

5. HBV genotypeと核酸アナログの抗ウイルス効果

柘植 雅貴^{1,2}、村上 英介^{1,2}、平賀 伸彦^{1,2}、阿部 弘美^{1,2}、今村 道雄^{1,2}、茶山 一彰^{1,2}
広島大学大学院消化器・代謝内科学¹、広島肝臓プロジェクト研究センター²

【背景および目的】

近年、B型慢性肝疾患に対し、核酸アナログ (NAs) 療法が広く行われ、良好な抗ウイルス効果が報告されている。一方で、NAs 長期投与による薬剤耐性変異株の出現が問題視されており、耐性変異株の出現率は genotype (Gt) 間で異なることも報告されている。当研究室では、HBV 産生培養細胞株 (*in vitro* モデル)、ヒト肝細胞キメラマウス (*in vivo* モデル) を用いた薬効評価系の構築に成功しており、本研究では、同薬効評価系を用いて、各種薬剤耐性 HBV に対するテノホビル (TDF) の抗ウイルス効果について評価し、さらにその抗ウイルス効果の HBV genotype による違いについて検討した。

【方法】

患者血清よりクローニングした 1.4 倍長の HBV ゲノム (Gt A および C) を組み込んだ HBV 発現プラスミドに、種々の薬剤耐性変異を導入し、耐性株発現プラスミドを作製した。これらのプラスミドを用いて、各種 HBV に対する TDF の抗ウイルス効果を *in vitro*、*in vivo* モデルを用いて検討した。

【結果】

野生株における TDF の感受性を検討したところ、Gt A、C の IC₅₀ はそれぞれ 0.51 μ M、0.25 μ M と、いずれの Gt においても良好な抗ウイルス効果を認めたものの、Gt A において感受性は有意に低かった ($P < 0.01$)。そこで、この細胞株での結果について、*in vivo* モデルを用いて検討したところ、*in vitro* の結果と同様、Gt A における感受性は有意に低かった ($P = 0.023$)。さらに、LMV 耐性株 (rtL180M/M204V 株)、LMV/ETV 耐性株 (rtL180M/S202G/M204V 株) における TDF の感受性も、Gt A において感受性が低い傾向にあった。一方、LMV/ADV 耐性株 (rtA181T/N236T 株) では TDF 感受性の著明な低下を認め、いずれの Gt においても IC₅₀ は野生株の 4.0 ~ 5.0 倍に上昇した。TDF の感受性低下の原因を検索したところ、rtA181T では TDF 感受性に変化は認められなかったが、rtN236T 株において、TDF の感受性は有意に低下した ($P < 0.01$)。

【考察】

TDF 使用する際には、HBV genotype による抗ウイルス効果のばらつきが生じる可能性があり、注意が必要である。