

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：肝細胞への取り込み機構に着目したC型およびB型肝炎治療薬新規奏功因子の同定
2. 研究開発代表者： 降幡知巳（千葉大学 大学院薬学研究院）
3. 研究開発の成果：

肝炎治療薬の肝取り込みには薬物トランスポーター（輸送体）が関与すると考えられ、また、それら輸送体の機能変動は、薬効や副作用発現に個人差を生じる要因となる。しかしながら、多くの肝炎治療薬についてその輸送体は明らかとなっていない。

上記に加え、近年肝炎ウイルスの複製に対する肝類洞内皮細胞の役割が明らかとなりつつある。したがって、肝類洞内皮細胞は治療薬が間接的に薬効を発揮する標的細胞である可能性がある。

一方、難治性C型慢性肝炎の治療効果向上に向けた施策や治療効果に影響を及ぼす背景因子の同定についても、上記を踏まえつつ明らかとしていく必要がある。

以上を踏まえ、本研究では、1) B型・C型肝炎治療薬の肝取り込み輸送体を同定し、遺伝的・環境的背景や薬物相互作用に基づくそれら輸送体機能の変動要因を明らかとすること、2) ヒト肝類洞内皮細胞株を樹立し、治療薬薬効発現における肝類洞内皮細胞の役割を明らかとすること、さらに3) C型慢性肝炎患者の治療効果に関わる宿主要因を明らかにすることを目的とした。

1) ヒト肝細胞および薬物輸送体発現系を用いた解析により、B型肝炎治療薬エンテカビルは organic anion transporter 2 (OAT2) により取り込まれることが明らかとなった。一方、テノフォビルは OAT2 の基質とならないこと、しかしヒト肝細胞には輸送体を介して取り込まれることが明らかとなった。したがって、ヒト肝テノフォビル取り込み輸送体同定には至らなかったものの、エンテカビルとテノフォビルは異なる経路にてヒト肝細胞内に取り込まれることが明らかとなった。

一方、C型肝炎治療薬については薬物輸送体を介した相互作用解析をおこない、アスナプレビルおよびシメプレビルが主要な肝薬物取り込み輸送体 organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)、OATP1B3、OATP2B1 機能を強く阻害することを明らかとした。

上述の成果は新たな治療効果関連因子の同定や薬物相互作用機序の解明など、B型・C型肝炎治療の奏効率・安全性を向上させる研究・手法の基盤的知見であると考えられる。

(2) ヒト肝類洞内皮細胞の形質を保持する新規ヒト不死化肝類洞内皮細胞 (HLSEC-J) を樹立した。また、HLSEC-J にはリバビリン輸送体が発現していること、さらにリバビリン曝露により、HLSEC-J における炎症性サイトカインの発現低下が認められることが明らかとなった。このように本細胞は、従来困難であったヒト肝類洞内皮細胞を用いた肝炎研究・治療薬トランスポーター研究を容易に遂行することを可能とすることから、新たな肝炎研究を切り拓くための有用なツールとなることが期待される。

(3) 患者由来試料を用いた網羅的遺伝子発現解析や遺伝子多型解析から、ペグインターフェロン α 2b と RBV 併用療法に対する治療抵抗性には、miR-17-5p の低発現による MAP3K8 発現亢進が関与すること、interferon λ 3 遺伝子多型 rs8099917 (TG or GG) は、rapid virologic response (RVR) RVR 非達成患者において非 SVR 達成と有意な関連があることを明らかとした。また、rs8099917 (TG or GG) の患者において、標準治療にビタミン D 補充療法を併用することにより、非併用患者と比べ、SVR 達成率が有意に上昇することを明らかとした。これら一連の知見は患者の個別化・層別化に資する有用な情報であると期待される。

以上、本研究ではC型およびB型肝炎治療薬肝取り込みおよび患者背景因子に着目し、新たな治療奏功因子同定に向けた知見を見出した。今後、上記知見を統合した解析が必要であるが、その成果は難治性ウイルス性肝炎の治療奏効率向上に貢献する可能性があると考えられる。