

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⑩ ⑪)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、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
次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究	小嶋 聡一 (独立行政法人理化学研究所基幹研究所分子リガンド生物研究チーム チームリーダー)	2012/7/5			
B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究	森屋 恭爾 (東京大学医学部附属病院 教授)	2012/8/2			
B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	成松 久 (独立行政法人産業技術総合研究所糖鎖工学研究センター 研究センター長)	2012/8/8	<ul style="list-style-type: none"> <li>・基礎と臨床との架け橋的内容であり、医工連携の重要性が再認識された。</li> <li>・産総研は数多の実績を有しており、その総合力は非常に素晴らしい。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床への応用の可能性については今後の検討が必要。</li> <li>・今後の研究の進捗には、mgオーダーでのHBsAgの精製が課題となろう。</li> </ul>	
ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究	小原 道法 (公益財団法人東京都医学総合研究所・感染制御プロジェクト プロジェクトリーダー)	2012/8/9	<p>ともすれば短期的研究成果(論文発表等)の検出努力に終始しがちな通常グラントと異なり、せつかく時間的にも金額的にも恵まれた本グラントのような研究事業に於いては、目先の小業績には拘泥せぬ「やってみないとわからない」類いの大胆実験が(も)試みられるべきである。その意味で、保富康宏班員による「垂直感染様式によりHBVが持続継代されて行くtupaia colony作成の試み」は是非ともチャレンジして欲しいテーマの一つである。五年計画で。</p>		
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 ウイルス第二部部长)	2012/8/30 (合同班会議)	両班ともに基礎的な研究班であり、B肝創薬研究事業の他班の研究に資する内容である。脇田班は創薬のターゲットとなりうるウイルス複製ポイントに関する知見を提供し、田中班が簡便な培養細胞系を確立出来れば、創薬候補のスクリーニングが効率的に行えることになる。	これまでHCV研究を行っていた基礎研究者がHBVに流れ込んで来たという印象は拭いえない。両班ともに17名の研究分担者を抱え込んでおり、あまりに多岐にわたる研究テーマを並べている。研究代表者による統括能力が問われることになる。5年間を目途とした研究事業であることから、2年目、3年目にしかるべき整理が必要であらう。	
B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞系の開発に関する研究	田中 靖人 (名古屋市立大学大学院医学研究科 教授)				
B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発	加藤 直也 (東京大学医科学研究所特任准教授)	2012/8/31			

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎 (大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授)	2012/9/4	uPA-SCIDマウスに代表される従来のB型肝炎ウイルス感染動物モデルは、免疫不全マウスを用いることから、ウイルスに対する免疫応答が解析できない上、維持繁殖が困難で作成にコストがかかるなど、問題が多かった。研究代表者はこうした問題点を克服すべく、様々なB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの可能性を追求できる、網羅的かつ有機的に連携した研究班を組織している。それぞれの研究者の研究バックグラウンドが異なることから、本研究開発を進める上で、シナジーが期待できる。	研究バックグラウンドが異なる研究者のアイデアや技術を組み合わせ、本研究を有機的に発展させるため、密接に情報交換を行い、有望な技術に研究開発をフォーカスさせて行く必要がある。また、実際に抗B型肝炎ウイルス薬を検討している研究グループと密接な共同研究を実施することによって、一層効果的な研究開発ができるものと期待される。	
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学講座ウイルス学 教授)	2012/9/15	Hepadnaviridaeという珍無類のウイルス群のbiology/virologyに関する積年の謎を解明することなくして真の意味での抗HBV創薬への道は拓けない。本研究班の真骨頂がHBV receptor分離同定への果敢な挑戦にあることは班長及び班員の等しく認識するところであり、班の構成もそれに相應しいものとなっている。拙速を避け、寧ろ敢えて回り道することすら辭さず、五年という恵まれたタームを有効活用して頂き度い。		
B型肝炎ウイルス感染症に対する新規の治療薬の研究・開発	満屋 裕明 (熊本大学大学院生命科学研究部 教授)	2012/9/17	研究代表者はHIV創薬での豊富な経験を有しており、すでにHBVに対する候補薬剤を研究代表者がNIHに150～200種類、研究分担者が某メーカーに約60種類、検討可能な状況にあることから、早期実用化への期待が持てる研究班である。	1) 上記の薬剤がすぐに本研究班における検討に供せられるか否か、明らかではない。他施設との特許権の問題などがクリアされる必要がある。 2) 本研究班は、新規薬剤合成班、結晶構造解析班、スクリーニング班、体内動態・毒性検討班、さらには、臨床試験・疫学陣と、明確な役割分担で構成されている点は評価しているが、まずは、候補薬剤がいつ俎上に載せられるか次第でもある。初年度の研究成果として、上記の手持ちの候補薬剤のいずれかに関する検討結果が精一杯であろうか。	
B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究	藤田 尚志 (京都大学ウイルス研究所 教授)	2012/10/2	B型肝炎ウイルスの増殖は核酸アナログ製剤により制御されるようになってきたが、患者自身の免疫機構の活性化なくしてはウイルス感染を完全に制御することは難しいと考えられる。B型肝炎ウイルスにはチンパンジー以外の感染実験系がなく研究の妨げとなっていたが、ヒト肝細胞に近い形質を有する複数の培養細胞系とヒト肝細胞キメラマウスを用いた種々の感染実験系の準備ができており、B型肝炎ウイルス感染症における自然免疫回避機構を解析するための準備は整っている。この研究による新たな知見を基に新規薬剤の開発が期待される。	現時点では特にないが、B型肝炎ウイルスの研究は初めての班員も多くみられるので、お互いの情報の交換・共有をさらに勧める必要があると思われる。	

課題名	研究代表者 (所属機関名・ 職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究	藤田 尚志(京都大学ウイルス研究所教授)	2012/11/19 (合同班会議)	HBVの潜伏感染を防ぐためにも、HBVによる自然免疫活性化機構の研究は重要である。		今後の研究の展開に期待する。
HBV cccDNAの制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	金子 周一(金沢大学医薬保健研究域医学系 教授)		cccDNAを排除することは、HBVの潜伏感染を防ぐ点から重要である。	創薬の専門家と連携する必要がある。	
B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究	田中 靖人(名古屋市立大学大学院医学研究科 教授)		HBV持続感染系の確立を目指す包括的な研究を行っている。特に3次元培養系はユニークで興味深い。		将来的に研究の焦点を絞る必要が生じる可能性がある。
ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究	小原 道法(公益財団法人東京都医学総合研究所 感染制御プロジェクトリーダー)		本班が研究対象とするツパイは、ユニークな原猿類でHBV感染動物モデルとして優れた特性を有する。本班による、全ゲノム解析はモデル動物として利用する上で有用な情報を提供するものと高く評価できる。		評価系として使えるような近交系を確立できれば、創薬の面でも有用な実験系となるであろう。
免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎(大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授)	2012/11/19 (合同班会議)	B型肝炎の新しい治療法を開発するためには、新しいモデル動物が必要である。本班では、肝細胞と免疫系の双方を視野に入れて、ヒトとマウスの相互作用を勘案した次世代型のモデル動物を、網羅的に作成している。分担研究者との連携によるロードマップもしっかり考慮されており、実現性が高いと期待できる。		造血幹細胞からの移植系は、少し時間がかかりそうである。
革新的な動物モデルや培養技術の開発を通じたHBV排除への創薬研究	茶山 一彰(広島大学大学院医薬保健学総合研究院 教授)		本班はTK-NOGやuPA/scidなど優れたマウスモデルを作成した実績を有する研究者で組織されている。uPA/scidから採取した肝細胞を用いることで、高い感染効率の実験系を確立しており、肝炎モデルマウスの実現も期待できる。miRNAに関しても、新しい知見を得ている。	TALENは興味深いですがすぐには現実的な治療法にはなり得ないので、創薬研究者との連携が今後必要となると思われる。	
ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発	山村 研一(熊本大学生命資源研究・支援センター 教授)		肝臓チンパンジー化マウスはHBV感染実験系としてユニークなアイデアである。チンパンジーの血液細胞からiPS細胞を樹立して、マウス内で肝臓を作るのは、世界で初めての試みである。		

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究	小嶋 聡一 (独立行政法人理化学研究所基幹研究所分子リガンド生物研究チーム チームリーダー)	2012/11/22	創薬研究に密接に関連する最先端研究者で構成されており、無駄が無く、成功の可能性が高い研究戦略として計画されている。	最終ゴールとして数個のpreclinicalなりード化合物で、企業導出できるものを見出すということにとどまっているが、一歩進んで医師主導型臨床試験を行う事、あるいはその可能性に向けた計画が望ましい。ADMEToxに関するチームとしてはもう少し充実させることが望ましい。合成研究者の数が十分であるかは今後の検討課題かも知れない。	
B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	成松 久 (独立行政法人産業技術総合研究所糖鎖医工学研究センター 研究センター長)	2012/11/26	課題1～5と役割分担が明確であり、班全体としての最終目標をしっかりと見据えて、特に、基礎研究が着実に進行している。課題1では精製HBs抗原10ngで糖鎖プロファイル取得が可能であることを見出している。課題2ではHBV感染(付着)に必要な宿主細胞側の糖鎖解析が進められた。課題5では「ヒト型糖鎖をもつHBs抗原」を酵母菌に発現させることで、ワクチン効率のさらなる向上が期待される。基礎研究面では短期間にかなりの実績を上げつつあると評価しうる。	課題3では組み換えHBs抗原の精製が目的とされたが、HuH-7細胞へのHBs空粒子の取り込み実験が緒についた段階であった。課題4では糖鎖合成阻害剤のHBV粒子分泌への影響が検討されたが、毒性、アッセイ系のスモールスケール化が今後の課題とされた。今後、臨床材料を用いた検討を併せ行うことにより、基礎研究で得られた新たな知見が検証される必要がある。	
革新的な動物モデルや培養技術の開発を通じたHBV排除への創薬研究	茶山 一彰 (広島大学大学院医歯薬保健学総合研究院 教授)	2012/11/30	意欲的且つ特色のある研究が進行中である。(1) この班の最も大きな特色が、新規の着想による新しい研究ツールの開発とその応用研究である。cDNA-uPA/SCIDマウス(立野)、免疫応答を有する肝炎モデルマウス(丸澤)、TALEによるHBV阻害技術(山本/佐久間)、さらに「萌芽的」であるが、加藤/藤田らによる異分野からの経口核酸医薬の開発研究など、あたらしい切り口からの創薬研究、その基盤的技術開発に、大きなポテンシャルを感じた。また(2) 瀬谷らによる地道でsolidな仕事に好感がもたれる。研究代表者の強力なリーダーシップのもとに、今後一層の研究展開、論文化、また知財面での成果を大いに期待したい。	今後のHBVのウイルス学・pathogenesis研究および創薬およびその評価開発の今後を考えた場合、完全な感染・複製サイクルのまわるin vitroの感染・複製系、また(とりわけ免疫系が維持された)小動物感染モデル系の開発がcriticalな課題の一つと考えられる。ウイルス受容体を含むHBV感染複製に係わる細胞因子の探索などの基礎研究の一層の奮起と迅速な研究展開を期待したい。	(異なる研究分野を専門とする)POとしての希望ですが、各分担研究者によるA4一枚程度のKey dataとその意味することの簡潔なサマリー、それに含めて、(とりわけ次年度以降5年計画の後半となると思われますので)当該班研究に直接係わるpublication listを準備していただけると、研究成果のより客観的且つ的確な研究評価を行う上で、ありがたく存じます。面倒なことではあるのですが、ご検討賜ることができれば幸いです。

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
人工キメラ遺伝子と肝臓特異的な輸送担体の開発を基盤とした肝臓内HBV DNA不活化を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)	2012/12/3	研究の目的と方法と戦略が明確且つ極めて具体的に設定されており、それに必要なpecialtyを持つ班員達が夫々の専門領域から適切に選ばれている。しかし、立ちはだかる最大の課題は「果たして人為によるDNA切断が神為によるDNA修復を克服できるか否か」の見極めにある。五年計画の研究班であるが、良きにつけ悪しきにつけ、もっと早く決着するかもしれない。蓋し二年目(2013年度)が勝負の年となる。		
B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究	森屋 恭爾 (東京大学医学部附属病院 教授)	2012/12/4	台湾のHBVコホートでスタチン製剤が累積肝発癌率を抑制したとの報告があり、その作用点に関して、HBVトランスジェニックマウスにおいてSTAT3発現抑制を介してアポトーシスを助長することを見出した。また、海綿動物由来の抽出物質にbasal core-promoter活性を抑制する作用があることを見出しており、今後の創薬への展開が期待される。基礎研究に若い世代の研究者が多数参加しており、今後のB型肝炎研究の一つの礎となる。	研究分担者の担当するテーマに統一性が欠如している印象があり、森屋班としての方向性が見えづらい。創薬実現を目指して、研究代表者の強いリーダーシップが望まれる。	移植外科に係わる研究分担者の本研究班における役割がよく分からない。
免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎 (大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授)	2012/12/21			
HBV cccDNAの制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	金子 周一 (金沢大学医薬保健研究域医学系教授)	2013/1/9 (合同班会議)	HBVcccDNAそのものというより、感染肝細胞を免疫学的機序で排除しようというコンセプトで、きわめて多方面からアプローチしている。B型肝炎に関する基礎研究を活性化させることが期待される。特に、小原・平田らの、ワクシニアウイルスを用いる組み換え生ワクチン、c-Gal Cerの併用の抗ウイルス効果は注目に値する。	1) ターゲットをどのように絞り込むかの判断が必要。そうでないと、個々の研究者がある程度までの成果を上げても、創薬に達しないリスクがある。2) 一部の研究者(小原恭子)の研究内容は明らかに、他班で担当している内容と重複している。	
B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究	田中 靖人(名古屋 市立大学大学院 医学研究科 教授)		ヒト肝細胞キメラマウスからの初代培養系が輸送、HBV感染性維持などの問題をクリアしたとの報告は、他班の研究、特に新規化合物のスクリーニングにきわめて有用である。なるべく早期に他班への正確な情報提供が期待される。	1) 班員が多過ぎること、分担研究費が妥当と思われぬ研究内容が目立つことなどから、2年目は研究体制の整理が必要であろう。2) ヒトiPS由来肝細胞をすでに市販までこぎ着けた班員の報告では、これを使用したキメラマウスに腫瘍性病変の出現、6週くらいで死亡するなど、一般公表には十分留意すべき内容が含まれている。	

