

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-その後の展開

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 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。これまでに 7 例に治療を実施、良好な効果を得ている。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  
(広島大学)

A. 研究目的

B 型重症肝炎、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(teraoak et al. J Viral Hepatitis 2021)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 7 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、有効性の検証を行い、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. Suehiro Y, Tsuge M, Kurihara M, Uchida T, 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, Fujita T, Chayama K HBV upregulates TRAIL-R3 expression in hepatocytes for escaping both cell apoptosis and suppression of their replication by TRAIL *J Infect Dis* 2022, 28, jiac044 , 28, jiac044, 2022.
2. Kamiya N, Sugimoto T, Abe-Chayama H, Akiyama R, Tsuboi Y, Mogami A, Imamura M, Hayes CN, Chayama K Untying relaxed circular DNA of hepatitis B virus by polymerase reaction provides a new option for accurate quantification and visualization of covalently closed circular DNA *J Gen Virol* 2022, 103(2) , 103(2), 2022.
3. Takemori T, Sugimoto-Ishige A, Nishitsuji H, Futamura Y, Harada M, Kimura-Someya T, Matsumoto T, Honma T, Tanaka M, Yaguchi M, Isono K, Koseki H, Osada H, Miki D, Saito T, Tanaka T, Fukami T, Goto T, Shirouzu M, Shimotohno K, Chayama K Establishment of a Monoclonal Antibody against Human NTCP That Blocks Hepatitis B Virus Infection *J Virol* 2022, 96(5), e0168621 , 96(5), e0168621, 2022.
4. Hatooka H, Shimomura Y, Imamura M, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Makokha GN, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H, Hayes CN, Aikata H, Tanaka S, Chayama K Construction of an anti-hepatitis B virus preS1 antibody and usefulness of preS1 measurement for chronic hepatitis B patients: Anti-HBV PreS1 antibody *J Infect* 2022, 84(3), 391-399 , 84(3), 391-399, 2022.
5. Uchida T, Park SB, Inuzuka T, Zhang M, Allen JN, Chayama K, Liang TJ Genetically edited hepatic cells expressing the NTCP-S267F variant are resistant to hepatitis B virus infection *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021, 23:597-605 , 23:597-605, 2021.
6. Álvarez EG, Demeulemeester J, Otero P, Jolly C, García-Souto D, Pequeño-Valtierra A, Zamora J, Tojo M, Temes J, Baez-Ortega A, Rodríguez-Martin B, Oitaben A, Bruzos AL, Martínez-Fernández M, Haase K, Zumalave S, Abal R, Rodríguez-Castro J, Rodríguez-Casanova A, Diaz-Lagares A, Li Y, Raine KM, Butler AP, Otero I, Ono A, Aikata H, Chayama K, Ueno M, Hayami S, Yamaue H, Maejima K, Blanco MG, Fornis X, Rivas C, Ruiz-Bañobre J, Pérez-Del-Pulgar S, Torres-Ruiz R, Rodríguez-Perales S, Garaigorta U, Campbell PJ, Nakagawa H, Van Loo P, Tubio JMC Aberrant integration of Hepatitis B virus DNA promotes major restructuring of human hepatocellular carcinoma genome architecture *Nat Commun* 2021, 12(1), 6910 , 12(1), 6910, 2021.
7. Zhang M, Zhang Z, Imamura M, Osawa M, Teraoka Y, Piotrowski J, Ishida Y, Sozzi V, Revill PA, Saito T, Chayama K, Liang TJ Infection courses, virological features and IFN- $\alpha$  responses of HBV genotypes in cell culture and animal models *J Hepatol* 2021, 75(6), 1335-1345 , 75(6), 1335-1345, 2021.
8. Nishida Y, Imamura M, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H,

Hayes CN, Aikata H, Sasaki N, Sekiguchi T, Kinukawa H, Yoshimura T, Chayama K  
Serum PreS1 and HBsAg ratio reflects liver fibrosis and predicts the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients J Viral Hepat 2021, 28(9), 1304-1311 , 28(9), 1304-1311, 2021.

9. Ibrahim MK, Abdelhafez TH, Takeuchi JS, Wakae K, Sugiyama M, Tsuge M, Ito M, Watashi K, El Kassas M, Kato T, Murayama A, Suzuki T, Chayama K, Shimotohno K, Muramatsu M, Aly HH, Wakita T MafF Is an Antiviral Host Factor That Suppresses Transcription from Hepatitis B Virus Core Promoter J Virol 2021, 95(15), e0076721 , 95(15), e0076721, 2021.

10. Reinharz V, Ishida Y, Tsuge M, Durso-Cain K, Chung TL, Tateno C, Perelson AS, Uprichard SL, Chayama K, Dahari H Understanding Hepatitis B Virus Dynamics and the Antiviral Effect of Interferon Alpha Treatment in Humanized Chimeric Mice J Virol 2021, 95(14), e0049220 , 95(14), e0049220, 2021

## 2. 学会発表

1. 茶山一彰, B型肝炎治療の問題点, 第107回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル(Web), 2021/4/15.
2. 柘植雅貴, 竹内泰江, 茶山一彰, エンテカビル治療 B型慢性肝炎症例における肝発癌・HBs抗原低下と血清サイトカインとの関連, 第107回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル(Web), 2021/4/15.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし