

## 最近の話題・トピックス

### 「肝硬変治療に光明を与える核酸創薬」

消化器内科 村上 善基

私は2021年4月より朝日大学病院消化器内科教授を拝命し、着任いたしました。私は大阪市立大学肝胆膵内科在籍中から、現在併任いたしております東京医科大学先端核酸医療講座にて、核酸を使った診断治療方法の開発を行ってきました。特に新型コロナウイルスワクチンなどで核酸を使った医療が注目されております。今回最近の話題・トピックスを執筆させていただく機会をいただきましたので、核酸医療の開発と展望につきまして、簡単に紹介させていただきますと思います。

最初に核酸医薬品について簡単に紹介します。通常の薬物は薬効を示す物質が細胞内に入り疾患に関係するタンパク質の状態を変化させた結果、薬としての作用を発揮しますが、核酸医薬品はDNA、RNAの元となるオリゴヌクレオチドを投与し、ヒトの細胞がそれを基にタンパク質を合成し薬効を示す、または疾患に関係するタンパク質の合成を阻害する作用を持つものもあります。

私の研究グループは肝硬変の核酸創薬を行っています。肝疾患の治療はC型慢性肝炎の画期的な治療薬が出現し、B型慢性肝炎も投与は長期に渡りますが、副作用が少なくウイルス複製抑制効果の良い薬剤が出現し、肝細胞癌も新規抗瘍剤が出現していますが、残る問題は肝硬変治療です。肝硬変は長年の肝臓の炎症の結果、肝臓の類洞などに線維と呼ばれる細胞外マトリックスが多く出現し、肝細胞と肝細胞のネットワークが遮断され、肝臓の機能が低下する状態です。肝硬変は肝機能が失われるだけではなく、肝細胞癌になりやすい状態であるため、早期に治療が必要です。しかし現在では肝臓の線維を直接除去する方法はなく、慢性肝障害の治療を行い、線維化がこれ以上起こらない状態にする治療が主になっています。

ヒトにはマイクロRNAと呼ばれる小さなRNAが約2800種存在しています。マイクロRNAは多くの遺伝子を調節することが知られており、マイクロRNAの発現の増減と疾患との関連が研究されており、慢性肝疾患の増悪や改善にもマイクロRNAが関与することが示されてきました。私たちは、肝線維化の重症度が上がるにつれて発現が減少する「マイクロRNA-29a」に注目しました。「マイクロRNA-29a」は肝臓の線維化に関係する1型コラーゲン遺伝子、線維化・炎症に関係する血小板由来増殖因子C遺伝子を制御します(図1)。「マイクロRNA-29a」を補充することで、線維化を進行させる遺伝子の発現を抑制し、マウス実験モデルについて肝線維化が改善されることを明らかにしました(図2)。(Matsumoto Y et al., Mol Therapy 2016)。マイクロRNAは壊れやすい分子ですので、マウスの肝臓に薬効のある状態で送達するのにコラーゲンを基にしたドラッグデリバリーシステム(DDS)を使っていました。昨年マイクロRNAの構造を改変して、DDSを使用せずに、経口で肝臓に送達する核酸を開発しました(論文準備中)。新しく開発した核酸は肝線維化の改善効果を示すだけでなく、肝線維化の進展を予防する能力があることがわかり、今後はこの技術を発展させて、数年以内に実臨床で利用できる様にしたいと考えております。

最後に核酸創薬は今までに治療方法のなかった家族性アミロイドニューロパチーの薬剤(オンパット®・アルライナム社)が2019年に市場に出るなど、画期的な創薬として多くの可能性をもたらしています。私は臨床に携わりながら、薬物の開発も行って、微力ながら医療の向上に貢献できればと思っています。

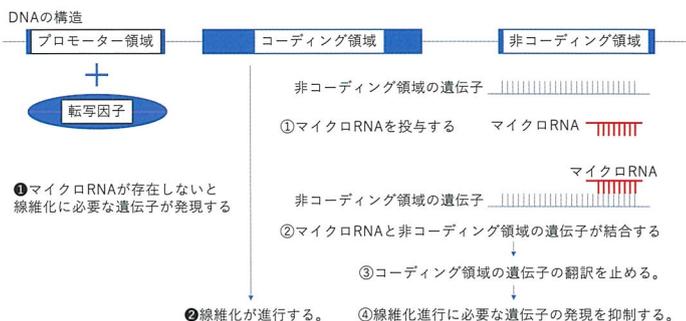


図1 マイクロRNAが遺伝子を制御する模式図

DNAの構造を簡単に示します。プロモーター領域:遺伝子を発現させる(転写)に関与する遺伝子の上流領域、コーディング領域:タンパク質に翻訳される領域、非コーディング領域:タンパク質に翻訳されない領域で、いろいろな機能を持っていることが多い。通常はプロモーター領域に転写開始刺激を与えると転写が開始し、タンパクが発現する。しかし、転写開始刺激を与えても、マイクロRNAを投与すると、非コーディング領域とマイクロRNAが結合し、転写を抑制した結果タンパク発現を抑制する。今回の場合はマイクロRNA-29aは線維化に必要なタンパクである1型コラーゲン遺伝子、血小板由来増殖因子C遺伝子の非コーディング領域と結合し、これらのタンパク発現を抑制することを利用している。

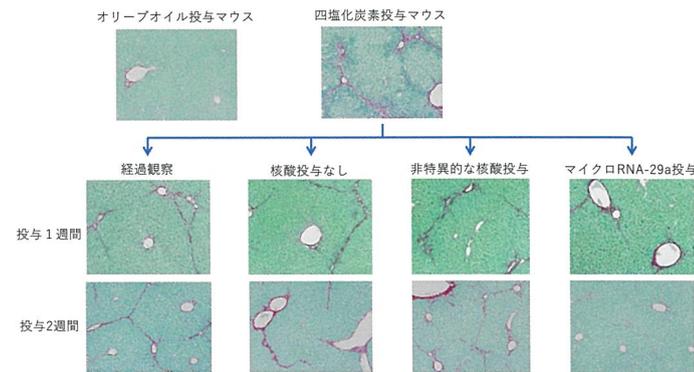


図2 マイクロRNA-29aをマウスに投与した際の肝線維化改善効果

マウスに5週間四塩化炭素を投与すると慢性肝障害が誘導され、肝組織に線維化がみられます(図は肝組織の線維染色像をしめし、赤の部分は線維化を示しています)。線維化誘導後に4群(経過観察(何も投与しない)、核酸投与なし(DDSのみ投与)、非特異的な核酸投与(マイクロRNA-29aと配列の異なったマイクロRNAとDDSの混合物を投与)、マイクロRNA-29a(マイクロRNA-29aとDDSの混合物の投与))に分けて、1週間後と、2週間後にそれぞれマウスの肝臓を採取し線維染色を行い、線維化の改善度を比較しました。マイクロRNA-29aを2週間投与すると、肝線維化の改善(赤い部分の減少)を示しました。(Matsumoto Y et al., Mol Therapy 2016より改変)

### \*\*\* 新任医師のご紹介 \*\*\*

 10月より 麻酔科 教授 しもはた けいこ 下畑 敬子	 10月より 整形外科 助教 おかだ たかふみ 岡田 貴史	 10月より 脳神経外科 助教 ほんだ ともこ 本多 朋子
---	--	--



# 診療医のご案内

(令和3年10月1日現在)



診療科		月	火	水	木	金	土
消化器内科	初診	村上/中畑	八木	坂元	村上	雄山/中畑	担当医
	予約診	小島	大洞	小島	中畑	福田	—
	予約診	八木	雄山	村上	坂元	向井	—
循環器内科		瀬川	藤井 (非常勤)	瀬川	川口(智)	次田	担当医
		田中(新)	伏屋	田中(新)	渡辺 (非常勤2・4週目)	瀬川	(月1回不定期 土井/大倉(宏))
腎臓内科		大橋(宏)	大野	大橋(宏)	安田 (非常勤)	大野	大橋(宏) (予約再診のみ)
糖尿病・内分泌内科	1診	佐々木	武田	佐々木	佐々木	武田	武田
	2診	杉本(美)	杉本(美)	梶浦	杉本(美)	杉本(美)	佐々木
	3診	梶浦	—	—	梶浦	—	—
呼吸器内科		石垣	舟口	豊吉	舟口	豊吉	石垣
睡眠医療センター		—	—	大倉(睦)	大倉(睦)	—	大倉(睦)
外科		田中(秀)	杉本(琢)	—	太和田/杉本	田中(秀)/太和田	担当医
乳腺外科	1診	川口(順)	川口(順)	川口(順)	川口(順)	川口(順) (2・4週目)	担当医 (予約診のみ)
	2診	—	—	—	間瀬 (非常勤)	—	
脳神経外科		石澤	郭	岡	石澤	—	郭
		岡	本多	加納	清水	—	加納
脳神経内科		新美 (非常勤・午後)	大倉(睦) (午後)	—	—	大倉(睦)	—
整形外科	初診	足立 / 河合 (1・2・4・5週目) (3週目)	吉田	岡田 / 山賀 (2・4週目)	池田	前田	担当医
	予約診	岡田	—	足立	星野	大友	今泉 (1週目)
	予約診	河合 (1・2・4・5週目)	星野	前田	河合/吉田	日下 中島(午後)	塚原・河合 (2週目)
	予約診	池田	今泉	日下	塚原	今泉	松岡 (1・3週目)
皮膚科		清島	清島 (午後)	清島	—	清島	—
眼科	1診	佐本	佐本	佐本	—	佐本	担当医 (予約制・ 検査処置のみ)
	2診	—	—	矢田	矢田	矢田	
泌尿器科		江原(英)	土屋 (非常勤)	江原(英)	江原(英)	江原(英)	江原(英) (1・3週目)
		—	加藤	加藤	加藤	—	加藤 (2・4・5週目)
婦人科	完全予約	中川 (非常勤・第3午後)	堀 (非常勤・午後)	早崎 (非常勤・午後)	横山 (非常勤・午後)	—	—
放射線治療科		田中(修)	田中(修)	田中(修)	—	田中(修)	—
頭頸部外科 耳鼻咽喉科	1診	長谷川	長谷川	—	松塚	長谷川	担当医
	2診	—	松塚	—	—	松塚	—
歯科・口腔外科	6階	谷口/大橋(静) 岩崎/稲垣	谷口/大橋(静) 岩崎/稲垣	岩崎 稲垣	谷口/大橋(静) 岩崎/稲垣	大橋(静) 岩崎	担当医
	5階	村松/長縄 高橋/江原(雄)	村松/江原(雄) 渡邊/高橋/鶴飼	長縄/渡邊 高橋/江原(雄)	江原(雄)/長縄 渡邊/高橋	村松/江原(雄) 渡邊/高橋/鶴飼	担当医

**[ご案内]** ●診療受付時間は、全科8:00～11:30、ただし、初診の方は、11:00で受付終了。(救急・急患の場合は、この限りではありません。)  
●年度変わりの時期や学会出張により、診療医が変更することがありますので、予め確認が必要である方は、お電話でお尋ねください。