

GS01-6 Bile salt export pump (BSEP)/ABCB11 の遺伝子変異に起因する難治性小児肝内胆汁うっ滞症に対する治療薬の開発

○廣瀬 友¹, 林 久允¹, 楠原 洋之¹

¹東大院薬

【背景、目的】胆汁酸の肝毛細胆管側膜 (CM) を介した胆汁排泄を担う Bile salt export pump (BSEP)/ABCB11 の遺伝子変異は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型 (PFIC2)、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 2 型 (BRIC2) といった難治性希少肝疾患を惹起する。これまでに当研究室では、これらの疾患では多くの場合、BSEP の CM 発現量の増加により治療が可能であることを *in vitro* 解析から突き止めた後(Hayashi H, *Hepatology*. 2005)、ドラッグリポジショニング研究を進めることにより、尿素サイクル異常症治療薬のフェニルブチレート (4PB) が、BSEP の CM 発現量増加作用を有することを見出している(Hayashi H, *Hepatology*. 2007, Hayashi H, *J Hepatol*. 2012, Hayashi H, *Hepatology*. 2012)。本研究では、4PB の PFIC2、BRIC2 症例に対する有効性、安全性を検証した。

【方法、結果】遺伝子変異検査、*in vitro* 解析から、BSEP の先天性機能欠損が確認された PFIC2 症例 (1 歳、女児)、BRIC2 症例 (15 歳、男児) に対し、6 ヶ月間の用量漸増試験 (200, 350, 500 mg/kg/day) を実施した。200, 350 mg/kg/day での投与期間中 (各用量とも 1 ヶ月) は、血液検査値、臨床所見に変化は観察されなかったが、500 mg/kg/day の投与開始後、検査値、搔痒感が改善し始め、1 ヶ月後には、検査値は正常化し、搔破痕は消失した。試験終了時に採取した肝組織を用いた解析では、BSEP 発現の増強とともに、胆汁栓、巨細胞性変化などの病理像の著明な改善が認められた。4PB 投与に伴う有害事象は観察されなかった。

【結論】4PB は、PFIC2、BRIC2 の胆汁うっ滞、搔痒感に著効を示し、疾患患者の Quality of life を改善することが明らかとなった (Naoi S, *J Pediatr*. 2014, Hayashi H, *Hepatol. Res*. 2015)。