

2022年10月28日

## 遺伝子発現変化に基づくドラッグリポジショニングにより、 既存薬の肝硬変に対する治療効果を発見

肝硬変は世界中で広く見られる疾患で、毎年約100万人が肝硬変のために命を落としているといわれています。ウイルス性肝疾患や、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎など様々な要因で肝臓の線維化が進行して肝機能が低下する病態で、有効な治療法の開発が喫緊の課題です。

今回、新潟大学医学部医学科総合診療学講座/大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野の上村顕也特任教授、同分野の酒井規裕特任助教、寺井崇二教授、長崎大学病院薬剤部の大山要教授、同大学生命医科学域薬剤学分野の宮元敬天助教、同実践薬学分野の中嶋幹郎教授らの研究グループは、遺伝子発現変化<sup>(注1)</sup>に基づくドラッグリポジショニング<sup>(注2)</sup>の手法により、乳癌の治療などに使用されているレトロゾール<sup>(注3)</sup>に、肝線維化の進行を抑制する効果があることをマウスで明らかにしました。

### 【本研究成果のポイント】

- 肝硬変は様々な要因で肝臓の線維化が進行する病態で、決定的な治療法がありません。
- ヒト肝細胞キメラマウス<sup>(注4)</sup>を用いて、36種類の国内承認薬をスクリーニングし、レトロゾールが肝線維化関連遺伝子の発現を抑制することを明らかにしました。
- この結果に基づいて、様々な肝線維化モデルマウスにレトロゾールを投与したところ、肝線維化の進展抑制効果を示しました。
- レトロゾールが、肝細胞の中のHsd17b13遺伝子の発現制御を介して、肝線維化関連遺伝子の活性化を抑制することを明らかにしました。

### 1. 研究の背景

肝硬変は慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患、自己免疫性肝疾患などの原因により、肝細胞が壊死・再生を繰り返す過程で、肝線維化を生じることで成立するといわれています。肝硬変・肝線維化に対する決定的な治療法は未だ開発されておらず、新たな治療法の発見・開発が望まれています。一方、新規薬剤の開発には膨大な経費が

掛かるため、すでに使用されている既存薬の新しい効能を発見し、他の疾患にも使用する創薬戦略であるドラッグリポジショニングの研究が進んでいます。

そこで本研究グループは、肝硬変の新規治療法の開発のために、このドラッグリポジショニングの手法に着目しました。

肝臓の多くがヒト肝細胞で構成されるヒト肝細胞キメラマウスに、既存薬 36 種類を投与した際の肝臓での遺伝子発現変化を検討しました。その結果、レトロゾールが線維化関連遺伝子を強く抑制することを見出しました。そして、レトロゾールを様々な肝線維化モデルマウスに投与し、肝線維化を実際に抑制する効果を示すか、検証しました。

## II. 研究の概要

- ① ヒト肝細胞キメラマウスに 36 種類の既存薬をそれぞれ投与し、ヒト化肝細胞の遺伝子発現変化を網羅的に解析・検討しました。
- ② 既存薬のうち肝線維化関連遺伝子の抑制効果を強く示したレトロゾールに着目しました。
- ③ レトロゾールを複数の濃度で肝臓を構成しているヒト肝細胞、ヒト肝星細胞に投与して、遺伝子変化を検討しました。
- ④ 特殊な食事、薬物投与による 2 種類の肝線維化モデルマウスを対象として、レトロゾールを投与し、肝細胞内での遺伝子発現変化、肝線維化進展抑制効果、などを検討しました。

