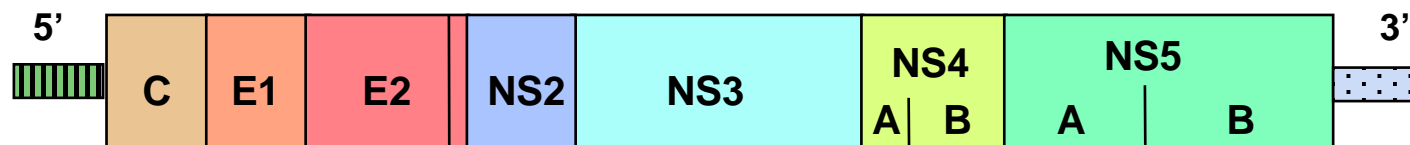


肝炎研究の現状と今後の展開

国立感染症研究所

宮村 達男



第2回 肝炎対策推進協議会 平成22年8月2日

**肝炎等克服緊急対策研究事業の主な採択課題
(平成22年度実施分)**

肝炎等克服緊急対策研究事業の主な採択課題 (22年度実施分)

①肝炎治療の現状と治療薬開発の方向性に関するテーマ

- ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究(H22-24)
 - ・IFN少量長期投与のより高いエビデンスのための検討
- ウイルス性肝炎に対する応答性を規定する宿主因子も含めた情報のデータベース構築・治療応用に関する研究構築(H22-24)
 - ・肝炎ウイルス統合データベースの構築

②肝硬変治療の現状と治療薬開発の方向性に関するテーマ

- 骨髄および脂肪由来細胞を用いた次世代型肝臓再生・修復（抗線維化）療法の開発研究(H21-23)
 - ・骨髄細胞を用いた肝再生療法の基礎的解析、有効性の検討
- 肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン作成を目指した総合的研究(H20-22)
 - ・肝硬変の栄養療法ガイドラインの作成

③肝がん治療の現状と治療薬開発の方向性に関連するテーマ

- ウイルス性肝炎からの発がん及び肝がん再発の抑制に関する研究(H22-24)
 - ・C型の病態別における抗ウイルス療法の発がん抑制効果の検討

④新しいウイルス性肝炎治療薬の開発に向けた基礎研究の方向性に関するテーマ

- 肝炎ウイルス感染複製増殖過程の解明と新規治療法開発に関する研究(H22-24)
 - ・HCV感染増殖に関与する宿主蛋白の解析、HCV培養系による低分子ライブラリーからの増殖阻害物質の探索
- 肝炎ウイルスによる肝疾患発症の宿主要因と発症予防に関する研究(H22-24)
 - ・HCV増殖と代謝異常の関連を分子レベルで解明し、新規治療法の開発

⑤肝炎等疫学研究に関連するテーマ

- 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究(H22-24)
 - ・肝炎ウイルス検査の追跡調査等による持続感染者総数の推計等の実態把握
- B型肝炎のジェノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究(H21-23)
 - ・HBV ジェノタイプAに関する我が国の実態把握を行い、ハイリスクグループの調査、予防対策を検討
- B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究(H21-23)
 - ・小児のB型肝炎ウイルス感染の感染経路等の実態を把握し、効果的な予防策の開発

肝炎研究7カ年戦略

(平成20年6月とりまとめ)

肝炎等の研究成果

- ・**B型肝炎:**
インターフェロン治療
逆転写酵素阻害薬治療
- ・**C型肝炎:**
インターフェロン治療
ペグインターフェロンとリバビリン併用療法
- ・**肝硬変:**
代償性肝硬変のインターフェロン治療
- ・**肝がん:**
ラジオ波焼灼、抗がん剤、手術、
等の治療法
- ・**基礎:**
肝炎ウイルス感染細胞、キメラ
マウスなど確立
- ・**疫学:**
肝炎患者の推計の基、母子感染
予防、等

新規重点課題

- ・**B型肝炎:**
逆転写酵素阻害剤に対する耐性ウイルスの機序解明
新規逆転写酵素阻害剤等の治療薬開発
- ・**C型肝炎:**
次世代的なインターフェロン治療法開発による根治率の改善
インターフェロン副作用の少ない治療法・治療薬開発
- ・**肝硬変:**
肝臓の線維化機序の解明から治療法開発
ヒトiPS細胞等の再生医療を利用した根治治療の開発
- ・**肝がん:**
診断マーカーや最新の画像機器を用いた超早期発見
技術の開発
新規抗がん剤の開発、集学的治療等新規治療法の開発
- ・**基礎:**
肝炎ウイルス感染後の病態進行過程の解明
肝炎ウイルスの薬剤耐性変異にかかわる過程の解明
肝炎ウイルスによる発がん機構の解明
- ・**疫学:**
全国規模の肝炎感染者の実態解明
検診・予防・医療体制等の評価

戦略目標

今後7年間で、

- ・**B型肝炎**
の臨床的治癒率、
約30%→40%
- ・**C型肝炎**
(1b高ウイルス型)
の根治率
約50%→70%
- ・**非代償性肝硬変**
(Child-Pugh C)
における5年生存率
約25%→50%(B型)、
約25%→35%(C型)
- ・**進行肝がん**
の5年生存率
約25%→40%

を目指す。



戦略の評価と見直し

研究の進捗状況を3年後に評価
見直した上で必要な措置を講ずる

肝炎等克服緊急対策研究事業の近年の主な成果

肝炎等克服緊急対策研究事業の近年の主な成果

①肝炎治療の現状と治療薬開発の方向性に関するテーマ

- 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究(H19-21)
 - ・B型及びC型慢性肝炎の詳細なガイドライン作成
- テーラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築(H19-21)
 - ・肝炎ウイルス統合データベースの構築

②肝硬変治療の現状と治療薬開発の方向性に関するテーマ

- インターフェロンの抗肝線維化分子機構の解明とその応用(H20-22)
 - ・マウス星細胞の活性化時に変動するmicro RNAの抽出

③肝がん治療の現状と治療薬開発の方向性に関連するテーマ

- 肝癌早期発見を目的とした分子マーカー及び画像診断システムの開発(H20-22)
 - ・肝癌の悪性度及び早期肝癌の新しい分子マーカー候補の検出

④新しいウイルス性肝炎治療薬の開発に向けた基礎研究の方向性に関するテーマ

- ヒト肝細胞キメラマウスを用いた治療抵抗性の肝炎に関する研究(H20-22)
 - ・治療抵抗性のC型肝炎モデル及び薬剤抵抗性のB型肝炎モデルの作成
- 肝炎ウイルスの培養系を用いた新規肝炎治療法の開発(H19-21)
 - ・HCV感染に関わる複数の新たなHCV侵入阻害機構の解明

⑤肝炎等疫学研究に関連するテーマ

- 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究(H19-21)
 - ・「肝炎ウイルス検診」受診者、初回献血者の大規模集団における実態把握

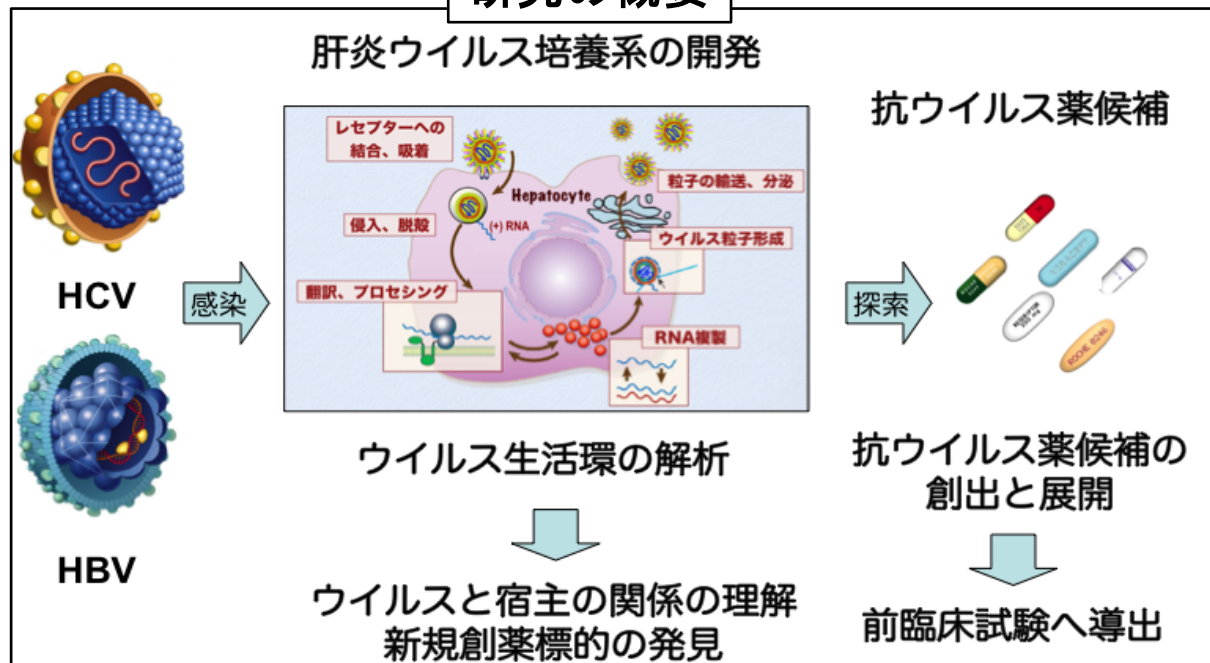
肝炎ウイルスの培養系を用いた新規肝炎治療法の開発

研究の目的

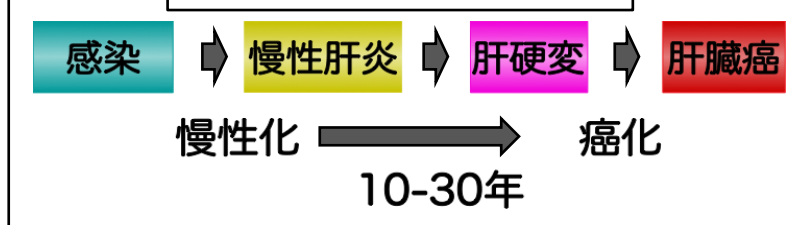
C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝炎の原因ウイルスで、持続感染化して肝硬変、肝臓癌に至る疾患を引き起こす。1989年にウイルス遺伝子が見つけられ、新たな感染は激減した。しかし、ウイルス培養系が確立しなかったため、抗ウイルス薬開発が遅れてきた。我が国には未だに100-200万人のHCV感染者が存在すると推定されており、効果的な治療法の開発が急務である。

2005年に我々の研究グループは世界に先駆けてHCVの培養系を確立した。本研究では肝炎ウイルスの培養系を利用して、新規治療法の開発を目指した。

研究の概要



C型肝炎の臨床経過



研究組織

- 研究代表者
脇田隆字 感染研ウイルス2部
研究分担者
土方 誠 京都大学ウイルス研究所
武部 豊 感染研エイズ研究センター
坂本直哉 東京医科歯科大学
他

研究の成果

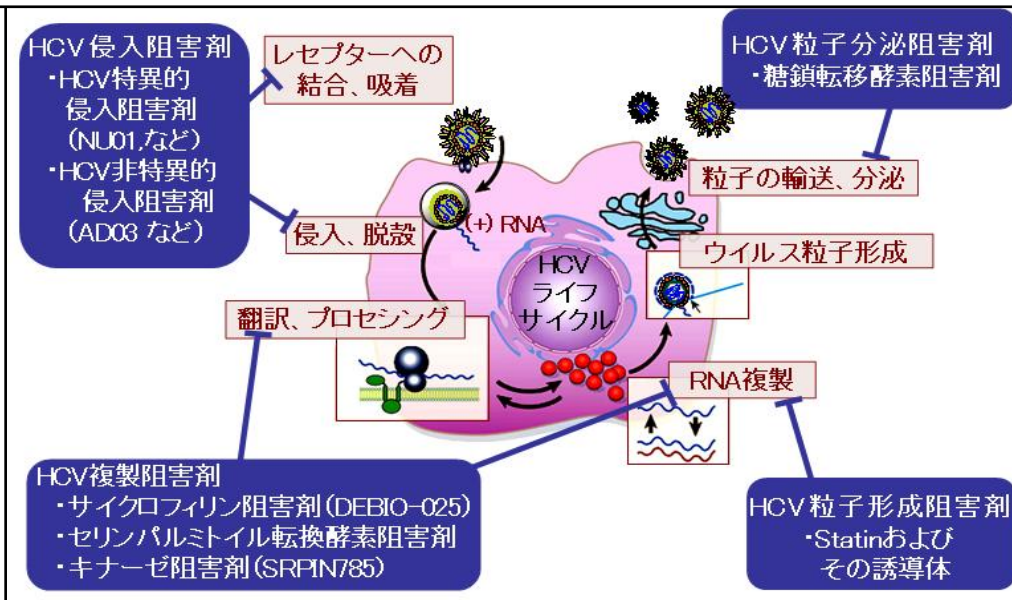
- ・HBVとHCVの新規感染実験系を開発
- ・ウイルスの感染サイクルに関わる宿主因子を同定
- ・HCV感染に関わる宿主因子を標的とする新規治療法候補を開発
- ・ウイルスRNA二次構造を標的とした複製阻害ペプチド/RNAを同定
- ・1万以上の化合物screeningを施行しHCV増殖を抑制する化合物を同定
- ・複数の新たなHCV侵入阻害剤を同定
- ・日常的に摂取する栄養成分の一部が抗HCV活性を有することを発見

新規抗ウイルス候補薬開発が進んだ

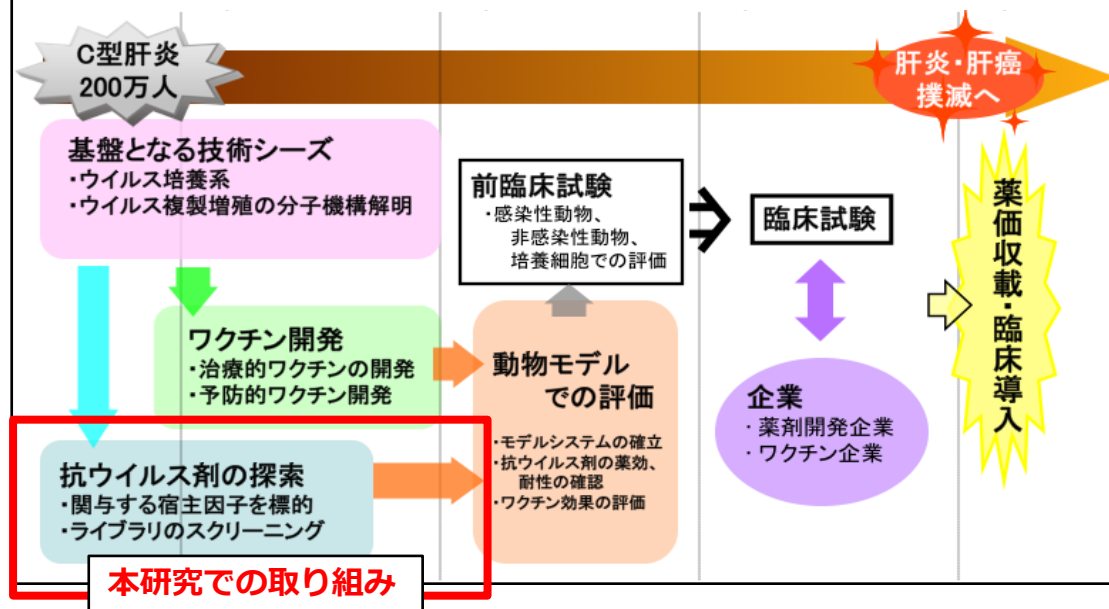
結論

肝炎ウイルス培養系は、ウイルス感染サイクルの解明、抗ウイルス薬のスクリーニングなどの研究開発に必須のツールである。本研究の成果に基づいた革新的HCV治療薬の創出が期待される

ウイルス感染サイクルの様々な過程が標的となる



ウイルス性肝炎撲滅に向けたロードマップ



これまでの研究成果

全国19施設からの検体提供(各施設で匿名化)

* 平成21年12月現在

個人情報管理者

ヒトSNPs・ゲノムワイド解析

- ・ 健常人 200例 (徳永班員)
- ・ 慢性肝疾患 1,160例

患者付帯情報の収集・解析

(田中、研究協力者)

肝炎ウイルス塩基配列決定

- ・ 肝癌症例 200例
- ・ B型慢性肝炎 140例
- ・ C型慢性肝炎 450例

ヒトSNPs情報

肝炎ウイルスゲノム情報

肝炎ウイルス統合データベースの構築

- ・ ウイルス配列DBの更新
- ・ 患者SNP DB及び患者情報DBの設計

(五條堀、溝上、新井)

IL28Bの発見: PEG-IFN/RBV無効を規定する宿主因子

HLA-DPの発見: HBV慢性化に寄与する宿主因子

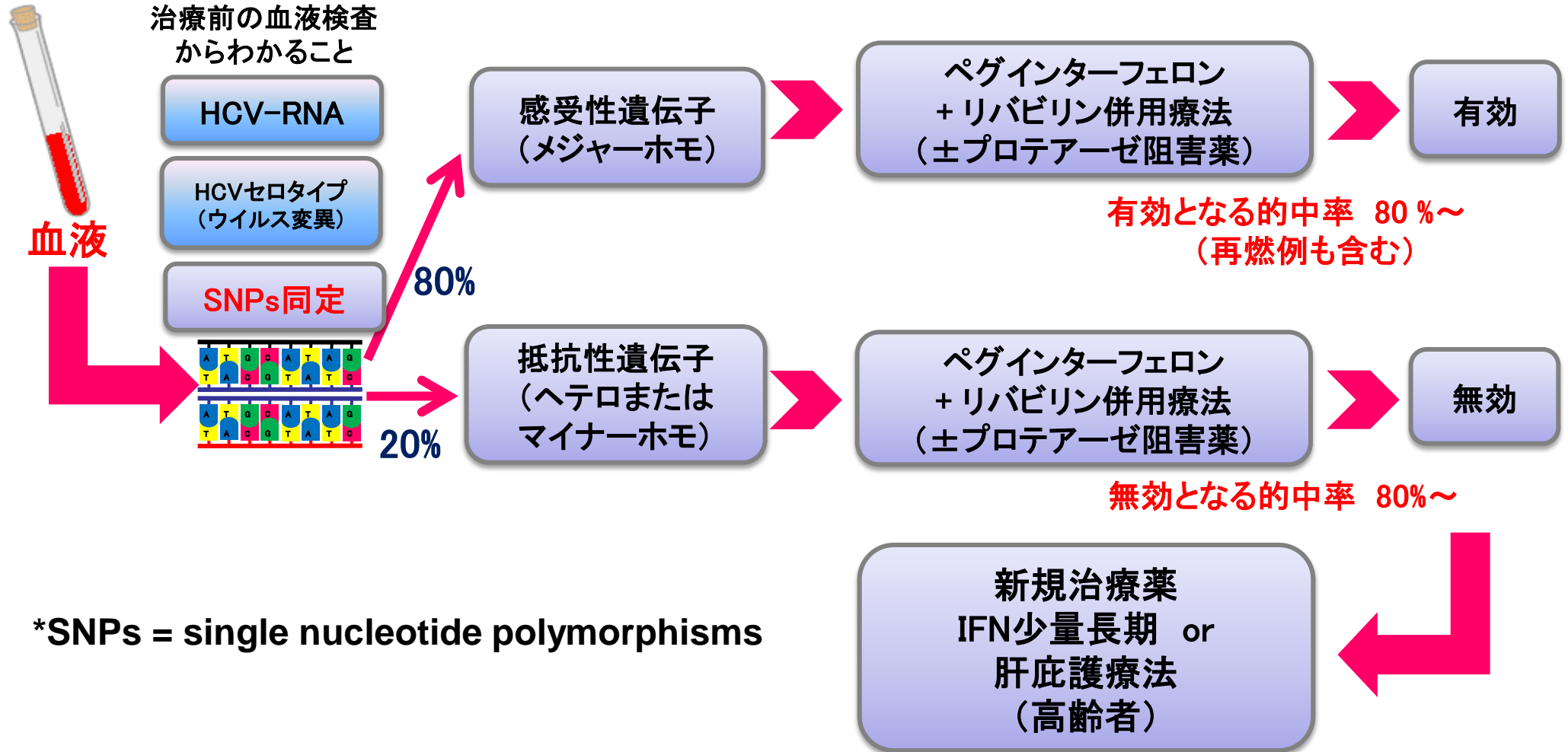
HCV変異: コア70変異、NS5A領域 (ISDR/IRRDR)の決定

HBV変異: エンハンサー、コアプロモーター、プレコア変異

臨床応用 ⇒ テーラーメイド医療実現へ

IL28B(インターフェロンλ)遺伝子検査の概略

対象: セログループ1型 高ウイルス量の患者(C型慢性肝炎患者の約60%)

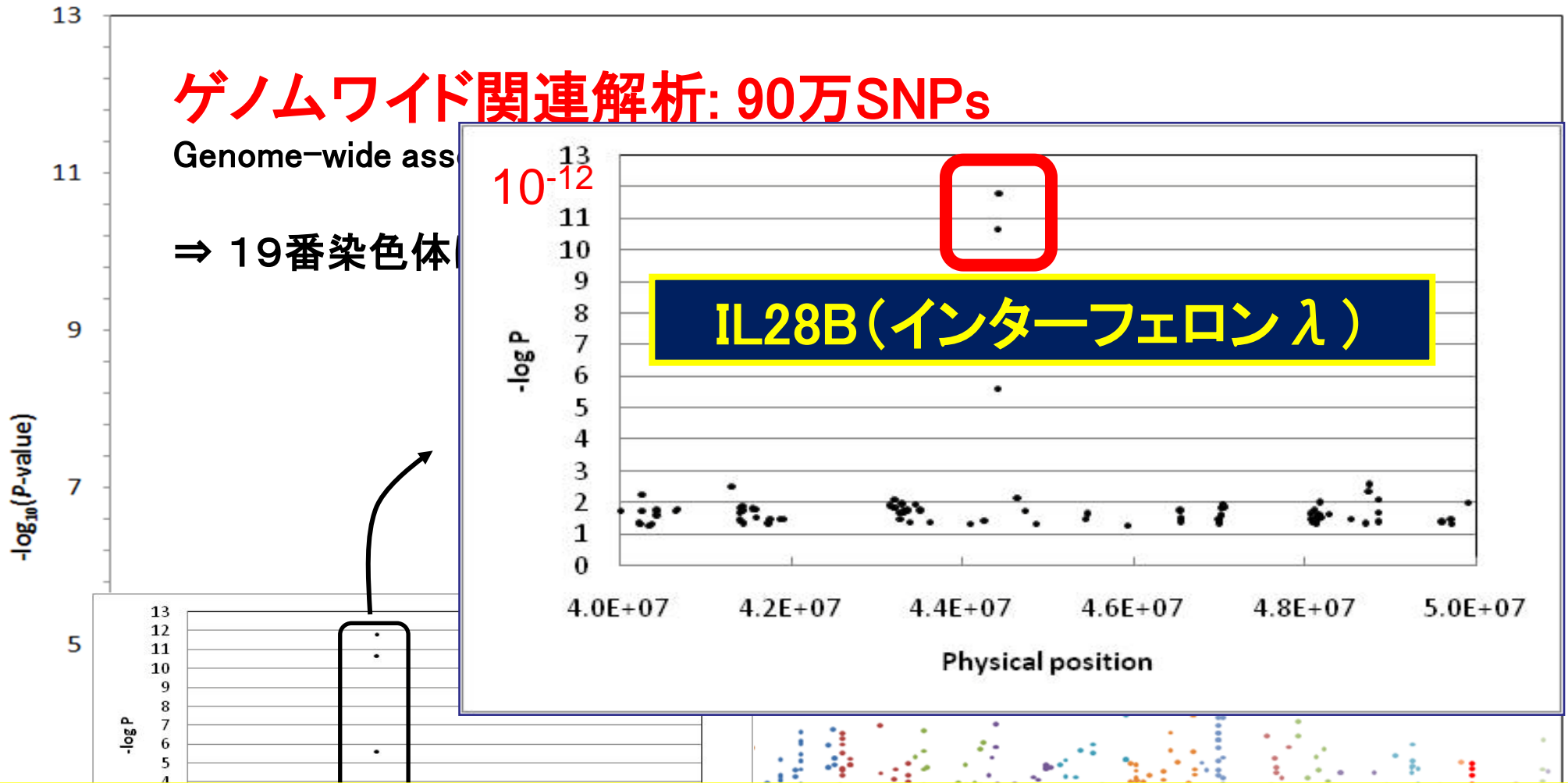


IL28B(インターフェロンλ)領域遺伝子多型(SNPs)を治療前に測定することによりペグインターフェロン+リバビリン治療効果を高い確率で予測可能

ゲノムワイド関連解析: 90万SNPs

Genome-wide association study

⇒ 19番染色体



ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

⇒ 治療無効を規定するIL28B SNPsの同定

⇒ 治療前に '無効' と予測 (危険率30倍)

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の有効性を規定する*IL28B*(インターフェロンλ)領域の遺伝子多型(SNPs)

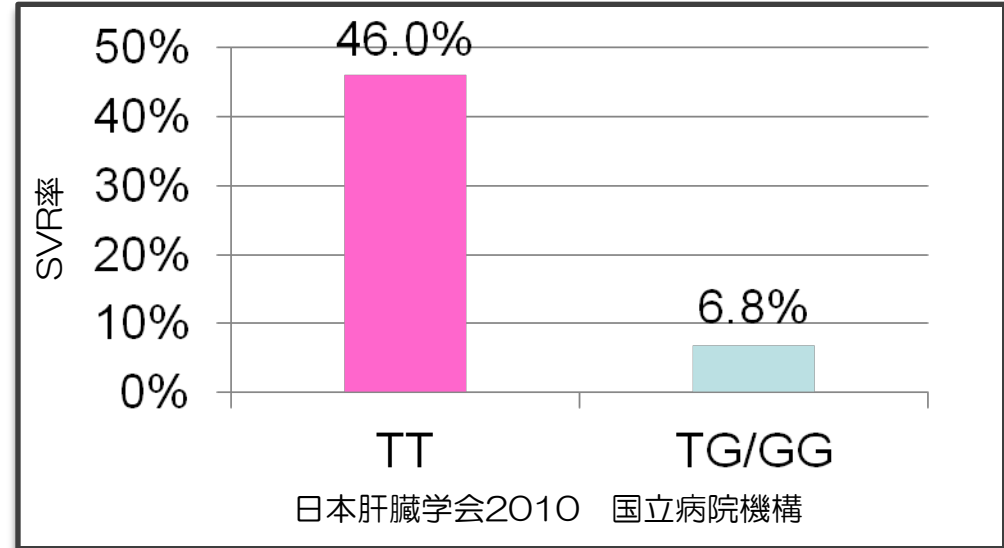
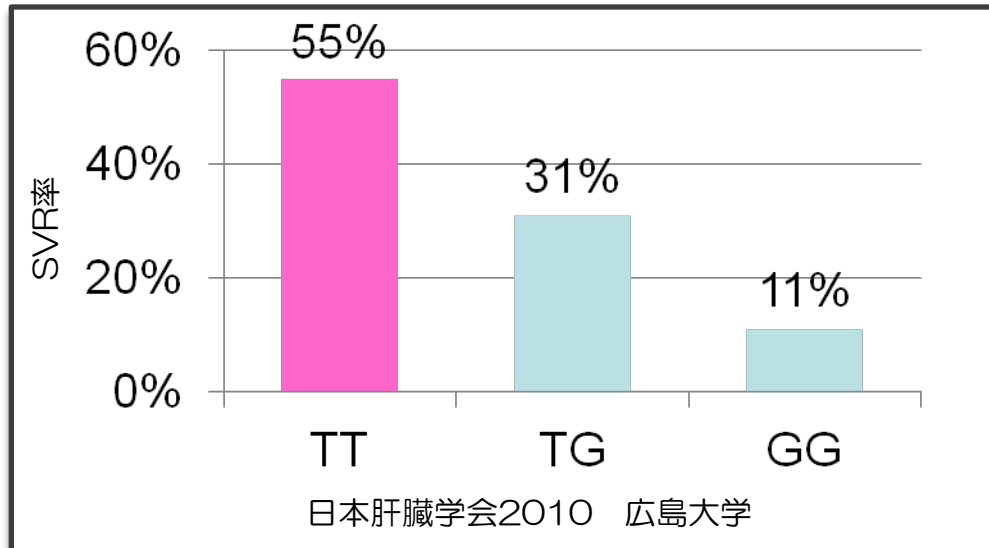
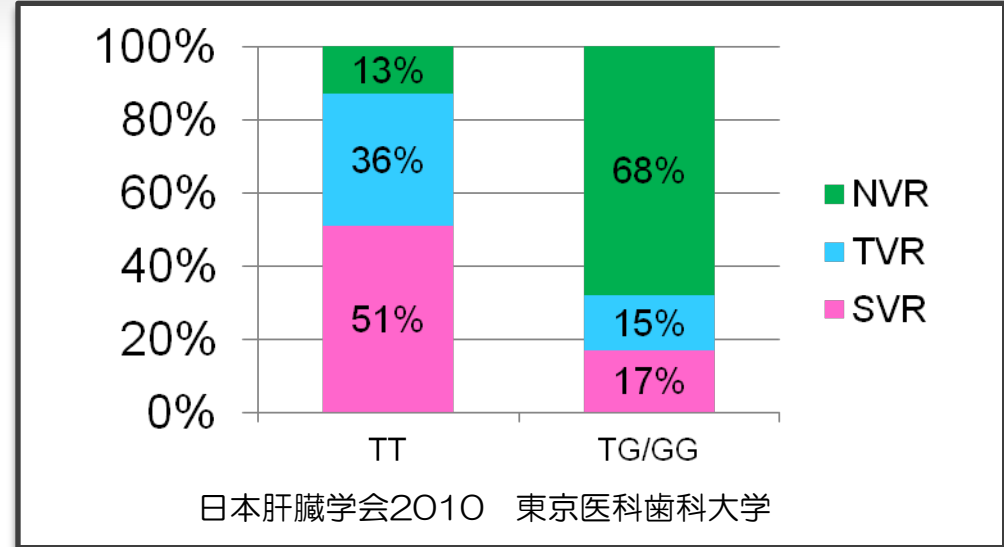
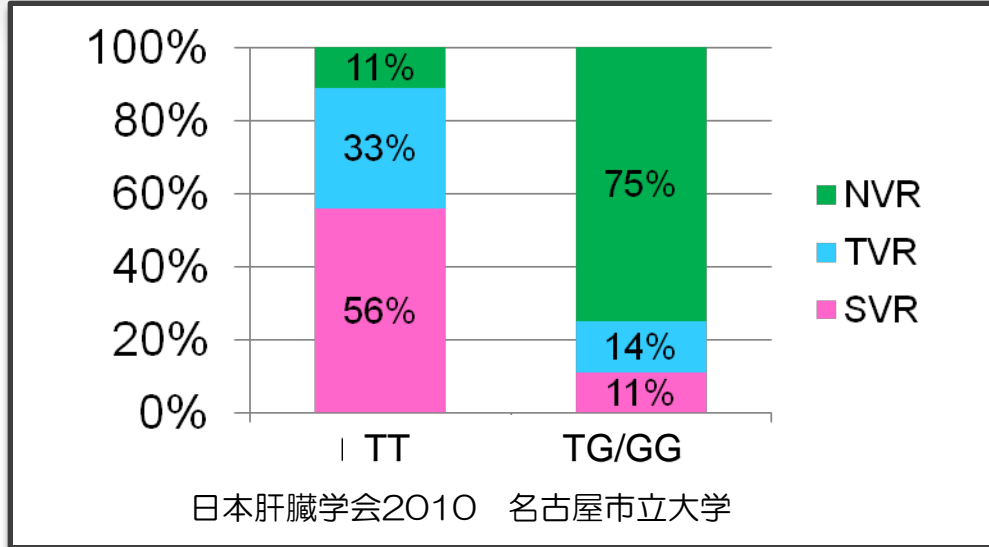
Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

Yasuhito Tanaka^{1,18}, Nao Nishida^{2,18}, Masaya Sugiyama¹, Masayuki Kurosaki³, Kentaro Matsuura¹, Naoya Sakamoto⁴, Mina Nakagawa⁴, Masaaki Korenaga⁵, Keisuke Hino⁵, Shuhei Hige⁶, Yoshito Ito⁷, Eiji Mita⁸, Eiji Tanaka⁹, Satoshi Mochida¹⁰, Yoshikazu Murawaki¹¹, Masao Honda¹², Akito Sakai¹², Yoichi Hiasa¹³, Shuhei Nishiguchi¹⁴, Asako Koike¹⁵, Isao Sakaida¹⁶, Masatoshi Imamura¹⁷, Kiyooki Ito¹⁷, Koji Yano¹⁷, Naohiko Masaki¹⁷, Fuminaka Sugauchi¹, Namiki Izumi³, Katsushi Tokunaga² & Masashi Mizokami^{1,17}

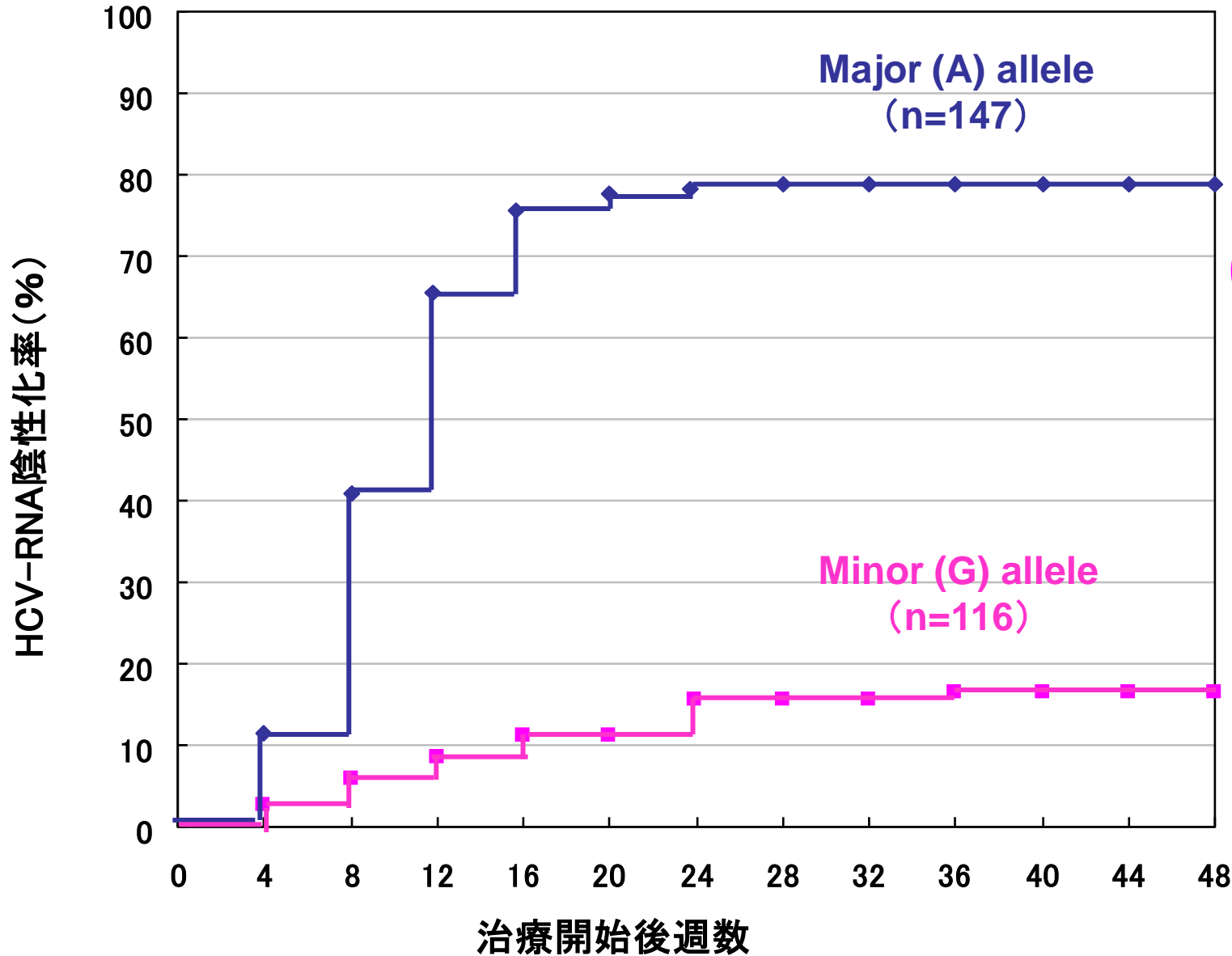
Tanaka Y, Mizokami M., et al. Nature Genetics 2009

IL28B関連の最近の話題

PEG-IFN/RBV併用療法の効果とIL28B遺伝子多型



IL28Bアリル別のHCV-RNA陰性化率



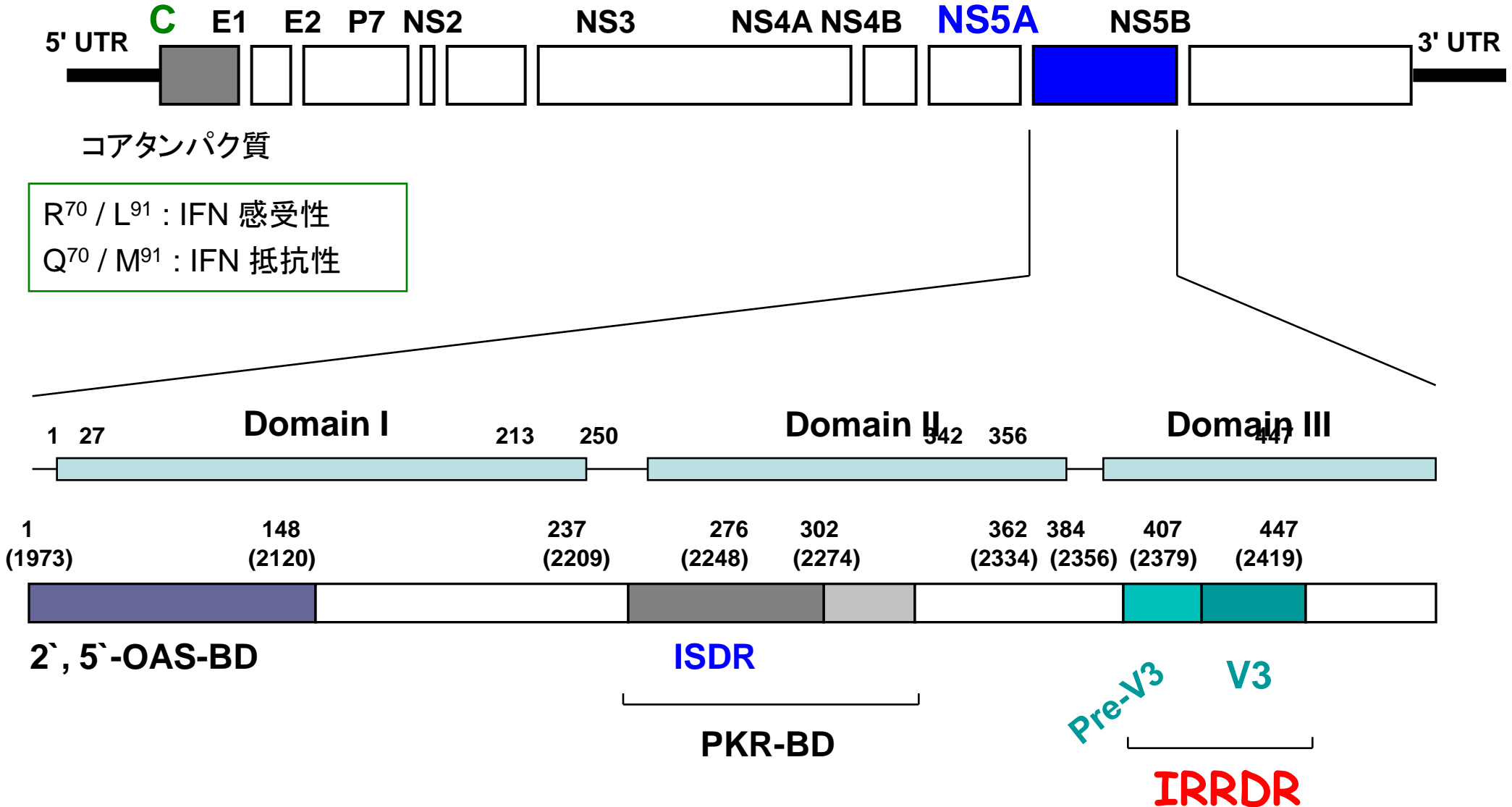
GWAS

別の因子

ウイルス因子
宿主因子

予測精度の
向上目指す

HCV-1b、-2a、-2b のPEG-IFN/RBV治療応答性に関連するウイルス側因子



今後の肝炎等克服緊急対策研究事業の方向性は？

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝疾患医療を発展させる
基盤となる肝炎研究をより一層推進！

肝炎対策基本指針*

- ・ 肝炎に関する調査及び研究に関する事項
- ・ 肝炎医療のための医薬品の研究開発の推進に関する事項 等

※肝炎対策基本法(21年法律第97号9条2項)に基づき、
今後厚生労働大臣が策定予定。

- ウイルス性肝炎の
治癒率上昇
- 肝硬変・肝がんによる
死亡者の減少

肝炎研究 7カ年戦略

- 肝疾患病態別のキャリア数推計の把握
- 標準的な肝炎治療法等の確立
- 新規治療薬の開発に資する研究の推進
- 肝硬変に対する根治治療技術の開発
- 革新的な肝がんの早期診断・治療技術の開発 等

- B・C型肝炎ウイルスの推定持続感染者*
→ 全国で300～370万人
- 肝硬変・肝がんによる死亡者数**
→ 全国で年間約4万3千人

- ・ 国内最大の感染症
- ・ 肝がんへと進展

※1 平成16年度厚労省研究班報告書(吉澤班)より推計
※2 平成20年人口動態統計(確定数)の概況より推計

肝炎等克服緊急対策研究事業の今後の展開

- ・肝炎研究7カ年戦略の評価と見直し
- ・肝炎対策基本指針等の趣旨を踏まえた研究の推進
- ・感染予防ワクチンと発症予防ワクチン
- ・薬剤耐性ウイルスへの対応
- ・シチュエーション別の肝炎対策ガイドラインの作成
- ・急性のみならず、持続感染者の把握方法の検討
- ・ウイルスとの共存、心理的ケア