

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07907

研究課題名(和文) C型慢性肝炎のDAAs治療における脂質変化とPCSK9および酸化LDLの役割

研究課題名(英文) Interactions between lipid profile and PCSK9 changes and a role of oxidatively modified LDL on DAAs treatment

研究代表者

城下 智 (Joshita, Satoru)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：90597965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：C型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス剤(DAAs)治療は、ほぼ100%の症例でウイルス学的著効(SVR)が得られる。本研究では、実臨床におけるALT値が正常なC型肝炎の臨床的特徴を明らかにした。また、実臨床下のSVR率は98%であることを確認し、DAAs治療不成功では耐性変異に注意すべきであることを明らかにした。さらに、DAAs治療でSVRを達成すると、脂質プロファイルに大きな変化が起き、DAAs治療前後の脂質の量的変動は、PCSK9の変動と関連し、脂質の質的な変動も起きていることを明らかにした。これらの所見より、DAAs治療にてSVR達成例では脂質の変動に注意すべきと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

C型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス剤(DAAs)治療のウイルス排除率は100%に近い。このDAAs治療の前後においては、脂質の量的な変動が起き、それは脂質のレギュレーターであるPCSK9の変動と関連していた。さらに、脂質の質的な変動を伴うことも明らかになった。これらのことより、DAAs治療にてSVR達成例では脂質の変動に注意すべきと考えられた。また、これらの変動と心血管疾患等の二次的なアウトカムとの関連については今後の検討課題と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Direct-acting antivirals (DAAs) can achieve a high rate of a sustained virological response (SVR). This study revealed three important points as follows; 1) clinical features of normal alanine aminotransferase under DAAs treatment, 2) an SVR rate was 98% under a real-world clinical practice experience but resistance mutations should be considered for DAA selection. 3) HCV eradication by DAAs produced favorable quantitative lipid profile changes and qualitative lipid improvements along with PCSK9 recovery. Based on these above, lipids levels should therefore be monitored after successful DAAs treatment.

研究分野：内科学

キーワード：C型慢性肝炎 直接作用型抗ウイルス剤 プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型 脂質の量的変動 脂質の質的な変動

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

C型慢性肝炎は、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染により、肝硬変・肝細胞癌へと緩徐に進行する慢性肝疾患である。病態進展の抑制には、ウイルス排除(ウイルス学的著効:SVR)が最も有効である。直接作用型抗ウイルス剤(DAAs:direct acting antivirals)は、治療期間が短く、副作用が少なく、ほぼ100%の症例でSVRが得られる。一方で、DAAs治療では、LDL-C上昇を伴う脂質代謝異常等の新たな問題も明らかになりつつある。

プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型(PCSK9)は、肝細胞で合成・分泌される蛋白質であり、肝細胞表面のLDL-R量を制御し、LDL-Cのクリアランスに生理的な役割を果たしている。しかしながら、DAAs治療で見られる脂質の変動とPCSK9の関連は十分に検討されていない。

さらに、LDL-Cの変動においては、その量的変動のみならず、LDLの酸化変性(LAB:LOX-1 ligand containing apoB)による質的変動が着目されつつある。しかしながら、DAAs治療におけるLABの変化については明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、次の3点について明らかにすることを目的とした。

実臨床におけるDAAs治療の臨床的特徴を明らかにすること。

DAAs治療における脂質プロファイルの「量的変動」を明らかにすること。

脂質の量的変動に加え、脂質の制御役であるPCSK9の変動と、「質的変動」に関してLABに着目し、その変動と臨床病態との関連を明らかにすること。

3. 研究の方法

2014年以降に当院および関連施設においてDAAs治療が終了したC型肝炎1,539例を対象とし、臨床検査値や臨床経過を比較検討した。本研究は信州大学医学部医倫理委員会での承認を得て施行した。

