

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
（分担）研究報告書（平成 25 年度）

「多機能幹細胞を用いた自然免疫再構築による肝炎治療法の開発と臨床応用」
生体肝移植後の C 型肝炎ウイルス再感染に対する IFN 治療効果の検討および予防法の開発

研究分担者 今村道雄 広島大学病院消化器・代謝内科 助教

1. 研究要旨:これまで C 型慢性肝炎患者における肝移植後 HCV 再感染に対する PEG-IFN/ribavirin (RBV) 療法の治療効果に IL28B 遺伝子型が関与していることを報告したが本年度はさらに症例数を増やし検討した。生体肝移植後, genotype 1 型の HCV 再感染に対する PEG-IFN/RBV 療法の SVR 率は全体で 59% (16/27 例)であった。SVR 率をレシピエントの IL28B 遺伝子型 (rs8099917 SNP) 別に検討すると, TT で 68% (13/19 例)と TG/GG の 37% (3/8 例)に比べ高値であり, ドナーの IL28B 遺伝子多型別に検討すると TT で 68% (15/22 例)と TG/GG の 20% (1/5 例)に比べ有意に高値であった ($p=0.048$)。肝移植後の HCV 再感染に対する PEG-IFN/RBV 療法においてドナーおよびレシピエントの IL28B 遺伝子型がその治療効果に関与していることを表すものであった。またヒト肝細胞キメラマウスを用いてトロンボキサン A₂ (TXA₂) 合成酵素 (TXAS) 阻害剤であるオザグレールおよびプロスタグランジン I の受容体 (IP) に対するアゴニストを投与し, その感染増殖に対する効果を検討したところいずれの薬剤も HCV の増殖を抑制した。

A. 研究目的

これまで C 型慢性肝炎患者における肝移植後の HCV 再感染に対する PEG-IFN/ribavirin (RBV) 併用療法の治療効果に IL28B 遺伝子 (rs8099917) 多型が関与していることを報告した。本年度はさらに症例数を増やし検討した。また JFH1 感染性粒子産生系において HCV 感染性粒子産生阻害効果を示したトロンボキサン A₂ (TXA₂) 合成酵素 (TXAS) 阻害剤であるオザグレールおよびプロスタグランジン I の受容体 (IP) の in vivo における抗 HCV 効果をヒト肝細胞キメラマウスを用いて検討した。

B. 研究方法

Genotype 1 型の C 型慢性肝炎患者に対する肝移植後に HCV 再感染を生じた 27 例において PEG-IFN/RBV のウイルス排除 (sustained virological response, SVR) 率と IL28B 遺伝子型 (rs8099917 SNP) の関連を検討した。またヒト肝細胞キメラマウスに genotype 1b 型患者血清を投与し, その 1 週間後より 300 μ g/日のオザグレール (経口)あるいは 200 μ g/日の IP アゴニスト (皮下注)を 4 週間連日投与し, 1 週おきにマウス血液を採取し, 血中 HCV RNA 量を real-time PCR にて測定した。

C. 研究結果

Genotype 1 の C 型慢性肝炎患者における肝移植後 HCV 再感染に対する PEG-IFN/RBV の

SVR率は全体で59%(16/27例)であった。SVR率をレシピエントのIL28B遺伝子型別に検討すると、TTで68%(13/19例)とTG/GGの37%(3/8例)に比べ高値であった。ドナーのIL28B遺伝子多型別に検討すると、SVR率はTTで68%(15/22例)とTG/GGの20%(1/5例)に比べ有意に高値であった($p=0.048$)。これらの結果は、生体肝移植後のHCV再感染に対するPEG-IFN/RBVの治療効果においても、ドナーおよびレシピエントのいずれのIL28B遺伝子多型も関与していることを表すものであった。

ヒト肝細胞キメラマウスにおいて、オザグレールおよびIPアゴニスト投与群は非投与群に比べ血中HCV RNAが低値であり、これら薬剤のin vivoにおける抗HCV効果が示された。

D. 考察

生体肝移植後のHCV再感染に対するPEG-IFN/RBV療法にはドナーおよびレシピエントの両者のIL28B遺伝子多型も関与していることが示された。ヒト肝細胞キメラマウスを用いた検討結果から、オザグレールあるいはIPアゴニストがC型肝炎患者における生体肝移植後のHCV再感染の予防に有効である可能性を示すものである。

E. 結論

IL28B遺伝子多型は生体肝移植後のPEG-IFN/RBV療法の効果に関与している。ヒト肝細胞キメラマウスを用いてHCV再感染予防の検討が可能であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

1) Abe Y, Aly HH, Hiraga N, Imamura M, Wakita T, Shimotohno K, Chayama K, Hijikata M. Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus in Mice with Humanized Livers. Gastroenterology. 2013;145:658-667

2.学会発表

なし

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし