

Sakamori R, (林)	STAT3 signaling within hepatocytes is required for anemia of inflammation in vivo.	J Gastroenterol	45	244-248	2010
Yamaguchi S, (林)	EphA2-derived peptide vaccine with amphiphilic poly( $\gamma$ -glutamic acid) nanoparticles elicits an antitumor effect against mouse liver tumor.	Cancer Immunol Immunother	59	759-767	2010
Kohga K, (林)	Sorafenib inhibits the shedding of MICA on hepatocellular carcinoma cells by downregulating ADAM9.	Hepatology	51	1264-1273	2010
Shimizu S, (林)	The let-7 family of microRNAs inhibits Bcl-xL expression and potentiates sorafenib-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	52	698-704	2010
Kohga K, (林)	Expression of CD133 confers malignant potential by regulating metalloproteinases in human hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	52	872-879	2010
Kodama T, (林)	Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice.	Gastroenterology	138	2487-2498	2010
Ohkawa K, (林)	Fatal exacerbation of type B chronic hepatitis triggered by changes in relaxed circular viral DNA synthesis and virion secretion.	Biochem Biophys Res Commun	394	87-93	2010
Ohkawa K, (林)	Alterations in hepatitis B virus nucleotide sequences in a chronic virus carrier from immunotolerant to immunoactive phase.	Biochem Biophys Res Commun	394	574-580	2010
Miyagi T, (林)	Altered interferon-alpha-signaling in NK cells from patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Hepatol	53	424-430	2010

Miyagi T, (林)	Absence of invariant natural killer T cells deteriorates liver inflammation and fibrosis in mice fed high-fat diet.	J Gastroenterol	45	1247-1254	2010
Hikita H, (林)	The Bcl-xL inhibitor, ABT-737, efficiently induces apoptosis and suppresses growth of hepatoma cells in combination with sorafenib.	Hepatology	52	1310-1321	2010
Oze T, (林)	Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.	J Hepatol			in press
Tatsumi T, (林)	Hepatitis C virus-specific CD8+ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon-alfa and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	41	30-38	2011
Tatsumi T, (林)	$\alpha$ -galactosylceramide activates antitumor immunity against liver tumor.	Hepatol Res	41	160-169	2011
Inoue Y, (林)	Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.	J Med Virol	83	419-427	2011
Hiramine K, (坪内)	Hepatocyte growth factor improves survival of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension via amelioration of	Int J Mol Med		in press	2011
Hiramine Y, (坪内)	Alcohol drinking patterns and the risk of fatty liver in Japanese men	J Gastroenterol		in press	2010

Tokunaga K, (坪内)	Insulin-like growth factor binding protein-1 levels are increased in patients with IgA nephropathy	Biochem Biophys Res Commun	399	144-9	2010
Takami Y, (坪内)	Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfonyl chloride isotope labeling method	Hepatol Res	40	438-45	2010
Takami Y, (坪内)	Proanthocyanidin derived from the leaves of <i>Vaccinium virgatum</i> suppresses platelet-derived growth factor-induced proliferation of the human hepatic stellate cell line LI90	Hepatol Res	40	337-45	2010
Kanmura S, (坪内)	The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma	J Gastroenterol	45	459-67	2010
Nishida C, (坪内)	Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C	J Gastroenterol	45	326-34	2010
Kainuma M, (野村)	Pegylated interferon $\alpha$ -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C.	World J Gastroenterol.	16	4400-4409	2010
上田啓次 (上田)	ヘルペスウイルス学の エッセンス	化学療法の領 域	26	265-270	2010
上田啓次 (上田)	STEALTHING, PERSISTINGウイルスの 謎	化学療法の領 域	26	1178-1179	2010
上田啓次 (上田)	カポジ肉腫関連ヘルペ スウイルス (KSHV) の 潜伏感染、再活性化と 病態	化学療法の領 域	26	1218-1226	2010
Ueda K, (上田)	KSHV-infected PEL cell lines exhibit a distinct gene expression profile	Biochem. Biophys. Res. Comm.	394	482-487	2010

Hayashi H, (片野)	Patients with chronic hepatitis C may be more sensitive to iron hepatotoxicity than patients with HFE-hemochromatosis.	Intern Med	49	2371-7	2010
Ishigami M, (片野)	Impact of early elevation of serum bilirubin during treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	40	963-970	2010
Ishigami M, (片野)	Different effect of HBV vaccine after liver transplantation between chronic HBV carriers and non-HBV patients who received HBcAb-positive grafts.	J Gastroenterol		In press	
Toyoda H, (片野)	Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load.	J Gastroenterol Hepatol	25	1072-8	2010
Hayashi K, (片野)	Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains.	J Gastroenterol Hepatol	25	745-749	2010
Doisaki M, (片野)	Regulation of hepatic branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase in a rat model for type 2 diabetes mellitus at different stages of the disease.	Biochem Biophys Res Commun	393	303-307	2010
Tachi Y, (片野)	Impact of amino acid substitutions in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and hepatic oxidative stress in patients with chronic hepatitis C.	Liver Int	30	554-559	2010

Honda T, (片野)	Efficacy of peginterferon- alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65years and older with chronic hepatitis C.	Liver Int	30	527-537	2010
Hiroishi K, (広石)	Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	45 (4)	451-458	2010
Hiroishi K, (広石)	Immune response of cytotoxic T lymphocytes and possibility of vaccine development for hepatitis C virus infection.	Journal of Biomedicine and Biotechnology	2010	263810	2010
Shimozuma Y, (広石)	Reactivation of Epstein-Barr virus in B cells of patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol	82 (12)	2064-2072	2010
Sakaki M, (広石)	Cyclooxygenase-2 gene promoter polymorphisms affect susceptibility to hepatitis C virus infection and disease progression.	Hepatol Res	40 (12)	1219-1226	2010
Nakamoto Y, (中本)	Prolonged recurrence-free survival following ok432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization.	Clin. Exp. Immunol.	163(2)	165-177	2011
Mizukoshi E, (中本)	Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma.	Int. J. Cancer	126(9)	2164-2174	2010
Kawano M, (中本)	Cryoimmunologic antitumor effects enhanced by dendritic cells in osteosarcoma.	Clin. Orthop. Relat. Res.	468(5)	1373-1383	2010

Iida N, (中本)	Antitumor effect after radio-frequency ablation of murine hepatoma is augmented by an active variant of cc chemokine ligand 3/macrophage inflammatory protein-1alpha.	Cancer Res.	70(16)	6556-6565	2010
Kakinoki K, (中本)	Prevention of intrahepatic metastasis of liver cancer by suicide gene therapy and chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 delivery in mice.	J. Gene Med.	12(12)	1002-1013	2010
Uemura A, (竹原)	Natural killer cell is a major producer of interferon $\gamma$ that is critical for the IL-12-induced anti-tumor effect in mice.	Cancer Immunol Immunother	59	453-463	2010
Inoue Y, (竹原)	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.	J Viral Hepat	17	336-344	2010
Imai Y, (竹原)	Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders.	J Viral Hepat	17	185-191	2010
Sakamori R, (竹原)	STAT3 signaling within hepatocytes is required for anemia of inflammation in vivo.	J Gastroenterol	45	244-248	2010

Yamaguchi S, (竹原)	EphA2-derived peptide vaccine with amphiphilic poly( $\gamma$ -glutamic acid) nanoparticles elicits an antitumor effect against mouse liver tumor.	Cancer Immunol Immunother	59	759-767	2010
Kohga K, (竹原)	Sorafenib inhibited the shedding of MICA on hepatocellular carcinoma cells by downregulating ADAM9.	Hepatology	51	1264-1273	2010
Shimizu S, (竹原)	The let-7 family of microRNAs inhibits Bcl-xL expression and potentiates sorafenib-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	52	698-704	2010
Kohga K, (竹原)	Expression of CD133 confers malignant potential by regulating metalloproteinases in human hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	52	872-879	2010
Kodama T, (竹原)	Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice.	Gastroenterology	138	2487-2498	2010
Ohkawa K, (竹原)	Fatal exacerbation of type B chronic hepatitis triggered by changes in relaxed circular viral DNA synthesis and virion secretion.	Biochem Biophys Res Commun	394	87-93	2010
Ohkawa K, (竹原)	Alteration in hepatitis B virus nucleotide sequences in a chronic virus carrier from immunotolerant to immunoactive phase.	Biochem Biophys Res Commun	394	574-580	2010
Miyagi T, (竹原)	Altered interferon-alpha-signaling in NK cells from patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Hepatol	53	424-430	2010

Tomimaru Y, (竹原)	Effects of preceding interferon therapy on outcome after surgery for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	J Surg Oncol	102	308-314	2010
Miyagi T, (竹原)	Absence of invariant natural killer T cells deteriorates liver inflammation and fibrosis in mice fed high-fat diet.	J Gastroenterol	45	1247-1254	2010
Hikita H, (竹原)	The Bcl-xL inhibitor, ABT-737, efficiently induces apoptosis and suppresses growth of hepatoma cells in combination with sorafenib.	Hepatology	52	1310-1321	2010
Oze T, (竹原)	Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.	J Hepatol			in press
Tatsumi T, (竹原)	Hepatitis C virus-specific CD8+ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon-alfa and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	41	30-38	2011
Chayama K, (竹原)	Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	40	1155-1167	2010
Tatsumi T, (竹原)	$\alpha$ -galactosylceramide activates antitumor immunity against liver tumor.	Hepatol Res	41	160-169	2011
Inoue Y, (竹原)	Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.	J Med Virol	83	419-427	2011



Itoh Y, (竹原)	Simple formula to predict response to peginterferon alpha2b and ribavirin combination therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads.	Hepatol Res	41	126-132	2011
Hikita H, (平松)	The Bcl-xL inhibitor, ABT-737, efficiently induces apoptosis and suppresses growth of hepatoma cells in combination with sorafenib.	Hepatology	52(4)	1310-21.	2010
Imai Y, (平松)	Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders.	J Viral Hepat	17(3)	185-91	2010
Tomimaru Y, (平松)	Effects of preceding interferon therapy on outcome after surgery for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	J Surg Oncol	102(4)	308 -14	2010
林 紀夫 (平松)	宿主細胞標的薬 (Nitazoxanide/Cyclosporins)	肝胆膵	61(増刊号)	209-215	2010
Yamaguchi, S, (考藤)	EphA2-derived peptide vaccine with amphiphilic poly(gamma-glutamic acid) nanoparticles elicits an anti-tumor effect against mouse liver tumor.	Cancer Immunol Immunother	59	759-767	2010.

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 肝発癌予防

### consensus statement

- ・ B 型慢性肝疾患の中でも、HBV DNA 高値例で肝細胞癌発生率が高い。
- ・ B 型慢性肝炎や代償性 B 型肝硬変における肝細胞癌の予防には、核酸アナログ製剤を中心とした抗ウイルス療法が有効。
- ・ C 型慢性肝炎では線維化が進展した例や肝硬変において、より高率に肝細胞癌を併発する。
- ・ C 型慢性肝炎患者の発癌予防には、インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法が推奨され、第 1 にウイルス排除、ウイルス排除ができない場合には肝機能正常化が重要である。

わが国における肝細胞癌の死亡者数は年間 3 万人を超え、悪性新生物による死亡の第 3 位を占めている。肝細胞癌の 7~8 割は C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染を背景とし、1~2 割に B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染が認められる。したがって、HBV ならびに HCV 感染の根絶により、肝細胞癌のほとんどが予防可能であると考えられる。

B 型肝炎の予防は 1986 年以降の母児感染の予防により、C 型肝炎の予防は 1989 年以降の献血のスクリーニングにより、ともに新規のキャリア発生は非常に低率に抑制されており、長期的には肝細胞癌は漸減することが予想される。しかし、現時点で HBV、HCV ともそれぞれ約 150 万人、200 万人のキャリアが存在しており、これら B、C 型慢性肝疾患症例における肝細胞癌発生の予防が急務である。

### a. インターフェロン療法

#### 1) B 型慢性肝疾患

##### (1) B 型慢性肝疾患からの自然経過による発癌と肝発癌予防治療の対象

HBV 持続感染者は肝細胞癌進展へのハイリスク群であり、台湾では非感染者に比し 223 倍のリスクがあると報告されている。肝細胞癌併発の危険因子は、高年齢、高ウイルス増殖状態、肝硬変、男性、アルコール多飲などである。また、わが国における B 型慢性肝炎 610 例における前向きコホート研究では、累積肝細胞癌発生率は 5 年 2.1%、10 年 4.9%、15 年 18.8%と報告されている。さらに、B 型肝硬変 180 例における前向きコホート研究では累積肝細胞癌発生率は 5 年 1.2%、10 年 27.2%、15 年 27.2%とされている。B 型慢性肝疾患の中でも、特に HBe 抗原陽性例、HBe 抗原陰性でも HBV DNA 高値例で肝細胞癌発生率が高いとされており<sup>1)</sup>、これらが肝発癌を予防すべき治療対象と考えられる。B 型慢性肝炎に対する治療ガイドラインでは、ALT 値が 31 IU/l 以上の HBe 抗原陽性慢性肝炎で HBV DNA が 5 logIU/ml 以上、HBe 抗原陰性の慢性肝炎で 4 logIU/ml 以上、肝硬変で 3 logIU/ml 以上を治療対象としている。

##### (2) インターフェロンによる B 型慢性肝炎からの肝発癌予防(表 3-1)

B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の発癌抑止効果を検討したランダム化比較試験 (RCT) は 1 件のみである。1999 年に Lin らが、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝疾患 101 例を対象とし、プラセボ群 31 例、プラセボ+インターフェロン群 34 例、プレドニゾロン+インターフェロン群 36 例に無作為に割り付け、平均 8.4 年 (1.1~11.5 年) の経過観察を行ったものであるが、この結果、インターフェロン投与群 67 例中 1 例、プラセボ

表 3-1 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療と肝細胞癌発生率

著者と文献	平均経過観察 期間(年)	平均年齢(歳)	肝硬変症例	肝細胞癌症例(%)		
				インターフェロン投与群		コントロール
				responders	non-responders	
Lin <sup>2a</sup>	7	32	12(12%)	1/28(3.8%)	0/39(0)	4/34(11.8%)
Papatheodoridis <sup>2b</sup>	6	48	125(31%)	1/57(1.8%)	16/152(10.5%)	15/195(7.7%)
Lampertico <sup>c</sup>	5.5	46	35(35%)	2/30(7%)	5/71(7%)	NA
Van Zonneveld <sup>d</sup>	9	34	30(19%)	2/54(3.7%)	6/111(5.4%)	NA

a: ランダム化比較試験(RCT), HBe 抗原陽性例, b: 非ランダム化比較試験, HBe 抗原陰性例, c: ケース研究, HBe 抗原陰性例, d: ケース研究, HBe 抗原陽性例

投与群 34 例中 4 例に肝細胞癌が認められ, インターフェロン投与群において有意に発癌が抑制されたと報告している( $p=0.013$ ). しかし, 12 例の肝硬変を除く慢性肝炎に限った検討では, インターフェロン投与群, 非投与群における発癌率に有意差は認められていない<sup>2)</sup>.

一方, HBe 抗原陽性 B 型慢性肝疾患 466 例を対象とし, インターフェロン投与群 233 例, 非投与群 233 例の肝細胞癌発生率を検討したケースコントロールスタディでは, インターフェロン投与群において有意に発癌が抑制されたと報告されている( $p=0.011$ )<sup>3)</sup>.

これらの他に, インターフェロン治療の肝細胞癌発生に及ぼす影響は, 非ランダム化比較試験 1 件とインターフェロン投与群のみを経過観察した 2 件において検討されている. これらの報告のうち 2 件において, インターフェロン治療効果の認められた症例では, 肝細胞癌発生のリスクが低下する可能性が示唆されている. したがって, HBe 抗原陽性の若年者で, HBV DNA 低値, ALT 高値, 組織学的炎症が強いなど, インターフェロン治療効果が得られやすい症例では, 肝細胞癌発生のリスクが低下する可能性がある.

また, 近年, B 型慢性肝炎に対して, ペグインターフェロンの有用性が示されているが, 現時点では, ペグインターフェロン投与による B 型慢性肝炎の肝細胞癌抑制効果についてのまとまった報告はない.

### (3) インターフェロンによる B 型肝硬変からの肝発癌予防

インターフェロン治療が代償性 B 型肝硬変からの発癌リスクを減少させるか否かを検討した Camma らの 7 論文のメタアナリシスでは, インターフェロン治療は絶対的肝発癌リスクを 6.4% 減少させたが, 各研究間のばらつきが大きく, ばらつきの少ないヨーロッパのグループにおける検討では, 差が認められなかったと報告している<sup>4)</sup>. このように, B 型肝硬変に対する発癌抑制を目的としたインターフェロン投与は, 現時点では, 科学的根拠は十分ではない.

### (4) 核酸アナログ製剤による B 型慢性肝炎・肝硬変からの肝発癌予防

B 型慢性肝炎・肝硬変に対する核酸アナログ製剤の肝発癌に及ぼす影響を検討した RCT は 2 件あり, 1 件は B 型肝炎の線維化進展例および代償性肝硬変例 651 例を対象としたものであるが, 32.4 か月の観察期間中, ラミブジン投与群では 436 例中 17 例(3.9%), プラセボ群では 215 例中 16 例(7.4%)に発癌が認められ, ラミブジン投与群で有意に発癌が抑制されたとしている<sup>5)</sup>. 他の 1 件は, B 型肝硬変例 222 例を対象とし, ラミブジン投与およびアデホビル追加投与群と非治療群を比較したところ, ラミブジン投与およびアデホビル追加投与群で有意に発癌が抑制されたとの報告である( $p=0.003$ )<sup>6)</sup>. また, 核酸アナログ非投与群を設定した非ランダム化比較試験においても, ラミブジン投与およびアデホビル追加投与群で有意に発癌が抑制されたとされている<sup>7)</sup>. 以上の通

