

＜新規課題採択方針＞

B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指し、化合物の探索、ウイルス因子の解析、宿主因子の解析、実験手段の開発等に関する研究を、相互に連携を図り重点的に行う。このような事業の特性から、様々な研究分野の技術・知見を結集した総合力の高い研究を優先的に採択する。

研究費の規模：1課題当たり

一般公募型① 200,000 千円～400,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型② 200,000 千円～400,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型③ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型④ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑤ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑥ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑦ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑧ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑨ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑩ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑪ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

研究期間：一般公募型①～⑪ 3～5年

新規採択予定課題数：一般公募型①から⑪について、原則として1課題を採択するが、採択を行わない又は複数の採択をすることがある。

＜公募研究課題＞

【一般公募型】

① B型肝炎の既存薬剤の周辺化合物探索による新規治療薬の開発に関する研究 (24260101)

B型肝炎に対して既に使用されている抗ウイルス薬(化合物)の構造を、コンピューターを用いて詳細に解析し、構造的に抗ウイルス効果がより高いと考えられる複数のリード化合物を探索・同定する研究を採択する。採択に当たっては、比較的短期間で新規治療薬の開発が見込める研究を優先する。

**② 候補化合物の大規模スクリーニングによるB型肝炎の新規治療薬の開発に関する研究
(24260201)**

数万個規模の化合物ライブラリーを用いて、B型肝炎の新規治療薬の候補となり得る化合物のスクリーニングを行う研究を採択する。具体的には、抗ウイルス効果を示すリード化合物を同定し、既存の評価系(細胞、動物等)、新規の培養細胞系又は動物モデル等を用いて、抗ウイルス効果の評価並びに安全性及び薬物動態の評価により最適化を図り、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

**③ B型肝炎の新規治療薬を開発するためのウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(24260301)**

B型肝炎の新規治療薬を開発するために必要となるウイルスの感染複製機構の解明を目指した研究を採択する。具体的には、ウイルスが標的となる細胞に結合・侵入し、ゲノムが細胞核へ運ばれ、転写・翻訳されて新たなウイルス粒子が形成・分泌される、これら一連の感染複製機構を解明することにより、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

**④ B型肝炎ウイルスのレセプター等の標的物質の探索・構造解析に関する研究
(24260401)**

ウイルスの性質を解析するために不可欠なウイルスレセプターを同定し、創薬の標的探索を行う研究を採択する。具体的には、新たな分子生物学的手法を駆使して、いまだに発見されていないB型肝炎ウイルスのレセプターを探索・同定し、その構造解析を行い、初期感染過程を標的とした新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

**⑤ B型肝炎の新規治療薬を開発するためのウイルスの糖鎖解析に関する研究
(24260501)**

B型肝炎ウイルスの感染過程に糖鎖が関連していることが示唆されているものの、詳細なメカニズムはいまだ不明である。このため、日本が欧米を大きくリードする「最先端糖鎖解析技術」を駆使することにより、B型肝炎ウイルスの感染を阻害する薬剤のシーズを探索し、新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。

**⑥ B型肝炎の新規治療薬を開発するためのウイルスゲノム解析に関する研究
(24260601)**

次世代シーケンサーや大規模データベースを用いて、B型肝炎ウイルス遺伝子の網羅的な解析を行うことにより、創薬の標的となる遺伝子産物の分子機構・機能を同定し、新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。

**⑦ 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
(24260701)**

ウイルス感染により誘導される宿主の自然免疫系の機序を解析することにより、新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。具体的には、B型肝炎ウイルスに感染した場合に、宿主側の防御機構として重要な役割を持つ自然免疫系の機序を解明することにより、その働きを強化する化合物の同定等を通じて、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

⑧ B型肝炎の新規治療薬を開発するためのゲノムワイド関連解析の手法を用いた宿主因子の解析に関する研究 (24260801)

ゲノムワイド関連解析の手法を用いてB型肝炎ウイルス感染に関わる宿主因子の解析を行うことにより、B型肝炎の新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。具体的には、従来の SNP-based GWAS だけでなく、CNV(コピー数変異)-based GWAS 及び次世代シーケンサーを用いた sequencing-based GWAS を実施し、新しい統計解析法も活用して、創薬の標的となる新規遺伝要因を同定し、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

**⑨ B型肝炎ウイルスの完全排除を目指した新規治療法の開発に関する研究
(24260901)**

B型肝炎ウイルスは一度感染すると、ヒトのゲノムと同様に振る舞う cccDNA を作成して細胞核内にとどまる性質があり、既存の薬剤ではウイルスゲノムを完全に排除することができないのが実情である。このため、近年急激に進展している各種遺伝子工学等を駆使して、B型肝炎ウイルス感染後に肝細胞核内にとどまる cccDNA の不活化を図り、B型肝炎ウイルス感染を完治させるための画期的な新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。

**⑩ 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
(24261001)**

B型肝炎ウイルスについては、優れた培養細胞評価系が確立されていないため、ウイルスの増殖機構の解析や候補化合物のスクリーニング等を効率的に実施することができないのが実情である。このため、B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する培養細胞評価系を開発し、もってB型肝炎創薬研究の効率化に資する研究を採択する。

⑪ B型肝炎ウイルスが感染可能な小動物モデルの開発に関する研究(24261101)

ウイルスの生体内での病原性、感染中和機構、増殖機構の解析や非臨床試験等に利用することが可能な小動物モデルの開発を目指す研究を採択する。具体的には、B型肝炎ウイルスを感染させた後に、生体内でウイルスを複製増殖させることが可能であり、かつ免疫反応が正常な小動物モデルの開発を目指した研究を推進する。

＜研究計画書を作成する際の留意点＞

目標を明確にするため、研究計画書の「9. 期待される成果」に、当該研究により期待される科学的成果及び当該成果によりもたらされる学術的・社会的・経済的メリットを具体的に記載すること。また、「10. 研究計画・方法」に、年度ごとの計画及び達成目標を記載するとともに、実際の医療等への応用に至る工程を含めた研究全体の具体的なロードマップを示した資料を添付すること(様式自由)。

なお、研究課題の採択に当たっては、これらの記載事項を重視するとともに、中間評価及び事後評価においては、研究計画の達成度を厳格に評価する。その達成度(未達成の場合にはその理由、計画の練り直し案)によっては、研究の継続が不可となる場合もあり得ることに留意すること。

本研究事業の研究課題は、いずれもB型肝炎の新規治療薬の開発を目標に掲げており、相互に密接に関係していることから、常に、各研究課題の進捗状況等について、情報の共有に努めること。特に、ウイルス因子に関する研究グループ(課題③④⑤⑥)、宿主因子に関する研究グループ(課題⑦⑧)、実験系の確立に関する研究グループ(課題⑩⑪)については、合同研究班の開催等により十分な連携を図ることを必須とする。

平成 24 年度 B型肝炎創薬実用化等研究事業『成果概要』

研究課題：B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究

課題番号：H24-B肝-肝炎-指定-001
予定期間：H24年度からH28年度まで
研究代表者：正木尚彦
所属研究機関：国立国際医療研究センター
所属部局：肝炎・免疫研究センター
職名：肝炎情報センター長
年次別研究費(交付決定額)：1年目 25,000,000 円

I. 研究の意義

- (1) B型肝炎創薬実用化等研究事業全体が円滑に進捗するように、評価委員会事務局として各種機能を遂行する必要がある。
- (2) B型肝炎の抗ウイルス療法に焦点を絞った実態調査がこれまで成されていない。
- (3) B型肝炎疾患に関する信頼できる全国規模のデータベースが構築されていない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究事業全体の進捗を視野に入れつつ評価委員会事務局機能を担当することで、限られた期間内での新規薬剤の開発に貢献しうる。
- (2) B型肝炎疾患患者の求めるニーズを正確に把握し、その情報を各研究代表者へ提供することで、創薬事業のあり得べき方向性を示すことが出来る。
- (3) 肝炎情報センターと都道府県肝炎対策部署あるいは肝疾患診療連携拠点病院とのネットワークを活用して全国規模のデータベースが構築出来れば、本研究事業の成果として将来実用化されることになる新規薬剤のマーケット規模予測や、その中～長期的効果を推定するための有用なツールとなる。

