

氏名	河合良成
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3962 号
学位授与の日付	平成 21 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Development of an HCV Relapse Model Using Genome-Length HCV RNA-Harboring Cells Possessing the IFN- α -Resistance Phenotype
(IFN- α 抵抗性全長 HCV RNA 複製細胞の特徴および有効な治療法を見出すための治療後再発モデルの構築)

論文審査委員 教授 山田 雅夫 教授 清水 憲二 准教授 四方 賢一

学位論文内容の要旨

C 型慢性肝炎は 1b 遺伝子型かつ高ウイルス群での根治率が依然として 50%前後である。治療無効群の中には、治療中一旦 HCV-RNA が陰性になっても終了後再燃する例も認められ、IFN 治療抵抗性群に対する有効な治療法の開発が急務である。我々は近年開発した全長 HCV-RNA(1b 型 HCV-O 株由来)の複製レベルを簡便に定量評価できる OR6 細胞レポーターアッセイシステムを基とし、IFN- α 抵抗性株を樹立した。IFN- α 抵抗性には細胞側因子が大きく影響していたが、ウイルス側でも適応変異などの複製高効率化が若干影響していることが明らかとなった。IFN- α 抵抗性株では I 型 IFN に対しては抵抗性を示したが、作用機序の異なる IFN- γ 、フルバスタチン(FLV)、シクロスポリン A(CsA)では有意差は無かった。IFN- α 抵抗性株を用いた治療後再発モデルにより、治療に作用機序の異なる薬剤を併用することで、コントロール株と同様に十分な治療効果(再発抑制効果)が得られることを確認した。今回構築した治療後再発モデルを用いることにより既存薬剤の新規投与方法や新規薬剤候補の探索が可能であると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、インターフェロン(IFN) α 抵抗性の C 型肝炎ウイルス(HCV) 全長 RNA 複製細胞を用いて、試験管内で IFN 治療後再発モデルを構築することを目的としている。C 型慢性肝炎については IFN 治療抵抗性群に対する有効な治療法開発が急務となるなか、新しく本研究者らの研究グループが開発した、全長 HCV RNA の複製レベルを簡便に定量評価できる OR6 レポーターアッセイ系を基として IFN α 抵抗性細胞株を樹立した。この細胞株は、I 型 IFN に対しては抵抗性だが、IFN- γ 、フルバスタチン、シクロスポリンには抵抗性を示さなかった。この細胞株を用いて IFN 治療後再発モデルを構築したところ、IFN α に加えて IFN- γ 、フルバスタチン、シクロスポリンのいずれかを併用することにより、十分な再発抑制効果が得られることをルシフェラーゼ測定によって示した。このように、本モデルが、既存薬剤の新規投与方法や新規薬剤候補の探索に活用できる簡便なアッセイ系であることを示すなどの重要な知見を示す価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。