

2026年3月5日 鳥取大学 新技術説明会

課題名: Epstein-Barrウイルス肝炎の治療または予防薬

所属: 鳥取大学 医学部 ウィルス学分野

氏名: 金井 亨輔(かない きょうすけ)

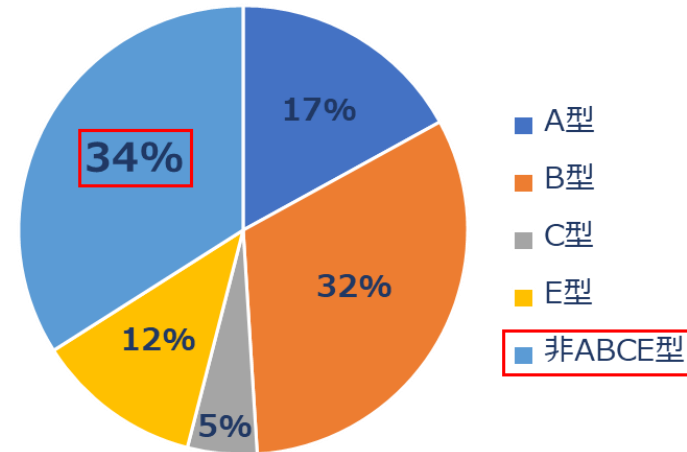
- Epstein-Barr virus (EBV)は伝染性単核球症 (IM)の原因となる。
- IMは高頻度に肝炎を伴うが、肝炎の発症機序は不明で治療法もない。
- マウスγヘルペスウイルス(MHV68) 感染マウスを用いて肝炎を解析した。
- 肝炎は腸内グラム陰性菌がToll-like receptor-4 (TLR4) を介して生じていた。
(Kanai et al., *J Immunol.* 2018; 2023)
- TLR4経路阻害効果を持つ既存薬, Ibudilastは肝炎を著明に抑制した。
- 本研究はこれら既存薬IbudilastのEBV肝炎治療薬への適応拡大を目的とする。

ウイルス性肝炎の疫学 —従来技術とその問題点—

A. ウイルス性肝炎の種類と原因

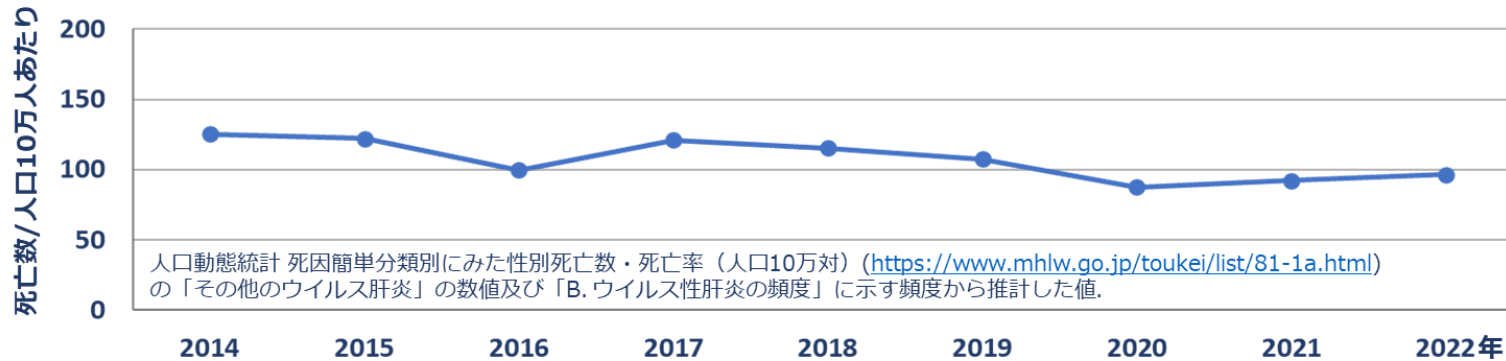
ウイルス性肝炎の種類	原因となるウイルス
A型肝炎	A型肝炎ウイルス
B型肝炎	B型肝炎ウイルス
C型肝炎	C型肝炎ウイルス
E型肝炎	E型肝炎ウイルス
非ABCE型肝炎	EBウイルス サイトメガロウイルス 単純ヘルペスウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス パルボウイルスB19 インフルエンザウイルス SARSコロナウイルス 新型コロナウイルス アデノウイルス

B. ウイルス性肝炎の頻度



国立国際医療研究センター肝炎情報センター掲載の
2014~2022年の国立病院機構37病院の集計結果より作成
<https://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/kyuusei.html>

C. 非ABCE型肝炎による推計死亡数の推移



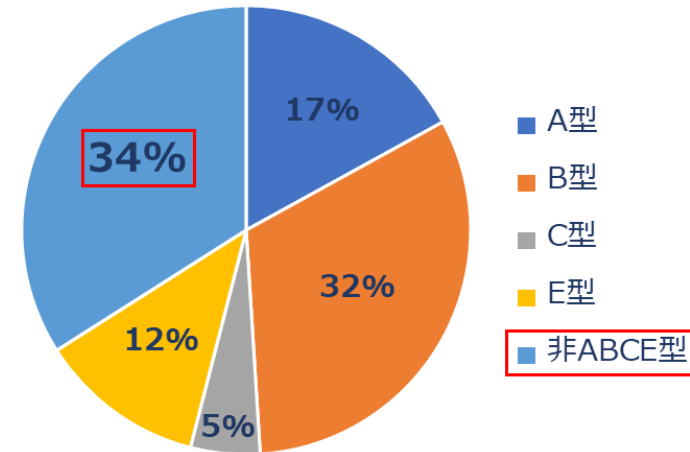
近年の日本では非ABCE型肝炎の頻度が最も高いが、発症機序は不明であり治療法・予防法がない

ウイルス性肝炎の疫学

A. ウイルス性肝炎の種類と原因

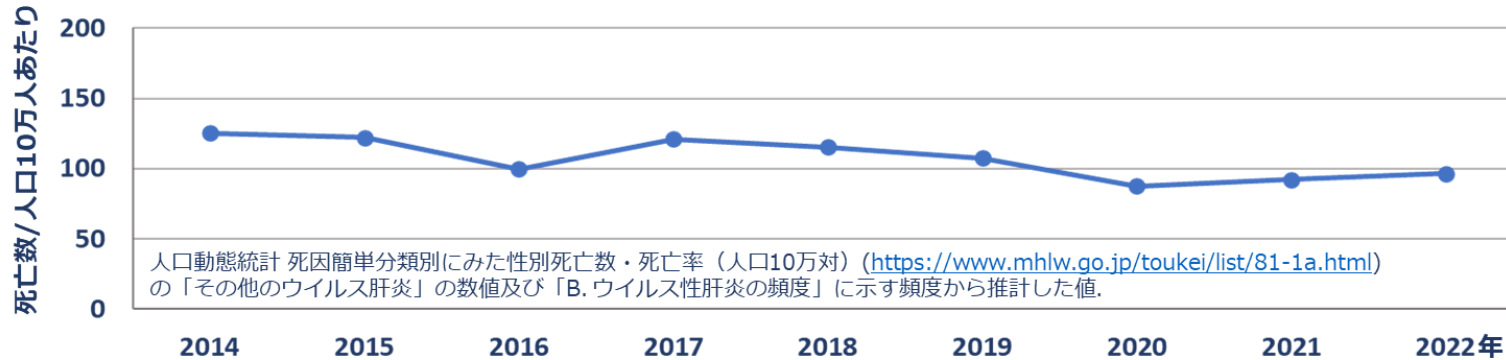
ウイルス性肝炎の種類	原因となるウイルス
A型肝炎	A型肝炎ウイルス
B型肝炎	B型肝炎ウイルス
C型肝炎	C型肝炎ウイルス
E型肝炎	E型肝炎ウイルス
非ABCE型肝炎	EBウイルス サイトメガロウイルス 単純ヘルペスウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス パルボウイルスB19 インフルエンザウイルス SARSコロナウイルス 新型コロナウイルス アデノウイルス

B. ウイルス性肝炎の頻度



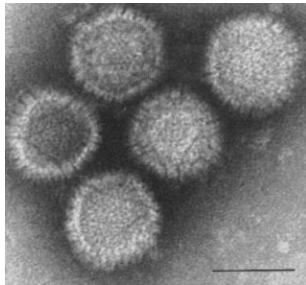
国立国際医療研究センター肝炎情報センター掲載の
2014～2022年の国立病院機構37病院の集計結果より作成
<https://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/kyuusei.html>

C. 非ABCE型肝炎による推計死亡数の推移



非ABCE型肝炎の原因ウイルスの代表例がEBウイルスである

非ABCE型ウイルス性肝炎の代表例としてのEBウイルス



Yamaguchi et al., J Virol. 1967

症 状	頻度：（ ）は複数の文献における報告例の範囲
発熱	94.6% (86~96%)
リンパ節腫脹	89.3% (91~98%)
咽頭・扁桃炎	73.6% (62~97%)
肝腫大	82.1% (50~91%)
脾腫大	62.5% (30~62%)
発疹	31.4% (25~51%)
眼瞼浮腫	30.4% (12~24%)
口蓋出血斑	12.5% (0~20%)

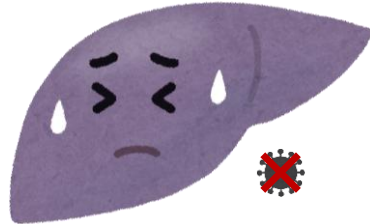
(脇口 宏：EBウイルスと伝染性単核症、ヘルペスウイルス感染症、臨床医薬研究協会/中外医学社251-258、1996より)

- EBVは世界中の成人に高頻度に感染。
- 成人の感染は伝染性単核球症（IM）を起こす。
- IMは肝炎（EBV肝炎）を併発し稀に重症化する。
(Hara et al., J Clin Virol, 2006)
- EBVは肝細胞には感染せず発症機序は不明。
- 宿主免疫の副次的影響と考えられている。
(Adams et al., Am J Pathol, 2006)

マウスγヘルペスウイルスを用いたEBウイルス肝炎の感染動物モデル実験系

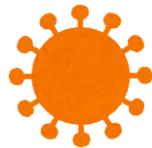
- EBVは初感染時に伝染性単核球症(IM)を生じる
 - IMは高頻度に肝炎を伴う
- (Kofteridis et al., *Eur J Intern Med.* 2011)

EBV肝炎



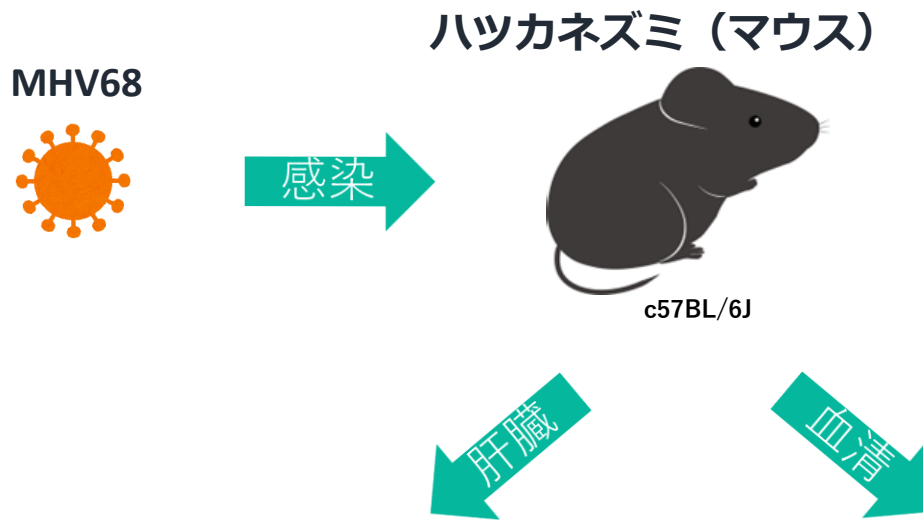
- EBVは主に上皮細胞・B細胞に感染する
- 肝臓の細胞には感染しない
- **EBV肝炎の発症機序は不明**

MHV68



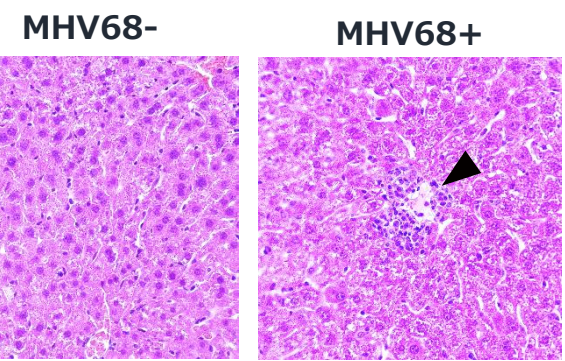
- マウスγヘルペスウイルス(MHV68)
- MHV68感染マウスはIM様症状を起こす
- **EBV肝炎モデル動物実験系を構築**

MHV68肝炎



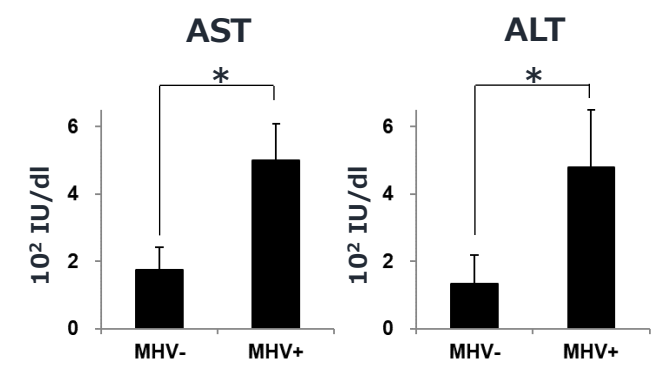
- ハツカネズミが自然宿主.
- γ IM様症状を起こす.
(Flaño et al., Immunol Res. 2002)

肝組織HE染色標本を観察



肝組織にリンパ球浸潤が見られた

肝逸脱酵素量を測定



肝障害マーカー濃度が増加した

MHV68感染マウスの飲水中に抗菌薬を加えた実験



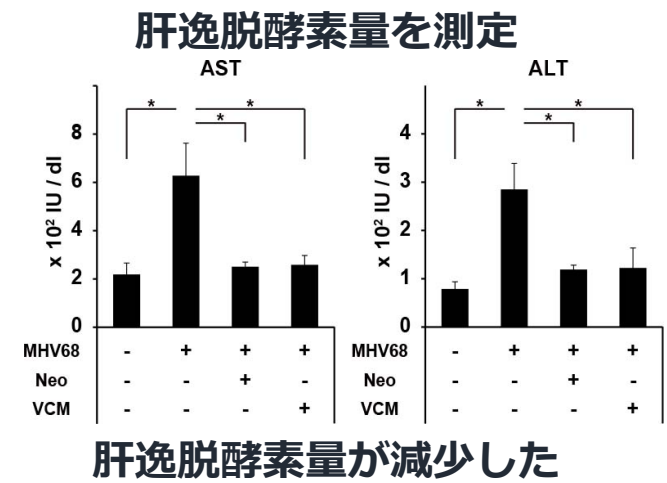
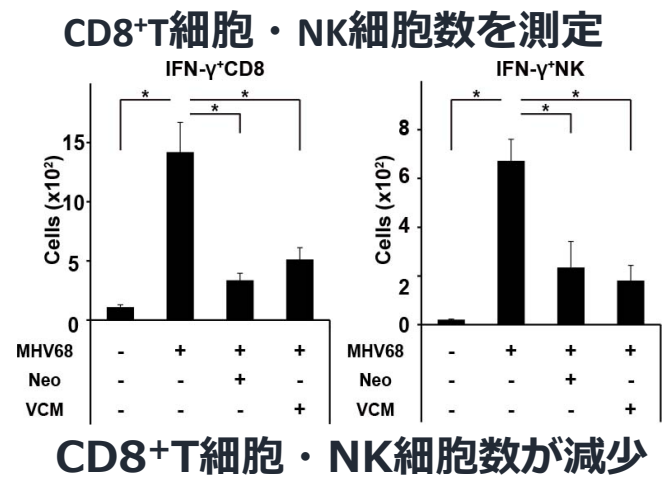
感染



+抗菌薬

肝臓

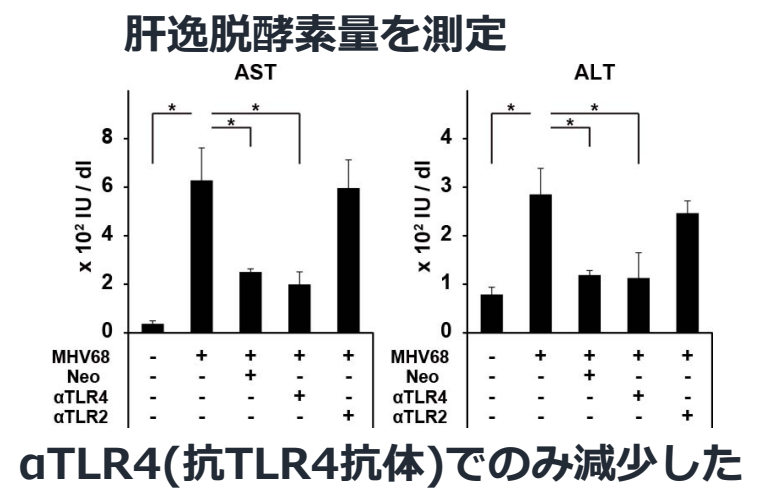
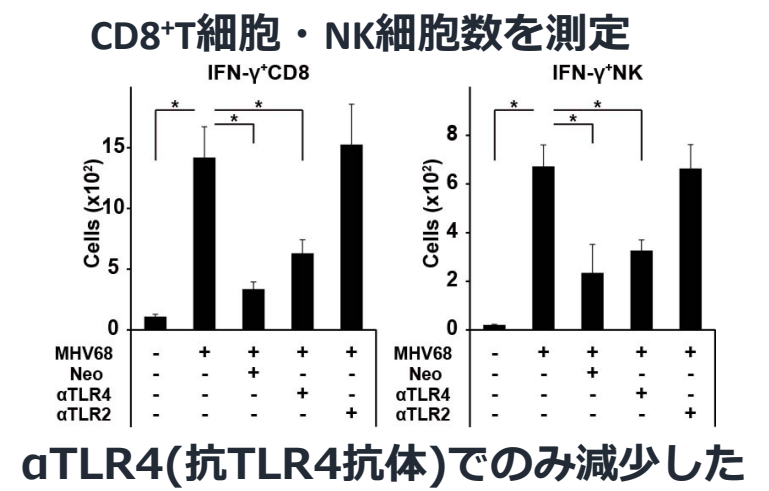
血清



Kanai et al., *J Immunol.* 2018

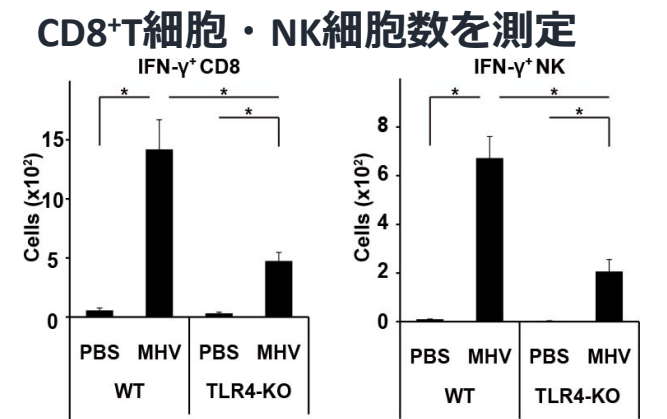
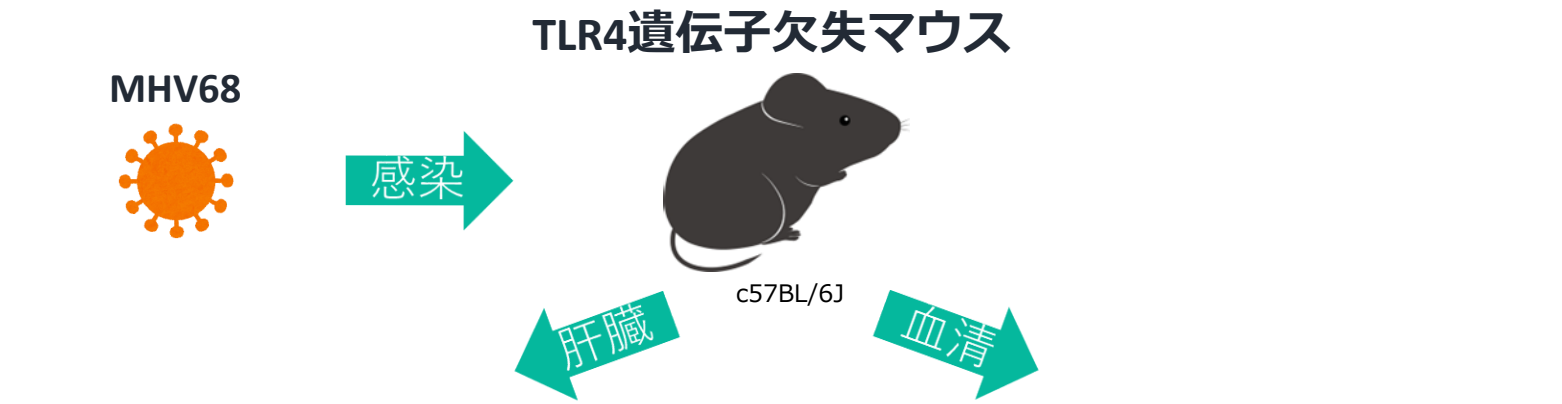
肝炎に腸内細菌が関わっている可能性が示された

TLR2・TLR4中和抗体を投与した実験

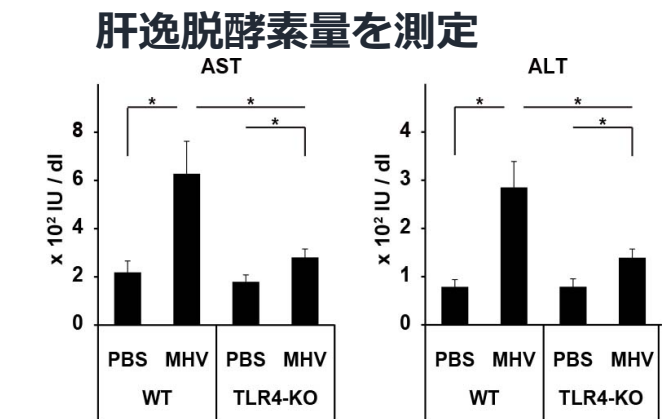


Kanai et al., J Immunol. 2023.

TLR4遺伝子欠失マウスを用いた実験



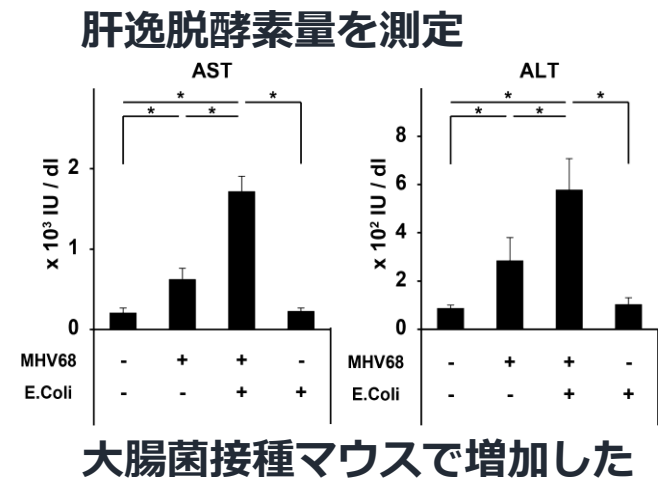
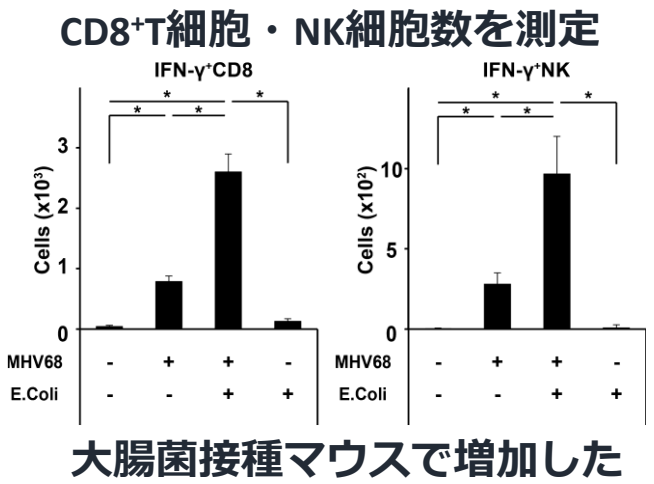
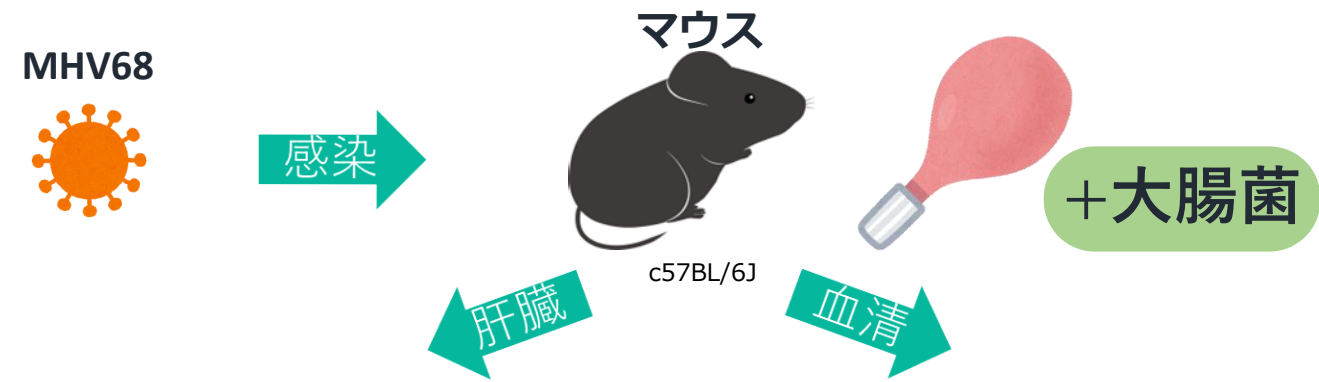
TLR4遺伝子欠失マウスで減少した



TLR4遺伝子欠失マウスで減少した

Kanai et al., *J Immunol.* 2023.

大腸菌を直腸内接種した実験



Kanai et al., J Immunol. 2023.

腸内グラム陰性菌が関与している可能性が示された

これまでの実験結果のまとめ

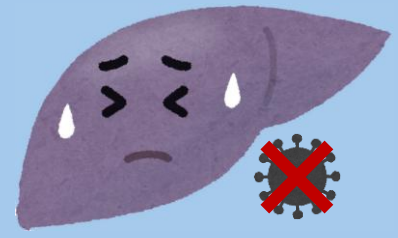
MHV68



感染



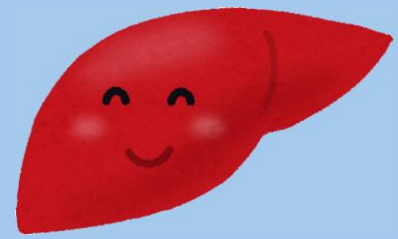
マウス (C57BL/6)



- 肝臓に感染せず
- **肝炎が生じた**



感染マウスの飲水中に
抗菌剤を添加



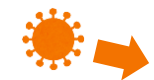
- 腸内細菌が減少
- 肝炎が抑制された
- **腸内細菌が関与する**



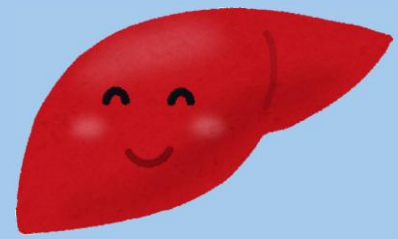
感染マウスの腸内に
大腸菌を接種



- 腸内グラム陰性菌が増加
- 肝炎が増悪した
- **グラム陰性菌が関与する**



MHV68感染
TLR4KOマウス



- LPSはTLR4を刺激する
- 肝炎が抑制された
- **TLR4が関与する**

Kanai et al., 2018; 2023

TLR4阻害効果を持つ既存薬により、EBV肝炎が治療できるのではないか

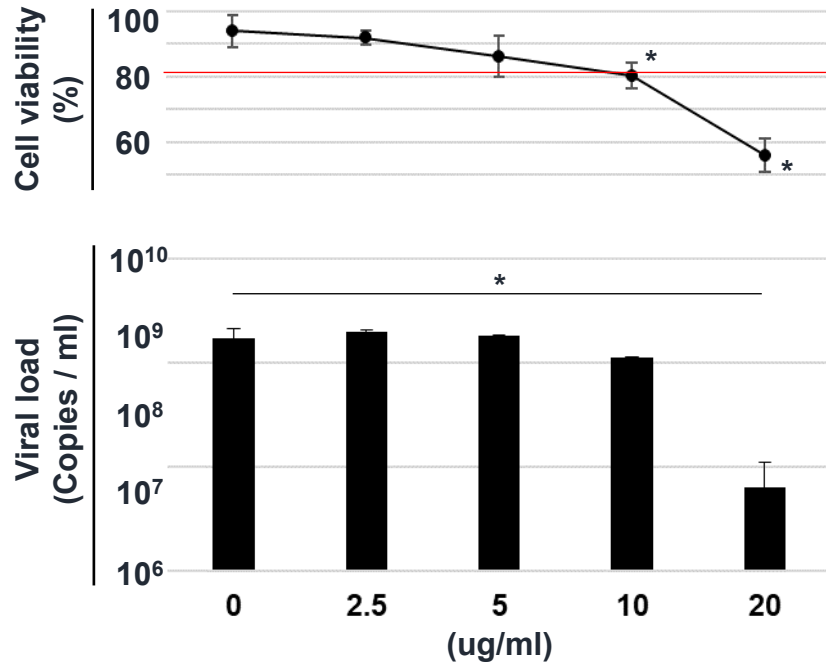
Ibudilast —TLR4経路を阻害する既存薬—



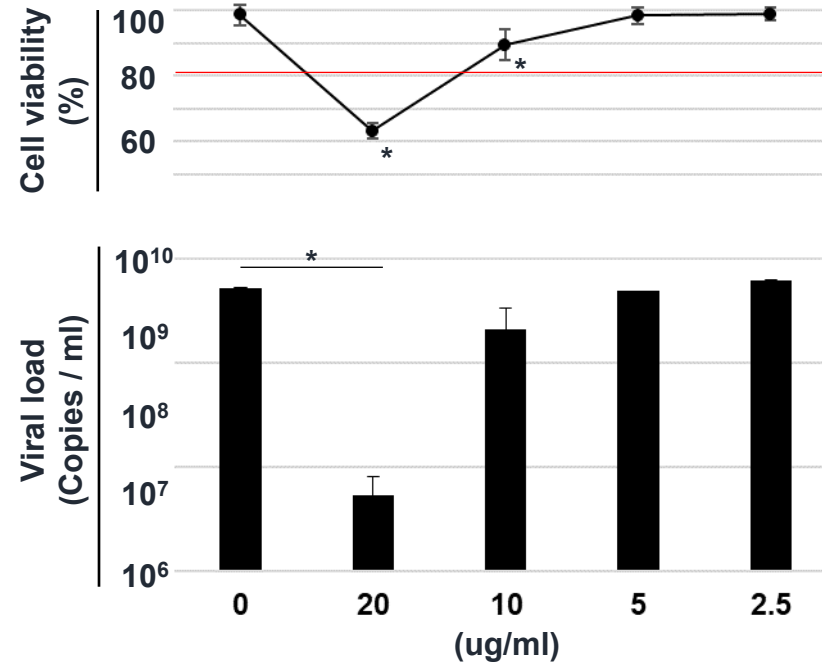
- LPS-TLR4経路の阻害によりEBV肝炎を治療できるかもしれない。
- LPS-TLR4経路の阻害効果を持つ既存薬
 - ✓ **Ibudilast** (Kadota, *Biol Pharm Bull.* 2022)
気管支喘息、脳血管障害（杏林）
を用いてMHV68肝炎に対する影響を評価した

