

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	時 牛
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Combination therapy with NS5A, NS3 and NS5B inhibitors on different genotype of hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice.</p> <p>(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)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 田 中 純 子</p> <p>審査委員 教 授 坂 口 剛 正</p> <p>審査委員 教 授 大 段 秀 樹</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>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・増殖に関する非構造領域 NS を標的とした治療薬, direct-acting anti-viral agent (DAA) が開発され, 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, DAA 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。本研究では, 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うち, NS5A 阻害剤を含む 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を行った。</p> <p>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 時間後のルンフェラーゼ活性を測定し検討した。</p>			

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。

結果は以下のように要約される。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 は検出されずウイルスの排除が可能であった。一方、Genotype 2 に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。

これらのことより、Genotype 1b に対しては非構造領域 NS を標的とした治療薬 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。

以上の結果から、本論文は DAA 併用投与における抗ウイルス効果を genotype 別で評価し、今後の C 型慢性肝炎に対する新しい治療法の開発に寄与する点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。