III. 1年間の研究成果

- ・研究代表者（正木尚彦）
- (1) 研究協力者として、7名のプログラム・オフィサー（内科系4名、薬学系2名、基礎系1名）を委嘱した。16研究班の班会議に出席し、研究班の進捗状況についての報告書を順次入手している。さらに、理化学研究所創薬部門のプログラム・ダイレクターに評価委員会事務局アドバイザーを委嘱することとした。
 - (2) 平成24年度は本研究事業の初年度であり、研究代表者を対象とした研究発表会を開催しない慣例があるが、国民の期待がきわめて高い研究事業であること、1研究あたりの交付金額が高額であることなどを踏まえ、平成25年1月末に実施することとした。
 - (3) 研究協力者として、肝炎情報センターに任期付き常勤研究員（医師職）を雇用し、「B型肝炎

に対する新しい治療法開発のためのアンケート調査」を作成した。すでに、国立国際医療研究センター倫理委員会での承認を取得しており、次年度 7 月末までには 70 拠点病院へ協力依頼をする予定である。尚、B 型肝炎患者の通院頻度が 1~3 ヶ月毎に 1 回であることから、アンケート調査の回収期限を平成 25 年 11 月末とし、その後データマイニング手法も含めて多方面から解析することとする。

IV. 平成 25~28 年度の課題

- (1) 平成 25 年 11 月末までに回収するアンケート調査票の目標総数として 7,000 例を目指す。
- (2) アンケート調査票の解析を平成 25 年度末までに終了し、報告書作成とともに、各研究代表者への情報提供を行う。
- (3) 平成 26 年度以降に「B 型肝炎患者に関する全国規模のデータベース構築」が実現出来るように、対象医療機関の選定、調査項目の絞り込み、情報収集方法の確定などを平成 25 年度中に行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 指定研究として評価委員会事務局機能を遂行することで、本研究事業の円滑な推進が可能となる。
- (2) アンケート調査の解析結果は本研究事業の進むべき道標となることが期待される。
- (3) 研究成果については、肝炎情報センターホームページ上へ随時公開することも検討しており、B 型肝炎に関する最新情報を医療者のみならず一般住民へ提供することが可能となる。これにより、B 型肝炎に対する関心が高まり、その結果適切な治療を受ける患者数が増加すれば、肝硬変・肝臓癌へのさらなる進展が抑制され、ウイルス肝炎罹患者の予後改善に繋がる。最終的には国民総医療費の節減効果も期待しうる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

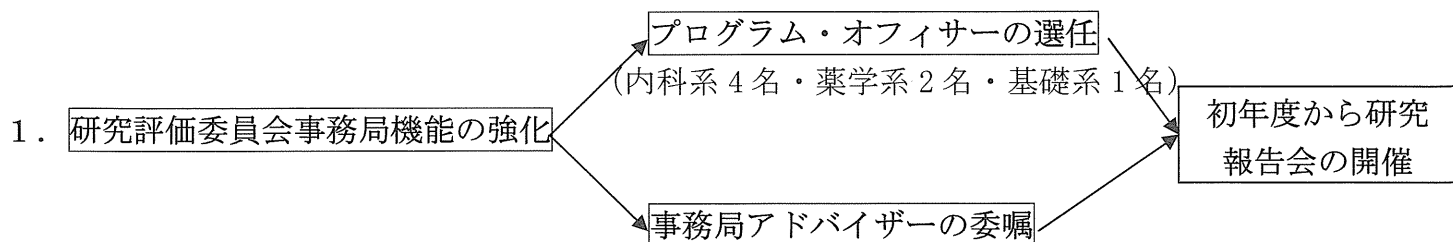
※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

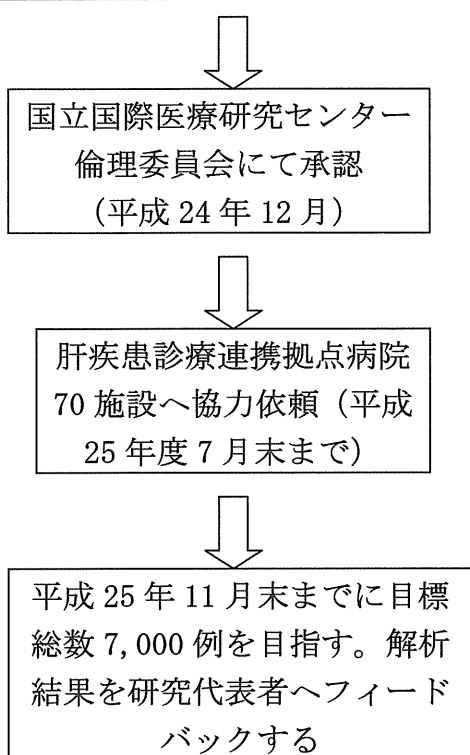
※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

- (1) Tamada Y, Yatsunami H, Masaki N, Nakamura 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.

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等



2. 「B型肝炎に対する新しい治療法開発のためのアンケート調査」を企画



●研究代表者の研究歴等

▪ 過去に所属した研究機関の履歴

- ・ 昭和 59 年 7 月～昭和 61 年 8 月：東京大学医学部附属病院第一内科（室長：藤原研司）
- ・ 昭和 61 年 9 月～昭和 63 年 9 月：米国フィラデルフィア市トマス・ジェファーソン大学病理（John Farber 教授）
- ・ 昭和 63 年 10 月～平成 4 年 1 月、平成 5 年 10 月～平成 8 年 8 月：
東京大学医学部附属病院第一内科（室長：藤原研司）
- ・ 平成 8 年 9 月：国立国際医療センター（戸山病院）消化器科
- ・ 平成 20 年 10 月～：国立国際医療センター（現 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（センター長：溝上雅史）

▪ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 藤原研司（前埼玉医科大学第三内科教授、元日本消化器病学会理事長、前横浜労災病院院長）
- ・ 溝上雅史（独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長）
- ・ 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター センター長）
- ・ 泉 並木（武蔵野赤十字病院副院長）
- ・ 小池和彦（国立大学法人東京大学医学部附属病院消化器内科教授、日本肝臓学会理事長）

▪ 主な研究課題

- ・ 「脂質過酸化による肝細胞死のメカニズムに関する研究」
- ・ 「急性肝不全治療における各種プロスタグランジンの有効性とその作用機序に関する研究」
- ・ 「肝癌増殖活性化のメカニズムに関する研究」
- ・ 「C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法における治療効果規定因子に関する研究」
- ・ 「HIV と肝炎ウイルスの重複感染患者の病態に関する研究」
- ・ 「開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの疫学および治療介入の実態に関する研究」
- ・ 「肝炎診療全国ネットワーク構築に関する研究」

▪ これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

【政策提言】

- ・ 平成 21 年～23 年：厚生労働科学研究「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」の一環として遂行した「インターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する前向き・後ろ向き研究(研究代表者)」；ペグインターフェロン治療における外来導入の有用性、安全性を検証し、診療アクセス改善策の一つであることを提言した(原著論文)。

- 平成19年～21年：国際医療協力研究委託費「開発途上国における血液媒体疾患に対する総合的な対策のあり方に関する研究（研究代表者）」；アジア、アフリカ11ヵ国におけるウイルス肝炎治療薬導入後の実態、特に、耐性株出現状況を明らかにしウイルス肝炎・HIV対策のあり方について提言した。
- 平成19年9月～平成20年3月：厚生労働科学研究費特別研究事業「肝炎診療全国ネットワーク構築とその支援のための情報センターのあり方に係る研究（研究代表者）」；肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター設立に貢献した。
- 平成9年～平成14年：国際医療協力研究委託費「開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの実態及び防御に関する研究（研究分担者）」；ネパール国における肝疾患対策のあり方についてカウンターパートを通してネパール国当局へ提言した。

【業績】(2002年以降分)

