

201321017A (別添有)

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成26(2014)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25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 (P.O.)

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27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

第1章 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25年度新規採択課題	4
【資料2】 平成24、25年度厚生労働科学研究費補助金公募要項（抜粋）	5
【資料3】 平成25年度PO意見一覧表	12
【別添】 平成25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

第2章 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」	31
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
I. 概要	31
II. 集計結果	36
1. 集計結果の表記について	36
2. 属性	37
a. 年齢・性別	37
b. 体格	38
c. 居住地域	39
d. 職業	40
e. 学歴	42
f. 所得	42
g. 医療保険	44
h. 世帯員	45
i. 住居	45
3. 生活のパターン	47
a. 生活リズム（起床、就寝、食事、排泄）	47
b. 活動時間	51
c. 嗜好	53
4. 介助	56
5. 疾患および受療の状況	58
a. 病名	58
b. 期間	59

c.	医療機関	60
d.	救急外来/入院	65
e.	医療費	67
f.	治療	70
g.	合併症治療	71
h.	治療中断	73
i.	中断誘惑	74
j.	医師説明不足	77
k.	病院支援	79
l.	周囲支援	80
m.	行政支援	82
6.	インターフェロン療法	84
(1)	治療経験あり	84
a.	現在の治療状態	84
b.	初回年齢	85
c.	初回投与期間	86
d.	治療期間短縮	87
e.	再治療	88
f.	シーケンシャル療法	90
g.	自己注射	91
h.	治療効果	93
i.	治療満足度	94
j.	副作用	96
k.	副作用程度	97
l.	治療不安	98
m.	日常生活への影響	99
n.	職場通知・理解	100
o.	家族理解	102
p.	医師治療説明	103
q.	再治療希望	104
(2)	治療経験なし	105
a.	過去治療勧誘	105
b.	治療希望	107
7.	核酸アナログ製剤	109
(1)	治療経験あり	109
a.	服薬開始時期	109
b.	薬剤変更	110
c.	治療効果	111
d.	怠薬	112
e.	耐性ウイルス (知識/告知)	114
f.	治療満足度	115
g.	副作用	119
h.	治療不安	122
i.	日常生活への影響	124
j.	職場通知・理解	126
k.	家族理解	127
l.	医師治療説明	129
(2)	治療経験なし	131

a.	過去治療勧誘	131
b.	治療希望	134
8.	希望	137
a.	期待効果	137
b.	服薬許容回数	140
c.	可能な服薬法	141
d.	注射許容回数	143
e.	許容副作用	144
f.	許容通院拘束	145
g.	許容医療費	147
9.	情報認知	149
III.	データマイニング	150
1.	解析結果	150
第3章	研究成果の刊行に関する一覧表	153
第4章	研究成果の刊行物・別刷	155

第1章 総括研究報告

平成 25 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）、18 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実施した。平成 26 年 1 月末までに回収した 3,021 件の調査票に関して、単純集計を終了し、B 型肝炎患者の治療状況の概要が明らかとなった。今後、データマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることにより、本研究事業全体の歩むべき道標を示すことが可能となる。

研究協力者 山極洋子（肝炎情報センター
研究員）

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した。

2) B 型肝炎患者を対象とした全国的な意識調査：研究協力者として、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」を企画した。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盛り込んだ。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した。平成 24 年 12 月 13 日に研究代表者の所属する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、厚生労働省肝炎対策推進室との調整を経て、平成 25 年 5 月から各拠点病院事業担当者あてに、研究協力を依頼した。各施設における倫理委員会審査終了を確認後、平成 25 年 7 月中旬から順次調査票の送付を行った。全国 63 施設（61 拠点病院＋国立国際医療研究センターセンター病院・国府台病院）

の研究協力が得られており、5,784部の調査票を配布し、平成26年1月末までに3,021件の回答が得られた(回収率51.4%)。すでに、平成25年度中に単純集計をほぼ終了しており、今後、データマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることにより、本研究事業全体の歩むべき道標を示す(平成26年9月を目途)。

3) 3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。

平成27年度以降における本研究事業の在り方が明確化し、本指定研究が継続可能となった場合には、「B型肝炎患者に関する全国規模のデータベース構築」に着手する。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専門業者へ委託しており、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

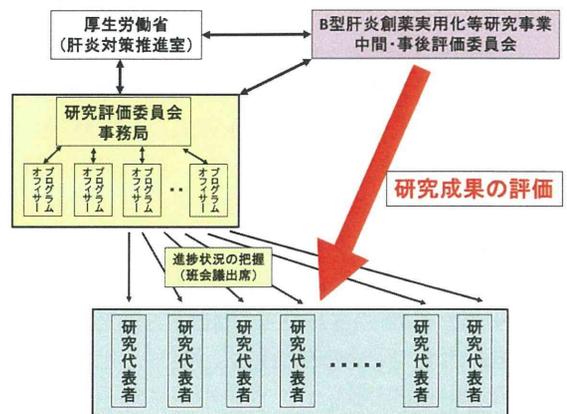
専門学会等での発表、原著論文文化を図ると共に、一般住民へも分かり易く研究成果を提示するために、研究代表者がセンター長を務める肝炎情報センターのホームページ上での公開を検討する。尚、データマイニング・テキストマイニング解析の結果は小冊子刊行物として纏め、本研究事業の研究代表者、研究分担者、協力を得た肝炎患診療連携拠点病院関係者に広く配布する予定である。

2. 2年目の進捗状況

平成24年度からの研究計画とした1)、2)に

ついて、平成26年3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：当初委嘱した6名(医学系4名、薬学系2名)に分子生物学系1名を加えた7名のプログラムオフィサー体制で、18研究班(2年目に2研究班が追加)が実施する班会議に出席し研究内容の把握、および、評価委員会事務局への情報提供を綿密に行っている。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し、事務局機能の充実を図っている。2年目には、合同班会議開催へのシフトが加速されている。また、複数の研究班間での情報共有、共同研究の推進がきわめて重要であると考え、研究者のみ閲覧可能なホームページを平成25年10月に開設した。特に、研究者間での意見交換の場(「掲示板」として、「アナウンス・ディスカッションボード」)を設けている。



平成25年度中に開催された21回の班会議(合同班会議含む)、PO報告書について資料3にまとめた。また、2年目には、18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26年1月30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)

全国63施設(61拠点病院+国立国際医療研究センターセンター病院・国府台病院)の研究協力が得られており、5,784部の調査票を配布し、平成26年1月末までに3,021件の回答が得られた(回収率51.4%)。単純集計の詳細な解析結果は分担研究報告書として後述することにするが、要約すると、核酸アナログ服用者は64%、インターフェロン治療歴は24%に認めた。核酸アナログ製

剤に対する満足度は高率であったが、治療期間、費用に対する不安が多かった。インターフェロン製剤に対する満足度は低率であり、効果、費用、副作用に対する不安が認められた。満足度、不安、中断誘惑において、医師の説明の重要性が明らかとなった。満足度と治療効果は関連するものの、医師による説明不足を感じていない人に満足が多かった。医師の説明で不足を感じている人は、不安や中断したいと思う傾向が認められた。また、病院や行政が提供する支援について、全体では医療費助成を有用とするものが最も多かった一方で、治療効果へ満足であった人において有用とされた支援は、肝臓疾患についての情報提供が最も多く、疾患や治療に対する理解を深めることが満足度へ寄与する可能性が考えられた。新薬に期待する効果として、ウイルス排除、発がん抑制が多く挙げられた。肝硬変、肝がん患者において、発がん抑制への期待が高い傾向にあり、治療に付随する負担も許容する傾向を認めた。

平成 26 年度では、データマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることにより、本研究事業全体の歩むべき道標を示すこととする（平成 26 年 9 月を目途）。

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、18 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) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki

N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. **Hepatology** 2014 Jan;59(1):89-97.

- 2) 正木尚彦. ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など. 特集 ウイルス肝炎の新展開. **診断と治療** 101(9):1375-1380, 2013.
- 3) 正木尚彦, 斎藤英胤, 朝比奈靖浩. 鼎談: ウイルス性肝炎はまだなくなるらない. **成人病と生活習慣病** 43(11): 1287-1304, 2013.
- 4) 正木尚彦, 坂口孝作, 海嶋照美, 荒尾元博, 須田烈史, 島上哲朗. 座談会: 肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか. **日本内科学会雑誌** 103(1): 123-140, 2014.

・学会発表

- 1) 竹田 努, 村田一素, 向出雅一, 切替郁枝, 武藤 純, 平峯 智, 青木孝彦, 松井哲平, 是永匡紹, 今村雅俊, 正木尚彦, 渡辺純夫, 溝上雅史. 新規開発した高感度 HBV-DNA 検出装置による各種肝疾患患者の HBV-DNA の陽性率. 第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013.6.7.

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

H25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18件>

	課題番号	研究課題	研究代表者	所属
2年目 一般 16件	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 ライフサイエンス技術基盤研究センター 微量シグナル制御技術開発特別ユニット 特別ユニットリーダー
	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 隆宇	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	大阪大学大学院医学研究科 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 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	ツバ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 ゲノム医科学研究分野 副参事研究員・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
	1年目 一般 2件	H25-B創-肝炎- 一般-018	B型肝炎ウイルス構造解析による薬剤応答性の評価と新規治療薬開発に関する研究	村上 善基
H25-B創-肝炎- 一般-019		エクソソームを介したHBV感染及び発がんメカニズム解明と治療戦略	落谷 孝広	独立行政法人 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 分野長

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項(二次) (抜粋)

(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。

<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 25 年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項(二次)(抜粋)

(3) B型肝炎創薬実用化等研究事業(新領域探索分野)

<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。

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、平成24年度より新たにB型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を行うB型肝炎創薬実用化等研究事業を開始したところであるが、本事業では、薬剤耐性ウイルスに対する新規治療薬等の開発を目指した研究を実施することにより、B型肝炎に対する新規治療薬や新規治療法の開発を推進する。

<新規課題採択方針>

薬剤耐性をもったB型肝炎ウイルスに対する画期的な新規治療薬や治療法の開発を目指し、ウイルス因子の解析や新規治療法の実用化を目指した臨床研究等を推進する。

研究費の規模：1課題当たり

一般公募型① 30,000 千円～40,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型② 30,000 千円～40,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

研究期間：一般公募型①～② 3～4年

新規採択予定課題数：一般公募型①から②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 構造生物学的手法等を用いたB型肝炎治療薬の開発に関する研究

(25260101)

最先端の解析機器等を用いて薬剤耐性を獲得したウイルスのタンパク質構造を解析することなどにより、ウイルスの薬剤耐性獲得のメカニズムに基づく新しい薬剤のデザインなどを行う研究を推進する。

採択に当たっては、より臨床応用に近い研究を優先する。

② B型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療の反応不良例・耐性化例の考察と対策法の確立にむけた研究

(25260201)

核酸アナログ製剤の反応不良例・耐性化出現例について、分析や解析を行い、効果的な対策を提示する研究を採択する。

採択に当たっては、より規模が大きい前向き試験を実施する研究を優先する。

< 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。

なお、平成25年度に、「肝炎等克服緊急対策研究事業」「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)」「B型肝炎創薬実用化等研究事業」において、研究代表者もしくは研究分担者となる予定の者については、原則今回応募する研究班の研究代表者・研究分担者には加えないこと。上記に該当する者が生じる場合は、その必要性・合理性を研究計画書に記載すること。

< 研究実施上での留意点 >

今回申請された本研究事業のうち医薬品開発に係るものについては、採択の結果に関わらず、独立行政法人医薬基盤研究所に設置される創薬支援戦略室の支援機能を活用することが出来るものとする。

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項(三次)(抜粋)

(2)B型肝炎創薬実用化等研究事業(新領域探索分野)

< 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。

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、平成24年度より新たにB型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を行うB型肝炎創薬実用化等研究事業を開始したところであるが、本事業では、治療反応不良例や薬剤耐性ウイルスに対する新規治療薬等の開発を目指した研究を実施することにより、B型肝炎に対する新規治療薬や新規治療法の開発を推進する。

<新規課題採択方針>

治療不応性や薬剤耐性をもったB型肝炎症例に対する画期的な新規治療薬や治療法の開発を目指し、不応因子の解析や新規治療法の実用化を目指した臨床研究等を推進する。

研究費の規模:1課題当たり

一般公募型① 30,000 千円～40,000 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 3～4年

新規採択予定課題数:一般公募型①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型肝炎に対する治療反応不良例・薬剤耐性化例の考察と対策法の確立にむけた研究

(25260301)

インターフェロンや核酸アナログ製剤の反応不良例・耐性化出現例について、個体側、ウイルス側、薬剤側の分析や解析を網羅的に行い、新たな治療ターゲットや効果的な治療対策を提示する研究を採択する。

基礎研究の場合は、臨床応用の実現性が高い研究を優先する。臨床研究の場合は、より規模が大きい前向き試験を実施する研究を優先する。

<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。

また、平成25年度に、「肝炎等克服緊急対策研究事業」「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)」「B型肝炎創薬実用化等研究事業」において、研究代表者もしくは研究分担者となる予定の者については、原則今回応募する研究班の研究代表者・研究分担者には加えないこと。

上記に該当する者が生じる場合は、その必要性・合理性を研究計画書に記載すること。

<研究実施上での留意点>

今回申請された本研究事業のうち医薬品開発に係るものについては、採択の結果に関わらず、独立行政法人医薬基盤研究所に設置される創薬支援戦略室の支援機能を活用することが出来るものとする。

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
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ゲノム医科学研究分野 副参事研究員・プロジェクトリーダー)	2013/4/15	ツパイ全長ゲノム解読が終了し、ヒトホモログが探索され、それに基づいて抗原ペプチドが合成され、既に85種の候補標的分子に対する抗体が作成済みであることは評価に値する。	中国企業BGIからのツパイ全ゲノム解析データの受け渡しが著しく遅延したこと。これも矢張り中国にあるツパイコロニーから日本へのツパイ輸入が半年以上停滞したこと。同様トラブルが再発せぬよう渉外するには細心の注意が必要である。例えば、日本で作成した抗体に関する知財の全てあるいは一部をBGIが権利主張したりする心配はないのか。	
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 ライフサイエンス技術基盤研究センター 微量シグナル制御技術開発特別ユニット 特別ユニットリーダー)	2013/5/11	創薬実用化の観点から、初年度から取り組んでいる「新規抗ウイルス薬のスクリーニング」(プロジェクト3)に加えて、「肝線維化に対する治療薬NP 8673」(プロジェクト1)、及び、「核グルタミンナーゼを標的としたHBV劇症肝炎治療薬」(プロジェクト2)を開始している。HBVによる他病態対策もきわめて重要であり、今後の発展が期待される。他研究班との積極的な連携を模索、実行している点は評価出来る。	プロジェクト3の進捗がやや緩慢な印象を与えた。「薬効・毒性評価」(プロジェクト5)における超免疫不全マウス(NOGマウス)がヒト肝キメラマウスを凌駕するモデルになるか、さらなる検討が必要。また、プロジェクト4における臨床スクリーニング班の役割が明確ではない。生命基盤技術がオンパレードではあるが、個々の成果が創薬に向けてどのように統合されるのかについて、方向性を示していただきたい。	厚労省の肝炎対策推進室から室長、肝炎対策専門官が最後まで出席されており、本研究班への国の期待の大きさが班員にも実感されたと思われる。
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)	2013/6/14			
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)	2013/7/12			
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)	2013/8/2	HBVの増殖、肝細胞分化の研究を基盤として、臨床と基礎との融合を目指した様々な研究が着実に進められている。例えばスタチンによるHBV増殖抑制とHBVの転写制御、iPS細胞から肝幹・前駆細胞への分化、HBV感染により影響を受ける宿主miRNAやlncRNAの研究その他興味深い研究が多数進められ、成果が上がってきている。	急造の班であると思われるので、短期間では困難かもしれないが、せつかくの班研究であるので、それぞれの特徴を活かした魅力的な共同研究を行って欲しい。その芽はいくつも見られた。	

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
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)	2013/8/8	いくつかの重要な仕事が進行している。とりわけ(1) 核酸編集酵素(APOBEC3G, AID等)の抗HBV効果、APOBEC3G, AIDによる抗ウイルス作用がそれぞれIFNおよびTNFαを介する異なるpathwayによって起こっていることを明快に示した研究(丸澤班員)は、非常に興味深い。HBVによる肝炎発症機構、肝がん誘発、ステロイド、抗TNFα抗体等の免疫抑制作用をもつ薬剤・agentsによって引き起こされるB型肝炎再活性化等の現象を総合的に説明するものであり、HBV pathogenesisの理解を深めるものとして高く評価したい。一方で、また新たな治療標的を示唆するものである点でも重要と考えられる。今後一層の研究の深化を期待する。(2) 本班の中心課題に直接答える仕事の一つとして、cDNA-uPA/SCID マウス作出の地道な取り組み(立野班員)を評価したい。従来のuPA/ SCIDモデルより優れた特性をもつもので、ウイルス肝炎のpathogenesis研究や薬剤効果評価により安定したモデルマウスとして、近い将来、研究者に供給・汎用されるような条件が整備されること、また知財面での権利確立、早期出版への努力を要望したい。(3) 我が国でも複数のグループによって追試がなされているようであるが、HBV受容体候補としてのNTCPの役割が確立しつつある。NTCP transgenic mouseの樹立(加藤/藤田班員により進行中)は、懸案の免疫系が保持された感染マウスモデルの樹立へ突破口を開く可能性が期待できるものであり、結果が非常に楽しみである。世界的にも非常に競争が激しい分野であり、研究の効率的且つ迅速な展開を期待したい。	全体として、妥当な進捗状況にあると感じるが、研究の目的・方向性が明瞭でない(率直に言って妥当でない)、あるいはHigh volumeの研究知見が蓄積しているが、dataの生物学的意味付けにはほど遠い感のある研究課題があり、一部研究の練り直しを含め、研究の方向性、焦点・力点の若干の調整を望みたい。また、班全体として研究班の「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」という中心課題の計画期間内での達成に向け、班員各位には課題をより深く意識した研究展開を要望したい。	
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)	2013/8/22 (合同班会議)	B型肝炎に対する新しい治療標的を見出すことを念頭に置いて詳細な解析が行われている。また、実験手法や成果を他班と共有するなど事業全体への貢献を考えている。ワクチン効果の検討は現在のB型肝炎感染者のみならず、日本・世界全体のワクチン政策を検討するにおいても重要である。	iPS由来肝細胞、HepG2、Huh-7等を用いた培養系での検討ではまだまだ感染効率が優れているとは言えない状況。この原因検索の観点からもHBVの感染・侵入メカニズムの解析が続けられているところだが、創薬に結びつくモデル開発という観点から、早期のモデル実用化を願っている。	
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)		田中班との合同班会議で、両班とも最終的にはinnate immunityがB型肝炎対策の基本になるとの認識を共有していると感じられた。cccDNAをターゲットにするのに難渋している中、これは一つ新規治療の柱になる期待が感じられた。	診断系については発展してきているが、cccDNAに対する根本的な対策という観点・方法論がまだ見えにくい。innate immunityに作用する薬剤開発の観点からは、副作用・autoimmuneの懸念が確実に払拭される必要がある。また、研究に用いるHepatocyteやDC、NKTcellについて、個体差による再現性の検討なども続けてほしい。	
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 准教授)	2013/8/30			

