

# 論文内容要旨

Combination therapy with NS5A, NS3 and NS5B inhibitors on  
different genotype of hepatitis C virus in human hepatocyte  
chimeric mice.

(HCV 感染マウスを用いた NS5A, NS3 または NS5B 阻害剤  
併用療法の genotype 間での抗ウイルス効果の検討)

Gut, 2013, in press.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田妻 進 教授

(病院 総合診療医学)

副指導教員：北台 靖彦 准教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

時 牛

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【背景と目的】近年、C型慢性肝炎患者に対する治療薬としてC型肝炎ウイルスHCVの複製・増殖に関与する非構造領域NSを標的とした治療薬Direct-acting Anti-viral Agent (DAA)の開発および臨床試験が進行している。これらの薬剤の多くは日本人のC型慢性肝炎患者の70%を占めるgenotype 1bをターゲットとして合成されている。しかし、これらの薬剤はgenotype 1bに対して強力な抗ウイルス作用を有する反面、C型慢性肝炎患者の20%を占めるgenotype 2に対しての抗ウイルス効果の評価は十分に行われていない。

今回我々は、HCVレプリコン細胞およびC型肝炎ウイルス感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、プロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤およびRNAポリメラーゼ阻害剤の2剤併用投与におけるgenotype別での抗ウイルス効果について検討した。

【方法】まず、genotype 1bおよび2aのHCVレプリコン細胞を用いてBMS-605339(NS3 protease inhibitor, NS3 PI), BMS-788329(NS5A replication complex inhibitor, NS5A RCI), BMS-821095(NS5B non-nucleoside analogue inhibitor, NS5B NNI)の単独投与におけるウイルス複製の抑制効果について薬剤添加72時間後のルシフェラーゼ活性を測定し検討した。

次に、genotype 1b, 2a, 2bのHCV患者血清を接種したHCV感染マウスを用いて、BMS-605339, BMS-788329, BMS-821095の単独および併用投与による抗ウイルス効果および薬剤耐性ウイルスの出現について、マウス血中HCV RNA量の測定およびNS3, NS5A, NS5B領域のアミノ酸配列を解析した。

【結果】レプリコン細胞において、BMS-605339, BMS-821095の単独投与によるgenotype 2aのIC50はgenotype 1bのIC50のそれぞれ23倍、116倍であった。BMS-788329では、genotype間のIC50は同等であった。

Genotype 1b感染マウスにおいて、BMS-605339, BMS-788329, BMS-821095の4週間連日単独投与では、投与1週間後にはHCV RNAの低下が見られたが、投与中HCV RNAの再上昇を認め、NS3領域にBMS-605339耐性であるD168E変異、NS5A領域にBMS-788329耐性であるY93H変異、BMS-821095耐性であるP495A, P495S変異が検出された。これらの変異について次世代シーケンサーを用いて解析を行ったところ、BMS-605339, BMS-788329投与したマウスでは薬剤投与中に薬剤耐性を検出し、BMS-821095投与したマウスでは薬剤投与前からNS5B領域に耐性変異が検出された。これらの薬剤をそれぞれ4週間2剤併用投与したところ、速やかにウイルスは陰性化し、投与終了12週間後もマウス血中HCV RNAの陰性化を持続し肝臓内のHCVは検出さずウイルスの排除が可能であった。一方、Genotype 2感染したマウスでは、これら2剤の併用投与にも関わらず抗ウイルス効果は不十分でウイルスの排除は得られなかった。

【結論】Genotype 1bに対しては非構造領域NSを標的とした治療薬Direct-acting Anti-viral Agent (DAA)の併用投与によって、インターフェロン製剤を使用しない新規治療法となる可能性が示唆された。