和 文：

- (1) 正木尚彦、西村 崇、忌部 航、山田晃弘、柳瀬幹雄、矢野公士、伊藤清顕、今村雅俊、伊東和樹、宜保行雄、垣内雅彦、川上由育、川上広育、畠山重秋、小松眞史、金 守良、八橋 弘、泉 並木、野村秀幸、西原利治、中尾春壽、米田政志、平松直樹、林 紀夫、溝上雅史. ペグインターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する多施設共同研究～前向き研究と後ろ向き研究からの考察～. 肝臓 2010;51(7):348-360.
- (2) 白井聖一、酒匂赤人、朝山直樹、尾上淑子、中島 亮、西村 崇、藤谷啓一、矢田智之、山田晃弘、赤澤直樹、櫻井俊之、大嶋隆夫、永田尚義、矢郷祐三、笹島圭太、小早川雅男、秋山純一、柳瀬幹雄、正木尚彦、上村直実. 新しい急性膵炎重症度判定基準の有用性と問題点—単一施設における後ろ向き検討. 日本消化器病学会雑誌 2010;107(1):48-60.
- (3) 山田晃弘、酒匂赤人、西村 崇、中島 亮、尾上淑子、藤谷啓一、津田尚法、朝山直樹、矢田智之、白井聖一、赤澤直樹、櫻井俊之、矢郷祐三、永田尚義、大嶋隆夫、横井千寿、笹島圭太、小早川雅男、秋山純一、今村雅俊、柳瀬幹雄、上村直実、正木尚彦. HIV感染者のB型急性肝炎重症化に対するエンテカビル投与により HIV-RNA 量の著明な低下を認めた1例. 日本消化器病学会雑誌 2009;106(12):1758-1763.
- (4) 阿部敏紀、相川達也、赤羽賢浩、新井雅浩、朝比奈靖浩、・・・・・・、正木尚彦、・・・・・・ 矢野公士、三代俊治. 本邦におけるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴：全国集計254例に基づく解析. 肝臓 2006;47(8):384-391.
- (5) 橋本直明、平野正憲、滝川 一、佐藤芳之、池田有成、正木尚彦、林 茂樹. C型慢性肝炎におけるcDNAマイクロアレイによる遺伝子発現とインターフェロン治療成績の検討. 肝臓 2005;46(10):633-634.

英 文：

- (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) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepato Res.* 2012 Oct;42(10):958-965.
- (3) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012 Oct;56(4):1448-56.
- (4) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep;27(9):1461-6.
- (5) Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. *J Infect Chemother.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print]
- (6) Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population. *Am J Hum Genet.* 2012 Oct 5;91(4):721-728.
- (7) Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol* 2012 Mar;47(3):313-20. Epub 2011 Oct 25.
- (8) Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepato Res* 2011;41(10):936-945.
- (9) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Yamashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma: A randomized,

- placebo-controlled, double-blind phase II/III study. *Hepatology* 2011;54(2):532-540.
- (10) Aiba Y, Nakamura M, Joshita S, Inamine T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Horie H, Migita K, Yatsuhashi H, Nakamuta M, Fukushima N, Saoshiro T, Hayashi S, Kouno H, Ota H, Muro T, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Masaki N, Komatsu T, Yagura M, Sugi K, Koga M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H; The PBC Study Group in NHOSLJ. Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2011;46(10):1203-1212.
- (11) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsuhashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy in Japanese patients than other SNPs associated with IL28B. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1853-60.
- (12) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011;54(3):439-448. [Epub 2010 Sep 19]
- (13) Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: The incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res* 2011;41(1):39-45.
- (14) Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, Komori A, Aribu S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H, Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 2010;53(1):70-75.
- (15) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41 (10):1105-1109. [Epub 2009 Sep 13.]
- (16) Nozaki Y, Fijita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Mizoue T, Masaki N, Nagashima Y, Tearuchi Y, Nakajima A. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009;51(3):548-556.
- (17) Nozaki Y, Yanase M, Masaki N. Usefulness of positron emission and computed tomography scan in early evaluation of treatment response in gastrointestinal stromal tumor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Apr 9. [Epub ahead of print]
- (18) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Aribu S, Yatsuhashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z,

Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45(1):118-127.

- (19) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 2006;35(2):135-139.
- (20) Abe K, Li T-C, Ding X, Win KM, Shrestha PK, Quang VX, Ngoc TT, Taltavull TC, Smirnov AV, Uchaikin VF, Luengrojanakul P, Gu H, El-Zayadi AR, Prince AM, Kikuchi K, Masaki N, Sata T, Takeda N. International collaborative survey on epidemiology of hepatitis E virus in 11 countries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(1):90-95.
- (21) Nakajima A, Usui M, Huy Tran T-T, Hlaing NKT, Masaki N, Sata T, Abe K. Full-length sequence of Hepatitis B virus belonging to genotype H identified in a Japanese patient with chronic hepatitis. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:244-246.
- (22) Sawada K, Masaki N, Hayashi S, Zeniya M, Ishikawa T, Takahashi H, Ohnishi K, Fukunaga K, Hara N, Yamamoto T, Hada T, Toda G. Immunomodulatory effects of selective leucocytapheresis as a new adjunct to interferon-alpha2b plus ribavirin combination therapy: a prospective study in patients with high plasma HCV viraemia. *J Viral Hepatitis* 2005;12(3):274-282.
- (23) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:386-392.
- (24) Ding X, Li T-C, Hayashi S, Masaki N, Huy Tran T-T, Hirano M, Yamaguchi M, Usui M, Takeda N, Abe K. Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan. *Hepatol Res* 2003;27:169-173.
- (25) Masaki N, Fukushima S, Hayashi S. Lower Th-1/Th-2 ratio before interferon therapy may favor long-term virological responses in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47(10):2163-2169.