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)	2013/9/9 (合同班会議)	レクチンアレイ解析等、ご自身の専門性を生かしたアプローチからHBV感染機序の解析を進めている。これも一つ抗HBV薬開発の標的になることを訴えかけるものを感じる。ヒト型糖鎖付加HBワクチンの開発など、新たな検討が行われている。	まだまだ解明すべき点が多く、現在確立している解析手法以外に他班と共有しやすい事項がなかなか見つけにくい感じを受ける。糖鎖解析を生かしたプロファイリングや感染可能システムの確立などの検討課題も同様に、今後の創薬実用化にどのように反映させていくか道筋が見えにくい。	
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)				
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)		感染性を示す培養細胞の開発、hepatocyte maturationなど、かなり興味深い結果を示している。まだ感染効率が低いようだが、これが改善されることで、今後のフラクションライブラリーからの新規化合物の探索が期待される。	蛍光標識をしたLuc HBVが、Wild type HBVとの共培養でないと感染効率が芳しくないとすれば、その原因(Luc HBV自体の感染性等)を引き続き検索し、ぜひ初期感染過程の解明に繋げてほしい。またこの手法の確立により、他班の研究効率の向上も期待されるので、早期の実現が切望される。	
次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎抑制のための創薬研究	小嶋 聡一(独立行政法人理化学研究所 基幹研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 微量シグナル制御技術開発特別ユニット 特別ユニットリーダー)		可溶性や半減期等の問題はありますが、線維化治療薬やIFN類似薬が見出されてきたことは非常に重要。	創薬ターゲットを非常に多岐にわたり検討しているが、実際に候補化合物が見出されているのはHBV感染増殖過程とは違うルートのものである。ウイルス・宿主因子等引き続き他班と連携してターゲットを見出してほしい。また、化合物の基礎検討・前臨床研究の具体的手法が未確立(NOGマウスを用いるか、SCIDマウスを用いるか等)と感じられるところがある。	
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)	2013/9/30	本研究班が最終目標としている①新規ワクチンの開発、および、②創薬のターゲット分子の同定に向けて、課題1から5まで産総研の総力を挙げて取り組んでおり、着実な進捗が窺える班会議であった。特に、課題1ではHBVの糖鎖解析をMS法およびレクチンアレイ解析の2方面から行っており、後者については本年度から研究分担者に加わった富山大学田尻助教からの抗体提供が寄与した。産総研のみが保有する糖鎖改変技術を駆使したヒト型糖鎖付加HBs抗原の精製にも踏み込んでおり、より効率的なHBワクチンの開発が期待される。	課題4では、糖鎖遺伝子改変による、感染能への影響、あるいは、HBV粒子分泌への影響に関する新知見が期待されるが、臨床班による検証は3年目以降になるものと予想される。他研究班とのさらなる共同研究の推進も考慮されるべきであろう。また、臨床サンプルにおいて、HBVに糖鎖変異が生じていることが証明されたとしても、糖プロセッシング阻害剤が新規薬剤となりうるかについては慎重な検討が必要であろう。	