

「ヒト肝細胞キメラマウスを用いた HCV 治療薬効果のジェノタイプ依存性検討」

加国雅和、立花亜里、森川良雄、立野知世

株式会社フェニックスバイオ

C 型肝炎ウイルス (HCV) の治療現場では、ウイルスのジェノタイプやミューテーションによって治療薬の薬効に差が生じることが知られている。

我々は、HCV 感染モデル動物として認知されているヒト肝細胞キメラマウスにおいて、HCV ジェノタイプ (実験 1) やミューテーション (実験 2) による薬効差の発現を検討した。

実験 1 では、同一のドナー肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウスに HCV のジェノタイプ 1a、1b および 2a をそれぞれ感染させた。これらの動物に、30 µg/kg の Peg-IFN α 2a を 1 週間に 2 回の頻度で反復皮下投与し、経時的に採取した血清を用いて血清中 HCV RNA 濃度を定量した。その結果、血清中 HCV RNA 濃度は、HCV1a において最大で初期値比 8% にまで低下し、HCV1b では最大 0.55%、HCV2a では最大 0.18% を示し、今回使用したジェノタイプ 2a、1b、1a の順に Peg-IFN α 2a の薬効が弱くなることが確認された。実験 2 では、実験 1 と同一のドナー肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウスに HCV のジェノタイプ 1a (NS5B 領域の C316 残基が野生型)、および株の異なる 2 種類の 1b (NS5B 領域の C316 残基が置換変異) をそれぞれ感染させた動物を利用した。これらの動物に HCV-796 (NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤) を 50 mg/kg の用量で 1 日 2 回反復経口投与し、実験 1 と同様に血清を経時採取して血清中 HCV RNA 濃度を定量した。その結果、血清中 HCV RNA 濃度の低下は NS5B 領域の C316 残基が野生型である HCV1a 感染群にのみ認められ、同群では血清中 HCV RNA 濃度が初期値から最大で 2 log 低下した。

以上の結果から、ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、HCV のジェノタイプやミューテーションに起因する薬効差を調べる事が可能と考えられた。