

報道関係各位

2019 年 4 月 10 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「薬剤耐性C型肝炎ウイルスに有効な薬剤を同定」 — 難治性C型肝炎に対する抗ウイルス療法の開発に期待 —

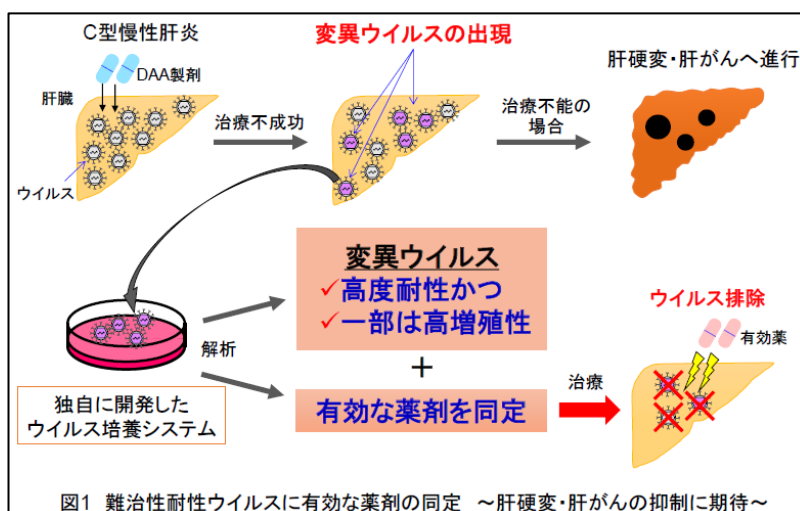
【ポイント】

- C型肝炎ウイルス感染患者は本邦において 100–150 万人と推定されており、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんの主たる原因であり、その対策が急務である。
- 近年、直接型抗ウイルス薬（DAA製剤）の登場により、高率にウイルス排除が達成可能となった一方で、DAA 製剤の治療不成功となった症例では、新たな薬剤耐性関連変異が生じ問題となっている。
- 本研究では、DAA 製剤の使用によって新たに生じたウイルスが高度耐性かつ一部は増殖能が高いことを明らかにし、一方で、これら難治性ウイルスに対する有効な薬剤を同定した。
- 本研究の成果から、難治性ウイルスを排除可能な抗ウイルス療法の開発が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝臓病態制御学講座の朝比奈 靖浩 教授、同消化器病態学分野の渡辺 守 教授と同医学部附属病院 消化器内科の新田 沙由梨 特任助教らの研究グループは、国立感染症研究所と大阪大学との共同研究で、難治性 C 型肝炎ウイルスに関連する薬剤耐性関連変異（P32 欠失変異、A92K 変異）が高度耐性、かつ一部の変異は高増殖性であることを明らかにし、さらに、これら超難治性ウイルスに有効な薬剤を同定しました（図 1）。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに日本医療研究開発機構肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2019 年 4 月 5 日（英国時間）にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

本邦では 100–150 万人がC型肝炎ウイルスに感染していると推定されています。このウイルス感染は慢性肝炎、肝硬変、肝がんの主たる原因となるため、その対策が急務になっています。近年、ウイルス蛋白を直接標的とする DAA 製剤の相次ぐ開発により高率にウイルス排除が可能となりました。



た。しかし、一部には排除困難な耐性ウイルスが存在し、さらに DAA 製剤を用いて治療不成功となった場合には、新たな薬剤耐性関連変異を生じ、最新の薬剤を用いてもウイルス排除が極めて困難な超難治例となる懸念があります(図 1)。

そこで本研究では、研究グループが独自に開発した HCV 感染培養系を用いて(図 2)、治療不成功によって新たに生じたウイルス遺伝子変異がウイルスの増殖に与える影響と、それらの薬剤耐性ウイルスに有効な薬剤を探索することを目的に研究が進められました。

【研究成果の概要】

研究グループは、独自に開発した培養細胞内で増殖する C 型肝炎ウイルスを用いて、そのウイルスに遺伝子変異を導入した変異ウイルスを作成しました(図 2)。変異ウイルスの作成に当たっては、DAA 製剤による治療をおこなってもウイルスが排除できなかった患者に生じたウイルス変異、すなわち NS5A 領域^{*1} の P32 欠失変異と A92K 変異^{*2} を中心として、1 つあるいは他の変異と組み合わせた複数の変異を導入しました。その結果、R30Q と A92K の二つの変異が入ったウ

イルスでは、高度の薬剤耐性を獲得するのみならず(図 3)、ウイルスが増殖しやすくなることが分かりました(図 4)。また、P32 欠失変異あるいは A92K 変異がひとつでも入ったウイルスでは NS5A 阻害薬^{*3} という在最も使用されている抗ウイルス薬が極めて効きにくい、すなわち高度薬剤耐性ウイルスとなることが分かりました(図 3)。一方、リバビリンやグラゾプレビル、ソホスブビルといった他の種類の抗ウイルス薬はこれらの変異ウイルスに対して有効であることを明らかとしました(図 5)。研究グループが先駆的に開発したウイルス培養増殖系を用いることで、これらの知見を世界で初めて示すことができました。

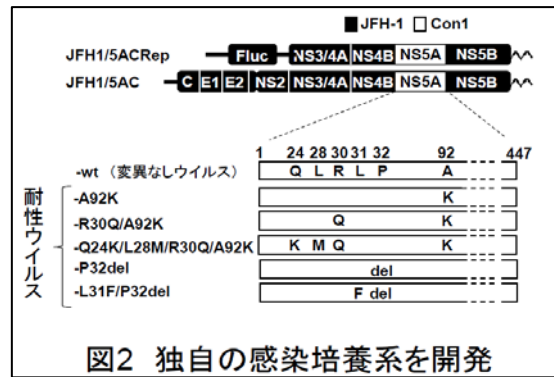


図2 独自の感染培養系を開発

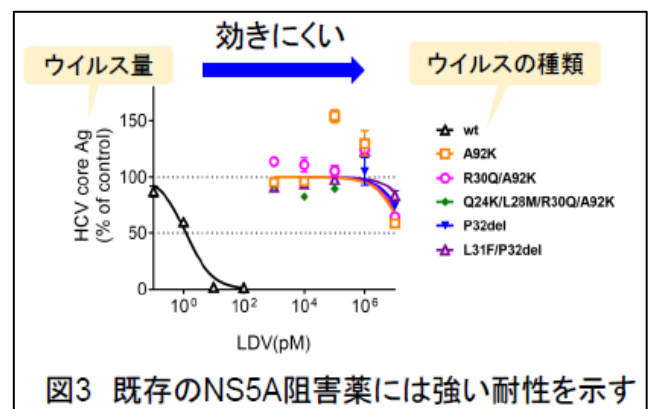


図3 既存のNS5A阻害薬には強い耐性を示す

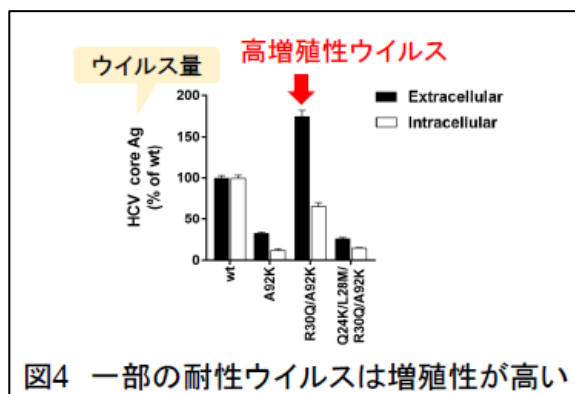


図4 一部の耐性ウイルスは増殖性が高い

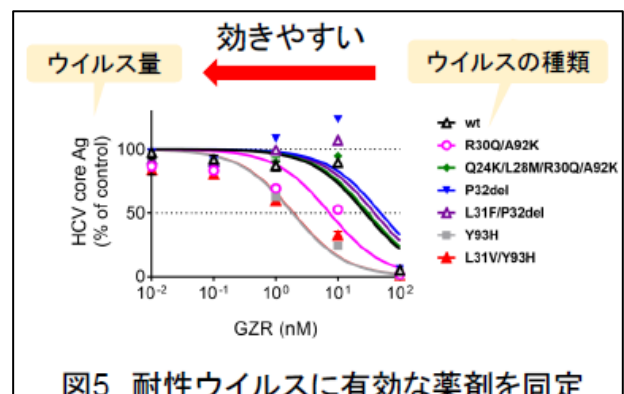


図5 耐性ウイルスに有効な薬剤を同定

【研究成果の意義】

C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス薬が相次いで開発される中で、新しい抗ウイルス薬を用いてもウイルスが排除できない難治性のC型肝炎患者や、治療不成功により新たに耐性ウイルスを生じ超難治となった患者に対する治療法の開発が急務となっています。DAA製剤を用いた治療による失敗が繰り返されると高度耐性変異が蓄積し、ウイルス排除が極めて困難な状況に陥ることが懸念されています。C型肝炎ウイルスが排除できずに持続的に感染が続くと、肝硬変に進行しやすくなること、肝がんが発生しやすくなることが分かっています(図1)。従って、C型肝炎ウイルスを完全に排除し、肝硬変への進行や肝がんの発生を抑えることが重要な治療戦略となります。

本研究ではこのような高度薬剤耐性変異をもつウイルスに有効な薬剤を同定することに成功しました。これらの薬剤の組み合わせや、また今回同定された薬剤と同じ種類の薬剤の効果を検証していくことによって、これまで治療法がなかった超難治性ウイルスを排除することのできる抗ウイルス療法の開発に繋がることが期待されます。

【用語解説】

*1 NS5A 領域

C型肝炎ウイルスを構成する蛋白の一つである非構造蛋白(NS)5Aをコードする遺伝子領域。その機能は明らかとなっていない部分も多いが、ウイルスの増殖や感染などに重要な役割を果たすと考えられており、近年新たに開発されたDAA製剤の重要な標的となっている。

*2 P32 欠失変異と A92K 変異

P32 欠失変異とは NS5A 領域の 32 番目のアミノ酸であるプロリンが欠失している変異、A92K とは NS5A 領域の 92 番目のアミノ酸であるアラニンがリジンに置き換わっている変異を示す。直接型抗ウイルス薬による治療によりウイルスが排除できなかった C 型慢性肝炎患者の血液から分離されたウイルスから同定された。この変異を持つウイルスは、最近の新しい治療によっても排除されにくい懸念が報告されている。

*3 NS5A 阻害薬

C型肝炎ウイルスの NS5A 蛋白に直接作用しその機能を阻害する直接型抗ウイルス薬の一種。現在本邦における C 型肝炎治療の key drug で、ほとんどの抗ウイルス療法に NS5A 阻害薬が含まれている。

【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Impact of novel NS5A resistance-associated substitutions of hepatitis C virus detected in treatment-experienced patients

【研究者プロフィール】

朝比奈 靖浩 (アサヒナ ヤスヒロ) Asahina Yasuhiro, M.D., Ph.D.

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

肝臓病態制御学講座 教授

・研究領域

肝炎・肝硬変・肝がん

新田 沙由梨（ニッタ サユリ） Sayuri Nitta, M.D., Ph.D.

東京医科歯科大学医学部附属病院

消化器内科 特任助教

・研究領域

ウイルス性肝炎・肝がん

渡辺 守（ワタナベ マモル） Watanabe Mamoru, M.D., Ph.D.

東京医科歯科大学

理事・副学長

統合研究機構長

オープンイノベーション機構長

大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野 教授

・研究領域

消化器内科学、再生医学

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

肝臓病態制御学講座 氏名 朝比奈 靖浩（アサヒナ ヤスヒロ）

TEL:03-5803-5877 FAX:03-5803-0268

E-mail: asahina.gast@tmd.ac.jp

東京医科歯科大学医学部附属病院

消化器内科 氏名 新田 沙由梨（ニッタ サユリ）

TEL:03-5803-5877 FAX:03-5803-0268

E-mail: snitgast@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp