

肝炎研究 107 力年戦略 (案)

平成 23 年 6 月 20 日
肝炎治療戦略会議

はじめに

- 我が国における肝炎研究は、血清肝炎調査研究班（昭和38年度）として開始され、非A非B型肝炎研究班等研究事業名や研究テーマを変更しながら継続的に行われてきた。

その後、平成10年度に新興・再興感染症研究事業の中で、ウイルス肝炎及びその進展した病態としての肝硬変、肝がんについての研究が進められてきた。

また、平成14年度から、独立した肝炎の研究事業として「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」が開始され、基礎から臨床応用分野まで幅広く研究が進められ、現在まで継続している。

- ~~○ ウイルス肝炎は、国内最大の感染症であり、感染した状態を放置すると重篤な病態を招く疾患である。平成19年11月に与党肝炎対策プロジェクトチーム（座長：川崎二郎衆議院議員）において、「新しい肝炎総合対策の推進について」が取りまとめられ、その中で「研究の促進」が指摘された。~~

~~また、肝炎患者団体や薬害肝炎原告団を始め、多くの患者関係者や国民から、肝炎に対する治療成績の向上に向けた取組を期待する声が上げられた。~~

- 平成20年6月 ~~こうした動きを受けて~~、国内の肝炎研究の専門家が集まり、~~ここに~~肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について記した「肝炎研究7力年戦略」を取りまとめた。以後、厚生労働省としてはこれを受けて、~~本年度から7年間で~~、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目標とし、その取組が肝炎患者、国民に還元されるよう、肝炎、肝硬変及び肝がんを含めた肝疾患の研究の充実・強化に全力で取り組んできたところむべきである。

- 平成22年1月に「肝炎対策基本法」が施行され、同法において策定することとなっている「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」が本年5月16日に告示され、この指針においても肝炎に関する基礎、臨床及び疫学研究等を総合的に推進する必要があると明記された。

- これらの経緯を踏まえ、肝炎研究7カ年戦略の中間年に当たる本年、国内の肝炎研究の専門家が再度集まり、これまでの研究の進捗状況を評価した上で、戦略見直しの検討を行った。その結果を、平成24年度を初年度とする新たな「肝炎研究10カ年戦略」として取りまとめ、今後の肝炎研究の方向性を提示する。

1. 研究の現状及び課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

インターフェロンによる治療効果（臨床的治癒率）VR（Virological Response）率は約20～30％であり、臨床的治癒に至らない多くのインターフェロンによる治療効果が期待し難い症例では、ウイルス増殖持続抑制目的の逆転写酵素阻害剤の継続投与治療が行われているに依存している。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、高率でウイルスの遺伝子変異（変異株）が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。また、変異が出現しない例においても5年から10年以上の長期投与が必要である。

② C型肝炎

根治治療と言えるインターフェロンの治療効果は、近年飛躍的に上昇し、インターフェロン治療を断念していた患者の再チャレンジを促した。ペグインターフェロンとリバビリン併用療法において、難治症例である1 b型の高ウイルス量症例以外では、90％近くのSVR（Sustained Virological Response）根治率となっている。

またしかしながら、1 b型の高ウイルス量症例の治療効果根治率に関しては、今年度導入予定のプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法により約70～80％のSVR率が期待できるが、依然として50％程度にとどまり、特に高齢の女性への治療効果は男性に比して有意に低率で、またインターフェロンに対する副作用のための離脱者及び非適応者が存在することが問題となっている。

③ 肝硬変

B型肝炎由来でウイルス増殖を伴う代償性肝硬変では、逆転写酵素阻

害剤の投与で著明な病態改善が見られている。また、C型肝炎由来の代償性肝硬変では、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法が可能となり、SVR率の上昇が期待される。~~血小板減少状態にある患者に対して脾臓摘出手術を行い、さらにインターフェロンを投与することにより、一部の症例において、著効を得ている。~~

ただし、非代償性肝硬変に関しては、根治治療は困難であり、多くの症例で肝庇護療法や食道静脈瘤への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな根治治療が求められている。

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法や手術により、局所の治療の成績は良いものの、ウイルスそのものは残存しており、肝炎の根治は困難である。このため、肝がんの再発率は極めて高く、肝がん再発防止策の確立が急務である。

また、肝がん全体では、5年生存率は約30～40~~25～30~~%にとどまっている。

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞におけるC型肝炎ウイルス増殖系を確立するとともに、安定した動物感染モデルであるヒト肝細胞キメラマウスを世界に先駆けて作成した。これを用いて、C型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明が進み、増殖阻止の機序を解明し、C型肝炎ワクチン開発の基礎を確立するなど、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

一方で、B型肝炎ウイルスの細胞培養系は未だ確立されておらず、レセプターも依然として不明であり、感染複製のメカニズムが解明されていない。

しかし、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程や抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性化など、そのメカニズムが解明されていない。

(3) 疫学研究

疫学研究としては、肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集を行い、様々な行政施策の立案に生かされてきたものの、その一方で、調査地域の偏在が見られ、全国規模の研究が十分に行われていない。

2. 今後の研究における方向性

(1) 臨床研究

B型肝炎については、多剤耐性ウイルスの機序の解明を目指した研究を行うとともに、臨床的治癒VR率の改善、及びHBs抗原の消失を目指した新規治療法の開発等の研究を行う。

C型肝炎については、最新の治療法を含めた治療の標準化や難治例に対する治療法に関する次世代的なインターフェロンの治療法による根治率の改善やより副作用の少ない治療薬・治療法の開発を目指した研究を行う。

肝硬変については、肝線維化機序を解明し、治療に結びつける研究や再生医療を利用した根治治療を考慮した研究を行う。

肝がんについては、発がん機構の解明や再発の抑制がんの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や新規治療法の開発に関する研究を行う。

また、経口感染するウイルス性肝炎やNAFLD/NASHの病態解明と治療に関する研究を行う。

(2) 基礎研究

安定したウイルス培養細胞系及び感染モデル動物モデルを用いた研究を推進して、肝炎ウイルス感染後の各病態別及び病態進行に関わるメカニズムの解明過程、抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性変異に関わる過程、さらにウイルス感染に関わる宿主因子に関する研究を進める。

また、新たな技術（ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究を行う。

さらに、肝炎ウイルスに関する基礎研究及び疫学研究から得られる研究情報を統合し、肝炎の研究及び臨床などに有用なデータベースを構築する。

(3) 疫学研究

肝炎対策の推進につなげるため、感染者数の実態を明確にするための全国規模でかつ継続的な研究を行う。また、ウイルス性肝炎の長期経過・予後調査に関する全国規模でかつ継続的な研究を行う。

(4) 行政研究

肝炎対策を効果的に推進するため、肝炎対策の推進に関する基本的な指針に基づき、検診、感染予防や偏見・差別の防止、医療体制等に関する研究を行う。

(5) B型肝炎の創薬実用化研究

B型肝炎はC型肝炎と比較して治療成績が低く、インターフェロン製剤投与によるB型肝炎のVR率は依然として約20～30%にとどまっている。また、逆転写酵素阻害剤はごく一部の症例を除いて継続的に投与する必要がある、継続投与により薬剤耐性が出現することも問題となっている。

このような状況を踏まえ、本戦略期間中に、B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進する。

上記の臨床、基礎、疫学等各分野における研究を支持し、基盤となる人材の養成を図る。

3. 具体的な今後期待される新たな研究課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

- ・ B型肝炎に対する逆転写酵素阻害剤及びインターフェロン製剤投与による治療の最適化に関する研究
- ・ 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における病態解明と新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究
- ・ 免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立及び長期経過症例の検討に関する研究

② C型肝炎

- ・ C型肝炎に対する最新の治療法（治療薬、治療期間など）を含めた治療の標準化に関する研究
- ・ C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法に関する研究
- ・ 肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究
- ・ C型肝炎における免疫賦活作用の増強を治療等に応用した研究

③ 肝硬変

- ・ 肝硬変からの発がん予防を念頭においた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究
- ・ 肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究

④ 肝がん

- ・ 最新の知見を踏まえた、肝がんに対する診断及び治療の標準化に関する研究

- ・ジェノミクス解析を用いた肝がん再発因子（遺伝的素因、がん遺伝子異常）の同定による分子標的治療薬の新規開発等、肝がんの再発抑制に関する研究
- ・放射線治療や免疫療法を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究

⑤ その他

- ・経口感染によるウイルス性肝炎の予防・治療に関する研究
- ・NAFLD/NASHの病態解明及び治療法に関する研究

(2) 基礎研究

- ・C型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構等に関する研究
- ・新たな技術（ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究
- ・肝炎ウイルスによる発がん機構の解明及び新規抗がん剤の開発に関する研究
- ・肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究

(3) 疫学研究

- ・ウイルス性肝炎に関するウイルス側及び宿主側因子の情報も含めた長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築と、それを用いた肝炎医療の水準の向上に資する研究
- ・ウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究

