

201228017A (別添あり)

厚生労働科学研究費補助金
B型肝炎創薬実用化等研究事業

B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究
平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成25(2013)年3月

B型肝炎創薬実用化等研究事業

「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」

平成24年度

研究組織

研究代表者

正木尚彦 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究協力者 (PO)

今関 文夫 国立大学法人千葉大学 総合安全衛生管理機構 (教授) 機構長
(平成24年8月から平成29年3月まで)

植田 弘師 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子薬理学研究室 教授
(平成24年7月から平成29年3月まで)

武部 豊 国立感染症研究所 エイズ研究センター (厚生技官) 研究員[中国CDC
・AIDS/STD制圧予防センター客員教授]
(平成24年11月から平成26年3月まで)

萩原 正敏 京都大学大学院 医学研究科 生体構造医学講座 形態形成機構学教室
教授
(平成24年7月から平成29年3月まで)

花岡 文雄 学習院大学理学部生命科学科 教授
(平成25年1月から平成29年3月まで)

三代 俊治 東芝病院 研究部 部長
(平成24年7月から平成29年3月まで)

アドバイザー

後藤 俊男 理化学研究所 創薬・医療技術基盤プログラム
プログラムディレクター

研究協力者は五十音順
所属・役職は研究参加当時のもの

目 次

I. 総括研究報告

「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」	1
独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター長	正木 尚彦
【資料1】 平成24年度新規採択課題	4
【資料2】 PO意見一覧表	5
【資料3】 平成24年度厚生労働科学研究費補助金公募要項（抜粋）	16
【別添】 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」成果概要	21

II. 分担研究報告

「B型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査」	29
独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究員 肝炎情報センター長	山極洋子 正木尚彦
【資料4】 B型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査票	31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 (B 型肝炎創薬実用化等研究事業)
「B 型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」

独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長 正木 尚彦

平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業の事務局機能を充実させるために、7 名の研究協力者にプログラム・オフィサーを委嘱し (内科系 4 名、薬学系 2 名、分子生物学系 1 名)、16 研究班の班会議への参加による研究内容の把握、研究評価委員会への情報提供を行った。さらに、創薬に対する患者のニーズを正確に把握する目的で、全国の肝疾患診療連携拠点病院に通院する B 型肝炎患者を対象としたアンケート調査を企画した。平成 25 年 7 月現在、59 拠点病院および、研究代表者が所属する国立国際医療研究センターの 2 病院の計 61 施設の協力が得られており、平成 25 年 11 月末までに約 7,000 部のアンケート調査票を配布する予定である。

はじめに

わが国には B 型・C 型肝炎ウイルスに感染している者が合計 300~370 万人存在すると推定されており、うち、約 110~140 万人が B 型肝炎ウイルスキャリアと考えられている。C 型肝炎とは異なり、B 型肝炎の場合は、核酸アナログ製剤を長期に投与しても、患者体内からの完全なウイルス排除はいまだにきわめて困難な状況である。平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業では、医学のみならず、薬学、工学等の多分野の英知を結集して、ウイルス排除を目指した新規薬剤の開発が強く求められている。事業の遂行にあたっては、研究遂行の妥当性、実現性、進捗度等は厳格にチェックされるべきことはいまでもないが、それに加えて、これら新規薬剤を投与されることになるであろう B 型肝炎患者におけるニーズを正確に把握する必要があると考えられる。そこで、本研究班の取り組みとして、研究事業全体が円滑に進行するように、研究課題についての評価の支援を行うとともに、研究の評価に必要な情報収集・調査の実施、円滑かつ適切な研究評価を行うための研究情報の共有や評価の円滑化のための方法の検討・改善について研究する。

1. 研究計画

B 型肝炎創薬実用化等研究事業は平成 24 年度から開始され、原則として向こう 3~5 年間は同一研究班で継続されることになる。本事業を適切かつ円滑で効果的に実施することは、厚生労働省の肝炎対策の推進において必須であり、研究成果の評価等が適切に行われることが必要不可欠である。

1) 研究の企画・評価に関する機能の整備：研究協力者等の研究班会議への参加による研究内容の

把握、および、評価委員会への情報提供を綿密に行うこととする。肝炎等克服緊急対策研究事業では、初年度は書面審査のみの中間評価が行われヒアリングは割愛されているが、本研究事業では初年度からヒアリングを開催することも検討する。2 年目に入り、本研究事業に係わる研究代表者、研究協力者間での情報共有を目指したホームページ、掲示板の開設に向けての作業も進めているところである。

