

1200630017A

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎等の早期克服のための研究の総合的推進に関する総括研究

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 北 島 智 子

平成 19(2007)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

肝炎等の早期克服のための研究の総合的推進に関する研究…………… 1

(資料)

- ① 平成 18 年度新規採択課題
- ② 平成 18 年度肝炎等克服緊急対策研究事業における課題採択方針
- ③ 平成 18 年度終了課題
- ④ 平成 18 年度継続課題
- ⑤ 平成 19 年度新規採択課題
- ⑥ 平成 19 年度肝炎等克服緊急対策研究事業における課題採択方針

II. 分担研究報告

C型肝炎ウイルス研究に関する最新情報の収集…………… 9

鈴木 哲朗

勝二 郁夫

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

総括研究報告書

平成18年度 肝炎等の早期克服のための研究の総合的推進に関する研究

主任研究者 北島 智子 国立感染症研究所 企画調整主幹

研究要旨

肝炎研究の専門家からなる委員会を設け、肝炎等克服緊急対策研究事業の適切かつ円滑な実施を図った。また、肝炎研究の企画及び評価に必要な情報収集、調査を実施した。

分担研究者

勝二 郁夫（国立感染症研究所）

鈴木 哲朗（国立感染症研究所）

A. 研究目的

肝炎等克服緊急対策研究事業を効果的に実施するためには、適切な課題の設定、最適な研究者の選考、公正な研究費の配分、そして厳密な研究成果の評価が不可欠であることから、専門家からなる委員会を設置し、これを行う。また、企画及び評価に必要な情報収集、調査を実施する。

B. 研究方法

肝炎等克服緊急対策研究事業を効果的に実施するため、次の1)～3)

を通じて、

- ・ 研究者の選考及び研究費の配分方法
- ・ 研究の評価方法
- ・ 研究課題の設定

等について検討を行った。

- 1) 肝炎研究の専門家から構成される評価委員会（以下「評価委員会」という。）を組織
- 2) 中間・事後の研究を対象とした研究発表会を実施
- 3) 肝炎研究の企画評価に必要な情報収集、調査を実施

C. 研究結果

肝炎等克服緊急対策研究事業の企画及び評価のために必要な情報収集、調査を実施し、次の1)～4)を行うとともに、これらを通じて適切な研究企画及び評価について検討を行った。

- 1) 平成18年度研究終了課題の研究発表会を開催し研究課題事後評価を行った。
- 2) 平成18年度継続研究課題について研究発表会の結果をふまえ中間評価を実施した。
- 3) 平成19年度新規課題の評価を実施し採択方針を策定した。
- 4) 平成19年度新興・再興感染症研究事業における課題採択方針を策定した。

また、より適切な評価を行うための手法について評価委員会において検討を行った結果、肝炎等克服緊急対策研究事業の企画及び評価を適切に行うためには、

- ・ 研究の申請書及び報告書等に各年度における各分担研究の到達目標が明記され、それに応じて適切に研究費が配分されていることを確認することが必要であり、今後、研究の申請書及び報告書にこれらが明

記される必要があること

- ・ 主任研究者または分担研究者が、他の研究の分担研究を行っている場合には研究内容が重複しないようにすることはもとより、できるだけ研究者の重複をさけ、研究費を有効に配分するためにも、分担研究者の絞り込みが必要であること等の結論を得た。

平成18年度新規採択課題

No	主任研究者	所属施設	職名	研究課題
1	三代 俊治	東芝病院研究部	部長	E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究
2	秋葉 隆	東京女子医科大学血液浄化療法科	教授	透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究
3	井上 真奈美	国立がんセンターがん予防・検診研究センター	室長	C型肝炎の状況・長期予後の疫学像の解明に関する研究
4	藤原 研司	独立行政法人労働者健康福祉機構 横浜労災病院	院長	肝がん患者のQOL向上に関する研究
5	小池 和彦	東京大学医学部附属病院	教授	肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究

平成18年度肝炎等克服緊急対策研究事業における課題採択方針

課題番号	公募研究課題の内容
18230101	E型肝炎の感染経路の解明に関する研究
18230201	C型肝炎の状況・長期予後の疫学像の解明に関する研究
18230301	肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究

平成18年度終了課題

No	主任研究者	所属施設	職名	研究課題
1	河田 純男	山形大学医学部	教授	B型及びC型肝炎ウイルスの新たな感染予防法の確立のための感染病態解明に関する研究
2	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研	教授	B型及びC型肝炎ウイルス感染者における新たな発がん予防法の確立のための肝がん発生等の病態解明に関する研究
3	吉澤 浩司	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	教授	B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究
4	熊田 博光	虎の門病院	副院長	B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究
5	佐藤 田鶴子	日本歯科大学生命歯学部	教授	歯科診療におけるB型及びC型肝炎防止体制の確立に関する研究
6	門田 守人	大阪大学大学院・医学系研究科 病態制御外科	教授	C型肝炎への肝移植後の免疫抑制法に関する研究
7	高田 泰次	京都大学医学部附属病院 移植外科	助教授	生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による免疫抑制療法に関する研究
8	沖田 極	山口大学医学部	教授	病期別にみた肝がん治療法の費用効果およびQOLの観点からみた有効性に関する研究
9	小俣 政男	東京大学大学院医学系研究科	教授	予後改善を目指した肝臓がん再発に影響を与える因子に関する研究

平成18年度継続課題

No	主任研究者	所属施設	職名	研究課題
1	茶山 一彰	広島大学病 院消化器内科	教授	C型肝炎新規治療開発に資するプロテオーム解析を用いた治療標的分子の網羅的検索系とヒト肝細胞キメラマウスHCV感染モデルを用いた実証系の開発に関する研究
2	鈴木 哲朗 申請時 宮村	国立感染症研究所ウイルス第二部	室長	C型肝炎の治療とキャリアからの発症予防に関する基盤研究
3	大戸 斉	福島県立医科大学医学部	教授	C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究
4	石井 孝司 申請時 脇田	国立感染症研究所ウイルス第二部	主任研究官	培養細胞で感染複製および粒子形成が可能なC型肝炎ウイルス株を利用したワクチン開発
5	八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター臨床研修センター治療研究部	部長	肝硬変に対する治療に関する研究
6	青柳 豊	新潟大学教育研究院医歯学系	教授	L3分画および血流中癌細胞テロメラーゼを指標とした肝細胞癌のサーベイランスの有用性
7	木下 平	国立がんセンター東病院	外来部長	新規癌胎児性抗原を利用した肝細胞癌の診断と治療

平成19年度新規採択課題

No	主任研究者	所属施設	職名	研究課題
1	下 遠 野 邦 忠	京都大学ウイルス研究所	教授	肝炎ウイルスにより惹起される炎症性誘発要因及びウイルス増殖に対する人為的制御による肝炎征圧
2	榎 本 信 幸	山梨大学大学院医学工学総合研究部	教授	薬剤耐性肝炎ウイルス感染の病態解明と対策に関する研究
3	山 口 一 成	国立感染症研究所血液・安全性研究部	部長	ウイルス肝炎感染防止体制の確立に関する総合研究
4	脇 田 隆 宇	国立感染症研究所ウイルス第二部	部長	肝炎ウイルスの培養系を用いた新規肝炎治療法の開発
5	水 落 利 明	国立感染症研究所血液・安全性研究部	室長	肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築
6	村 上 善 基	京都大学ウイルス研究所	研究員	non-coding RNAを用いた新たな慢性C型肝炎制御による治療法開発
7	林 紀 夫	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授	B型及びC型肝炎ウイルスの感染による肝がん発生の病態解明とその予防・治療法の開発に関する研究
8	小 俣 政 男	東京大学医学部附属病院(消化器内科)	教授	ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究
9	吉 澤 浩 司	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学	教授	肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究
10	金 子 周 一	金沢大学大学院医学系研究科	教授	ジェノミクス技術を用いたウイルス性肝炎に対する新規診断・治療法の開発
11	松 浦 善 治	大阪大学微生物病研究所	教授	HCV感染における宿主応答の分子機構の解析と新規創薬標的の探索
12	熊 田 博 光	虎ノ門病院肝臓センター	副院長	肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究
13	溝 上 雅 史	名古屋市立大学大学院医学研究科	教授	テーラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究

平成19年度肝炎等克服緊急対策研究事業における採択方針

課題番号	公募研究課題の内容
19200101	肝炎ウイルスにより惹起される炎症性誘発要因及びウイルス増殖に対する人為的制御による肝炎制圧
19200201	薬剤耐性肝炎ウイルス感染の病態の解明とその対策に関する研究
19200301	ウイルス肝炎感染防止体制の確立に関する総合研究
19200401	肝炎ウイルスの培養系を用いた新規肝炎治療法の開発
19200501	肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築
19200601	新規RNA情報基盤を活用したウイルス性肝炎の進展機構の解明と治療法の開発
19200701	B型及びC型肝炎ウイルスの感染による肝がん発生の病態解明とその予防・治療法の開発に関する研究
19200801	ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究
19200901	肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究
19201001	ジェノミクス技術を用いたB型及びC型肝炎に対する新規診断・治療法の開発
19201101	HCV感染における宿主応答の分子機構の解析と新規創薬標的の探索
19201201	肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究
19201301	テーラーメイド治療を目指した肝炎ウイルスデータベース構築に関する研究

