

- genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011; 20: 3884-3892.
42. Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, Fujimoto Y, Zhang Y, Mitsui F, Abe H, Kawaoka T, Imamura M, Ochi H, Hayes CN and Chayama K. Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice. *J Infect Dis.* 2011; 204: 224-228.
 43. Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F and Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis.* 2011; 204: 84-93.
 44. Soga J, Noma K, Hata T, Hidaka T, Fujii Y, Idei N, Fujimura N, Mikami S, Maruhashi T, Kihara Y, Chayama K, Kato H, Liao JK, Higashi Y and Group RS. Rho-associated kinase activity, endothelial function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 2353-2359.
 45. Idei N, Nishioka K, Soga J, Hidaka T, Hata T, Fujii Y, Fujimura N, Maruhashi T, Mikami S, Teragawa H, Kihara Y, Noma K, Chayama K and Higashi Y. Vascular function and circulating progenitor cells in thromboangitis obliterans (Buerger's disease) and atherosclerosis obliterans. *Hypertension.* 2011; 57: 70-78.
 46. Idei N, Soga J, Hata T, Fujii Y, Fujimura N, Mikami S, Maruhashi T, Nishioka K, Hidaka T, Kihara Y, Chowdhury M, Noma K, Taguchi A, Chayama K, Sueda T and Higashi Y. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia: a comparison of atherosclerotic peripheral arterial disease and Buerger disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 15-25.
 47. Sumida T, Kitadai Y, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M, Ohnishi M, Ohara E, Tanaka S, Yasui W and Chayama K. Anti-stromal therapy with imatinib inhibits growth and metastasis of gastric carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Int J Cancer.* 2011; 128: 2050-2062.
 48. Imagawa H, Oka S, Tanaka S, Noda I, Higashiyama M, Sanomura Y, Shishido T, Yoshida S and Chayama K. Improved visibility of lesions of the small intestine via capsule endoscopy with computed virtual chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73: 299-306.
 49. Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Imajo K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T and Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver D. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 1300-1306.
 50. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T and Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver D. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 257-268.
 51. Ozeki I, Akaike J, Karino Y, Arakawa T, Kuwata Y, Ohmura T, Sato T, Kamiya N, Yamada I, Chayama K, Kumada H and Toyota J. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 929-937.
 52. Onji K, Yoshida S, Tanaka S, Kawase R, Takemura Y, Oka S, Tamaki T, Raytchev B, Kaneda K, Yoshihara M and Chayama K. Quantitative analysis of colorectal lesions observed on magnified endoscopy images. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 1382-1390.
 53. Nagaoki Y, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Hashimoto Y, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S and Chayama K. Clinical features and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma that developed after hepatitis C virus eradication with interferon therapy. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 799-808.
 54. Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H and Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol.*

- 2011; 46: 545-555.
55. Tsuge M, Fujimoto Y, Hiraga N, Zhang Y, Ohnishi M, Kohno T, Abe H, Miki D, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Hayes CN, Miya F, Tsunoda T and Chayama K. Hepatitis C virus infection suppresses the interferon response in the liver of the human hepatocyte chimeric mouse. *PLoS One*. 2011; 6: e23856.
 56. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H and Chayama K. IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat*. 2011; 18: e550-560.
 57. Hata T, Soga J, Hidaka T, Idei N, Fujii Y, Fujimura N, Mikami S, Maruhashi T, Kihara Y, Chayama K, Kato H, Noma K, Liao JK, Higashi Y and Group RS. Calcium channel blocker and Rho-associated kinase activity in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2011; 29: 373-379.
 58. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y and Daigo Y. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet*. 2010; 42: 893-896.
 59. Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, Tsunoda T, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y and Chayama K. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy--a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1190-1197.
 60. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y and Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010; 52: 421-429.
 61. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T and Omata M. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010; 52: 791-799.
 62. Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y and Chayama K. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol*. 2010; 53: 439-443.
 63. Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Kodama M, Higashi Y, Tanaka S, Yasui W and Chayama K. Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. *Int J Cancer*. 2010; 127: 2323-2333.
 64. Teragawa H, Morita K, Shishido H, Otsuka N, Hirokawa Y, Chayama K, Tamaki N and Kihara Y. Impaired myocardial blood flow reserve in subjects with metabolic syndrome analyzed using positron emission tomography and N-13 labeled ammonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 368-376.
 65. Takemura Y, Yoshida S, Tanaka S, Onji K, Oka S, Tamaki T, Kaneda K, Yoshihara M and Chayama K. Quantitative analysis and development of a computer-aided system for identification of regular pit patterns of colorectal lesions. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72: 1047-1051.
 66. Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Kawaoka T, Miki D, Hatakeyama T, Hiraga N, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Igarashi H, Morimoto K, Shimizu M and Chayama K. Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adevovir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 3205-3211.
 67. Higashi Y, Matsuoka H, Umei H, Sugano R, Fujii Y, Soga J, Kihara Y, Chayama K and Imaizumi T. Endothelial function in subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulating progenitor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298: E202-209.
 68. Okita K, Sakaida I, Okada M, Kaneko A, Chayama K, Kato M, Sata M, Yoshihara H, Ono

- N and Murawaki Y. A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2010; 45: 979-987.
69. Noda I, Kitamoto M, Nakahara H, Hayashi R, Okimoto T, Monzen Y, Yamada H, Imagawa M, Hiraga N, Tanaka J and Chayama K. Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2010; 45: 105-112.
70. Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro K and Chayama K. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol.* 2010; 45: 750-757.
71. Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y and Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet.* 2009; 41: 591-595.
72. Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Doskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, Imamura M, Sakamoto N, Asahara T, Chayama K and Ohdan H. Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. *J Clin Invest.* 2009; 119: 3226-3235.
73. Tsukada H, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Fujimoto Y, Tsuge M, Takahashi H, Kumada H, Kamatani N, Nakamura Y and Chayama K. A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1796-1805 e1796.
74. Matsumura T, Hu Z, Kato T, Dreux M, Zhang YY, Imamura M, Hiraga N, Juteau JM, Cosset FL, Chayama K, Vaillant A and Liang TJ. Amphipathic DNA polymers inhibit hepatitis C virus infection by blocking viral entry. *Gastroenterology.* 2009; 137: 673-681.
75. Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H and Chayama K. Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis. *J Hepatol.* 2009; 50: 1226-1235.
76. Hiraga N, Imamura M, Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T and Chayama K. Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice. *J Hepatol.* 2009; 51: 1046-1054.
77. Hirata D, Yamabuki T, Miki D, Ito T, Tsuchiya E, Fujita M, Hosokawa M, Chayama K, Nakamura Y and Daigo Y. Involvement of epithelial cell transforming sequence-2 oncoantigen in lung and esophageal cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 256-266.
78. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S and Chayama K. Trend in Japanese malpractice litigation involving gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 251-252.
79. Noguchi C, Imamura M, Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K and Chayama K. G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection. *J Infect Dis.* 2009; 199: 1599-1607.
80. Nakamura S, Kimura M, Goto C, Noma K, Yoshizumi M, Chayama K, Kihara Y and Higashi Y. Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation. *Hypertension.* 2009; 53: 674-681.
81. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K and Chayama K. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2009; 41: 304-309.
82. Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M and Chayama K. Evaluation and validation of computed virtual chromoendoscopy in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 1052-1058.
83. Kanao H, Tanaka S, Oka S, Hirata M, Yoshida S and Chayama K. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 631-636.

84. Fukumoto A, Tanaka S, Shishido T, Takemura Y, Oka S and Chayama K. Comparison of detectability of small-bowel lesions between capsule endoscopy and double-balloon endoscopy for patients with suspected small-bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 857-865.
85. Takata S, Ito M, Wada Y, Yoshihara M, Tanaka S and Chayama K. Pathogenetic role of the tyrosine-phosphorylated CagA EPIYA sequence of *Helicobacter pylori* in histological gastritis in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 405-411.
86. Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N and Kumada H. Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 952-963.
87. Matsumoto Y, Ito M, Tsuge M, Matsuo T, Tanaka S, Haruma K and Chayama K. Ecabet sodium induces neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide synthesis and gastric adaptive relaxation in the human stomach. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 1118-1124.
88. Katamura Y, Aikata H, Takaki S, Azakami T, Kawaoka T, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Kenjo M, Toyota N, Ito K and Chayama K. Intra-arterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma with or without three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 492-502.
89. Ito M, Takata S, Tatsugami M, Wada Y, Imagawa S, Matsumoto Y, Takamura A, Kitamura S, Matsuo T, Tanaka S, Haruma K and Chayama K. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 365-371.
90. Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, Chayama K and Yoshizato K. Susceptibility of chimeric mice with livers repopulated by serially subcultured human hepatocytes to hepatitis B virus. *Hepatology.* 2008; 47: 435-446.
91. Kodama M, Kitadai Y, Tanaka M, Kuwai T, Tanaka S, Oue N, Yasui W and Chayama K. Vascular endothelial growth factor C stimulates progression of human gastric cancer via both autocrine and paracrine mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 7205-7214.
92. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Soga J, Chayama K, Yoshizumi M and Taguchi A. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2008; 51: 446-453.
93. Kodama M, Kitadai Y, Shishido T, Shimamoto M, Fukumoto A, Masuda H, Tanaka S, Yoshihara M, Sakai A, Nakayama H and Chayama K. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a retrospective case series. *Endoscopy.* 2008; 40: 343-346.
94. Tanaka S, Oka S and Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 641-651.
95. Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, Takaki S, Jeong SC, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Itamoto T, Asahara T, Arihiro K and Chayama K. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 550-557.
96. Matsumoto Y, Ito M, Kamino D, Tanaka S, Haruma K and Chayama K. Relation between histologic gastritis and gastric motility in Japanese patients with functional dyspepsia: evaluation by transabdominal ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 332-337.
97. Kawaoka T, Takahashi S, Aikata H, Azakami T, Saneto H, Takaki S, Jeong SC, Asahara T, Ito K and Chayama K. Beneficial effects of living-donor liver transplantation on esophageal varices. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 982-989.
98. Iwamoto K, Kanno K, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Tazuma S and Chayama K. Advanced glycation end products enhance the proliferation and activation of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 298-304.
99. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I and Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 846-854.

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

【主任研究者】

茶山一彰

広島大学広島大学大学院
医歯薬保健学研究院 消化器・代謝内科学

【分担研究者】

瀬谷 司

北海道大学医学系研究科免疫学分野

加藤博己

京都大学ウイルス研究所分子遺伝学分野

立野知世

株式会社フェニクスバイオ

山本卓

広島大学ゲノム生物学(広島大学大学院理学研究科)

田原榮俊

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学

丸澤宏之

京都大学大学院医学研究科消化器内科学

Hussein H Aly

国立感染症研究所ウイルス第二部

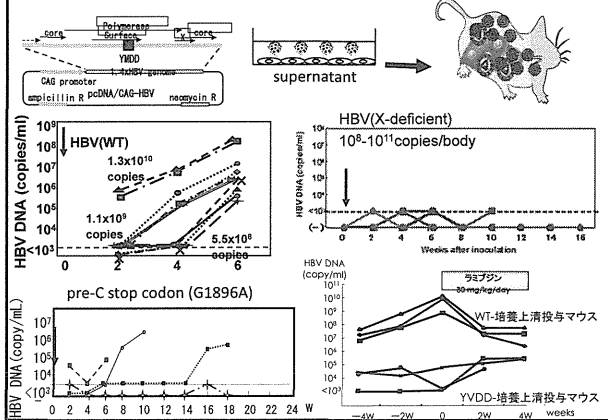
阿部弘美

広島大学大学院医療人大学院教育・研究センター

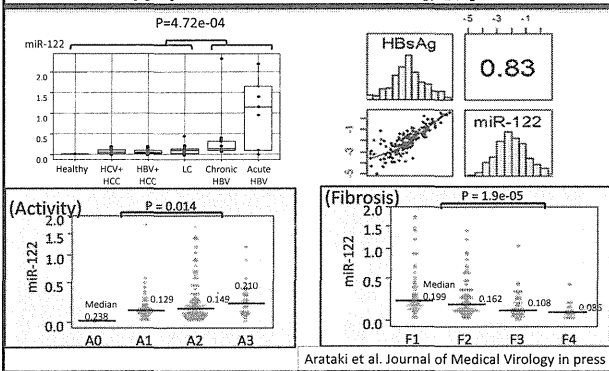
坂口剛正

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 ウィルス学

肝癌細胞株で作成したHBVのヒト肝細胞キメラマウスへの感染

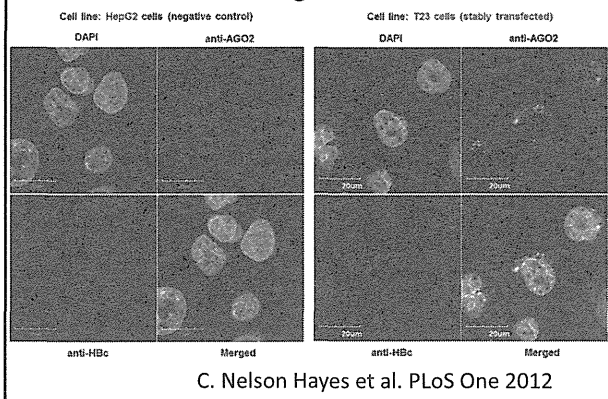


創薬ターゲットとしてのmiRNA-Ago2系 血清中miRNA-122とHBs抗原

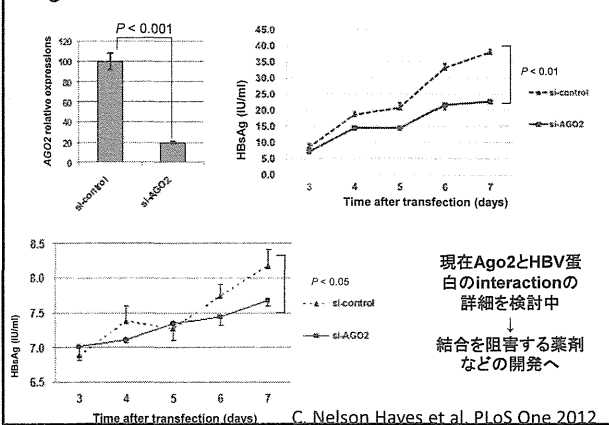


Arataki et al. Journal of Medical Virology in press

HB coreはAgo2と共局在する



Ago2抑制によりHBs抗原、HBV産生は低下する

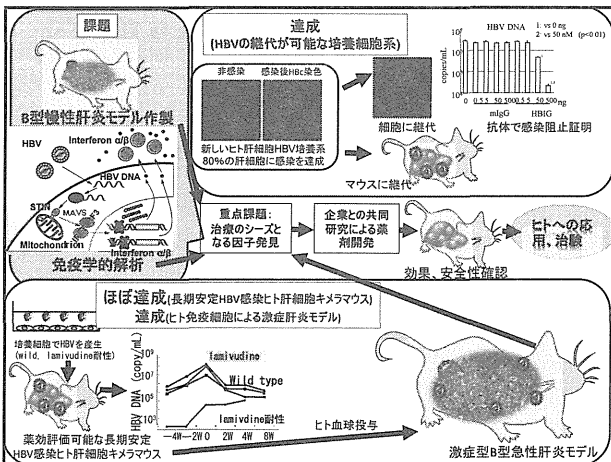
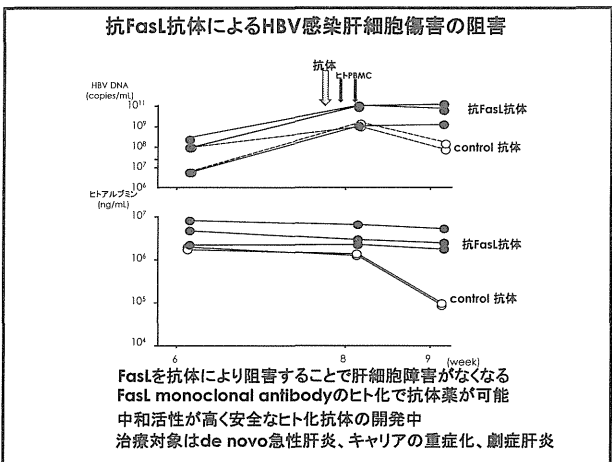
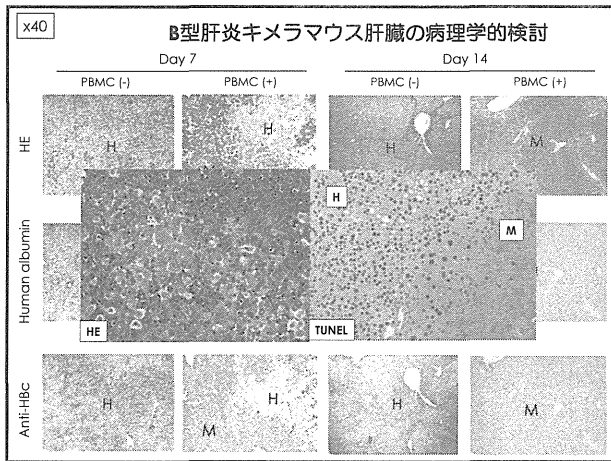
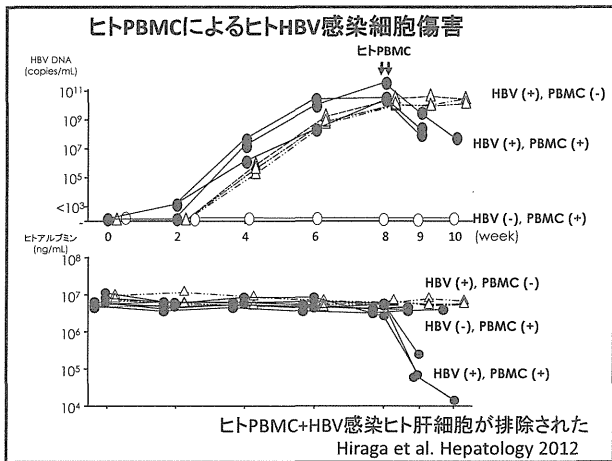
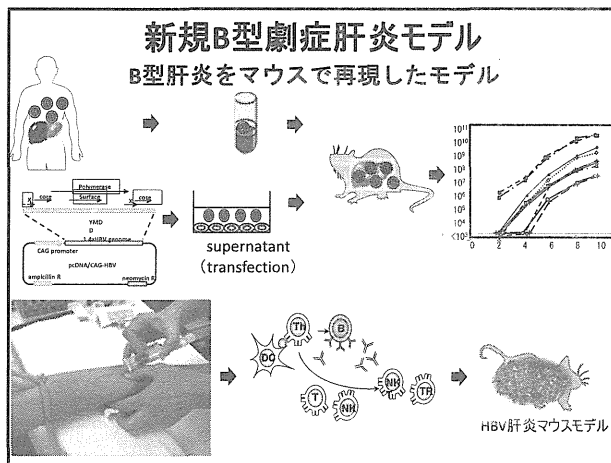
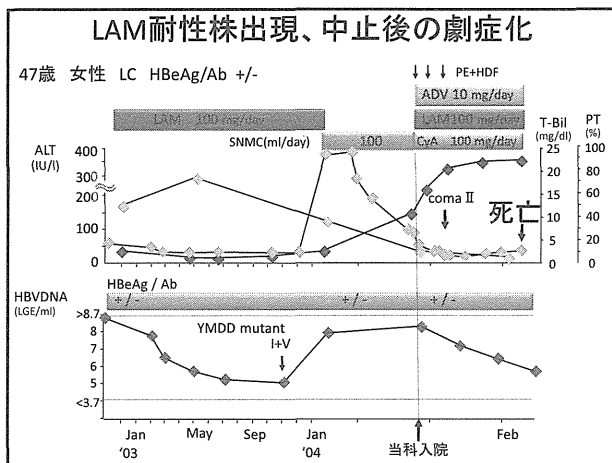


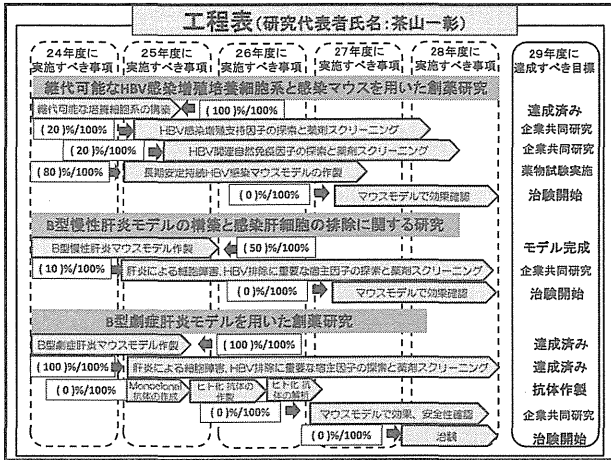
現在Ago2とHBV蛋白のinteractionの詳細を検討中
結合を阻害する薬剤などの開発へ

de novo B型肝炎

治療後のB型急性肝炎症例におけるHBVの再活性化と重症肝炎







利益相反について

利益相反の有無等(平成24年度)

ア 利益相反の有無 無

イ 利益相反がある場合には具体的内容(以下に記載)

他の研究班への参加状況

研究代表者が、「肝炎等克服緊急対策研究事業」または「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(肝炎関係研究分野)」研究班の研究代表者として参加しているか(ア又はイに記載)

ア 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加していない。

イ 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加している。
(以下①、②を記載)

①(研究班名)「〇〇〇〇研究班」(研究代表者名:〇〇〇〇)

② 他の研究班で担当している研究と、今回申請している研究の違い(研究内容が重複していないことを具体的に説明)

イ①創薬と新規治療法開発に資するヒト肝細胞
キメラマウスを用いた肝炎ウイルス制御に関する研究
(研究代表者名: 茶山一彰)
C型肝炎ウイルスに関するヒト肝細胞キメラマウスを使用した新規治療の開発の研究

合同研究班会議開催状況

他の研究班と合同での研究班会議開催状況(平成24年度)

ア 他の研究班と合同で研究班会議を開催していない。

イ 他の研究班と合同で研究班会議を開催している。
(開催している場合は、①開催日、②他の研究班の名称、③他の研究班の研究代表者名を記載してください)

イ

①平成24年11月19日

②1.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(竹原敬徳)
2.ツハイ全ゲム解析に基づく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)
3.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)
4.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)
5.B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の免疫応答の解析に関する研究(高田尚志)
6.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)

イ

①平成24年11月30日 創薬と新規治療法開発に資するヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス制御に関する研究(C型)(研究代表者名: 茶山一彰)

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：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

課題番号：H24-B創-肝炎-一般-017

予定期間：H24年度からH28年度まで

研究代表者：山村 研一

所属研究機関：熊本大学

所属部局：生命資源研究・支援センター

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 100,000,000 円

I. 研究の意義

(1) B型肝炎ウイルス(HBV)はヒトとチンパンジーにしか感染せず、慢性化のメカニズムや治療法の開発が困難であった。HBVが感染し、かつ免疫応答により、肝炎が発症するマウスモデルが確立できれば、これらの課題を解決できる可能性が高く、その意義は大きい。

(2) 慢性B型肝炎患者および感染したにもかかわらず治癒したヒト由来のiPSを用いて肝細胞を誘導し、ヒト化肝臓マウスを作製できれば、慢性化しやすいメカニズムの遺伝学的解析が可能になると予想され、研究の意義は極めて大きい。

(3) 中・長期的には、マウスの様々な組織・臓器をヒトあるいはチンパンジーへと置換し、疾患解析へ利用できる先行研究となる。たとえば、血液細胞を置換すればヒトHIV感染が可能となりエイズの生体モデルとなる。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) HBV感染可能で免疫応答が正常な感染マウスモデルを作製し、病態解析と治療法確立の画期的なツールを開発することを目的とする。

(2) マウス胚操作とiPS技術を駆使し、チンパンジー肝臓キメラマウスの作製を行う。

(3) マウス肝細胞が破壊されるようデザインしたマウスに、ヒト肝細胞を移植することにより、ヒト肝臓置換マウスの作製を行う。

(4) 上記マウスを用いて、HBV感染系を確立し、肝炎発症メカニズムの解析を行う。

(5) 得られた知見はC型肝炎ウイルスも適用可能であることから、B型とC型肝炎両方の学術的・臨床的研究の推進に貢献できる。

(6) これまで解析が難しかった薬剤の肝炎に対する効果が判定可能となる。

(7) チンパンジーは最もヒトに近い霊長類であることから、研究成果は将来、仮にヒト臓器を動物の体内で作る研究が開始されたときには非常に利用価値のある基盤的知見となる。

III. 1年間の研究成果

- ・ 研究代表者 (山村)

(1) 研究の統括

(2) 会議及び打合せ

- 1) グループ内ミーティングの開催：8回(7/18, 7/24, 9/25, 11/7, 11/9, 11/21, 11/21, 11/27)
 - 2) 京都大学霊長類研究所明里教授との打合せ：2012年8月1日
 - 3) 第1回7班班長会議出席：2012年11月19日
 - 4) フランス Inserm 研究所の Lemonnier 博士との打合せ：2012年12月5日
- (3) Lemonnier 博士の持つマウスおよびベクターの入手交渉と入手

▪ 研究分担者(江良)

(1) チンパンジーiPS細胞の樹立にほぼ成功

チンパンジーから末梢血液を採取し単核球を分離後、iPS細胞の誘導を行った。血液は、研究協力者の京都大霊長類研究所の明里教授の協力のもと、チンパンジーの健康診断時に採取した。分離した単核球をヒトと同様に IL-2 と抗 CD3 抗体にて刺激し、活性化した T リンパ球より iPS 細胞誘導を行った。iPS 細胞作製には初期化因子(Oct3/4, Sox2, KLF4, c-Myc)を持つ非組込型センダイ・ウイルスベクター(SeV)を用いた。このベクターは染色体に組み込まれることなく、細胞質内で遺伝子を発現することができる。チンパンジーの T リンパ球株にてセンダイウイルスが感染することは確認済であったが、1匹目では iPS 細胞コロニーがほとんど見られなかった。原因は、抗 CD3 抗体での刺激が強すぎ、細胞状態が悪化したためと考えられた。別の刺激方法として PHA と ConA を選択し、まずヒトの血液細胞で刺激を行ったところ、これまでと同様の効率で iPS 細胞コロニーを樹立することができた。そこで、チンパンジー2匹目では 1) ConA 刺激に変更、2) FGF2 の濃度を 30ng/ml と高濃度へ変更、3) ウイルスの力価を MOI:10 から MOI:30 へ上昇等の変更を行った。その結果、多くの iPS 細胞コロニーを単離できた。単離した iPS 細胞コロニーを増幅し、まず、PCR にてこれらの iPS 細胞がチンパンジー由来の細胞であることを確認し、SeV ウイルスが除去されていることも確認した。さらに、未分化マーカーの発現を免疫染色、RT-PCR で確認した。今後、分化誘導と奇形腫形成にて多分化能をもつことを確認する。

▪ 研究分担者(荒木)

(1) Tg(hβ2m-HLA-A2.1(α1-α2)-H2-D^b(α3));H2-D^{b-/-};B2m^{-/-}のマウスを入手し繁殖中

ヒト患者と類似した肝炎を起こすため、ヒト HLA Class I と β2-microglobulin を発現し、かつマウスの Class I と β2-microglobulin を欠損しているマウス[Tg(hβ2m-HLA-A2.1(α1-α2)-H2-D^b(α3));H2-D^{b-/-};B2m^{-/-}、略称 HHD を用いることとした。この HHD マウスにおいて肝臓を欠損させる等の遺伝子操作を行うため、ES 細胞株樹立を行うことを計画しているが、このため、HHD マウスをフランス Inserm 研究所の Lemonnier 博士より入手し、繁殖させている。

(2) hβ2m-HLA-A2.1(α1-α2)-H2-D^b(α3) コンストラクトの入手と塩基配列の確認に成功

移植に用いるヒト肝細胞やチンパンジーの肝細胞にヒト HLA Class I と β2-microglobulin を発現させるため、hβ2m-HLA-A2.1(α1-α2)-H2-D^b(α3) のコンストラクトを Lemonnier 博士より入手し、増幅し、塩基配列を読んで確認を行った。

(3) SAP-CreER^{T2} と CAG-loxP-EGFP-loxP-DT-A の構築に成功

Tamoxifen 投与時にマウス肝細胞を死滅させるため、SAP-CreER^{T2} と CAG-loxP-EGFP-loxP-DT-A の2つのベクターを構築した。期待通り働くかどうかの予備実験のために、免疫不全マウス由来のES細胞に導入し、検討中である。

・研究分担者 (佐々木)

(1) マウスへのHBV感染条件の文献的考察

種々の試料から採取した $1 \times 10^5 - 10^6$ virus copy/mL 程度を静注することで感染実験は可能である。

IV. 平成 25～28 年度の課題

(1) チンパンジー肝臓キメラマウスの作製

1) ciPS:HLA-A2.1(h α 1- α 2-m α 3)-h β 2m の樹立

2) ES:HLA-A2.1-h β 2m;H2-D^{B^{-/-}};B2m^{-/-} の樹立

3) ES:HLA-A2.1-h β 2m;H2-D^{B^{-/-}};B2m^{-/-};Hhex^{+/-} の樹立

4) チンパンジー肝臓キメラマウスの樹立

(2) ヒト肝臓置換マウスの作製

1) hiPS:HLA-A2.1(h α 1- α 2-m α 3)-h β 2m の樹立

2) hiPS:HLA-A2.1(h α 1- α 2-m α 3)-h β 2m の肝細胞分化誘導系確立

3) ES:HLA-A2.1-h β 2m;H2-D^{B^{-/-}};B2m^{-/-};SCCD の樹立

4) Tg(HLA-A2.1-h β 2m;H2-D^{B^{-/-}});B2m^{-/-};SCCD の樹立

5) ヒト肝臓置換マウスの作製

(3) HBV 感染・肝炎モデルの確立

1) HBV の感染・増殖の解析

2) B 型肝炎の発症と慢性化の解析

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 新たなモデルの樹立は、肝炎患者への治療開発を進め患者の QOL を向上し、肝炎対策行政へ貢献する