- 1 DAAs治療時代におけるALT値が正常なC型肝炎(CNALT:HCV carriers with persistently normal ALT)の臨床的特徴について、データ欠損例等を除いた1,002例(男/女:427/575例、年齢中央値69歳)を対象として、臨床的特徴を解析した。CNALT群を、男性ではALT \leq 33 U/L、女性ではALT \leq 25 U/Lと定義した。
- 2 日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドライン上でDAAs治療として第一選択に位置付けられているグレカプレビル・ピブレンタスビル(GLE/PIB)治療を行い、解析が可能であった182例を対象として、初回治療例と再治療例の臨床的特徴を比較検討した。

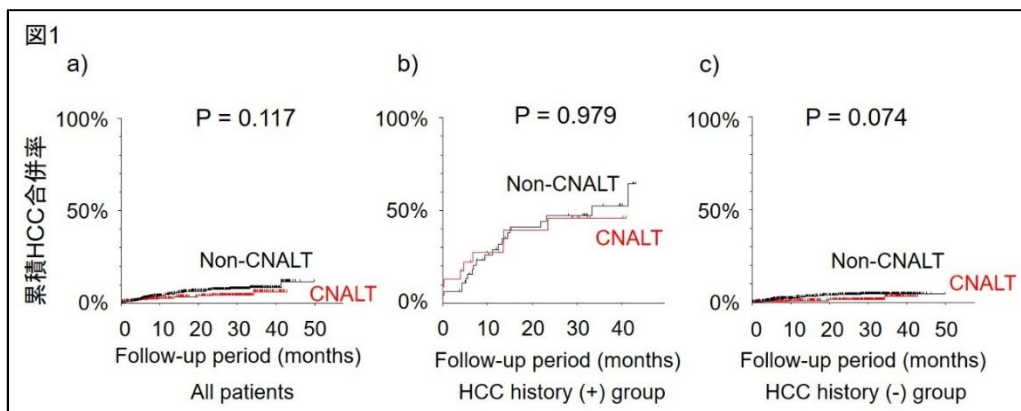
脂質関連データが解析可能であった340例について、治療前、治療後(SVR12時点)の脂質の量的変動を比較検討した。

SVRを達成し、脂質関連データが解析可能であった231例について、治療前、治療後(SVR12時点)のPCSK9の変動と脂質の質的指標であるLABの変動について比較検討した。

4. 研究成果

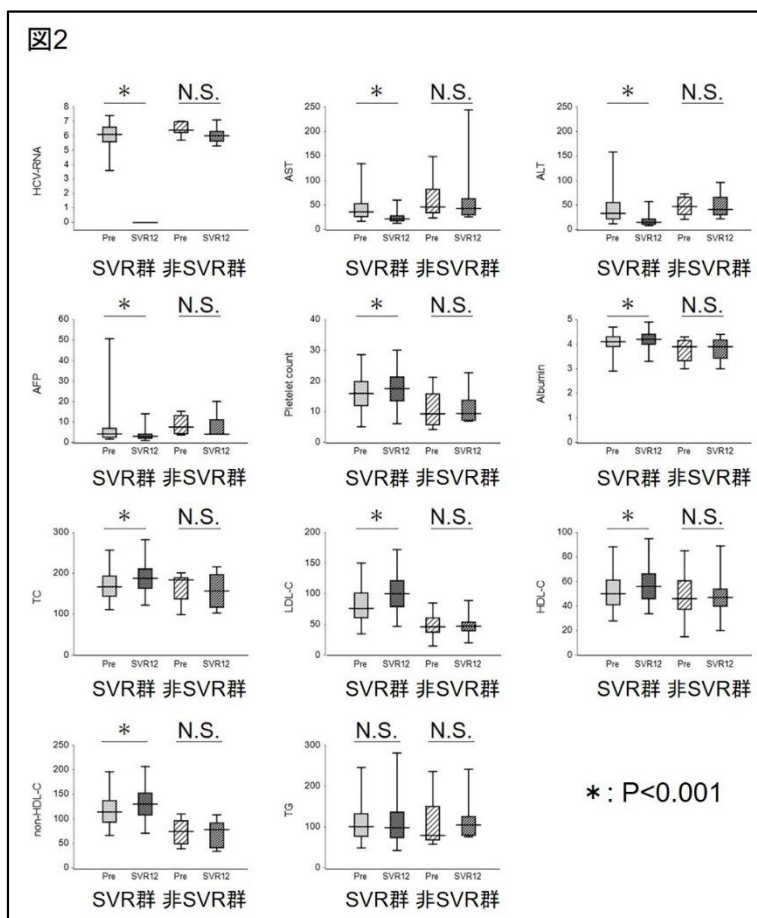
- 1 CNALTは374例(37%)、non-PNALTは628例(63%)であり、CNALTとnon-CNALTでは年齢や性別に差はなかった。臨床検査値では、CNALTでは、アルブミンが高く、ASTやAFPは有意に低かった。さらに、血小板数が有意に高く、血小板数 $<$ 15.0万/ μ Lの割合は有意に低かった。CNALTでは、肝線維化マーカーのM2BPGiやAutotaxinは有意に低かった(いずれも $P<$ 0.001)。これらのことは、DAAs時代においてもCNALTは肝の病態が非進展であることを示唆していた。DAAs治療全体のSVR率は97.3%であったが、両群に差はなかった($P=$ 0.106)。DAAs治療後の累積HCC合併率に関しては、CNALT群とnon-CNALT群に差はなかった(図1a)。HCC既往は、HCC合併の強いリスク因子であるため、HCC既往有群と無群に分けて解析を行った。CNALT群とnon-CNALT群では、HCC既往有群の累積HCC合併率(図1b)にも、HCC既往無群の累積HCC合併率(図1c)にも差はなかった。これらのこ

とより、C型肝炎の完全制御を目指す時代においてCNALTはDAAの良好な治療適応と考えられた。本研究結果は、Joshita S et al. JGH Open. 4: 574-581. 2020 に報告した。



2 GLE/PIB 治療に関して、治療企図(ITT)解析による全体のSVR率は97.8%(178/182例)であり、実臨床下でも高いSVR率が確認された。初回治療群と再治療群の比較検討では、年齢や性別に差はなく、HCCの既往歴、肝線維化を反映するAPRIやFIB-4

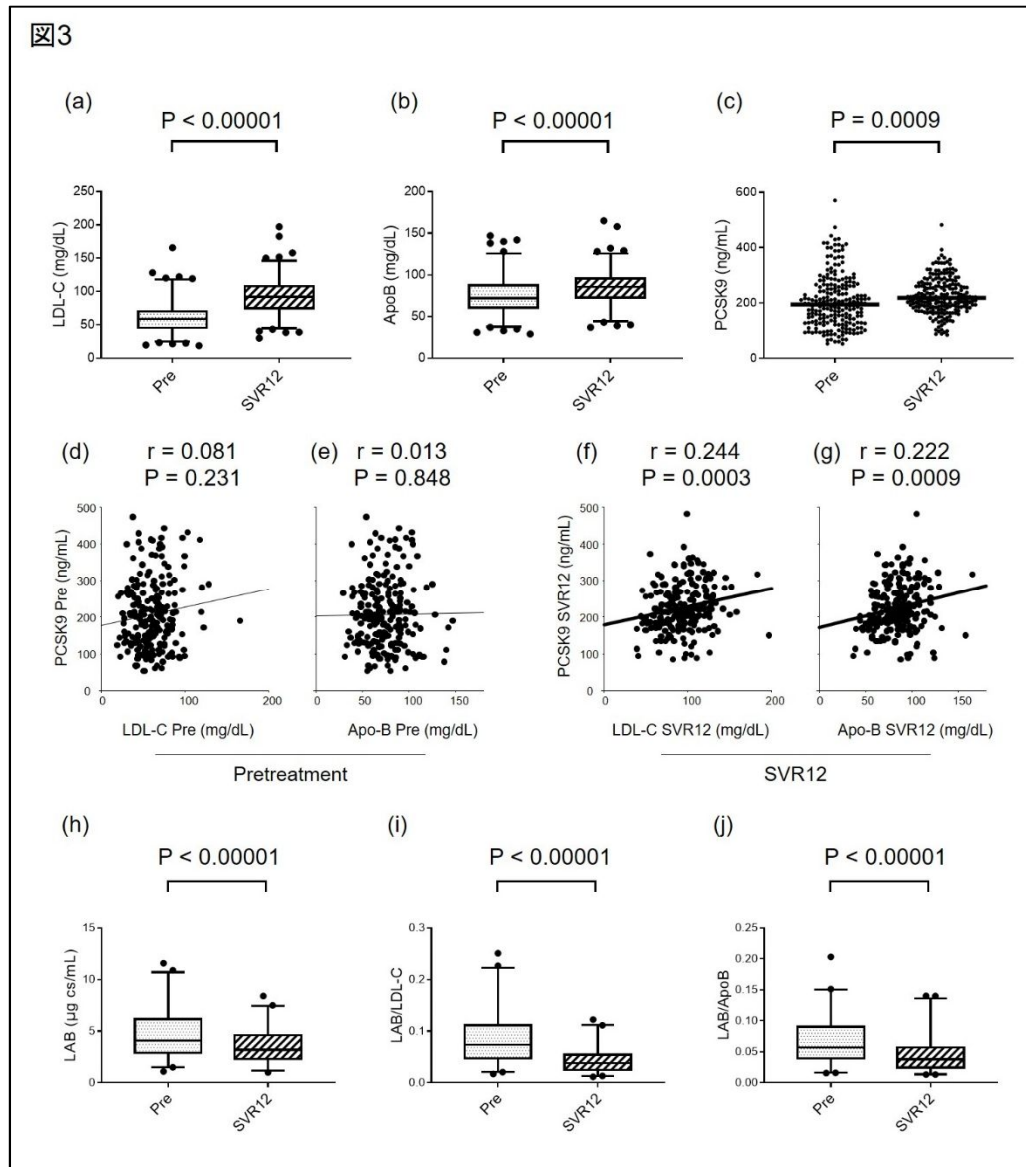
のスコアに差はなかった。ただし、再治療群では、Y93Hの変異割合が高く、IFN治療既往の割合も高かった。これらのことは、実臨床下でのGLE/PIB治療は初回治療及び再治療にかかわらず高い有効性が期待されることを支持していた。しかしながら、再治療例では耐性変異が多く認められたことから、DAA治療不成功では耐性変異を獲得する可能性を常に念頭におきながらDAA選択と治療介入をすべきであることが示唆された。本研究結果は、Sugiura A, Joshita S, et al. Biomedicines. 8: 74. 2020 に報告した。



このコホートのDAA治療のSVR率は97.9%(333/340例)であった。SVR群と非SVR群において、治療開始前の年齢、性別、AST、ALT、TC、LDL-C、HDL-Cに差はなかった。SVR群では、治療前後で肝炎関連マーカーのAST、ALT、AFPは有意に低下し(いずれもP < 0.001)、脂質プロファイルとしてはTC、LDL-C、HDL-Cは有意に上昇していた(いずれもP < 0.001)(図2)。非SVR群では、治療前後のこれらの項目に有意な変化はなかった(図2)。本研究結果は、Joshita S et al. Ningen Dock International. 7: 19-25. 2020 に報告した。

治療前に比し、治療後(SVR12時点)にはLDL-C、ApoB、PCSK9は有意に増加した(図3)。さらに、治療前には、LDL-C、ApoBとPCSK9の相関はなかったが、治療後には相関するように変動していた。また、脂質の質的変動について、治療後にはLABは有意低下していた。これらのことより、DAA治療では脂質の量的変動に加え、質的な変動も起き

ていることを明らかにした。本研究結果は、Joshita S et al. Hepatol Res. 2021. (印刷中) に報告した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Joshita S, Yamashita Y, Okamoto T, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Quantitative and qualitative lipid improvement with chronic hepatitis C virus eradication using with direct-acting antivirals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13666	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Joshita S and Umemura T	4. 巻 52
2. 論文標題 FAST score - a new predictive marker for HCC after SVR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1222-1223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/apt.16012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugiura A, Joshita S, Yamashita Y, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effectiveness of Glecaprevir/Pibrentasvir for Hepatitis C: Real-World Experience and Clinical Features of Retreatment Cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 74 ~ 74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines8040074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Joshita S, Sugiura A, Umemura T, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical impact of normal alanine aminotransferase on direct acting antiviral outcome in patients with chronic hepatitis C virus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jgh3.12296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Joshita S, Sugiura A, Yamazaki T, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical Influence of Hepatitis C Virus Eradication by Direct-acting Antivirals on Lipid Levels and “Ningen Dock” Health Check-up Categories in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ningen Dock International	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11320/ningendockitn.7.1_19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugiura A, Joshita S, Umemura T, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Past history of hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of treatment failure in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Viral Hepatitis	6. 最初と最後の頁 1462 ~ 1471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jvh.12973	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 城下智、杉浦亜弓、梅村武司
2. 発表標題 ALT正常C型慢性肝炎患者に対して全例「ウイルス排除」に向けた直接作用型抗ウイルス剤治療の臨床的意義
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城下智、杉浦亜弓、梅村武司
2. 発表標題 DAA治療によるHCV排除はHDL-Cの量的変動のみならず、質的な変動にも関与する
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城下智、山下裕騎、梅村武司
2. 発表標題 直接作用型抗ウイルス剤によるHCV排除が脂質代謝系および脂質プロファイルの量的変動と質的変動に与える影響
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城下智、杉浦亜弓、梅村武司、田中榮司
2. 発表標題 C型肝炎におけるPNALT症例の特徴とDAAs治療の意義
3. 学会等名 第116回日本内科学会講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城下智、梅村武司、田中榮司
2. 発表標題 慢性肝疾患におけるATXおよびM2BPGiの非侵襲的病期診断マーカーとしての有用性とその臨床的意義
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城下智、杉浦亜弓、梅村武司
2. 発表標題 Persistently Normal ALT C型肝炎におけるDirect Acting Antivirals療法の臨床的特徴と実態
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城下智、杉浦亜弓、梅村武司
2. 発表標題 C型慢性肝炎のDAAs治療におけるLDL-Cの変化とPCSK9との関連
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城下智、杉浦亜弓、梅村武司
2. 発表標題 直接作用型抗ウイルス剤治療によるC型肝炎ウイルス排除が脂質変動と脂質判定区分の変化に与える影響
3. 学会等名 第60回日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoru Joshita, Ayumi Sugiura, Takeji Umemura
2. 発表標題 Lipoprotein-apolipoprotein changes in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antivirals
3. 学会等名 APASL STC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城下智、杉浦亜弓、梅村武司、沢村達也、太田正穂、田中榮司
2. 発表標題 C型慢性肝炎のDAAs治療におけるLDL-Cの変化とPCSK9との関連
3. 学会等名 第115回日本内科学会講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoru Joshita, Takeji Umemura, Eiji Tanaka
2. 発表標題 Clinical impact of persistently normal ALT on HCC development in HCV patients with DAA treatment
3. 学会等名 APASL STC 2018 on HCC in Yokohama (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城下智、梅村武司、田中榮司
2. 発表標題 Persistently Normal ALT C型慢性肝炎におけるDirect Acting Antivirals療法の臨床的特徴と実態
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城下智、梅村武司、田中榮司
2. 発表標題 C型肝炎の直接作用型抗ウイルス剤治療における脂質の量的変動プロファイルとアポリポ蛋白変動からみた脂質の質的変動に関する検討
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	沢村 達也 (Sawamura Tatsuya) (30243033)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	太田 正穂 (Ota Masao) (50115333)	信州大学・医学部・特任教授 (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関