

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医科学 ）	氏名	MIRZAEV ULUGBEK KHUDAYBERDIEVICH
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ④・2 項該当		
論文題目 Epidemiological assessment of hepatitis E virus Infection among 1565 pregnant women in Siem Reap, Cambodia using an In-house double antigen sandwich ELISA. (カンボジア王国シェムリアップ州 1,565 人の妊婦を対象にした In-house 二重抗原サンドイッチ ELISA 法を用いた E 型肝炎ウイルス感染の疫学的評価)			
論文審査担当者			
主査	教授	坂口 剛正	印
審査委員	教授	久保 達彦	
審査委員	准教授	CHIMED OCHIR ODGEREL	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>E 型肝炎は、世界で、毎年推定で 2,000 万人が感染し、推定 330 万人が E 型肝炎を発症し、そして、56,600 人が E 型肝炎の関連で死亡している。その病原体である E 型肝炎ウイルス（HEV）の有病割合は、途上国を中心に高く、カンボジアは HEV 高侵淫地域として知られているが、途上国で使用可能な安価・簡便な検査方法がなかったため、HEV 感染状況の実態は明らかにされていなかった。また、HEV 感染の致死割合は通常 1～2%であるが、妊婦は 20%と高いことが知られている。以上の背景から、本研究は、安価・簡便な ELISA 法による HEV 抗体測定法を開発し、カンボジア妊婦集団の HEV 抗体陽性割合を評価することを目的に行われた。</p> <p>本研究では、カンボジアのシェムリアップ州で疫学・疾病制御学研究室が実施した B 型肝炎ウイルス母子感染実態調査で得られた保存血清検体を使用した。この調査の対象妊婦は同州の 3 医療機関で、2020 年 2～9 月に妊婦健診を受けたもののうち、同意の得られた 1,565 人であった。この調査では、同時に、5 つの社会人口学的項目（出生年、民族、最終学歴、児の数、世帯主の職業）および 2 つの既往歴情報項目（輸血歴、手術歴）を収集するために構造化されたアンケートを実施している。</p> <p>新たに、In-house 二重抗原サンドイッチ ELISA 法による HEV 抗体検査法を開発した。主要なコーティング抗原としては、C 末端にマウス Fc タグが付加されたリコンビナント HEV カプシドタンパク質（ORF2）を使用した。二次抗原には、His タグ付きのリコンビナント HEV 抗原タンパク質を使用し、これをビオチンで標識して、多価ストレプトアビジン HRP を用いた化学発光検出システムを構築した。</p> <p>1,565 人の妊婦の保存血清検体から検体 ID に基づき無作為に選択された 262 検体を用いて In-house ELISA 法の評価を行った。2 種類の HEV IgG 測定商用キット（特殊免疫研究所の IgG anti-HEV EIA、および Mikrogen GmbH の recomLine HEV IgG/IgM Lateral Strip Test Kit）を基準として、感度、特異性、ROC-AUC、一致率、コーエンの κ 係数を算出し、また費用を比較した。次に、全 1,565 検体の HEV 抗体を本手法で測定し、HEV 抗体陽性とそれに関連する因子の多変量解析を実施した。</p> <p>262 例を対象に In-house ELISA 法を評価した結果、本手法は、特殊免疫研究所のキットを基準とした時、感度 76%、特異度 94.1%、一致度 92.4%、$\kappa=0.61$ であった。Mikrogen の recomLine LIA を基準とした時、感度 71.4%、特異度 98.6%、一致度 94.3%、$\kappa=0.76$ であった。ROC-AUC はいずれも 0.85 で、良好な識別力を示した。一方、1 回あたりの検査費用は本手法 133 円、Mikrogen 社製キット 4,333 円、特殊免疫</p>			

研究所製キット 1,680 円と本手法は最も安価であった。次に、本手法を用いて全保存検体の HEV 抗体を評価したところ、全 1,565 人の妊婦における抗 HEV 抗体陽性割合は 11.6% (181/1,565) であり、年齢階級が高いと高値になる傾向を示した。HEV 抗体陽性者の中で 22.7% (41 人) が IgM 抗体陽性であり、主に若年女性で最近または進行中の HEV 感染を示していた。一方、IgM 抗体陽性の検体からは HEV RNA は検出されなかった。多変量解析の結果から年齢が高いことと世帯主の職業が公務員であること HEV 血清陽性と関連があることが示され、生涯にわたる暴露によるリスク増加が示唆されている。

以上の結果から、本論文は In-house ELISA 法による HEV 抗体試験を新しく開発し、この検査法が、安価でありながら、既存の 2 つの商用キットと強い一致性を示し、途上国等の資源が限られた環境において広範囲の HEV 抗体スクリーニング検査法として有望であることを示した。よって審査委員会委員全員は、本論文が MIRZAEV ULUGBEK KHUDAYBERDIEVICH 氏に博士 (医科学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。