(2) 将来の臓器移植への貢献も考えられ、医学・薬学・医療産業域への幅広い効果を生むものと期待できる。

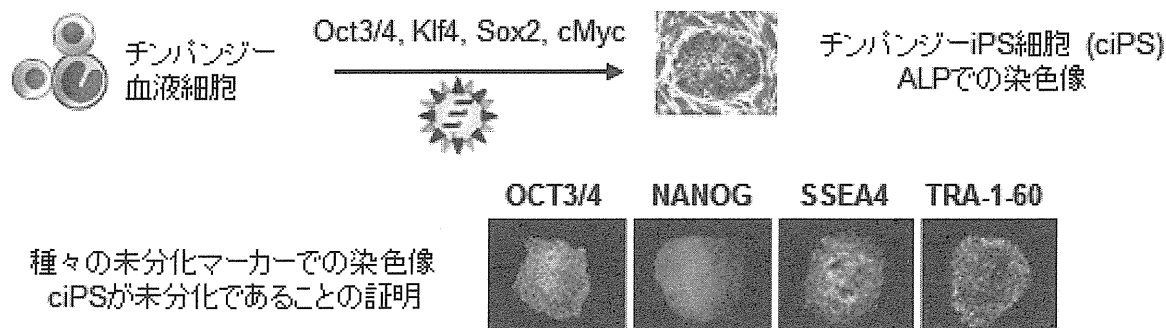
VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

なし

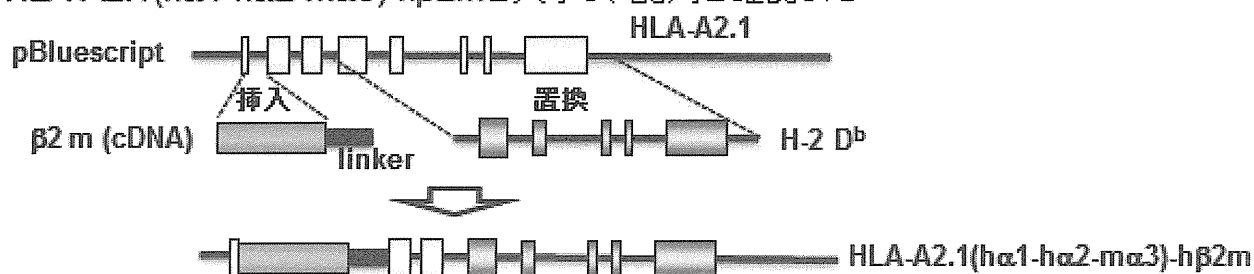
Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

A. チンパンジー肝臓キメラマウスの作製

1. チンパンジーiPS細胞の樹立に成功



2. HLA-A2.1(α 1- α 2- α 3)-h β 2mを入手し、配列を確認した



3. Tg(HLA-A2.1(α 1- α 2- α 3)-h β 2m);H2-D^{B*1};B2m⁺を入手し繁殖中

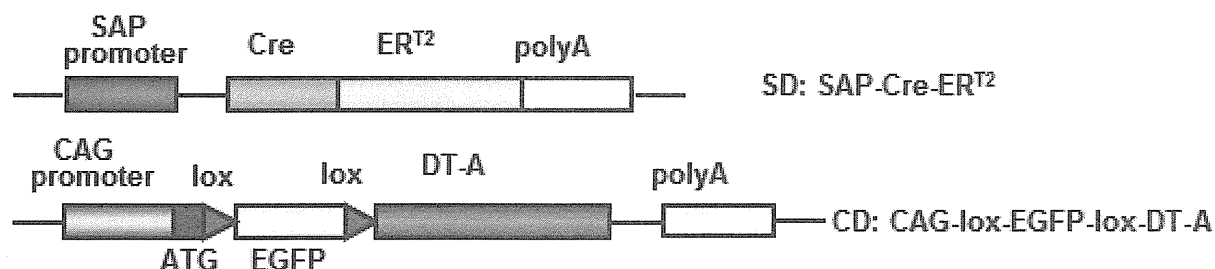


B. ヒト肝臓置換マウスの作製

1. HLA-A2.1(α 1- α 2- α 3)-h β 2mの入手した (同上)

2. Tg(HLA-A2.1(α 1- α 2- α 3)-h β 2m);H2-D^{B*1};B2m⁺を入手し交配中 (同上)

3. SAP-CreERT2およびCAG-EGFP-DT-A (SCCD)を構築した



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

▪ 過去に所属した研究機関の履歴

富山医科薬科大学和漢薬研究所
大阪大学医学部

▪ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

荻田善一 (当時、大阪大学、富山医科薬科大学)
熊原雄一 (当時、大阪大学)
岸本忠三 (当時、大阪大学)
本庶佑 (当時、大阪大学)
松原謙一 (当時、大阪大学)

▪ 主な研究課題

免疫応答の遺伝学
HBV のモデルマウス作製
優性遺伝病の発生機構
マウス個体の胚・遺伝子操作
ほ乳類発生の分子機構

▪ これまでの研究実績

発表論文

1. Semba, K., Kimi Araki, K., Matsumoto, K., Suda, H., Ando, T., Sei, A., Mizuta, H., Takagi, K., Mai Nakahara, M., Muta, M., Yamada, G., Nakagata, N., Iida, A., Ikegawa, S., Nakamura, Y., Araki, M., Abe, K. and Yamamura, K. Ectopic expression of *Ptf1a* induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in *Danforth's short tail* mice. *Plos Genet.* in press.
2. Sakai, D., Nakamura, Y., Nakai, T., Mishina, T., Kato, S., Grad, S., Alini, M., Risbud, A.V., Chan, D., Cheath, K.S.E., Yamamura, K., Masuda, K., Okano, H., Anod, K. and Mochida, J. Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc. *Nature Comm.* in press.
3. Hoshii, T., Tadokoro, Y., Naka, K., Ooshio, T., Muraguchi, T., Sugiyama, N., Soga, T., Araki, K., Yamamura, K. and Hirao, A. Acute myeloid leukemia stem cells lacking mTORC1 self-renew but have defective leukemia-initiating capacity in mice. *J. Clin. Invest.* 122:21124-2129, 2012.
4. Asada, N., Takase, M., Nakamura, J., Oguchi, A., Asada, M., Suzuki, N., Yamamura, K., Nagoshi, N., Shibata, S., Rao, T. N., Fehling, H. J., Fukatsu, A., Minegishi, N., Kita, T., Kimura, T., Okano, H., Yamamoto, M. and Yanagita, M. Dysfunction of fibroblasts of extra-renal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J. Clin. Invest.* 121:3981-3990, 2011.
5. Li, Z., Zhao, G., Shen, J., Araki, K., Haruna, K., Inoue, S., Wang, J. and Yamamura, K. Enhanced expression of human cDNA by phosphoglycerate kinase promoter-puromycin cassette in the mouse transthyretin locus. *Transgenic Res.* 20:191-200, 2011.
6. Ando, T., Semba, K., Suda, H., Sei, A., Mizuta, H., Araki, M., Abe, K., Imai, K., Nakagata, N., Araki, K. and Yamamura, K. The floor plate is sufficient for development of the sclerotome and spine without the

