸血後肝炎の原因ウイルスのゲノムの cDNA の断片を取りましたという 1989 年のペーパーです。もうひとつは取れた cDNA を発現させ、この cDNA の発現産物に対する抗体が特異的に輸血後肝炎の患者さんに見つかるといふ仕事です。これはサイド・バイ・サイドで出ているところに深い意味があり、はじめのは遺伝子の分離のペーパーであり、2 番目は遺伝子の同定のペーパーです。

ここで強調したいのは、この Bradley というアメリカの CDC の研究者の貢献です。この人がチンパンジーを用い、非常にいい感染実験をやっていました。そのデータが実際に Molecular Biology の手法を駆使したカイロングループの遺伝子クローニングの作戦に大きな意義を持ちました。この Bradley さんが、チンパンジーへの血液の感染実験から、(僕は少し反対をしていたのですが、) RNA ウィルスである、しかもトガウィルス属に入るエンベロープウィルスであると。そういう仮説をもっていたのです。私たちがこのカイロンのグループとクローニング実験をスタートしたときは、この Bradley の仮説にしたがったのです。実際彼はキャリアチンパンジーの血液の感染性の証明されている分画をもっていた。そして、これから述べますが、そこからトガウィルスに非常によく似たウィルスの断片が取れたわけです。

このペーパーはもう一つ深い意義があります。世界のいろいろな非 A 非 B 型肝炎患者の血清が調べられ、C 型肝炎ウィルスが、たしかに世界中の輸血後肝炎の普遍的な原因因子であることが明らかになったわけです。

その決め手となった抗体アッセイはどうかというと、二つ重要なペーパーがあります。一つは“New England Journal of Medicine”に出た NIH の Harvey Alter らのものです。

もうひとつが日本のグループによるものです。これらは非常によく似た目的と結果が示されています。

前者はアメリカの輸血後肝炎患者の血清、後者は日本の輸血後肝炎患者の血清が調べられました。これは東京の清瀬の国立療養所で、外科手術のときに輸血を受けた患者さんが、そのあと多峰性の GOT, GPT の異常を示したあと、抗 HCV 抗体が出てきたという例です。こういう例をずっと集めてきますと、経過が長い例では、この抗体が非常に高い頻度で見つかる。更に実際に輸血に用いられた血液をもう 1 回調べ直しますと、このような供血者の血液の中に少なくとも 1 人の陽性例が見つかったのです。

それからもう一つ、Alter たちの解析の中には出てこないのですが、日本のペーパーには 1365 人の実際

に輸血に用いられた血液を提供した人たちのパイロット血清が保存されており、これを retrospective に調べました。その抗体の値をリンクさせてこの正規分布を越える一群の血液を受けた患者さんは輸血を受けたあとどうなったのかというレトロスペクティブな解析がなされた。その結果、これらの血液はほぼ 100%、輸血後肝炎を起こした元凶であったことがわかりました。これこそこの新たなアッセイ系の、カットオフ値の算出の決め手となったのです。この仕事の意義は非常に高く、もっと評価されてしかるべきであろうと思います。

もう一つ、HCV 抗体を調べて意義深い重要なペーパーは、C 型肝炎のキャリアが、肝臓の患者に非常に多いことを示したものです。これから述べますが、C 型肝炎ウィルスは明らかに肝臓を起こす癌ウィルスである。これは血清学的に初めてそれを示したペーパーです。まとめますと、日本においては肝細胞癌の 80% は C 型肝炎由来で B 型肝炎は少ない。そしてこの C 型肝炎ウィルスの感染は血液を介して成立するということです。

ところが、C 型肝炎ウィルス研究の一番の問題点は、培養細胞で増やすことができないということです。いまだに増やすことができません。今日のセミナーの後半にこれについてのチャレンジの話をしていただくつもりですが、いままでのところ培養細胞で C 型肝炎ウィルスの感染性粒子を産生させることは依然としてできていないのです。

もう一つの問題点は、チンパンジーに代わる適当な実験動物がないということです。例えばウィルス増殖の阻害剤やそれからワクチンの評価をするためにどうしてもチンパンジーを使わなくてははいけない。そういう意味で先程、東京清瀬の患者さんの血清をレトロスペクティブに調べることができたということは実に貴重であったと云わねばなりません。

