

[◀ 前のページに戻る](#)

インスリン抵抗性を指標とした新しいインターフェロン治療効果予測因子の実用化

研究課題

サマリー



研究課題/領域番号

25461012

研究種目

基盤研究(C)

審査区分

一般

研究分野

消化器内科学

研究機関

日本歯科大学

研究代表者

大越 章吾 日本歯科大学, 新潟生命歯学部, 教授 (70231199)

研究分担者

山際 訓 新潟大学, 医歯学系, 助教 (10419327)

松田 康伸 新潟大学, 医歯学系, 准教授 (40334669)

研究期間 (年度)

2013-04-01 – 2016-03-31

研究課題ステータス

交付(2014年度)

配分額 *注記

4,550千円 (直接経費：3,500千円、間接経費：1,050千円)

2015年度：650千円 (直接経費：500千円、間接経費：150千円)

2014年度：780千円 (直接経費：600千円、間接経費：180千円)

2013年度：3,120千円 (直接経費：2,400千円、間接経費：720千円)

キーワード

C型慢性肝炎 / インスリン抵抗性 / インターフェロン / リバビリン / RBP4 / 肝脂肪化

研究実績の概要

C型肝炎(HCV)に2型糖尿病の発生頻度が高いことは疫学的によく知られた事実であり、近年のメタアナリシスでも実証されている。C型肝炎患者の肝組織中には脂肪化(Steatosis)が多く観察される。このようにC型肝炎の持続感染は個体にさまざまなレベルのインスリン抵抗性を引き起こし、それが脂肪化を誘発しさらには肝線維化の原因となると考えられる。HCVのコア蛋白を遺伝子に組み込んだトランスジェニックマウスでは脂肪肝が発生し、ひいては肝細胞がんを高率に合併する。

一方C型肝炎の治療に観点を移すと、患者のインスリン抵抗性の程度はインターフェロン(IFN)+リバビリン(RBV)治療に対する抵抗性と相関すると考えられているがその機序は不明である。我々はペグインターフェロン+リバビリン治療を受けた遺伝子型1b、高ウイルス量の難治性C型肝炎82例において、著効(SVR)達成に関係する因子について検討した。その結果宿主遺伝子マーカーのIL28Bと並んで、インスリン抵抗性のマーカーである血中RBP4(Retinol-binding protein 4)の値が治療開始後の早期ウイルス減少率に関与する因子として抽出された。そこで申請者らは培養細胞系においてRBP4がIFNの効果を減弱させるか検討した。結果、興味深いことに、RBP4をノックアウトした場合IFNによるISGや2'-5'OASの誘導効果の増強が認められ、RBP4が特定のIFNシグナルを抑制することがわかった。次に実際にHCV蛋白を発現する細胞でRBP4をノックアウトした場合、加えたIFNの濃度依存性にHCV蛋白の発現抑制効果が増強した。従ってRBP4がIFNによるHCVの抑制効果に対する抵抗因子として働くことが証明された。興味深いことにIFNを加えない場合においてもRBP4のノックダウンによってHCV蛋白の発現は低下したことにより、RBP4はHCV増殖をサポートする因子であることが判明した。

現在までの達成度(区分)

現在までの達成度(区分)

おおむね順調に進展している

理由

本研究の達成度に関して以下に示した個々の研究目的に対して述べる。

1. IFNをベースにした抗HCV療法におけるRBP4の治療効果予測因子としての有用性の検討(達成度)遺伝子型1b、高ウイルス量の患者に対するPEG-IFN+RBV+シメプレビル療法の多施設共同研究(新潟大学第三内科関連施設)の症例登録は終了し、現在著効(SVR)達成に関係する因子の統計学的な解析中である。これによってRBP4がこの治療法の効果予測因子として有用であるか否かが明らかになると期待される。

2. RBP4のIFNシグナル抑制機構を解析し、治療効果予測因子の理論的根拠を確立する。(達成度)培養細胞を用いた実験が進行中である。HCV全長レプリコン発現細胞でRBP4を特異的SiRNAによってノックダウンし、発現に影響を受けるIFNシグナル関連遺伝子群を同定中である。

3. 新規IFN治療薬であるIFNλのシグナル経路へのRBP4の関与の解析 (達成度)RBP4がIFNλシグナルを抑制するか否かについて解析中である。