- notochord. *Mechanism Dev.* 128: 129-140, 2011.
7. Araki, K., Okada, Y., Araki, M. and Yamamura, K. Comparative analysis of right-element mutant *lox* sites on recombination efficiency in ES cells. *BMC Biotech.* 10: 29, 2010.
 8. Wang, J., Ohmuraya, M., Suyama, K., Hirota, M., Ozaki, N., Baba, H., Nakagata, N., Araki, K. and Yamamura, K. Relationship of strain dependent susceptibility to experimentally induced acute pancreatitis with regulation of *Prss1* and *Spink3* expression. *Lab. Invest.* 90: 654-664, 2010.
 9. Miike, K., Aoki, M., Yamashita, R., Takegawa, Y., Saya, H., Miike, T. and Yamamura, K. Proteome profiling reveals gender differences in the comparison of human serum. *Proteomics* 10:2678-2691, 2010.
 10. Araki, K., Takeda, T., Yoshiki, A., Obata, Y., Nakagata, N., Shiroishi, T., Moriwaki, K. and Yamamura, K. Establishment of germline-competent embryonic stem cell lines from the MSM/Ms strain. *Mammal. Genome* 20: 14-20, 2009.
 11. Yamashita, R., Takegawa, Y., Sakumoto, M., Nakahara, M., Kawazu, H., Hoshii, T., Araki, K., Yokouchi, Y. and Yamamura, K. Defective development of the gall bladder and cystic duct in *Lgr4*-hypomorphic mice. *Mechanism Dev.* 238:993-1000, 2009.
 12. Ozaki, N., Ohmuraya, M., Hirota, M., Ida, S., Wang, J., Takamori, H., Higashiyama, S., Baba, H. and Yamamura, K. Serine protease inhibitor, Kazal type 1, promotes proliferation of pancreatic cancer cells through the epidermal growth factor receptor. *Mol. Cancer Res.* 7:1572-1581, 2009
 13. Yamamura, K. and Araki, K. Gene trap mutagenesis in mice; New perspectives and tools in cancer research. *Cancer Science* 99: 1-6, 2008.
 14. Hashimoto, D., Ohmuraya, M., Hirota, M., Yamamoto, A., Suyama, K., Baba, H., Araki, K., Mizushima, N. and Yamamura, K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation. *J. Cell Biol.* 181: 1065-1072, 2008.
 15. Zhao, G., Li, Z., Araki, K., Haruna, K., Yamaguchi, K., Araki, M., Takeya, M., Ando, Y. and Yamamura, K. Inconsistency between hepatic expression and serum concentration of transthyretin in mice humanized at the transthyretin locus. *Genes Cells* 13: 1257-1268, 2008.
 16. Yamazaki, H., Tsuneto, M., Yoshino, M., Yamamura, K. and Hayashi, S.. Potential of dental mesenchymal cells in developing teeth. *Stem Cells* 25, 78-87, 2007.
 17. Komatsu, K., Wakatsuki, S., Yamada, S., Yamamura, K., Miyazaki, J., Koni, P. A. and Sehara-Fujiwara, A. Meltrin β expression in cardiac neural crest cells is required for ventricular septum formation of the heart. *Dev. Biol.* 303:82-92, 2007.
 18. Reifenberg, K., Lehr, H-A., Torzewski, M., Steige, G., Wiese, E., Küpper, I., Becker, C., Ott, S., Nusser, P., Yamamura, K., Rechtsteiner, G., Warger, T., Graf, N., Kleinert, K., Schmidt, A., Pieske, B., Wenzel, P., Münzel, T. and Löhler, J. Interferon-gamma induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice. *Amer. J. Pathol.* 171:463-472, 2007.

特許取得：

1. 「新規発現ベクター (CAG promoter)」、国内特許 登録番号 2824434、発明者：宮崎純一、山村研一、荒木正健他、1998 年 9 月 11 日

2. 「トラップベクターおよびこれを用いた遺伝子トラップ法」、オーストラリア「AU778719」(2005.4)、米国「US7,312,075」(2007.12)、欧州「EP1201759」(2010.3)、中国「ZL00812904.5」(2010.6)、香港「HK1048830B」(2010.12)、日本「JP4664554」(2011.2)、発明者：山村研一、荒木喜美。

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)
 ① 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
 課題番号: 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

平成25 (2013)年1月31日(木)
 独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院肝炎・免疫
 研究センター1 階研修室

研究代表者 山村 研一 熊本大学生命資源研究・支援センター
 研究分担者 江良 択実 熊本大学発生医学研究所
 佐々木 裕 熊本大学生命科学研究部
 荒木 喜美 熊本大学生命資源研究・支援センター
 協力者 明里 宏文 京都大学霊長類研究所

目的・対策

B型肝炎ウイルスの諸問題(感染・増殖機構、病原性、慢性化機構、
 感染中和機構、非臨床試験)を解決可能な小動物モデルの開発

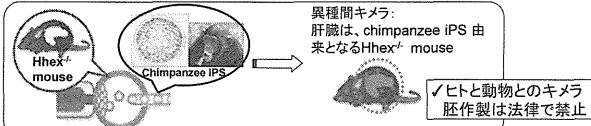
具体的には、

1. 生体内でウイルスの感染・増殖・複製が可能なこと
2. 免疫反応が正常で肝炎が起こること

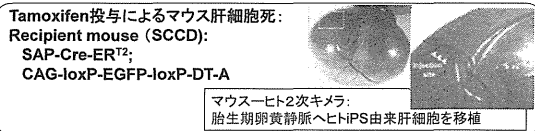
1. チンパンジーの肝細胞を持つマウスの樹立
2. ヒトの肝細胞を持つマウスの樹立
3. ヒトと同様の肝炎が生じる為に、ヒト免疫応答を持つマウス
 (1) CTLの教育のため胸腺を含む組織でヒトMHC class Iの発現
 (2) ヒト又はチンパンジーの肝細胞でのMHC class Iの発現
 (3) 上記のHLAが合致している必要がある

基本方針

チンパンジー肝臓とヒト肝臓の2つの系を立て、免疫応答系はヒトの系とする
 1. チンパンジー肝臓キメラマウスの作製



2. ヒト肝臓置換マウスの作製

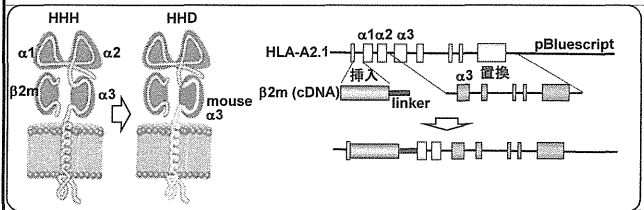


- ✓ 肝炎ウイルスが感染し、かつ、免疫不全ではないモデルマウス
- ✓ 他の感染症(たとえばHIV感染)へ応用できる汎用性の高さ
- ✓ 将来ヒトの臓器を動物の体内で作る研究の基盤となる

基本方針

3. 免疫系: ヒトでの状況を反映するヒトMHCクラス Iを持つマウス
 フランスパスツール研究所のLemonnier博士の開発したマウス

- マウス系統名:
 「Tg(hβ2m-HLA-A2.1(α1-α2)-H2-D^b(α3-C terminus)); H2-D^b+/+; B2m⁺」
 (1) MHC class I
 1) class I α鎖: ヒトHLA-A2(A*0201) α1-α2ドメイン+マウスH-2D^b α3ドメイン
 ⇒ マウスCD8分子に高親和性 ⇒ マウスキラーT細胞への抗原提示能力良好
 2) β2-microglobulin ⇒ ヒト化
 (3) マウスH2-D^bとβ2-microglobulin ⇒ ノックアウト
 (4) 遺伝的背景: C57BL/6 ⇒ 免疫応答性に問題なし