ご承知のようにインターフェロンの効果というのは決して万全ではないし、C 型肝炎ウィルスにはいろいろなタイプがあり、ウィルスのタイプによってはインターフェロンの効き方がそれほどかんばしくない。そういうことで、これからの研究対象は新しい治療、全く新しいメカニズムに基づく、新しい治療薬を開発しよう、あるいは治療用のワクチンを開発しようということが C 型肝炎研究に課せられた一番の課題です。

ではこれからしばらく C 型肝炎の遺伝子の構造と機能について話します。

フラビウィルスは、一本の単鎖 RNA をそのゲノムとして持ち、大きな前駆体の蛋白がまず翻訳され、それがウィルスのプロテアーゼ、および宿主細胞由来のプロテアーゼの共同作用により、ウィルス固有の蛋白が生成されます。そして、遺伝子の前半 3 分の 1 にウィルスの粒子を構成する構造蛋白をコードする領域が

ある。それにひきつづきウイルス粒子を構成はしないけれども、ウイルスの増殖にはエッセンシャルな酵素例えばプロテアーゼやポリメラーゼをコードする領域が並んでいます。

その前駆体の蛋白のコード領域の前に、5'側の非翻訳領域があります。C型肝炎ウイルスの場合は、他のフラビウイルスにくらべて長い領域です。特徴的な立体構造を取ります。

一方、3'側にも非常によく保存されている98Xという配列があります。これもC型肝炎ウイルスの遺伝子でユニークな点です。構造蛋白としてエンベロープ蛋白がありますが、E1とE2とでheterodimer(二量体)を作り、粒子の表面を形成しています。

一方で、ウイルス由来のプロテアーゼは2種類あります。NS2とNS3とをcleaveするNS2プロテアーゼとNS3のセリンプロテアーゼです。NS3セリンプロテアーゼにはNS4AがCofactorとして働きます。ウイルスの固有の蛋白がこのようにして作られていくわけです。

そして先程言いましたように、第一世代のカイロン社の抗体検出系というのは、このNS3からNS4にかけての領域を発現させた蛋白に対応しています。

これからしばらくC型肝炎ウイルスのコア蛋白の話をします。

もう1回、先程の患者さんのプロファイルをみましょう。この多峰性のGPT上昇がはじまる直前に、すでにこのコアに対する抗体が出ていたことがわかりました。更に、この患者さんが発症するに至った10単位の血液の中に、コア蛋白に対する抗体を有している血液が確かに検出された。したがってこの蛋白に対する特異抗体の存在は、感染性のウイルスの存在と一致することが明らかになりました。

これが第二世代の抗体検出系として、このコアの領域を入れることになった根拠です。こうして輸血後のC型肝炎は激減しました。今では更にNATの検査として、日赤ではHCV、HIV、HBVについて核酸検査がそれぞれの血液に対してなされ、世界で最も鋭敏なスクリーニング体制が確立しました。

HCVのコア蛋白は非常に効率よく産生されるわけですが、これはヌクレオキャプシドを形成して、ウイルスのゲノムと結合するもので、ウイルスの構造蛋白となる以外にもいろいろな機能があります。核移行シグナルを持っていて、細胞質で産生されたコアの蛋白が、種々の修飾をうけて核に移行する。それからその先、いったん核に移行したコア蛋白がまた細胞質に移行するという複雑な機能もあります。

蛋白の機能を考える時一つの蛋白が細胞の修飾をうけ、又、局在が変化して種々の機能にかかわるわけです。細胞-ウイルスのinteractionを研究するのにひとつの大きな風穴があきました。

C型肝炎のコア蛋白は宿主、あるいはC型肝炎ウイルス固有のプロモーターの調節をしたり、アポトーシスに関しては、up-regulateしたり、down-regulateしたりします。それから、細胞内の骨格構造物であるアクチンと特異的に結合したりする。更には脂肪代謝と密接にかかわっていて、最終的には肝細胞癌と密接にかかわる、そういう機能があります。

