C型肝炎ウイルス排除は糖質代謝、脂質代謝にどう影響するか

要旨

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) のライフサイクルと糖質・脂質代謝は密接な関係にあり、C型肝炎に感染した肝では、代謝関連遺伝子の発現も大きく変化している。近年のC型慢性肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral : DAA) の進歩により、多くの症例でウイルス排除が達成されるようになると、ウイルス排除後には糖質・脂質代謝に大きな変化が見られた。今後、その機序の解明と治療介入の必要性について、多数例での検討が望まれる。

〔日内会誌 107 : 50~56, 2018〕

国府島 庸之¹⁾²⁾

加藤 正樹²⁾

Key words HCV, DAA, インスリン, 脂肪酸, コレステロール

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) のライフサイクルと糖質・脂質代謝は密接な関係にあり、C型肝炎に感染した肝では、代謝関連遺伝子の発現も大きく変化している。HCVは、血中においてはβリポ蛋白 (VLDL (very low density lipoprotein), LDL) フラクシオンに存在し、肝細胞表面のLDLレセプター (LDL receptor : LDLR) を介して肝細胞に感染する。肝細胞内に侵入したHCVは、小胞体 (endoplasmic reticulum : ER) のコレステロールに富む脂質ラフトで増殖し、新たに形成されたHCV粒子は

VLDLと共に成熟して放出される。また、HCVの1日の産生量は約1兆ウイルス粒子で、それを維持するには大量の脂質 (コレステロールや脂肪酸) が必要であるため、遺伝子発現においても脂質 (コレステロールや脂肪酸) 合成に関連する遺伝子は増加し、インスリンシグナル伝達系も影響を受けている。このように、HCVと糖質・脂質代謝は密接な関連にあり、HCVは細胞内の環境を自らの増殖や感染維持に適したものに変換していると考えられる。近年、C型慢性肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral : DAA) による経口抗ウイルス治療の進歩があり、大多数の症例においてウイルス

¹⁾九州大学病院肝臓臓器胆道内科, ²⁾九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 (第三内科)

Basics and Clinics on Viral Hepatitis in the era of Viral Elimination. Topics : VII. Impact of hepatitis C virus clearance on glucose and lipid metabolism.

Motoyuki Kohjima¹⁾²⁾ and Masaki Kato²⁾ : ¹⁾Department of Hepatology and Pancreatology, Kyushu University Hospital, Japan and ²⁾Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Japan.

学的著効 (sustained virologic response : SVR) が達成されるようになった。DAA治療により急激にウイルスが消失することで、糖質代謝の異常は是正されるが、余剰な脂質の発生により全身の脂質代謝に影響する可能性が想起される。本稿では、HCV感染肝における脂質代謝関連遺伝子の発現の知見と共に、HCV排除後の糖質・脂質代謝の変化について述べていきたい。

1. HCV感染肝における 糖質代謝異常とインスリン抵抗性

肝臓はグリコーゲンの蓄積と糖新生という血糖維持機構に携わっており、糖質代謝の中心臓器として作用している。HCV感染に伴う炎症の持続と線維化の進展に伴い、肝臓での貯蔵能が低下する結果、全身的な糖質代謝異常が引き起こされる。インスリン抵抗性とは、インスリン作用が十分でなく、それを代償するために血中のインスリンが高値である状態であるとされるが、HCV感染肝はこのインスリン抵抗性状態にあるといわれている。では、肝臓におけるインスリン抵抗性とは、どのような病態を指すのであろうか。実際のインスリンの細胞内への作用を確認するため、我々は実際のC型肝炎肝におけるインスリンシグナル関連分子の遺伝子発現を解析した。

インスリンシグナル伝達は、インスリンがインスリンレセプターに結合し、それがリン酸化され、insulin receptor substrate (IRS, IRSにはIRS1とIRS2が存在する)の結合リン酸化が生じることにより伝達される。さらに、IRS以降は、phosphoinositide 3-kinase (PI3K) を介したAKT/protein kinase B (PKB) 系とprotein kinase C (PKC) 系に枝分かれしていく。肝細胞におけるIRS1とIRS2両者の具体的な使い分けについては不明な点が多いが、肝臓においては、IRS1は食後のインスリンシグナルに、IRS2は空腹時と食直後のインスリンシグナルに関与しているとい

われており、IRS2は空腹時の糖新生をグルカゴンに拮抗して抑制し、IRS1は食後の糖の取り込みと代謝で生じたアセチルCoA (acetyl-coenzyme A) をもとに脂肪酸合成を促進していると考えられる。HCV肝において遺伝子発現を検討したところ、IRS2の発現は著明に低下しており、一方、IRS1の発現は増加していた¹⁾。このため、HCV感染肝細胞では空腹時の糖新生が抑制されず、血糖の上昇とそれを是正するために高インスリン血症 (インスリン抵抗性) がもたらされる。また、IRS1の発現増加により、後述の脂肪酸合成亢進も生じている。AKT/PKBにはAKT1とAKT2が存在するが、PI3Kを介して活性化される。両者の使い分けに関しては、未だ不明な点が多いが、AKT1は主に細胞増殖等に、AKT2は糖新生や糖取り込み等に関与しているとの報告がある。C型肝炎肝においては、AKT1の発現は変化がないものの、AKT2の発現は明らかに低下していた。インスリンシグナルの活性化は関連分子のリン酸化で伝達されるので、遺伝子発現だけではその活性の状況は判断できないが、HCV感染肝では糖取り込みの低下による糖質代謝障害が生じている可能性が考えられる。

もう一方のインスリンシグナルであるPKCには種々のアイソフォームが存在するが、C型肝炎肝では、脂質合成に関与するPKC ζ の発現が亢進しており、リン酸化状態を無視して考えると、脂肪酸合成亢進に関わっている可能性が考えられる。このように、C型肝炎肝では、インスリン抵抗性状態ではあるが、インスリンシグナルにおける糖新生抑制の作用は低下し、脂質代謝制御作用は亢進するという非常に複雑な状態を呈している (図1)。さらに、HCV感染により血中にTNF (tumor necrosis factor)- α 等の炎症性サイトカインが増加し、全身性のインスリン抵抗性を引き起こすことや、HCVが膵 β 細胞に感染することで糖尿病発症に関与することも報告されており、糖質代謝異常の発症に関与している²⁾。

図1 HCV肝における脂肪酸代謝

プロテオソームでのコア蛋白分解産物が LXR α ・RXR α を活性化し、さらに SREBP-1cを活性化し、脂肪酸合成を促進している。また、SREBP-1cの活性化は、IRS2の発現を抑制し、インスリン抵抗性を惹起する。代償的に IRS1の発現は増加し、最終的には、SREBP-1cを介した脂肪酸合成は促進される。

2. HCV感染肝における脂質代謝異常

肝細胞における脂質代謝の主役は脂肪酸とコレステロールであり、両者は血中より取り込まれると同時に、糖質代謝産物であるアセチルCoAより合成され、インスリンにより合成が促進される。さらに、コレステロールが合成されると、それをエステル化するために、転写因子を介して脂肪酸が合成されるという強い相関関係にある。

脂肪酸合成は糖質代謝（解糖）の産物であるアセチルCoAからAcetyl-CoA carboxylase (ACC)によりマロニルCoAとなり、さらにfatty acid synthase (FAS)によりパルミチン酸 (C16:0)が作られる。パルミチン酸は、さらにステアリン酸 (C18:0) やオレイン酸 (C18:1) へと変換される。また、血中の遊離脂肪酸（多くはアルブミンと結合）は、主に輸送蛋白であるCD36により肝細胞内に取り込まれる。HCV肝に

おいては、いずれの蛋白の遺伝子発現は正常肝に比べて亢進しており、脂肪酸合成、取り込みは亢進していると考えられる¹⁾。脂肪酸合成は主に転写因子であるsterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1cにより正に制御されているが、HCV感染肝ではSREBP-1cの発現も亢進していた。このSREBP-1cは、①AMP-activated protein kinase (AMPK)により負へ、②インスリンシグナルにより正へ、③Liver X receptor α (LXR α)により正へ制御されている。AMPKは脂肪酸合成のネガティブフィードバック機構を有し、細胞外からのTNF- α により負に、アディポネクチンより正に制御されている。HCV肝では正常肝に比べてAMPKの発現は低下しており、SREBP-1cへの負の制御機構が破綻していることが推測された。また、前述のインスリンからIRS1へのシグナルは、SREBP-1c発現の増加に関与している。肝細胞中でHCVコア蛋白は核内に移行し、蛋白分解に関わるプロテア

図2 HCV肝におけるコレステロール代謝

コレステロールの取り込みは低下し、その排出は増加しており、このことは細胞内コレステロールの増加を意味している。このような場合には、HMG-CoA (hydroxymethylglutaryl CoA) による合成も抑制されるが、逆に発現は亢進し、コレステロール合成は促進している。

ソームの活性化因子であるPA28 γ と結合し、プロテアソームで分解される。この分解産物がLXR α ・RXR (retinoid X receptor) α を活性化させ、ひいてはSRBP-1cを介した脂肪酸合成を促進に関与することが知られている^{3,4)}。実際、HCV感染肝においてはLXR α の発現も亢進していた。つまり、HCV感染肝においては、ブレーキ役であるAMPKが低下し、アクセル役であるインスリン-IRS1シグナルとLXR α が亢進しており、脂肪酸蓄積が生じているにもかかわらず、SREBP-1cを介した脂肪酸合成がさらに誘導された状態となっている(図2)。

コレステロール代謝は、コレステロールの合成と取り込み・排出、胆汁酸合成、LXR α を介した脂肪酸合成、の3つの経路から主に構成されている。HCV肝においては、取り込みに関するLDLR(類洞側)とNiemann-pick C1 like 1 protein(毛細胆管側)の発現は低下しており、一方、排出に関してはVLDL合成に関与するmicrosomal

triglyceride transfer protein(MTP)やApolipoprotein B100(ApoB100)(類洞側)とadenosine triphosphate (ATP)-binding cassette transporter G5/8 (ABCG5/8)(毛細胆管側)の発現は増加していた⁵⁾。このことは、HCV感染肝細胞においてはコレステロールが貯留しており、コレステロール合成と取り込みを抑制し排出を増加させていると考えられる(図2)。前述のとおり、この細胞内コレステロール増加を反映してLXR α の発現も増加しており、さらなる脂肪酸合成の亢進を招いていると考えられた。また、HCV感染に関わるLDLRの発現低下は、HCVが既感染細胞より未感染細胞への効率の良い感染に関与していると思われる。

3. HCV排除後の糖質・脂質代謝変化

過去のインターフェロン治療の際に、HCVが排除された症例では耐糖能が改善することが確

認められたが、インターフェロン治療の際には発熱・全身倦怠感・食思不振等の症状の出現のため、経口摂取量の低下と体重減少を伴うことが多く、糖質・脂質代謝の変化がこれらの治療合併症による影響なのか、HCV排除の効果なのか不明であった。その後、C型慢性肝炎に対しては、DAAによる経口抗ウイルス治療が行われるようになり、多数の症例でこれらの治療合併症を伴わず、高率なウイルス排除が達成されるようになった。HCV感染肝細胞における遺伝子発現変化を考慮すると、HCV排除によりインスリン抵抗性を含めた糖質代謝は改善し、脂肪酸合成の低下、コレステロールの合成・排出低下と取り込み亢進により血中コレステロール値の低下が予測される。また、HCVの急速な消失により余剰な脂質が発生するだけでなく、全身状態の改善に伴い経口エネルギー摂取が増大し、体重増加と糖質・脂質代謝異常が出現する可能性も考えられる。では、DAA治療により、実際にはどのような変化が見られるのであろうか。

2014年にdaclatasvir (DCV) + asunaprevir (ASV) 併用療法が可能となり、その高い有効性と忍容性から、我が国に多数存在する高齢者や肝障害進展者をはじめ、多くの症例で使用された。全症例での著効率は85~90%とこれまでのインターフェロン治療と比較し非常に高く、トランスアミナーゼ上昇等の有害事象は見られたものの、インターフェロン治療中に見られた発熱や全身倦怠感、食思不振といった症状の出現頻度は非常に低かった。我々の検討では、治療中に経口摂取が増加したため、治療中の空腹時血糖が若干増加したが、治療後のHbA1c、HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) とともに改善傾向にあり、HCV排除に伴い、糖質代謝は改善するものと考えられた。一方、治療中の血清中性脂肪値には大きな差を認めなかったが、総コレステロール値、LDL-C (low density lipoprotein-cholesterol) 値とも治療開始直後より増加し、治療終了時・治療

終了6カ月後にはさらに上昇した。この総コレステロール値、LDL-C値の変化は、慢性肝炎群と肝硬変群の比較では肝硬変群において増加がより顕著であったこと、その他の肝合成能の指標となり得る血清アルブミン値やコリンエステラーゼ値も同様な変化を認めたことから、HCV排除と炎症の改善に伴う肝機能の変化がその一因と考えられた。また、総コレステロール値、LDL-C値は治療不成功例においてもわずかに増加していたが、治療成功例でより著明に増加しており、ウイルス排除による脂質の余剰が関与していると予想された。

2015年、ゲノタイプ2型に対するsofosbuvir (SOF) + ribavirin (RBV) 併用療法、ゲノタイプ1型に対するledipasvir (LDV) + SOF併用療法が我が国でも使用可能となったが、その後、SOFを使用したDAA治療時にLDL-Cが治療中・治療後に上昇することが報告された^{6,7)}。また、Hashimotoらは、DAA治療を受けた症例での総コレステロール値とLDL-C値の変化について確認し、LDV + SOF治療を受けた症例では、DCV + ASV治療を受けた症例より投与開始後28日目での総コレステロール値とLDL-C値が有意に上昇することを報告している⁸⁾。投与初日のHCVコア抗原の減少量とLDL-C値の上昇が相関していることから、彼らはDAA製剤による抗ウイルス効果の違いやDAA製剤による直接的なLDL-C増加作用がこの差を生んでいると考察している。また、2017年、野ツ俣らは、各種DAA療法毎の治療中・治療後のLDL-C値の推移について検討し、DCV + ASV併用療法、SOF + RBV併用療法と2015年に使用可能となったombitasvir (OBV) + paritaprevir/ritonavir (PTV/r) 併用療法では、DAA治療中のLDL-C値の変化は軽度であるが、治療終了後に有意に増加すること、LDV + SOF治療時にはLDL-C値が投与直後より増加し、治療中は高値を維持、投与終了後にやや減少するも治療開始前より有意に増加していることを報告した⁹⁾。ASV、PTVはNS3/4A

プロテアーゼ阻害薬、DCV, LDV, OBTはNS5A阻害薬、SOFはNS5B阻害薬であり、LDL-C値の変化と各DAA製剤の阻害部位との直接的な関連は見出せず、特にLDV+SOF治療の際には投与終了後にLDL-C値が低下していることが特徴的である。我々は、ペグインターフェロン+RBV+テラプレビル治療の際、テラプレビル投与期間中に総コレステロール値、LDL-コレステロール値が上昇し、テラプレビル投与終了後には速やかに投与前値にまで改善することを報告している¹⁰⁾。培養細胞を用いた検討において、テラプレビルの添加によりLDLRを含めた脂質代謝関連遺伝子の発現変化が認められ、これは同じ第1世代のプロテアーゼ阻害薬であるボセプレビルやその後に使用可能となったシメプレビルでは認められない作用であった。

このようなDAA製剤による標的ウイルス蛋白の阻害作用以外の代謝への影響はテラプレビルに限ったものではなく、他のDAA製剤でも認められている。ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) に対するプロテアーゼ阻害薬では、脂肪酸合成の増加 (肝脂肪化) を伴うことが知られている。恐らく一部のDAA製剤によりLDLRを含めたコレステロール代謝に関わる遺伝子発現変化が生じることで治療中の総コレステロール値とLDL-C値に変化が

生じ、急激なウイルス排除による脂質の余剰と肝合成能の改善により治療後の血中コレステロール値の上昇が持続していると考えられるが、この点については、DAA製剤毎の脂質代謝に対する影響や抗ウイルス治療後の肝組織における脂質代謝遺伝子の発現変化を含めてさらなる検討が必要である。LDL-C値の上昇は心血管系リスクの増加を来すことが危惧されるため、今後、DAA治療後の総コレステロール値やLDL-C値に関する長期的な経過観察と、脂質代謝改善薬の投与に関する検討が必要である。

まとめ

HCVのライフサイクルは脂質代謝に密接に関係しており、インスリンシグナルや脂肪酸代謝、コレステロール代謝を大きく変化させている。DAA治療の発達により高率にウイルス排除が達成されるようになり、HCV排除後に糖質・脂質代謝が大きく変化することが判明した。今後、多数の症例を集積することで、DAA治療後の糖質・脂質代謝の変化と治療介入の必要性についての検討が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：国府島庸之；研究費・助成金 (武田科学振興財団)、加藤正樹；寄附金 (アッヴィ)

文 献

- 1) Fujino T, et al : Expression profile of lipid metabolism-associated genes in hepatitis C virus-infected human liver. *Hepatol Res* 40 : 923–929, 2010.
- 2) Kawaguchi Y, Mizuta T : Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol* 20 : 2888–2901, 2014.
- 3) Shintani Y, et al : Hepatitis C virus infection and diabetes : direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126 : 840–884, 2004.
- 4) Miyamoto H, et al : Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol* 81 : 1727–1735, 2007.
- 5) Nakamuta M, et al : Changes in the expression of cholesterol metabolism-associated genes in HCV-infected liver : a novel target for therapy? *Int J Mol Med* 24 : 825–828, 2009.
- 6) Meissner EG, et al : Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology* 61 : 790–801, 2015.
- 7) Townsend K, et al : Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses* 32 : 456–462, 2016.
- 8) Hashimoto S, et al : Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. *PLoS One* 11 : e0163644, 2016.
- 9) 野ツ俣和夫, 他 : C型慢性肝疾患DAA療法における高LDL-C血症～各DAA療法間の比較～. *肝臓* 58 : 255–258, 2017.
- 10) 中牟田誠, 国府島庸之 : PEG-IFN+ribavirin (RBV)+telaprevir (TVR) 3剤療法とコレステロール代謝. *日本臨床 (Suppl 9)* : 199–203, 2015.