培養細胞を用いた解析

3T12 (線維芽細胞)



MLE12 (上皮細胞)

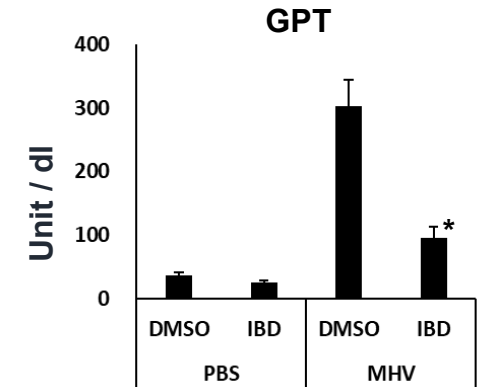
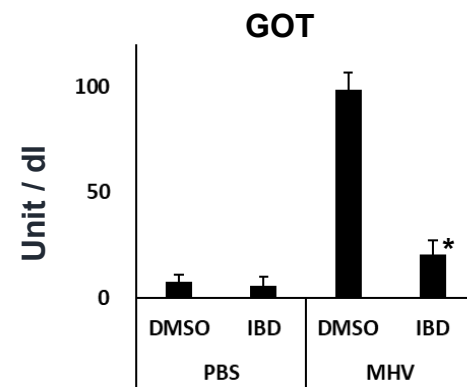
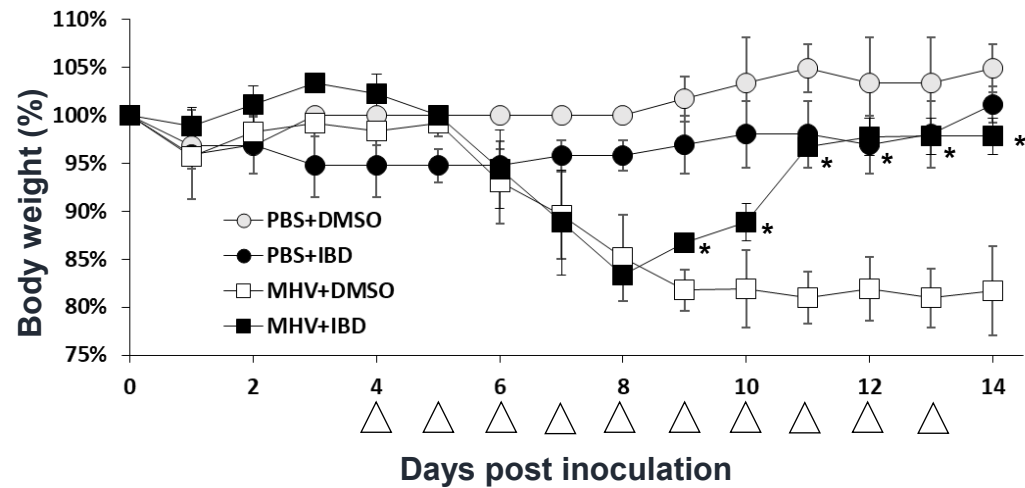


(上図) 各細胞に薬剤を図に示す濃度で投与した。6日後のWST定量した生細胞率の4ウェルの平均値を示す。赤棒は80%生細胞を示し縦棒はSDを示す。*はP<0.05を表す。

(下図) 各細胞に 10^2 pfuのMHV68及び各薬剤を図に示す濃度で投与した。3日後の培養上清中のウイルスゲノムコピー数をqPCR定量した。4ウェルずつ3回の解析した。*はP<0.05を表す。

細胞毒性の生じない濃度での抗ウイルス活性が認められなかった

MHV68感染マウスを用いた解析 —新技術の特徴—

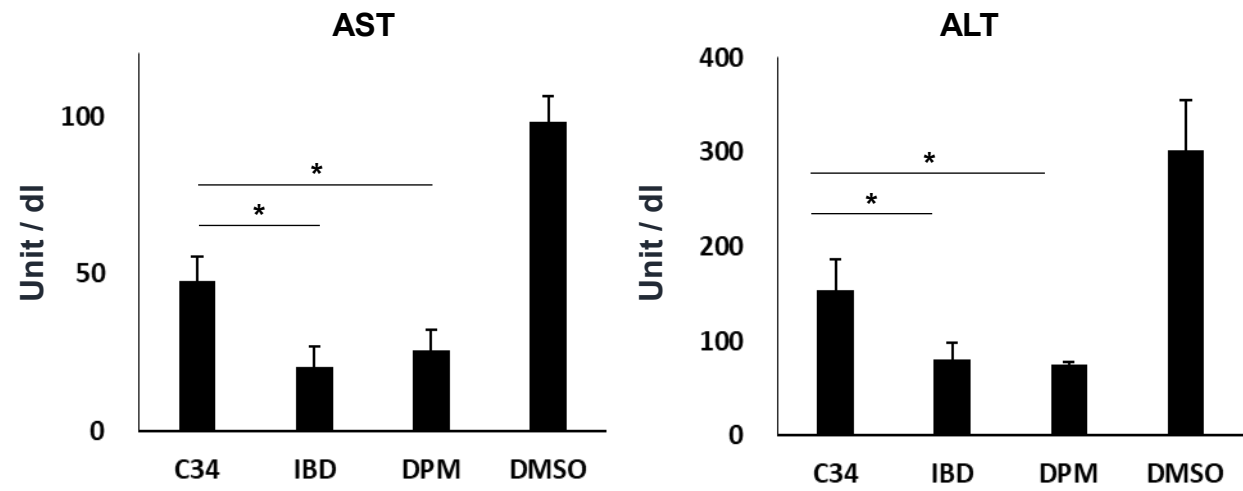


(左図) 全てのマウスに 10^6 pfuのMHV68を接種し感染させた。IBD群には $100\mu\text{g}/\text{kg}$ のIBDを、コントロール群には同量の溶媒 (0.8%DMSO/PBS) を4日目から毎日腹腔内投与した。各点は各群3匹のマウスの平均値を示し、縦棒は標準偏差を示す。

(右図) 14日後に各マウス末梢血から血清を調製しGOT量、GPT量を酵素活性として測定した。IBD群及びコントロール群各6匹ずつの平均値を示し、縦棒は標準偏差を示す。

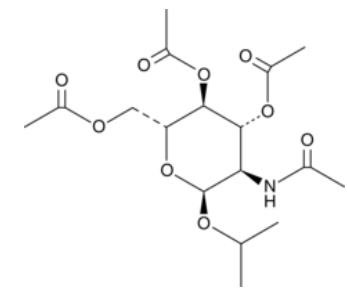
IBDはマウス生体で体重減少抑制及び逸脱酵素量の低下を示した

他のTLR4阻害剤との比較



14日後に各マウス末梢血から血清を調製しGOT量、GPT量を酵素活性として測定した。各群各6匹ずつの平均値を示し、縦棒は標準偏差を示す。*はP<0.05を示す

- TLR4阻害剤C34
- C34の肝炎への効果は既に報告済 (Kanai et al. 2023)



IBDは既知のTLR4経路阻害剤DPMと同等、かつC34と比較し有意に逸脱酵素量を低下させた

想定される用途

- IMは年間約50人/10万人発症すると推計され、IMの50～90%は肝炎を伴う。
(Katz BZ, Miller G: Epstein- Barr virus infections. Krugman's Infectious Diseases of Children,10th ed./Mosby-Yearbook Inc. 1998; 脇口宏: EBウイルスと伝染性単核症. ヘルペスウイルス感染症, 臨床医薬研究協会/中外医学社. 1996)
- よって、本邦で毎年3万人以上のEBV肝炎患者が発生していると推計できる。
- しかし、EBV肝炎は特異的治療法がなく、特異的治療薬の開発が必要である。
- EBV肝炎患者（AST, ALT量及びEBV VCA-IgM, -IgG抗体価が高値）に投与する。
- EBV肝炎の症状緩和, 死亡率抑制, 有病期間の短縮, 入院日数の短縮が期待できる。
- EBウイルス肝炎のみならず, 非ABCE型肝炎に用途を拡大できる可能性がある。

類似技術の有無及びそれらに対する優位性

類似技術① EBVワクチン製剤

- 今後安全性の検証が必要であり, 上市まで長い期間を要する.
- DPM及びIBDは安全性が既に明らかで短期間に実用化可能である.

類似技術② EBV複製阻害剤

- EBV複製が直接の原因ではないEBV肝炎には効果が期待できない.

実用化に向けた課題

- 用法用量が決まっていないため、非臨床試験の充足性を現時点で評価できない。
- 非臨床POC取得ができない場合は、再度化合物スクリーニングから実施する必要がある。

特許出願状況及び企業連携

● 特許出願状況

- DPM及びIBDを候補としたがDPMは公知のため断念
- 令和6年12月24日、IBDのみ用途特許出願
 - 発明の名称: Epstein-Barrウイルス肝炎の治療または予防用の医薬組成物
 - 出願人: 国立大学法人鳥取大学
 - 発明者: 金井亨輔
 - 出願番号: 特願2024-227924

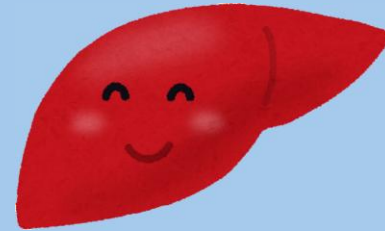
● 企業連携

- IBDの権利を有する杏林製薬に情報提供
- 肝炎治療薬は注力領域外でドラッグリポジショニングも注力外
- IBDの適応拡大を断念

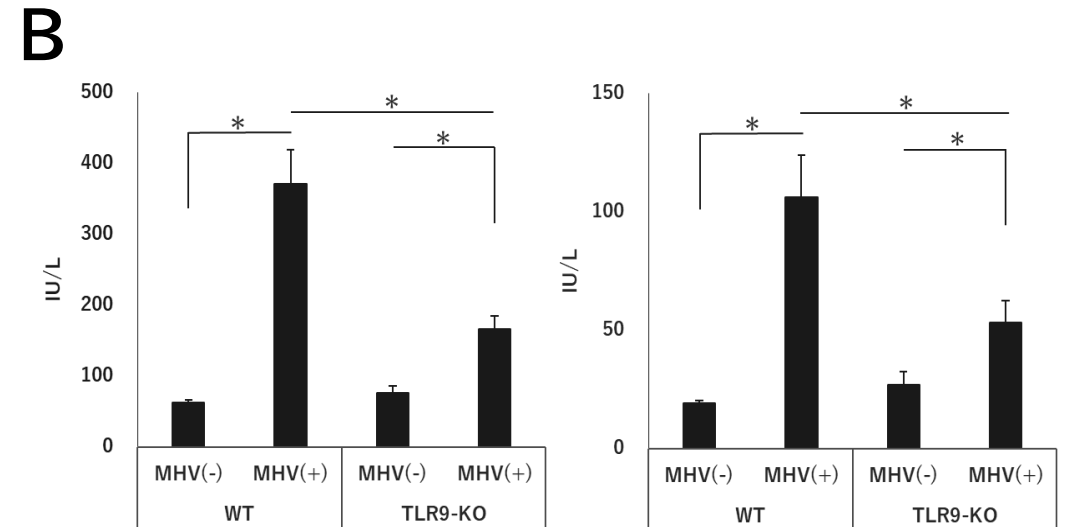
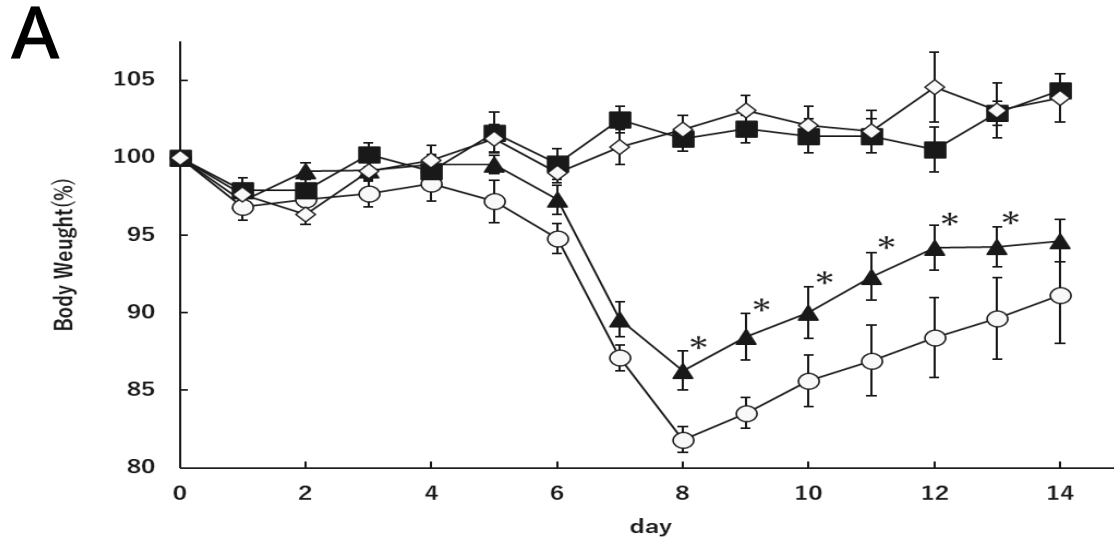
企業への期待

- EBウイルス肝炎をはじめとする非ABCE型肝炎の治療薬開発に興味のある企業
- 現時点でIbudilastそのものの実用化は難しい
- LPS-TLR4経路を阻害する、もしくは阻害する可能性のある薬剤候補
- 我々の有する評価系を用いた解析が可能
- 化合物スクリーニングから再開する準備を進めている

TLR4以外の標的分子



- 細菌由来CpG DNAはTLR9を刺激する
- 肝炎が抑制された
- **TLR9も関与する**



未発表データ

TLR9 もまたMHV68肝炎に関与している可能性が示された

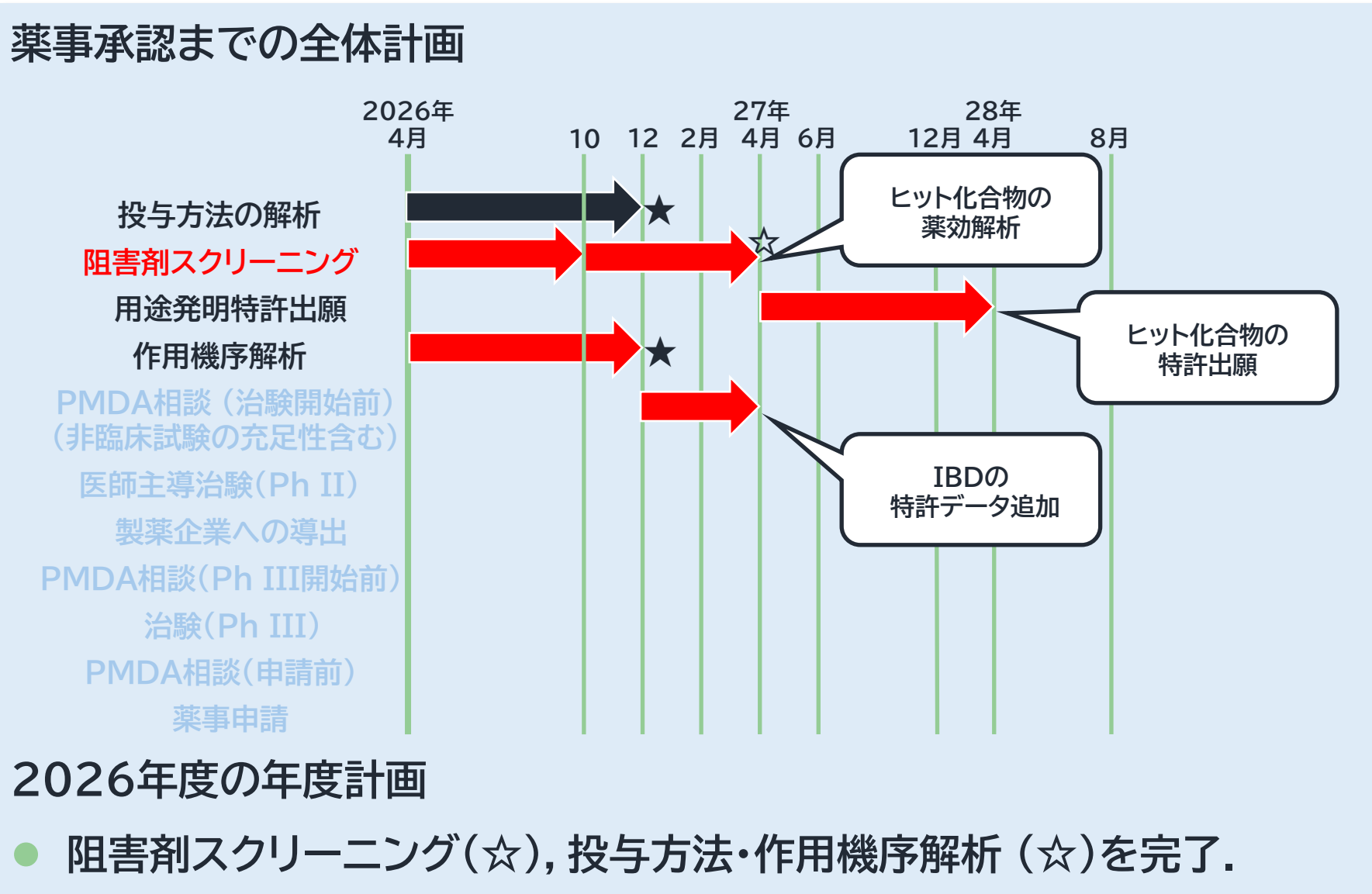
● TLR4、TLR9阻害剤スクリーニング

- 大阪大学創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)の支援を受けて行う(課題番号:6039)
- 未承認薬ライブラリを用いたスクリーニングを依頼予定
- TLR4,TLR9リポーター細胞株(InvivoGen)を準備中
- 本年度内にヒット化合物を取得し、特許出願を目指す

● IBDの投与方法・作用機序の解析

- 静脈投与、できれば経口投与による効果が望ましい。
- 至適濃度及び至適頻度、肝炎発症後投与の解析が必要である。
- IBDの作用機序の解析
- 既存の解析系を用いるため、本年度中のデータ追加が期待できる。

社会実装への道筋



お問い合わせ先

鳥取大学研究推進機構 研究戦略本部

sangakucd@ml.cjrd.tottori-u.ac.jp