

C型肝炎 今後の展望

Hepatitis C : prospect in the future

よつ やなぎ ひろし
四 柳 宏
Hiroshi YOTSUYANAGI

はじめに

かつて、ウイルス肝炎は“21世紀の国民病”と言われていた。現在でもB型肝炎・C型肝炎を合わせると、肝炎ウイルスに持続感染している人は200万人を超えるとされている。世界に目を移すとB型肝炎ウイルスに持続感染している人は3.5億人以上¹⁾、C型肝炎ウイルスに持続感染している人は1.7億人以上²⁾とされている。三大感染症の一つであるHIV感染症の世界における患者数が3530万人(2012年国連合同エイズ計画報告書による)であることを考えると感染者数がいかに多いかわかる。

ウイルス肝炎の問題は感染者数の多さに加えて、肝硬変・肝細胞癌など生命の危険をもたらす合併症が多い点である。B型肝炎ウイルスキャリアのうち男性では40%以上、女性では15%以上が肝硬変・肝細胞癌で死亡する¹⁾。C型肝炎の予後はこのウイルスの発見(1989年)から今年で26年ということもあり、十分にはわかっていないが、無治療の場合少なくとも20%から30%が肝硬変・肝細胞癌で死亡するものと推定される³⁾。

しかしながらB型肝炎では核酸アナログ製剤、C型肝炎ではDirect Acting Antivirals (DAA)の登場により、ウイルスおよび肝炎を抑え込むことができるようになり、ウイルス肝炎の治療および予後は一変しつつある。

本稿ではC型肝炎に焦点を絞ってDAA登場までの歴史を簡単に振り返り、今後残された課題について考えてみたい。

I. C型肝炎ウイルスの発見と研究の進歩

非A非B型肝炎の原因としてC型肝炎ウイルス(HCV)が発見されたのは1989年である^{4,5)}。輸血後肝炎の血清からクローニングされたHCV RNAの断片の遺伝子配列、それを用いた抗体検出系が同時に発表されたことにより、輸血用血液のスクリーニングが急速に進み、輸血後肝炎は急速に減少していった。その後、種々の遺伝子型の全長遺伝子がクローニングされ、Reverse Transcription-polymerase chain reactionの精度が向上すると共に、抗体検出系の感度・特異度が上昇した。こうして改良された検査により、C型慢性肝炎を感度よく拾い上げることが可能になった。現在、健康診断でのスクリーニング検査は抗体検査を用いて行われている。HCV抗体が低力価で確定診断が必要な場合は、RT-PCR法を用いてHCV RNAを検出する。C型肝炎の診断はこのように急速に進展していった。

1990年代のHCVの研究は、HCVの*in vitro*増殖系がなかったこと、小動物モデルが主にチンパンジーであったことなどから、HCVの遺伝子産物の機能解析が主体であったが、1998年にはHCVのE2蛋白とCD81(多くの細胞表面で発現しているテトラスパニンタン蛋白)とが結合することが報告された⁶⁾。その後CD81はHCVのレセプターを構成する蛋白の1つであることが確認された。

1990年代のC型肝炎に対する治療には、非A非B型肝炎の頃から有効であることがわかっていたインターフェロン単独療法が用いられた。インターフェロンの抗ウイルス効果を十分に発揮させるためには連投期間が必要であることは本邦の研究からわ

かっていたが、入院、頻回の通院が必要であった。連投を行わなくとも十分な抗ウイルス効果を上げるために、徐放型の製剤であるペグインターフェロン製剤が開発され、週1回投与で十分な抗ウイルス効果を挙げることが示された⁷⁾。広くRNAウイルスに対する抗ウイルス作用を有するリバビリンとの併用により、従来5%未満しか治癒させることのできなかった Genotype 1 高ウイルス量患者の約半数を治癒させることができるようになった⁸⁾。

治癒する患者と治癒しない患者の差を明らかにするために宿主遺伝子の違いが調べられた。ゲノムワイド解析 (GWAS) の結果、19 番染色体上の Interleukin-28B 遺伝子 (IL28B : Interferon lambda-3 をエンコードする) 上またはその近傍の SNPs (single-nucleotide polymorphisms) が異なることが日本を含む 3 グループから同時に報告された⁹⁾。SNP (rs12979860, rs8099917 などいくつか知られている) が対立遺伝子の双方で野生型の Major homozygote である場合とそうでない場合 (Heterozygote または Minor homozygote) では前者の方が IFN- α のシグナルが強くなり、強い抗ウイルス効果を示すわけである。