まず第一に、コア蛋白とウイルスゲノムが特異的に結合して、ヌクレオキャプシドを形成することを示しました。そして、コアのどの領域がRNAのどの領域と結合しているかをまとめました。

それからもう一つ、このコア蛋白を発現させて調べているうちに、このコア蛋白は、5'の非翻訳領域の一部に特異的に結合し、その自身の蛋白の翻訳を抑制することがわかりました。これは一見意外ですが、でもよく考えてみると例えばC型肝炎ウイルスが持続感染し、自身のウイルス増殖を自身で制御するメカニズムについて、大変重要な示唆を与えているのかもしれない。

もう一つわかったことは、このコアの蛋白のC末端側を削っていきます。191アミノ酸から成るフルサイズのコア蛋白は細胞質に存在しますが、それから削っていきますと核に移行します。E1、E2の蛋白を強発現させますと、そこにコア蛋白がマージしてきて、E1とコアとが結合することがわかります。

そこで、このE1蛋白質をE2とともに発現させ、ここにあります糖鎖の付加シグナルをトリプシン処理をして、細胞質内のドメインを壊します。あるいは、このようなシグナルを丹念に一つずつつぶしていきまして、次のようなモデルを作りました。長い前駆体の蛋白ができたときに、コアの蛋白がここと、E1蛋白のこことか結合する。E1中の細胞質のドメインとコア蛋白とが結合して粒子構造をつくるということです。今日までDubissonのモデルというのがありますが、これではE1蛋白の細胞質ドメインがあまりにも短くこれではE1、E2とコア蛋白が、細胞質の中で結合することをうまく説明できないのです。

これから私たちは更にHCVの成熟機構について、このようなモデルを中心として更に仕事をつづけるつもりです。

もう一つ、コアの蛋白のことについて調べていく過程で重要なことは、このコアの蛋白は、脂肪肝と肝細胞癌をトランスジェニック・マウスで起こすことです。そして、コアの蛋白の領域を全長即ち191アミノ酸を導入したものと、コントロールとしてE1、E2の領域を導入したそういうトランスジェニックマウスをつくりました。この実験のポイントは、発現の為のプロモーターとしてB型肝炎ウイルスのX蛋白のプロモーターを使ったところです。結果として、高いコアの発現が得られました。これは生後10週目の組織像

です。コアを発現しているマウスでは、まさにヒトの脂肪肝のようにズダン染色で脂肪滴が染まります。しかし、炎症像や肝癌は全く起こってこない。それではびっくりすることなくフォローしていったのが次のスライドです。

20週、寿命の終わり近くになりますと、このような肝細胞癌が出てきました。組織像を見ますと肝細胞癌の周囲に adenoma があり、nodule-in-nodule という人間の肝癌と非常によく似た特徴を示しました。そして、このように細胞質にはコアの蛋白が発現しています。

そしてもう一つ、ヒトの肝癌に非常によく似ていることは、こうやって樹立したマウスの系は、肝癌ができるのは圧倒的に雄である。雌にもできるのだけれども、それは頻度が非常に少ない。ヒトの肝癌の場合も、圧倒的な性差があります。少なくともトランスジェニックマウスの系で、コア蛋白が肝癌の誘導には確にかかわっているけれども、それだけでは説明できない宿主因子の関与が何かあるはずである。その中の一つが、このような雌雄間で発現が異なっている因子がかかわっている可能性は否定できないと思います。

もう一つが肝癌細胞における脂肪変性です。アポリポ蛋白 A II とコア蛋白を染めますと、この二つの蛋白の局在は非常によく一致します。これに対して Apo A I は全く別な挙動を示しています。

これはコントロールとして C 型肝炎ウイルスの E1, E2 蛋白を導入したトランスジェニックマウスですが、これには癌が生じません。ここではその代わり唾液腺にこのようなシェーグレン症候群様の、リンパ球の浸潤を見ました。おもしろい所見ですがこれについては、もう少し解析が必要です。

このトランスジェニック・マウスは、世界で多くの人たちが追試をしています。このごろぼつぼつと追試に成功した例が報告されてきていますが、うまくいっていない人がたくさんいます。それは一にかかって、コアの発現量が相当違うということです。我々の系は全体としてみれば人間の場合のコアの発現量に匹敵するような系と考えています。そしてこういうトランスジェニック・マウスの肝組織から、サブトラクション・メソッドで up-regulate されている遺伝子、更には down-regulate されている遺伝子を検索しています。差が認められる遺伝子の中には、先にのべた脂肪代謝に関係のある遺伝子やあるいは転写調節にかかわる遺伝子、細胞増殖や cell cycle にかかわりがあるような遺伝子、それから炎症にかかわる遺伝子、そういうものが続々と取れてきました。それを今一つ一つ検証をしているところです。

そうすることで、今、この C 型肝炎ウイルスのコアの蛋白は、粒子形成にかかわるだけではなくて脂肪肝やあるいは今日は話しませんでした、ミトコンドリ

Aへの沈着も認められます。そこでいくつかの細胞の遺伝子とかかわったあげくに、最終的に肝癌になる。コアの蛋白の発現は、いくつかのマルチステップの一つとして肝発癌に関与していると考えております。

最近の C 型肝炎研究で、非常に注目を浴びたのが CD81 という分子です。C 型肝炎ウイルスは中々培養細胞で増殖させることができない。しかし実際 in vivo では増えているわけですから、レセプターがうまく発現していないからと考えるのも当然です。イタリアのカイロングループが、E2 の蛋白が CD81 と特異的に結合することを見つけこれがレセプターだと提唱しました。

C 型肝炎ウイルスが実際にレセプターを発現している細胞に出会ったときに、どうやって侵入していくのか、その初期過程を追おうというわけです。ウイルスは、いくつかの方法で細胞に侵入してゆきます。

一つは、インフルエンザウイルスや日本脳炎ウイルスのように、レセプターを介して結合したものがエンドサイトーシスによって細胞質の中に入って、脱核をして遺伝子を放出する。

もう一つは、HIV や麻しんウイルスのように、ウイルスの表面と細胞の表面とが、融合して侵入する。そして C 型肝炎ウイルスの場合はどうも前者のかたちをとっているということがわかりました。

これは非常に古い話になりますが、カイロンのグループがこの C 型肝炎ウイルスの遺伝子を使った段階で、だれもがウイルス表面の E1, E2 蛋白がワクチンの第一候補になると思ったわけです。大量の E1, E2 をつくり、チンパンジーに免疫します。免疫したチンパンジー群では 7 頭中 5 頭で感染が防御された。1 頭は RNA だけ検出されたけれども症状は起きなかった。もう 1 頭は、かすかな RNA も検出されたし、それから一過性ではあるが ALT の上昇もあったということです。免疫は完全ではなかったけれどこれは考えようによっては、非常に promising なデータでもあります。というのは、この感染防御が成立したチンパンジーについては、完全に抗 E1 抗体が出現していて、更に NOB という先程の E2 と結合することがわかっている抗体が出ていたのです。だからこのような抗体がうまく誘導できれば感染防御できるのだと。誘導できなかった 2 匹は、この NOB 抗体が誘導されなかったせいであると考えれば、7 匹中 5 匹でもこれは十分に評価はできると思います。

ただし、実際にこういう慢性 C 型肝炎の患者さんが自然治癒するケースは少ないわけですから、NOB をいかにして誘導するかが問題で、それができれば治癒にむかう可能性があるわけです。

そこで先般大阪大学に移られた松浦教授のグループと次のような仕事をしています。自然回復して NOB 活性を持っている患者さんの血液からヒト型のモノク

ローナル抗体を作ります。これをどうセレクトするのですが、3つの方法が考えられました。ひとつがこの今のNOBの結合アッセイです。もうひとつがレセプターがあると想定される細胞とリポーター遺伝子を発現させる plasmid を別の細胞に導入しておき、細胞融合が起こるか否かをみる。抗体にこの融合を阻止する活性があるかどうかをみる。

そして最後に、VSV というウイルスの表面を全部 HCV の E1, E2 におきかえた偽ウイルスをつくり、この偽ウイルスによって導入される遺伝子の発現を定量的にしらべ、抗体にこれを阻害する働きがあるかどうかを検証する。この3つの方法です。

このようにスクリーニングしたヒト型モノクローナル抗体の実際のウイルス排除能がチンパンジーで調べられています。

一方、C型肝炎ウイルスの研究は本当に日進月歩です。数年前には NS3 のセリンプロテアーゼの結晶を、アメリカのグループが作り上げました。今は、セリンプロテアーゼ、あるいは RNA ポリメラーゼが阻害剤のターゲットとなっています。今月の初めにアメリカで開かれました肝臓学会では、夢の経口ウイルス・インヒビターがベーリンガー社から発表されて、みんなの度肝を抜きました。それはたった1回の経口投与で、2週間後に、10の4乗のウイルスが減少したということです。

残り5分になりましたが、最後にいちばん肝腎なC型肝炎ウイルスの増殖について話したいと思います。

HCV のサブジェノミック・レプリコンが作られています。HCV の全体の遺伝子のうちの構造蛋白を除外し、RNA 増殖に必須な領域と非構造蛋白の後半部は残す、その上流にネオマイシンの耐性遺伝子を入れる。このような dicistronic な RNA コンストラクトをつくり、いろんな細胞の中に入れます。ネオの耐性の細胞株を選択してきた中で、HCV RNA の複製がないかということを見ます。これを見事にドイツの Bartenschlager という先生が一番乗りをはたしました。これは、ここ数年のC型肝炎の研究の中の、ブレイクスルー中のブレイクスルーです。

例えばここで NS5A に、インターフェロンへの感受性を規定している領域がありますから、例えばここに変異を入れると、その RNA の複製は認められると同時に、インターフェロンの感受性が変わるか確認されました。この系がいま世界中で使われ始めています。ただこのシステムがうまくいくのは、いまのところ HuH7 という特定の日本で樹立された肝癌細胞だけである。うまくいかないのは、このネオマイシンのセレクションがうまくいかないこともあるでしょうし、RNA の複製がうまくいかないこともあるでしょう。

しかし、これができてきたということで、次にはこの系を用いて全長の HCV の RNA を挿入して、HCV

の IRES のもとに読み取られ、複製し、翻訳が起こるようなシステムを HuH7 の細胞で確立させることが考えられます。

実際 Barten 先生らによればすべての蛋白が翻訳されて、産生される。しかも、それらはウイルス由来のセリンプロテアーゼの作用により、きちんとプロセスされている蛋白である。しかし、ウイルスの粒子、感染性の粒子というのは、未だ得られていないのです。ウイルスの増殖をきちんとコントロールする因子は、HuH7 で提供されるけれども、ほかの肝細胞ではされない。このような宿主因子を、これから地道に探していくということです。

私たちはずっと前から、赤塚先生のいたところから、なんとかして培養細胞で、C型肝炎ウイルスをオーソドックスな方法で増やしたいと思っていました。これは慈恵医大のグループと共同でやっています。三次元のラディアルフロー型の培養系を用いますと、非常にたくさんの肝細胞を、長期間にわたって生理的に培養することができます。

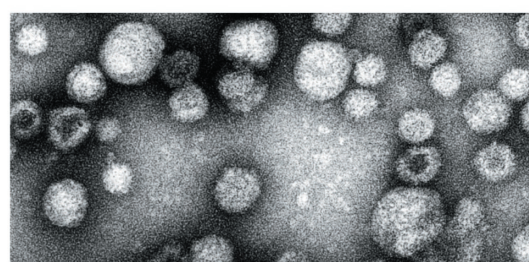
例えば培養の温度を少し低めに設定することにより、肝機能を保ちつつ長期の培養ができます。

ウイルス増殖の効率は悪いのですが、HCV の増殖がみられました。感染してからの培養液をプールしておきますとその増えたウイルスを回収することができます。先程の Bartenschlager 先生の系でもそうなのですが、増殖をくりかえすうちにいろいろな変異が入ってきます。その中で、最初感染時の配列と違う配列が出てくることに注目をしました。増殖のあいだにウイルス側に変異が入り、ひょっとすると細胞の中でよく増えるように変異した塩基配列を獲得したのかも知れません。私たちは特にこの NS3 と NS5 の領域での変化を調べています。