り、B型慢性肝炎や代償性B型肝硬変における肝細胞癌の予防には、核酸アナログ製剤を中心とした抗ウイルス療法が有効であることが示されている。

今後、どのようなB型慢性肝疾患を治療すべきか、どのようなB型慢性肝疾患で発癌予防効果が得られるのか、どのくらいの期間治療すべきか、現時点でのfirst choiceであるエンテカビルではどうかなど、抗ウイルス剤によるB型慢性肝疾患からの発癌阻止に関する科学的根拠の集積が望まれる。他方、非代償性B型肝硬変に対する核酸アナログ製剤療法では、生化学的、臨床的改善がみられるにもかかわらず、肝発癌は阻止できないと報告されているが、これらについては今後の検討を要するものと考えられる。

## 2) C型慢性肝疾患

### (1) C型慢性肝疾患からの自然経過による発癌と肝発癌予防治療の対象

C型慢性肝疾患において発癌に関連する因子について、Ikedaらは肝線維化ステージが高度であること、 $\gamma$ -GTP値が高値であること、輸血歴がないこと、血清アルブミン値が低値であること、飲酒歴があることを報告した。Yoshidaらも男性、高齢、肝線維化ステージ高値、インターフェロン治療歴なしが発癌関連因子であるとした。特に、C型慢性肝炎では線維化が進展した例や肝硬変において、より高率に肝細胞癌を併発する。わが国における肝線維化ステージ別の年率発癌率は、Ikedaらによれば線維化がない(F0)または軽度(F1)で0.0~0.6%、中等度(F2)で0.4~1.0%と低率であるが、高度(F3)からの場合3.8~5.0%<sup>1)</sup>、肝硬変では5.0~8.0%<sup>2)</sup>と高率である。他方、線維化軽度であっても、ALT高値、肝細胞にirregular regenerationがみられる例では肝細胞癌発生のリスクが高いと報告されていることより、このような症例も予防治療の対象となると考えられる。また、ALT値が40 IU/l以下のC型慢性肝炎でも血清ALT値と発癌率に関連することが報告されている。したがって、厚労省の「発癌抑制を目指した血清ALT正常例への抗ウイルス治

療ガイドライン」にも示されている通り、ALT 30 IU/l以下かつ血小板数15万/ $\mu$ l以上では経過観察も可能であるが、それ以外の症例では慢性肝炎の治療に準じて抗ウイルス療法を考慮すべきであると考えられる。

### (2) インターフェロンによるC型慢性肝炎からの肝発癌一次予防

C型慢性肝炎(非肝硬変)例におけるインターフェロン治療の発癌抑止効果を検討したRCTは、現在に至るまで発表されていない。インターフェロン非投与群と投与群を比較した前向きコホート研究では、インターフェロン治療の有無は肝細胞癌発生に影響しないとされていたが、3件の後ろ向きコホート研究ではインターフェロン治療自体が肝細胞癌発生のリスクを低下させると報告されている<sup>3)</sup>。

インターフェロン治療効果と肝細胞癌発生のリスクとの関係に関する論文を表3-2に示す。肝細胞癌併発のリスクは、インターフェロン治療にてウイルス排除が認められた例で未治療例の1/5に低下していたが、ウイルスの排除が認められなくてもインターフェロン終了時点でALTの正常化が認められる再燃例やインターフェロン終了後6か月以上持続的にALTの正常化が認められる生化学的著効例でも肝細胞癌の発生は未治療例、無効例に比し1/4~1/2に有意に抑制されることが示されている<sup>4)</sup>。また、肝硬変例を含むC型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の有無と肝細胞癌発生率との関係を検討した4,614例のメタアナリシスでは、インターフェロン治療は肝細胞癌発生のリスクを13%減少させ、その効果は生化学的著効例で顕著であることが示された<sup>1)</sup>。以上の結果より、インターフェロン治療にて未治療群に比し肝細胞癌発生が抑止されること、インターフェロンにてウイルスの排除のみならず生化学的効果が認められれば、肝細胞癌の発生は予防されることが明らかとなった。また、インターフェロン/リバビリン併用療法によるC型慢性肝炎における肝細胞癌抑止効果についての後ろ向きコホート研究でも、インターフェロン/リバビリン併用療法の著効例が肝細胞癌発生のリスクを有意に低

表 3-2 C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の有無,治療効果による発癌抑制効果に関する論文

筆頭著者	症例数	経過観察(年)	治療効果判定基準	治療効果	危険率(95%CI)	p
Kasahara <sup>9)</sup>	1,022	3.0	生化学的	著効例	1.0	
				再燃例	3.12(0.59~16.6)	0.18
				無効例	7.90(1.74~35.83)	0.008
Imai <sup>9)</sup>	419	3.9	生化学的	未治療例	1.0	
				著効例	0.06(0.01~0.46)	0.007
				再燃例	0.51(0.20~1.27)	0.15
				無効例	0.95(0.48~1.84)	>0.2
Ikeda	1,643	5.1	生化学的	未治療例	1.0	
				著効例	0.32(0.13~0.78)	0.012
				無効例	0.96(0.55~1.70)	0.90
Yoshida	2,890	4.3	ウイルス学的	未治療例	1.0	
				排除例	0.20(0.10~0.39)	<0.001
				未排除例	0.63(0.43~0.92)	<0.02
			生化学的	ALT 持続正常例	0.27(0.09~0.86)	0.03
				著効例	0.20(0.10~0.38)	<0.001
				ALT 軽度異常例	0.36(0.21~0.62)	<0.001
ALT 高度異常例	0.91(0.62~1.34)	>0.2				
Tanaka	738	4.8	生化学的	未治療例	1.0	
				著効例	0.16(0.04~0.62)	0.007
				再燃例	0.27(0.09~0.79)	0.02
				無効例	0.74(0.37~1.48)	0.39

下させることが報告されている<sup>10)</sup>。以上より、C型慢性肝炎患者の発癌予防には、インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法が推奨され、治療目標は、第1にウイルス排除、ウイルス排除ができない場合には肝機能正常化が重要である。

抗ウイルス療法で著効が得られなかった場合、従来、わが国ではインターフェロン少量長期投与が発癌抑制に有用であると考えられてきたが、欧米のペグインターフェロン/リバビリン併用療法でのウイルス非陰性化例に対するペグインターフェロン単独長期治療(3.5年)では、発癌抑制効果が認められなかったと報告された(HALT-C Trial)<sup>11)</sup>。しかし、これらの症例は、インターフェロン不応(ペグインターフェロン/リバビリン併用療法無効)例であるのに加え、わが国の対象症例に比し、平均年齢が約50歳と若く、対象群の発癌率も3年1.9%、5年5.0%と非常に低率であった。したがって、今後、慎重に検討される必要があるが、HALT-C Trialの結果は、わが国における発癌抑制を目的としたインターフェロン長期投

与のエビデンスを否定するものではないものと考えられ、C型慢性肝炎治療のガイドラインでも、インターフェロン非適応例・無反応例に対しては、進展予防(発癌予防)を目指してインターフェロン少量長期投与を行うことが推奨されている。今後、こうした治療法の発癌抑制効果について、十分にエビデンスを蓄積する必要がある。

### (3) インターフェロンによるC型肝硬変からの肝発癌一次予防

C型肝硬変に対するインターフェロン治療の肝発癌に及ぼす影響を検討したRCTは2件あり、1件では、インターフェロン投与群、非投与群の肝細胞癌発生率に差は認められないと報告されたが、他の1件では、インターフェロン投与は肝細胞癌の発生を抑制するとの結果であった。また、インターフェロン非投与群を設定した非ランダム化比較試験は7件報告されており、このうち6件で、インターフェロン治療はC型肝硬変において肝細胞癌発生を抑制するとされている。メタアナリシス2本においても同様に、C型肝硬変患者



に対するインターフェロン治療による肝細胞癌予防効果が肯定されている。以上の予防効果は、ウイルスの排除が認められた例で顕著である。現在までのところ、C型肝硬変においてインターフェロンとリバビリンの併用療法による肝細胞癌抑止効果について検討された論文は1件あり、非治療群に比し併用療法群では肝細胞癌の発生が抑制されたとされている。リバビリン併用療法は、現在わが国では保険認可されていないが、インターフェロン単独療法より著効率が高く、より高い発癌抑止効果が期待できるものと考えられる。

わが国においては、C型代償性肝硬変に対して天然型インターフェロン $\alpha$  (スミフェロン<sup>®</sup>)ならびにインターフェロン $\beta$  (フェロン<sup>®</sup>) (genotype 1b・高ウイルス量以外)の単独治療が保険認可され、ガイドラインでもC型代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法が推奨されている。また、慢性肝炎と同様、インターフェロン非適応例・無反応例に対するインターフェロン少量長期投与がガイドラインで推奨されているが、今後、エビデンスの蓄積が必要とされるものと考えられる。