IL28B SNP の発見により、インターフェロン療法で治りにくい人の拾い上げは可能になったが、効果的な治療の開発は直達型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAA) の登場を待たなければいけなかった。

II. C 型肝炎ウイルスの増殖系の開発とプロテアーゼ阻害薬の創薬

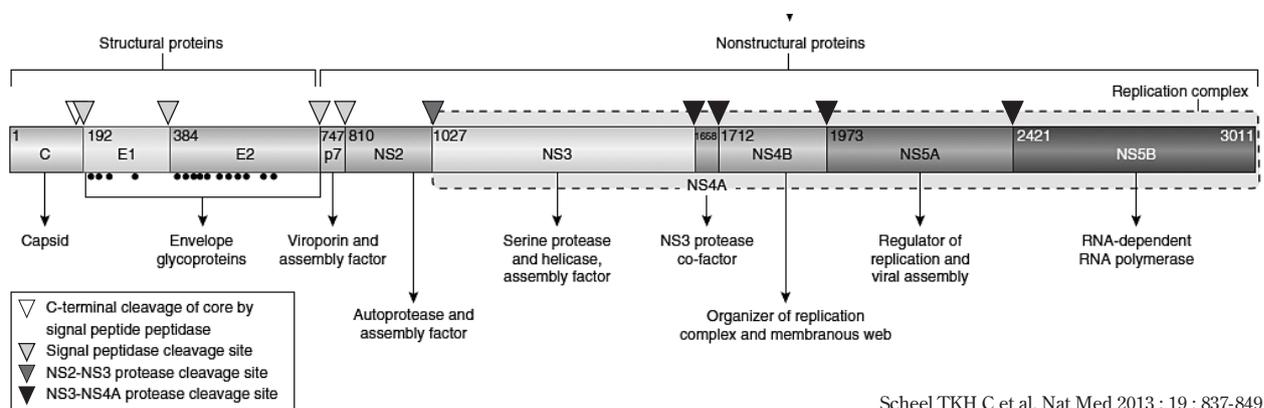
I. で述べた通り、HCV の増殖系がない時代には

HCV の細胞内での増殖環が十分にわからなかったために、効果的な創薬を行うことはできなかった。

1999 年に培養細胞で複製できるサブゲノムレプリコンが Lohmann らによって開発された¹⁰⁾。構造領域を欠くものの、これを用いることで HCV の複製に関する研究が急速に進展した。また、水胞性口内炎ウイルスのエンベロープを HCV のエンベロープで置換したウイルスが感染モデルとして開発され、HCV の感染に関する研究は大きく進歩した。さらに、劇症肝炎患者から単離された JFH-1 株の RNA を Huh-7 細胞に導入することにより、感染性ウイルス粒子を培養細胞で作製する技術が Wakita らにより確立された¹¹⁾。これは、HCV の生活環 (感染、翻訳、複製、粒子形成・放出) のすべてを再現可能とする画期的なシステムであり、HCV 研究さらには創薬を急速に加速させた。

HCV の生活環のすべてが創薬のターゲットになり得るが、最初に創薬が進展したのは HCV 3/4A プロテアーゼであった。HCV は約 9600 塩基長のプラス鎖 RNA ウイルスであり、9000 余の塩基が mRNA として働き、3000 アミノ酸から成るポリプロテインに翻訳される。ポリプロテインは宿主の持つプロテアーゼとウイルスのコードするプロテアーゼにより切断されることにより機能できるようになる。“ウイルスのコードするプロテアーゼ”を阻害する薬が HCV プロテアーゼ阻害薬である (図 1)。

HCV プロテアーゼのリード化合物 (医薬品開発において、生理活性を持つ化合物で、その化学構造が、有効性、選択性、薬物動態学上の指標などを改良するための出発点として用いられるもの) として



Scheel TKH C et al. Nat Med 2013 ; 19 : 837-849

図 1 プロテアーゼ阻害薬の作用

プロテアーゼ阻害薬は▼への作用を阻害する。

注目されたのが BILN 2061 であった。高い抗 HCV 作用を有していたが、心毒性があることがわかり発売されることはなかった。代わって BILN 2061 の構造を変えたプロテアーゼ阻害薬が次々と登場することになった。

HCV プロテアーゼ阻害剤として最初に開発されたのは Telaprevir と Boceprevir であった。共に直鎖状構造をし、図 2 のようにプロテアーゼに結合する薬であった。本邦では Telaprevir が発売され、高い抗ウイルス効果を有していたものの、貧血・発疹・高尿酸血症・腎機能障害などさまざまな副反応を伴い、患者・医療者双方の負担が大きい治療であった。

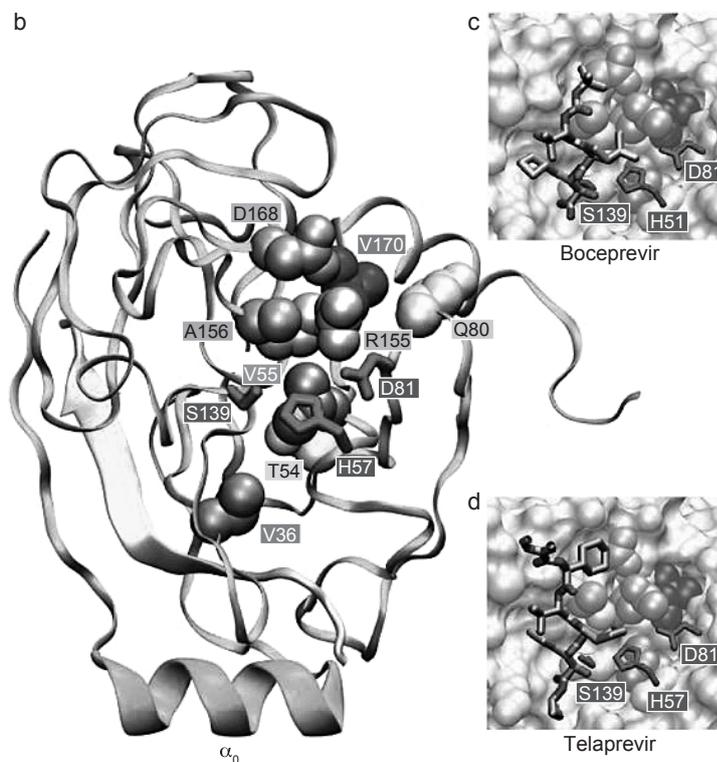
Telaprevir、Boceprevir に続いて開発されたのは BLLN-2061 の立体構造を生かした大環状型プロテアーゼ阻害薬であった。Simeprevir、Asunaprevir、Vaniprevir の 3 種類が現在発売されており、リトナビルとの併用で血中濃度を上昇させる Paritaprevir が今後発売される予定である。どれも優れた抗 HCV 作用を有する薬であるが、Simeprevir には高ビリルビン血症、Vaniprevir には胃腸障害、Asunaprevir には後述するように ALT 上昇という特徴的な副反

応がそれぞれある。

Ⅲ. その他の DAA の開発

HCV NS3/4A プロテアーゼと平行して開発が進められたのは RNA ポリメラーゼをターゲットとした薬であった。B 型肝炎に対する抗ウイルス薬と同じ核酸型のもの、非核酸型のものがある。しかしながらレプリコンや培養細胞で効果があっても、大量の投与が必要であるために動物実験や臨床試験をクリアできないため、多くの薬剤が開発中止に追い込まれた。そんな中で登場したのが PSI-7977 (核酸型ポリメラーゼ阻害薬) であった。GS-7977、さらに Sofosbuvir と名前を変えたこの薬剤は肝細胞への選択性・滞留性のよい薬であり、薬剤耐性も獲得しにくい薬である。当初はペグインターフェロン、リバビリンとの併用投与が行われたが、現在は DAA 併用療法の主役となっている。

NS5A 蛋白は多くの機能を有する蛋白である。他の蛋白と複製複合体を形成し、RNA 複製に重要な役割を果たすとされている。したがってこの蛋白の



Bartenschlager R et al. Nat Rev Microbiol 2013 ; 11 : 482-496

図 2 Boceprevir/Telaprevir のプロテアーゼへの結合

阻害薬も強い抗ウイルス作用を持つことが期待され、開発が進められた。現在本邦では Daclatasvir が Asunaprevir (NS3/4A プロテアーゼ阻害薬) との併用で使用されており、今後 Sofosbuvir との併用薬として Ledipasvir が発売される予定である。

IV. DAA 併用療法の効果と C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の今後

2014 年 9 月に、本邦発の DAA 併用療法として Daclatasvir、Asunaprevir 併用療法が認可された。国内第三相試験の成績 (ウイルス排除率) は前治療無効群 80.5%、IFN 不適格・不耐容例群 87.4% と高い奏効率を示した。前治療無効例はインターフェロン療法無効例であり、その多くは IL28B の SNP が Major Homozygote 以外であるが、IFN 不適格・不耐容例と同様の高い奏効率を示したことになる。治療効果は年齢、性別、肝線維化に影響を受けないことも既に報告されている¹²⁾。

Daclatasvir、Asunaprevir 併用療法では約 15% の患者は治癒しない。治癒しなかった患者のほとんどで再燃時にこの両剤に対する耐性 HCV が検出される。Daclatasvir 耐性の HCV は日本人の genotype 1b 患者の 20% 前後で検出されることが明らかにされており¹³⁾、こうした患者に対する Daclatasvir、Asunaprevir 併用療法は推奨されない。

Daclatasvir、Asunaprevir 併用療法に続くインターフェロンフリーの治療としては Genotype 2 に対する Sofosbuvir、Ribavirin 併用療法 (2015 年 5 月に上市)、Genotype 1 に対する Sofosbuvir、Ledipasvir 併用療法 (2015 年 9 月に上市) がある。前者のウイルス排除率は 97% (初回治療例 98%、再治療例 95%)¹⁴⁾、後者のウイルス排除率は 100% (副反応による脱落例を除く) であった。

Sofosbuvir はこのように優れた薬であるが、初期のポリメラーゼ阻害薬で見られた心毒性が弱いながら認められるために、アミオダロン投与中の患者には準禁忌である。非代償性肝硬変患者、透析患者に対しても禁忌とされており注意が必要である。

Sofosbuvir 以後もさまざまな薬剤の臨床試験が進行中であり、どの薬も 95% 以上の確率でウイルス排除が可能である。今後は前治療歴や合併症を考慮しつつ最善の治療を選択する時代になっていくものと

思われる。

V. C 型肝炎ウイルス排除後の問題

治療によりほとんどの患者が治癒するよう見える C 型肝炎だが、肝移植例や透析例など免疫不全例における治療は現在もなお厳しいものがある。癌などの合併症で免疫抑制療法を行わなければいけない患者に対する抗ウイルス療法も未解決である。C 型肝炎は肝臓以外にもさまざまな肝外徴候を伴うが、その治療も検討が必要である。

ウイルス排除後の肝発癌は進展肝疾患の多いわが国において重要な問題である。肝線維化の軽い若年例ではウイルス排除後の発癌の確率は極めて低いと思われるが、肝線維化進展例、高齢者ではウイルス排除後も発癌のリスクは残存する¹⁵⁾。インターフェロン療法でウイルス排除後 10 年以上経てからの発癌も報告されており、長期にわたって慎重に経過観察する必要がある。

HCV の発癌機序にはウイルス感染による癌抑制遺伝子・細胞周期調節異常のほかに酸化ストレスの亢進やオートファジーの異常も含まれる。これらの中にはウイルス排除のみで改善するものとそうでないものが含まれている。ウイルス排除後の発癌を阻止するためにはこうしたさまざまな要因に対する適切な対応が必要である。

的確な治療を行うためには病態の理解が必要である。ウイルス感染がきっかけとなっているのは間違いないにしても、前述の肝外徴候や肝内の代謝に及ぼす影響などにはまだ不明な点も多い。特に肝内の代謝に及ぼす影響に関しては NAFLD との関連もあり、今後益々重要になりつつある分野である。人類の最大の代謝臓器である肝臓に関する理解が C 型肝炎を端緒として深まりつつある。

文 献

- 1) Trepo C, Lok ASF. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014 ; **384** : 2053-2063.
- 2) Webster jp, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015 ; **385** : 1124-1135.
- 3) Lok AS, Seef LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009 ; **136** : 138-148.

- 4) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 ; **244** : 359-362.
- 5) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989 ; **244** : 362-364.
- 6) Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*. 1998 ; **282** : 938-941.
- 7) Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd)interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001 ; **33** : 433-438.
- 8) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet*. 2001 ; **358** : 958-965.
- 9) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009 ; **41** : 1105-1109.
- 10) Lohmann V, Körner F, Koch J, et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*. 1999 ; **285** : 110-113.
- 11) Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*. 2005 ; **11** : 791-796.
- 12) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014 ; **59** : 2083-2091.
- 13) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol*. 2013 ; **58** : 646-654.
- 14) Omata M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection : an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014, **21** : 762-768.
- 15) Tokita H, Fukui H, Tanaka A, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 ; **20** : 752-758.