

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

テラプレビルによる脂質代謝への影響

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨：新規プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル（TVR）が登場し、大幅な治療期間の短縮と飛躍的な治療効果の向上がもたらされた。C型肝炎ウイルス（HCV）のライフサイクルは肝内の脂質代謝と密接な関連があり、その脂質合成抑制によりHCV増殖が抑制されることが知られている。今回、TVRが肝脂質代謝にどのような影響を与えるのかを検討したので報告する。臨床検討においては、TVR投与期間中は有意に血中LDLコレステロール値は上昇しており、著効例においては非著効例に比べてより高値である傾向を認めた。培養肝細胞（HepG2）を用いた基礎検討においては、TVRはHCVの侵入に必要なLDLレセプター、コレステロール合成酵素であるHMG-CoA還元酵素、脂肪酸合成酵素などの発現を著明に抑制した。これらのことにより、TVRはプロテアーゼを阻害するのみならず、脂質代謝を直接変化させることによりHCV侵入や増殖を抑制し、その抗ウイルス効果を発揮している可能性が示唆された。

研究共同者

九州医療センター： 国府島庸之、中村吏、大橋朋子、吉本剛志、福泉公仁隆

A. 研究目的

本邦におけるC型肝炎ウイルス（HCV）罹患者は200万と推測されており、HCVが主要な原因とされる肝細胞癌による死亡者は年3万人にも及ぶ。従って、HCV感染を制圧することが極めて重要であり、2011年9月に新規抗HCV治療薬であるテラプレビル（TVR）が認可された。現在までにすでに1万例を超える症例にTVR+ペグインターフェロン（pegIFN）+リバビリン（RBV）の3剤併用療法が施行され、著効率（SVR）80%を超える高い治療効果が得られている。九州大学関連肝疾患研究会（KULDS）の検討では、血中LDLコレステロール（LDL-C）値が独立した治療効果規定因子のひとつとして抽出された（Ogawa E, et al. Antiviral Res. 2014 Jan 23）。血中LDL-C値はそのレセプターであるLDLレセプター（LDLR）の発現に大きく左右される。また、HCVはLDLRを介して肝細胞に侵入する。さらに、TVR治療データにおいては、TVR投与期間中はLDL-Cが上昇することが示されている。以上のことは、TVRが直接肝細胞内の脂質代謝に影響を与えている可能性を示唆しており、今回の研究の対象とした。

B. 研究方法

臨床研究：当院でTVR3剤併用療法を施行した127名の治療経過中の総コレステロール（TC）値とLDL-Cの推移を検討した。また、SVRの有無による推移の比較を行った。

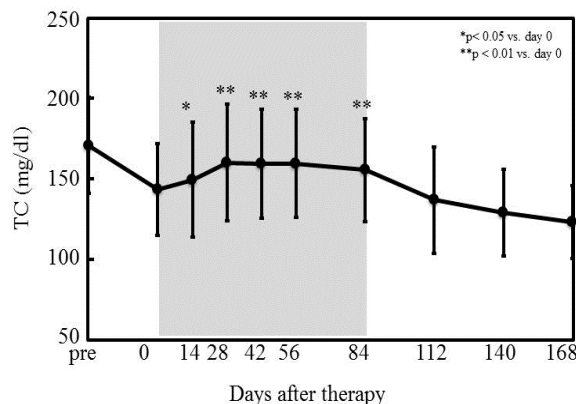
基礎研究：培養肝細胞（HepG2）にTVRを添加して、脂質代謝関連遺伝子である、LDLR、コレステロール合成酵素HMG-CoA還元酵素（HMG-CoAR）

LDLRとHMG-CoARの遺伝子発現を正に制御する転写因子sterol regulatory element-binding protein（SREBP）2、脂肪酸合成酵素（FASとACC1）、これらの遺伝子発現を正に制御するSREBP1cの遺伝子発現をreal-time RT-PCRにより解析を行った。

C. 研究結果

臨床研究：TVR投与により有意にTC値とLDL-C値は上昇した。この上昇はTVR投与中は継続し、投与終了に伴い低下し投与前値に戻った（図1）。これらの推移は、SVR症例では非SVRに比べて有意ではなかったが高く推移する傾向にあった。

図1 TVR3剤併用療法中のTCの推移



基礎研究:HepG2 に TVR を添加したが、服用後の肝組織中の濃度であると推測されている 20 μ M 濃度では、LDLR、HMG-CoAR、SREBP2、FAS、ACC1、SREBP1c の発現を有意に低下させた(図 2)。また、これらの抑制効果は、5~30 μ M の範囲において、濃度依存的であった。

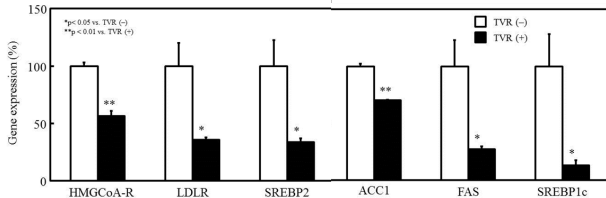


図 2 TVR の脂質代謝関連遺伝子の発現に対する影響 (HepG2 細胞)

