



キーワード: かゆみ、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、うまれつきの病気、難病の治療、肝臓、こども

## うまれつき肝臓に病気があるこどもたちに光明！

～「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」を原因としたかゆみに有効な薬剤を世界で初めて発見～

- 肝臓の病気である「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症<sup>※1</sup>」のかゆみに対する薬剤を世界で初めて発見
- 上記の病気だけではなく、肝臓の病気によるかゆみに対する治療法は現在無く、この薬剤が初めてとなる
- かゆみは著しい生活の質の低下をひきおこし、その改善は患者、その家族にとって新たな光明となる

### ❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座(小児科学)の近藤宏樹助教、長谷川泰浩医員、大藁恵一教授らと東京大学大学院薬学系研究科の林久允助教、直井壯太郎大学院生、楠原洋之教授らの共同研究グループは、尿素サイクル異常症<sup>※2</sup>の治療薬であるフェニルブチレートが、**うまれつきの肝臓の病気である「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」を原因としたかゆみを改善させる効果があることを、世界で初めて発見**しました。今までこの病気をはじめとして**肝臓の病気を原因としたかゆみに対する有効な治療法は無く、こどもたちの生活の質を低下させる主な要因になっていました**。この治療法の発見により、この病気のこどもたちをかゆみという悩みから救い出すことだけでなく、**他の肝臓の病気によるかゆみに対する効果も期待できます**。

本研究成果は、英国科学誌「Orphanet Journal of Rare Diseases」に7月15日10時(英国時間)に掲載されます。

### ❖ 研究の背景

患者さんの数が極めて少ないまれな病気(希少疾患)の1つに、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis; PFIC)と呼ばれる、うまれつきの肝臓の病気があります。この病気は、遺伝子の異常が原因となり、原因となる遺伝子の違いにより、1型、2型、3型に分類されます。有効な治療がなされない場合には14歳頃までに肝臓が働かない状態(肝不全)におちいり、死に至ります。林久允助教らの研究グループなどにより、1型、2型における肝臓の機能の低下は、肝細胞に存在するBile Salt Export Pump (BSEP)というタンパク質の機能の破綻に原因があることが示されています(Hayashi H, Hepatology 2005;41(4):916-24, Paulusma CC, J Biol Chem. 2009;284(15):9947-54)。しかしながら、1型、2型に対して有効な内科的療法は未だ確立していません。またこの病気のこどもたちの主な症状の一つに、強いかゆみがあります。現在のところ、この病気をはじめとして肝臓の病気を原因としたかゆみに対する有効な治療法は無く、かゆみのためにこどもたちは物事に集中できない、体じゅうにひっかき傷ができる、夜間は深く眠ることができないなど、こどもだけでなく家族の生活の質も著しく低下させていました。同じように生活の質を低下させる症状として「痛み」がありますが、痛みに関しては、現在効果のある薬剤があり、ほぼコントロールできるようになっています。

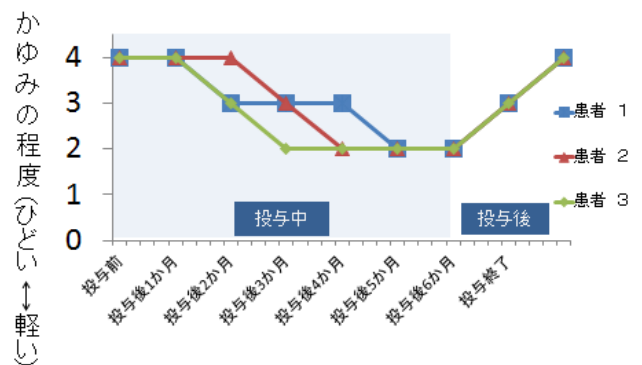


図: フェニル酪酸を飲んでいる間のかゆみの程度の推移

以上の背景から、林助教らは、1型、2型の治療薬となる化合物の探索に取り組み、尿素サイクル異常症の治療薬であるフェニルブチレートが、BSEPの機能を増強させるという薬理作用を示すことを基礎研究から見出しました(Hayashi H, Hepatology 2007;45:1506-1516, Hayashi H, Hepatology 2012;55:1889-1900)。また、林助教らは、この発見に基づき、1型、2型に対するフェニルブチレートの有効性を調べるため、これらの病気の子どもたちを対象とした臨床研究を企画し、2型に関しては、フェニルブチレートが著明な治療効果を示すこともすでに明らかにしています(Naoi S, J Pediatr. 2014;164(5):1219-1227.e3)。

今回、共同研究グループは、黄疸によるかゆみが特に強いことで知られる1型の子どもたち3人にフェニルブチレートを投与し、速やかにかゆみが消失することを確認しました。子どもがかゆみのためにひっかいてできた傷は、投与後しばらくして無くなり、きれいな皮膚が再生してくることも確認できました。また、子どもたちは夜間に熟睡することができるようになり、子どもだけではなく一緒に夜間の睡眠ができなかった家族の生活の質も向上することがわかりました。一方で肝臓の働きを示す血液検査の値や肝臓の組織の様子は変化がなく、またフェニルブチレートの投与をやめることによりかゆみが再び元の強さまで戻りました。

さらに本共同研究グループは現在、フェニルブチレートを保険診療で進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に使用ができるように臨床治験を開始する準備を進めています。

#### ❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

これまで、生まれつきの肝臓の病気で黄疸がある子どもたちは、病気の影響で発生するかゆみにより生活の質が著しく悪化していました。この発見により、子どもたちのかゆみが消失し、子どもたちの日中の活動性が上がり、日中及び夜間の安静を得ることができるようになります。

#### ❖ 論文掲載情報

タイトル ; Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1

著者 : Yasuhiro Hasegawa\*, Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Hiroki Kondou\*, Kazuhiko Bessho, Koji Igarashi, Kentaro Hanada, Kie Nakao, Takeshi Kimura, Akiko Konishi, Hironori Nagasaka, Yoko Miyoshi, Keiichi Ozono, Hiroyuki Kusuvara

雑誌名 ; Orphanet Journal of Rare Diseases

#### ❖ 用語説明 :

##### ※1 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis)

肝臓で作られる胆汁酸は本来、腸へとながれでて脂肪を中心とする栄養の吸収に重要である。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症は肝臓の細胞から胆汁酸が腸へと向かう出口(トランスポーター)に生まれつきの異常があるためにおこる病気。症状には疲れやすい、強いかゆみ、体格が小さいことなどがある。現在有効な治療法は無く、成人するまでに肝不全となり、死に至るとされる。

##### ※2 尿素サイクル異常症

正常なヒトが本来持つ経路である、アンモニアを解毒してヒトにとって安全な尿素をつくる尿素サイクルに生まれつきの異常があるためにおこる病気。フェニル酪酸が有効な薬剤である。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座 小児科学

助教 近藤宏樹

Tel:06-6879-3932 Fax: 06-6879-3939

E-mail kondou@ped.med.osaka-u.ac.jp

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座 小児科学

医員 長谷川泰浩

Tel:06-6879-3932 Fax: 06-6879-3939

E-mail yhase@ped.med.osaka-u.ac.jp

東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室

助教 林久允