2) 初年度~2 年目に B 型肝炎患者を対象とした全国的な意識調査を行う。

平成 25 年度は拠点病院に通院する B 型肝炎患者を対象として「B 型肝炎に対する新しい治療法についてのアンケート調査」を行い、種々の患者背景因子を用いたデータマイニング解析を実施する。情報収集のツールとして、平成 19 年度以降全国において整備されてきた都道府県肝疾患診療連携拠点病院 (70 施設) と肝炎情報センターとのネットワークを全面的に活用することとする。調査票の内容として、患者の各種背景因子、診断名 (無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌等)、治療歴、治療効果、有害事象の有無・詳細、抗ウイルス療法に対する患者意識調査等を想定している。これらの解析結果に基づいて、患者が治療薬剤に求めている真のニーズを明らかにするとともに、本研究事業の各研究代表者へも情報提供することにより、必要な軌道修正を図ることが可能となる。ひいては新規薬剤のあり方に資するものと期待される。

3) 2 年目以降に B 型肝炎患者に関する全国規模のデータベース構築を目指す。

データの精度、および継続性を担保するために、核酸アナログ製剤治療に対する医療費助成を受けている B 型肝炎患者を対象とし、情報収集のツ

ールとして、平成 21 年度以降構築してきた自治体肝炎対策部署と肝炎情報センターとのネットワークを全面的に活用する。尚、研究代表者はすでに平成 21 年度から厚生労働科学研究（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」を行い、「インターフェロン療法に係わる公費助成を受けたB型・C型肝炎患者の治療成績に関する全国規模のデータベース構築」に取り組んできた実績があり、患者データベース用の専用サーバーを肝炎・免疫研究センター内に設置し運用している。

尚、1)～3)の遂行にあたっては、肝炎情報センターの山極洋子研究員（医師職；研究協力者）、および、研究評価委員会事務局事務員が担当する予定であるが、特に、2)に係わる解析業務に関しては外部の専門業者へ委託することにしており、既存業務への過剰負担を発生させることなく遂行可能であると考えている。

4) 研究成果の公表方法

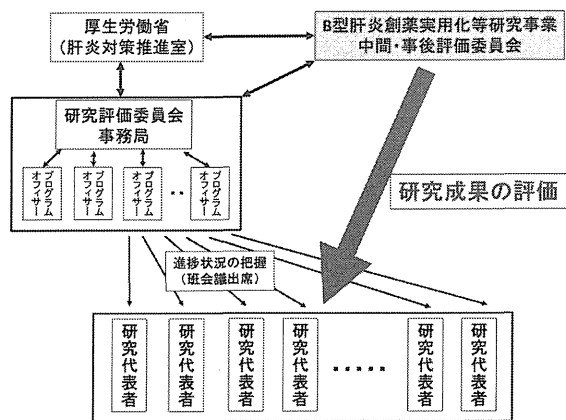
専門学会等での発表、原著論文を刊行すると共に、一般住民へも分かり易く研究成果を提示するために、研究代表者がセンター長を務める肝炎情報センターのホームページ上での公開を検討する。

2. 初年度の進捗状況

平成 24 年度の研究計画とした1)、2)について、研究費繰り越し期限とした平成 25 年 8 月末までの進捗状況を示す。

1) 研究の企画・評価に関する機能の整備：

研究評価委員会事務局の機能として各研究代表者が主催する各年度の班会議へPO（プログラム・オフィサー）として参加し、研究の進捗状況の評価を行う必要がある。PO報告書は研究評価委員会（中間、事後）へ提出する資料の一つとな



る。現在、本研究事業のPOとして、本指定研究の研究代表者（正木尚彦、臨床系）を加えた臨床系4名、薬学系2名、分子生物学系1名が担当している。さらに、短期間に創薬実用化を目指すというミッションを円滑に遂行するために、事務局アドバイザーとして理化学研究所 創薬・医療技術基盤プログラム プログラムディレクターが参画している。

平成 24 年度中に開催された 22 回の班会議（合同班会議含む）、PO報告書について資料 2 にまとめた。また、初年度ではあるものの、16 研究代表者を対象とした研究発表会、および、評価委員会を平成 25 年 1 月 31 日に開催し、研究成果の評価、ならびに次年度への継続が妥当か否かについての議論が行われた。

2) B型肝炎患者を対象とした全国的なアンケート調査：(分担研究報告書を参照)

アンケート調査票（資料 4）では、患者の一般的な背景因子、診療環境、治療歴（特に、インターフェロン、核酸アナログ）、新規薬剤の期待等について、該当項目選択方式に加えて自由記載方式での回答を求めることとした。アンケート調査実施に関しては国立国際医療研究センター倫理委員会での審査を受け、平成 24 年 12 月 20 日付けで承認を得た。本アンケート調査には、国立国際医療研究センターの 2 病院（戸山、国府台）のほか、59 肝炎診療連携拠点病院が参加する予定である（平成 25 年 7 月 31 日現在）。尚、59 拠点病院のうち、当該施設での倫理委員会審査が必要 42 施設、不要 17 施設であり、前者については、倫理委員会承認通知書入手の後に必要部数を担当者あて送付することとした。尚、アンケート調査票の配布予定部数は約 7,000 部である。

3. まとめ

平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業は、16 研究課題で総額 28 億円の研究費が割り当てられている。従来の肝炎等克服研究事業と比較しても、1 研究課題あたりの研究費の平均は 4～5 倍になっており、かつ、3～5 年間の研究期間内に創薬実用化を目指すという、確実なアウトカム獲得が求められている研究事業である。従って、本研究事業全体として情報共有を図りつつ着実に前進する必要がある。本研究班では評価委員会事務局としてのマネジメント機能を遂行するとともに、患者のニーズに則した創薬であるよう情報収集に努める必要がある。

4. 研究発表(本研究に関わるもの)

・論文発表

- 1) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut 61(5):765-73, 2012.
- 2) 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策. 医学のあゆみ 240(12): 997-999, 2012.
- 3) 正木尚彦. 急性肝炎サーベイランスの現状. わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011 (山本和秀監修、考田雅彦・能祖一裕編集)、中外医学社、東京、pp20-25、2012.
- 4) 正木尚彦. 第XVIII章 肝疾患診療に関する病診連携 1. 肝疾患診療連携拠点病院ならびに肝疾患診療連携ネットワーク. 第XIX章 肝疾患診療に関連する法律、制度 2. 肝炎対策基本法、3. 肝炎治療特別促進事業 (医療費助成制度). 肝臓専門医テキスト、日本肝臓学会編、南江堂、東京、pp460-464、pp472-473、pp474-479、2013.

・学会発表

- 1) 正木尚彦、溝上雅史. 国立病院機構共同研究 [肝疾患]グループと都道府県肝疾患診療連携拠点病院網との今後の関わりについて. シンポジウム 28 肝疾患共同研究の軌跡と今後の展望. 第66回国立病院総合医学会、神戸、2012.11.17.

5. 知的財産権の出願・登録状況

- ・特許取得 なし
- ・実用新案登録 なし
- ・その他

H24年度厚生労働科学研究費補助金

B型肝炎創薬実用化等研究事業 採択研究課題一覧<合計16件>

課題番号	研究課題	研究代表者	所属
H24-B創-肝炎-一般-002	B型肝炎ウイルス感染症に対する新規の治療薬の研究・開発	満屋 裕明	熊本大学大学院生命科学研究部 教授
H24-B創-肝炎-一般-003	次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究	小嶋 聡一	独立行政法人理化学研究所基幹研究所分子リガンド生物研究チーム チームリーダー
H24-B創-肝炎-一般-004	B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究	脇田 隆字	国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長
H24-B創-肝炎-一般-005	B型肝炎ウイルス感染受容体の分離・同定と感染系の樹立及び感染系による病態機構の解析と新規抗HBV剤の開発	上田 啓次	大阪大学医学研究科 教授
H24-B創-肝炎-一般-006	HBVの感染初期過程を評価する系の開発とそれを用いた感染阻害低分子化合物およびレセプター探索	下遠野 邦忠	独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 特任部長
H24-B創-肝炎-一般-007	B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	成松 久	独立行政法人産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター 研究センター長
H24-B創-肝炎-一般-008	B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発	加藤 直也	東京大学医科学研究所 特任准教授
H24-B創-肝炎-一般-009	B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究	藤田 尚志	京都大学ウイルス研究所 教授
H24-B創-肝炎-一般-010	HBV cccDNAの制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
H24-B創-肝炎-一般-011	人工キメラ遺伝子と肝臓特異的な輸送担体の開発を基盤とした肝臓内HBV DNA不活化を目指した新規治療法の開発	溝上 雅史	独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長
H24-B創-肝炎-一般-012	B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究	森屋 恭爾	東京大学医学部附属病院 教授
H24-B創-肝炎-一般-013	B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究	田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
H24-B創-肝炎-一般-014	ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究	小原 道法	公益財団法人東京都医学総合研究所 感染制御プロジェクト プロジェクトリーダー
H24-B創-肝炎-一般-015	免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授
H24-B創-肝炎-一般-016	革新的な動物モデルや培養技術の開発を通じたHBV排除への創薬研究	茶山 一彰	広島大学大学院医歯薬保健学 総合研究院 教授
H24-B創-肝炎-一般-017	ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発	山村 研一	熊本大学生命資源研究・支援センター 教授

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究	小嶋 聡一 (独立行政法人理化学研究所基幹研究所 分子リガンド生物研究チーム チームリーダー)	2012/7/5			
B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究	森屋 恭爾 (東京大学医学部附属病院 教授)	2012/8/2			
B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	成松 久 (独立行政法人産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター研究センター長)	2012/8/8	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎と臨床との架け橋的内容であり、医工連携の重要性が再認識された。 ・産総研は数多の実績を有しており、その総合力は非常にすばらしい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床への応用の可能性については今後の検討が必要。 ・今後の研究の進捗には、mgオーダーでのHBsAgの精製が課題となろう。 	
ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究	小原 道法 (公益財団法人東京都医学総合研究所・感染制御プロジェクトリーダー)	2012/8/9	<p>ともすれば短期的研究成果(論文発表等)の捻出努力に終始しがちな通常グラントと異なり、せつかく時間的にも金額的にも恵まれた本グラントのような研究事業に於いては、目先の小業績には拘泥せぬ「やってみないとわからない」類いの大胆実験が(も)試みられるべきである。その意味で、保富康宏班員による「垂直感染様式によりHBVが持続継代されて行くtupaia colony作成の試み」は是非ともチャレンジして欲しいテーマの一つである。五年計画で。</p>		

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究	脇田 隆字 (国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長)	2012/8/30 (合同 班会議)	両班ともに基礎的な研究班であり、B肝創薬研究事業の他班の研究に資する内容である。脇田班は創薬のターゲットとなりうるウイルス複製ポイントに関する知見を提供し、田中班が簡便な培養細胞系を確立出来れば、創薬候補のスクリーニングが効率的に行えることになる。	これまでHCV研究を行っていた基礎研究者がHBVに流れ込んで来たという印象は拭いえない。両班ともに17名の研究分担者を抱え込んでおり、あまりに多岐にわたる研究テーマを並べている。研究代表者による統括能力が問われることになる。5年間を目途とした研究事業であることから、2年目、3年目にしかるべき整理が必要であろう。	
B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞系の開発に関する研究	田中 靖人 (名古屋市立大学大学院医学研究科教授)				
B型肝炎癌における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発	加藤 直也 (東京大学医科学研究所 特任准教授)	2012/8/31			
免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎 (大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授)	2012/9/4	uPA-SCIDマウスに代表される従来のB型肝炎ウイルス感染動物モデルは、免疫不全マウスを用いることから、ウイルスに対する免疫応答が解析できない上、維持繁殖が困難で作成にコストがかかるなど、問題が多かった。研究代表者はこうした問題点を克服すべく、様々なB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの可能性を追求できる、網羅的かつ有機的に連携した研究班を組織している。それぞれの研究者の研究バックグラウンドが異なることから、本研究開発を進める上で、シナジーが期待できる。	研究バックグラウンドが異なる研究者のアイデアや技術を組み合わせ、本研究を有機的に発展させるため、密接に情報交換を行い、有望な技術に研究開発をフォーカスさせて行く必要がある。また、実際に抗B型肝炎ウイルス薬を検討している研究グループと密接な共同研究を実施することによって、一層効果的な研究開発ができるものと期待される。	

課題名	研究代表者 (所属機関名・ 職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
B型肝炎ウイルス感染受容体の分離・同定と感染系の樹立及び感染系による病態機構の解析と新規抗HBV剤の開発	上田 啓次 (大阪大学大学院医学系研究科感染免疫医学講座ウイルス学教授)	2012/9/15	Hepadnaviridaeという珍無類のウイルス群のbiology/virologyに関する積年の謎を解明することなくして真の意味での抗HBV創薬への道は拓けない。本研究班の眞骨頂がHBV receptor分離同定への果敢な挑戦にあることは班長及び班員の等しく認識するところであり、班の構成もそれに相應しいものとなっている。拙速を避け、寧ろ敢えて回り道することすら辭さず、五年という恵まれたタームを有効活用して頂き度い。		
B型肝炎ウイルス感染症に対する新規の治療薬の研究・開発	満屋 裕明(熊本大学大学院生命科学研究部教授)	2012/9/17	研究代表者はHIV創薬での豊富な経験を有しており、すでにHBVに対する候補薬剤を研究代表者がNIHに150~200種類、研究分担者が某メーカーに約60種類、検討可能な状況にあることから、早期実用化への期待が持てる研究班である。	1)上記の薬剤がすぐに本研究班における検討に供せられるか否か、明らかではない。他施設との特許権の問題などがクリアされる必要があろう。2)本研究班は、新規薬剤合成班、結晶構造解析班、スクリーニング班、体内動態・毒性検討班、さらには、臨床試験・疫学陣と、明確な役割分担で構成されている点は評価しうるが、まずは、候補薬剤がいつ俎上に載せられるか次第でもある。初年度の研究成果として、上記の手持ちの候補薬剤のいずれかに関する検討結果が精一杯であろうか。	

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究	藤田 尚志 (京都大学ウイルス研究所 教授)	2012/10/2	B型肝炎ウイルスの増殖は核酸アナログ製剤により制御されるようになってきたが、患者自身の免疫機構の活性化なくしてはウイルス感染を完全に制御することは難しいと考えられる。B型肝炎ウイルスにはチンパンジー以外の感染実験系がなく研究の妨げとなっていたが、ヒト肝細胞に近い形質を有する複数の培養細胞系とヒト肝細胞キメラマウスを用いた種々の感染実験系の準備ができており、B型肝炎ウイルス感染症における自然免疫回避機構を解析するための準備は整っている。この研究による新たな知見を基に新規薬剤の開発が期待される。	現時点では特にはないが、B型肝炎ウイルスの研究は初めての班員も多くみられるので、お互いの情報の交換・共有をさらに勧めることが必要と思われる。	
B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究	藤田 尚志(京都大学ウイルス研究所 教授)	2012/11/19 (合同 班会議)	HBVの潜伏感染を防ぐためにも、HBVによる自然免疫活性化機構の研究は重要である。		今後の研究の展開に期待する。
HBV cccDNAの制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	金子 周一(金沢大学医薬保健研究域医学系 教授)		cccDNAを排除することは、HBVの潜伏感染を防ぐ点から重要である。	創薬の専門家と連携する必要がある。	
B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究	田中 靖人(名古屋市立大学大学院医学研究科 教授)		HBV持続感染系の確立を目指す包括的な研究を行っている。特に3次元培養系はユニークで興味深い。		将来的に研究の焦点を絞る必要が生じる可能性がある。
ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究	小原 道法(公益財団法人東京都医学総合研究所感染制御プロジェクト プロジェクトリーダー)		本班が研究対象とするツパイは、ユニークな原猿類でHBV感染動物モデルとして優れた特性を有する。本班による、全ゲノム解析はモデル動物として利用する上で有用な情報を提供するものと高く評価できる。		評価系として使えるような近交系を確立できれば、創薬の面でも有用な実験系となるであろう。

課題名	研究代表者 (所属機関名・ 職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎(大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授)	2012/11/19 (合同 班会議)	B型肝炎の新しい治療法を開発するためには、新しいモデル動物が必要である。本班では、肝細胞と免疫系の双方を視野に入れて、ヒトとマウスの相互作用を勘案した次世代型のモデル動物を、網羅的に作成している。分担研究者との連携によるロードマップもしっかり考慮されており、実現性が高いと期待できる。		造血幹細胞からの移植系は、少し時間がかかりそうである。
革新的な動物モデルや培養技術の開発を通じたHBV排除への創薬研究	茶山 一彰(広島大学大学院医歯薬保健学総合研究院 教授)		本班はTK-NOGやuPA/scidなど優れたマウスモデルを作成した実績を有する研究者で組織されている。uPA/scidから採取した肝細胞を用いることで、高い感染効率の実験系を確立しており、肝炎モデルマウスの実現も期待できる。miRNAに関しても、新しい知見を得ている。	TALENは興味深いですがすぐには現実的な治療法にはなり得ないので、創薬研究者との連携が今後必要となると思われる。	
ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発	山村 研一(熊本大学生命資源研究・支援センター 教授)		肝臓チンパンジー化マウスはHBV感染実験系としてユニークなアイデアである。チンパンジーの血液細胞からiPS細胞を樹立して、マウス内で肝臓を作るのは、世界で初めての試みである。		
次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究	小嶋 聡一(独立行政法人理化学研究所基幹研究所分子リガンド生物研究チーム チームリーダー)	2012/11/22	創薬研究に密接に関連する最先端研究者で構成されており、無駄が無く、成功の可能性が高い研究戦略として計画されている。	最終ゴールとして数個のpreclinicalなリード化合物で、企業導出できるものを見出すということにとどまっているが、一歩進んで医師主導型臨床試験を行う事、あるいはその可能性に向けた計画が望ましい。ADMET _{tox} に関するチームとしてはもう少し充実させることが望ましい。合成研究者の数が十分であるかは今後の検討課題かも知れない。	

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	成松 久 (独立行政法人産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター研究センター長)	2012/11/26	課題1～5と役割分担が明確であり、班全体としての最終目標をしっかりと見据えて、特に、基礎研究が着実に進行している。課題1では精製HBs抗原10ngで糖鎖プロファイル取得が可能であることを見出している。課題2ではHBV感染(付着)に必要な宿主細胞側の糖鎖解析が進められた。課題5では「ヒト型糖鎖をもつHBs抗原」を酵母菌に発現させることで、ワクチン効率のさらなる向上が期待される。基礎研究面では短期間にかなりの実績を上げつつあると評価しうる。	課題3では組み換えHBs抗原の精製が目的とされたが、HuH-7細胞へのHBs空粒子の取り込み実験が緒についた段階であった。課題4では糖鎖合成阻害剤のHBV粒子分泌への影響が検討されたが、毒性、アッセイ系のスモールスケール化が今後の課題とされた。今後、臨床材料を用いた検討を併せ行うことにより、基礎研究で得られた新たな知見が検証される必要がある。	
革新的な動物モデルや培養技術の開発を通じたHBV排除への創薬研究	茶山 一彰 (広島大学大学院医歯薬保健学総合研究院 教授)	2012/11/30	意欲的且つ特色のある研究が進行中である。(1) この班の最も大きな特色が、新規の着想による新しい研究ツールの開発とその応用研究である。cDNA-uPA/SCIDマウス(立野)、免疫応答を有する肝炎モデルマウス(丸澤)、TALEによるHBV阻害技術(山本/佐久間)、さらに「萌芽的」であるが、加藤/藤田らによる異分野からの経口核酸医薬の開発研究など、あたらしい切り口からの創薬研究、その基盤的技術開発に、大きなポテンシャルを感じた。また(2) 瀬谷らによる地道でsolidな仕事に好感がもたれる。研究代表者の強力なリーダーシップのもとに、今後一層の研究展開、論文化、また知財面での成果を大いに期待したい。	今後のHBVのウイルス学・pathogenesis研究および創薬およびその評価開発の今後を考えた場合、完全な感染・複製サイクルのまわりのin vitroの感染・複製系、また(とりわけ免疫系が維持された)小動物感染モデル系の開発がcriticalな課題の一つと考えられる。ウイルス受容体を含むHBV感染複製に係わる細胞因子の探索などの基礎研究の一層の奮起と迅速な研究展開を期待したい。	(異なる研究分野を専門とする)POとしての希望ですが、各分担研究者によるA4一枚程度のKey dataとその意味することの簡潔なサマリー、それに含めて、(とりわけ次年度以降5年計画の後半となると思われますので)当該班研究に直接係わるpublication listを準備していただけると、研究成果のより客観的且つ的確な研究評価を行う上で、ありがたく存じます。面倒なことではあるのですが、ご検討賜ることができれば幸いです。

課題名	研究代表者 (所属機関名・ 職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
人工キメラ遺伝子と肝臓特異的な輸送担体の開発を基盤とした肝臓内HBV DNA不活化を旨とした新規治療法の開発	溝上 雅史 (独立行政法人国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 研究センター長)	2012/12/3	研究の目的と方法と戦略が明確且つ極めて具體的に設定されており、それに必要なspecialtyを持つ班員達が夫々の専門領域から適切に選ばれている。しかし、立ちはだかる最大の課題は「果たして人為によるDNA切断が神為によるDNA修復を克服できるか否か」の見極めにある。五年計画の研究班であるが、良きにつけ悪きにつけ、もっと早く決着するかもしれない。蓋し二年目(2013年度)が勝負の年となる。		
B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を旨とした新規治療法の開発に関する包括的研究	森屋 恭爾 (東京大学医学部附属病院 教授)	2012/12/4	台湾のHBVコホートでスタチン製剤が累積肝発癌率を抑制したとの報告があり、その作用点に関して、HBVトランスジェニックマウスにおいてSTAT3発現抑制を介してアポトーシスを助長することを見出した。また、海綿動物由来の抽出物質にbasal core-promoter活性を抑制する作用があることを見出しており、今後の創薬への展開が期待される。基礎研究に若い世代の研究者が多数参画しており、今後のB型肝炎研究の一つの礎となろう。	研究分担者の担当するテーマに統一性が欠如している印象があり、森屋班としての方向性が見えづらい。創薬実現を目指して、研究代表者の強いリーダーシップが望まれる。	移植外科に係わる研究分担者の本研究班における役割がよく分からない。

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎 (大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学教授)	2012/12/21			
HBV cccDNAの制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	金子 周一 (金沢大学医薬保健研究域医学系 教授)	2013/1/9 (合同 班会議)	HBVcccDNAそのものというより、感染肝細胞を免疫学的機序で排除しようというコンセプトで、きわめて多方面からアプローチしている。B型肝炎に関する基礎研究を活性化させることが期待される。特に、小原・平田らの、ワクシニアウイルスを用いる組み換え生ワクチン、c-Gal Cerの併用の抗ウイルス効果は注目に値する。	1)ターゲットをどのように絞り込むかの判断が必要。そうでないと、個々の研究者がある程度までの成果を上げても、創薬に達しないリスクがある。2)一部の研究者(小原恭子)の研究内容は明らかに、他班で担当している内容と重複している。	
B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究	田中 靖人 (名古屋市立大学大学院医学研究科教授)		ヒト肝細胞キメラマウスからの初代培養系が輸送、HBV感染性維持などの問題をクリアしたとの報告は、他班の研究、特に新規化合物のスクリーニングにきわめて有用である。なるべく早期に他班への正確な情報提供が期待される。	1)班員が多過ぎること、分担研究費が妥当と思われない研究内容が目立つことなどから、2年目は研究体制の整理が必要であろう。2)ヒトiPS由来肝細胞をすでに市販までこぎ着けた班員の報告では、これを使用したキメラマウスに腫瘍性病変の出現、6週くらいで死亡するなど、一般公表には十分留意すべき内容が含まれている。	
B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発	加藤 直也 (東京大学医科学研究所 特任准教授)	2013/1/11	(1)本班の創薬の照準が単一の標的(MICA)に絞り込まれている点、(2)その目的の為に少数精鋭的班員構成になっている点、及び、(3)此の創薬研究にとって重要な意味を持つであろう幾つかの特許が本班班員の一人(Dr Jinushi)によって保有されている点、を高く評価する。		

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究	脇田 隆字 (国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長)	2013/1/16 (合同 班会議)	HBV基礎研究者を網羅した研究班で今年度は18名、次年度はさらに2名追加ということで、基礎研究の活性化には寄与しうと思われる。研究のツールとなる培養細胞系を積極的に他の研究者へ提供している点も評価に値する。堀田班員はHBxと結合する新規宿主タンパクを11種同定しており、今後の創薬への展開が期待される。	テーマに統一性が見られず、論文の量産には結びつくかも知れないが、創薬まで絞り込めるかは、研究代表者の舵取り次第か・・・今後、他班との積極的な共同研究も視野に入れて進めるべきであろう。C型肝炎から転換した研究者も散見され、初年度にみるべき成果を上げていない分担研究者がいる。	他班と掛け持ちしている分担研究者については、研究報告書の内容重複が生じないよう、研究代表者、評価委員会事務局、厚労省の監視が必要。
B型肝炎ウイルス感染受容体の分離・同定と感染系の樹立及び感染系による病態機構の解析と新規抗HBV剤の開発	上田 啓次 (大阪大学大学院医学系研究科 ウィルス学 教授)		HBV感染受容体の分離・同定に標的を絞った研究班であり、これまでの歴史から考えて、その困難な道程は十分予想されるところであるが、日本独自の研究の開花を期待させる一面はある。	HBVレセプターとして昨年11月にYanらがeLIFEに報告したNTCPは分担研究者に衝撃的であったと思われるが、本研究班では10名中4名がNTCPに関する知見を発表していた。NTCPが創薬のターゲットとなりうるデータも提示されたことから、本研究班の方向性が次年度以降大幅に修正される可能性がある。難溶性のHBVポリメラーゼ全長の結晶化を目指した分担研究があるが、満屋班と同様に不成功であった。テーマの方向転換が望ましい研究が散見された。	他班に分担研究者として参加している研究者が数名いる。
HBVの感染初期過程を評価する系の開発とそれを用いた感染阻害低分子化合物およびレセプター探索	下遠野 邦忠 (独立行政法人国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 特任部長)		班員が4名と少数精鋭であり、研究班の方向性もきわめて明解に設定されており、3年間程度で成果の樹立が期待出来る研究内容である。細胞形態変化を指標に薬剤作用を予測する新たなモルフォベースプロファイリング法の開発(長田班員)など、今後の発展が期待される。	高感度・簡便・定量性のある感染検出系が樹立された時点で、他の研究班とのタイアップを念頭に置くべきである。	

