



モンゴルの肝細胞癌におけるウイルス性肝炎の影響並びに D型肝炎ウイルスが関連する発癌の病理学的特徴を報告

<ポイント>

- ・モンゴルでは肝疾患の有病率が高く、B型肝炎ウイルス（※1）に感染している人がD型肝炎ウイルスにも重複して感染すると、肝臓の病態が更に重篤化するため、問題視されています。
- ・モンゴル日本病院における肝細胞癌患者の臨床病理学的解析により、肝細胞癌の原因としてB型ウイルス性肝炎が55.1%であり、そのうち51.8%がD型ウイルス性肝炎に重複感染していたことが分かりました。
- ・D型ウイルス肝炎に伴う肝細胞癌では炎症の程度が強く、また、CD4陽性T細胞（※2）がCD8陽性T細胞に比べて多く肝臓に存在することが明らかとなりました。
- ・CD4/CD8陽性細胞比を評価することはD型肝炎ウイルス診断の補助的なツールになると考えられ、疾患のスクリーニングに役立つと考えられます。

<報道概要>

モンゴルではB型肝炎ウイルス（HBV）やC型肝炎ウイルス（HCV）の感染率が非常に高いことが知られています。特にHBV感染者の60%以上がD型肝炎ウイルス（HDV）にも重複感染しているとされ、この感染率は世界最高水準にあります。HDVへの感染は肝疾患の進行が早く、肝硬変や肝癌といった致死的な病態に至ることから公衆衛生上の重要な課題です。しかし、これまでモンゴルにおけるHDV感染と肝細胞癌（HCC）の関連性に関するデータは限られていました。徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野（常山幸一教授、清水真祐子講師）及び微生物病原学分野（野間口雅子教授、駒貴明准教授）のグループは徳島大学の学術交流協定校であるモンゴル国立医科大学及びその附属病院であるモンゴル日本病院との共同研究により、HCC患者の臨床病理学的評価を行いました。本研究はモンゴルの肝癌の現状を明らかにしたとともに、HDVが関連するHCCの病理学的特徴を示した重要な報告です。本研究成果は2025（令和7）年1月27日に、Cancers（オンライン版）に掲載されました。

<研究の背景と経緯>

HDVは他の肝炎ウイルスとは異なり、単独では増殖できず、HBVを利用して感染性を獲得するユニークなウイルスです。HDVはHBV感染者への重複感染を通じて慢性D型肝炎を誘発し、HCCや肝硬変のリスクを高める病原体として知られています。慢性D型肝炎は、重篤な病態に進行しやすいのが特徴で、80%の症例で肝硬変を発症し、しばしば肝不全や肝細胞癌に至ります。日本でのHDV症例の報告は少ないものの、近年、HDVは世界中で評価が見直されており、HDV感染症は決して対岸の火事ではありません。

モンゴルにおいて肝疾患は公衆衛生上の課題で、肝癌と肝硬変の有病率は世界最高水準にあります。この背景には、モンゴルにおいて肝炎ウイルスが蔓延している影響があります。疫学的な研究によると、HBV患者の60%以上にHDVが重複感染していることが報告されており、これは世界基準の13%を大きく上回ります。肝疾患の影響を軽

また、ウイルスが肝臓のどの細胞に感染しているのか、HDV 陽性患者の肝組織を用いてウイルス抗原（※3）の分布を免疫組織化学染色（※4）によって解析しました。その結果、HBV 表面抗原（HBs）と HDV 抗原の陽性領域は明確に区分されていました（図3）。HBV に感染した後に HDV に重複感染するという前後関係をふまえると、この結果は HDV に感染した肝細胞では HBV の増殖が抑制されていることを意味します。

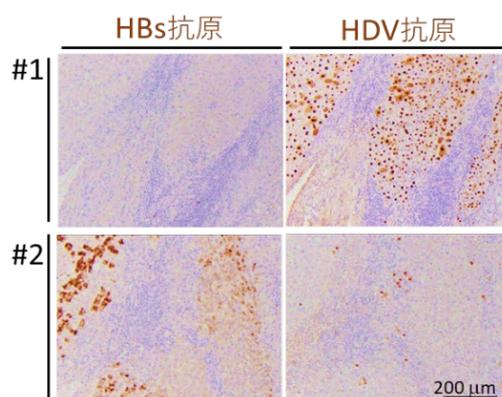


図3：HDV 陽性患者の肝組織のウイルス抗原分布
B 型肝炎ウイルスの表面抗原（HBs）及び D 型肝炎抗原に対する各抗体を用いた免疫組織化学染色像です。茶色はそれぞれ HBs 及び HDV 抗原の存在を示します。青色は細胞の核の位置を示します。
#1, 2 はそれぞれ同一患者の肝臓の連続切片です。

また、HDV 陽性の症例では CD4 陽性 T 細胞の浸潤が顕著であり、CD8 陽性 T 細胞は少ないという特徴が確認されました（図4）。この結果から、HDV 感染の診断には CD4/CD8 免疫組織化学染色が有用である可能性が示唆されました。HDV への感染を診断するための血液検査をルーチンで行えないような地域では、このような方法が診断の補助的ツールになると考えられます。

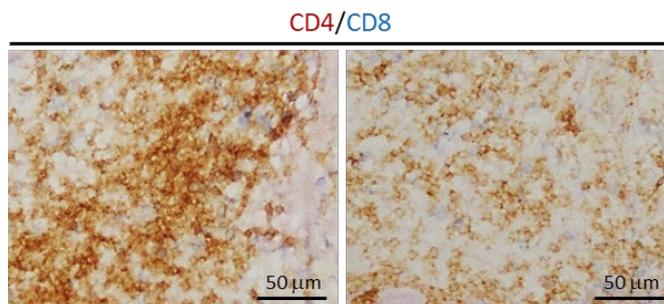


図4：HDV 陽性患者の肝臓における免疫組織化学染色像
CD4 陽性 T 細胞（茶色）及び CD8 陽性 T 細胞（青色）を染め分けています。

<今後の展開>

本研究ではモンゴルにおける HDV 関連 HCC の現状及び、HDV の病理組織学的な特徴を明らかにすることができました。HDV 感染の早期診断と治療の普及は、肝疾患の進行を抑え、患者の QOL 向上に不可欠なものです。本研究で示した CD4/CD8 免疫組織化学染色などを用いて今後、HDV 早期診断体制強化が望まれます。

【用語解説】

※1) 肝炎ウイルス：肝臓に感染して炎症（肝炎）を引き起こすウイルスの総称です。A 型、B 型、C 型、D 型、E 型の 5 種類があり、それぞれ感染経路や重症度が異なります。B 型と C 型は慢性化しやすく、肝硬変や肝細胞癌（HCC）への

進展が問題となります。HDV は HBV 感染者にのみ感染し、より肝硬変や HCC のリスクを高めます。

- ※2) CD4 及び CD8 陽性 T 細胞 : T 細胞はリンパ球の一種で、ウイルスなどの異物を排除するために誘導されます。一般的に、CD8 陽性 T 細胞 (分化するとキラー T 細胞になる) は強力な細胞傷害活性によってウイルス感染細胞を殺傷し、CD4 陽性 T 細胞 (分化するとヘルパー T 細胞になる) はさまざまな免疫応答を助ける働きをもつことが知られています。
- ※3) 抗原 : 体内に入ると免疫システムがそれを「異物」と認識し、反応を引き起こす物質のことです。ウイルスを構成している特定のタンパク質などが抗原になります。
- ※4) 免疫組織化学染色 : 抗原と抗体の反応を利用して、組織内の特定のタンパク質を可視化する染色法です。この手法は組織における抗原 (タンパク質) の発現部位を明らかにするために基礎研究で使われるほか、そのタンパク質の発現の有無によって病気を診断するために利用されます。

【謝辞】

本研究は、上記の徳島大学に加え、モンゴル国立医科大学の Battogtokh Chimeddorj 教授及びモンゴル日本病院の Adilsaikhan Mendjargal 院長らによる協力の下行われました。また、本研究は独立行政法人国際協力機構 (JICA) の「モンゴル国モンゴル日本病院における病院運営及び医療人材教育機能強化プロジェクト」(チーフアドバイザー 徳島大学大学院医歯薬学研究部長 赤池雅史教授) の支援を受けて実施されました。

本研究は、徳島大学研究クラスタープログラム、武田科学振興財団及び平和中島財団の助成金によって実施されました。

【論文情報】

掲載誌 : Cancers

論文名 : Histopathological features of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B and D virus infection: A single-institution study in Mongolia

著者名 : Orgil Jargalsaikhan, Wenhua Shao, Mayuko Ichimura-Shimizu (清水真祐子) *, Soichiro Ishimaru (石丸漱一郎) , Takaaki Koma (駒貴明) , Masako Nomaguchi (野間口雅子) , Hirohisa Ogawa (小川博久) , Shotaro Tachibana (立花尚太郎) , Battogtokh Chimeddorj*, Khongorzul Batchuluun, Anujin Tseveenjav, Battur Magvan, Bayarmaa Enkhbat, Sayamaa Lkhagvadorj, Adilsaikhan Mendjargal, Lkhagvadulam Ganbaatar, Minoru Irahara (苛原稔) , Masashi Akaike (赤池雅史) , Damdindorj Boldbaatar, Koichi Tsuneyama (常山幸一) * 責任著者

DOI 番号 : 10.3390/cancers17030432

お問い合わせ先

<研究に関すること>

徳島大学大学院医歯薬学研究部 疾患病理学分野

講師 清水 真祐子

Tel: 088-633-7066

E-mail: ichimura.mayuko@tokushima-u.ac.jp

徳島大学大学院医歯薬学研究部 微生物病原学分野

准教授 駒 貴明

Tel: 088-633-9232

E-mail: tkoma@tokushima-u.ac.jp

<報道に関すること>

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

Tel: 088-633-9116

E-mail: isoumu1k@tokushima-u.ac.jp