

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究

平成 26 年度分担研究報告書
B 型肝炎治療の現状と今後の課題

研究分担者：正木尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨

我が国の B 型肝炎治療はインターフェロン治療、核酸アナログ治療を 2 本柱として進められてきたが、抗ウイルス効果はいまだ不十分であり、最終的な HBs 抗原排除は非常に困難な状況にある。現在、新規薬剤の開発を目指した創薬研究事業が我が国で進行中であるが、海外からも cccDNA 排除、あるいは自然免疫調節の活性化などの試みの報告が成されつつある。臨床応用への今後の展開が大いに期待される。

はじめに

我が国における B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリア数は各々 110～125 万人、100～150 万人と推定され（厚生労働科学研究疫学班：研究代表者 広島大学田中純子教授、2011 年時点）、国内最大の感染症であることは疑問の余地はない。RNA ウイルスである HCV は近年の direct-acting antiviral agents（DAAs）の急速な進歩により 95% 以上の著効率も現実のものとなりつつあるが、一方、DNA ウイルスである HBV はいまだに体内からの完全排除は不可能な状況にあり、抗ウイルス療法の反復を必要とする症例も数多く存在する。本稿では、本研究班のテーマである医療経済評価に資するべく、現行治療の実態と限界についての知見をまとめることとする。

1. B 型肝炎治療の変遷

B 型肝炎治療薬は注射薬のインターフェロン製剤と、内服薬の核酸アナログ製剤に大別される（表 1）。インターフェロン製剤

は主に若年齢層（35 歳未満）に使われ、一方、核酸アナログ製剤は半永久的な投与が原則であることから、35 歳以上の中～高齢層に使われることが多い。週 3 回以上投与する従来型インターフェロン製剤は 1986 年以降使用されていたが、投与期間が 24 週間までに制限されており、抗ウイルス効果には限界がみられた。2011 年以降は週 1 回投与のペグ化製剤が主流となっている。一方、核酸アナログ製剤は DNA を構成する塩基 A、G、C、T の光学異性体として HBV DNA 複製時に取り込まれる結果 DNA の伸長を停止させる。2000 年にラミブジンが上市され、きわめて高率なラミブジン耐性ウイルスの出現が問題となったが、2004 年に承認されたアデホビル併用で対処可能であった。その後、2006 年にはエンテカビルが上市され、B 型肝炎経口剤治療のファーストラインとなり、さらに、2014 年 5 月に第 4 番目のテノホビルが承認され、海外成績では 7 年間耐性ウイルスが出現せず、妊産婦への催奇形性も非常に低率で安全であること、等から今後のキードラッグ

となることが期待されている。現在、テノホビルのプロドラッグである TAF がグローバル治験に入っているところである。

表1 わが国の主なB型慢性肝炎治療薬

1. インターフェロン製剤(主に35歳未満)	
・β-IFN	1986年～
・α-IFN	1988年、2002年～
・ペグインターフェロン	2011年～
2. 核酸アナログ製剤(主に35歳以上)	
・ラミブジン	2000年～
・阿德ホビル	2004年、2008年～
・エンテカビル	2006年～
・テノホビル	2014年5月～
・TAF (Gilead)	グローバル治験中

2. B型肝炎治療の目標研究方法

従来、B型肝炎治療の目標として、血清 ALT 値正常化、HBe 抗原陰性化(可能ならセロコンバージョン)、HBV DNA 陰性化(<2.1 logcopy/mL)の3つで十分とされていた。しかし、HBe 抗原陰性かつ HBV DNA 量が少なくても(<4.0 logcopy/mL)、HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 以上と未滿とを比較すると前者において肝発癌率が 13 倍高いとの報告(台湾)1)等があり、日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドラインにおいても、HBs 抗原の陰性化を目指すべきことが明記されている。2)

しかし、HBs 抗原の陰性化がそう容易ではないことは HBV の生活環(図1:文献3を改変)を考えれば明らかであろう。すなわち、HBV はヒト肝細胞膜上に存在する受容体(近年、NTCP の可能性が示唆されている4))を介して細胞質中に入り、不完全二重鎖の HBV DNA はそのまま核内へ移行し cccDNA (closed circular covalently) と呼ばれる閉環構造となり、Pre-S1 mRNA、Pre-S2/S mRNA、Precore mRNA、Pregenomic RNA 産生のための鋳型として存在する。