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発	山村 研一 (熊本大学生命資源研究・支援センター 教授)	2013/1/24	ambitiousなprojectと考える。設定された目標に真っ正面に取り組み、よく計画された行程表をもとに着実且つ論理的に各ステップをクリアしつつある。チンパンジー／キメラマウス感染モデルは、他の感染症へ応用できる汎用性、pathogenesis研究、創薬、ワクチン研究に大きなimpactを持ちうるものであり、その成果を大いに期待したい。5年の研究計画の1年目として妥当な進捗状況にあり、今後の研究成果が十分に期待できると考える。	(1) HCV感染および異なるウイルスであるがHIV-1におけるヒトのエイズの起源との関連性から、用いるチンパンジーの亜種 (subspecies: Pan troglodytes troglodytes (P.t.t.) vs P.t. versus etc)に関する検討も期待したい。その点で溝上らのグループの研究連携は、本研究班の研究展開に資するものと考ええる。(2) 臨床応用の側面に関する仕事に関しては、動物モデルの樹立を待っているという準備段階にあるようであるが、今後の展開を見守りたい。	(1) チンパンジーを超え、直接ヒト材料で直接アプローチできれば、理想的だが、現時点では、ヒトと異種動物間のキメラ作製は倫理面また法律的にも禁止されているとのことで、若干隔靴搔痒に感じる部分があるのは率直な感想である。将来的に(ヒト中枢神経系への分化をブロックするなど)安全性・倫理性を担保する厳密な条件を賦与することによって、実験条件が緩和される方向に、国家レベルでのコンセンサスが得られるよう望みたい。すでにヒトIPSの肝細胞誘導・分化が可能であり、免疫系が作動するキメラマウスの樹立の試みは、既に十分に可能な状況にあると考える。(2) 他の肝炎ウイルス研究班に散らばって行われている関連研究 (iPS, キメラマウス、霊長類におけるIL28B関連研究等) と、より有機的な連携の体制を取ることができれば、研究の効率的な展開により一層役立つものと考えられる。(3) ハンドアウトが準備されていて、研究の進展状況の理解に大いに役立つものであった。

課題名	研究代表者 (所属機関名・ 職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	成松 久 (独立行政法人 産業技術総合研 究所 糖鎖医工 学研究センター 研究センター長)	2013/3/29	課題1～5と役割分担がきわめて明確で、前回の班会議(平成24年11月26日)から約4ヶ月間の進捗状況が分かり易い。成松グループの総力を挙げて取り組んでいる姿勢は評価する。課題により凸凹があるのはやむを得ないが、課題1の「患者血清中のHBs抗原における3箇所 glycosylated site」に関する新しい知見、課題2の「HBV感染可能細胞の糖鎖解析」はin vitroの系ではあるもののmethodologyに関しての進展がみられた。	最も臨床への実用化が期待される「ヒト型糖鎖修飾を受けたHBs抗原の大量精製」に関する課題5は、野生型酵母での発現系樹立を目指すという段階であった。平成24年度の研究発表会でも議論のあったところであるが、従来型のHBワクチンと上記の新規ワクチンとで免疫原性にどの程度差があるかを早期に確認する必要がある。課題4の「糖プロセッシング阻害剤によるHBV分泌抑制」に関する検討は道半ばと思われた。	研究代表者から、16研究班で情報共有するための掲示板(クローズド・サイト)を立ち上げてはどうか、との前向きな提案があった。今後、本省とも相談しつつ、他研究班の意向を確認する必要がある。

注)PO意見空欄の研究班は、POが欠席したものである。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金公募要領(抜粋)

感染症対策総合研究事業

(1)B型肝炎創薬実用化等研究事業

<事業概要>

B型・C型肝炎ウイルスに現在感染している者は、全国で合計約 300～370 万人と推定されており、国内最大級の感染症である。感染を放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行し、我が国の肝がんによる死亡者数の約9割がB型・C型肝炎ウイルス起因と報告されている。平成 20 年6月に、国内の肝炎研究専門家による肝炎治療戦略会議の中で、肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策についての「肝炎研究7カ年戦略」が取りまとめられ、本戦略に沿って肝炎研究を進めてきたところである。肝炎研究の推進により、C型肝炎については、難治とされる1b型の高ウイルス症例でも約 70～80%の根治率が期待できるところまで治療成績の向上がみられているが、一方B型肝炎については、C型肝炎と比較して治療成績が低く、インターフェロンによる治療効果が期待し難い症例では、ウイルス増殖持続抑制目的の逆転写酵素阻害剤の継続投与が行われている。しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、ウイルスの遺伝子変異が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。また、変異が出現しない例においても5年から10年以上の長期投与が必要という問題がある。

このようなことから、「肝炎研究7カ年戦略」の中間年にあたる今年度、戦略の見直しを行い、新たにB型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を今後取り組むべき研究課題として盛り込み、平成 24 年度を初年度とする「肝炎研究 10 カ年戦略」として取りまとめたところである。B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を行う本研究事業は、基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進する。

なお、この公募は、本来、平成24年度予算成立後に行うべきものであるが、できるだけ早く研究を開始するために、予算成立前に行うこととしているものである。従って、成立した予算の額に応じて、研究費の規模、採択件数等の変更が生じる場合等がある。