

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部内科学第二教室

田中 榮司

「B型肝炎, 消えないウイルスとの戦い」

当教室では伝統的にウイルス肝炎の研究が盛んであり, 世界的に認められた研究報告も少なくない。近年, C型肝炎の抗ウイルス療法は大きく進歩し, 近い将来90%以上の確率でウイルスを排除することが可能となる。これに対し, 現状ではB型肝炎ウイルス (HBV) を完全に排除できる抗ウイルス薬はなく, B型肝炎の病態や治療が複雑であることから研究課題は多い。このため, 今回は「消えないウイルスとの戦い」と題して当科でのB型肝炎研究について述べる。

HBV が排除不能である最大の原因はHBV cccDNA (covalently closed circular DNA) の存在である。HBV は肝細胞に感染すると不完全二重鎖の環状 DNA 遺伝子が完全二重鎖となり, cccDNA の形態で核内にプールされる。このHBV 遺伝子はHBV 複製の起源であり, 全ての複製過程がここからスタートする (図1)。さらに, この cccDNA は構造的に極めて安定であり, 一旦HBV に感染すると, 血中のHBs 抗原が消失しても長期に核内に残存する。

HBV は完全排除が望めないため, B型慢性肝炎の治療目標は増殖をコントロールすることである。幸い, HBe 抗原が陰性化し, 血中HBV DNA 量が十分低下すると肝炎が鎮静化し予後良好となる。さらに, HBs 抗原まで陰性化すると治癒に近い状態となる。自然経過でHBV の活動性が低下する症例は基本的に治療の必要はない。これに対し, HBV の活動性が低下せず肝炎が持続する症例では抗ウイルス薬の適応となる。HBV の抗ウイルス薬としては核酸アナログ薬とインターフェロンが使用されている。核酸アナログ薬は抗ウイルス効果が強く, ほとんどの症例で良好なコントロールが可能となるが, HBV cccDNA を減らす効果には乏しい。このため, 中止すると肝炎が再燃する危険性が高く, 長期の治療が必要となる。これに対し, インターフェロンの著効率は低いが, 有効例では drug free が達成できる。現在, 我々の研究テーマは, 核酸アナログ薬治療下の症例に対してインターフェロンをうまく使用し drug free を目指す治療方法を開発することである。当科が中心となり, 全国の23の施設が共同で前向き検討を行っている。

B型肝炎の再活性化も重要な研究課題である。特に, HBV の既往感染から発症する de novo B型肝炎は劇症化率, 致死率ともに高く大きな問題となっている。前述のように, 既往感染者では肝細胞核内にHBV cccDNA が残存しているが, 宿主の免疫がこれを監視しているため通常は再活性化しない。しかし, 一旦免疫が抑制されるとこの cccDNA を起点として再活性化が起こる。

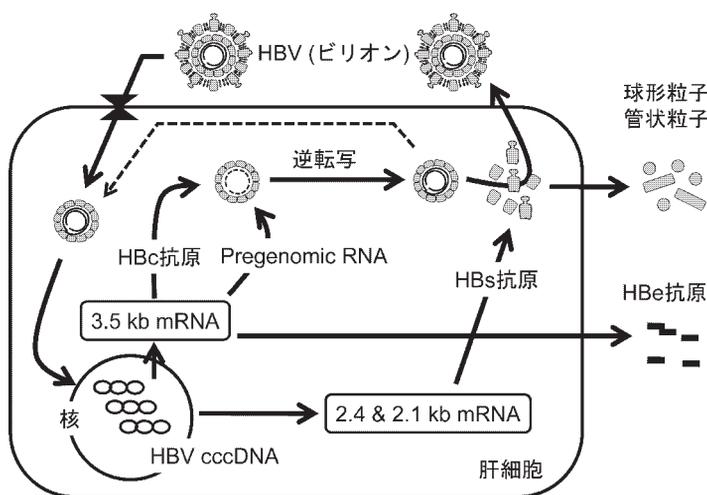


図1 B型肝炎ウイルス (HBV) の複製とHBV cccDNA

B型肝炎の再活性化対策は核酸アナログ薬の予防投与と定期的な血中HBV DNA の検査によるスクリーニングが主である。再活性化の危険性が比較的低い場合は後者の方法を選択するが, 定期的なスクリーニングは煩雑で高価であり, これを如何に効率化するかが重要な研究テーマになっている。当科では, スクリーニングに用いる新しい検査方法の開発を精力的に進めており, 企業との共同で特許も申請中である。

究極の治療目標はHBV cccDNA の破壊である。当科では, これに向けた創薬研究にも参加しており, HBV の根絶に向けて研究を推進している。