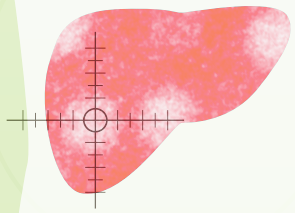
平成29年度肝炎等克服実用化研究事業 公開報告会

最新研究から みえてくる肝炎克服



発表要旨集

日 時 平成30年3月17日(土)
13:00 ～ 17:00(開場12:30)

会 場 ヤクルトホール

主 催 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

後 援 厚生労働省

AMED
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

平成29年度肝炎等克服実用化研究事業 公開報告会

最新研究からみえてくる肝炎克服

発表要旨集

プログラム

13：00－13：10　開会挨拶
宮村 達男（AMEDプログラムディレクター）
13：10－13：15　肝炎対策推進室からのご挨拶
小野 俊樹（厚生労働省 がん・疾病対策課 肝炎対策推進室 室長）

第一部

13：15－13：45　C型肝炎研究の現状と今後の課題
松浦 善治（大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 教授）
13：45－14：15　遺伝子解析が肝疾患の理解を深める
西田 奈央（国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト 上級研究員）
14：15－14：30　休憩

第二部

14：30－15：00　免疫活性化による肝疾患治療を目指して
小原 道法（東京都医学総合研究所 感染制御プロジェクト シニア研究員）
15：00－15：30　肝硬変とB型肝炎ー病気の仕組みを紐解き、治療へつなぐ
考藤 達哉（国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長）

15：30－15：45　休憩

第三部

15：45－16：15　今や国民病!! ～ご存じですか？～ B型肝炎と脂肪肝
西原 利治（高知大学 教育研究部医療学系臨床医学部門 教授）
16：15－16：45　子どものウイルス肝炎について最近分かったこと、今後取り組むべきことについて
田尻　仁（大阪急性期・総合医療センター 臨床研究支援センター センター長）

16：45－16：55　総評・まとめ
林　紀夫（AMEDプログラムスーパーバイザー）

16：55－17：00　閉会挨拶
岩本 愛吉（AMED戦略推進部 部長）

目次

プログラム 1

開会のご挨拶 3

肝炎対策推進室よりご挨拶 4

発表要旨

C型肝炎研究の現状と今後の課題 5
松浦 善治（大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 教授）

遺伝子解析が肝疾患の理解を深める 7
西田 奈央（国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト 上級研究員）

免疫活性化による肝疾患治療を目指して 9
小原 道法（東京都医学総合研究所 感染制御プロジェクト シニア研究員）

肝硬変とB型肝炎ー病気の仕組みを紐解き、治療へつなぐ 11
考藤 達哉（国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長）

今や国民病!!～ご存じですか？～B型肝炎と脂肪肝 13
西原 利治（高知大学 教育研究部医療学系臨床医学部門 教授）

子どものウイルス肝炎について最近分かったこと、今後取り組むべきことについて.....15
田尻　仁（大阪急性期・総合医療センター 臨床研究支援センター センター長）

開会のご挨拶

AMED
プログラムディレクター
宮村 達男

日本医療研究開発機構（AMED）がスタートして３年がたちました。我が国の基礎から実用化までの一貫した医療研究開発を促進するのがその使命です。具体的には国の医療開発研究費の執行、管理の仕組みをできるだけ一元化し、研究者の皆さんに効率よく成果を挙げてもらうよう支援します。AMED感染症実用化研究事業のなかでも肝炎克服研究事業には病気の重篤度、患者の数などから特別に多くの研究費が投入されている重点分野です。

AMEDの大切な使命のひとつに、行われた研究の成果をわかりやすく社会に広く説明するということがあります。本日はこのAMED平成２９年度事業において多くの成果を挙げた先生方にどのような考え方に基づき、何を目標としているか、その成果を説明していただきます。B型肝炎ウイルスも、C型肝炎ウイルスも培養細胞でウイルスが増殖するメカニズムが明らかにされ基礎研究の裾野が広がりその研究は近年大きな進展を見せました。その一方で、なぜどういう仕組みでウイルスが長年にわたって持続感染するのかまだまだ分からないことが沢山あります。肝炎の発症には数々の宿主由来の因子が関与していることがわかり、それらをターゲットとする特異性の高い新しい抗ウイルス薬の開発研究も端緒につきました。又、ウイルスの感染感受性、治療効果の有効性に関与する遺伝子の探索が着々と進んでいます。ヒトの免疫を利用した発症を阻止する治療用のワクチン開発に係る基礎研究も注目されます。B型肝炎ウイルスもC型肝炎ウイルスも実に多様性があり、それを遺伝子レベルで正確に把握したうえでの治療は究極的には最適化された個別化療法を目指しています。

肝臓という臓器を舞台としたウイルスと宿主のリアルタイムの生々しいせめぎあいの像を肝炎とみなすウイルス肝炎の研究は多くの進展を見せました。一方で、ウイルスによらない非アルコール性の肝疾患や肝炎症状が見えにくい小児の肝炎などが浮き彫りになり一気にその重要性を増しています。本日はこれらの領域の実態把握を含め主として臨床的立場から総括的な話をしていただきます。

本日のお話はいずれも最終的には実用化を目指した研究で、臨床上、基礎研究上レベルの高いジャーナルにその成果が報告されている研究ですが、研究者間の連携がとてもうまくいっていることを感じていただけると思います。これもAMED事業として行われる研究の大きな特徴のひとつであり、究極的には実用化を目指す研究には必須の条件です。

平成30年 3月

肝炎対策推進室よりご挨拶

厚生労働省
がん・疾病対策課　肝炎対策推進室
小野 俊樹

厚生労働省では、平成 22 年に施行された肝炎対策基本法及び同法に基づき平成 23 年に策定された肝炎対策基本指針（基本指針）を踏まえ、(1) 肝疾患の治療促進のための環境整備、(2) 肝炎ウイルス検査の促進、(3) 肝疾患に係る診療及び相談体制の整備、(4) 肝炎に係る正しい知識の普及啓発、(5) 肝炎に係る研究の推進の5本の柱からなる肝炎総合対策を進めています。

平成 28 年には、肝炎総合対策のより一層の推進を図るため、基本指針の改定を行い、国の肝炎対策全体の目標を「肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすこと」とし、「肝がんのり患率をできるだけ減少させること」を指標として設定しました。これを受けて、同年 12 月には、平成 24 年度から始まった「肝炎研究 10 カ年戦略」（10 カ年戦略）の中間見直しを行い、肝疾患を取り巻く状況の変化を反映し、臨床、基礎、疫学等各分野で設定した具体的な研究課題に対して、研究成果及び治療成績に係る目標を定め、研究の推進を図ることとしています。

平成 27 年に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が設立されて以降、AMED において基礎から実用化までの一貫した医療研究開発を推進することとなりました。肝炎研究の分野でも、AMED が実施する「B 型肝炎創薬実用化等研究事業」及び「肝炎等克服緊急対策研究事業」に厚生労働省が協力し、肝炎の治療成績の大幅な改善を目指して、研究実績の総合的な評価や検証を行っています。

本報告会は、広く社会の方々に肝炎研究の成果に関する最新の情報を提供する事を目的に実施されています。患者の皆様からの肝炎研究に対する期待は大きく、昨年の報告会に参加された方々からは、わかりやすい発表で参加して良かったとの声を頂いています。
本年の報告会でも、この 1 年の間に創出された最新の研究成果について、それぞれの領域の専門の先生方からご報告をいただくことになっています。本日ご参加の皆様とともに、これまでの肝炎研究の到達点を確認し、これからの展望を描いていきたいと思います。

平成30年 3月

C型肝炎研究の現状と今後の課題

大阪大学微生物病研究所
所長
分子ウイルス分野 教授

松浦 善治

-略歴-

1978年	宮崎大学農学部獣医学科卒業
1980年	北海道大学獣医学部大学院修士課程修了
1980年	第一製薬株式会社中央研究所
1982年	国立予防衛生研究所
1984年 - 1986年	オックスフォード大学ウイルス学研究所
1992年	国立感染症研究所ウイルス第二部肝炎ウイルス室 室長
2000年	大阪大学微生物病研究所 教授
2011年	大阪大学微生物病研究所 副所長
2015年	大阪大学微生物病研究所 所長

-学会等-

日本ウイルス学会（理事長）　日本分子生物学会　日本癌学会
米国ウイルス学会　日本ワクチン学会
Virology (ELSEVIER)-編集委員-

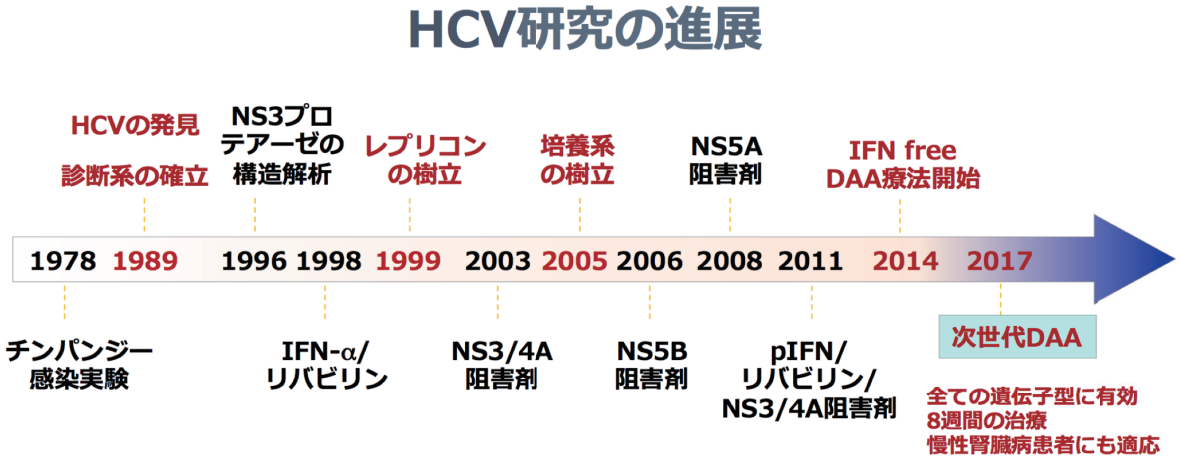
-受賞歴等-

1991年	多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞受賞
1995年	日本ウイルス学会杉浦奨励賞受賞
2013年	野口英世記念医学賞受賞

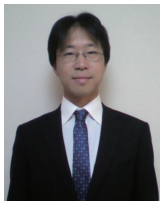
発表要旨

インフルエンザ、エボラ出血熱、デング熱などの発生によって、多くの方がウイルスに関心を持つようになりました。ウイルスは生きている細胞にしか感染できず、生きている細胞の中でなければ増殖もできません。また、私たちの身の回りのどんな生き物からもウイルスが見つかりますが、その中で病気を起こすウイルスはほんの一部です。ヒトの肝臓に感染するC型肝炎ウイルス(HCV)は宿主の免疫システムから巧妙に逃れて持続感染し、肝硬変や肝細胞がんを発症します。これまでの基礎研究の進展によって、HCVの感染環はかなり明らかになりましたが、血液中のウイルスを培養したり、実験動物に感染させたりすることができないため、HCVがどのようにして肝臓に感染し、肝疾患を引き起こすかは未だ謎に包まれたままです。

一方、HCVに対して有効な治療薬が実用化され、ウイルスを効率よく駆除できるようになりましたが、薬剤耐性ウイルスの出現、ウイルス排除後の肝発がん、高額な薬価等の大きな問題が残されています。ウイルスは侵入した細胞の様々なシステムをハイジャックして複製します。変異の激しいHCVを標的にする薬よりも、ウイルスの複製に必要な変異の少ない宿主側の因子を標的にする薬の方が、耐性ウイルスは出にくいはずです。私たちはHCVが肝臓で増殖し、病気を引き起こすのに必要な宿主因子を研究しています。本講演では、HCV研究の流れを概説し、HCVの増殖や病原性に関与する宿主因子を標的とした、新しいC型肝炎治療法の可能性を紹介したいと思います。



遺伝子解析が肝疾患の理解を深める



国立国際医療研究センター
ゲノム医科学プロジェクト
上級研究員

西田 奈央

-略歴-

1998年	3月	東京理科大学理工学部物理学科卒業
2003年	3月	東京大学大学院総合文化研究科博士課程単位取得後満期退学
		（2006年　同東京大学大学院総合文化研究科より学術博士号を取得）
2003年	4月	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野　学術支援員
2004年	4月	オリンパス株式会社
		兼　東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野　客員研究員
2007年	5月	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野　特任助教
2010年	10月	国立国際医療研究センター　肝炎・免疫研究センター　上級研究員
2016年	4月	国立国際医療研究センター　ゲノム医科学プロジェクト　上級研究員（現在に至る）
2017年	4月	（併任）日本医療研究開発機構　B型肝炎創薬実用化等研究事業　研究代表者（現在に至る）

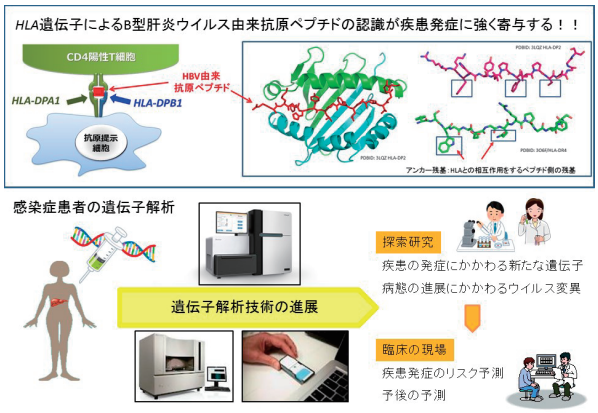
-受賞歴等-

2006年	DNA多型学会優秀研究賞
2011年	AASLD distinction poster of presidential
2011年	財団法人宮川庚子記念研究財団　研究奨励
2011年	ウイルス肝炎財団　研究奨励
2012年	Single topic conference Poster award
2012年	公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団　研究奨励
2013年	Liver Forum in Kyoto研究奨励賞
2014年	AASLD distinction poster of presidential
2014年	第11回大正富山Award　＜肝臓フォーラム（東部）奨励賞＞

発表要旨

遺伝子解析とは生物の遺伝情報であるDNAの塩基配列を解析することです。現在、ヒトのほぼすべてのDNA塩基配列は決定し終わっていますが、遺伝子の役割や病気との関係の解明はこれからです。感染症の1つであるB型肝炎は、B型肝炎ウイルスの感染によって引き起こされる疾患で、日本人のおよそ100人に1人が感染していると推定されています。最新の遺伝子解析技術によって、*HLA*遺伝子（ヒトの免疫に関わる重要な遺伝子）を始めとして、複数の遺伝子がB型慢性肝炎の発症に関わっていることが分かってきました。特に*HLA*遺伝子の一つである*DPB1*遺伝子の特定の遺伝子型（遺伝子を構成する塩基配列の違い）を持つB型肝炎患者は、肝がんになりにくいことが最新の研究で明らかとなりました。さらに、肝がんになりにくい*DPB1*遺伝子型を持っているにも関わらず肝がんを発症したB型肝炎患者のB型肝炎ウイルスDNAを詳細に解析したところ、肝がんに特徴的なまったく新しいウイルス遺伝子の変異が存在していることが分かりました。

B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスが原因で引き起こされる肝疾患に関わっているヒト遺伝子やウイルス遺伝子の変異を明らかにしていくために、私たちは日本全国の協力施設から遺伝子解析データと共に詳細な臨床情報を収集して管理するための仕組み（AMED事業『肝炎データストレージ（肝炎DS）』）を作りました。これまでに7,000を超える症例の臨床情報の登録が完了していて、登録された症例を対象とした遺伝子解析を進めています。臨床的な背景を揃えた上で遺伝子解析を行うことは、慢性肝炎や肝がんの発症につながる複雑な機序を解明するもっとも有効な手段と考えられています。また、肝炎DSに蓄積する遺伝子解析データを用いることで、疾患の発症リスクや予後の予測精度が飛躍的に向上することが期待されています。疾患発症のリスク診断結果や予後の予測結果をもとにした治療や投薬の方針決定が可能となる仕組みを作ることで、遺伝子解析で得られる最新の知見を臨床の現場で活かすことを目指しています。



肝炎データストレージ（肝炎DS）

URL：http://www.ncgmkohnodai.go.jp/genome/genome_ds/index.html

免疫活性化による肝疾患治療を目指して

東京都医学総合研究所
感染制御プロジェクト
シニア研究員

小原 道法

-略歴-

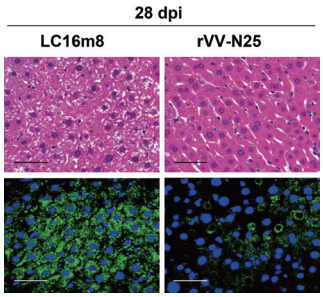
1973年　高知大学文理学部理学科生物専攻卒業
1973年　一般財団法人 日本ポリオ研究所　研究員
1982年　北里大学薬学部公衆衛生学教室講座　研究員
1984年　東京大学医学部細菌学教室受託　研究員
1986年　東京大学医学部　医学博士
1989年　東燃、総合研究所、基礎研究所、免疫工学グループ　グループヘッド
1992年　東京都臨床医学総合研究所　感染生体防御研究部門　室長
2004年　東京都医学総合研究所　感染制御プロジェクト　プロジェクトリーダー

-受賞歴等-

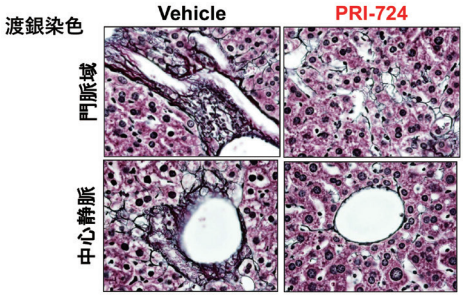
1993年　肝炎財団奨励賞
1994年　日経ＢＰ技術賞
1994年　東京都知事表彰
2002年　多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ賞

発表要旨

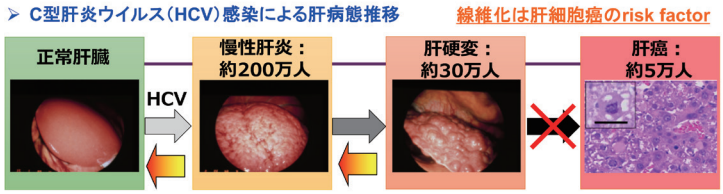
C型肝炎は抗C型肝炎ウイルス薬の開発が進歩し治療効果が飛躍的に向上しているが、それに伴い治療後の発がんなど新たな課題が浮き上がってきた。また、高額なために受療出来ない患者もおり、安全でより効果的な治療法の開発が急務となっている。C型肝炎ウイルス(HCV)は70％の感染者が持続感染化してしまうが、30％は自己の免疫によりウイルスを排除することが知られている。これらのことは、免疫を賦活化することにより肝炎ウイルスのコントロールができる可能性を示唆している。本講演では、HCVに対する特異的免疫賦活化による根治を目指した治療的ワクチンの開発研究について紹介する。



HCV遺伝子組換えワクチニアウイルス（HCV-rVV-N25）株を樹立し、慢性肝炎発症HCV-遺伝子導入マウス（HCV-Tg）を用いて治療ワクチンとしての有効性を検討した。HCV-Tgマウスの肝臓内ではM2様マクロファージ（M2Mϕ）数が増加し、加えてM2Mϕが主にIL-6、TNF-α炎症性サイトカインを産生している。HCV-Tgマウスに治療ワクチンを接種したところ、ワクチン接種後28日で肝臓内炎症性サイトカイン産生M2Mϕ数が減少し、肝臓組織が正常化し、HCVも排除された。治療ワクチン接種により肝臓の病態が正常化した事が確認できた。さらに治療ワクチンと異なるHCV遺伝子領域を持つDNAワクチンを併用した、DNAワクチン/治療ワクチンprime-boost接種法の開発により、樹状細胞以降の免疫不応等が解除され、より効果的な治療効果が得られる事が示された。



HCV肝硬変の治療薬（脱線維化、肝細胞機能正常化）は現在実用化されたものはなく、肝細胞がん予備群である肝硬変患者に向けた肝硬変治療薬の開発は緊急の課題である。PRI-724はWnt/β-cateninシグナル伝達阻害剤であり、Wnt経路が関与する線維化に対しても効果を示すことが期待された。そこで、肝硬変を発症したHCV-TgマウスにPRI-724を投与するとHCV誘発性肝線維症の線維性隔壁が消失し、肝小葉構造が改善した。PRI-724投与により肝臓内の単球・マクロファージと好中球が増加することを見出しており、これらの細胞が線維分解酵素であるMmp8及びMmp9を産生し、コラーゲン線維の減少に寄与している可能性が示唆された。現在、医師主導の第一相臨床試験を終了し、第二相試験が準備されている。肝硬変治療薬の早期実用化を目指している。



肝硬変とB型肝炎
－病気の仕組みを紐解き、治療へつなぐ

国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター
研究センター長
考藤 達哉

-略歴-

1986年	3月	大阪大学医学部 卒業
1986年	6月	大阪大学医学部 第一内科入局
1987年	7月	大阪大学医学部 集中治療部
1995年	1月	大阪大学医学部附属病院 医員
1998年	10月	ピッツバーグ大学医学部 外科 研究員
2001年	9月	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学 講師
2003年	6月	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学・樹状細胞制御治療学 寄附講座 准教授
2013年	4月	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 室長
2014年	11月	慶応義塾大学医学部 客員教授
2015年	4月	国立国際医療研究センター　肝炎・免疫研究センター 肝疾患研究部 部長
2016年	4月	国立国際医療研究センター　肝炎・免疫研究センター 研究センター長
		（兼）肝疾患研究部長（兼）肝炎情報センター長
		厚生労働省 肝炎治療戦略会議 委員
		現在に至る

-受賞歴等-

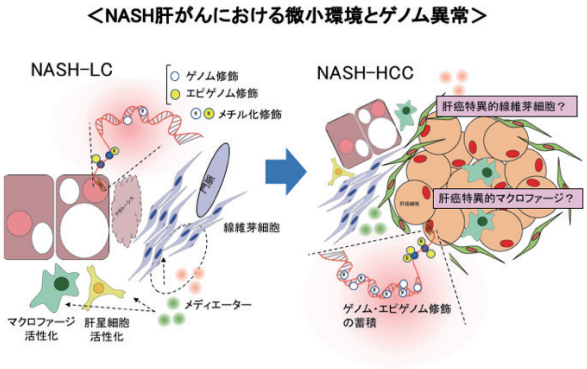
1994年	日本肝臓学会奨励賞
1995年	日本内科学会奨励賞
2005年	ウイルス肝炎財団 研究奨励賞

発表要旨

近年、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を始めとする非ウイルス型（非B非C型）肝がんは増加しており、大きな健康問題となっています。これらの肝がんは、発がんに多くの要因が関与していると考えられますが、ウイルス性肝がんのように原因（HBV/HCV）や病気の進行に関わる因子（炎症など）が明らかではありません。したがって、病気が進行して肝がんを発症するリスクの高い集団の早期発見や病気の進行を抑制する治療法など、有効な対策が存在しないのが現状です。

画期的な経口新薬によってHCVが排除可能となり、HCVの世界的な根絶がWHOの目標とされた一方で、B型肝炎の完全治癒の難しさがより鮮明となっています。核酸アナログ等でHBVが抑え込まれ、肝機能正常を維持されている方からも肝がんが発症するケースがあり、HBs抗原の陰性化（Functional cure）を目指した肝発がん抑止のための治療戦略が必要と考えられています。

私たちは肝がんの病態を肝臓の微小環境（がん細胞、免疫細胞、線維芽細胞など様々な細胞によって形成される細胞社会）の観点から解明し、発がんに関係するリスク因子を明らかにすること、また診断や治療の手がかりを掴むことを目標として研究しています。その中で、①肝がんの悪性化に関係する線維芽細胞に重要な遺伝子、②脂肪性肝疾患（NAFLD）における肝線維化・肝発がんの診断に役立つバイオマーカー、③NASH肝がんの診断に役立つ遺伝子修飾関連マーカーの発見などの成果が得られました。近年のテクノロジーの進歩は目覚ましく、体の中の肝細胞や免疫細胞を一つ一つの細胞として採取し、遺伝子情報を網羅的に解析することも可能になってきました。これまで技術的に不可能であった手法を肝硬変やB型肝炎の研究に応用することで、病気の仕組に関する新たな知見、解決の手がかりが得られる可能性があります。



本講演では、私たちの肝硬変、B型肝炎研究の現状と展望をお話したいと思います。

今や国民病!!
～ご存じですか？～ B型肝炎と脂肪肝

高知大学
教育研究部医療学系臨床医学部門
教授

西原 利治

-略歴-

1980年	京都大学医学部卒業
1981年	高知医科大学医学部 内科学第一講座 助手
1990年	米国マサチューセッツ州ボストン大学 准教授
1993年	高知医科大学医学部 付属病院第一内科 講師
2003年	高知医科大学医学部 消化器病態学講座 助教授
2003年	高知大学医学部 消化器内科学講座 助教授
2009年	高知大学医学部 消化器内科学講座 教授
	高知大学教育研究部 医療学系臨床医学部門 教授

-学会等-

日本内科学会（評議員）　日本消化器病学会（監事）　日本肝臓学会（評議員）

発表要旨

1964年に開催された東京オリンピックを契機として献血制度が整備されて以来、本邦では肝硬変や肝細胞がん（以下、肝がん）を誘発する肝炎ウイルスの感染対策が強力に推進されてきました。垂直感染（親子間での感染）が肝炎ウイルス持続感染に重要な役割を果たすB型肝炎ウイルスについては、ワクチンの開発を契機に母児感染の予防が可能となり、全ての新生児にワクチン接種を行うことにより水平感染を予防する施策が行われています。また、C型肝炎ウイルスに対して著効を示す経口薬の開発によりC型慢性肝炎症例が激減し、すでに肝疾患関連死（肝がんや肝硬変による死亡）の減少につながっております。しかし、新規発生肝がん症例数の減少は予想よりも緩徐であり、なお一層の努力が求められています。その主要な原因は、従来より認められる「過量飲酒者による肝発がん」と、1980年代より新規に増加が認められる「過食中心とした生活習慣病者における肝発がん」です。

たとえば、糖尿病罹患者は肝がんに罹患しやすいことはよく知られた事実であり、日本人では糖尿病罹患者の1割が肝臓病で命を落とすことも良く知られています。日本では糖尿罹患者数は1000万人に達すると推定されるため、放置すれば今後30年で約100万人の命が肝がんや肝硬変により失われることになります。肝がんを治療するのに一人当たり2000万円の費用が掛かるとすれば総額20兆円、毎年6000億円以上の治療費を要することになるのです。

今回、我々は高率に肝がんや肝硬変に進展する肥満者を検診で効率よく検出し、効率よく治療するために、先制医療の考え方を非ウイルス性肝がんに導入して、費用対効果の良い治療法を開発したいと努力いたしております。本講演会ではその戦略的成果について、皆様にご紹介いたしたいと願っております。

子どものウイルス肝炎について最近分かったこと、今後取り組むべきことについて

大阪急性期・総合医療センター
臨床研究支援センター
センター長

田尻　仁

-略歴-

1977年	3月	大阪大学医学部卒業
1977年	7月	大阪大学医学部附属病院 医員（研修医）
1978年	3月	日本生命済生会附属日生病院小児科勤務
1980年	11月	大阪大学医学部附属病院 医員
1982年	11月	New York州立Buffalo小児病院 research fellow
1985年	11月	大阪大学医学部　助手
1995年	9月	大阪大学医学部　講師
1999年	4月	大阪大学大学院医学系研究科　助教授
2002年	2月	大阪府立急性期・総合医療センター小児科　主任部長
2017年	4月	大阪急性期・総合医療センター　臨床研究支援センター センター長
		現在に至る

-学会等-

大阪小児科医会	（会長）	日本小児IBD研究会	（代表幹事）
日本小児肝臓研究会	（運営委員長）	日本小児栄養消化器肝臓学会	（運営委員）他

-受賞歴等-

2005年	大阪小児科医会賞（髙木記念）
2008年	日本消化管学会臨床部門最優秀賞
2009年	財団法人川野小児医学奨学財団研究助成
2010年	Osaka General Medical Center Award優秀論文賞
2015年	一般社団法人日本肝臓学会研究奨励賞

発表要旨

平成23-28年度の班研究において小児ウイルス性肝炎症例のオンライン登録システムを開発し、全国の小児期B型肝炎及びC型肝炎のデータベースを構築した（146施設、B型肝炎825例，C型肝炎458例登録）。このデータベースを用いて、小児ウイルス性肝炎の自然経過と抗ウイルス治療を検討した。

まずB型肝炎の自然経過については、小児期には各年齢で肝炎を起こし、20歳までに約50％がセロコンバージョンし、非活動性キャリアになっていた。またインターフェロン治療例と肝炎無治療例を比較すると、インターフェロン治療例の方がセロコンバージョンの比率が高かった。

小児期B型肝炎水平感染の分子疫学的解析では、小児17例の遺伝子型は、A型3例、Ba型1例、C型12例、D型1例であった。2010年以前には遺伝子型A型はなかったが、それ以降に3例を確認した。遺伝子型A型の水平感染が、成人に続いて小児でも増えていることが懸念される。

B型肝炎は小児・若年者の肝細胞がんを起こす。小児期感染で肝細胞がんを発症した15例では、10例が死亡（9例フォローなし）、5例が生存（全員フォローあり）しており、定期フォローの必要性が示唆された。平成27-28年度に行った全国肝疾患拠点病院など109施設の調査でもフォロー中に発見された肝細胞がんの予後はよく、定期フォローの重要性が確認された。小児期B型肝炎患者からの若年肝がんを早期に発見するために、上記の登録システムを活用した経時的な追跡が有用であることが期待される。

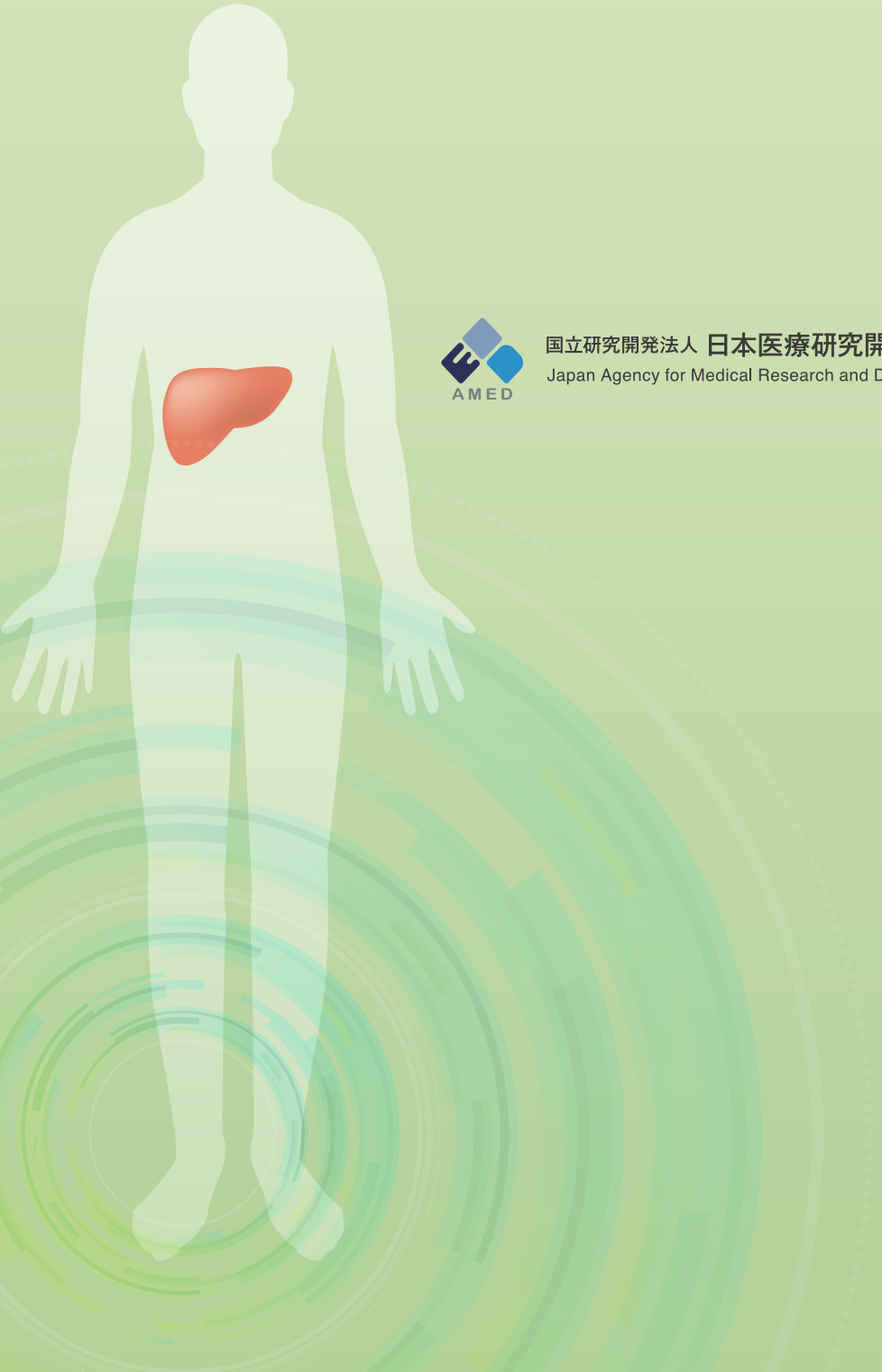
小児期C型肝炎の遺伝子型は最近10年間では１型に比べて2型が有意に増えていた。小児に対するペグインターフェロン/リバビリン併用療法の著効率は、遺伝子型１型で72％、2型で100％であった。現在、成人ではより著効率の高い直接作用型抗ウイルス剤の臨床応用が進んでおり、小児でも直接作用型抗ウイルス剤による治療の臨床研究、治験が進んでいる。

以上の成果に基づいて、小児Ｂ型・C型慢性肝炎の治療指針（平成26年度版）を初めて作成し、最近改訂（平成29年度版）を行った。

MEMO

MEMO

MEMO



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

発行日：平成30年3月17日