D. 考察

KULDS の解析において治療効果規定因子のひとつとして LDL-C が抽出されているが、これは肝線維化の進行(肝硬変)に伴うコレステロール合成低下を反映しているものと思われる。しかしながら、F0~F2 症例においても、やはり高 LDL-C 高値症例が低値症例に比べて、有意に SVR が高値であることから、この LDL-C 値は線維化のみならず、その他の臨床的な意義を示唆しているものと推測される。

LDL-C は今回の TVR 3 剤併用療法のみならず、すでに pegIFN + RBV 2 剤併用療法においても、治療規定因子であることが報告されている(Akuta N, et al. J Hepatol. 2007;46(3):403-10)。脂質代謝学的には、一般に血中 LDL-C が低値であることは、それを取り込む LDLR の発現が少ないことを意味している。一方で、LDLR は HCV が肝細胞に侵入する際の第一ステップにもなっている(Ploss A, et al. Nature. 2009; 457:882-6)。従って、高 LDL-C は、LDLR の発現が低下していることと同時に、HCV

の LDLR を介した肝細胞への侵入も少ないことを意味している。この HCV の侵入は、精密性にかける HCV の複製・増殖維持において、常に増殖・感染能力を有する野生型の鋳型(RNA)を感染細胞内に供給する点から重要と思われる。IFN が投与された場合に、細胞内の複製は抑制されるが、HCV エントリーの少ない高 LDL-C の場合には、鋳型の供給途絶により細胞内よりウイルスが消失してしまうことになる。一方、HCV エントリーの多い低 LDL-C の場合には、その逆に鋳型の供給が維持され、細胞内のウイルスが排除できず、最終的に非 SVR に至ってしまうのであろうと推測される。

従って、TVR 投与期間中に血中 LDL-R が上昇することは、TVR が直接的にその調節的をしる、LDLR の発現が投与中に低下していることが推測される。TVR が HepG2 細胞の LDLR の発現を抑制する結果は、TVR 投与中の LDLR の上昇は TVR による直接作用であることを意味しており、このことは同時に、TVR により HCV の肝細胞への侵入が抑制されていることを意味している。なお、第二世代のプロテアーゼ阻害剤であるシメプレビルには TVR のような LDL-C 増加作用はない(治験

データ)。

HCV の一日の産生量は 1 兆ウイルス粒子と言われており、それを維持するには大量の脂質(コレステロールや脂肪酸)が必要とされ、事実、感染細胞では HMG-CoAR や FAS の発現は亢進しており、コレステロール合成や脂肪酸合成が亢進している。TVR はこれらの脂質合成を直接抑制するので、プロテアーゼ阻害による HCV 増殖抑制に加えて、脂質合成を抑制することでの HCV 増殖抑制効果も期待される(図 3)。

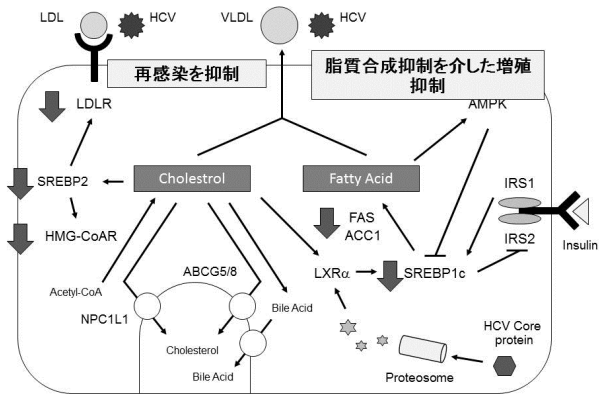


図 3 TVR の脂質代謝に対する影響

我々は、脂質合成抑制による HCV 増殖抑制効果を期待し、スタチン + EPA を pegIFN + RBV 併用療法に Add-on し治療効果を高めて来た(Kohjima M, et al. J Med Virol. 2013;85(2):250-60)。スタチンによりコレステロール合成が、EPA により脂肪酸合成が抑制されるが、さらに EPA はスタチン投与により増加した LDLR の発現を相殺する働きがある。テラプレビルによる脂質合成抑制作用はまさにスタチン + EPA による作用とほぼ同一であった。我々は、TVR 3 剤併用療法においても、スタチン + EPA の Add-on 療法を行っているが、現時点では 2 剤併用療法時のような大きな乗せ効果は得られていないようである。そのひとつの要因として、TVR そのものに脂質合成抑制作用や LDLR を介した HCV 侵入抑制作用があるためである可能性がある。

E. 結論

TVR はプロテアーゼ阻害剤による HCV 増殖抑制作用以外にも、脂質合成抑制や LDLR を介した HCV 侵入抑制による HCV 増殖抑制作用が期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし