

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

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 C 型慢性肝炎の 96 症例を対象とし、Direct sequencing により NS5B 領域の C316N の変異が高頻度であること、L159F と C316N の変異が共存していたことを示した。また、次世代シーケンシング解析により C316N を有する 10 症例のうち 30%に L159F の変異を認めた。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 の変異の存在比率、L159F と C316N の共存について質問があり、申請者は関連研究の知見を引用して回答した。副査の松野教授からは、C316N 変異と治療効果の検証のための今後の研究計画について質問があり、申請者は大規模な検討が行われていることを回答した。副査の坂本教授からは、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耐性変異についての質問があり、申請者は該当する症例の治療成績および耐性変異について回答した。最後に主査の本間准教授から実臨床における耐性変異の測定についての質問があり、申請者は耐性変異の測定の現状と将来的な展望を回答した。

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。