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型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発	加藤 直也 (東京大学医科学研究所 特任准教授)	2013/1/11	(1)本班の創薬の照準が単一の標的(MICA)に絞り込まれている点、(2)その目的の為に少数精鋭的班員構成になっている点、及び、(3)此の創薬研究にとって重要な意味を持つであろう幾つかの特許が本班班員の一人(Dr Jinushi)によって保有されている点、を高く評価する。		
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 ウイルス第二部部长)	2013/1/16 (合同班会議)	HBV基礎研究者を網羅した研究班で今年度は18名、次年度はさらに2名追加ということで、基礎研究の活性化には寄与しようと思われる。研究のツールとなる培養細胞系を積極的に他の研究者へ提供している点も評価に値する。堀田班員はHBxと結合する新規宿主タンパクを11種同定しており、今後の創薬への展開が期待される。	テーマに統一性が見られず、論文の量産には結びつくかも知れないが、創薬まで絞り込めるかは、研究代表者の舵取り次第か・・・今後、他班との積極的な共同研究も視野に入れて進めるべきであろう。C型肝炎から転換した研究者も散見され、初年度にみるべき成果を上げていない分担研究者がいる。	他班と掛け持ちしている分担研究者については、研究報告書の内容重複が生じないよう、研究代表者、評価委員会事務局、厚労省の監視が必要。
B型肝炎ウイルス感染受容体の分離・同定と感染系の樹立及び感染系による病態機構の解析と新規抗HBV剤の開発	上田 啓次 (大阪大学大学院医学系研究科ウイルス学 教授)		HBV感染受容体の分離・同定に標的を絞った研究班であり、これまでの歴史から考えて、その困難な道程は十分予想されるところであるが、日本独自の研究の開花を期待させる一面はある。	HBVレセプターとして昨年11月にYanらがeLIFEに報告したNTCPは分担研究者に衝撃的であったと思われるが、本研究班では10名中4名がNTCPに関する知見を発表していた。NTCPが創薬のターゲットとなりうるデータも提示されたことから、本研究班の方向性が次年度以降大幅に修正される可能性がある。難溶性のHBVポリメラーゼ全長の結晶化を目指した分担研究があるが、満屋班と同様に不成功であった。テーマの方向転換が望ましい研究が散見された。	他班に分担研究者として参加している研究者が数名いる。
HBVの感染初期過程を評価する系の開発とそれをを用いた感染阻害低分子化合物およびレセプター探索	下遠野 邦忠 (独立行政法人国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 特任部長)		班員が4名と少数精鋭であり、研究班の方向性もきわめて明解に設定されており、3年間程度で成果の樹立が期待出来る研究内容である。細胞形態変化を指標に薬剤作用を予測する新たなモルフォベースプロファイリング法の開発(長田班員)など、今後の発展が期待される。	高感度・簡便・定量性のある感染検出系が樹立された時点で、他の研究班とのタイアップを念頭に置くべきである。	

課題名	研究代表者 (所属機関名・職名)	日時	PO意見		
			評価すべき点	検討を要する点	その他
ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発	山村 研一 (熊本大学生命資源研究・支援センター 教授)	2013/1/24	ambitiousなprojectと考える。設定された目標に真っ正面に取り組み、よく計画された行程表をもとに着実に論理的に各ステップをクリアしつつある。チンパンジー/キメラマウス感染モデルは、他の感染症へ応用できる汎用性、pathogenesis研究、創薬、ワクチン研究に大きなimpactを持ちうるものであり、その成果を大いに期待したい。5年の研究計画の1年目として妥当な進捗状況にあり、今後の研究成果が十分に期待できると考える。	(1) HCV感染および異なるウイルスであるがHIV-1におけるヒトのエイズの起源との関連性から、用いるチンパンジーの亜種 (subspecies: Pan troglodytes troglodytes (P.t.t.) vs P.t. versus etc.)に関する検討も期待したい。その点で溝上らのグループの研究連携は、本研究班の研究展開に資するものと考ええる。(2) 臨床応用の側面に関する仕事に関しては、動物モデルの樹立を待っているという準備段階にあるようであるが、今後の展開を見守りたい。	(1) チンパンジーを超え、直接ヒト材料で直接アプローチできれば、理想的だが、現時点では、ヒトと異種動物間のキメラ作製は倫理面また法律的にも禁止されているとのことで、若干隔靴搔痒に感じる部分があるのは率直な感想である。将来的に(ヒト中枢神経系への分化をブロックするなどの)安全性・倫理性を担保する厳密な条件を賦与することによって、実験条件が緩和される方向に、国家レベルでのコンセンサスが得られるよう望みたい。すでにヒトIPSの肝細胞誘導・分化が可能であり、免疫系が作動するキメラマウスの樹立の試みは、既に十分に可能な状況にあると考える。(2) 他の肝炎ウイルス研究班に散らばって行われている関連研究 (iPS, キメラマウス、霊長類におけるIL28B関連研究等) と、より有機的な連携の体制を取ることができれば、研究の効率的な展開により一層役立つものと考ええる。(3) ハンドアウトが準備されていて、研究の進展状況の理解に大いに役立つものであった。
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学研究センター 研究センター長)	2013/3/29	課題1～5と役割分担がきわめて明確で、前回の班会議(平成24年11月26日)から約4ヶ月間の進捗状況が分かり易い。成松グループの総力を挙げて取り組んでいる姿勢は評価しよう。課題により凸凹があるのはやむを得ないが、課題1の「患者血清中のHBs抗原における3箇所のglycosylated site」に関する新しい知見、課題2の「HBV感染可能細胞の糖鎖解析」はin vitroの系ではあるもののmethodologyに関しての進展がみられた。	最も臨床への実用化が期待される「ヒト型糖鎖修飾を受けたHBs抗原の大量精製」に関する課題5は、野生型酵母での発現系樹立を目指すという段階であった。平成24年度の研究発表会でも議論のあったところであるが、従来型のHBワクチンと上記の新規ワクチンとで免疫原性にどの程度差があるかを早期に確認する必要がある。課題4の「糖プロセッシング阻害剤によるHBV分泌抑制」に関する検討は道半ばと思われた。	研究代表者から、16研究班で情報共有するための掲示板(クローズド・サイト)を立ち上げてはどうか、との前向きな提案があった。今後、本省とも相談しつつ、他研究班の意向を確認する必要がある。

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 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り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、懸念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(金沢大学医歯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と感じる。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 隆宇 (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ならば、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しての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 (公益財団法人東京大学医学総合研究所 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に引き続きわすか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、研究代表者はスタテンによる抗HBV作用、肝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しているかどうか。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・肝癌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行っている。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(広島大学大学院医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とお断りしたい) 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TNF<math>\alpha</math>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整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の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、研究の効率的且つ迅速な展開を期待したい。</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、それを生かし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。</p> <p>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、一種のハーモ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 (公益財団法人東京大学医学総合研究所 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。ツパ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、ツパ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などは、特にそうである。個人的な意見であるが、一方的でなく、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NTCP1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改変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 隆宇 (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、RNaseHの課題は研究分野としては非常に興味深いのが、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的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の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。	