



薬剤耐性C型肝炎感染培養系を用いた薬剤耐性機序と臨床への応用

研究者所属・職名 : 北海道大学病院・特任助教

ふりがな すだ ごうき
氏名 : 須田 剛生

主な採択課題 :

- [若手研究\(B\)「HCVキメラウイルス感染培養系を用いた薬剤耐性機序の解析」\(2013-2014\)](#)

分野 : 消化器内科学関連、ウイルス学関連

キーワード : HCV、IFN、DAAs、薬剤耐性ウイルス

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)
C型肝炎に対する治療法は、最近までインターフェロンが主に使用されていた。しかしながら、その著効率は低く、原因探索と対策が必須であった。更に、近年になりウイルス構造蛋白をターゲットとしたdirect acting antivirals (DAAs)が開発され臨床において多く使用されるようになったが薬剤耐性HCVが問題となった。筆者らは独自に開発したHCV培養系を用いて薬剤耐性HCVの感染動態・最適治療法の探索を目指した。
- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)
独自に、急性肝炎症例から抽出したゲノタイプ2 b型のHCVとゲノタイプ2a型のJFH-1株のキメラウイルスを構築。高効率に培養細胞内で増殖が可能であることを確認した (Suda et al., Virology 2010)。同ウイルスと各抗HCV薬との長期培養により得られた耐性変異や、臨床においての報告された薬剤耐性変異を独自のHCV培養系に導入し薬剤耐性HCV感染培養系を樹立した。同培養系を用いて、薬剤耐性HCVに対する最適な治療法の探索を行った。

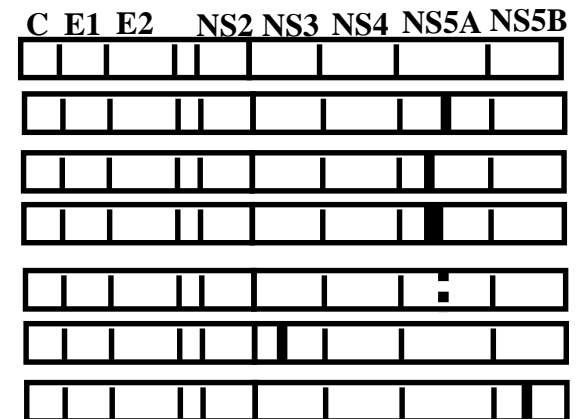


図1 薬剤耐性HCVの構築



薬剤耐性C型肝炎感染培養系を用いた薬剤耐性機序と臨床への応用

研究成果

- どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

In vitro において、高度薬剤耐性HCVの一部が抗ウイルス薬のリバビリン高感受性となる事を明らかにした。(Suda et al., Hep Res. 2019)

既存薬剤に、リバビリン加えたプロトコルにて治療を行う事により、DAA s に対する耐性ウイルスを高率に有するDAA s 非著効例に対して高い著効率が得られる事を明らかにした。(Suda et al., J Gastroenterol. 2017)

ゲノタイプ1型HCVの中で、NS5A aa32 欠損ウイルスは既存のNS5A 阻害剤が無効である事を明らかにした。(須田 JDDW)

ゲノタイプ2型HCVの中で、既存のNS5A 阻害剤が無効となるウイルスが存在する事を明らかにするとともに、最適な治療法を明らかにした。(Suda et al., Hep Res. 2019)

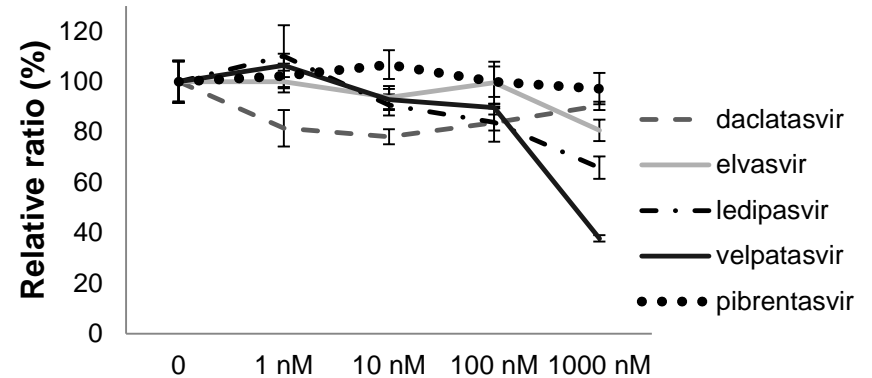


図2 既存のすべてのHCV NS5A阻害に耐性のウイルスが存在する

今後の展望

- 今後の展望・期待される効果

図3に示すように、実臨床にて問題となる薬剤耐性HCVが出現した際には独自のHCV培養系を用いて最適な治療法について検討を行い、実臨床への積極的な応用を目指して研究を行っていく。

図3 臨床で確認された新規耐性ウイルスをHCV培養系を用いて検証 →最適な治療の提示

