

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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、治療等に関する研究

2. 研究開発代表者：岡本宏明（自治医科大学医学部 感染・免疫学講座ウイルス学部門）

3. 研究開発の成果

1) 臨床データの収集と病態解明（疫学動向調査、感染源・感染経路調査、重症化因子の解析、慢性HEV感染の調査、献血者におけるHEV感染実態、宿主動物調査、HAV・HEV遺伝子解析）：

・〈HAV〉：2014年のような全国的な広域流行はなかったが、北東北において、同一IB型株によるA型肝炎の家族内発生（1名が急性肝不全昏睡型で死亡、3名がステロイドパルス治療で軽快）があった。全国国立病院機構37施設による全国調査により、A型肝炎の劇症化及び重症化に寄与する因子として、発症年代1995年以降、50歳以上が重要であることが示唆された。急性肝不全全国調査により、糖尿病などの基礎疾患と高齢がA型急性肝不全の昏睡型への進展のリスク因子であることが示された。遺伝子型別にみると、IA型よりもIB型やIII B型が有意に重症化し易いことが分かった。

・〈HEV〉：E型肝炎の年間届け出件数は過去最高の212例を記録し減少傾向を示していない。HEV遺伝子型（4型）、高齢と合併症の併発が重症化・劇症化に関与することが示された。国内感染例であるにも拘わらず1a型HEV（ネパール株、パキスタン株）や欧州3f型HEVが分離された。北海道内献血者でのHEV RNA陽性率は0.037%（1/2,703）と高率であった。感染者の多くは不顕性か軽症であり、約70%に動物内臓肉喫食歴があった。4型HEV感染急性肝不全症例ではIFN λ 3が高値を示した。心・腎移植後患者でのHEV感染の実態調査を開始し、腎移植後慢性HEV感染例を1例確認した。肝移植後7年目でのHEV感染は慢性化しなかった。

・〈アジア諸国での感染状況〉：モンゴルにおける急性肝炎患者からHAV（IA型）とHEV（4a型）を分離し、それぞれ全塩基配列を決定した。ネパールでのE型肝炎の流行を調査し、1a型HEVを分離した。カンボジアの一般住民のHAV抗体陽性率は99.6%で高値を示した。一方、HEV抗体陽性率は18.4%であったが、4型HEVを同定し、全塩基配列を決定した。ベトナムの一般住民におけるHAV抗体陽性率は97.2%と高値であったのに対し、HEV抗体陽性率は28.1%であった。

2) HEVの増殖機構の解明（接着・侵入因子の特定と評価）

・膜に覆われたHEV粒子と膜に覆われていないHEV粒子では接着・細胞内侵入機構が異なることを示唆する知見を得た。膜に覆われたHEV粒子の受容体候補分子を見出し、評価を継続中である。

3) HEV感染動物モデルの検討（HEV検出系の確立と感染性の検討）

・F344ラットを用いたrat HEVの急性感染モデル及びF344-rnu/rnuラットを用いたrat HEVの持続感染モデルの作出に成功した。

4) HAV及びHEVの抗ウイルス剤の開発（抗ウイルス剤のスクリーニング）

・〈HAV〉：エピジェネティクスがHAV IRES依存性翻訳及びHAV増殖に関与することを見出し、Sirtuin阻害剤（Sirtinol）がHAV IRES依存性翻訳及びHAV増殖を抑制することを明らかにした。

・〈HEV〉：細胞培養系において、高力価持続感染中のHEVを完全に排除しうる薬剤を見出した。複数の薬剤の併用の有効性を確認した。

5) 不活化HEVワクチンの開発（大量産生、精製法の確立）

・継代培養を繰り返し、効率的な増殖が可能なウイルス株を選出し、安定した培養に適した細胞株をクローン化して、高効率の培養法を確立した。

6) 養豚場におけるHEV清浄化の検討（飼育環境消毒）：

・HEV陽性ブタ農場における次亜塩素酸系消毒薬を用いた飼育環境の除染が、新生ブタでのHEV陽性率の低下、HEV陽性期間の短縮をもたらすとの知見を得た。効果的なHEV清浄化のため、早期離乳、隔離等の措置も検討中である。