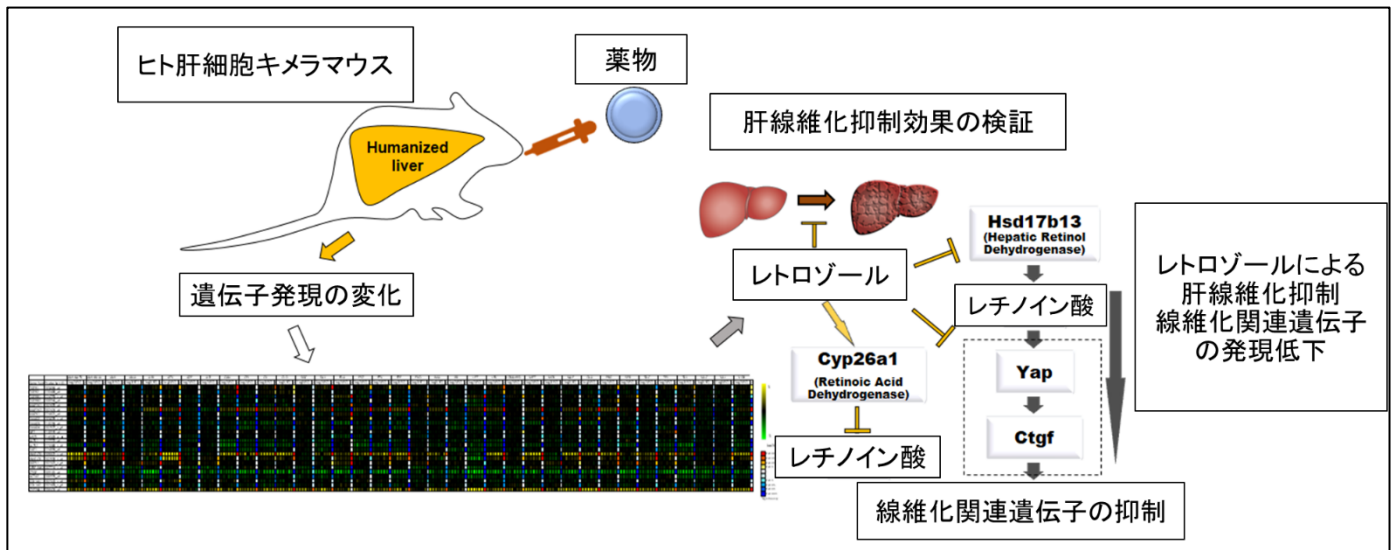
## III. 研究の成果

網羅的遺伝子変化解析で、レトロゾールの投与後に CTGF<sup>(注5)</sup>などの線維化関連遺伝子群の発現が大幅に低下することがわかりました。

また、レトロゾールをヒト肝細胞に投与したところ、用量依存的<sup>(注6)</sup>に線維化関連遺伝子の発現が低下しました。

さらに、肝線維化モデルマウスでもレトロゾール投与により CTGF などの肝線維化関連遺伝子の発現低下を認め、肝臓の組織や血液マーカーの解析でも肝線維化の進展抑制効果を認めました。そして、レトロゾールが Hsd17b13 遺伝子などの発現制御した結果レチノイン酸<sup>(注7)</sup>の代謝が変化し線維化抑制効果が現れることが示唆されました (図 1)。

図1. ヒト肝細胞キメラマウス/肝線維化モデルマウスにおけるレトロゾールの関与と治療効果



#### IV. 今後の展開

本研究の結果から、ドラッグリポジショニングの手法が肝硬変の新規薬剤の開発に有用な戦略であることが明らかとなりました。そして、肝硬変の患者様の病態進行の抑制にレトロゾールが有用である可能性が示唆され、有効な新規治療薬の開発につながる可能性があります。一方、適切な容量やレチノイン酸代謝調節の詳細なメカニズムの解明を継続する必要があります。

#### V. 研究成果の公表

本研究成果は、2022年10月27日、Journal of Gastroenterology 誌 (IF 6.772) に掲載されました。

論文タイトル: Letrozole ameliorates liver fibrosis through the inhibition of the CTGF pathway and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 13 expression

著者: Norihiro Sakai, Kenya Kamimura, Hirotaka Miyamoto, Masayoshi Ko, Takuro Nagoya, Toru Setsu, Akira Sakamaki, Takeshi Yokoo, Hiroteru Kamimura, Hiroyuki Soki, Ayako Tokunaga, Tatsuo Inamine, Mikiro Nakashima, Hatsune Enomoto, Kazuki Kousaka, Hidehisa Tachiki, Kaname Ohyama, and Shuji Terai

Doi : 10.1007/s00535-022-01929-w

#### VI. 謝辞

本研究は、東和薬品株式会社の支援を受けて行われました。

#### 用語解説

注1: 遺伝子発現変化

遺伝子の情報に基づいて蛋白質が合成され、細胞における構造や機能に変換される過程を遺伝子発現といい、その変化のことです。

注2：ドラッグリポジショニング

安全性や体内動態が確認されている既承認薬について、新たな薬効を見だし、別の疾患に対する治療薬として開発する方法です。

注3：レトロゾール

アロマトラーゼ阻害薬の一種で、乳癌などの治療に用いられる薬剤です。

注4：ヒト肝細胞キメラマウス

肝臓の多くがヒト肝細胞で構成された特殊なマウスです。本試験では、80%以上がヒト肝細胞で置換されたマウスを使用しています。

注5：CTGF

肝細胞、肝星細胞、血管内皮細胞などから分泌されるたんぱく質の一種で、組織の線維化や細胞間接着などに関わっています。

注6：用量依存的

作用（効果）が薬剤などの用量に比例して現れてくることです。

注7：レチノイン酸

ビタミンAの誘導体で、近年はレチノイン酸の代謝に関わる酵素の一部が肝線維化と関連していることも報告されています。

**本件に関するお問い合わせ先**

**【研究に関すること】**

新潟大学医学部医学科総合診療学講座／大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

特任教授 上村 顕也（かみむら けんや）

E-mail：kenya-k@med.niigata-u.ac.jp

長崎大学病院薬剤部／大学院医歯薬学総合研究科分子病態化学分野

教授 大山 要（おおやま かなめ）

E-mail：k-ohyama@nagasaki-u.ac.jp

**【広報担当】**

新潟大学広報室

Tel：025-262-7000 E-mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

長崎大学病院総務課（広報・評価）

Tel：095-819-7790 E-mail：mhweb@ml.nagasaki-u.ac.jp