



Title	慢性C型肝炎患者におけるソフォスブビル関連薬剤耐性変異に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	伊藤, 淳
Description	配架番号 : 2276
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12535号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65883
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Jun_Ito_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 伊藤 淳

	主査	准教授	本間	明宏
審査担当者	副査	教授	坂本	直哉
	副査	教授	平野	聡
	副査	教授	松野	吉宏

学 位 論 文 題 名

慢性 C 型肝炎患者におけるソフォスブビル関連薬剤耐性変異に関する研究
(Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection)

本研究で、申請者は慢性 C 型肝炎患者におけるソフォスブビル(SOF)関連薬剤耐性変異の自然発生の存在比率および耐性変異と背景因子との相関を検討した。

申請者は、シメプレビル併用療法を施行された Direct-Acting Antivirals (DAA)治療歴のない C 型肝炎患者の 96 症例を対象に、患者背景および薬剤耐性変異についての検討を行った。まず、C 型肝炎ウイルス(HCV)の NS3、NS5A、NS5B 領域のベースラインの薬剤耐性変異を Direct sequencing にて評価し、その結果 NS5B 領域の C316N の変異が 45 例 (46.9%) と非常に高頻度に認めた。また、L159F の変異は 1 例 (1.06%) に認め、同時に C316N の変異を有していた。次に、L159F の変異の存在比率を C316 野生型と C316N の各 10 症例に対し、次世代シーケンシングにより評価した。その結果、C316N の 10 症例のうち 3 症例に L159F の変異を認めた。また、C316N の変異と背景因子との検討において、C316N を有する症例では有意に HCV コアアミノ酸 91 番変異を有する率が高いことが示された。この結果から、DAA 治療非著効となった症例で後治療として SOF を含んだ治療を検討する際には、DAA 治療非著効に関連して獲得された高度薬剤耐性のため、これらの NS5B 領域の変異が SOF の治療効果に影響を及ぼす可能性に十分な配慮が必要と考えられる。

審査にあたり、副査の平野教授より、C316N の存在比率が高頻度である原因、L159F と C316N の共存の理由について質問があり、申請者は C316N の存在比率が高い理由として地域や人種などの違いや、治療歴が影響している可能性が考えられと回答し、L159F と C316N の併存理由として、L159F 単独の変異より L159F と C316N の多重変異を有する方がウイルスの複製能が高いことが原因として考えられると回答した。また、平野教授より、C316N の存在比率が高率であったことから、実臨床での SOF/レディパスビル(LDV)治療の期待される治療成績および、本邦の第三相試験と実臨床の治療成績の差の理由、発癌抑制の観点からの治療選択についての質問があり、申請者

は 2016 年の国内の報告も示し、DAA 治療歴のない症例では C316N があっても第三相試験とほぼ同等の治療効果が期待できるが、DCV/ASV 併用療法非著効例では治療効果が低下するため、そこに C316N が関与している可能性が考えられること、第三相試験と実臨床の治療成績の差の原因として DAA 治療歴の他に症例登録のバイアスおよび治療コンプライアンスの可能性が考えられることを回答した。発癌抑制については、DAA 治療の発癌抑制の効果については明らかではないが、SVR による肝予備能の維持といった観点なども踏まえ IFN 治療ではなく DAA 治療による SVR を優先するのが望ましいと考えられると回答した。副査の松野教授からは解析方法による存在比率の差について、C316N と SOF 治療の治療効果との関連を検証するための今後の研究計画について、DCV/ASV 非著効例の実際の治療についての質問があり、申請者は Direct sequencing、次世代シーケンシング解析などにより異なるため同じ方法での存在比率を比較する必要があること、DCV/ASV 非著効例の大規模な検討において、C316N も含めた NS5B 領域の耐性変異の測定が行われており、それらの症例の今後の治療成績を元に C316N が治療効果に影響するかを検討する方針であること、DCV/ASV 非著効例の実際の治療については発癌リスクと期待される治療効果をもとに SOF 治療または新規薬剤の認可を待つなどの選択をしていく必要があると考えられると回答した。副査の坂本教授からは、次世代シーケンシング解析、DCV/ASV 非著効例に対して実際に SOF 治療が導入された症例の治療成績と変異についての質問があり、申請者は次世代シーケンシング解析の概要について、北海道大学病院および関連施設で施行されている臨床研究の症例 16 例の治療成績および変異の存在比率と治療効果との関連について回答した。最後に主査の本間准教授から対象とした症例の治療歴と C316N との関連について、実臨床における耐性変異の測定についての質問があり、申請者は C316N と背景因子の検討で治療歴は統計的な有意な因子ではなかったことを回答した。また、耐性変異の測定は保険適応ではなく高額であることから安易に測定することができないが、外注検査として検査可能となっており、将来的には薬剤耐性を元に適切な治療方法を選択できるようにすることが、確実な治療および薬価など医療経済上望ましいと考えていると回答した。

本研究の基礎論文は Hepatology Research に Accept されており、国際学会においても高く評価され、今後の慢性 C 型肝炎患者の治療に際して重要な情報を提供することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。