

ウイルス性肝炎 研究と治療の進歩

国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター
センター長 溝上 雅史



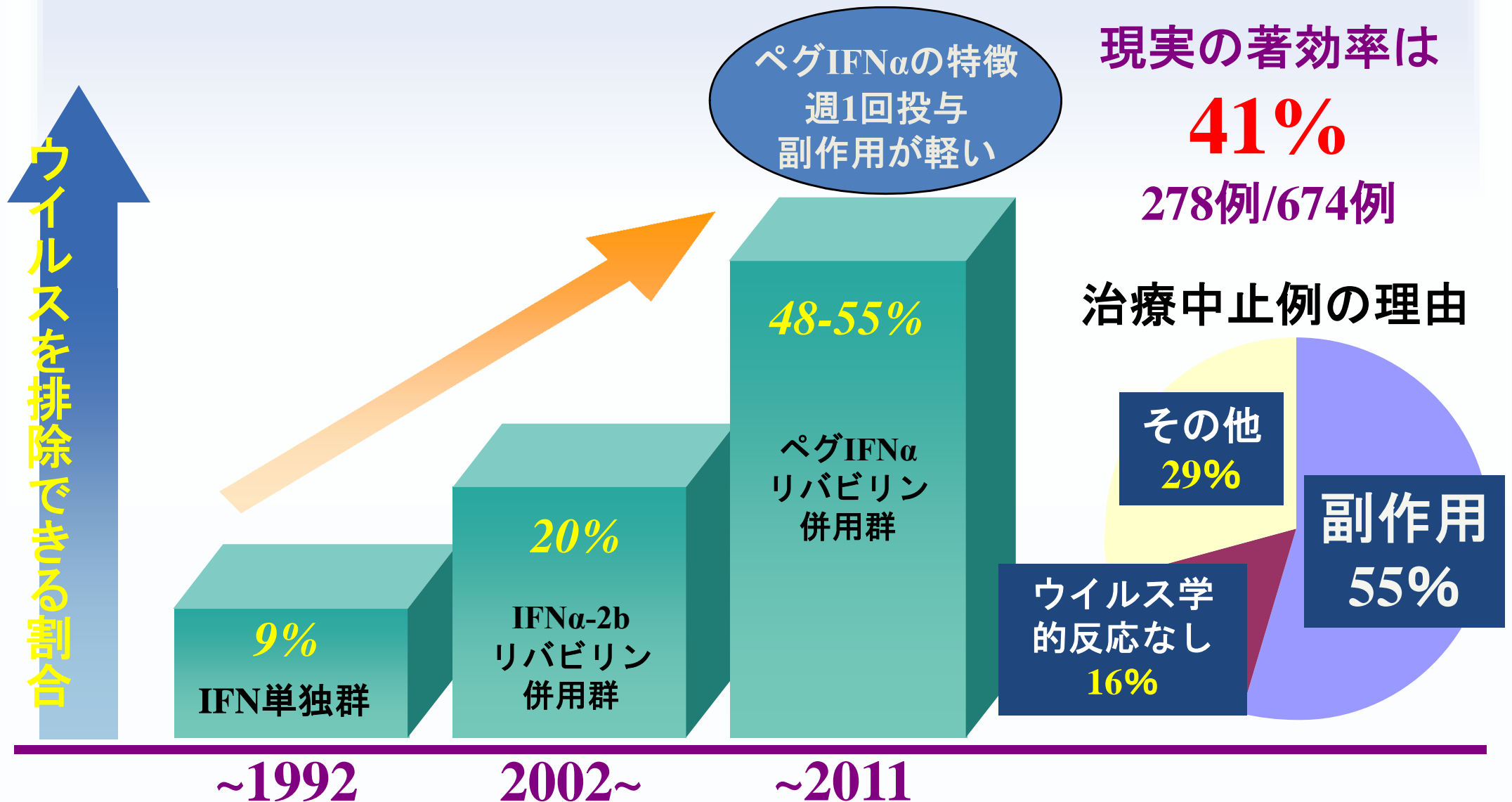
本日の内容

1. C型肝炎研究と治療の進歩

2. B型肝炎研究と治療の進歩

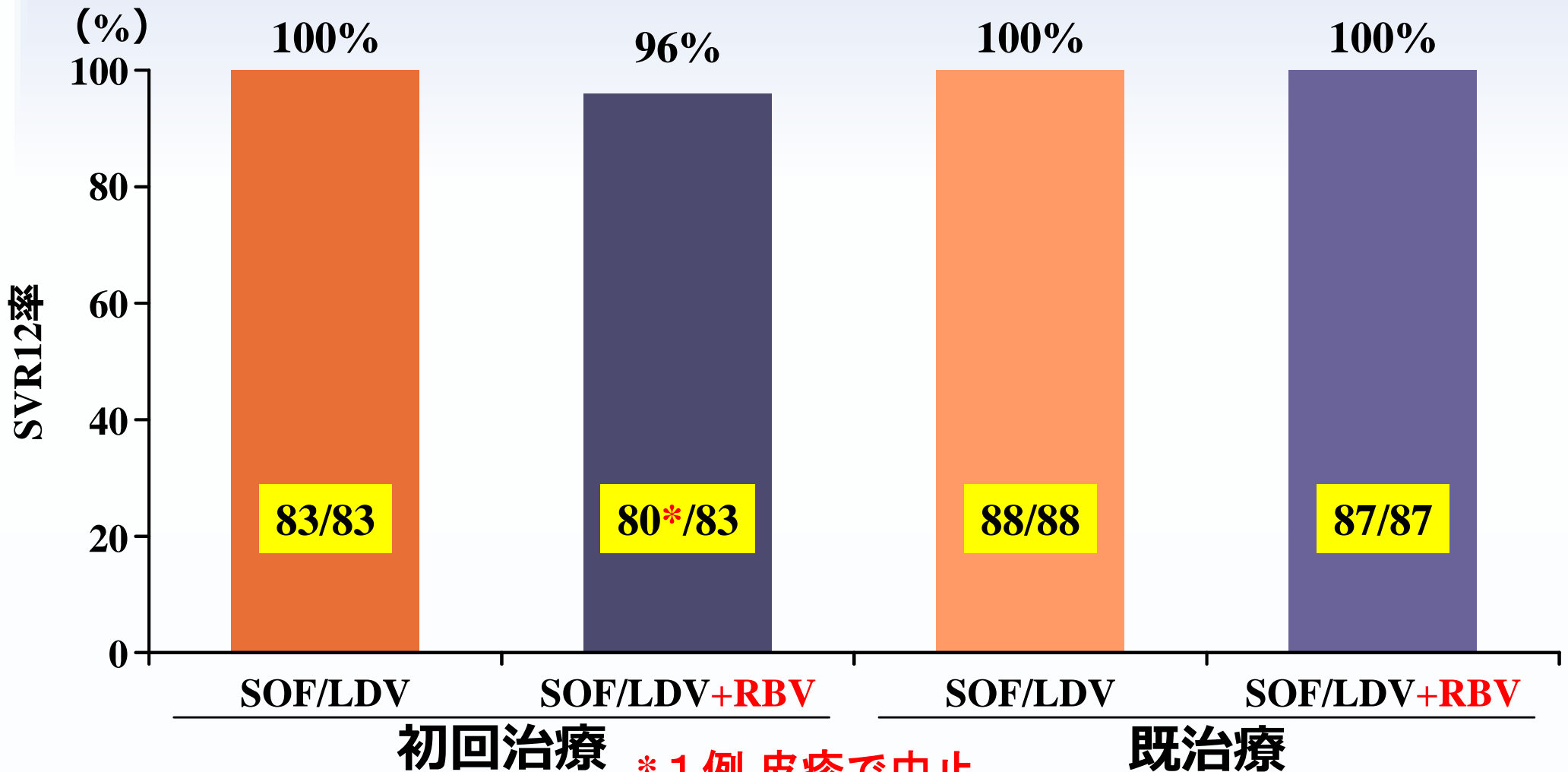
3. 肝硬変研究と治療の進歩

HCV1b高ウイルス例に対する インターフェロンの治療効果の変遷



治療終了12週後のHCV RNA駆除率

◆ 代償性肝硬変を22%(76例)含む



* 1例 皮疹で中止
* 1例 心停止
* 1例 Rebound

24wも同等の成績



安全性

n (%)	SOF/LDV n=171	SOF/LDV+RBV n=170
有害事象による試験中止	0	2*

- ◆ SOF+LDV配合錠群ではRBV併用群と比較して有害事象の発現率が低い
 - 特に、貧血の発現率はRBV併用群では14%であったのに対して、SOF+LDV配合錠群では2%であった

- ◆ SOF+LDV配合錠群で比較的好くみられた有害事象
鼻咽頭炎(28%)、頭痛(6%)、倦怠感(5%)

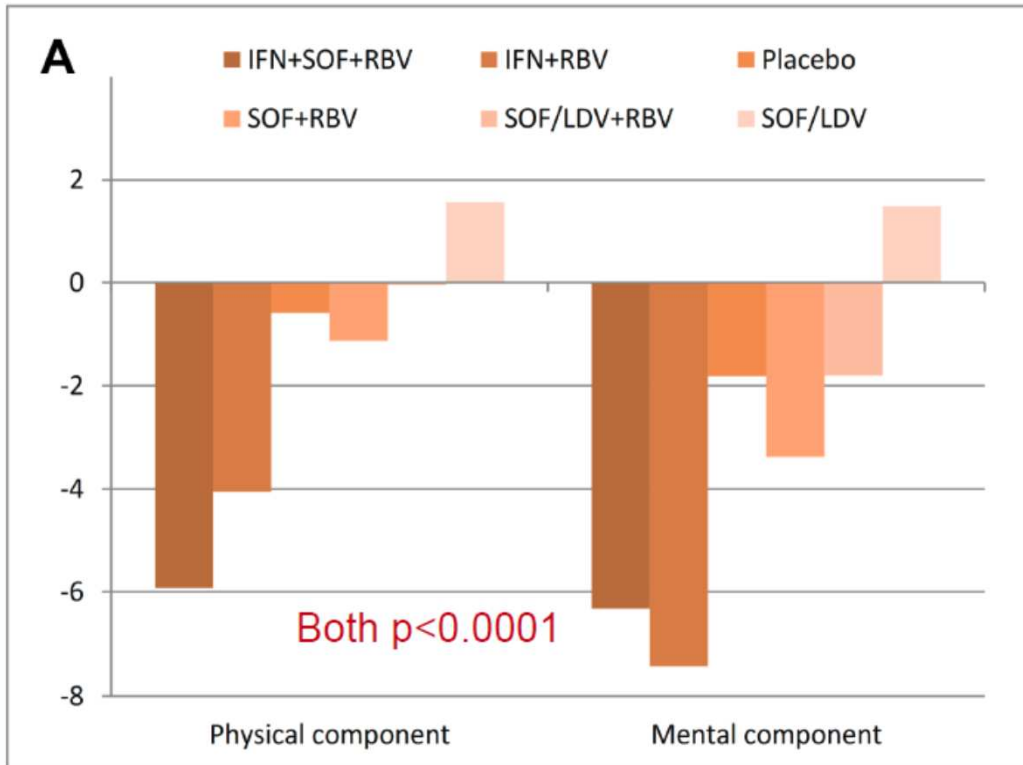
- ◆ RBV併用群で比較的好くみられた有害事象
貧血の他、鼻咽頭炎(22%)、そう痒症(8%)、発疹(8%)、
頭痛(8%)、口内炎(6%)、悪心(5%)、倦怠感(5%)

*1例 皮疹で中止
*1例 心停止で中止
*RBV併用例

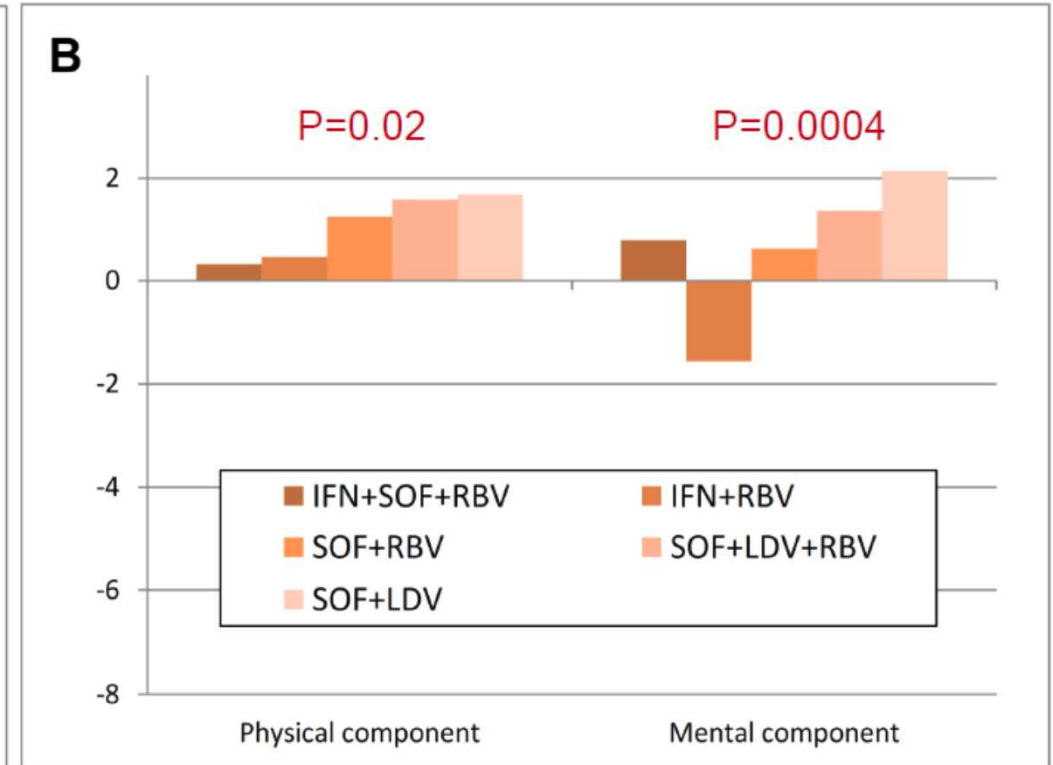
2014年9月24日PMDAにSOF+LDVで申請

各種治療による治療終了時とSVR12週時のQOL

治療終了時のQOL評価



SVR12週時のQOL評価



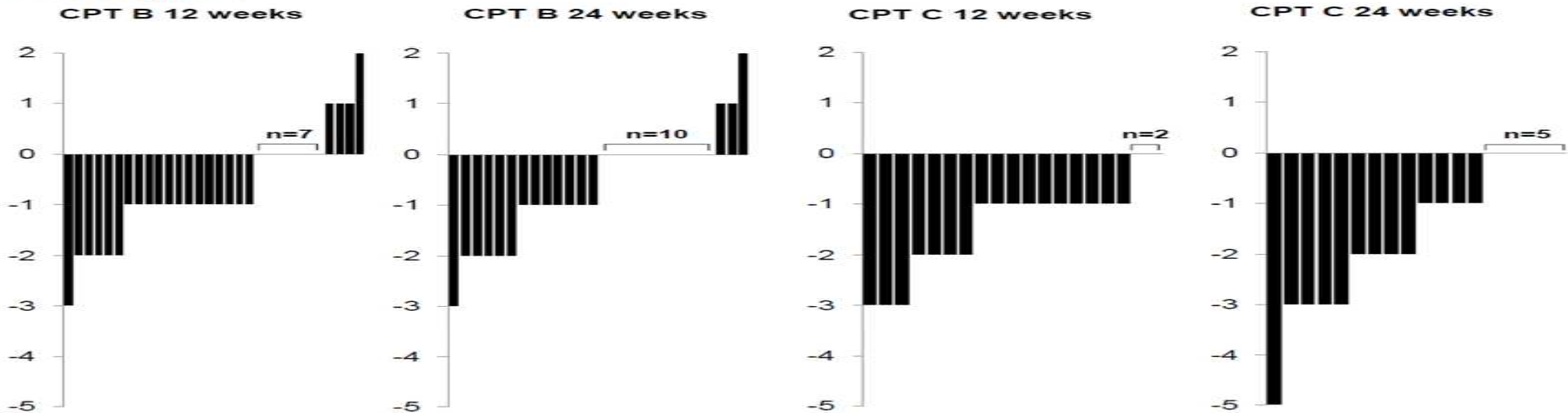
副作用も少ないし、終了後もQOLが改善する

(Younossi ZM, et al, EASL 2015 P-807)

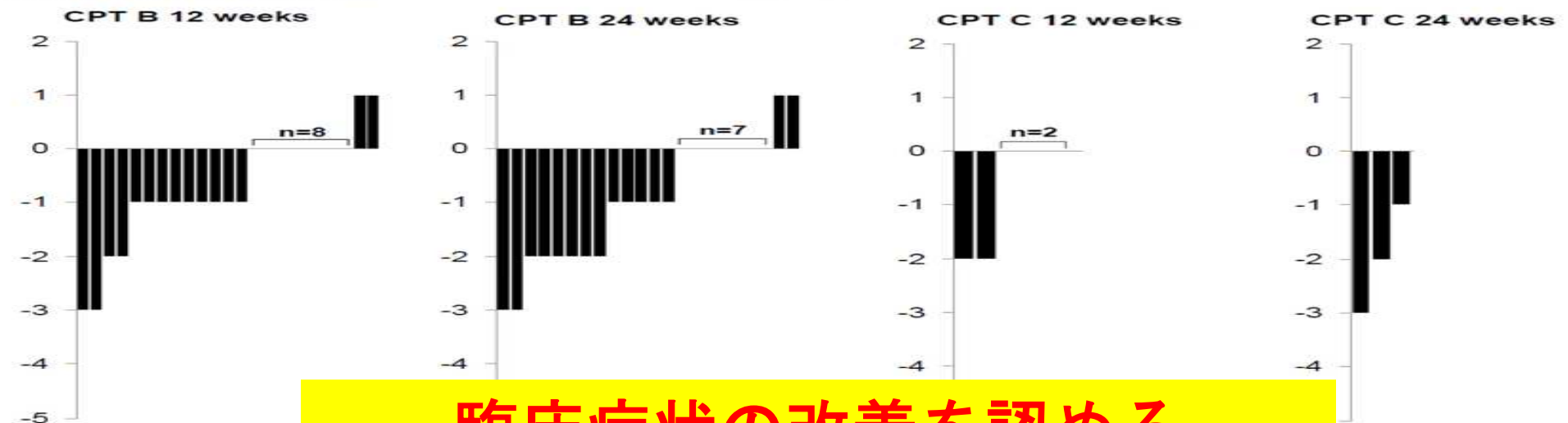


非代償性肝硬変に対するLDV/SOF±RBV治療成績

Pretransplant



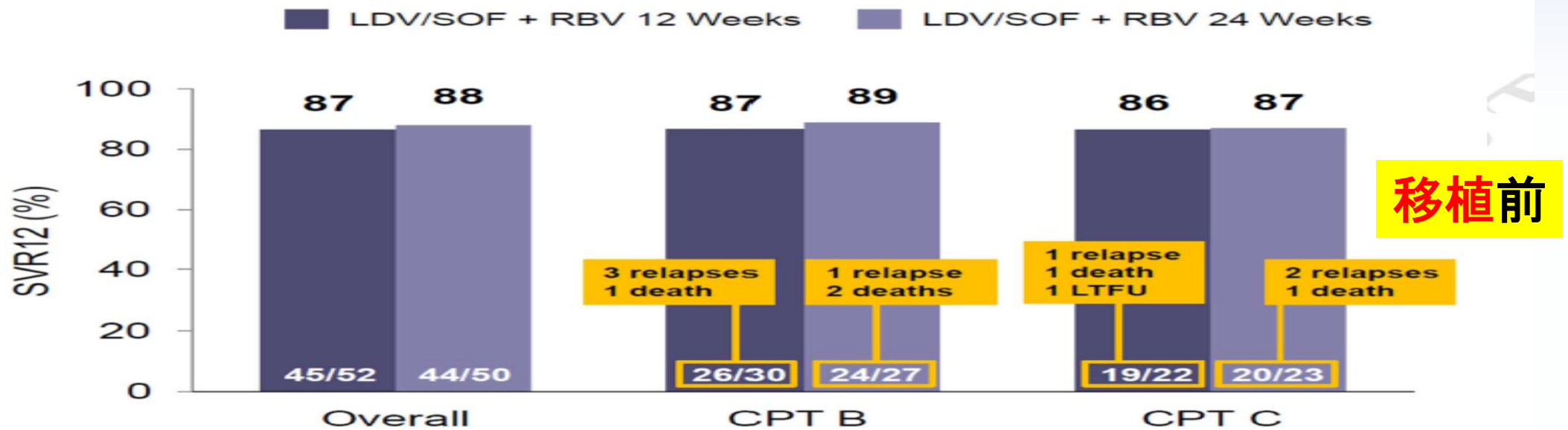
Post-transplantation



臨床症状の改善を認める
効く人と効かない人の識別が必要

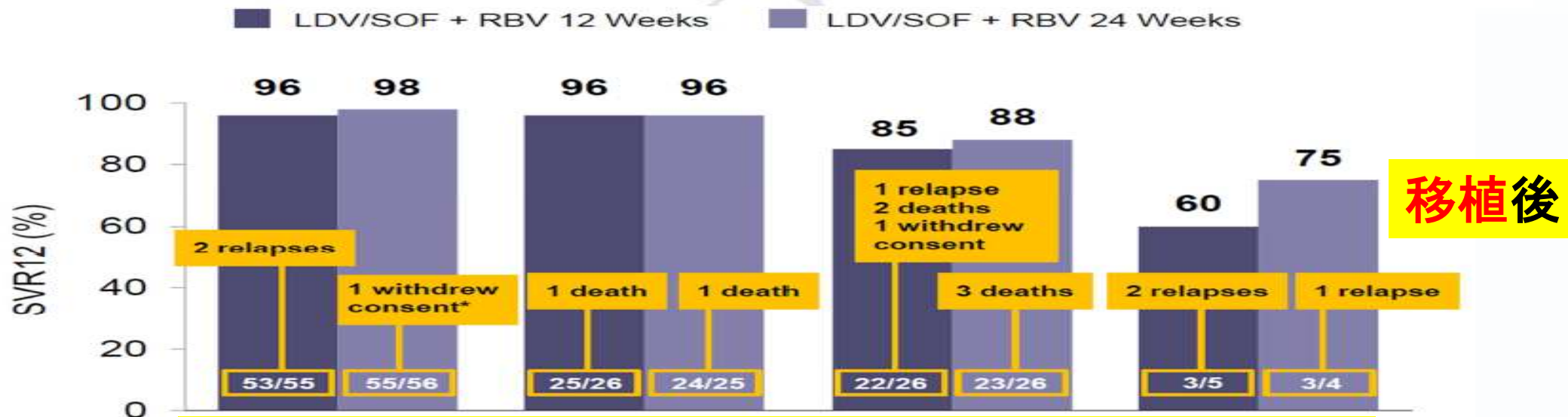


非代償性肝硬変に対するLDV/SOF±RBV治療成績



移植前

6 subjects (2 CPT B/24 Wk, 1 CPT C/12 Wk and 3 CPT C/24 Wk) excluded (transplant on study); Error bars represent two-sided 90% exact confidence intervals.



移植後

非代償性肝硬変症例では移植前がよく効く

2015) MM



抗HCV治療の転換点

Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome

Takaji Wakita^{1,7}, Thomas Pietschmann^{2,7}, Takanobu Kato^{1,3,4}, Tomoko Date¹, Michiko Miyamoto¹, Zijiang Zhao¹, Krishna Murthy⁵, Anja Habermann⁶, Hans-Georg Kräusslich⁶, Masashi Mizokami³, Ralf Bartenschlager^{2,7}, and T Jake Liang⁴

(Wakita T, et al, Nat Med, 2005)

(2229 citations as of May 31, 2015)

C型肝炎ウイルスが試験管で増殖可能

C型肝炎ウイルスの解析

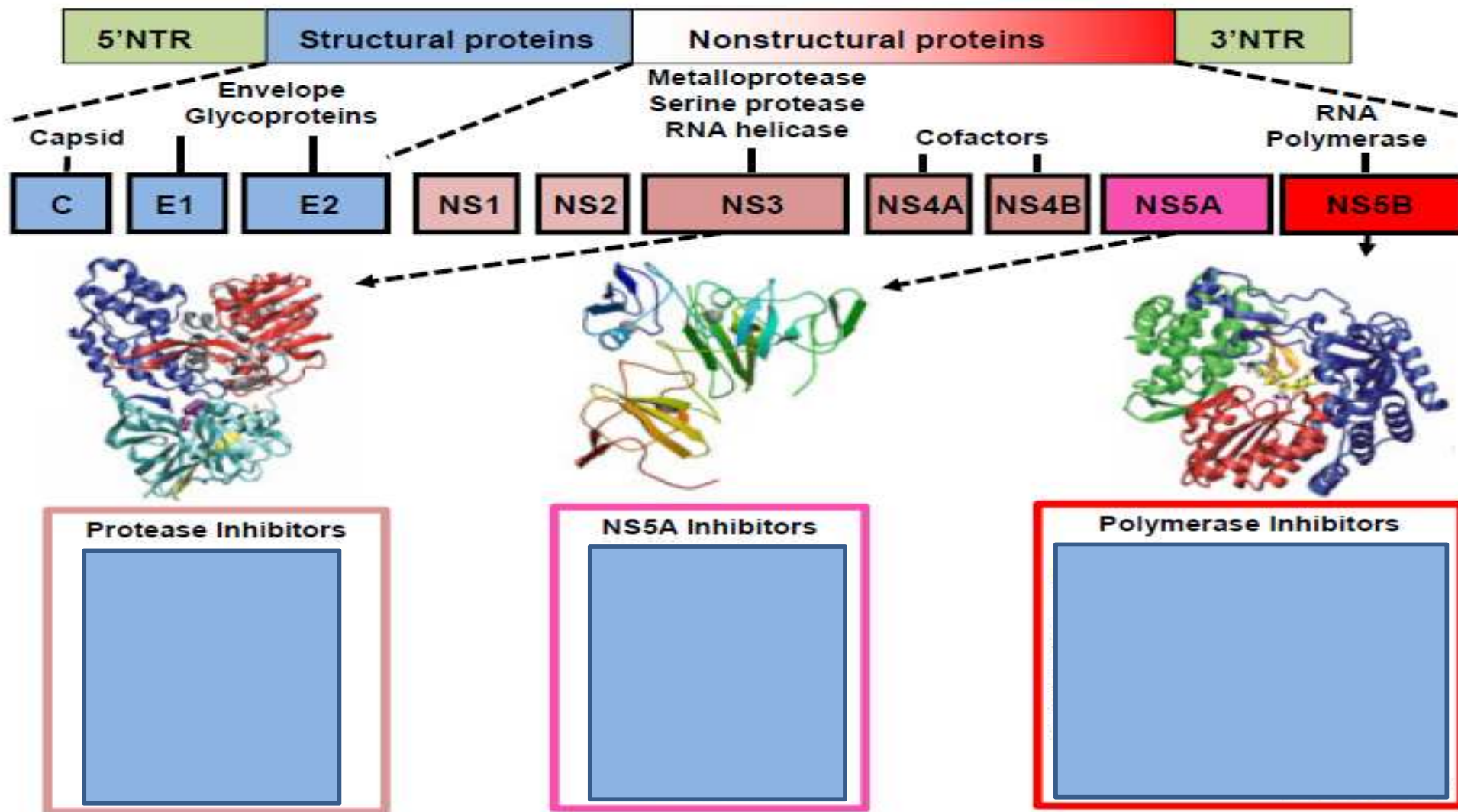
薬剤スクリーニング可能

新規薬剤の開発

耐性株の解析可能



HCVに直接働く各種薬剤の作用部位が絞り込まれた

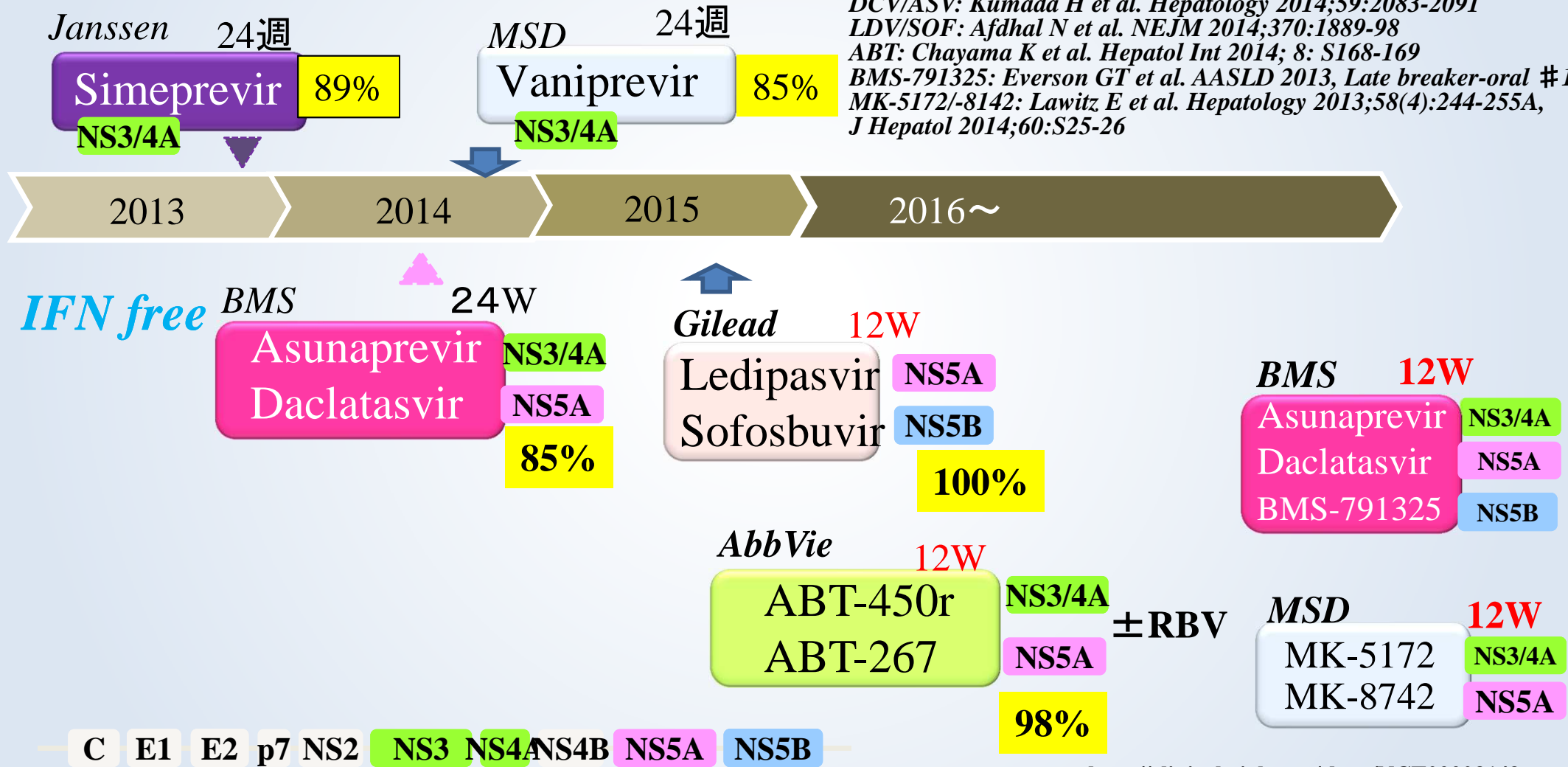


日本のDAAsの現状, genotype1

% 日本でのSVR率

DAA(プロテアーゼ阻害剤) /PEG/RBV 3剤併用療法

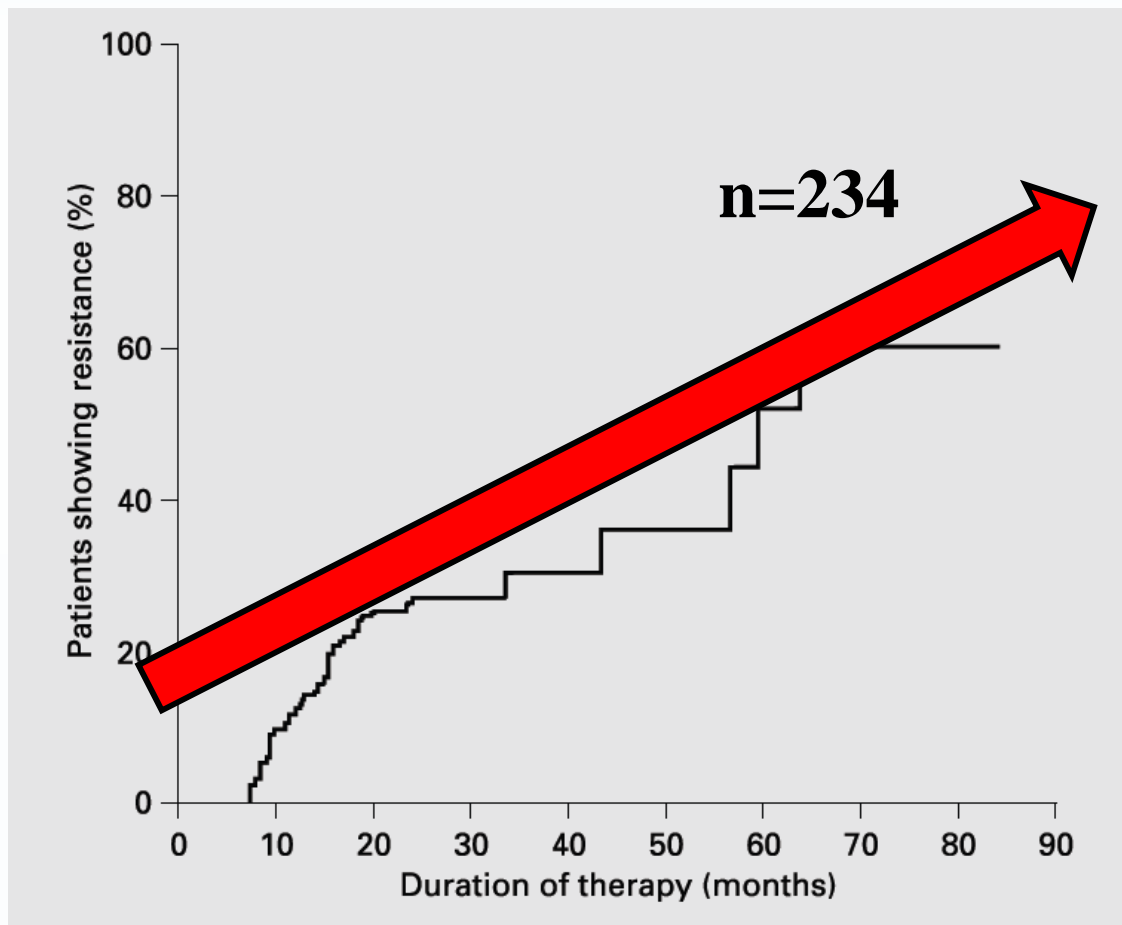
Telaprevir : Kumada H et al. J Hepatol 2012;56:78-84.
 Simeprevir : Hayashi N et al. J Hepatol 2014, in press
 Vaniprevir : 林紀夫ほか. 肝臓2014; 55 suppl.(1): A35
 Faldaprevir: 西口修平ほか. 肝臓2013; 54 suppl.(1): A408
 DCV/ASV: Kumada H et al. Hepatology 2014;59:2083-2091
 LDV/SOF: Afdhal N et al. NEJM 2014;370:1889-98
 ABT: Chayama K et al. Hepatol Int 2014; 8: S168-169
 BMS-791325: Everson GT et al. AASLD 2013, Late breaker-oral #1
 MK-5172/-8142: Lawitz E et al. Hepatology 2013;58(4):244-255A,
 J Hepatol 2014;60:S25-26



<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02203149>



抗ウイルス剤には必ず耐性が出る



HBV・結核・マラリアのようなイタチごっこにはならない

NS3の耐性は他のNS3の薬剤に効かなくなる(交差耐性)

	V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156V/T	D168A/V/T/H	V170A
Telaprevir (linear)			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 (macrocyclic)									
ITMN191 (macrocyclic)						*	*		
MK7009 (macrocyclic)						*			
TMC435350 (macrocyclic)									
BI-201335 (linear)									
MK5172 (macrocyclic)									
GS-9256 (macrocyclic)									
ABT 450 (macrocyclic)									
BMS-791325 (macrocyclic)									

*Mutati

耐性株は新規薬剤も効かなくする！



今の技術では検出感度は十分ではない

PCR and direct sequencing (20%<)

PCR and sequencing of multiple clones (10%<)

PCR-RFLP (5%<)

LiPA (5%<)

Sequencing using microchips (1%<)

Single genome spectrometer (0.5%<)

MALDI-TOF mass spectrometer (0.2%<)

Next generation sequencer (0.1%<)

現在の技術では0.01%の耐性株を検出できない！



本日の内容

1. C型肝炎研究と治療の進歩

2. B型肝炎研究と治療の進歩

3. 肝硬変研究と治療の進歩

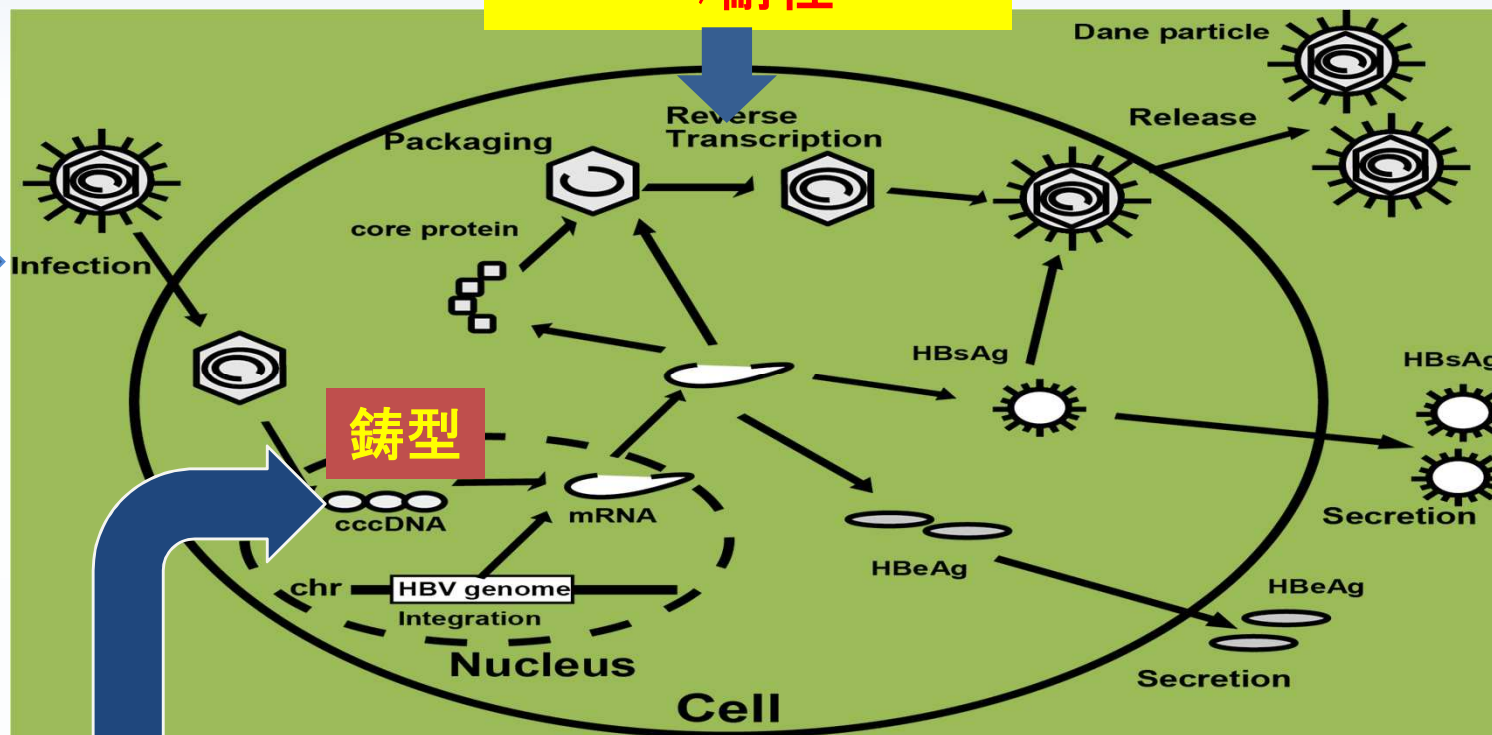
B型肝炎の完治を目指して！



HBワクチン
HBIG
(抗HBs抗体)
感染予防
⇒ワクチン
変異株

逆転写酵素阻害薬

⇒耐性



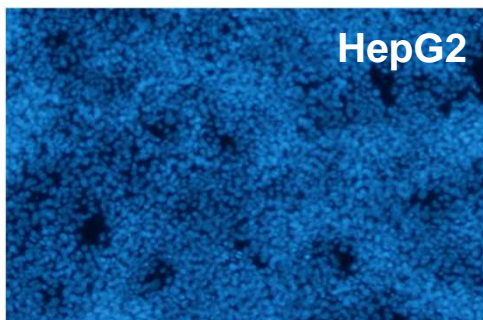
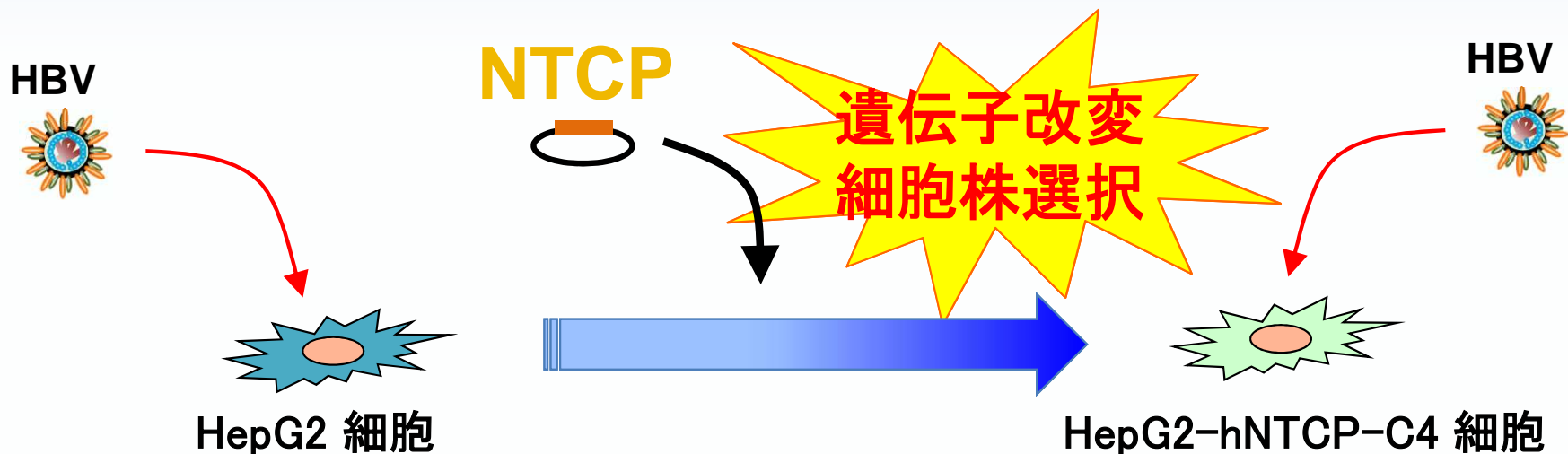
細胞核内cccDNA(cccDNA)に
アプローチ出来ない

インターフェロン
T細胞活性化(細胞性免疫)
B細胞活性化(液性免疫)

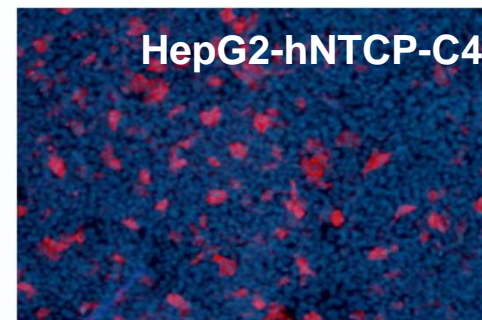
⇒肝外



B型肝炎ウイルス培養細胞株の構築

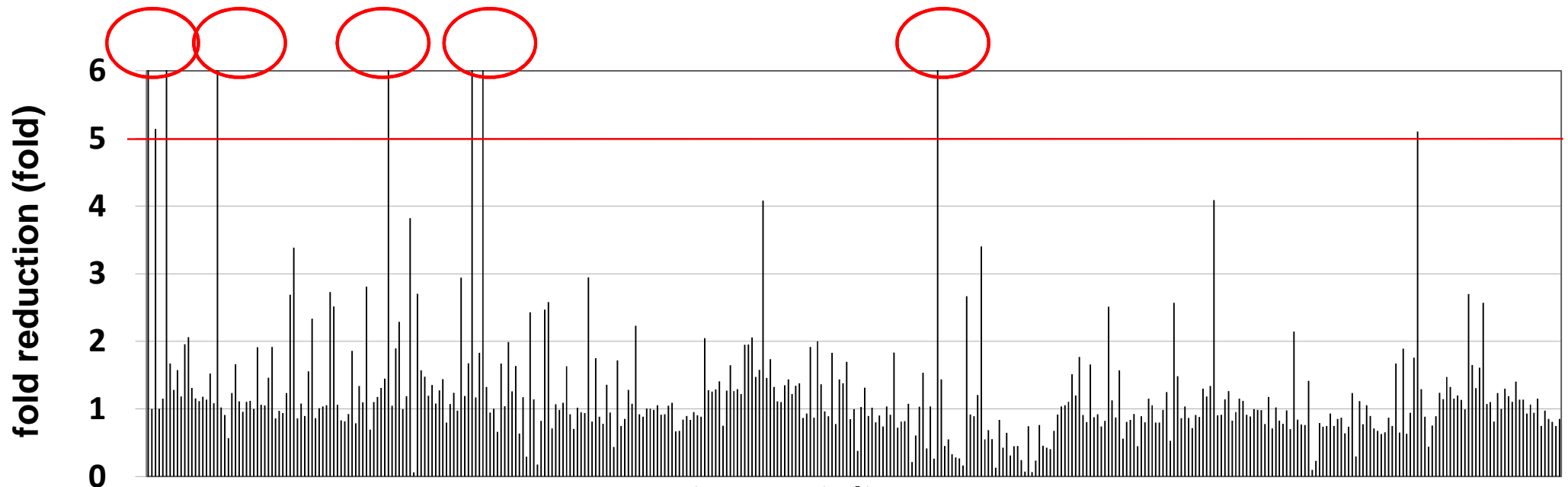


赤: HBV感染細胞
青: 核



“HBV感染が可能”

試験官内で抗HBV薬のスクリーニング可能！



処理化合物

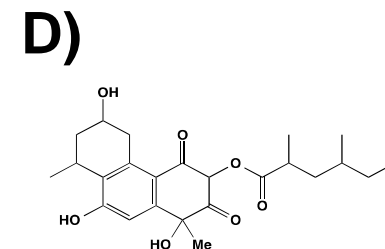
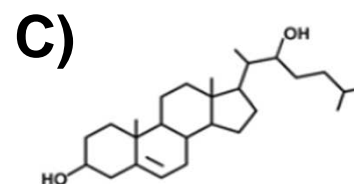
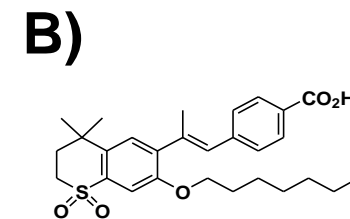
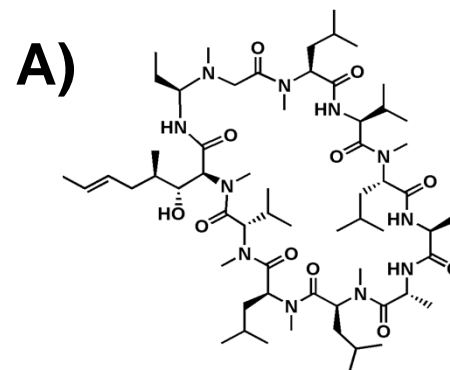
FDA認可薬ライブラリー
天然化合物ライブラリー
オリジナルライブラリー



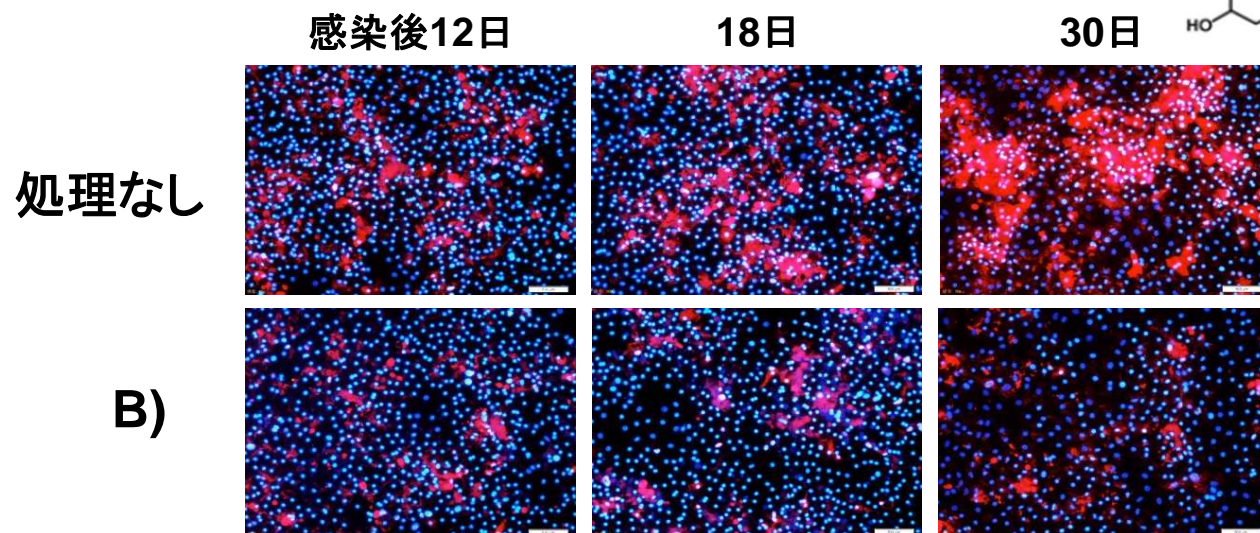
**HBV感染を抑える化合物
(新規薬剤候補)**

新たに同定したHBV治療薬シーズ

- A) シクロスポリン誘導体
- B) レチノイド類
- C) 酸化ステロール
- D) バニタラシン(新規真菌代謝産物)
- E) 4-H2G(植物由来)



など

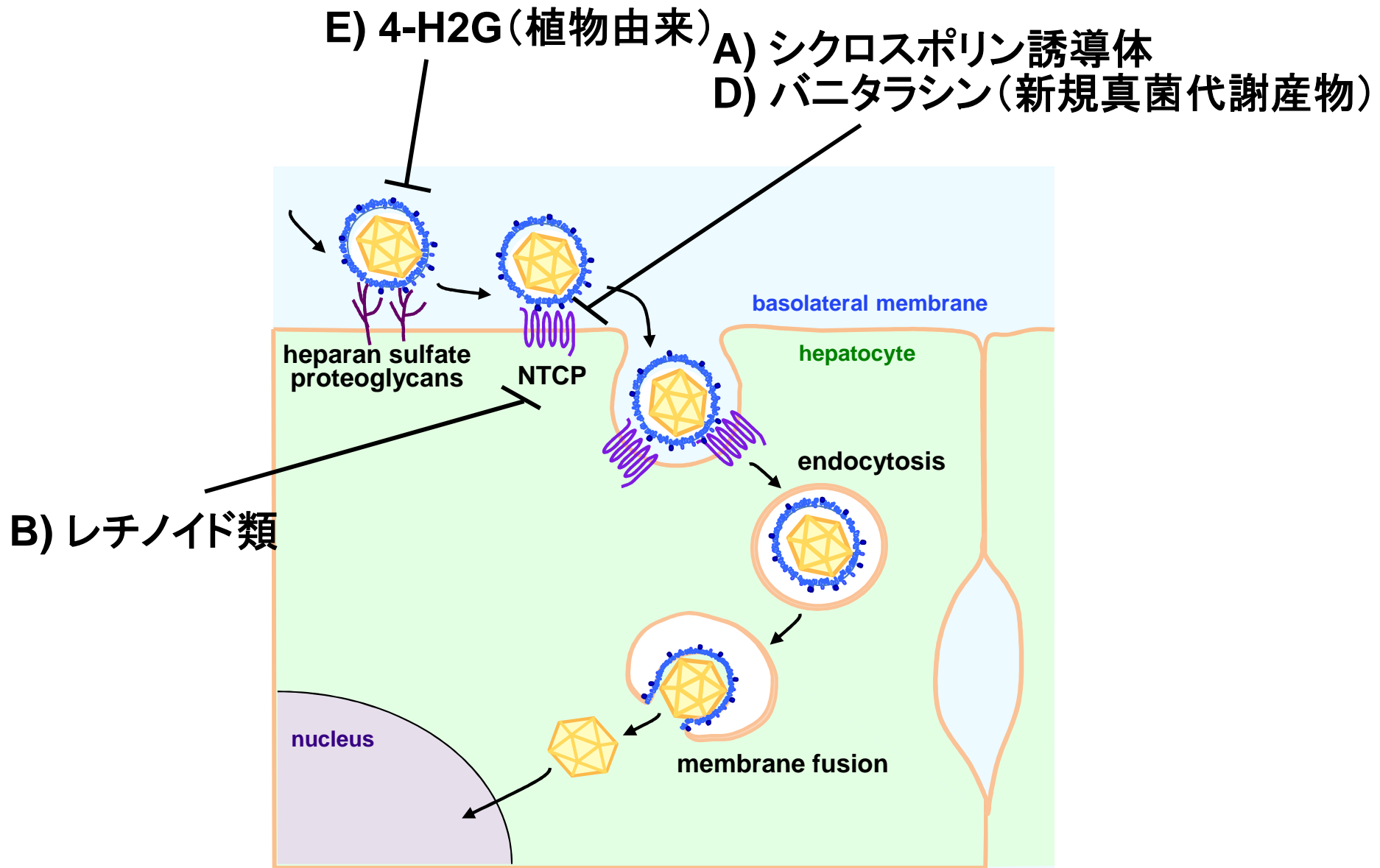


“HBV感染拡大を抑える”

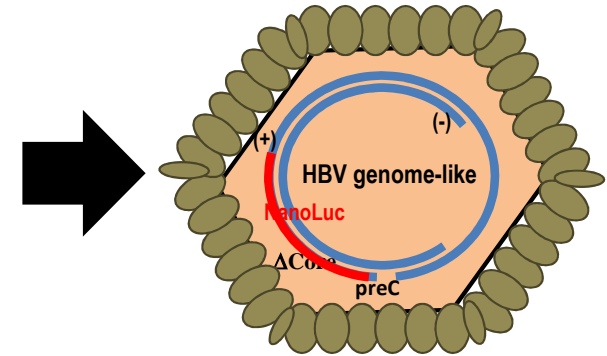
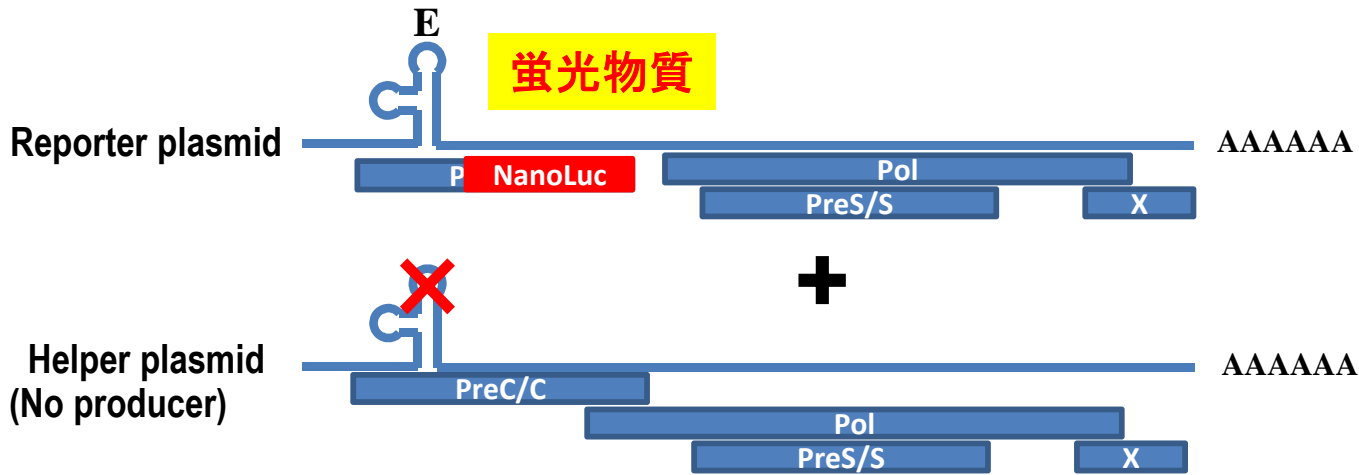
“抗HBV薬耐性HBV感染株感染の阻害”

- 1) Watashi K et al. JBC (2013) 2) Watashi K et al. Hepatology (2014) 3) Tsukuda S et al. JBC (2015)
 4) Iwamoto M et al. BBRC (2014) 5) Watashi K et al. Cold Spring Harb Perspect Med (in press)
 6) Watashi K et al. Int J Mol Sci (2014) 7) Kaneko M et al. (submitted) 8) Shimura S et al. (manuscript in preparation)

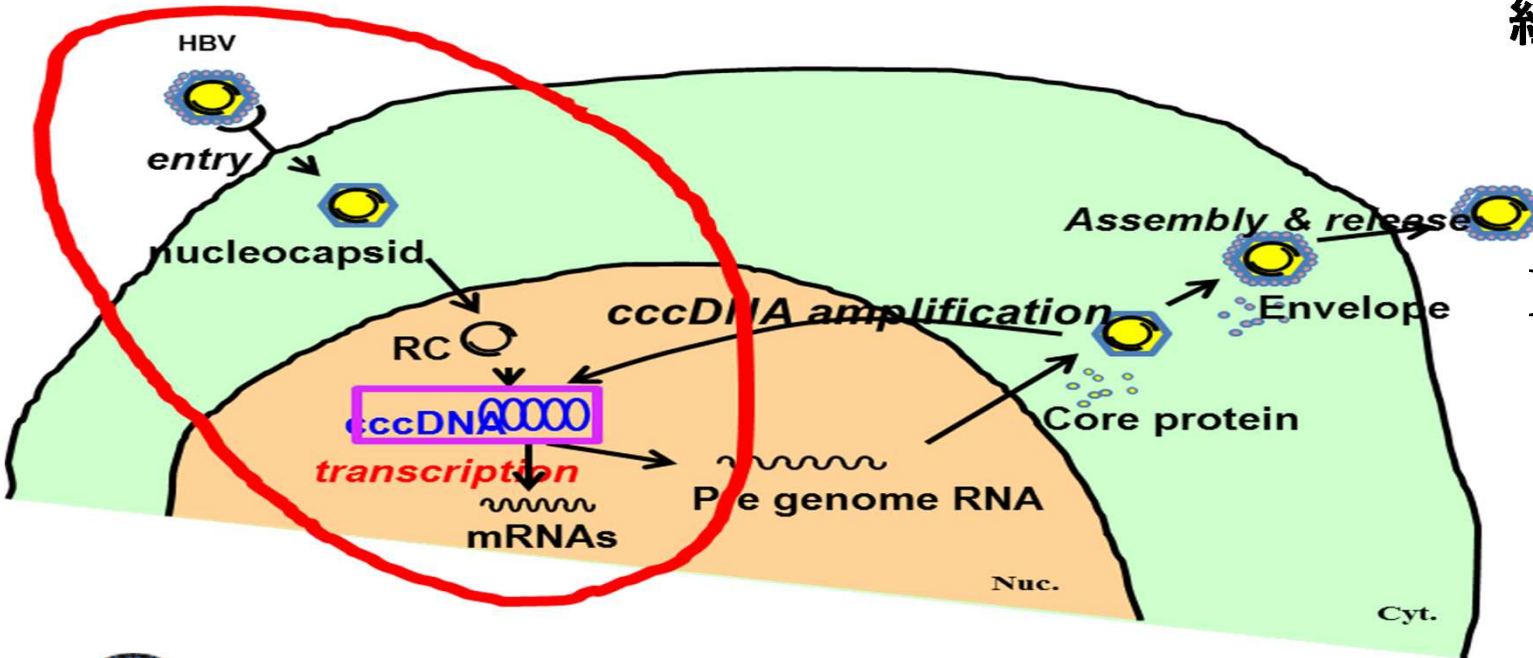
HBV侵入阻害剤開発へ向けて



HBVを光らせることに成功



NanoLuc 蛍光 遺伝子を
組み込んだ組み換え HBV



HBV感染に関与する
102因子同定

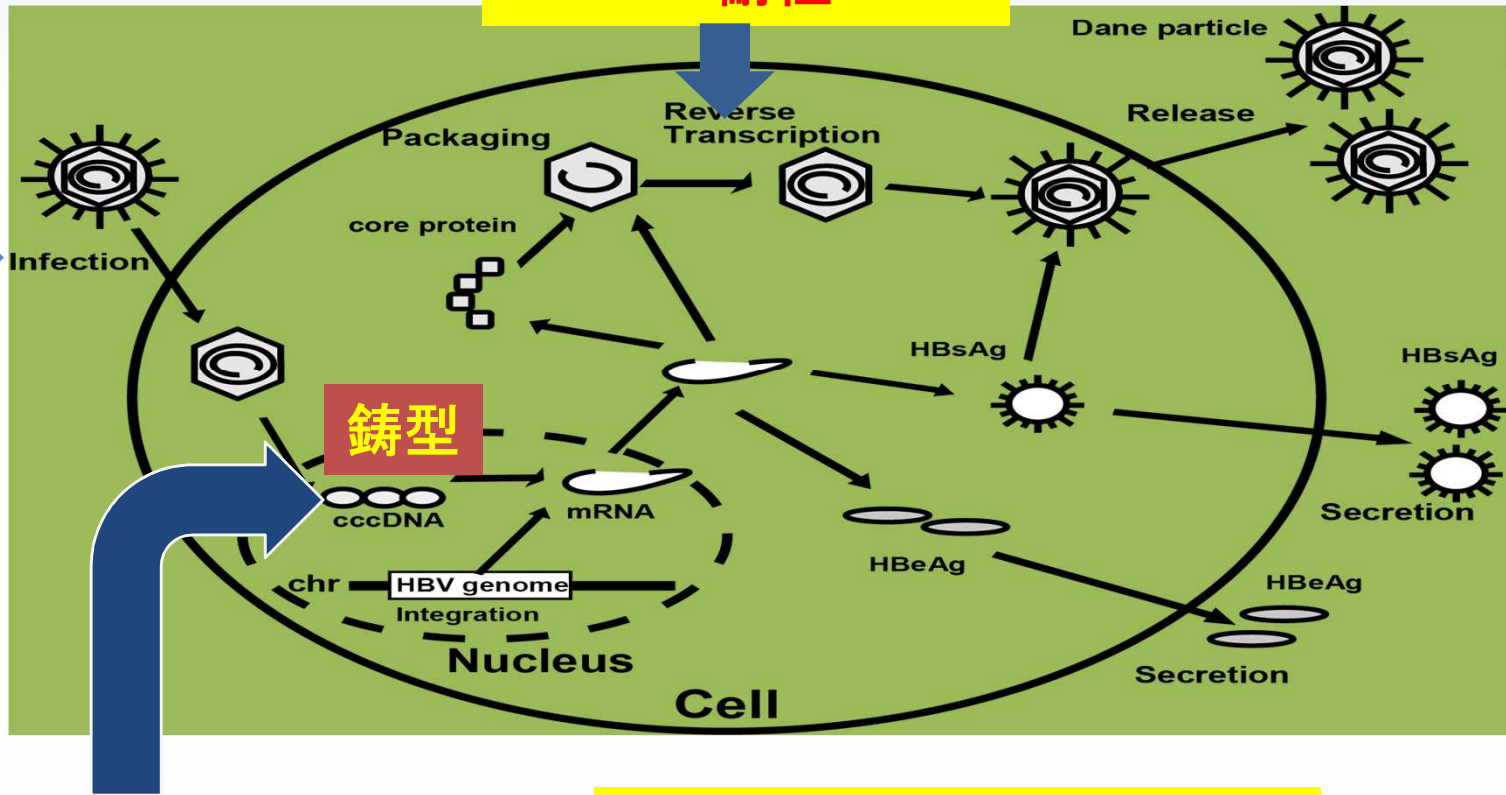
↓

どれが治療標的に
ベストか？

B型肝炎の完治を目指して！

HBワクチン
HBIG
(抗HBs抗体)
感染予防
⇒ワクチン
変異株

逆転写酵素阻害薬
⇒耐性



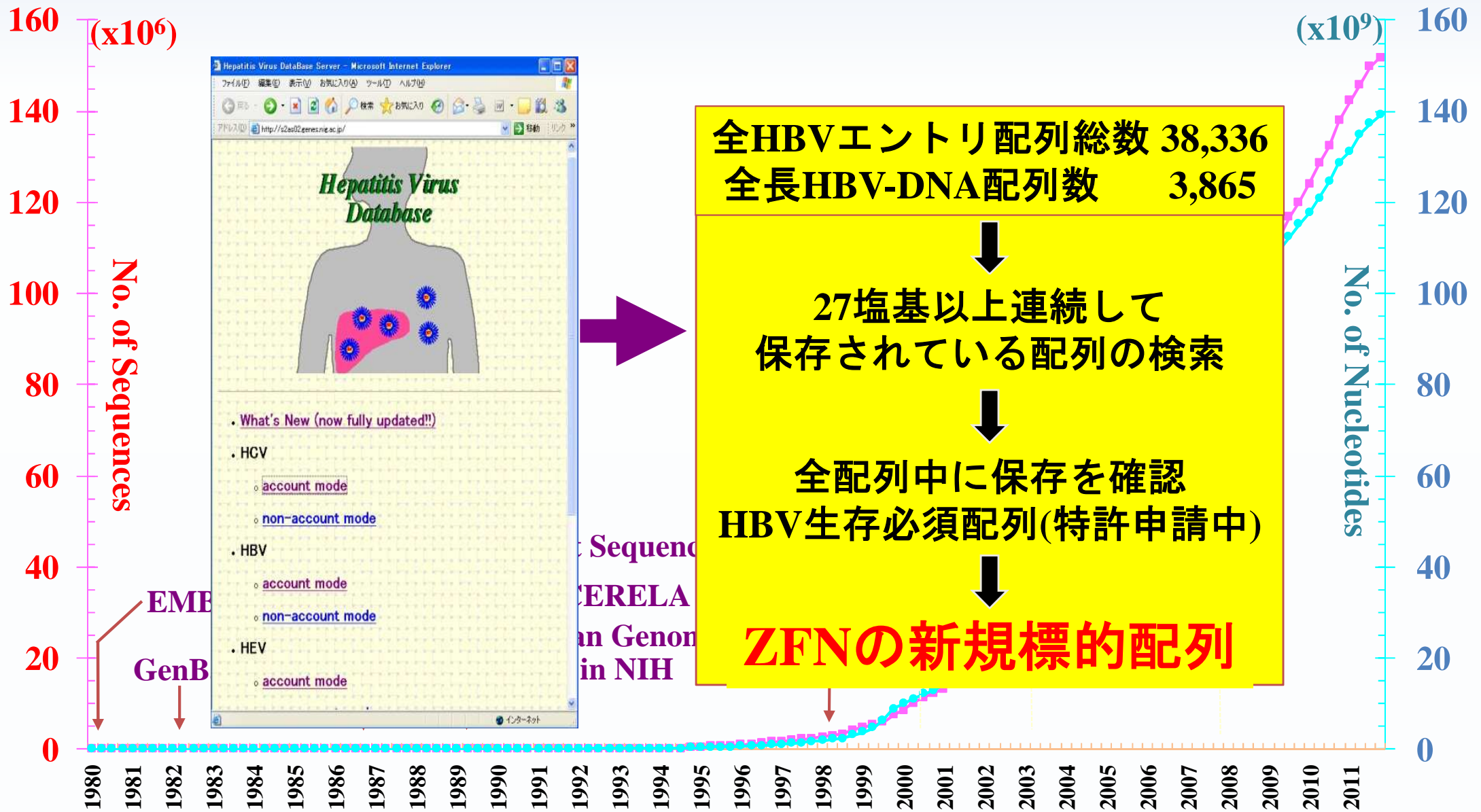
細胞核内cccDNA(cccDNA)に
アプローチ出来ない

インターフェロン
T細胞活性化(細胞性免疫)
B細胞活性化(液性免疫)

⇒肝外



Hepatitis Virus Databaseを利用した新規標的配列の同定



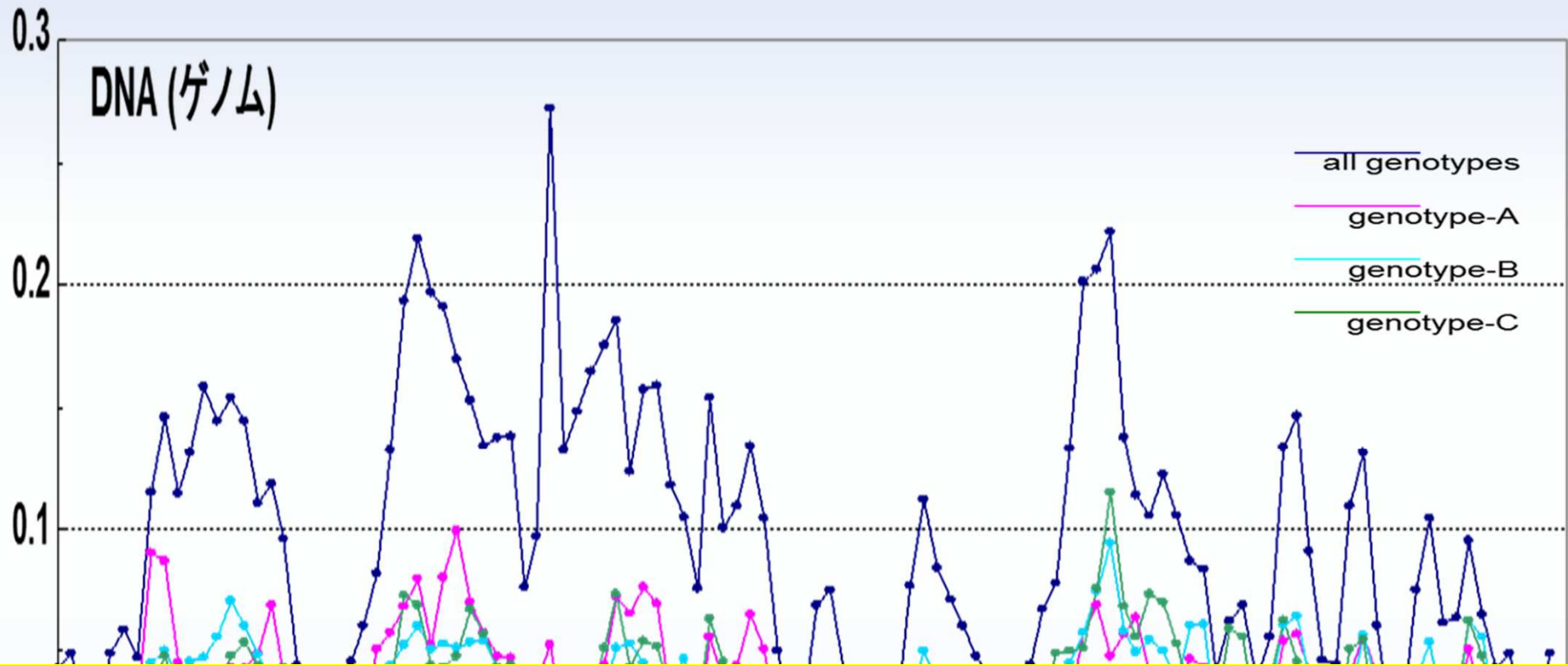
National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

(Shin-I T, Mizokami M, et al, Hepatol Res 2008)

MM

HBVゲノム上の保存領域の同定



高変異ウイルスHBVでも標的配列の選別可能

肝へのGene delivery ○

各種実験動物 ○

安全性？副作用？ 現在進行中

本日の内容

1. C型肝炎研究と治療の進歩

2. B型肝炎研究と治療の進歩

3. 肝硬変研究と治療の進歩

進化した超音波検査

FibroScan



ARFI



Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal

Ana-Carolina Cardoso,¹ Roberto J Carvalho-Filho,² Patrick Marcellin¹



National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

MM

疾患バイオマーカー開発



タンパク質の量的変化だけでは有効なバイオマーカーは発見できない
 糖鎖は「細胞の顔」、細胞の種類・状態が変われば糖鎖構造も変わる



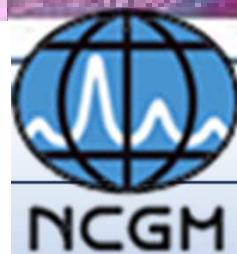
(a) 健康者の糖タンパク質



(b) 肝臓癌患者の糖タンパク質



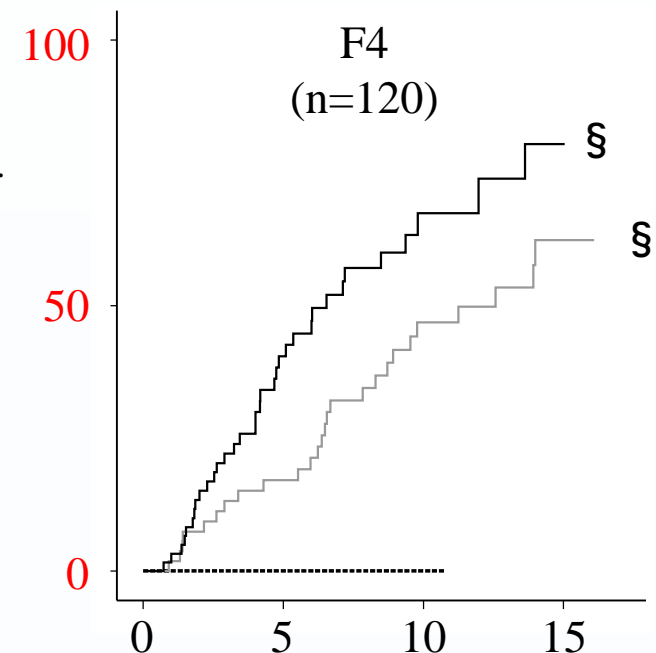
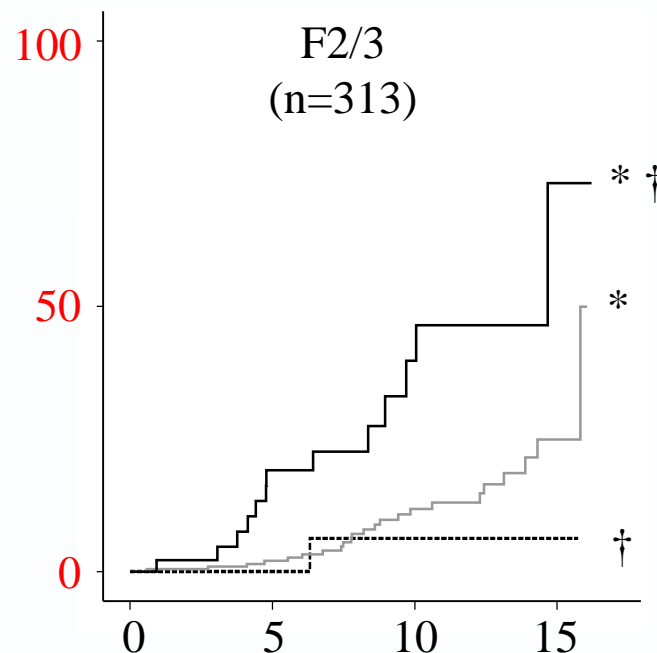
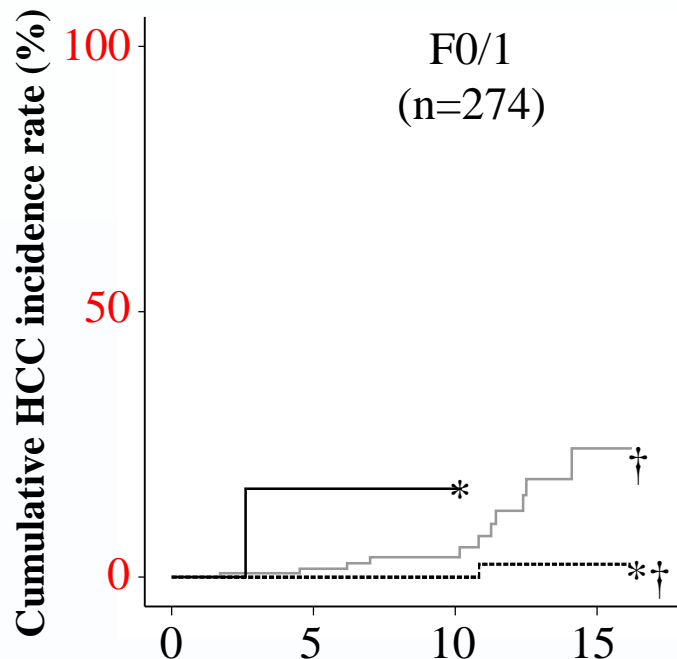
National Center for Global Health
 Research Center for



NHO, 大学

長崎医療センター707検体での検討

WFA+M2BP (COI)	Cumulative HCC incidence (number at risk)			Cumulative HCC incidence (number at risk)			Cumulative HCC incidence (number at risk)		
	N	5 th year	10 th year	N	5 th year	10 th year	N	5 th year	10 th year
— ≥4	6	16.7% (5)	16.7% (2)	49	19.1% (34)	39.7% (20)	63	40.5% (50)	67.4% (39)
— 1 - 4	143	1.6% (118)	3.8% (56)	236	2.0% (174)	11.8% (99)	55	17.1% (49)	46.9% (42)
-- <1	125	0.0% (89)	0.0% (49)	28	0.0% (18)	6.2% (10)	2	0.0% (2)	0.0% (1)



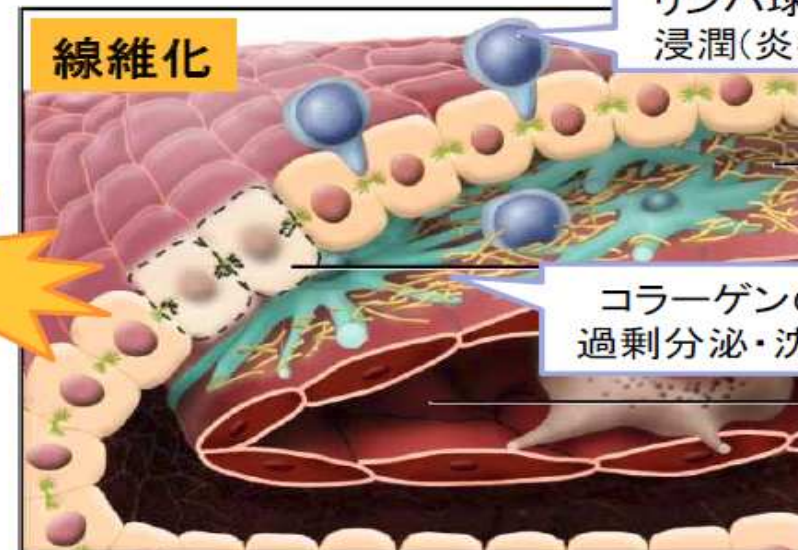
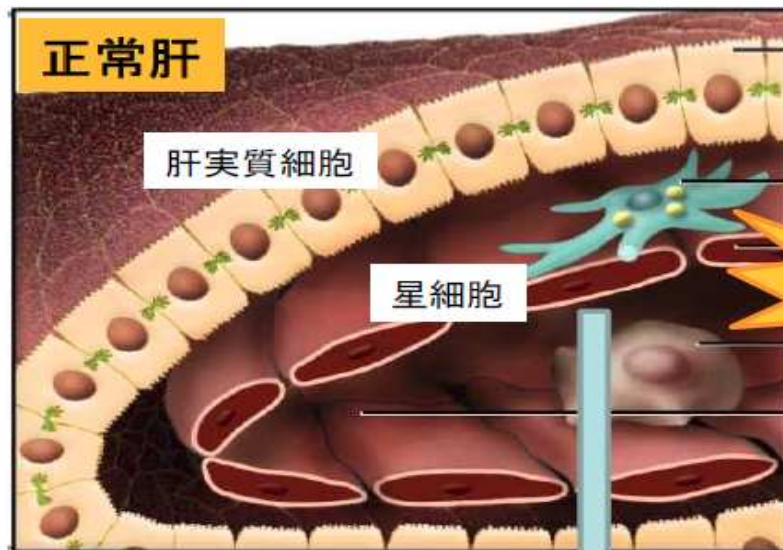
線維化マーカーだが、肝がんマーカーも？



なぜ線維化して肝硬変になるのか？



肝炎等、肝傷害への対処として星細胞が活性化、コラーゲンを分泌する慢性的な炎症で、コラーゲンが過剰に沈着し、線維化・臓器不全を招く



炎症

静止型星細胞

・コラーゲン分泌などの
活性がない

活性型星細胞

・炎症により活性化・増殖
・コラーゲンを分泌

・ビタミンAを蓄積する性質

Battaller R and Brenner DA. JCI, 2005.

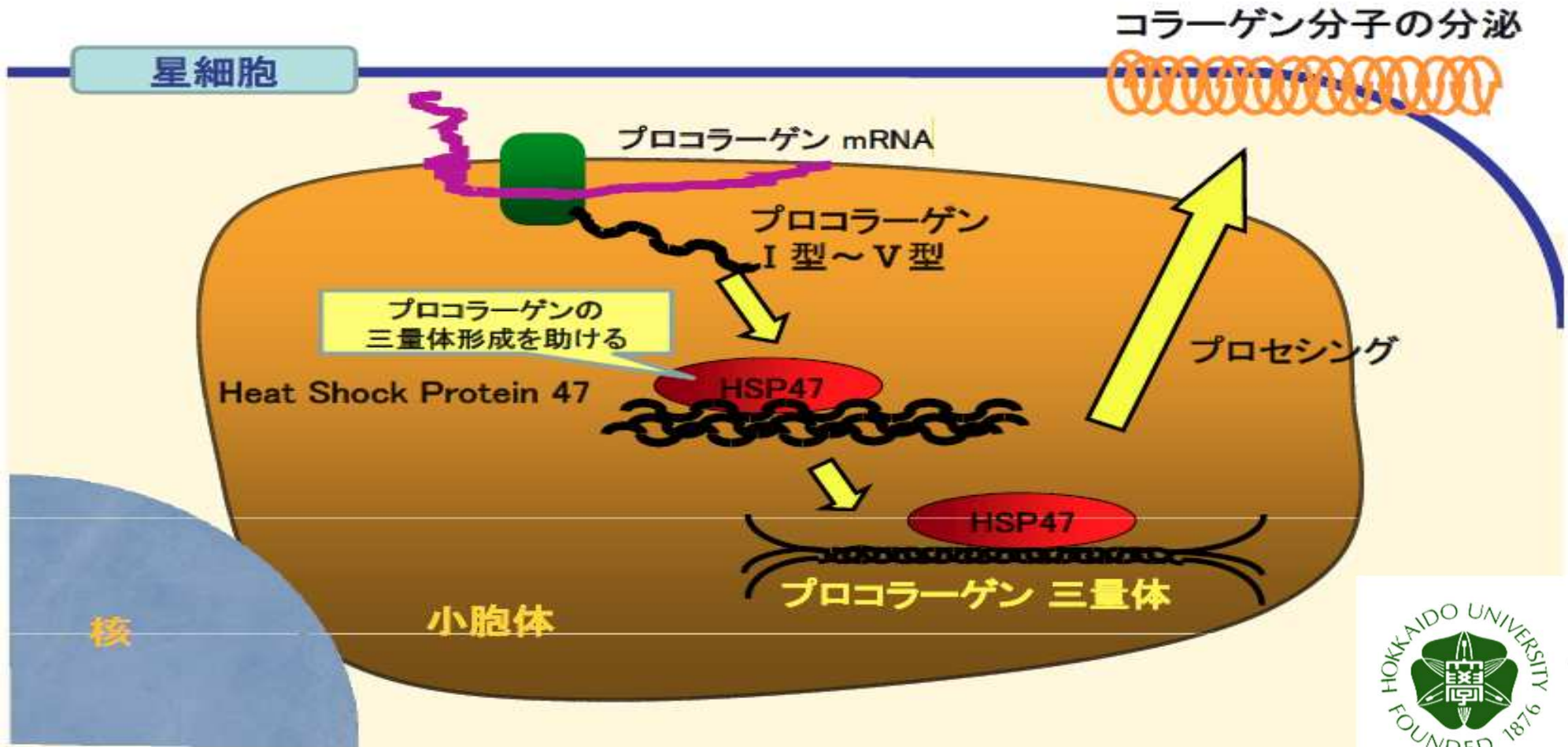


星細胞⇒HSP47⇒コラーゲン

HSP47の抑制でコラーゲン分泌を抑える

Nitto

コラーゲン分泌へのプロセスは、プロコラーゲンの翻訳→三量体形成→プロセッシング
三量体形成時の分子シャペロンであるHSP47を (siRNAで) 抑制する



本邦でも抗線維化治療薬の臨床治験開始(1)



米国続き、2015年5月から欧州で実施、日本でも6月より治験開始予定
 II相b試験から、グローバル治験を計画している

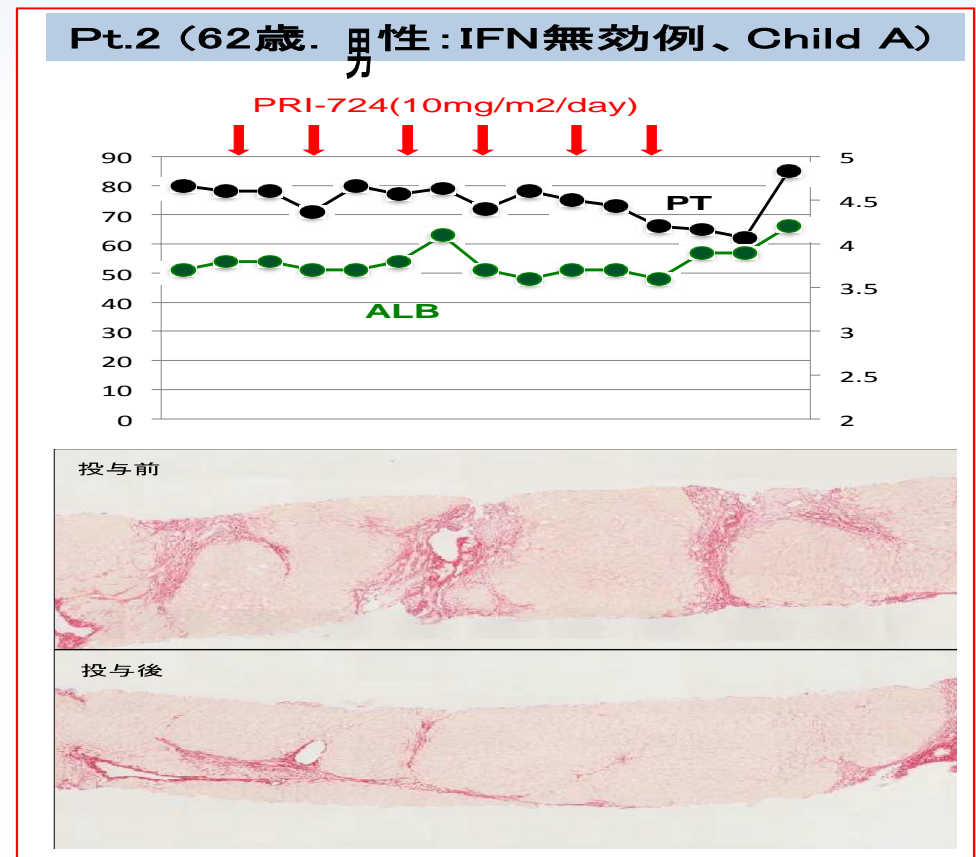
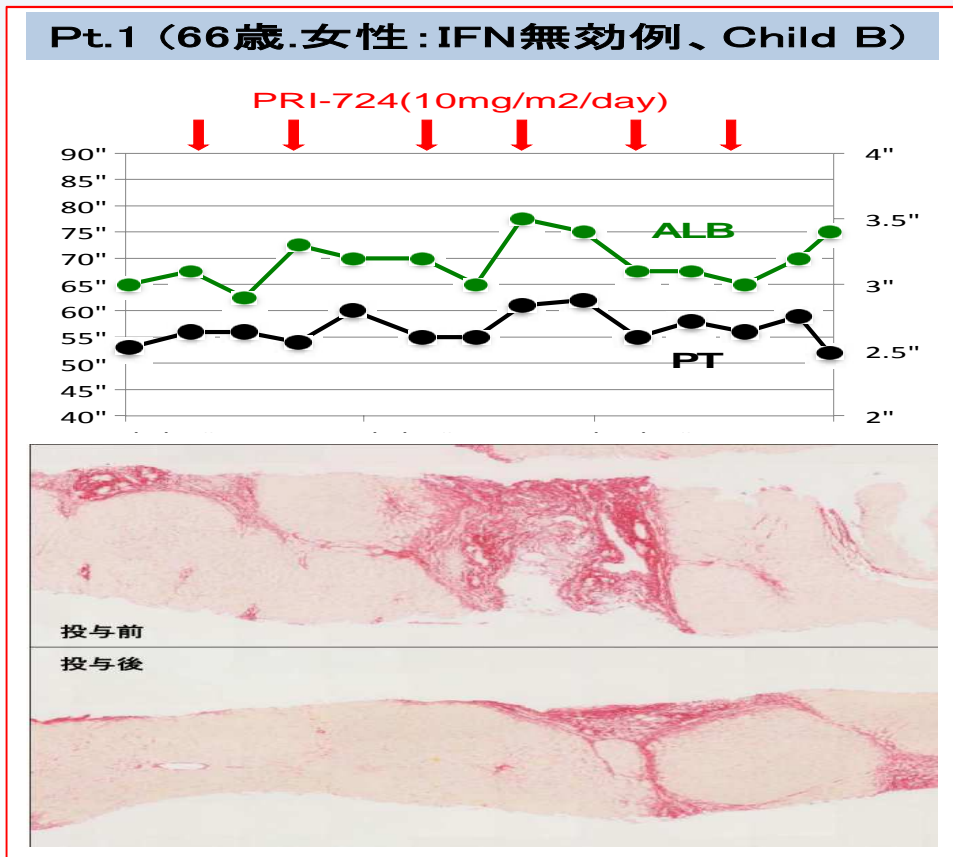


National Center for Global
 Research Center for



画)

C型肝炎硬変に対するWntシグナル阻害剤PRI-724の臨床治験(2)



- 1) 現在6名のC型肝炎硬変患者に投与、重篤な有害事象は認めず
- 2) 10mg/m²が終了し6月より40mg/m²投与群を開始予定
- 3) Child Bでは投与終了後Child Aに改善し抗HCV治療(経口薬)可能
- 4) 今後登録症例を重ね安全性・有効性を検討

The Research Center for Hepatitis and Immunology National Center for Global Health and Medicine



National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

MM