

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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

2. 研究開発代表者： 国立大学法人信州大学 医学部内科学第二教室 教授 田中榮司

3. 研究開発の成果

本研究班では、B 型肝炎の抗ウイルス療法において、Drug free から HBs 抗原消失を目指して以下の 4 項目を重点的に検討している。

① 核酸アナログ (NUC) /Peg-IFN α シークエンシャル治療の前向き研究のまとめ

前研究班で開始した NUC/Peg-IFN α シークエンシャル治療の前向き検討は、NUC から Peg-IFN α へ直接切り替える A 群で 96 例が登録された。H27 年末で経過観察期間が全例で終了し、データと保存血清の回収を行った。特殊検査項目の測定は完了していないが、通常項目でのまとめを開始した。予備解析では、Peg-IFN α へ切替時の IFN λ 3 値が治療終了後 48 週の HBs 抗原量と有意に関連すること、HBs 抗原量や HBcr 抗原量が NUC 投与下においても肝細胞内 cccDNA 量と有意に関連すること、HBs 抗原量や HBcr 抗原量が最終的な治療効果の予測因子になることなどが明らかになっている。H28 年度の学会発表および論文発表に向けて準備を開始した。

② Peg-IFN α 単独治療

NUC/Peg-IFN α シークエンシャル治療のコントロールとして、Peg-IFN α 単独治療の共同研究を H25 年から開始し、後向きと前向きを合わせて 100 例を目標に登録を行った。これまで、後向きと前向きを合わせて 95 例の登録を行った。治療後の経過観察が完了した 56 例の中間解析では、Peg-IFN 開始時の HBe 抗原・抗体と HBV DNA 量、および HBcr 抗原量の経過などが重要であることが明らかになった。

③ IFN λ と HBs 抗原量低下

NUC/Peg-IFN α シークエンシャル治療の前向き検討の途中解析で、IFN λ 3 が Peg-IFN α 投与中の HBs 抗原量の低下と関連する有意な因子であることが明らかになった。IFN λ 3 値は投与する NUC の種類により大きく異なり、ADV と TDF では上昇するが LAM と ETV では上昇しない。何種類かの細胞株を ADV または TDF で刺激すると、大腸癌細胞のみにおいて量依存性に IFN λ 3 が産生された。この産生は mRNA レベルや組織染色でも確認された。ADV で処理した細胞株の上清は ETV 処理の上清に比較して、ISGs を亢進させ肝細胞癌細胞株で HBs 抗原産生を抑制した。NUC/Peg-IFN α シークエンシャル治療を行った B 型慢性肝炎患者を対象に、治療終了後 48 週の HBs 抗原量が 1.9 log IU/ml 未満になる因子を検討すると、Peg-IFN α 投与開始時の HBs 抗原量、IFN λ 3 量、 γ GTP が有意の因子として算出された。この IFN λ 3 が高値の症例のほとんどは ADV 使用例であった。以上の成績より、IFN λ 3 量は NUC/Peg-IFN α シークエンシャル治療において HBs 抗原低下を予測する重要な因子であり、ADV と TDV は IFN λ 3 量を上昇させる作用があることから、HBs 抗原消失を目指す治療では key drug になる可能性が示唆された。また、B 型肝炎の抗ウイルス療法において、IFN λ 3 は治療効果を予測する新しいバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

④ TDF/Peg-IFN α 併用療法の前向き研究

HBs 抗原消失を促進する新規治療法として TDF/Peg-IFN α 併用療法の前向き研究を計画した。この臨床試験では、B 型慢性肝炎の TDF 治療例を対象に、Peg-IFN α を 48 週間 add on し、その後 TDF 単独投与で 48 週間経過観察する。Peg-IFN α を併用しない TDF 単独治療例を対照として HBs 抗原量の低下速度などを比較検討する。本治療法は、IFN λ 3 産生を促進する TDF を用いることが要点であり、その HBs 抗原低下効果を検証する。H27 年度は、倫理委員会の承認、UMIN 登録、臨床試験支援センターの協力体制構築、臨床試験保険の加入などを経て、H28 年 2 月から症例登録を開始した。