核酸アナログの作用点は X で示した reverse transcription の部位であることから、HBV DNA 複製が効率的に抑制されることになる。一方、HBs 抗原は赤色破線で

囲んだ経路、すなわち、Pre-S1/Pre-S2/S mRNA を経由して産生されるため、HBs 抗原を陰性化させるためには鋳型となる cccDNA を完全排除する必要がある。

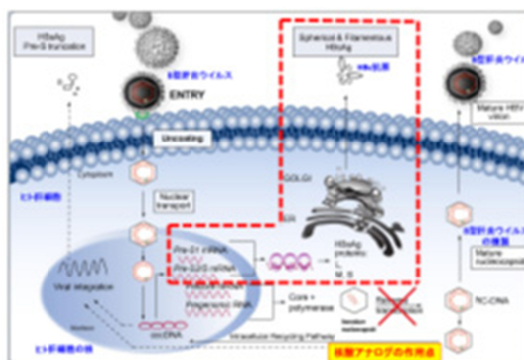


図1 B型肝炎ウイルスの生活環

3. B型肝炎ウイルスの完全排除を目指す試み B型肝炎治療の目標研究方法

我が国では「B型肝炎予防接種禍事件」として2008年に集団提訴が行われ、2011年6月に国が和解したという政治的背景を受けて、2012年度からB型肝炎創薬実用化等研究事業が立ち上がっている。年間約28億円の研究費が投じられ、我が国発のB型肝炎抗ウイルス薬の開発が大いに期待されている。すでに海外からもいくつかの先行研究の成果が報告されつつある。

1) cccDNA を破壊する試み

核内に存在する cccDNA を特異的に認識するプライマーを設計し、それに DNA 切断酵素を結合させた transcription activator-like effector nucleases (TALEN) を用いる試みである。ドイツのグループは S 領域、Core 領域、Polymerase 領域についての検討を Huh7、HepG2.2.15 細胞を用いて行い、S 領域に設定した TALEN で有意に HBs 抗原産生が抑制されること、この TALEN を HBV 感染 NMR1 マウスの尾静脈から投与すると血中 HBs 抗原量が著明に抑制されることを報告した。5)

2) 自然免疫調節を活性化する試み

主として RNA ウイルス感染時に作働す

る Toll-like receptor-7 (TLR-7) を標的とした試みである。TLR-7 刺激は plasmacytoid dendritic cell (pDC) における IFN- γ カスケードの活性化、各種サイトカイン産生亢進をきたすことが知られている。経口 TLR-7 アゴニスト (GS-9620) がチンパンジー感染モデルにおいて肝炎を惹起し、HBe 抗原量、HBV DNA 量の著減、肝内における HBc 抗原発現の消失をもたらすことが報告されている。6) 現在、第相試験が米国で進行中である。

おわりに

我が国では新規肝細胞癌の成因として C 型肝炎の比率が漸減しているにもかかわらず、B 型肝炎の比率はこの 20 年間 15% 程度と全く変化していない。先に述べたように、HBV の体内からの完全排除がきわめて困難であることがその主たる原因と考えられており、さらなる研究の進歩が囑望される。

参考文献

- [1] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-9.
- [2] B 型肝炎治療ガイドライン (第 2 版). 日本肝臓学会編、2014 年 6 月. http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b
- [3] Chan HJ-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - A core group report. *J Hepatol* 2011;55: 1121-31.
- [4] Yan H, Zhong G, Xu G,m et al. Sodium taurocholate cotransporting poly-peptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus.

eLife 2012;1:e00049.

- [5] Bloom K, Ely A, Mussolino C, et al. Inactivation of hepatitis B virus replication in cultured cells and in vivo with engineered transcription activator-like effector nucleases. *Molecular Therapy* 2013;21(10):1889-97.
- [6] Lanford RE, Guerra B, Chavez D, et al. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1508-17.