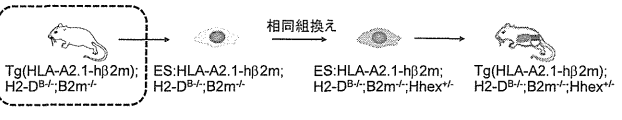
研究計画・方法(1)

A. チンパンジー肝臓キメラマウスの作製

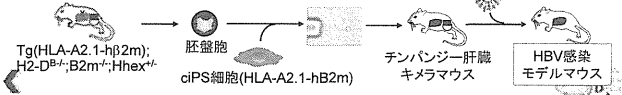
1. チンパンジーiPS細胞の樹立とヒトHLA遺伝子導入



2. レシピエント(肝臓欠失/ヒトHLA)マウスの作製

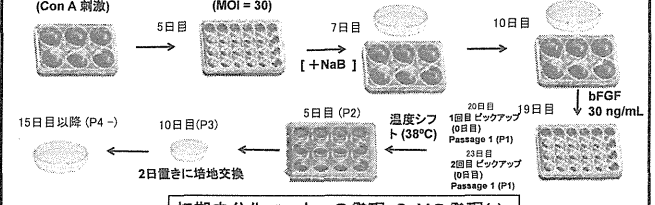


3. チンパンジーキメラマウスの作製



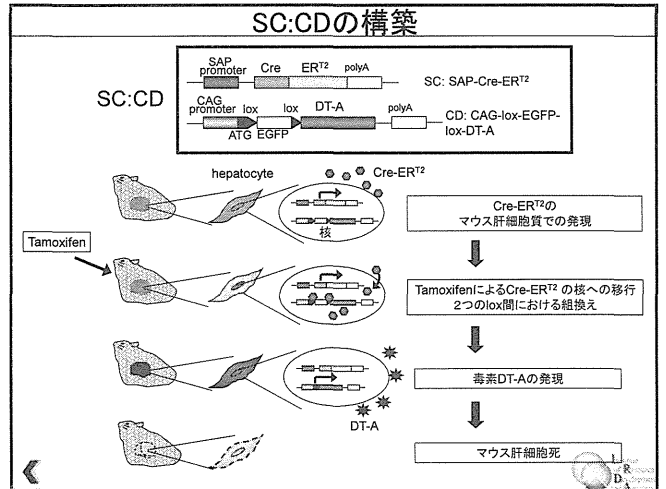
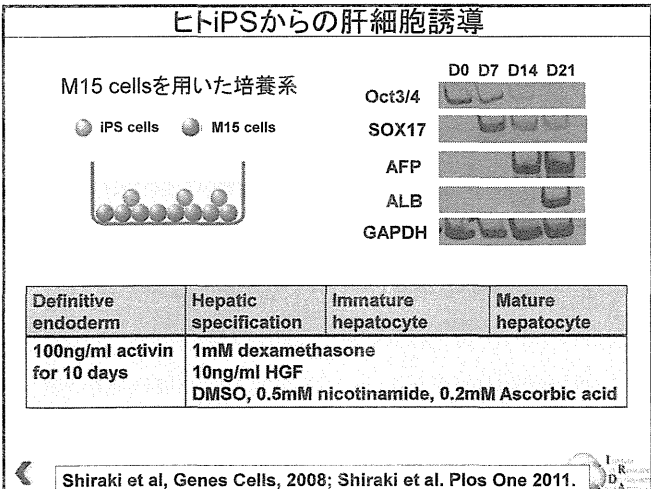
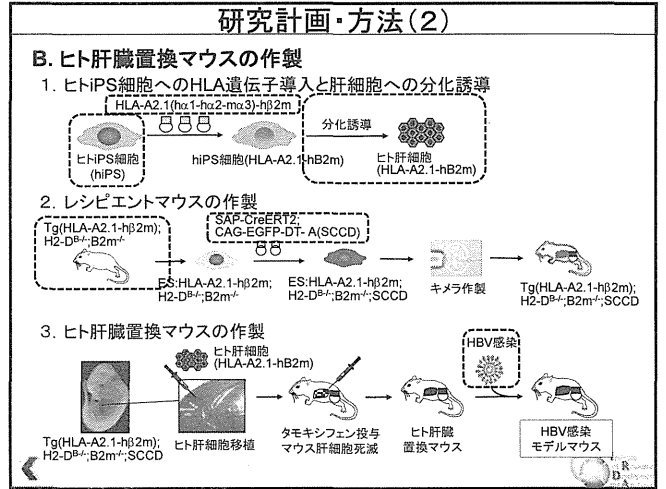
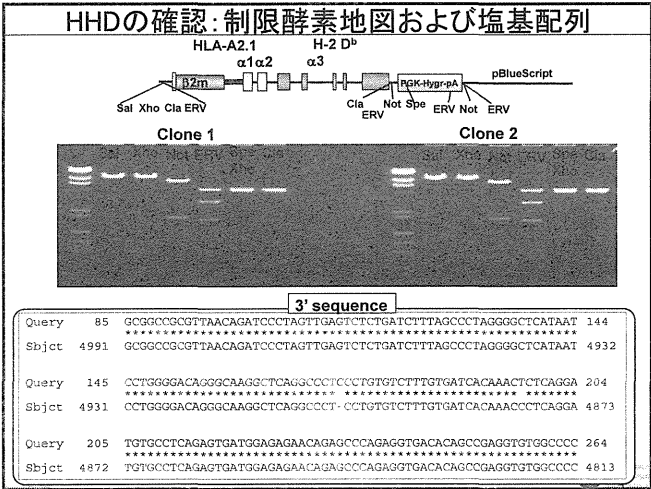
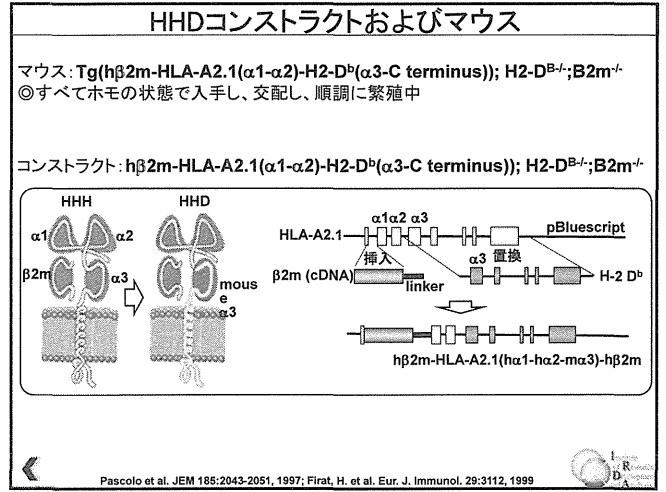
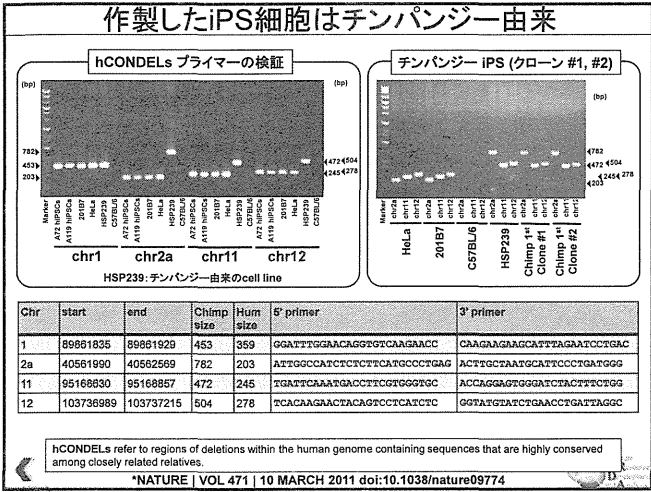
チンパンジー末梢血液由来 iPS細胞の誘導

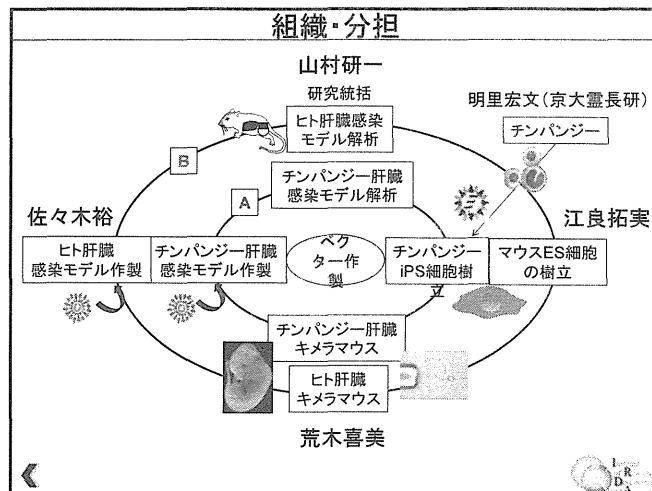
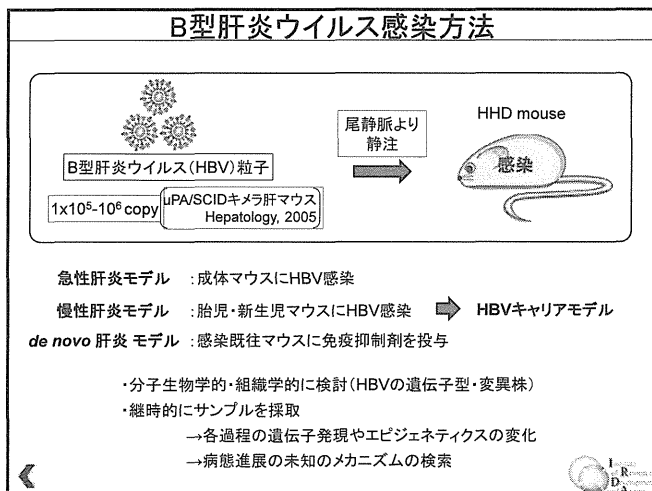
チンパンジー末梢血 (Con A 刺激) → SeV 感染 (MOI = 30) → ピックアップ用 → iPS 用培地完全移行



初期未分化マーカーの発現: SeVの発現(-)

	P-SeV	Oct3/4	SOX2	Klf4	C-MYC	NANOG	REX1	GFP2	SALL4	DNMT3B	p-β-tub	OCT3/4	NANO G	SEEA4	TRA-1-60	ALP	明視野
1																	
3																	
5																	
7																	
10																	





工程表

	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	
目標1	チンパンジーの血漿細胞からc-Fos陽性の樹立 (100%) c-Fos陽性の樹立マウス (80%) キメラマウス形成 (80%) HLA-A2.1 (h1h2-m2) H2-D ^b *B2m*の導入 (100%) (100%)	HLA-A2.1 (h1h2-m2) H2-D ^b *B2m*の導入 (100%) (100%)	ES-HLA-A2.1-h2m2, H2-D ^b *B2m*-H2k*の樹立	Tg(HLA-A2.1-h2m2) H2-D ^b *B2m*からのES細胞の樹立	Tg(HLA-A2.1-h2m2) H2-D ^b *B2m*-H2k*の樹立		
目標2	HLA-A2.1 (h1h2-m2) H2-D ^b *B2m*の導入 (100%) (100%)	HLA-A2.1 (h1h2-m2) H2-D ^b *B2m*の導入 (100%) (100%)	ES-HLA-A2.1-h2m2, H2-D ^b *B2m*-H2k*の樹立	Tg(HLA-A2.1-h2m2) H2-D ^b *B2m*からのES細胞の樹立	Tg(HLA-A2.1-h2m2) H2-D ^b *B2m*-H2k*の樹立		
目標3	HLA-A2.1 (h1h2-m2) H2-D ^b *B2m*の導入 (100%) (100%)	HLA-A2.1 (h1h2-m2) H2-D ^b *B2m*の導入 (100%) (100%)	ES-HLA-A2.1-h2m2, H2-D ^b *B2m*-H2k*の樹立	Tg(HLA-A2.1-h2m2) H2-D ^b *B2m*からのES細胞の樹立	Tg(HLA-A2.1-h2m2) H2-D ^b *B2m*-H2k*の樹立		

利益相反について

利益相反の有無等 (平成24年度)

ア 利益相反の有無 有・無 (いずれかを記載)

イ 利益相反がある場合には具体的内容 (以下に記載)

役職・顧問職: 取締役 株式会社 トランスジェニック
 株式保有: 株式会社 トランスジェニック
 特許使用料: なし
 研究費受託: 共同研究経費 株式会社 トランスジェニック
 講演料: なし
 原稿料: なし

他の研究班への参加状況

研究代表者が、「肝炎等克服緊急対策研究事業」または「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野)」研究班の研究代表者として参加しているか (ア又はイに記載)

ア 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加していない。

イ 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加している。
(以下①、②を記載)

① (研究班名) 「〇〇〇〇研究班」 (研究代表者名: 〇〇〇〇)

② 他の研究班で担当している研究と、今回申請している研究の違い (研究内容が重複していないことを具体的に説明)

合同研究会議開催状況

他の研究班と合同での研究会議開催状況 (平成24年度)

ア 他の研究班と合同で研究会議を開催していない。

イ 他の研究班と合同で研究会議を開催している。

平成24年11月19日 7班班長会議

1. 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研究 (竹原徹郎 大阪大学)
2. 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)
3. ツバメ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 (財) 京都府立総合研究所)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)

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)

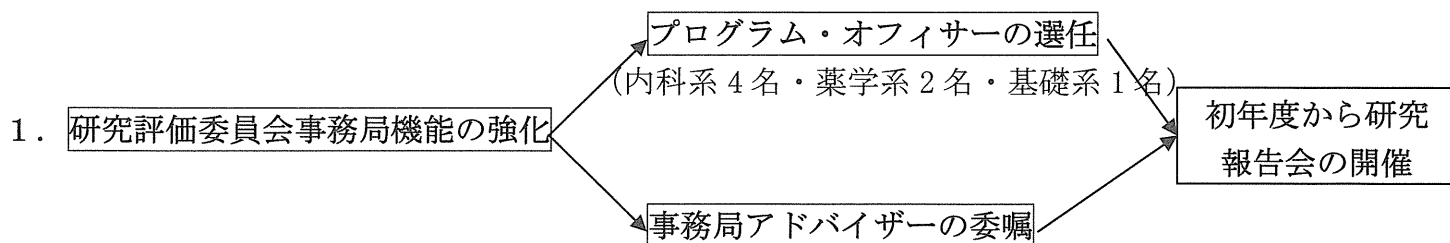
※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※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

↓

国立国際医療研究センター
倫理委員会にて承認
(平成24年12月)

↓

肝疾患診療連携拠点病院
70施設へ協力依頼 (平成
25年度7月末まで)

↓

平成25年11月末までに目標
総数7,000例を目指す。解析
結果を研究代表者へフィード
バックする