なお、現在、非代償性肝硬変に対するインターフェロン治療の安全性に関する科学的根拠はない。

#### (4) 肝細胞癌に対する根治療法後のインターフェロンによる肝発癌二次予防

肝細胞癌に対する肝切除またはエタノール注入療法後に、インターフェロン投与群、非投与群に無作為に割り付けたRCTは3件認められ、いずれの報告でもインターフェロン治療は肝細胞癌の再発を有意に抑制するとされている。しかし、いずれも症例数が少なく、今後、大規模な比較試験による検討が必要である。

## b. 肝庇護療法

厚労省のガイドラインでは、インターフェロン非適応例やインターフェロンでALT値やAFPの改善が得られない症例では、肝庇護剤(グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸)による治療を行い、効果不十分な場合は、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療することが推奨されている。

### 1) グリチルリチン製剤

慢性肝炎、肝硬変に対するグリチルリチン製剤の静脈内投与は、トランスアミナーゼ値の改善を目的として広く行われている。グリチルリチン製剤が肝発癌を抑制するかについてのRCTは報告されていないが、後ろ向きコホート研究が1件あり、C型慢性肝炎に対するグリチルリチン製剤の静脈内投与は肝発癌リスクを減少させると報告されており、C型慢性肝炎患者に対する発癌予防として、グリチルリチン製剤の静脈内投与が推奨されている。

### 2) ウルソデオキシコール酸(UDCA)

C型慢性肝炎においてはUDCA投与により細胞障害性の胆汁酸をUDCAに置換し、肝細胞膜が保護されると考えられている。また、UDCAの免疫調節作用やアポトーシス抑制作用が肝細胞膜の保護に役立つとの報告もある。UDCA長期投与の肝発癌予防効果については、現時点で報告がないが、600~900 mg/日のUDCA投与が血清ALT値の改善に有効であることは示されている。

### 3) 除鉄療法

瀉血療法にて血清ALT値は低下し、C型慢性肝炎の治療法として瀉血の有用性が示唆されている。Katoらは長期間の除鉄は肝細胞癌発生を有意に抑制すると報告している<sup>12)</sup>。今後、大規模な比較試験による検討が必要である。

## 【文献】

- 1) Yang HI, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 347: 168-174, 2002
- 2) Lin SM, et al: Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 29: 971-975, 1999
- 3) Lin SM, et al: Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 46: 45-52, 2007
- 4) Camma C, et al: Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 34: 593-602, 2001
- 5) Liaw F, et al: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351: 1521-1531, 2004

- 6) Yuen MF, et al : Long-term lamivudine therapy reduces of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther* 12 : 1295-1303 : 2007
- 7) Patheodoridis GV, et al : Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 42 : 121-129, 2005
- 8) Imai Y, et al : Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 129 : 94-99, 1998
- 9) Kasahara A, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27 : 1394-1402, 1998
- 10) Kurokawa M, et al : Effect of interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *Hepato Res* 39 : 432-438, 2009
- 11) Adrian M et al : Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon (HALT-C Trial). *N Engl J Med* 359 : 2429-2441, 2008
- 12) Kato J, et al : Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterology* 42 : 830-836, 2007

(平松直樹, 笠原彰紀, 林 紀夫)



# **Dendritic cells in hepatitis virus infection: a legatus within**

Tatsuya Kanto<sup>1,2</sup> M.D., Ph.D.

Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup> and Department of Dendritic Cell Biology and  
Clinical Applications<sup>2</sup>, Osaka University Graduate School of Medicine

## **TABLE OF CONTENTS**

1. *Abstract*
2. *Introduction*
3. *Key players in immune responses to viral hepatitis*
4. *Natural course of acute HBV or HCV infection*
  - 4.1. *Acute HBV infection*
  - 4.2. *Acute HCV infection*
5. *Innate immunity*
  - 5.1. *Interferon and interferon-stimulated genes*
  - 5.2. *Natural killer cells*
  - 5.3. *Natural killer T cells*
  - 5.4. *Dendritic cells*
6. *Adaptive immunity*
  - 6.1. *Chronic HBV infection*
  - 6.2. *Chronic HCV infection*
7. *Immune response during anti-viral therapy*
8. *Immunological intervention against HBV or HCV infection*
9. *Perspective*

**Key words:** HBV, HCV, Dendritic cells, Natural Killer cells, Natural Killer T cells, Interferon

## **Abstract**

Hepatitis B or C virus (HBV or HCV) causes chronic liver diseases that eventually progress to liver cancer. Both viruses are armed with multiple machineries for modulating immune responses in infected hosts. Mild and pervasive immune cell dysfunction, but not fully compromised, is a hallmark of chronic HBV or HCV infection, of which fundamental mechanisms are yet to be clarified. Dendritic cells (DC) as immune sentinels sense virus via toll-like receptors (TLR) or retinoic acid inducible gene-I (RIG-I) and evoke a cascade of immune reactions by secreting cytokines or by interacting other lymphocytes. Reduced and disabled DC potentially give negative impact on adjacent cells, such as NK cells, NKT cells and T cells. However, lack of evidence for active viral replication in DC or blood cells imply the presence of undisclosed contrivances that are independent of infection. Successful treatment of chronically infected patients with anti-viral agents is accompanied with numerical and/or functional restoration of DC, suggesting that DC could serve as potential therapeutic targets. Further studies are warranted for the establishment of therapeutic DC vaccine in order to gain more vigorous and sustained virus-specific immune responses. Cross talk between DC and lymphocytes are thus critical in shaping innate and subsequent adaptive immune responses against hepatitis virus, either spontaneously or therapeutically.

## Introduction

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are two major causes of chronic liver disease worldwide. Both viruses are hepatotropic, but not directly cytopathic and elicit progressive liver injuries resulting in end-stage liver disease unless effectively eradicated [1, 2]. Epidemiological studies revealed that the relative percentages of acutely infected patients developing chronic hepatitis are different when comparing HBV and HCV infection. Less than 10% of HBV-infected patients develop chronic hepatitis, while more than 80% of HCV-infected ones do so [1, 2]. Such difference may in part rely on the differences in the immunogenicity of viral proteins and the kinetics of viral replication during the early stages of infection [3]. One of the major determinants in the clinical course of viral hepatitis is the host immune response. It has been proposed that the ability of infected hosts to mount a vigorous and sustained cellular immune reactions to HBV and HCV is required for control in primary infection. Once HBV or HCV survives the initial interaction with the host immune system, it uses several means to nullify the selective immunological pressure during the later phases of infection. First, these viruses alter their antigenic epitopes recognized by T cells and neutralizing antibodies to escape immune surveillance [4, 5]. HBV and HCV also subvert immune functions, including those of NK cells, dendritic cells (DC) and T cells. Antiviral agents, pegylated interferon (IFN)- $\alpha$ , ribavirin and nucleot(s)ide analogues, widely used for the treatment of chronic HBV or HCV infection reduce the viral load or enhance immunity in order to prevent the subsequent development of liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC) [1, 6].

Cumulative reports have shown that innate immune system dictates the direction and magnitude of subsequent adaptive immune response. It is generally accepted that HBV- or HCV-specific CD8<sup>+</sup> T cells are responsible for virus elimination by inducing hepatocyte apoptosis [4, 5]. Innate immune cells, including NK cells and NKT cells, may contribute to HBV or HCV

eradication after primary infection; however, their roles in chronically infected state remain elusive. Since dendritic cells (DC) orchestrate anti-viral immune response by linking innate and adaptive arms of immune system [7], functional impairment of DC leads to failure of NK cells, NKT cells, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. Infiltration of disabled CD8<sup>+</sup> T cells to the infected liver may result in weak liver inflammation that is not sufficient for HBV or HCV eradication [8].

In this paper, we discuss the current understandings of the roles of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of hepatitis virus infection as well as efficacy of anti-viral therapy, especially focused on interaction of DC and other players.

### **Key players in immune responses to viral hepatitis**

After HBV or HCV infects the liver, viral replication continues and viral particles are continuously released into the circulation. Theoretically, the first lines of defense are provided by anti-viral type I IFN and subsequent IFN-inducible genes (ISGs). As for cellular components in innate immune system, NK and NKT cells play major roles in liver immunology, of which populations are relatively increased in the liver compared to the periphery. These cells are activated in the liver, where expression of IFN- $\alpha$  and ISGs are extremely high during the early phase of hepatitis virus infection [9]. Activated NK and NKT cells secrete IFN- $\gamma$ , which inhibits replication of hepatitis virus mainly through a non-cytolytic mechanism (Figure 1-a) [10].

Dendritic cells (DC) or resident macrophages in the liver are capable of taking up viral antigens, and processing and presenting them to other immune cells (Figure 1-b) [7]. Since DC express distinct sets of toll-like receptors (TLRs) and cytosolic pathogen sensors [11], it is likely that some viral components stimulate DC through ligation of these receptors (Figure 2). DC develop a mature phenotype and migrate to lymphoid tissues (Figure 1-c), where they stimulate effectors,