(4) 行政研究

- ・地域における肝炎診療連携の推進等、肝炎医療体制の整備に資する研究
- ・肝炎ウイルス検査の実態把握と今後の在り方に関する研究
- ・肝炎ウイルスの感染予防ガイドラインの作成に関する研究
- ・職域における肝炎患者等に対する望ましい配慮の在り方に関する研究
- ・肝炎、肝硬変及び肝がん等の病態別の実態を把握する研究
- ・肝炎患者等に対する偏見や差別の実態を把握し、被害を防止するための研究
- ・新規開発も含めたB型肝炎ワクチンの在り方に関する研究

(5) B型肝炎創薬実用化研究

① 化合物の探索

- ・既存薬剤の周辺化合物の探索による新薬開発に関する研究

- ・候補化合物の大規模スクリーニングに関する研究
- ② ウイルス側の解析
 - ・ウイルス感染複製機構の解明に関する研究
 - ・レセプター等の標的物質の探索・構造解析に関する研究
 - ・ウイルス糖鎖解析に関する研究
 - ・ウイルスゲノム解析に関する研究
- ③ 宿主因子の解析
 - ・自然免疫系の解析に関する研究
 - ・ゲノムワイド関連解析による宿主因子の解析に関する研究
 - ・B型肝炎完治に向けた新規治療法の開発に関する研究
- ④ 実験手段の開発
 - ・B型肝炎ウイルス持続感染を再現する効率的な培養細胞系の開発に関する研究
 - ・HBV感染小動物モデルの開発に関する研究

4. 戦略の目標

~~以上の研究結果から、今後10-7年間（平成24-20年度～平成33-26年度）で、前述の各研究課題に取り組み、いまだ解明されていない肝炎等本態解明に迫り、さらに肝がんにおけるがん診断マーカーや画像診断等新たな肝疾患の検査法の開発や、新規治療法の開発等を行い、その成果を予防、診断及び治療に反映させる。~~

その結果として、これまで改善が極めて困難と言われてきた肝疾患の治療成績について、

- (1) インターフェロン製剤投与による B型肝炎の臨床的治癒VR率を現状の約20%～30%から約40%まで改善、
- (2) C型肝炎（1 b 高ウイルス型）の根治SVR率を現状の約50%から約80-70%まで改善、
- (3) 非代償性肝硬変（Child-Pugh C）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善、
- (4) 進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善、

を目指す。

5. 上記研究を進めるための基盤整備

(1) 新規重要課題の早急な実施

肝炎に係る研究費として、平成14年度以降、毎年度重点化を重ねてきた。本戦略に掲げた~~計17~~の新規課題の研究に、着実に対応していくために、肝炎等克服緊急対策研究費等肝炎に係る研究費の更なる重点化が必要である。

(2) 研究の集中化と一元化の実現

肝疾患についての研究は、各地の研究機関等において行われているが、それぞれ独自に行われ、特定分野の研究が進まないといったことが生じがちであることから、研究情報を一元化し、全体を調整する機関が求められてきた。

そこで、国立感染症研究所において、研究の方向性を定め、研究成果の情報収集・解析、研究者の育成を新たに実施し、本邦における肝炎研究の中核的機関としての機能を充足させるため、体制の整備を図る必要がある。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う国立国際医療センターの役割も重要であり、両機関が互いの機能を補完しながら、国全体の肝炎研究を先導していく必要がある。

(3) 人材育成

基礎、臨床、疫学等研究分野のすべてにおいて、肝炎研究の人材不足に対応するため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図る。

(4) 国際交流

外国人研究者の招へいに係る事業費、外国への日本人研究者の派遣に係る事業費、外国の研究機関等への委託事業費などの重点化を図り、国外において実施されている研究等に関する情報を積極的に取り入れ共有し、また、人的な交流も行う。

6. 戦略の評価と見直し

本戦略は、~~平成24本~~年度から~~10-7~~年間における戦略目標の達成を目指し、重点課題について集中的に研究を進めていくものであるが、研究の進捗状況を~~5-3~~年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

※VR (Virological Response) : VR とは、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつである。HBe抗原陽性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で、HBe抗原が陰性化することに加えて、血中HBVDNA量が 10^5 copies/ml未満に低下した例を、HBe抗原陰性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で 10^4 copies/ml未満に低下した例をVR例という。

※SVR (Sustained Virological Response) : SVR とは、C型肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつである。抗ウイルス治療終了後24週経過した時点で血中HCVRNAが陰性化した例をSVRという。