

## HBV 糖鎖解析と臨床検体収集

研究分担者 是永 匡紹 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 肝疾患研修室長  
研究協力者 杉山 真也 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター主任研究員

研究要旨：我が国のB型慢性肝炎では、インターフェロン治療成績が悪く、核酸アナログ(NA)製剤の継続投与においては耐性ウイルス出現が問題になっており、肝発癌発生率はこの20年変化がなく、根本的な治療な見直しが必要である。糖鎖はB型肝炎ウイルス(HBV)の感染・複製過程に関わっている可能性が報告されており、糖鎖解析を行う事は、抗HBワクチンや抗HBV薬を効率的に開発する上で重要であると考えられる。本研究は、HBVの糖鎖の機能を明らかにし、HBV創薬シーズやワクチン作成することを目的とし、HBV糖鎖解析に利用可能なHBs抗原抗体価の高い検体、NA投与前、genotype別毎の検体収集を昨年同様に継続し行い、一部では肝炎増悪に伴い変動する糖鎖関連蛋白を解析している。

### A. 研究目的

従来型の母子感染に加え水平感染によっても広がりつつある。B型肝炎(HBV)のインターフェロンによる治療成績は悪く、持続感染を防ぐための核酸アナログ製剤の継続投与は有効も、中止は難しく医療費かさみため、根本的なウイルス排除は「**感染させない**」ことである。糖鎖はHBVの接着・侵入や粒子形成・分泌に関わっている可能性が示唆され、HBVの感染過程における糖鎖解析は、抗HBワクチンや抗HBV薬を効率的に開発する上で重要な課題である。

本研究の目的は、HBVの感染過程における糖鎖の機能を明らかにし、HBVの感染を阻害する薬剤のシーズを探索する。HBVの糖鎖構造を解析し、ウイルス粒子の形成や分泌に関わる糖鎖構造を解析し、抗HBVの創薬のターゲットとすることを目標とする。

### B. 研究方法

糖鎖解析より得られて知見をHBV感染者で確認するため、HBVDNA量別・genotype別・HBs抗原価別、NA治療経過中の血清を回収し、基礎研究班に提供した。

### C. 研究結果

産業技術総合研究所で解析されるレクチンアレイによるHBV粒子上糖鎖変化の解析の為、HBs抗原価が高い(10,000IU以上)、genotype C症例を抽出し、eAg/eAb陽性別にsampleを選択していたが、本年度は、HBs抗原が2000~4000IUでの抽出効率を上昇させるため様々な実験工夫を行った。更に再現性を高めるために同一症例で、NA製剤経過中の糖鎖変化が、検出できるかどうか確認し解析中である。

これまで産業技術総合研究所での一連の解析を、当施設でも施行できる様に準備を行い、来年度から本格的に実験を開始する。

## D. 考察

HBV の糖鎖解析を行うための前処理を当センターで行うことで、解析の smooth 化が計られるとともに、ウイルス量や HBs 抗原価に左右されない糖鎖解析が可能となり、ALT 変動や発がんに伴う変動は創薬ターゲットになる可能性がある。

## E. 結論

臨床検体提供や実験準備は順調に進んでおり、一部は解析を開始した。本年度は多くの検体を当施設で解析を行い、創薬シーズを導き出す。

## F. 健康危険情報

特記すべき情報なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, **Korenaga M**, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H. Association between *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* [Epub ahead of print] 2014.10.18
- 2) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, **Korenaga M**, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H. Elevated serum levels of *Wisteria floribunda* agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology* 60 (5):1563-70, 2014.11
- 3) Tamaki N, Kurosaki M, Kuno A, **Korenaga**

**M**, Togayachi A, Gotoh M, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Hattori N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Mizokami M, Narimatsu H, Izumi N. *Wisteria floribunda* agglutinin positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*, [Epub ahead of print], 2015

- 4) Fujiyoshi M, Kuno A, Gotoh M, Fukai M, Yokoo H, Kamachi H, Kamiyama T, **Korenaga M**, Mizokami M, Narimatsu H, Taketomi A. Clinicopathological characteristics and diagnostic performance of *Wisteria floribunda* agglutinin positive Mac-2-binding protein as a preoperative serum marker of liver fibrosis in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, [Epub ahead of print], 2015
- 5) **Korenaga M**, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K. Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice. *Liver Int*, 35, 1303-14, 2015

### 2. 学会発表

特記すべき情報なし。

### 3. 総説（分担執筆）

- 1) **是永匡紹** 溝上雅史 B型肝炎ウイルスに対するワクチンの現状と課題 特集 ウイルス肝炎の薬物治療 変わりゆく治療戦略 *medicina* 52 (2) 2015.2 353- 357

**H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

該当事項なし。