

Title	Combinations of two drugs among NS3/4A inhibitors, NS5B inhibitors and non-selective antiviral agents are effective for hepatitis C virus with NS5A-P32 deletion in humanized-liver mice
Author(s)	土居, 哲
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76428
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	土居 哲
論文題名 Title	Combinations of two drugs among NS3/4A inhibitors, NS5B inhibitors and non-selective antiviral agents are effective for hepatitis C virus with NS5A-P32 deletion in humanized-liver mice (ヒト肝細胞キメラマウスにおいて、NS3/4A阻害薬、NS5B阻害薬ならびに非選択的抗ウイルス薬のうち2剤以上を併用した治療法は、NS5A P32欠失変異を有するC型肝炎ウイルスに対して有効である。)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕 C型慢性肝疾患の治療成績はDirect acting antivirals (DAAs) の登場により劇的に改善されたが、非著効例では薬剤耐性変異が出現することが問題となっている。なかでもC型肝炎ウイルス (HCV) NS5A領域のP32欠失変異 (P32del) は高度な薬剤耐性を示すことが報告されている。P32del HCVに対する有効な治療法を探索することを目的に本検討を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 我々はHCV JFH-1株を基に、P32del HCVを作製し薬剤感受性実験を行った。P32del HCVはNS5A阻害薬 (daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, velpatasvir) に対して極めて高度な耐性を示した。一方、NS3/4A阻害薬 (simeprevir, asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir)、NS5B阻害薬 (sofosbuvir)、非選択的抗ウイルス薬 (interferon alfa-2b, ribavirin) に対する感受性は野生型ウイルスと同等であった。次にledipasvir / sofosbuvir併用治療不成功時にP32del HCVが出現したC型慢性肝疾患患者の血清とDAA治療歴のない野生型HCV感染患者血清をそれぞれヒト肝細胞キメラマウスに接種し、P32del HCV、野生型HCVともに持続感染を来したことを確認後、治療実験を行った。ledipasvirもしくはelbasvir単剤投与では野生型HCV感染マウスでは速やかにHCV RNA量が陰性化したのに対しP32del HCV感染マウスではウイルス量が減少せず、P32del HCVはNS5A阻害薬に対し耐性を示すことが確認された。ledipasvir / GS-558093 (sofosbuvir類似薬) 併用療法は野生型HCVに対して抗ウイルス効果を示したが、P32del HCVに対しては抗ウイルス効果を示さなかった。一方、simeprevir / GS-558093およびsimeprevir / interferon alfa-2bによる併用治療はP32del HCVに対しても一定の抗ウイルス効果を示した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕 P32del HCVが出現した症例に対して、NS3/4A阻害薬、NS5B阻害薬、非選択的抗ウイルス薬のうち少なくとも2剤以上併用した治療法が、有効な治療選択肢となり得る可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 土居 哲	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹原 敏博
	副 査 大阪大学教授 仁田 啓次
	副 査 大阪大学教授 熊 二郎 淳
論文審査の結果の要旨	
<p>C型慢性肝疾患の治療成績は、ウイルス蛋白を直接標的とした抗ウイルス薬であるDirect acting antivirals (DAAs)を用いた治療が導入されて以降、劇的に改善した。しかし治療非著効例においてC型肝炎ウイルス(HCV)NS5A領域にP32欠失変異(P32del)が出現することが報告された。本検討ではまずHCV JFH-1株を基に、P32del HCVを作製し薬剤感受性実験を行った。P32del HCVはあらゆるNS5A阻害薬に対して極めて高度な耐性を示した。一方、NS3/4A阻害薬、NS5B阻害薬、非選択的抗ウイルス薬(インターフェロン、リバビリン)に対する感受性は野生型HCVと同等であった。次にレジパスビル/ソホスビル併用治療不成功時にP32del HCVが出現したC型慢性肝疾患患者の血清をヒト肝細胞キメラマウスに接種すると、すべてのマウスでP32del HCVは持続感染が成立した。P32del HCV感染マウスに対するNS5A阻害薬/NS5B阻害薬併用療法は、抗ウイルス効果を示さなかった。一方、NS3/4A阻害薬とNS5B阻害薬またはインターフェロンの併用治療は一定の抗ウイルス効果を示した。本検討により、NS3/4A阻害薬、NS5B阻害薬、非選択的抗ウイルス薬のうち少なくとも2剤以上併用した治療法が、P32del HCVに対する有効な治療選択肢となり得る可能性が示され、臨床的に価値が高く学位に値するものと認める。</p>	