Ⅱ. 分担研究報告

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」
分担研究「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」
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 山極 洋子 (研究協力者)
肝炎情報センター長 正木 尚彦 (分担研究者)

B 型肝炎創薬実用化等研究事業に資するべく、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 31 日現在、59 拠点病院に国立国際医療研究センター 2 病院を加えた 61 施設の参加協力が得られることになり、約 7,000 例の B 型肝炎患者に対してアンケート調査票の配布が進行中である。今後の解析結果は本研究事業全体の目指すべき道標となることが期待される。

1. 目的

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、11 研究分野 (資料 3) に関する 16 研究課題 (資料 1) が採択され、各分野毎、および、分野を超えた共同研究体制の下に、B 型肝炎に対する新規薬剤の創生を目指した研究が進行している。指定研究「B 型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」では、本研究事業が円滑に進行するように、研究事業の評価委員会事務局機能を担当しているが、さらに、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、平成 24~25 年度において、B 型肝炎患者に対するアンケート調査を全国規模で実施することとした。その解析結果は、上記 16 研究課題の研究代表者へ情報提供することにより、本研究事業全体の目指すべき道標となることが期待される。

2. 方法

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。本アンケート調査は無記名式であり、患者には着払い封筒も同封し、返送の便宜を図ることとする。尚、無記名アンケート調査であることから、同意書の取得は不要と考えており、「患者による自由投函」を以って同意取得と見做すこととする。また、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る。本アンケート調査の対象は、国立国際医療研究センターの 2 病院 (戸山、国府台) のほか、全国の 70 肝疾患診療連携拠点病院に通院する B

型肝炎患者 (無症候性、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌等) である。他施設への参加協力の依頼に際しては、これまで培ってきた肝炎情報センター (本指定研究の研究代表者が所属) と肝疾患診療連携拠点病院網とのネットワークを活用することとする。参加協力施設における倫理委員会審査が必要な場合には、必要資料の提供を行う。各施設でのアンケート調査票必要部数を事前に聞き取り調査し、倫理委員会審査が必要な施設に対しては、当該倫理委員会承認通知書を入手した後に必要部数を担当者あて送付することとした。

3. 結果

本分担研究では初年度分の研究計画として、国立国際医療研究センター倫理委員会での審査・承認を受けた後に、全国の 70 肝疾患診療連携拠点病院に参加協力を依頼し、協力施設における倫理委員会審査、アンケート調査票配布、等を平成 25 年 3 月までに終了する予定としていた。しかし、諸般の事情により、4~5 ヶ月の遅延を余儀なくされることとなったため、アンケート調査票の配布までに必要と見積もった研究費を平成 25 年 8 月末を目途に繰り越すこととした。従って、平成 24 年度の実担研究報告書にはその時点までの進捗状況を記載することとする。

本アンケート調査実施に関して、平成 24 年 12 月 20 日付けで国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得た。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、全国の 59 肝疾患診療連携拠点病院が参加することとなった (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について、必要 42 施設、

不要17施設であった。事前の聞き取り調査では、アンケート調査票の配布予定部数総数は約7,000部と見積もられた。各施設におけるアンケート調査票受領体制の確立を待って、平成25年7月16日以降、必要部数の配布を開始している。

4. 考察と結論

諸般の事情により、アンケート調査票の配布が4~5ヶ月遅延することになったが、その後の回収状況は概ね良好と判断している。平成25年11月末までに4,000部の回収を見込んでおり（回収率60%）、平成26年3月末までにデータ解析の一部を完了する予定としている。尚、データ解析手法として、データマイニング、テキストマイニングを駆使することにより、さまざまな視点からの新知見が得られるものと期待している。

5. 研究発表

・論文発表

- 1) Tamada Y, Yatsunami H, Masaki N, Nakamura 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.

