

肝炎研究10カ年戦略の進捗状況について

※資料の構成として、黒い枠の中に『肝炎研究10カ年戦略』の原文を記載し、その下に
関連する研究成果や現状等を記載したもの。

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。

- ・「肝炎等克服緊急対策研究事業」に加え、平成23年～25年度の3年間に、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関連）」でも研究が行われた。
- ・平成24年度からは「B型肝炎創薬実用化等研究事業」が開始され、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してきた。
- ・平成26年度から肝炎研究については、肝炎に関する行政・疫学研究を推進する「肝炎等克服政策研究事業」と肝炎に関する基礎・臨床研究やB型肝炎創薬研究等を推進する「肝炎等克服実用化研究事業」の2つに大別化した。
- ・平成27年度からは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMEDという）の創設に伴い、「肝炎等克服実用化研究事業」については、AMEDで実施されることとなり、現在に至る。

○ 平成20年6月、国内の肝炎研究の専門家が集まり、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カ年戦略」を取りまとめた。以後、厚生労働省としてはこれを受けて、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始めとした肝疾患の研究の充実・強化に取り組んできたところである。

- ・特段変更無し

○ 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。

・平成27年度より、「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」の改正の議論を始め、改正案を示しパブリックコメントまで終了している。平成28年年度中に改正を行う。

・指針の改正では、

(1) 「肝炎研究10カ年戦略」に基づき、特に、B型肝炎や肝硬変に対する医薬品や治療法の開発等、肝炎医療の進捗を踏まえた研究内容の重点化を図るとともに、AMEDと協力しながら、研究実績を総合的に評価及び検証するとしている。

(2) さらに、行政的な課題を解決するための研究を「肝炎研究10カ年戦略」に位置づけ、実施することとしている。

○ 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。

・現行の戦略では、研究の進捗状況を5年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずることとなっており、平成28年度に中間見直しを行うこととなっている。

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※1によるVR (Virological Response) ※2率は約20~30%であり、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※3の継続投与治療が行われている。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、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。

〈インターフェロン治療について〉

- ・本邦における臨床試験において、HBe 抗原陽性のB型慢性肝炎に対する Peg-IFN- α 2a 90~180 μ g の48週治療による投与終了後24週時点での治療効果 (HBe 抗原セロコンバージョンかつ HBV-DNA 5.0 log コピー/mL 未満かつ ALT 40U/L 以下)は17~20%に認められた。また、HBe 抗原陰性のB型慢性肝炎に対する Peg-IFN- α 2a 90~180 μ g の48週治療による投与終了後24週時点でのウイルス学的治療効果 (HBV-DNA 4.3 log コピー/mL 未満)は、38%に認められた。1), 2), 3)
- ・本邦での長期的な解析では、HBe 抗原の陰性化、HBV-DNA 5.0 log コピー/mL 未満、ALT が正常化した症例を効果ありとした場合、有効率は6か月後21%、1年後16%、3年後21%、5年後23%、10年後25%である。一方HBs 抗原陰性化率は、5年後6.5%、10年後15%、15年後35%である。1), 4)

〈逆転写酵素阻害剤 (核酸アナログ製剤について)〉

- ・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、逆転写酵素阻害剤の継続投与が行われている。
- ・逆転写酵素阻害剤の長期投与によるウイルスの薬剤耐性変異を認める確率は、naïve 例に対するテノホビル投与例で、耐性ウイルスが認められた報告はなく、エンテカビルでの耐性ウイルス出現は3年目で3.3%であった。2), 5)
- ・逆転写酵素阻害剤の投与中止基準については、厚生労働科学研究班「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」(H21~23年度、研究代表者: 田中栄司)の成果を基に、「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012」を作成。2), 6) また、核酸アナログ製剤を安全に中止する方法の一つとして試行されている sequential 療法については、AMED で実施されている肝炎等克服実用化研究事業「Drug free からHBs 抗原消失を目指すB型肝炎抗ウイルス療法とこの効果を予測する新規因子の検討」(H27~29年度、研究代表者: 田中栄司)で、有効性と安全性の評価を目的とする前向き試験が行われている。2)

〈B型肝炎創薬研究について〉

- ・B型肝炎ウイルスの完全排除が可能な薬剤が存在せず、H24年度からB型肝炎創薬実用化等研究事業において画期的な新規治療薬の開発等を目指し研究が進められている。

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^{※4}とリバビリン^{※5}併用療法において、難治症例である1b型^{※6}の高ウイルス量症例以外では、90%近くのSVR (Sustained Virological Response) ^{※7}率となっている。

また、1b型の高ウイルス量症例の治療効果に関しては、今年度に導入予定のプロテアーゼ阻害剤^{※8}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。

- ・直接作用型抗ウイルス治療薬(DAA)が登場した。

〈インターフェロン治療について〉

- ・宿主のIL28Bの遺伝子多型がC型慢性肝炎患者のインターフェロン治療の効果予測に有用である。7)
- ・Ib型高ウイルス量(いわゆるインターフェロン難治例)の初回治療者に対し、ペグインターフェロンとリバビリン、プロテアーゼ阻害薬の3剤併用治療が開始され、それぞれ国内第3相試験で高いSVR率を示した(初回投与例: テラプレビル併用で73% 8)、シメプレビル併用で89~92% 9)、10)、パニプレビル併用で84% 11)。

〈インターフェロンフリー治療について〉

- ・インターフェロンフリー治療も開始された。ウイルスの遺伝子型にかかわらず、90%以上の高いSVR率をもつ。Genotype1に対する初回治療の国内第3相試験の結果は、SVR率がそれぞれダクラタスビル・アスナプレビル併用で89% 12)、ソホスブビル・レジパスビル併用で100% 13)、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル併用で91~98% 14)であった。
- ・Genotype2に対する初回治療の国内第3相試験の結果は、ソホスブビル・リバビリン併用で98%であった。15)
- ・副作用が少なく、インターフェロン治療不耐や副作用による治療中断例にも広く治療を行うことができるようになった。
- ・インターフェロンフリー治療で失敗した症例に多重・多剤耐性変異の問題がある。16)、17)
- ・腎不全があるGenotype2の症例に使用できるインターフェロンフリー治療がない。
- ・非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療薬がない。

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^{※9}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。ただし、非代償性肝硬変^{※10}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^{※11}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。

〈抗ウイルス療法について〉

- ・C型肝炎由来の代償性肝硬変では、インターフェロンフリー治療が保険適用となり、SVR率の上昇を認めている。国内第3相試験の結果は、Genotype1ではSVR率がそれぞれダクラタスビル・アスナプレビル併用で91% (18)、ソホスブビル・レジパスビル併用で100% (13)、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル併用で91% (14)。Genotype2ではSVR率がソホスブビル・レジパスビル併用で93.3%と報告されている(15)。

〈非観血的な肝線維化の評価法〉

- ・肝線維化の程度を評価する非侵襲的な方法として、フィブロスキャン、エラストグラフィ、血中M2BPGi測定が実用化された。

〈肝硬変治療薬の開発〉

- ・肝炎対策基本指針改正（案）でも、「肝硬変の治療に係る医薬品の開発等に係る研究が促進され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づく製造販売の承認が早期に行われるよう、治験及び臨床研究を推進する。」としている。
- ・非代償性肝硬変に対する根治治療は肝移植以外に確立されたものはない。
- ・抗線維化治療薬として、治験中の薬剤もある。(19)
- ・C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法（山口大学医学部附属病院）が先進医療の承認を得た。

※先進医療：厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法^{※12}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%にとどまっている。

〈再発予防〉

- ・肝がん再発防止策はまだ確立されていない。（治験中の薬剤あり）

〈統計〉

- ・肝がんの5年生存率 (20), (21)

地域がん登録 27.9% 全国がん（成人病）センター協議会加盟施設 34.8%
がん診療連携拠点病院 35.9% 第19回全国原発性肝癌追跡調査 44.3%

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞^{※13}におけるC型肝炎ウイルス増殖系を確立するとともに、安定した感染動物モデルであるヒト肝細胞キメラマウス^{※14}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、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

一方、B型肝炎ウイルスの培養細胞系は未だ確立されておらず、レセプター^{※15}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。

〈B型肝炎ウイルスについて〉

- ・NTCPがB型肝炎ウイルスの受容体のひとつであることが明らかとなった。22)
- ・HBV感染感受性キメラマウス由来初代肝細胞やNTCP発現Hep2細胞、ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いたHBV持続感染培養系を構築。23), 24), 25)
- ・蛍光遺伝子をHBVゲノムに組み込んだレポーターシステムを開発し、HBVの感染初期過程をモニターできる系の開発に成功した。26)
- ・HBVの感染複製増殖機構の解明が進み、関与する宿主因子を同定したが十分には解明されていない。

〈C型肝炎ウイルスについて〉

- ・新たに遺伝子型1b, 2b, 3a, 4aのHCV培養系が構築された。27)
- ・HCV感染モデル動物としてRNA polymerase (Pol) Iのpromoter/terminatorを用いて新たなトランスジェニックマウスを作出することに成功し、以降慢性C型肝炎モデルマウスとして使用可能になった。28)
- ・ヒトiPS細胞由来肝細胞分化誘導系を用いてHCV侵入および複製に関与する候補遺伝子を絞り込み、HCV侵入について9遺伝子、HCV複製について33遺伝子の原因候補遺伝子が抽出された。27)
- ・感染複製機構については、十分には解明されていない。

〈肝線維化について〉

- ・肝線維化機序については、主にコラーゲンを産生する肝星細胞の活性化が原因であるとされ、近年、その活性化機序や他の細胞との相互作用の意義等について基礎的研究が継続中である。しかしながら、最近では胆管周囲線維芽細胞等の肝星細胞以外のコラーゲン産生細胞の肝線維化への関与も指摘されており、十分に解明されてはいない。29), 30)

〈肝発がんについて〉

- ・ウイルス遺伝子や蛋白に加え、繰り返す炎症、壊死、再生を背景に様々な異常が細胞に蓄積し、前がん病変から高分化型肝がん、進行肝がんへ進行すると考えられる。遺伝子／蛋白発現パターン、悪性形質や微小環境の変化の多様性が明らかとなり、再発形式などとの関連について解析が進められている。31)

(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。

- ・全国規模の疫学研究が行われ、肝疾患関連患者数やキャリア数の各状態別にみた動向について、推計が行われている。32)
- ・インターフェロン治療によるC型肝炎ウイルスの排除が肝臓関連及び肝臓関連以外の死亡を減らすことが明らかとなった。33)

(参考) 行政研究

原文の『肝炎研究10カ年戦略』中には記載なし。

- ・平成20年度以降、肝炎の治療促進のための環境整備、肝炎ウイルス検査の促進、肝炎に係る診療及び相談体制の整備、国民に対する肝炎に係る正しい知識の普及啓発並びに肝炎に係る研究の推進の5本柱からなる肝炎総合対策を進めてきた。
- ・肝炎研究10カ年戦略の具体的な研究課題（行政研究）に基づいて研究事業を推進してきた。
- ・肝炎ウイルスに感染しているものの感染を知らないまま潜在しているキャリアが多数存在すると推定される。34)
- ・肝炎対策基本指針で全ての国民が、少なくとも一回は肝炎ウイルス検査を受検する必要があるとしているが、約半数の国民が受検していない。35)
- ・肝炎ウイルス陽性にも関わらず継続的な受診に至っていない者が53万～120万人存在すると推計されている。34)
- ・肝炎ウイルス感染者に対する偏見、差別の実態は調査されたが36)、具体的な対応策についての検討が必要である。
- ・集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインが作成された。37)、38)、39)
- ・肝炎、肝硬変及び肝がん等の病態別の実態について、アンケート調査及び統計学的な解析を実施し、患者の置かれている状況について把握を行い、適切な相談支援システムの構築に向けて研究を推進している。40)
- ・B型肝炎ワクチンについて、平成28年10月より定期予防接種に導入する予定となっている。
- ・職域では、就労を維持しながら適切な肝炎医療を受けることができる環境整備が必要である。

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、VR率の改善、及びHBs抗原_{※16}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研究を行う。

肝硬変については、肝線維化_{※17}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_{※18}/NASH_{※19}の病態解明と治療に関する研究を行う。

〈B型肝炎について〉

- ・ 現在は、日本肝臓学会においてB型肝炎治療ガイドラインが作成されている。2)
- ・ このガイドラインでは耐性変異の少ないエンテカビルやテノホビルによる治療を、初回の核酸アナログ治療のうち第一選択として位置づけている。2)
- ・ 核酸アナログ治療の反応不応例における対策も治療ガイドラインに記載されている。2)
- ・ Sequential療法については、現在、安全性・有効性についてH27-29年度の研究で評価中である。
- ・ 免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬、C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療等によるB型肝炎ウイルス再活性化に対しては、厚生労働省研究班によるガイドラインが作成され、再活性化抑制に効果を認めている。41), 42), 43)

〈C型肝炎について〉

- ・ 現在は、初回治療例だけでなく、薬剤耐性変異例への対応や代償性肝硬変例、Special populationに対する治療方針についても日本肝臓学会においてC型肝炎治療ガイドラインが作成されている。44)
- ・ インターフェロンフリー治療不成功例での薬剤耐性獲得状況の現状やその対策については明らかなエビデンスはなく、現在検討中である。
- ・ 移植後のC型肝炎再発に対するインターフェロンフリー治療の本邦での経験は少なく、肝炎等克服実用化研究事業「多施設共同研究による肝移植後肝炎ウイルス新規治療の確立と標準化」(H26~28年度、研究代表者：前原喜彦)において検討が進められている。45)

〈肝硬変について〉

- ・ 肝線維化の程度を評価する非侵襲的な方法として、フィブロスキャン、エラストグラフィ、血中M2BPGi測定が実用化されている。46), 47)
- ・ 非代償性肝硬変に対する根治治療は肝移植以外に確立されたものは依然なく、肝炎対策基本指針改正(案)でも、「肝硬変の治療に係る医薬品の開発等に係る研究が促進され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づく製造販売の承認が早期に行われるよう、治験及び臨床研究を推進する。」としている。

〈肝がんについて〉

- ・日本肝臓学会において、肝臓診療ガイドラインが作成されている。48)
- ・肝炎等克服実用化研究事業「慢性肝炎・肝硬変・肝がんの遺伝子やバイオマーカーを含めた病態解明と、各病態で求められる診療指針の開発と普及のための研究」(H26~28年度、研究代表者：泉並木)において、中間ステージ肝がんの診療指針作成に向けた研究が行われている。49)
- ・樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法(東京女子医科大学病院)が先進医療の承認を得た。
- ・肝がん再発防止策はまだ確立されていない。(治験中の薬剤あり)
- ・肝がんのうち、肝炎ウイルスによるもの以外の成因が増加してきている。50)

〈その他について〉

- ・肝炎等克服実用化研究事業「経口感染するウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、治療等に関する研究」(H27~29年度、研究代表者：岡本宏明)において、A型及びE型肝炎の発生動向把握、重症化機序、治療薬の開発等の研究が行われている。
- ・免疫抑制状態の患者への感染で、本邦で初めてE型肝炎の慢性化症例が報告された。51)
- ・本邦では、実用化しているE型肝炎ワクチンはない。
- ・成人健診受診者の少なくとも30%は非ウイルス性肝障害を持っている。52), 53)
- ・NAFLD/NASHの病態は完全には解明されていないが、NASHとNAFLを鑑別できるマーカーが見出された。54)

(2) 基礎研究

安定したウイルス培養細胞系及び感染動物モデルを用いた、肝炎ウイルス感染後の各病態発現及び病態進行に関わるメカニズムの解明に関する研究を進める。

また、新たな技術(ヒトiPS細胞^{※20}、骨髄幹細胞^{※21}、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子(HGF)^{※22}、ジェノミクス解析^{※23}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。

- ・B型・C型肝炎ウイルスの感染複製機構や病態発現及び病態進展の機序については、肝炎等克服実用化研究事業にて検討されているが、十分には解明されていない。
- ・骨髄細胞や Muse 細胞、人工転写因子等を活用した肝再生療法の開発に関する研究が行われている。55), 56), 57), 58)
- ・ヒト iPS 細胞由来の肝細胞誘導法は開発された。59)
- ・ヒト iPS 細胞由来の肝幹前駆細胞の性質を保持したまま、増幅させる技術は開発された。60)
- ・日本人 300 例の肝臓がんの全ゲノムシーケンス解析が行われ、p16, APC, TERT, CCND1, RB1 などの既知のがん関連遺伝子に加え、ASH1L, NCOR1, MACROD2, TTC28 などの新規のがん遺伝子のゲノム構造異常を認め、HBV とアデノ随伴ウイルスの肝臓がんゲノムへの組込、非コード領域や非コード RNA の変異も多数検出された。61)
- ・肝がんにおける癌幹細胞マーカーとしていくつか明らかにされてきており、少なくとも2つの独立した癌幹細胞(EpCAM 陽性細胞、CD90 陽性細胞)が存在し、それぞれに異なる腫瘍形成能力、遠隔転移能力、遺伝子発現パターン、抗がん剤や分子標的薬に対する感受性を示した。62)

(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の研究を継続的に行う。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の研究を継続的に行う。

- ・全国的な規模の疫学研究は継続的に行われている。(63), (64)
- ・肝がん有病者数の動向予測は、難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）「肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究」（H23～25年度、研究代表者：田中英夫）において、研究された。(65)

(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、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。

- ・肝炎対策基本指針の改正の「第6 肝炎に関する調査及び研究に関する事項」において、以下の研究を「「肝炎研究10カ年戦略」に位置付け、これらの研究を実施する。」としている。
 - ①肝炎ウイルスへの新たな感染の発生防止に資する研究
 - ②肝炎ウイルス検査受検促進及び検査結果が陽性である者の効率的なフォローアップに関する研究
 - ③医療機関において行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明及び情報提供の確実な実施に関する研究
 - ④地域における病診連携の推進に資する研究
 - ⑤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
 - ⑥肝硬変及び肝がん等の病態別の実態を把握するための研究
 - ⑦肝炎患者等に対する偏見や差別及びその被害の防止に資する研究 等
- ・上記以外の部分においても以下のような記載がなされている。
 - ✓ B型肝炎母子感染予防対策の効果検証を行う
 - ✓ 地方公共団体での肝炎ウイルス検査の受検者数等の肝炎ウイルス検査の実施状況を把握するための調査及び研究が引き続き必要
 - ✓ 受検者の利便性に配慮して肝炎ウイルス検査を受検できる体制整備等を引き続き進めるとともに、施策の効果を検証するための研究を推進する必要がある
 - ✓ 国民の肝炎ウイルス検査に係る受検率や検査後の受診状態等について把握するための調査及び研究を引き続き行う
 - ✓ 肝炎についての正しい知識と理解を深めるための普及啓発を進めるとともに、その推進方策について、地方公共団体、学校教育関係者、患者団体等の様々な関係者と連携し、検討を進める。

(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が、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。

〈化合物の探索〉

- ・ HIV 逆転写酵素阻害剤を基本骨格とした新規の化合物を同定し、強い抗 HBV 活性を持つ化合物を合成した。66)
- ・ 薬剤スクリーニングから cccDNA 形成阻害剤、カプシド阻害剤、侵入阻害剤やコアプロモーター阻害剤等の複数の抗 HBV 活性を示す化合物が検出された。67), 68), 69)
- ・ ゲノム編集技術を活用して HBV-DNA 配列を切断する手法を開発し、HBV 感染キメラマウスの投与においてその切断効果を確認した。70), 71)
- ・ in vitro および in vivo において、siRNA とデリバリーシステムの応用により HBs 抗原、HBe 抗原の減少を認めた。72)
- ・ 顕著な HBV 感染阻害活性を有するスタチンを同定した。73)

〈ウイルス因子の解析〉

- ・ HBV の感染複製増殖機構の解明が進み、関与する宿主因子を同定した。また、侵入、cccDNA からの転写、カプシド形成に対する阻害活性を有する化合物、特殊ペプチド、抗体等を同定した。23), 24), 67)
- ・ HBV 膜蛋白の糖鎖修飾が HBV の侵入過程において抑制的に働くことが示された 74)。
- ・ 蛍光発光遺伝子を発現するレポーター-HBV の構築を行い、感染初期過程を評価する系を開発した。26)
- ・ 糖鎖合成が HBV の形成や分泌に必須であることが示され、HBs 抗原と HBV-DNA を減少させる糖鎖遺伝子を数種類同定した 74)。

〈宿主因子の解析〉

- ・ 一部の MICA 誘導薬が NK 細胞抗腫瘍効果増強を示した 75)。
- ・ 末梢血単核球または NK 細胞による抗 HBV 活性に関連するケモカインを探索し、その候補を決定した 76)。
- ・ 肝細胞内の RIG-I Like Receptor (RLR) シグナル伝達経路の活性化は HBV 特異的 T 細胞の細胞傷害活性を選択的に誘導し、HBV の抗原発現を抑制した。77)
- ・ 液性及び細胞性免疫を誘導する優れたアジュバントを見出した。78), 79)
- ・ HBV 感染関連宿主因子として HBV 感染症例の miRNA の増減と病態の関連を明らかにし、HBV 増殖制御の可能性が示された。80)

〈実験手段の開発〉

- ・ 大量調整可能な HBV 感染感受性キメラマウス由来初代肝細胞や NTCP 発現 HepG2 細胞を茂市他 HBV 持続感染培養系を構築した。24), 25)
- ・ ツパイを HBV 感染モデル動物として検討している。81)

- ・胎児の卵黄嚢静脈からのヒト肝細胞の移植法を確立し、免疫応答正常のマウスにおいてヒト肝細胞が生着するヒト肝臓置換マウスの作製が可能となった。82)

4. 戦略の目標

今後10年間（平成24年度～平成33年度）で、前述の各研究課題に取り組み、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VR率を現状の約20～30%から約40%まで改善、
- (2) C型肝炎（1b型の高ウイルス量症例）のSVR率を現状の約50%から約80%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、

- ・ (1) B型肝炎について

本邦における臨床試験において、HBe抗原陽性のB型慢性肝炎に対するPeg-IFN- α 2a 90～180 μ gの48週治療による投与終了後24週時点での治療効果（HBe抗原セロコンバージョンかつHBV-DNA 5.0 logコピー/mL未滿かつALT 40U/L以下）は17～20%に認められた。また、HBe抗原陰性のB型慢性肝炎に対するPeg-IFN- α 2a 90～180 μ gの48週治療による投与終了後24週時点でのウイルス学的治療効果（HBV-DNA 4.3 logコピー/mL未滿）は、38%に認められた。

- ・ (2) C型肝炎の戦略目標は既に達成されている。新たな目標設定が必要。

Genotype1に対する初回治療の国内第3相試験の結果は、SVR率がそれぞれダクラタスビル・アスナプレビル併用で89%¹⁴⁾、ソホスブビル・レジパスビル併用で100%¹⁵⁾、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル併用で91～98%¹⁶⁾であった。Genotype2に対する初回治療の国内第3相試験の結果は、ソホスブビル・リバビリン併用で98%であった。

- ・ (3) 非代償性肝硬変における生存率の全国的な日本の大規模データはない。

（参考）山梨大学病院での報告⁸³⁾

Child-Pugh分類 C 81例の報告 50%生存期間 18ヶ月

※Child-Pugh分類 A 50%生存期間 84ヶ月、Child-Pugh分類 B 50%生存期間 60ヶ月

- ・ (4) 肝がんの5年生存率について

（参考1：進行肝癌5年生存率）

- ・ 第19回全国原発性肝癌追跡調査（肝切除症例の5年生存率）

stage IVa 25.9%

stage IVb 18.7%

・全がん協生存率調査（相対5年生存率）

stage IV 4.7%

（参考2：肝がん5年生存率）

地域がん登録 27.9%

全がん協生存率調査 34.8%

がん診療連携拠点病院 35.9%

第19回全国原発性肝癌追跡調査 44.3%

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。

- ・肝炎等克服緊急対策研究費等 → 肝炎等克服政策研究費及び肝炎等克服実用化研究費等

(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更に強化する。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う独立行政法人国立国際医療研究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こととする。

- ・平成27年度よりAMEDが設立され、実用化研究事業はAMEDが実施する。
- ・現状の行政課題を解決するために必要な政策研究は厚生労働省が実施する。

(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。

- ・AMEDにおいても若手研究者登用の推進のため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図っている。

(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。

- ・ 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、人的な交流も重要である。

6. 戦略の評価と見直し

本戦略は、平成24年度から10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年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

- ・ 平成28年度に10カ年戦略の前半5年間での研究の進捗状況を評価して戦略の見直しを行い、必要な措置を講ずる。

参考文献

- 1) 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2016 日本肝臓学会編
- 2) B型肝炎治療ガイドライン（第2.2版） 日本肝臓学会編
- 3) 林紀夫, 他. B型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α -2aの有効性及び安全性の検討. 肝臓. 2012;53:135-146.
- 4) Suzuki F, et al. Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2012;47:814-822.
- 5) Yokosuka O, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol. 2010;52:791-799.
- 6) 田中栄司, 他. 核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012. 厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止をめざしたインターフェロン治療の有用性に関する研究」の報告. 肝臓. 2012;53:237-242.
- 7) Tanaka Y, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet. 2009;41:1105-1109.
- 8) Kumada H, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012;56:78-84.

- 9) Hayashi N, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase 3 trial. *J Hepatol* 2014;61:219-227.
- 10) Kumada H, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2015;45:501-513.
- 11) MSD株式会社. バニヘップ インタビューフォーム. 2014.
- 12) Chayama K, et al. All-oral dual combination of daclatasvir plus asunaprevir compared with telaprevir plus peginterferon α /ribavirin in treatment-naïve Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b : results from a phase 3 study. *Hepatology* 2014;60:1135A.
- 13) Mizokami M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:645-653.
- 14) Kumada H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:1037-1046.
- 15) Omata M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;21:762-768.
- 16) Manns M, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014;384:1597-1605.
- 17) Suzuki Y, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol*. 2013;58:655-662.
- 18) Kumada H, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-2091.
- 19) 木村公則, 他. 厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発に関する研究」平成25-26年度研究成果報告書.
- 20) 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計' 15.
- 21) 日本肝癌研究会. 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告.
- 22) Yan H, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife* 2012;1:e00049.
- 23) Watashi et al. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *Hepatology* 2014;59:1726-1737.
- 24) Iwamoto et al. Evaluation and identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;443:808-813.
- 25) Ishida Y, et al. Novel robust in vitro hepatitis B virus infection model using fresh human hepatocytes isolated from humanized mice. *Am J Pathol* 2015;185:1275-1285.
- 26) Nishitsuji H, et al. A novel reporter system to monitor early stages of the HBV life cycle. *Cancer Sci* 2015;106:1616-1624.

- 27) 脇田隆字, 他. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルスの複製増殖および病原発現機構と薬剤感受性の解析」平成25年度研究成果報告書.
- 28) Islam MJ, et al Pol I-transcribed hepatitis C virus genome RNA replicates, produces an infectious virus and leads to severe hepatic steatosis in transgenic mice. *Biomed Res* 2015;36:159-167.
- 29) Kawada Stellate Cells in Health and Disease 2015
- 30) Iwaisako K, et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111:E3297-3305.
- 31) 山下太郎, 他. 肝発癌メカニズムの解明と臨床応用への展望. *日本消化器病学会誌* 2015;112:10-17.
- 32) 田中純子, 他. 厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後経過と治療導入対策に関する研究」平成26年度研究成果報告書.
- 33) Tada T, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int.* 2016;36:817-826.
- 34) 第13回肝炎対策推進協議会資料.
- 35) 厚生労働省平成23年度肝炎検査受検状況実態把握事業成果報告書.
- 36) 龍岡資晃, 他. 厚生労働省難病・がん等の疾病分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）「肝炎ウイルス感染者に対する偏見や差別の実態を把握し、その被害の防止のためのガイドラインを作成するための研究」平成26年度研究成果報告書.
- 37) 四柳宏, 他. 日常生活の場でウイルス肝炎の伝搬を防止するためのガイドライン.
- 38) 四柳宏, 他. 保育の場において血液を介して感染する病気を防止するためのガイドライン
- 39) 四柳宏, 他. 高齢者施設における肝炎対策のガイドライン
- 40) 八橋弘, 他. 厚生労働省難病・がん等の疾病分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）「病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究」平成23～25年度総合研究報告書.
- 41) 坪内博仁, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「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」班合同報告－. *肝臓* 2009;50:38-42.
- 42) 坪内博仁, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「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」班. 2011.
- 43) Kusumoto S, et al. Prospective Nationwide Observational Study of Hepatitis B Virus (HBV) DNA Monitoring and Preemptive Antiviral Therapy for HBV Reactivation in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Following Rituximab Containing Chemotherapy: Results of Interim Analysis. *Blood* 2012;120:2614.
- 44) C型肝炎治療ガイドライン（第5版） 日本肝臓学会編
- 45) 前原喜彦, 他. 日本医療研究開発機構・肝炎等克服実用化研究事業「多施設共同研究による肝移植後肝炎ウイルス新規治療の確立と標準化」平成27年度委託研究開発成果報告書2016:2-8.
- 46) 肝硬変診療ガイドライン2015（改訂第2版） 日本消化器病学会編
- 47) Toshima T, et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2

binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2015;50:76-84.

- 48) 肝臓診療ガイドライン2013年度版 日本肝臓学会編
- 49) 泉並木, 他. 厚生労働省肝炎等克服実用化事業「慢性肝炎・肝硬変・肝がんの遺伝子やバイオマーカーを含めた病態解明と、各病態で求められる診療指針の開発と普及のための研究」平成26年度委託業務成果報告書.
- 50) 建石良介, 他. 犬山シンポジウム非B非C肝臓調査2012.
- 51) 岡本宏明, 他. 厚生労働省肝炎等克服実用化事業「経口感染によるウイルス性肝炎（A型及びE型）の感染防止、病態解明、遺伝的多様性及び治療に関する研究」平成26年度研究成果報告書.
- 52) NASH・NAFLDの診療ガイド2015 日本肝臓学会編
- 53) Eguchi Y, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012;47:586-595.
- 54) Yoshimura K, et al. Identification of novel noninvasive markers for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis by data mining. *Hepatology* 2016;63:462-473.
- 55) 坂井田功, 他. 厚生労働省肝炎等克服実用化事業「肝硬変に対する細胞治療法の臨床的確立とそのメカニズムの解明」平成24～26年度総合研究報告書.
- 56) 出沢真理, 他. 厚生労働省医療技術実用化総合研究事業「ヒト生体由来多能性幹細胞（Muse細胞）の再生医療への応用に向けた安全性・有効性の検証」平成24～26年度総合研究報告書.
- 57) Sekiya S, et al. Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. *Nature* 2011;475:390-393.
- 58) 石坂幸人, 他. 日本医療研究開発機構・肝炎等克服実用化研究事業「自己幹細胞からの革新的肝再生療法の開発と応用に関する研究」平成27年度委託研究開発成果報告書.
- 59) Kido T, et al. CPM is a useful cell surface marker to isolate expandable bi-potential liver progenitor cells derived from human iPS cells. *Stem Cell Reports* 2015;5:508-515.
- 60) Takayama K, et al. Long-term self-renewal of human ES/iPS-derived hepatoblast-like cells on human Laminin 111-coated dishes. *Stem Cell Reports* 2013;1:322-335.
- 61) Fujimoto A, et al. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutation in liver cancer. *Nat Genet* 2016;48:500-509.
- 62) Yamashita T, et al. Discrete nature of EpCAM+ and CD90+ cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:1484-1497.
- 63) 田中純子, 他. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「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」平成22～24年度総合研究報告書.
- 64) 田中純子, 他. 厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後経過と治療導入対策に関する研究」平成25年度研究報告書.
- 65) 田中英夫, 他. 厚生労働省難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）「肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究」平成23～25年度総合研究報告書.
- 66) Takamatsu Y, et al. 4'-modified nucleoside analogs: potent inhibitors active against entecavir-resistant hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:1024-1036.

- 67) Tsukuda S, et al. Dysregulation of retinoic acid receptor diminishes hepatocyte permissiveness to hepatitis B virus infection through modulation of sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) expression. *J Biol Chem* 2015;290:5673–5684.
- 68) Kaneko M, et al. A Novel Tricyclic Polyketide, Vanitaracin A, Specifically Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses by Targeting Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide. *J Virol* 2015;89:11945–11953.
- 69) Matusnaga H et al. Isolation and structure of vanitaracin A, a novel anti-hepatitis B virus compound from *Talaromyces* sp. *Bioorg Med Chem Lett* 2015;25:4325–4328.
- 70) Matsui A, et al. Messenger RNA-based therapeutics for the treatment of apoptosis-associated diseases. *Sci Rep* 2015;5:15810.
- 71) Uchida S, et al. Systemic delivery of messenger RNA for the treatment of pancreatic cancer using polyplex nanomicelles with a cholesterol moiety. *Biomaterials* 2016;82:221–228.
- 72) Yamamoto N, et al. Novel pH-sensitive multifunctional envelope-type nanodevice for siRNA-based treatments for chronic HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:547–555.
- 73) 森屋恭爾, 他. 日本医療研究開発機構・肝炎等克服実用化研究事業「B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究」平成26年度 総括・分担研究報告書
- 74) 成松久, 他. 日本医療研究開発機構・肝炎等克服実用化研究事業「B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医療応用技術の実用化へ」平成26年度 総括・分担研究報告書
- 75) Goto K, et al. MICA SNPs and the NKG2D system in virus-induced HCC. *J Gastroenterol* 2015;50:261–272.
- 76) 藤田尚志, 他. 日本医療研究開発機構・肝炎等克服実用化研究事業「B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究」平成26年度 総括・分担研究報告書
- 77) Guidotti LG, et al. Host-virus interactions in hepatitis B virus infection. *Curr Opin Immunol* 2015;36:61–66.
- 78) Kobiyama K, et al. Nonagonistic Dectin-1 ligand transforms CpG into a multitask nanoparticulate TLR9 agonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:3086–3091.
- 79) Kobiyama K, et al. Species-dependent role of type I IFNs and IL-12 in the CTL response induced by humanized CpG complexed with β -glucan. *Eur J Immunol* 2016;46:1142–1151.
- 80) Kohno T, et al. Human microRNA hsa-miR-1231 suppresses hepatitis B virus replication by targeting core mRNA. *J Viral Hepat* 2014;21:e89–97.
- 81) Sanada T, et al. Property of hepatitis B virus replication in *Tupaia belangeri* hepatocytes. *BBRC* 2016;469:229–235.
- 82) 山村研一, 他. 日本医療研究開発機構・肝炎等克服実用化研究事業「ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発に関する研究」平成26年度 総括・分担研究報告書
- 83) 進藤邦明, 他. 非代償性肝硬変の生命予後に関与する因子の検討. *消化器内科* 2012;54:333–339.