C型肝炎ウイルス研究に関する最新情報の収集

国立感染症研究所ウイルス第二部 鈴木 哲朗

研究要旨 第12回ウイルス肝炎および肝臓病国際会議（12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease）に出席した。感染研ウイルス第二部の成果報告を発表し、同時に、各国の研究者によって発表される最先端の肝炎研究、ウイルス研究の成果に関する情報を収集した。HCVの生活環、病原性機構に関する基盤的研究の推進、また新たな治療法の開発研究に繋がる有用な情報を得た。

ウイルス肝炎及び肝臓病の研究に関する国際会議に参加し、感染研ウイルス第二部における研究成果を発表するとともに、各国の研究者によって発表される最先端の肝炎研究、ウイルス研究の成果に関する情報を収集する。また、世界の第一線のウイルス学者、肝臓病学者との討論を通じて、C型肝炎ウイルス（HCV）の生活環、病原性の研究に関わる情報収集、意見交換を行う。

これにより、我が国でC型肝炎の早期克服のための研究を総合的に推進していくために有用な知見を得る。

結果及び考察

2006年7月1日より4日までフランス・パリで開催された第12回ウイルス肝炎および肝臓病国際会議（12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease）に参加した。3年毎に開かれる本国際会議は、ウイルス肝炎、肝臓病学に関する基礎研究から臨床研究に至る幅広い領域の最新の成果が発表される。

今回は、感染研ウイルス第二部の研究成果（演題名「Role of CCT and Hsc70 in the HCV RNA replication」他）を報告した。HCV 蛋

白と結合しゲノム複製を調節する新たな細胞因子の発見とウイルス蛋白—細胞因子相互作用による複製調節機序に関する発表を行った。同様の研究を行っている第一線の研究者たちと研究成果の意義、今後の課題などについて詳細に討論することができ、新たな抗HCV薬の開発へ向けて本研究を発展させる上で非常に有益な情報が得られた。また、多くのウイルス学者、肝臓病学者との討論を通じて、HCVの生活環、病原性の研究に関わる情報収集、意見交換を行った。これにより、我が国でC型肝炎の早期克服のための研究を総合的に推進していくために有用な知見を得ることができた。

結論

第12回ウイルス肝炎および肝臓病国際会議に参加し、感染研における研究成果を発表するとともに、肝炎ウイルス研究に関する最先端の情報を収集した。

C型肝炎ウイルス研究に関する最新情報の収集

国立感染症研究所ウイルス第二部 勝二 郁夫

研究要旨 第13回C型肝炎ウイルス(HCV)及び関連ウイルスに関する国際シンポジウムに参加した。本学術集会はHCV研究の世界第一線の研究者が集まり最先端の研究情報が集まることで知られている。HCVウイルスの複製機構、ウイルス蛋白の新機能、HCVの病原性と発癌機序、ワクチン、抗ウイルス療法に関する最新情報を収集し、新規治療法開発につながる有益な情報を得ることができた。

研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)および関連ウイルスに関する国際シンポジウムに参加し、感染研ウイルス第二部での研究成果を報告するとともに、世界第一線の研究者による最新の研究情報を収集する。HCVの抗ウイルス療法、ワクチン開発、病原性解析についての新情報を収集し、今後の本邦のC型肝炎の克服のための研究進展に有益な情報を得る。

結果および考察

平成18年8月27-31日、オーストラリア、ケアンズで開催された第13回C型肝炎ウイルス(HCV)及び関連ウイルスに関する国際シンポジウム(13th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses)に参加した。本会議ではHCVおよびフラビウイルス、ペスチウイルスについての最新研究成果が議論された。感染研ウイルス第二部からは6題の研究発表をし、多くの研究者達と有益な議論、情報交換をおこなった。

本会議は 1. 構造蛋白、2. 非構造蛋白、3. 翻訳と複製、4. ウイルス増殖と進化、5. ウイルス宿主相互作用、モデルシステム、重複感染、6. 病原性と発癌、7. 自然免疫、8.

