

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。これらの症例のうち、長期的な経過観察が可能であった症例では全て HBs 抗原は陰性となり HBs 抗体が陽性となった。

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。

Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H, Nelson Hayes C, Aikata H, Chayama K. J Viral Hepat. 2021 Feb;28(2):400-409 に記載されている。

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

Human Cytotoxic T Lymphocyte-Mediated Acute Liver Failure and Rescue by Immunoglobulin in Human Hepatocyte Transplant TK-NOG Mice.

Uchida T, Hiraga N, Imamura M, Tsuge M, Abe H, Hayes CN, Aikata H, Ishida Y, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H, Murakami K, Chayama K. J Virol. 2015 Oct;89(19):10087-96,

Abatacept treatment for patients with severe acute hepatitis caused by hepatitis B virus infection-Pilot study.

Teraoka Y, Imamura M, Uchida T, Ohya K, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T,

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。これらの症例の長期的な HBs 抗原抗体系の調査を行った。他院に転院して詳細不明の 2 例を除いて HBs 抗体の陽性化が確認された。

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。キャリア化のリスクも少ないことが想定される。

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. Uchida T, Imamura M, Hayes CN, Suehiro Y, Teraoka Y, Ohya K, Aikata H, Abe-Chayama H, Ishida Y, Tateno C, Hara Y, Hino K, Okamoto T, Matsuura Y, Aizaki H, Wake K, Kohara M, Liang TJ, Oka S, Chayama K. HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice. *Hepatology*. In Press. 2023
2. Suehiro Y, Tsuge M, Kurihara M, Uchida T, Fujino H, Ono A, Yamauchi M, Naswa Makokha G, Nakahara T, Murakami E, Abe-Chayama H, Kawaoka T, Miki D, Imamura M, Aikata H, Nelson Hayes C, Fujita T, Chayama K. Hepatitis B Virus (HBV) Upregulates TRAIL-R3 Expression in Hepatocytes Resulting in Escape From Both Cell Apoptosis and Suppression of HBV Replication by TRAIL. *J Infect Dis*. 227(5), 686-695. 2023
3. Uchida T, Teraoka Y, Imamura M, Abe-Chayama H, Makokha GN, Hayes CN, Aikata H, Hamamura S, Ishida Y, Tateno C, Shirouzu T, Kawai S, Tanaka Y, Ohdan H, Okada S, Chayama K. A novel cDNA-uPA/SCID/Rag2(-/-)/Jak3(-/-) mouse model for hepatitis virus infection and reconstruction of human immune system. *J Viral Hepat*. 30(3), 262-272. 2023
4. Makokha GN, Zhang P, Hayes CN, Songok E, Chayama K. The burden of Hepatitis B virus infection in Kenya: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 11, 986020. 2023
5. Zhang P, Ono A, Fujii Y, Hayes CN, Tamura Y, Miura R, Shirane Y, Nakahara H, Yamauchi M, Uchikawa S, Uchida T, Teraoka Y, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Miki D, Kawaoka T, Okamoto W, Makokha GN, Imamura M, Arihiro K, Kobayashi T, Ohdan H, Fujita M, Nakagawa H, Chayama K, Aikata H. The presence of vessels encapsulating tumor clusters is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 151(12), 2278-2290. 2022
6. Yoshikawa Y, Imamura M, Yamauchi M, Hayes CN, Aikata H, Okamoto W, Miyata Y, Okada M, Hattori N, Sugiyama K, Yoshioka Y, Toratani S, Takechi M, Ichinohe T, Ueda T, Takeno S, Kobayashi T, Ohdan H, Teishima J, Hide M, Nagata Y, Kudo Y, Iida K, Chayama K. Prevalence of immune-related adverse events and anti-tumor efficacy following immune checkpoint inhibitor therapy in Japanese patients with various solid tumors. *BMC Cancer*. 22(1), 1232. 2022
7. Nagaoki Y, Sugiyama A, Mino M, Kodama H, Abe K, Imada H, Ouoba S, E B, Ko K, Akita T, Sako T, Kumada T, Chayama K, Tanaka J. Prevalence of fatty liver and advanced fibrosis by ultrasonography and FibroScan in a general population random sample. *Hepatol Res*. 52(11), 908-918. 2022
8. Fujita M, Chen MM, Siwak DR, Sasagawa S, Oosawa-Tatsuguchi A, Arihiro K, Ono A, Miura R, Maejima K, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Yamaue H, Chayama K, Lee JS, Lu Y, Mills GB, Liang H, Nishizuka SS, Nakagawa H. Proteo-genomic characterization of virus-associated liver cancers reveals potential subtypes and therapeutic targets. *Nat Commun*. 13(1), 6481. 2022
9. Yuen MF, Heo J, Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Xie Q, Jia J, Karino Y, Hou J, Chayama K, Imamura M, Lao-Tan JY, Lim SG, Tanaka Y, Xie W, Yoon JH, Duan Z, Kurosaki M, Park SJ, Labio ME, Kumar R, Kweon YO, Yim HJ, Tao Y, Cremer J, Elston R, Davies M, Baptiste-Brown S, Han K,

- Campbell FM, Paff M, Theodore D. Phase IIa, randomised, double-blind study of GSK3389404 in patients with chronic hepatitis B on stable nucleos(t)ide therapy. *J Hepatol.* 77(4), 967–977. 2022
10. Takehara T, Izumi N, Mochida S, Genda T, Fujiyama S, Notsumata K, Tamori A, Suzuki F, Suri V, Mercier RC, Matsuda T, Matsuda K, Kato N, Chayama K, Kumada H. Sofosbuvir-velpatasvir in adults with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis in Japan. *Hepatol Res.* 52(10), 833–840. 2022
  11. Kodama K, Kawaoka T, Kosaka M, Johira Y, Shirane Y, Miura R, Yano S, Murakami S, Amioka K, Naruto K, Ando Y, Kosaka Y, Uchikawa S, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Okamoto W, Yamauchi M, Miki D, Imamura M, Kuroda S, Kobayashi T, Ohdan H, Aikata H, Chayama K. Calcium channel blockers improve the prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *J Gastroenterol.* 57(9), 676–683. 2022
  12. Yokokawa H, Shinohara M, Teraoka Y, Imamura M, Nakamura N, Watanabe N, Date T, Aizaki H, Iwamura T, Narumi H, Chayama K, Wakita T. Patient-derived monoclonal antibody neutralizes HCV infection in vitro and vivo without generating escape mutants. *PLoS One.* 17(9), e0274283. 2022
  13. Hayes CN, Imamura M, Tanaka J, Chayama K. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int.* 42(9), 1935–1944. 2022
  14. Kiyose H, Nakagawa H, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Yamaue H, Chayama K, Shimada M, Wong JH, Fujimoto A. Comprehensive analysis of full-length transcripts reveals novel splicing abnormalities and oncogenic transcripts in liver cancer. *PLoS Genet.* 18(8), e1010342. 2022
  15. Fujiwara N, Kubota N, Crouchet E, Koneru B, Marquez CA, Jajoriya AK, Panda G, Qian T, Zhu S, Goossens N, Wang X, Liang S, Zhong Z, Lewis S, Taouli B, Schwartz ME, Fiel MI, Singal AG, Marrero JA, Fobar AJ, Parikh ND, Raman I, Li QZ, Taguri M, Ono A, Aikata H, Nakahara T, Nakagawa H, Matsushita Y, Tateishi R, Koike K, Kobayashi M, Higashi T, Nakagawa S, Yamashita YI, Beppu T, Baba H, Kumada H, Chayama K, Baumert TF, Hoshida Y. Molecular signatures of long-term hepatocellular carcinoma risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Transl Med.* 14(650), eabo4474. 2022
  16. Naruto K, Kawaoka T, Kodama K, Ogawa Y, Amioka K, Yoshikawa Y, Kikukawa C, Suehiro Y, Yamaoka K, Ando Y, Kosaka Y, Uchikawa S, Nakahara T, Murakami E, Ono A, Uchida T, Yamauchi M, Okamoto W, Takahashi S, Imamura M, Chosa K, Awai K, Kubo K, Nagata Y, Chayama K, Aikata H. Efficacy and safety of chemoradiation therapy using one-shot cisplatin via hepatic arterial infusion for advanced hepatocellular carcinoma with major macrovascular invasion: a single-arm retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 22(1), 275. 2022
  17. Mochida S, Nakayama N, Terai S, Yoshiji H, Shimizu M, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Takami T, Kato N, Abe M, Abe R, Inui A, Ohira H, Kasahara M, Chayama K, Hasegawa K, Tanaka A. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res.* 52(5), 417–421. 2022
  18. Qian T, Fujiwara N, Koneru B, Ono A, Kubota N, Jajoriya AK, Tung MG, Crouchet E, Song WM, Marquez CA, Panda G, Hoshida A, Raman I, Li QZ, Lewis C, Yopp A, Rich NE, Singal AG, Nakagawa S, Goossens N, Higashi T, Koh AP, Bian CB, Hoshida H,

Tabrizian P, Gunasekaran G, Florman S, Schwarz ME, Hiotis SP, Nakahara T, Aikata H, Murakami E, Beppu T, Baba H, Rew Warren, Bhatia S, Kobayashi M, Kumada H, Fobar AJ, Parikh ND, Marrero JA, Rwema SH, Nair V, Patel M, Kim-Schulze S, Corey K, O'Leary JG, Klintmalm GB, Thomas DL, Dibas M, Rodriguez G, Zhang B, Friedman SL, Baumert TF, Fuchs BC, Chayama K, Zhu S, Chung RT, Hoshida Y. Molecular Signature Predictive of Long-Term Liver Fibrosis Progression to Inform Antifibrotic Drug Development. *Gastroenterology*. 162(4), 1210-1225. 2022

19. Yamasaki T, Saeki I, Yamauchi Y, Matsumoto T, Suehiro Y, Kawaoka T, Uchikawa S, Hiramatsu A, Aikata H, Kobayashi K, Kondo T, Ogasawara S, Chiba T, Takami T, Chayama K, Kato N, Sakaida I. Management of Systemic Therapies and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Based on Sarcopenia Assessment. *Liver Cancer*. 11(4), 329-340. 2022

2. 学会発表

SONG HOJOONG, 宮山 陽平, 今村 道雄, 寺岡 雄史, 茶山 弘美, 茶山 一彰, 渡士 幸一, 土方 誠, 野生型 HCV1b の組換え体感染性粒子産生系の構築, 第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 出島メッセ長崎, 2022/11/13

茶山 弘美, 鮑 華睿, 茶山 一彰, HBV 特異的幹細胞様メモリーT細胞(Tscm)の検出と機能解析, 第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 出島メッセ長崎, 2022/11/13

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし