

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08077

研究課題名(和文) 原発性肝細胞癌に対する薬物動態に基づく新規治療法および新規バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Identification of novel treatment and biomarkers based on pharmacokinetics in patients with hepatocellular carcinoma

研究代表者

浪崎 正 (Namisaki, Tadashi)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：20526850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：アンギオテンシン2受容体阻害薬(ARB)及びFXR作動薬併用によるNASH肝線維化進展抑制効果及び作用機序を検討した。CDAAs食NASHモデルにARB及びINT747を投与した。両薬剤の肝線維化、活性化肝星細胞(Ac-HSC)、肝TGF- $\alpha$ 、TLR4mRNAに対する効果を比較検討した。またin vitroで両薬剤のAc-HSC増殖に及ぼす影響を検討した。各単剤投与群では対照群に比し肝線維化が抑制され、併用群ではより強い抑制効果を認めた。In vitroでは、Ac-HSC増殖はARB及び併用群で有意に抑制されていた。両薬剤の併用はNASHに対する有効な新規治療法になり得る。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate the combined effect of FXR agonist and angiotensin II type 1 receptor blocker (ARB) on hepatic fibrogenesis in rat model of NASH. The in vitro and in vivo effects of an FXR agonist (INT747 at 30 mg/kg/day) and an ARB (Losartan: 30 mg/kg/day) on hepatic fibrogenesis were evaluated. In PS-administered OLETF rats, INT747 and losartan had potent inhibitory effects on hepatic fibrogenesis with suppression of HSC activation and expression of transforming growth factor (TGF)- $\alpha$  and TLR4. INT747 decreased intestinal permeability by ameliorating zonula occludens-1 (ZO-1) disruption, whereas losartan directly suppressed the regulation of Ac-HSC. The in vitro and in vivo inhibitory effects of INT747 and losartan on TGF- $\alpha$  and TLR4 mRNA expression in Ac-HSC were almost in parallel. Losartan directly inhibited the regulation of Ac-HSC. Combined treatment may represent a promising novel approach for NASH.

研究分野：肝臓学

キーワード：胆汁酸

### 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで実験的に肝発癌・肝癌発育過程において血管新生が重要な役割を果たしており、それを抑制することで一連の過程の抑制のみならず、実臨床においても HCC 治療後の累積再発率を抑制することを報告してきた。一方で、HCC に対する化学療法の治療効果は十分に満足し得るものではない。申請者は、HCC 化学療法耐性のメカニズムを解明するため、ドイツ Stuttgart にある Robert-Bosch 病院附属薬理学研究所 (IKP) で、当院外科で部分肝切除を受けた肝癌患者のサンプルを使用して、肝臓に発現する複数の TP 発現を系統的に解析し、患者側の臨床病理学的因子と肝癌患者の生命予後との関係を解析した。Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) (図 1 点線)が HCC 化学療法の治療効果(図 2A:無再発生存率)および予後(図 2B:全生存率)予測に有用なバイオマーカーになり得ることを見出した [Namisaki T et al, Drug Metab Dispos(2014)]。

### 2. 研究の目的

進行性肝細胞癌(HCC)の予後は極めて不良である。進行 HCC に対して唯一有効性が認められた分子標的薬であるソラフェニブ(So)が大きなブレイクスルーを達成しているが、So 単独での治療効果は未だ不十分である。HCC 化学療法不応性の原因として、肝癌細胞における薬剤耐性因子(トランスポーター:TP)の発現に伴う薬物動態の変化が重要視されている。それに関して申請者がドイツ留学中に得た研究成果 [Namisaki T et al, Drug Metab Dispos (2014)]をさらに発展させ、本研究では TP を治療標的とした効果予測に基づく HCC 新規治療法の開発および作用機序の検討を行う。基礎的に有効性が確認された治療法に関しては臨床へと展開し、さらに将来の個別化医療を目標とした HCC 化学療法の治療効果、副作用および HCC 患者の予後予測に有用な新規バイオマーカーについて網羅的探索を行う

### 3. 研究の方法

ソラフェニブ(So)の臨床推奨用量の長期継続投与により HCC 患者の予後改善効果が認められるが、抗癌剤耐性や毒性により高頻度で減量や中断が余儀なくされる。化学療法感受性が事前に予測できれば、適切な用量設定による奏効率向上と有害事象軽減が可能である。So と抗癌剤以外の既存薬剤との組み合わせによる HCC 新規治療開発を目的として、低用量 So に So の肝内取込に関わる OCT1 のメチル化阻害薬としてヒドララジン(HYD)を併用し、肝癌細胞内の薬剤濃度は減弱させずに、高用量投与と同等の臨床的効果を得られるかどうかを実験的に検討する。さらに肝癌化学療法における治療効果、副作用および予後予測に対するバイオマ

ーカーの開発は臨床上極めて重要な課題であるため、“肝薬物代謝”に基づく個別化医療を目標としたさらなる HCC 化学療法における有用な新規バイオマーカーの探索を行う。

### 4. 研究成果

アンギオテンシン 2 受容体阻害薬(ARB)及び FXR 作動薬併用による NASH 肝線維化進展抑制効果及び作用機序を検討した。CDAA 食 NASH モデルに ARB 及び INT747 を投与した。両薬剤の肝線維化、活性化肝星細胞(Ac-HSC)、肝 TGF $\beta$ 、TLR4mRNA に対する効果を比較検討した。また in vitro で両薬剤の Ac-HSC 増殖に及ぼす影響を検討した。各単剤投与群では対照群に比し肝線維化が抑制され、併用群ではより強い抑制効果を認めた。In vitro では、Ac-HSC 増殖は ARB 及び併用群で有意に抑制されていた。両薬剤の併用は NASH に対する有効な新規治療法になり得る。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 7 件)

: Effect of combined farnesoid X receptor agonist and angiotensin II type 1 receptor blocker on hepatic fibrosis. Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Takeda K, Kaji K, Okura Y, Shimozato N, Sato S, Nishimura N, Seki K, Kawaratani H, Takaya H, Sawada Y, Akahane T, Saikawa S, Nakanishi K, Kubo T, Furukawa M, Noguchi R, Asada K, Kitagawa K, Ozutsumi T, Tsuji Y, Kaya D, Fujinaga Y, Yoshiji H. Hepatol Commun. peer-reviewed; 1(9):928-945. 2017. (1 番目).

: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake Namisaki T, Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, Furukawa M, Kawaratani H, Mitsuteru Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Yoshiji H. INT J CANCER. peer-reviewed; 2017 in press (11 番目).

: Serum angiotensin-converting enzyme level for evaluating significant fibrosis in chronic hepatitis B Namisaki T, Noguchi R, Kaji K, Moriya K, Kitade M, Takeda K, Kawaratani H, Okura Y, Aihara Y, Furukawa M, Mitoro A, Yoshiji H. World J Gastroenterol. peer-reviewed; 23(36):6705-6714. 2017. (3 番目)

: Predisposing factors for hepatocellular carcinoma recurrence following initial remission after transcatheter arterial chemoembolization.

Namisaki T, Douhara A, Moriya K, Kitade M, Kaji K, Kawaratani H, Takeda K, Okura Y, Takaya H, Noguchi R, Nishimura N, Seki K, Sato S, Sawada Y, Yamao J, Mito A, Uejima M, Mashitani T, Shimozato N, Saikawa S, Nakanishi K, Furukawa M, Kubo T, Yoshiji H. *Oncol Lett.* peer-reviewed;14(3):3028-3034. 2017. (2 番目).

: Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection.

Namisaki T, Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y; Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology.* peer-reviewed; 152(6):1383-1394. 2017. (11 番目).

: Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin-II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis.

Namisaki T, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Nishimura N, Takeda K, Okura Y, Kawaratani H, Takaya H, Seki K, Yoshiji H. *J Gastroenterol.* peer-reviewed;51(2):162-72, 2016. (1 番目).

: Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ameliorates the development of liver fibrosis in diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats.

Namisaki T, Nishimura N, Kitade M, Noguchi R, Moriya K, Takeda K, Okura Y, Aihara Y, Douhara A, Kawaratani H, Asada K, Yoshiji H. *J Gastroenterol.* peer-reviewed; 51(12):1141-1149, 2016. (4 番目).

〔学会発表〕(計 3 件)

Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts histologic primary biliary cholangitis progression  
Namisaki T, Fujinaga Y, Moriya K, Kitade M, Kaji K, Kawaratani H, Seki K, Takaya H, Sato S, Sawada Y, Akahane T, Yoshiji H  
EASL 2018

Antifibrotic effects of combined treatment with farnesoid X receptor agonist and angiotensin- type1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in the rat model of nonalcoholic steatohepatitis  
Namisaki T, Okura Y, Sato S, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Takeda K, Nishimura N, Sawada Y, Seki K, Kawaratani H, Kaji K, Yoshiji H  
EASL 2016

Impact of the combination of Farnesoid receptor agonist and angiotensin- type1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in the rat model of nonalcoholic steatohepatitis  
Namisaki T, Okura Y, Sato S, Kitade M, Kaji K, Nishimura N, Moriya K, Takeda K, Seki K, Shimozato N, Noguchi R, Kawaratani H, Sawada Y, Yoshiji H  
AASLD 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

名称: FXR アゴニストと ARB の組み合わせ医薬  
発明者: 浪崎 正、吉治 仁志  
権利者: 大日本住友製薬株式会社  
種類: 国内出願: 特願 2016-064475 (2016 年 3 月 28 日出願), 国際出願: [PCT 出願]PCT/JP2017/012448 (2017 年 3 月 27 日出願), [台湾出願] 106110180 (2017 年 3 月 27 日出願)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浪崎 正 (NAMISAKI・Tadashi)  
奈良県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 20526850

### (2) 研究分担者

吉治 仁志 (Yoshiji・Hitoshi)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 40336855  
野口 隆一 (Noguchi・Ryuichi)  
奈良県立医科大学・医学部・研究員  
研究者番号: 30423908  
北出 光輝 (Kitade・Mitsuteru)  
奈良県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 40526795

### (3) 連携研究者

守屋 圭 (Moriya・Kei)  
奈良県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：40526852

(4)研究協力者

西村典久 (Nishimura・Norihisa)  
奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員