【本件リリース先】
文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

NEWS　RELEASE

広島大学

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL：082-424-6762 FAX：082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

平成２９年４月６日

抗Ｂ型肝炎ウイルス効果が期待できるインターフェロン（ペグ化インターフェロン β）を発見

【本研究成果のポイント】

●B 型慢性肝疾患に対する最終治療目標は、HBs 抗原（※1）の陰性化であるが、現行の治療において、その治療目標を達成できる症例は限られている。

●本研究では、ペグ化インターフェロン（PEG-IFNβ）の B 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス効果に関して、B 型肝炎ウイルス産生培養肝癌細胞株および B 型肝炎ウイルス持続感染ヒト肝細胞キメラマウス（※2）を用いて検討した。

●現在、臨床において使用されているペグ化インターフェロン（PEG-IFNα2a）に比して、PEG-IFNβ のウイルス増殖抑制効果は有意に高く、そのウイルス効果は核酸アナログ製剤（B 型肝炎治療薬の一つ）を併用することで増強することを明らかにした。

●本研究成果からは、PEG-IFNβ は PEG-IFNα2a に比して、HBs 抗原低下作用が有意に高いことが考えられ、より効果的な HBs 抗原低下・陰性化が期待できると考えられた。

【概要】

広島大学大学院　医歯薬保健学研究科　消化器・代謝内科学の茶山一彰教授、柘植雅貴助教を中心とした研究チームが、ペグ化インターフェロン（PEG-IFNβ）による B 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス効果を、B 型肝炎ウイルス持続産生細胞株および B 型肝炎ウイルス持続感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いて解析し、良好な抗ウイルス効果、特に肝細胞内の cccDNA（肝細胞内で B 型肝炎ウイルス増殖のもととなるウイルス遺伝子）（※3）低下作用が認められることを明らかにしました。さらに、この抗ウイルス効果が、既存のインターフェロン製剤 PEG-IFNα2a よりも強力であり、また、B 型肝炎治療薬の一つである核酸アナログ製剤（エンテカビルやテノホビル）を併用することで抗ウイルス効果が増強することを明らかにしました。

本研究成果は、American Society for Microbiology（ASM）社のプレスリリースに紹介される論文として選択されており、アメリカ東部標準時間（EST）の２０１７年４月３日「Antimicrobial Agents and Chemotherapy」に掲載されました。

●掲載雑誌：Antimicrobial Agents and Chemotherapy
●URL：http://aac.asm.org/
●論文題目：Development of a novel site-specific pegylated interferon beta for antiviral therapy for chronic hepatitis B
●著者： Masataka Tsuge, Takuro Uchida, Nobuhiko Hiraga, Hiromi Kan, Grace Naswa Makokha, Hiromi Abe-Chayama, Daiki Miki, Michio Imamura, Hidenori Ochi, C. Nelson Hayes, Rieko Shimozono, Tomokatsu Iwamura, Hideki Narumi, Tomohiko Suzuki, Mie Kainoh, Tadatsugu Taniguchi, Kazuaki Chayama*
*Corresponding author（責任著者）
●doi: 10.1128/AAC.00183-17

【背景】

現在、B 型慢性肝疾患に対する治療としてインターフェロン製剤（ペグインターフェロン αa; PEG-IFNα2a）と核酸アナログ製剤（エンテカビルやテノホビル）が使用されていますが、治

療の最終目標とされる HBs 抗原の陰性化を達成できる症例は限られております。また、B 型肝炎ウイルスがヒト肝細胞に感染しますと、感染した細胞の核内でウイルスの遺伝子で cccDNA（covalently closed circular DNA）と呼ばれる形態となり、現行の抗ウイルス療法を行っても減少しにくく、治療中止後に高率に肝炎が再燃する要因の一つと考えられています。この度、PEG-IFNβ の B 型肝炎ウイルスへの抗ウイルス効果について検証致しました。

【研究成果の内容】

本研究では、まず初代培養ヒト肝細胞や肝癌細胞株を用いて、インターフェロン誘導遺伝子（※4）の誘導能を評価しましたところ、PEG-IFNβ は PEG-IFNα2a に比して、低濃度の刺激でもインターフェロン誘導遺伝子が強くされることを示しました。さらに、B 型肝炎ウイルスが持続的に産生される細胞を作製し、この細胞株における抗ウイルス効果も PEG-IFNα2a に比して PEG-IFNβ で高く、ウイルス複製を約 100 倍強く抑制することを示しました。また、B 型肝炎ウイルス持続感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いた検討においても、PEG-IFNα2a に比して PEG-IFNβ でより強力なウイルス増殖抑制効果が確認され、減少しにくいと考えられている HBs 抗原や cccDNA の減少も確認され、その効果は、核酸アナログ製剤を併用して用いることで増強することを明らかにしました。

【今後の展開】

PEG-IFNβ のB型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス効果は、基礎研究レベルでの結果であり、臨床的な有効性に関しては検討できておりません。しかしながら、当研究室のこれまでの成果から考えますと、培養細胞レベル、キメラマウスレベルの研究において認められた抗ウイルス効果は臨床での効果を良好に反映していることが多く、臨床的に使用可能となれば、HBs 抗原の低下・消失を達成できる症例が増加することが期待でき、臨床的にも有用な治療薬となりうると考えられます。

【用語解説】

※1　HBs 抗原：B 型肝炎ウイルスが産生する蛋白質の一つであり、B 型肝炎ウイルス感染者では陽性となる。現在、B 型肝炎治療ガイドライン（日本肝臓学会）では、HBs 抗原の消失が抗ウイルス療法の最終目標とされているが、現行の治療により HBs 抗原消失を達成できる症例は限られている。

※2　ヒト肝細胞キメラマウス：現在、フェニックスバイオ社にて販売されている PXB マウスであり、生後間もない時期にヒト肝細胞を移植することで、マウス肝臓が高度にヒト肝細胞に置換されているマウスです。スキッドマウスと呼ばれる免疫不全マウス由来であり、B 型肝炎ウイルスが感染しても免疫応答が生じず、持続感染マウスとなる。

※3　cccDNA（covalently closed circular DNA）：B 型肝炎ウイルスはヒト肝細胞に感染すると、ウイルスゲノム（ウイルス複製のもととなる遺伝子）を核内に運び込み、細胞内の蛋白質と結合し、完全二本鎖の環状 DNA がさらにねじれた形状となります。このような形状となったものを cccDNA と言い、ウイルス増殖の際の鋳型となる。この cccDNA は抗ウイルス療法を行っても、減少しにくいとされており、いかにしてこの cccDNA を生体内から完全に排除するかが、B 型肝炎治療の大きな課題となっている。

※4　インターフェロン誘導遺伝子：インターフェロンにより細胞より誘導される遺伝子であり、これらの遺伝子が誘導されることで、ウイルス排除が促進するとされています。

【お問い合わせ先】

広島大学自然科学研究支援開発センター　生命科学実験部門
助教　柘植　雅貴（つげ　まさたか）
Tel：082-257-1728 /　082-256-2349
E-mail：tsuge@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：Ａ４版　２枚（本票含む）