

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた治療抵抗性の肝炎に関する研究

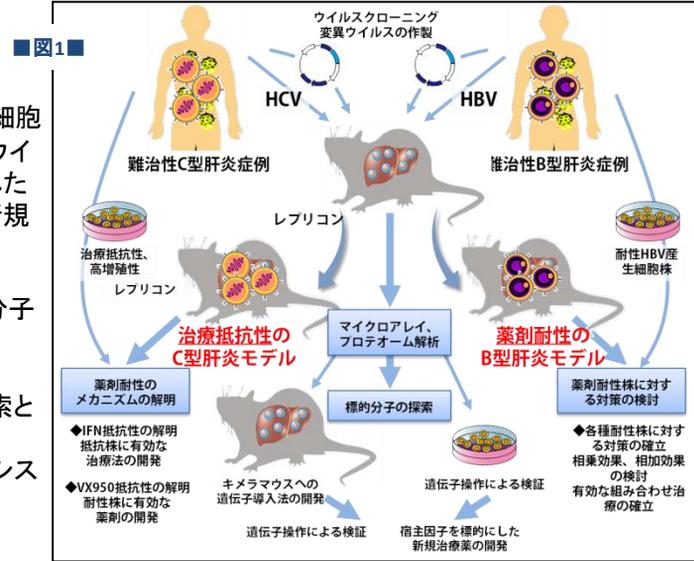
研究代表者: 茶山一彰(広島大学病院)

研究の背景と目的

B型(HBV)あるいはC型肝炎ウイルス(HCV)を感染させたヒト肝細胞キメラマウスを用いて、抗ウイルス作用を有する薬剤の探索、ウイルス増殖に関連するヒト遺伝子の探索を行うとともに、探索された分子の薬剤としての可能性を検証し、臨床応用が期待される新規治療法の開発を行った(図1)。

ウイルス・細胞・動物レベルでHCVに対する新規治療薬標的分子の探索と効果が実証できるシステムの構築を目的として研究を行った。

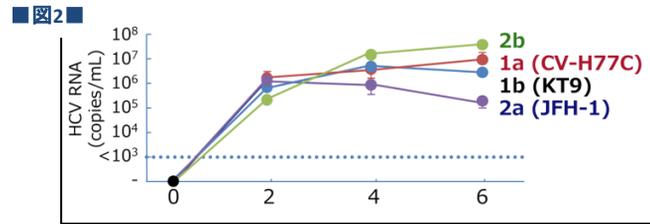
- ヒト肝細胞キメラマウスを用いた新規治療薬標的分子の探索と効果実証システムの構築
- 培養細胞を用いた新規治療薬標的分子の探索と効果実証システムの構築
- 治療抵抗性に関するウイルス因子の探索とその対策



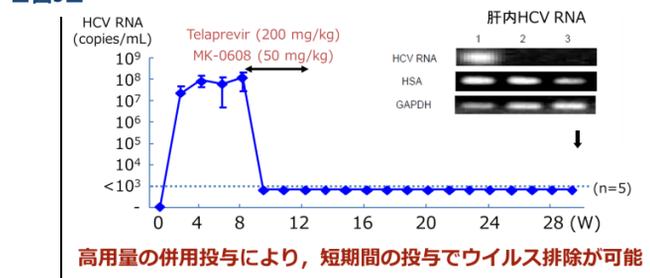
研究の成果

- 平成20-21年度には、以前より行ってきた患者血清を用いた感染のみならずHBVおよびHCV全長クローンを用いたリバーシジェネティクスの系を世界にさきがけ確立した。
- 本年度、これらの系をさらに発展させ、HBVに関しては、HBx欠損クローンを用いることにより、HBx蛋白がHBVの感染・複製に必須であり、抗ウイルス療法のターゲットとなることを見いだした。HCVに関しては、これまで確立したgenotype 1a,1b,2a型に加え、2b型HCVのリバーシジェネティクスの系の確立にも成功した(図2)。
- また1b型クローンのCoreやISDR薬剤耐性変異を挿入することにより、変異ウイルスの薬剤耐性能および複製能を検証する系の作製、さらにはCoreやISDR領域にアミノ酸変異を挿入することにより、変異ウイルスのIFN感受性や複製能を解析する系の作製にも成功した。
- HBVとHCVの干渉の不在を証明した。
- HIVのentry阻害剤であるPhosphorothioate oligonucleotide (PS-ON)、あるいは肝移植ドナーより抽出した肝由来リンパ球によりHCV感染が予防されること、ソヤサボゲノールB誘導体がIFNの効果を増強することを見いだした。また、治療のターゲットとなる新規候補化合物や候補遺伝子を見いだした。
- プロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤などの異なるHCV蛋白を標的とする薬剤を併用することにより、IFN製剤を使用せずともHCVの排除が可能であることを見いだした(図3)。
- 多数のHCV患者のサンプルを用いてHCVのCoreおよびISDR変異や宿主のIL28B遺伝子多型が、インターフェロンの治療効果と密接に関連していることが明らかとなった(図4)。

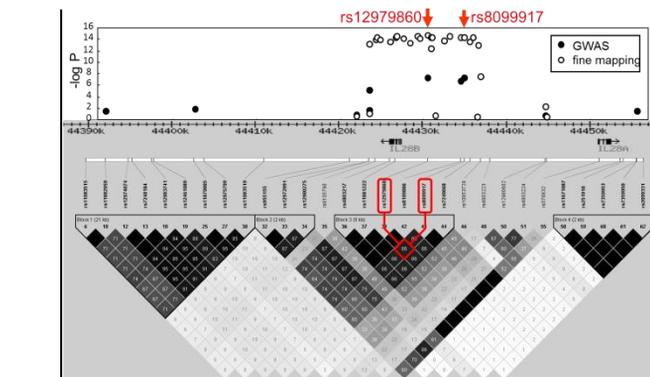
種々のgenotypeのinfectious clone感染マウス



HCV感染マウスへのDAA併用療法



IL28B領域に見いだされたIFNの治療効果と関連するSNP



今後の課題と展望

- 抗ウイルス薬の新規候補となる化合物の有効性を肝炎ウイルス感染マウスを用いて検証する。
- 臨床応用を目的として開発した新規治療法は、マウスを用いてさらに有効性や安全性を確認後、臨床応用へと発展させる。
- 特に異なるHCV蛋白を標的とした薬剤を併用する治療は、今後、IFN製剤を使用しない新規治療法として、今後のC型慢性肝炎に対する中心的な治療法となる可能性が高い。
- 今後、肝炎ウイルス感染マウスを用いて、さらに種々のプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤およびNS5A阻害剤を組み合わせ投与することにより、より有効な治療法を開発していく。
- 確立させたりバーシジェネティクスの系を用いて、難治性あるいは耐性ウイルスへの対策を検討していくとともに、治療効果に関連するウイルス側および宿主因子をさらに解明し、より有効な治療法を開発を行う。