

報道関係者各位

2019年10月11日

学校法人 国際医療福祉大学

B 型肝炎治療薬に新規追加効果

—ウイルス排除と副作用のない抗がん剤開発の可能性—

国際医療福祉大学医学部の村田一素教授(消化器内科)はこのほど、国立国際医療研究センター、国立国際感染症研究所、北海道大学との共同研究で、B型肝炎の治療薬である核酸アナログ製剤(NUC)のうち、アデフォビル(ADV)とテノフォビル(TDF)に、患者本人である宿主の免疫の誘導と、抗腫瘍効果といった新規追加効果があることを突き止め、米国肝臓雑誌「Hepatology」に報告しました。この効果を用いた新たな治療戦略の構築が期待されます。

核酸アナログ製剤(NUC)はB型肝炎ウイルス(HBV)の複製を阻害し、ウイルス増殖を抑制することで、病態を制御し、予後を改善する効果があります。日本では2000年に処方開始されました。しかし、これまでの核酸アナログ製剤(NUC)の単独療法では、B型肝炎ウイルス(HBV)を排除できないため、新たな治療法が求められています。

ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、テノフォビルの4種類の核酸アナログ製剤(NUC)すべてが同じウイルス複製抑制効果を持つと考えられてきましたが、村田教授らはこのうち、アデフォビル、テノフォビル(総称 ANP, acyclic nucleoside phosphate)には、腸管で IFN- λ 3 を誘導するという追加効果があり、誘導された IFN- λ 3 は門脈を介して肝に到達し、直接的、間接的に抗 B 型肝炎ウイルス(HBV)効果を示すことを昨年、世界で初めて報告しました (Murata K, et al. Gut 2018)。

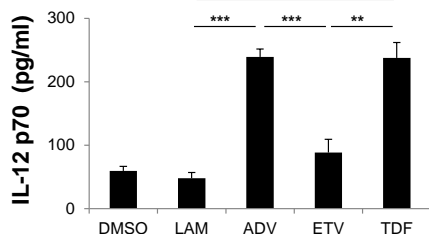
今回の研究は、ラミブジン、エンテカビルと機能が異なることが分かったアデフォビル、テノフォビル(ANP)が、経口投与され、腸管から吸収されることで、門脈内で細菌菌体物質であるリポポリサッカライド (LPS)と反応すると、宿主免疫に作用してウイルスを排除する方向に誘導することが分かりました。このアデフォビル、テノフォビル(ANP)の追加効果を利用することによって、今まで不可能であった B 型肝炎ウイルス(HBV)の排除を可能することが期待されます。

また、この効果の機序(メカニズム)を調べた結果、癌細胞で一般に活性化している mTOR 経路をアデフォビル、テノフォビル(ANP)が遮断することが判明しました。テノフォビル投与群で肝癌の発症が少ないとの報告がありますので、この研究結果は、臨床研究をサポートするデータとして国内外で注目されています。

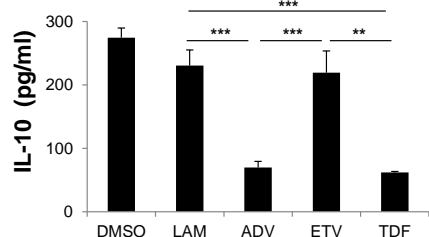
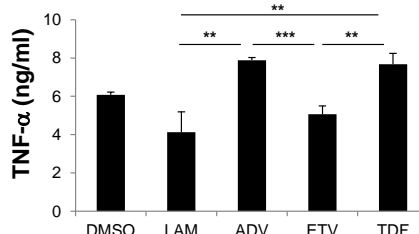
アデフォビル、テノフォビル(ANP)は何年間、服用しても、ほとんど副作用がない安全な薬です。この効果を利用すれば、副作用のない抗がん剤が開発できる可能性もあります。すなわち、この研究は、抗ウイルス、抗腫瘍の両方に貢献できるという点で非常に重要だと考えられます。

ADV・TDFは、IL-10を抑制し、IL-12、TNF- α を誘導

PBMC



PBMC: 末梢血リンパ球



** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

※**グラフの説明** 細菌由来のリポポリサッカライド (LPS)は腸管から侵入し、門脈内の末梢血リンパ球 (PBMC) に影響を与える。そこで、「経口投与された ANP が LPS にて PBMC を刺激した際に産生されるサイトカインに影響を与える」との仮説を立て、健康成人あるいは B 型肝炎患者から採取した PBMC を NUC で培養した後に、LPS で刺激した際のサイトカイン産生能を調べたところ、ANP は IL-10 産生を抑制し、IL-12p70, TNF- α を容量依存性に誘導した。さらに同培養に IFN- α を添加すると IL-12p70, TNF- α 産生能は相乗的に増加した。このメカニズムを解析した結果、ANP が Akt のリン酸化を抑制することによって、IL-10 産生を抑制し、その反動として IL-12p70, TNF- α が誘導されることが明らかになった。インターフェロン、IL-12p70, TNF- α は、抗ウイルス作用を示し、IL-10 は、それらが過剰に産生された際に産生され、その効果を抑制します。今回の結果から、ADV・TDF は、ウイルス排除に関する免疫のアクセラを誘導し、ブレーキを抑制しますので、理論的にはウイルス排除を促進することになります。

《本件に関するお問い合わせ先》

■国際医療福祉大学 東京広報部 廣瀬まで

TEL : 03 - 5574 - 3828

E-mail : press@iuhw.ac.jp

担当 : 国際医療福祉大学医学部消化器内科教授 村田一素