

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ク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 NPD 8673」(プロジェクト 1)、及び、「核グルタミ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、せっ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 統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	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制法開発	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と感じる。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るば、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)		可溶性や半減期等の問題はあがあるが、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 新規ワクチンの開発、および、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。	

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)	2013/11/20	ツパイはHBVに感染し免疫応答を有する点で、動物実験モデルとして極めて有望なin vivo感染系である。今回の発表では、繁殖システムがほぼ出来上がり、今後は動物の安定的な供給が可能と考えられる。また、各班員の研究も工程表に従って順調に進んでいると思われる。HBV感染初期のHBV複製と獲得免疫、自然免疫の推移、肝組織学的変化も興味深い。治療に関しては、ワクチン療法の有効性が期待されることから、ツパイにおける有効性の評価とその免疫学的背景の検討が期待される。	過去の報告では成獣への感染ではほとんど慢性化せず、新生児の感染でも10~20%の持続感染率との報告がある。感染実験はパイロット的に行われているが、感染個体における血中HBV DNA量は比較的低値である。今後は多数例での検討とともにHBV高感受性ツパイの確立が急務である。治療に関しては、単にHBVの複製を抑える(HBV DNA低下)だけでなく、HBs抗原の陰性化が期待できるような免疫を賦活する治療法が望まれている。そのためには、HBV特異的な免疫賦活が必須であり、その免疫機構の解明に焦点を絞って検討されることが望ましい。	
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)	2013/11/27	9/30に引き続いてわずか2ヶ月間での班会議開催であるが、課題1~5についてその間の進捗状況が提示された。特に、課題1では、B型肝炎ウイルスDNAのS領域アミノ酸への糖鎖結合状態について詳細な検討がなされ、HBs抗体の結合反応性が影響され得ることを明らかにした点、課題3では、宿主細胞の内在性レクチンを次世代シークエンサーで解析し、Ficolinを含む数種類の候補分子を同定した点は評価に値する。	課題2では、宿主細胞の糖鎖解析をキメラマウス肝臓の培養系で検討しているが、培養肝癌細胞株との差違に関する検討が不十分で、方向性が見えなかった。課題5では患者血清からのHBs抗原精製についてはカラムを換えて純度が向上したとの成績であったが、今後、ワクチン合成に進んだ場合には動物モデル作成班との共同研究を視野に入れるべきと思われる。	産総研の有する最先端技術を結集しており、着実に成果を上げつつあると評価しうる。臨床班とのタイアップが円滑に行われるよう期待する。
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)	2013/11/28	海洋生物から抽出した各種物質がHBVコアプロモーター領域に与える影響をスクリーニングし、毒性のない数種類の候補を見出している。大量精製などに課題はあるものの、独自の視点での創薬研究である。	HBV遺伝子発現制御機構に関する分担研究が5件含まれているが、限られた期間内に創薬の対象となりうる分子を同定しうるか、何とも言えない。また、研究代表者はスタチンによる抗HBV作用、肝発癌抑制に注目しているが、仮にそのような効果が立証されたとしても、日本発の新規薬剤創出というミッションに適っているかどうか。肝癌患者についての外科的臨床研究についてはpositiveな結果が出るとは言いづらく、再検討が必要である。	HBV完全排除、新規機序の創薬へ向けた技術基盤を提供するという本研究班のミッションがあるが、平成26年度中(3年目終了時)にはある程度の成果を出す必要がある。
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 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)	2013/11/30	慢性肝炎に罹患した患者では、肝線維化の進行により、肝硬変へと移行と肝機能の低下・肝発症リスクの増大などを招来する。それゆえ肝線維化予防・治療薬の開発は大きな意義を有すると期待されるが、スクリーニンググループで、CMR46など有望なシード化合物を見出している。またさまざまなアッセイ系で化合物スクリーニングを精力的に行い、RO8191など抗HBV薬候補物質を幾つか見出している。臨床標的グループは、HBV感染患者からの臨床検体の収集・解析、HBV増殖・感染実験系の樹立などを着実にやっている。安全評価グループは、創薬候補化合物の新しい有効性・安全性評価系を、独自のアイデアと技術で樹立しつつある。	スクリーニンググループ、臨床標的グループ、安全評価グループの3研究グループ体制で、研究開発を行っているが、各グループ間の連携をさらに促進する必要がある。また抗HBV薬のスクリーニングを様々なアイデアで実施しているが、今後は有望なものだけに絞り込むべきであろう。	

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
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(広島大学大学院歯薬保健学総合研究院 教授)	2013/12/3 (合同班会議)	<p>(基本的に評価に変更がないため、前回8月の報告に準じるものであることをお断りしたい) 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の発現メカニズム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統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。また、この知見を生かして新たな創薬基盤となる動物モデルの開発等、今後一層の研究の深化・発展を期待したい。</p> <p>(2) 本班の中心課題に直接答える仕事の一つとして、茶山班員らのこれまでの一連の仕事、また、従来のuPA/SCIDモデルより優れた特性をもつcDNA-uPA/SCIDマウス作出への取り組み(立野班員)を評価したい。後者に関してはウイルス肝炎の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。</p> <p>(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、(私のスケジュールとの関係から、残念ながら、この班の班会議の一部しか聞けなかったことを予めお断りしたい) 核酸(DNAおよびRNA)センサーによるHBV認識・防御メカニズムの解明と、それをを用いた新たな創薬基盤の創出を目指す意欲的且つ斬新な課題である。RNAi技術を用いたセンサー・ノックダウンの細胞の樹立など、その準備が着々と進められていると考える。この領域で世界的に先駆的な業績を持つリーダーのもとでの今後の研究の進展を大いに期待したい。</p>	<p>(1) 全体としては、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・力点の調整を望みたい。</p> <p>(2) 今後の展開次第ということかもしれないが、本班の「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」という中心課題に最終的にどのように繋がるのか、展望の見えない(乖離のある)研究課題が班研究のかかなりの部分を占めており、班員各位には課題をより深く意識した、またスピード感のある研究展開を要望したい。</p>	<p>研究が成熟過程にあるためとも言えるが、率直なところ、研究が若干マンネリ化し、斬新さ、パンチが欠けるように感じる。少なくとも課題に掲げる「革新的な」というには躊躇がある。本班を含め、関連する動物モデル開発班のいくつかに真に「革新的」といえる研究の萌芽を感じるので、5年計画のまだ2年目に当たるわけではあるが、この領域の研究進展の早さと重要性、また我が国から特色ある(独自性の高い)研究成果が出せる可能性からみて、動物モデル開発班全体としてのオーガニゼーションを再考するタイミングにあるとも感じる。</p>
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)		<p>(私のスケジュールとの関係から、残念ながら、この班の班会議の一部しか聞けなかったことを予めお断りしたい) 核酸(DNAおよびRNA)センサーによるHBV認識・防御メカニズムの解明と、それをを用いた新たな創薬基盤の創出を目指す意欲的且つ斬新な課題である。RNAi技術を用いたセンサー・ノックダウンの細胞の樹立など、その準備が着々と進められていると考える。この領域で世界的に先駆的な業績を持つリーダーのもとでの今後の研究の進展を大いに期待したい。</p>		<p>本合同班会議で、はじめて聞く非常に興味深い成果に数多く触れることができ、大変有意義であった。</p>
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)		<p>組織的且つ真摯に計画達成のための体制が整備され、高水準の研究が、スピード感をもって進展しつつあると考える。今後の研究の展開が大いに期待される。非常に楽しみである。また、実績、力量共に十分な班員によって班が構成されており、個々に特色のある、また独自性の高い研究が、一種のハーマニーをもって進んでいることに、とりわけ好感をもつ。</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
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)	2013/12/13 (合同班会議)	我が国発の独自性の高い研究成果が生み出される可能性が大いに期待させる。ツバイの全ゲノム解析に関しては、他のグループが先行して結果が公表されたとのことであるが、得られたゲノム情報を、ツバイの系をより有効な動物モデルとして確立するために是非生かされたい。		
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)		まさに革新的な小動物モデルの開発を目指し、着々と研究が進んでいる。我が国発の独自性の高い特色ある研究に結実することを大いに期待する。		
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)		12/3日の報告に準ずる		
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)		目標達成の前段階にあるが、達成がそう容易ではない研究課題であり、2年目相当の進捗状況にあると考える。目標達成に向けた着実な研究展開を期待する	他の関連研究課題との相違点・独自性をより強調する工夫が必要と思われる	本合同班長会議において、次の要望事項があったことを記したい。(1)時間的制約があるとは思われるが、評価委員会における発表時間が短く、十分に意を尽くせないうらみがあるので、改善を求めたいとの要望があった。(2)また、評価委員会のコメントに対して、説明あるいは反論の機会が欲しいとの意見があった。特に研究施行に当たって、万が一法令違反の可能性に関して指摘があった場合は、特にそうである。個人的な意見であるが、一方的ではなく、評価委員からのコメントに対する研究代表者からの回答書のような形でフィードバックを取るのが望ましいのではないだろうか。

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
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)	2013/12/16	肝臓内の B 型肝炎ウイルス遺伝子を不活化する手法として、標的遺伝子の改変法として新たに開発された TALEN、ZFN あるいは CRISPR/Cas システムを導入し、それらを用いた具体的かつ効率的な系の開発を様々な観点から行っている。例えば ZFN の導入によるウイルスゲノムの切断の簡易定量系の開発 や多機能性エンベロープ型ナノ構造体やナノミセルを用いたド ラッグデリバリー法の開発など、顕著な効果が見られる成果が 少なくない。またそれぞれの系における OFF/TARGET の評価、mRNA の免疫原性の軽減や ZFN で DNA 二本鎖切断が起きたときの細胞応答など、副作用の検討にも十分な配慮が見られる。	既にいくつかの共同研究が行われているようではあるが、互いに関連した研究が並行して行われているので、情報の交換をもっと密にして、更に共同研究を推進すると、よりよい研究成果が得られると期待される。	
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 教授)	2013/12/19 (合同班会議)	HBV 感染系 (in vitro/in vivo) の樹立を平成 26 年度内に掲げている点は本研究事業成立の経緯から考えて評価しうる。HBV 受容体の同定を主目標にしつつ、昨年中国から報告された NTCP についての検証を多角的に進めている点も評価に値する。考藤らの IDO 活性による non-cytolytic な抗ウイルス作用への着眼は斬新であり、今後の展開が大いに期待される。	HBV 側、宿主側における糖鎖変化がテーマの一つになっているが、本研究事業では糖鎖がメインの研究班も別に組織されていることから、研究期限内に創薬まで結びつきうるかという視点でも進められるべきと考える。	
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)		B 型肝炎に関する基礎研究を底上げするに値する内容を含んだ研究班である。特に、馬場らのカプシド蛋白を標的とする in silico スクリーニング、岡本らの HBx と相互作用する蛋白 (JMJD5)、梁らのコムギ無細胞系を用いた X、C、Pol 蛋白に対するモノクローナル抗体作成、tetherin に関する研究は斬新であり、着実な成果を上げている。基礎研究重視の研究班ではあるが、創薬を念頭に纏めようとする研究代表者の指導力は評価しうる。	平成 24 年 8 月、平成 25 年 1 月の班会議の時点から進捗がほとんどみられない研究領域も散見される。オートファジーと HBV 増殖との関連、キメラマウスにおける自然免疫と線維化との関連、R NaseH の課題は研究分野としては非常に興味深いですが、B 型肝炎患者に還元しうる成果を出せるかについては疑問が残る。	17 名の研究分担者を束ねる研究代表者の手腕が問われる研究班である。
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)	2014/1/9	ルシフェラーゼや蛍光 GFP で標識したウイルス粒子、および、感染細胞モデルの作成が 70~90% 終了し、ハイスループットスクリーニング系確立の目途が立ったとの報告で、特に、創薬候補分子を絞り込みつつある他研究班との連携が期待しうる。	上記ルシフェラーゼリポーター HBV を用いて、理研の天然化合物バンクのスクリーニングが開始されているが、現時点では抗 HBV 効果よりも細胞毒性が危惧される状況である。より多数の化合物スクリーニングを迅速に進める必要がある。尚、本研究班では培養細胞レベルでの検討が限界であるため、平成 26 年度の早い段階で HBV 感染動物モデル作成班等との共同研究も視野に入れるべきであろう。	
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)	2014/1/10			

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
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)	2014/1/10 (合同班会議)	免疫系からのアプローチは独創的で、クローニングや免疫原性の獲得などで効率性を向上させてきている。免疫が B 型肝炎の病態解明や治療上の一つ的手段として重要であることをしっかりとアピールしている。他班との連携や中間評価等で問題点を共有し、解決に取り組んでいる。	現在の研究の本質は、cccDNA を直接排除・制御するものではないと考えられる。免疫系の研究は独創的で重要なものと考えられるが、最終的な B 型肝炎に対する創薬・治療の「実用化」という点では、その効率性と見通しが不透明である。	
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)		培養系・感染系の確立は進んできており、他班との連携により薬剤スクリーニングにおける寄与などこの班の重要性がますます高まってきている。戦略的に次のステップを見据えて研究が推進されている。		
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)	2014/2/24	糖鎖解析を HBV 治療・検査のための新たな手法とするための独創性、熱意があり、専門性を活かした検討が行われている。この新しい視点から得られる手法が確立し、それを他班でも利用できれば、研究事業全体にとって有効なものとなるであろう。新規ワクチンも、現段階では検討段階すべき課題は多いものの、効能効果・安全性やコストなど多面的に明確な優位性が得られれば、新たな市場開拓や政策立案に一石を投じる可能性がある。	現段階では糖鎖解析と B 型肝炎ウイルス感染病態との関連性や、具体的な検査指標、治療ターゲットが見えにくいように思われる。糖鎖解析を他の検査所見や臨床データと比較させるなどして、多角的な検討が望まれる。糖鎖の役割をより明確に示して頂けると有り難い。研究の残り期間を考えると、事業全体への寄与のためには、新たな病態メカニズムの解明、新規検査系の開発など可能な限り早い進捗が望まれる。	

注) PO意見空欄の研究班は、POが欠席したものである。