ところが、これは Bartenschlager の系で起こる変化と、それから New York の C. Rice が見つけている遺伝子の変化と、我々が東京でやっている遺伝子の変化に必ずしも一致しません。なかなか難しいです。

さてこの細胞培養液の中にこのような粒子構造が見られます。

これを遠心分画しますと、このような 57m ぐらいの球状構造をもった粒子が確認され、そこには HCV-RNA がふくまれていました。



50 nm

HCV particle

そして、回収されたウイルスを、新たなフレッシュな培養系に secondary passage を行います。やはり同じように長い潜伏期間のあと新たにウイルスの RNA とウイルスのコア蛋白が検出されます。

この系は C 型肝炎ウイルスの特性を反映しているのではないのでしょうか。肝細胞の中で C 型肝炎ウイルスは自ら自分の増殖を制御するメカニズムがあるのではないのでしょうか。そしてこのシステムはそれを再現しているのではないのでしょうか。C 型肝炎の研究で一番大切なことはこれから先、ウイルス増殖のメカニズムを明らかにして理にかなったウイルスの阻害剤や、理にかなったワクチンを作っていくことだと思います。そういうことがこれからの C 型肝炎研究の一番の課題だといって私の今日のお話を終わらせていただきます。

座長：ありがとうございます。質問がありましたらどうぞ。

藤原研司（埼玉医大）：内科の藤原です。どうもありがとうございます。2 点お伺いします。第 1 点は、東大の小池先生のトランスジェニック・マウスを見ても、発癌にはどうしてもこの脂肪化が必須条件のような印象を私は持っています。

宮村：同感です。

藤原：その場合、コアが脂肪化するメカニズムが、発癌とのインタラクションがあるのかどうか、その辺はいかがでしょうか。

宮村：それは原因か結果か 2 つの可能性をいつも考えなければいけないと思いますが、私は、現実には肝の脂肪化が必ず先行しますので、そのことには深い意味があると思っています。

藤原：まだこの辺はわかっていないのですね。

宮村：はい。

藤原：もう 1 点は臨床からの質問です。埼玉医大の場合、C 型で、要するに血液ルートのはっきりしない

症例は大体、二十数%ですから、全国的に見ても、大体 4 割は全く感染ルート不明というものがあります。先生のウイルス学的な観点から見て、どういうものがあるか、その辺は何かお考えはありますか。

宮村：C 型肝炎ウイルスが血液および血液の混じった体液を介して感染することは、まちがいないわけです。インフルエンザウイルスや麻しんウイルスなどと違い、感染してもすぐ発症しない。C 型肝炎の場合は、感染、発症の因果関係をレトロスペクティブに示すことが非常に難しいわけです。ただ輸血後肝炎の場合は非常にきれいに証明されましたが、輸血以外の場合は本当に感染が成立して発症するまでの時間が非常に長いので、C 型肝炎の輸血以外の伝播経路の追求の一番の問題点です。その中で同じ人口集団で、HIV や B 型肝炎ウイルスと比べて、性感染の効率を見ますと、C 型肝炎ウイルスの感染ははるかに少ないといわれています。効率が悪い。

藤原：ルートは。

宮村：はい。ルートは、例えば唾液の中にあるのではないとか、精液の中にあるのではないか。そして、検出されたという症例報告が、ちらほらと例えば“Lancet”のショートレポートに出ています。それがどれくらいの relevance があるかについては、ちょっと・・・。

藤原：確かに理論的にはセクシュアルであり、あるいは母子感染がありうとは思いますが、その頻度は、証明されたものはきわめて少ないです。それに比べて、全くパーセンテージが違うのです。大体、場所によってかなり違う。おそらく全国集計しますと、4 割ぐらいだろうと推定されるのですが、これはかなり、ある意味では社会的には非常に重要な問題ですので、そういった目でも、また先生方、ウイルス学的な面で教えていただければと思います。ありがとうございました。