獲得免疫、9. 抗ウイルス療法、10. ワクチンの各セッションに分けて討論された。

今回は p7 蛋白のウイルスイオンチャンネル機能に注目が集まり、4 題の口頭発表があった。p7 蛋白を化学合成し、NMR で構造解析をおこなった報告があった。HCV 感染性クローン(JFH1)を用いた解析から、p7 は効率よいウイルス粒子形成や放出に関与していることが示された。

脇田ら(現、ウイルス二部部長)が開発した HCV JFH1 strain を用いた HCV production 系は世界中の研究者らにより使用され、golden standard となっている印象が更になくなった。JFH1 strain を用いた HCV production 系を用いたウイルス複製の解析がウイルス二部を含めて複数の研究室から報告されていた。米国 NIH の Purcell らは、JFH1 strain を naïve な Huh-7 細胞で継続的に passage することで adaptive な mutant を取り、感染価が 100 倍から 1000 倍に向上した clone を得ることに成功した。Adaptive mutation のうち、E2, p7 の変異が重要であることが分かった。HCV JFH1 の培養系でウイルスの productivity や infectivity を促進する方法として influenza の NS1 蛋白が効

果があることが報告された(米国ノバルティス社)。

ドイツの Lohmann らは genotype 1b の Con1 starin と genotype 2a の JFH1 strain のキメラウイルスを作製した。この解析で Con1 の 5'UTR と 3'X を JFH-1 のものに置き換えると複製効率は低下する。NS5B は 3'UTR の genotype specific signal を認識する。5'UTR には同一遺伝子型の NS3/NS5A/NS5B combination が適していることを見いだした。このことから NS3 helicase, NS5A, NS5B の相互作用が RNA 合成に重要であることが示された。

ウイルス蛋白の病原性に関してでは、genotype 3a のコア蛋白と肝脂肪化の関連について報告があった。HCV 感染者から cloning したコア蛋白の遺伝子配列を詳細に検討したが、肝脂肪化に特徴的な遺伝子配列は見つからなかった。しかし、genotype 3a を発現させた肝細胞では脂肪滴の数が多く、大きさも大きかった。

新規抗ウイルス薬の開発としてシクロスポリン誘導体、糖合成・分解系阻害剤、脂肪酸合成系阻害剤、蛋白リン酸化酵素阻害剤、細胞への粒子結合阻害剤などがあり、インターフェロン誘導体や TLR7 アンタゴニストについての発表もあった。

HCV プロテアーゼ阻害剤では BILN2061 が心毒性のためドロップアウトし、現在最も有望なのは VX-950 (Telprevir) である。Genotype I の HCV の慢性肝炎の患者 34 人での human trial では 750mg の投与で virus titer 4.4 log 程度の低下が認められた。その中で薬剤耐性ウイルスの出現も認められ、A156T/V の変異が阻害剤に対する耐性が高度であった。また、PEG-IFN との併用で、単独より更に log1.5 くらい virus titer を下げる効果があった。現在、さらに大規模な human trial を行っている。

ポリメラーゼ阻害剤では Roch (R1479),

Abbott (A-848837) が進んでいた。R1479 はシチジン誘導体で 1a, 1b いずれもポリメラーゼ活性を強く抑制する。28 人の患者からクローニングしたポリメラーゼを発現させ、酵素阻害効果を検討したところ、すべて強い抑制効果があった。IFN との併用で相乗効果がみられた。

ワクチンのセッションではウイルスベクターを用いるもの 7 題、DNA ワクチン 3 題、組換え蛋白またはペプチドワクチン 3 題、抗体 1 題であった。米国カイロン社 (現、ノバルティス) の組換えサブユニットワクチンは human trial まで進んでいる。組換え E1E2 を発現、精製し、MF59C.1 というアジュバントと共に投与するもので、4, 20, 100mg/dose に分け、48 週まで 4 回投与、抗体価、中和抗体、サイトカイン産生、末梢リンパ球増殖を指標として検討したところ、いずれの投与量でも液性、細胞性免疫はいずれもよく誘導されており、低 dose でも十分な効果が得られるようであった。

ウイルスベクターでは HBV の HbsAg-S に HCV の HVR1 を組み込み、HBV, HCV 両方にワクチン効果のある VLP を作製しようとする試みがあった。HbsAg-S は 4 回膜貫通型の膜蛋白であり、第二、第三の細胞外ループドメインに組み込むことでマウスに HBV, HCV 両方の抗体を誘導することを示した。

結論

オーストラリア、ケアンズで開催された第 13 回 C 型肝炎ウイルス及び関連ウイルスに関する国際シンポジウムに参加し、感染研ウイルス二部の研究成果を報告し、最新の HCV 研究情報を収集した。