

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

重症 B 型急性肝炎の新規治療法の開発

研究協力者 茶山 一彰 広島大学大学院医系科学研究科

医療イノベーション共同研究講座 教授

研究要旨：ヒト肝細胞キメラマウスを使用した劇症肝炎モデルを作製した。このモデルを用いて B 型重症肝炎に関する治療を開発した。CTLA4-Ig を投与することにより、肝炎の抑制が得られることが明らかになったため、この薬剤を使用した臨床研究を開始した。これまでのところ、6 例の重症急性 B 型肝炎の症例に CTLA4-Ig を投与した。1 例は肝性脳症とともに脳浮腫の増悪が認められたため、脳死肝移植による救命を行った。残る 6 例のうち 5 例ではステロイドパルスなどの標準治療に CTLA4-Ig の投与を行い、いずれの症例も軽快した。1 例は CTLA4-Ig の投与のみで顕著な肝機能の改善が認められたため、この薬剤の投与のみとなったが軽快他院した。以上のようにいずれの症例も生存しており、CTLA4-Ig の投与による有害事象は認めなかった。今後さらに臨床試験を進める予定である。

共同研究者

今村道雄、中原隆志

A. 研究目的

B 型劇症肝炎は致死率が高く、肝移植でなければ救命できない場合もしばしばである。

B. 研究方法

CTLA4-Ig を従来の治療法に加えて 1 回のみ静脈投与した。詳細は倫理的な配慮も含め、論文発表の 1 に記載されている。

C. 研究結果

重症 B 型急性肝炎と診断された 6 例に対して治療を行った。脳浮腫により脳死肝移植を行った症例以外は全例軽快退院した。脳死肝移植の症例を含め、CTLA4-Ig 投与による有害事象は認めなかった。

D. 考察

CTLA4-Ig 投与による重症 B 型急性肝炎の治療は有効で安全である可能性が示された。

E. 結論

今後さらに新たな臨床研究を企画し、有効性の検証、治療としての成立を目指して研究を続ける。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Teraoka Y, Imamura M, Uchida T, Ohya K, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H, Nelson Hayes C, Aikata H, Chayama K. Abatacept treatment for patients with severe

acute hepatitis caused by hepatitis B virus infection—Pilot study. *J Viral Hepat.* 28: 400–409. 2021.

2. Akahori Y, Kato H, Fujita T, Moriishi K, Tanaka Y, Watashi K, Imamura M, Chayama K, Wakita T, Hijikata M. Establishment of a novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes. *Sci Rep.* 10: 21718. 2020.

3. Takeuchi Y, Tsuge M, Tsushima K, Suehiro Y, Fujino H, Ono A, Yamauchi M, Makokha GN, Nakahara T, Murakami E, Abe-Chayama H, Kawaoka T, Miki D, Imamura M, Aikata H, Hayes CN, Tateno C, Chayama K. Signal Activation of Hepatitis B Virus-Related Hepatocarcinogenesis by Up-regulation of SUV39h1. *J Infect Dis.* 222: 2061–2070. 2020.

4. Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, Tanaka Y, Shinkai N, Okuse C, Kang JH, Matsui T, Miyase S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Kanda T, Enomoto M, Yamada R, Hiramatsu N, Saito S, Takaguchi K, Ito K, Masaki T, Morihara D, Tsuge M, Chayama K, Ikeda F, Kagawa T, Kondo Y, Murata K, Tanaka E. Pilot study of tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon-alpha 2a add-on therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 55: 977–989. 2020.

5. Cheng X, Uchida T, Xia Y, Umarova R, Liu CJ, Chen PJ, Gaggar A, Suri V, Mücke MM, Vermehren J, Zeuzem S, Teraoka Y, Osawa M, Aikata H, Tsuji K, Mori N, Hige S, Karino Y, Imamura

M, Chayama K, Liang TJ. Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection. *J Clin Invest.* 130: 3205–3220. 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし