

# チンパンジーを用いた血液浄化法によるC型肝炎ウイルス除去の試み

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-12-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00049431">https://doi.org/10.24517/00049431</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



くろ  
10  
25

# チンパンジーを用いた血液浄化法による C型肝炎ウイルス除去の試み

研究課題番号： 10557054

平成10年度および11年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B)(2))  
研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 金子周一

(金沢大学医学部内科学第一講座助教授)

# 目次

研究課題	1
課題番号	1
研究代表者	1
研究分担者	1
研究経費	1
研究発表	2
はしがき	4
Cell cycle regulation of hepatitis C virus IRES-directed translation	6
Serum level of soluble interferon alpha/beta receptor as an inhibitory factor of IFN in the patients with chronic hepatitis C	17
Up-regulation of Type I interferon receptor by interferon-gamma	24
Quasispecies of hepatitis C virus in serum and in three different parts of the liver of patients with chronic hepatitis	29
Human hepatitis B virus X protein augments the DNA binding of NF-IL6 through its basic-leucine zipper domain	35
Investigation of albumin-synthesizing ability in rat cirrhotic liver-directed hepatocytes using primary hepatocyte culture	43

Floating density of hepatitis C virus particles and response to interferon treatment	50
RNA-dependent RNA polymerase activity of the soluble recombinant hepatitis C virus NS5B protein truncated at the C-terminal region	56
Expression of interferon alpha/beta receptor in the liver of chronic hepatitis C patients	64

平成 10 年度および 11 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B))  
研究成果報告書

1. 研究課題

チンパンジーを用いた血液浄化法による C 型肝炎ウイルス除去の試  
み

2. 課題番号

10557054

3. 研究代表者

金子周一 (金沢大学医学部内科学第一講座助教授)

4. 研究分担者

小林健一 (金沢大学医学部内科学第一講座 教授)

荻野英司 (鐘淵化学工業株式会社 研究職)

早坂郁夫 (三和化学研究所 所長)

5. 研究経費

平成 10 年度 : 2,900 千円

平成 11 年度 : 2,300 千円

計 : 5,200 千円

## 研究発表

### I. 学会誌等

- 1 . M Honda, S Kaneko, E Matsushita, K Kobayashi, GA Abel, SM Lemon. Cell cycle regulation of hepatitis C virus IRES-directed translation. Gastroenterology 118 : 152-162, 2000
- 2 . E Mizukoshi, S Kaneko, K Kaji, S Terasaki, E Matsushita, M Muraguchi, Y Ohtomo, K Kobayashi. Serum level of soluble interferon alpha/beta receptor as an inhibitory factor of IFN in the patients with chronic hepatitis C. Hepatology 30: 1325-1331, 1999
- 3 . E Mizukoshi, S Kaneko, M Yanagi, H Ohono, E Matsushita, K Kobayashi. Up-regulation of Type I interferon receptor by interferon-gamma. Journal of Interferon and Cytokine Research 19: 1019-1023, 1999
- 4 . A Sakai, S Kaneko, M Honda, E Matsushita, K Kobayashi. Quasispecies of hepatitis C virus in serum and in three different parts of the liver of patients with chronic hepatitis. Hepatology 30: 556-561, 1999
- 5 . H Ohono, S Kaneko, K Kobayashi, S Murakami. Human hepatitis B virus X protein augments the DNA binding of NF-IL6 through its basic-leucine zipper domain. Journal of Medical Virology 58: 11-18, 1999
- 6 . T Koura, S Kaneko, E Matsushita, H Ohno, K Kaji, K Kobayashi. Investigation of albumin-synthesizing ability in rat cirrhotic liver-directed hepatocytes using primary hepatocyte culture. Journal of Hepatology 31: 293-299, 1999
- 7 . A Sakai, S Kaneko, E Matsushita, K Kobayashi. Floating density of hepatitis C virus particles and response to interferon treatment. Journal of Medical Virology 55: 12-17, 1998

8 . T Yamashita, S Kaneko, Y Shirota, W Qin, T Nonomura, K Kobayashi, S Murakami.  
RNA-dependent RNA polymerase activity of the soluble recombinant hepatitis C virus  
NS5B protein truncated at the C-terminal region. *Journal of Biological Chemistry* 273:  
15479-15486, 1998

9 . E Mizukoshi, S Kaneko, M Yanagi, H Ohno, A Shimoda, E Matsushita, K Kobayashi.  
Expression of interferon alpha/beta receptor in the liver of chronic hepatitis C patients.  
*Journal of Medical Virology* 56: 217-223, 1998.

# はしがき

研究代表者 金子周一

(金沢大学医学部内科学第一講座助教授)

C型慢性肝炎はC型肝炎ウイルス（以下、HCV）の感染によって生じ、症例の多くは肝硬変へと進展し、最終的に肝細胞癌を合併あるいは肝不全や消化管出血をきたして死にいたる。このためインターフェロンを用いて体内からウイルスの除去を行い、慢性肝炎の段階で肝炎を沈静化をはかり、肝硬変や肝細胞癌への進展を阻止する治療が世界中で行われている。我が国においてもこれまで20万人を超えるC型慢性患者にインターフェロン治療が行われてきた。

しかしインターフェロン療法の有効率は限られており、血液中からのHCV除去率は治療症例の30-40%程度である。このためウイルスを除去する新たな治療法の開発が求められており、インターフェロンと併用する治療法が検討されている。

我々はこれまでHCVは、患者の血清中では抗体と結合して比重の重いHCV画分とfreeのウイルス粒子として存在する比重の軽い画分に分類できること、それらの存在様式とインターフェロンによる効果には関連があることを報告した。とりわけ抗体と結合して存在するウイルスが少ない症例が、抗ウイルス効果が高いことを報告した。このように血液中に存在するこのウイルスとくに抗体と結合しているウイルスを除去することによってインターフェロンの高い抗ウイルス効果が得られる可能性が得られた。これらは抗体と結合しているHCVを除去することによってインターフェロンの効果をあげるという今回の研究の有効性を支持する結果であった。

こうして存在する抗体と結合しているウイルスを除くことを目的として本研究ではカラムによる血液浄化療法の可能性を検討してきた。鐘淵化学にて作製された種々の吸着体を用いてバッチ法、ミニカラム法による基礎検討を行った。除去に必要な吸着体量や流量が検討され、またHCVと結合している抗体の吸着率に優れた吸着体を得た。

もっとも適した吸着剤を用いて、HCVに感染しウイルス量の多い2匹のチンパンジーに対して、三和化学（株）のチンパンジー飼育施設において血液浄化療法を行った。心電図、血圧を含めて全身状態のモニタリングを行いながら全身麻酔を行い、股動脈より透析



用のカテーテルを留置し、動脈血を得て、血清分離カラムを用いて血球成分を分離したのちカラムにて浄化を行った。

1 匹のチンパンジーにおいてはヒトに用いる抗凝固材の濃度より高容量を用いたにも関わらず、回路内にて凝血を生じ、十分な血液浄化を行うにいたらず、1 匹目は回路の運転状況と麻酔を含めたチンパンジーの循環動態の検討を行った。凝固剤の使用量と動脈血の流量が問題と考えられ、凝固剤の使用法とカテーテルの変更等を行うことが必要であった。それらを変更し、2 匹めチンパンジーにおいては十分な血流量が安定して得られ、浄化療法を行うことができた。2 匹とも循環・呼吸動態や腎機能に変動なく、血液生化学の変化も一過性であり安全に血液浄化療法を行うことができた。また術後も感染症等の副作用の発現はみられなかった。抗凝固剤を大量に用いたため、カテーテル刺入部における止血が問題となったが、吸着体を用いた血液浄化は安全に実施することが可能であった。

現在、より効率のよい吸着体を作製しており、本研究によって C 型慢性肝炎患者の流血中に存在する抗体と結合した HCV を吸着体を用いた血液浄化療法によって安全に除去出来る可能性が示された。今後は本療法とインターフェロンを併用することによって、HCV の除去率が高まることが考えられ、さらに研究をすすめている。