

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 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 北 島 智 子

平成 20(2008)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

平成19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	1
---	---

(資料) ① 平成19年度新規採択課題

② 平成19年度継続課題

③ 平成19年度終了課題

④ 平成20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

⑤ 平成20年度新規採択課題

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

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19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

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
- 4) 平成19年度から、プログラ

ムオフィサー(研究協力者等)によるピアレビューを試行

- 5) プログラムオフィサーの評価レポートをもとに、ディスカッションを行い、評価結果を取りまとめ、研究成果として評価委員会に報告

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)～5)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19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20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20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20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を策定した。
- 5) これらの評価等に資するため、今年度から研究協力者によるピアレビューを試行した。(本人を除く25研究課題のうち、17課題から研究班会議の案内を受け、14課題の班会議に出席し評価を試行) これらの評価結果をもと

に、今後の研究の方向性について検討した結果、次の意見を取りまとめた。

- ① 感染経路対策については、わが国では主な感染経路が母子感染という認識が長く続き、これに対する対策が講じられることにより母子感染は減少した。一方、わが国においても水平感染は増加傾向にあるが、これに着目した対策は行われていない。諸外国においては水平感染が重視され、ワクチン接種の方法もわが国とは異なっている。わが国においても、ワクチン接種のあり方を含めて水平感染に対する対応を検討する必要がある。
- ② 母子感染については、減少しているもののこれをフォローアップする必要があるが、疫学的な動向を適切に捉えるための研究が不足しており、新たな手法による母子感染の実態把握が必要であると考えられる。
- ③ 若手育成型の研究については、研究班の育成のため、他の研究班との合同班会議等を行うなどの工夫があると発展するのではないかと。
- ④ 評価委員会の指摘等により、主任研究者及び分担研究者の重複はかなり解消されたが、一部に重複しているものがみられる。各研究のさらなる効率化を図る必要が

ある。

D. 考察

平成 19 年度、肝炎克服緊急対策研究事業において、はじめてピアレビューを実施したが、毎年開催している研究発表会では把握できない詳細な情報を得て、研究評価を実施することができたのではないかと。

特に、本研究事業は分担研究者等の重複が指摘されていることから、ピアレビューにより、それぞれの研究班の重複や不足している課題の洗い出しが可能となることが期待される。

研究事業の質を上げ、効果的な研究を実施するうえでもピアレビューは効果的であるが、プログラムオフィサーは単に「冷ややかなピアレビュー」を行う存在であるに留まらず、むしろ積極的に各研究班の研究活動に介入し、軌道修正や問題解決のための助言を行い、研究の推進をエンカレッジするところの、いうなれば「**Promotion Officer**」的性格をも併せ備えた存在になるべきかもしれない。即ち、「評価」に留まらずスポーツにおける「コーチング」に相当する仕事をプログラムオフィサーが担うことにより、研究事業全体の質の向上に貢献できるのではないかと意見があった。

一方、プログラムオフィサーのマンパワー等からピアレビューの限界もあり、本年度については本研究全体の

レビューとはなっていない。17 課題の研究班から会議案内を受けたが、さらに多くの研究班から情報を得る必要がある一方、プログラムオフィサーとして評価を実施する研究協力者の人数からいって、すべての研究班に行くことは困難であり、緻密な研究評価を実施するためには、さらにマンパワーの確保が必要である。

今後、さらに効果的効率的にピアレビュー等、有効な評価を実施するための方策について、研究を深める必要がある。

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	慶応義塾大学 医学部	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	京都大学大学院医学研究科付属ゲノムセンター	産学官連携准教授	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恒常性制御学	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分子ウイルス分野	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	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	公立大学法人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年度継続課題

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19年度終了課題

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 輸血・移植免疫部	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	独立行政法人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 学系医学部第三内科	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上 腹部外科	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20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
20280101	ウイルス性肝炎の進行防止に関する研究
20280201	慢性肝疾患における肝臓の線維化の機構解明と線維化の阻止に関する研究
20280301	高齢者等の治療法及びウイルス肝炎治療における副作用の軽減や補助療法に関する研究
20280401	肝疾患診断の費用対効果に関する研究
20280501	肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究
20280601	データマイニング手法を用いた効果的な治療法に関する研究
20280701	ウイルス性肝炎の母子間感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究
20280801	非アルコール性脂肪肝疾患の病態に関する研究
20280901	チンパンジーの代わる肝炎実験動物モデルを用いたウイルス性肝炎に関する研究
20281001	肝炎ウイルスワクチン開発の基盤研究
20281101	肝炎ウイルスキャリア成立の分子基盤に関する研究とそれに基づくキャリアからのウイルス排除と発症予防に関する研究
20281201	肝炎研究の分野に新たに参画する研究者を促進し、社会的にも重要な肝炎に関する各種研究の推進を図ることも目的とする研究

平成20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	有井 滋樹	国立大学法人東京医科歯科大学・大学院歯学総合研究科	教授	肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発
2	中面 哲也	国立がんセンター東病院 臨床開発センター・がん治療開発部	機能再生室長	癌胎児性抗原を利用した肝がんの超早期診断法と発症予防ワクチンの開発
3	河田 則文	大阪市立大学・大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学	教授	インターフェロンの抗肝線維化分子機構の解明とその応用
4	佐多 通夫	久留米大学医学部・内科学講座消化器内科部門	教授	肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究
5	鈴木 一幸	岩手医科大学医学部・医学部第一内科	教授	肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン作成を目指した総合的研究
6	泉 並木	武蔵野赤十字病院・消化器科	部長	データマイニング手法を用いた効果的なC型肝炎治療法に関する研究
7	八橋 弘	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター	治療研究部長	データマイニング手法を用いた効果的な治療法に関する研究
8	岡上 武	社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会吹田病院・内科	院長	非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、治療法の開発に関する研究
9	茶山 一彰	広島大学病院・消化器内科	教授	ヒト肝細胞キメラマウスを用いた治療抵抗性の肝炎に関する研究
10	石井 孝司	国立感染症研究所 ウィルス第二部・ウィルス第二部	主任研究官	肝炎ウイルスワクチン実用化のための基盤的研究
11	鈴木 哲朗	国立感染症研究所 ウィルス第二部・ウィルス第二部	室長	C型肝炎ウイルスキャリア成立の分子基盤と新規治療薬開発のための基礎的研究
12	磯田 勝弘	国立大学法人大阪大学・大学院 薬学研究科	助教	Claudin-1を標的としたC型肝炎ウイルス感染阻害法の開発と臨床応用に向けた疫学調査
13	井出 博生	東京大学・医学部付属病院	助教	肝炎の予防および治療法に関する費用対効果分析
14	楠本 茂	公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学	助教	リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する研究

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14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 (14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease) に参加した。本シンポジウムは、C型肝炎ウイルスに関する最新の基礎研究成果が発表されることで知られ、感染研ウイルス第二部の成果報告を行うとともに、HCVの生活環、病原性に関する最先端の情報収集を行った。HCVの粒子形成機構、ゲノム複製機構、持続感染機構などに関して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

2007年9月9日より13日までイギリス・グラスゴーで開催された第14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 (14th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses) に参加した。年一度世界各地で開かれる本シンポジウムは、HCVに関する最新の基礎研究成果が集約的に発表される。また、ウイルス学的に近縁なフラビウイルス、ペスチウイルスについても研究報告され、特に複製増殖

機構など HCV より研究の進んでいる分野については近縁ウイルス間で比較対比させながら討論される。

感染研ウイルス第二部からは HCV の生活環の分子機構に関する演題を中心に 6 題の研究発表を行った。また、「Pathogenesis and Virus-host interactions」「Vaccines」「Virus entry」「Translation and genome replication」「Virus assembly and release」「Antivirals」などの各セッションについて情報収集を行った。

JFH-1 株を利用した HCV 感染増殖細胞系が報告され 2 年が経過したが、この実験系を用いた HCV の生活環に関する研究が大きな進展を見せている。ウイルスエントリーについては、従来知られていた CD81、SR-BI、DC-SIGN、L-SIGN に加え claudin-1 が感染過程、特に internalization に重要であることが明らかとなり、また細胞接着面を介して HCV が細胞から細胞へ伝搬 (cell-to-cell transmission) していることが初めて示された。ウイルス粒子のアセンブリーと細胞外への放出過程については、粒子形成に重要なコア蛋白領域、アミノ酸残基が報告され、ウイル

コアセンプリーにおける細胞リポ蛋白の役割が示された。また、感染研から発表した「コア-NS5A 蛋白相互作用を介した粒子形成調節機構」も注目された演題のひとつの印象を受けた。本研究成果は現在、欧文科学専門誌へ投稿準備段階にあり、これについて国内外の第一線の研究者と討議する機会が持てたことは今後の論文作製のために極めて有益であった。また、前述のように HCV の感染増殖過程の分子機構について新たに見出された多くの知見は、治療薬開発のための新しい分子標的となりうるものと期待される。我が

国の C 型肝炎対策研究事業を推進、発展させていくために有用な情報を数多く得ることができた。

結論

第 14 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。