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

厚生労働省 B型肝炎創薬実用化等研究事業

研究課題名 : B型肝炎創薬実用化研究事業の評価等に関する研究
調査責任組織 : 国立国際医療研究センター
部 署 : 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター
研究代表者 : 肝炎情報センター長 正木尚彦
お問合せ先 : 電話 047-372-3501 (内線 1403 : 担当 やまぎわ 山極洋子)

はじめに

現在、肝炎患者さん、厚生労働省、肝炎専門家の協議により、肝炎対策が進められております。平成 23 年 12 月に開催された肝炎治療戦略会議において「肝炎研究 10 年戦略」が策定されました。その中で、「体内からのウイルスの完全排除を目指した B 型肝炎に対する新薬開発研究」が新たな課題として位置づけられました。

本アンケート調査は、この新たな課題を受け、『患者のみなさまにとって、より受け入れやすい治療の形や方法を明らかにすることで、B 型肝炎に対する新しい治療法の開発に役立てる』ことを目的としています。

お伺いする内容は、ご自身のこと、ご自身の病気のこと、これまで受けた治療のこと、そして新しい治療への期待や要望などです。

ご記入に際して、30 分程度のご負担をお掛けすることになりますが、本アンケート調査の趣旨にご賛同いただき、新しい治療法開発のために、みなさまの自由なご意見、ご要望をいただければ幸いです。

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

調査へのご協力をお願い

- 本アンケート調査は、全国の肝疾患診療連携拠点病院に通院されているB型肝炎の患者のみなさまにご協力をお願いしております。アンケート調査へのご参加は、みなさまの自由な意思によりお決めください。ご参加にならない場合でも、診療などにおいて、みなさまに不利益が生じることは一切ございません。
- 記入後この調査票を投函していただくことで本調査の趣旨に賛同されたこととさせていただきます。
- お名前や住所を書いていただく質問はありません。また、あなたについての質問が、他の人に知られることがないように、個人情報保護についても十分配慮しております。
- 各質問では、あてはまる番号一つに○をつけてください。つける○の数が複数になる場合は質問項目ごとに示しております。また、下線のある箇所は下線部にも回答をご記入ください。
- お忙しいなか恐れ入りますが、ご記入になりましたら、同封の返信用封筒に調査票を入れ、お名前と住所は書かずに、平成25年11月30日までに郵送くださいますようお願い申し上げます。
- ご不明な点につきましては、下記へお問い合わせください。

お問合せ先：電話 047-372-3501（内線 1403：担当 やまぎわ山極洋子）

みなさまにお伺いします。

- A-1 あなたは下の表の1～7の治療の種類うち、どの治療を受けたことがありますか。現在およびこれまでに受けたことのある治療は、(a)欄に○を記入してください。そのうち、現在受けている治療は、(b)欄にも○を記入してください。

治療の種類	(a) 欄	(b) 欄
	現在およびこれまでに経験した治療に○を記入してください	そのうち、現在受けている治療に○を記入してください
1. インターフェロン		
2. 内服の抗ウイルス剤		
2a. ゼフィックス		
2b. ヘプセラ		
2c. バラクルード		
3. ウルソ		
4. 強カミノファーゲンC		
5. アミノ酸製剤		
5a. リーバクト		
5b. ヘパン		
5c. アミノレバン		
6. 利尿剤		
7. 下剤		
8. 上記以外の場合はその治療名やお薬名を右欄に記入して下さい		
9. 上記の治療は受けたことがない		

- A-2 下記の治療のうち、あなたが受けたことがあるものすべてに○をつけてください。

1. 針を刺して腹水をへらす治療
2. 針を刺して抜いた腹水を体内に戻す治療
3. 肝臓の病気による判断力の低下（肝性脳症）に対する点滴治療
4. ラジオ波による肝がんの治療
5. 血管塞栓術による肝がんの治療
6. 肝がんに対する手術
7. その他の肝がんの治療
8. 内視鏡による食道・胃静脈瘤の治療
9. 血管造影による食道・胃静脈瘤の治療
10. 上記の治療は受けたことがない

