

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創薬技術研究センター 招聘研究員)	2014/5/9	本研究班により、HBV関連の糖鎖解析がスピーディーに確実に進捗していることが示されている。 独創的な研究であり、糖鎖に関する専門的な検討とHBV症例の臨床データとを対応させることにより、糖鎖と病態との関連が新たな視点から得られつつある。	重要な分子構造や糖鎖の解析が進む中で、現段階ではまだ創薬シーズへのつながりが不透明に思われる。特に、HBV感染に関与するレセプター系の検討については、NTCP等を他の研究班でも検討しており、co-receptorとしての糖鎖の役割の可能性を検討するにあたっては、他班との連携や情報交換を引き続き行ってほしい。 効率的なワクチンの検討については、既存のワクチンより高効率であることを示すことが重要であるが、それに加えて、コスト面や開発後の見通しも加味する必要はないだろうか。コスト面・効率の観点から、既存のワクチンを置き換える存在となるのか、あるいは既存のワクチンが無効の症例に用いることになるのか、あるいは、ワクチンの効果持続期間やHBVジェノタイプ別の効果の差異の有無、費用対効果などユニバーサルワクチンの議論に関連するものか、治療ワクチンか、等。	
			レクチンアレイを用いたHBV粒子の糖鎖プロファイリングに関しては、方法論をすでに確立しており、国府台肝炎・免疫研究センターでの臨床検体(急性肝炎、無症候性キャリア、慢性肝炎等)における解析が進んでいる。	HBV感染に関わる宿主側糖たんぱく質の検索が名古屋市大で進められているが、獲得目標がやや曖昧である。また、糖鎖結合に関与する蛋白をターゲットとしたsiRNA投与の試みも、研究題材としてはきわめて興味深いのが、ubiquitousに発現しているであろう蛋白が創薬のターゲットとなりうるかはきわめて疑問である。本研究班において最も期待が持たれるヒト型糖鎖付加HBs抗原の大量生成は純度の点でいまだ課題を残している。研究代表者がコメントされていたように、ヒト型糖鎖を付加した合成ペプチド(pre-S1含む)を用いる展開もありうるかも知れない。	これまで5本柱での検討を進めて来ているが、3年目を迎えた平成26年度中に研究対象を絞り込み、創薬実用化の観点から一気呵成にアウトカムを出す必要がある。
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)	2014/5/15 (合同班会議)			
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)				

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 感染制御プロジェクト・シニア研究員)	2014/5/22	ツパイへのHBV感染系について、生下時に皮下接種することで、遺伝子型A2/J1については早期感染モデルが作成されている。HBVワクチンに対するアジュバントとしてTLR9リガンド(K3-SPG)の有用性が確認されたとの報告はわが国発の創薬に結びつく可能性を示唆する。	一方で、この感染モデルが慢性肝炎系となりうるのか、一過性感染系に終わるのかが判然としない。また、研究代表者が交付申請書に記載しているように、「効率の良いHBV感染の成立と安定的な発症を可能とする」目標が平成26年度内に実現するかは、きわめて疑問と言わざるをえない。わが国に最も多い遺伝子型Cについての慢性感染系の確立が最優先されるべきである。	18研究課題の中で本研究を含め4課題が小動物感染モデルの作成を掲げており、創薬班との早期連携が期待されている。特に、ツパイは健常免疫能を有したin vivoモデルとして、最も先行しているとの評価もあることから、鹿児島キャンパスでのツパイ繁殖場の拡大を早急に図り、平成26年度内に一気に呵成に研究を推進する必要がある。そうでなければ、分担研究者の担当するいわば外堀の研究テーマだけが一人歩きして行く可能性すらある。
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)	2014/6/28	本班は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に向けて、様々なアプローチを行っている。特に、近年、B型肝炎ウイルス感染受容体同定されたNTCPを発現するHB感染許容細胞株をもちいた研究は有望で、NTCPと複合体を形成する蛋白が同定できれば、B型肝炎ウイルス感染受容体の全容が解明できる可能性がある。またHB感染に関わる糖鎖の研究も、独創的で興味深い。	B型肝炎創薬実用化等研究事業も3年目に入り、本班の当初計画では、標的を決めて創薬スクリーニングを開始することになっている。新しいB型肝炎ウイルス感染受容体を探すのも結構だが、当面は、2012年にeLIFE誌にHuan YanらがB型肝炎ウイルス感染受容体として報告したNTCPを創薬標的として設定し、創薬スクリーニングを開始する具体的準備に入る必要がある。化合物ライブラリーや、二次スクリーニング系についても、検討しておく必要がある。HBV pol Iのrecombinantは活性が低すぎるし、NTCPの大量発現系も構造解析にまで持っていくにはまだ距離がある。	創薬関係の専門家が、班内に見当たらない。3年目に入り、B型肝炎ウイルス感染受容体の分離・同定に関する基礎研究から、新規抗HBV剤の開発に研究の重心をシフトさせ、HB感染者に希望を与える成果を挙げることを期待する。
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)	2014/7/26・27 (合同班会議)	理化学研究所の総力を挙げて本課題をきわめて多方面からアプローチし、各分担研究者がその分野の専門家ならではの実績を積み上げている。今回の村上 班、落谷 班との合同班会議開催に留まらず、本研究事業のミッション達成のために、計10研究班との共同研究を精力的に推進している点は評価しうる。HBc2量体をターゲットとしたアッセイ系を用いてアセンブリー阻害剤をスクリーニングし、少なくとも5つの候補化合物を見出している。IFN様小分子化合物(アゴニスト)の探索は難溶性の課題はあるものの、cccDNA排除へ繋がる可能性が期待される。	HBVレセプターとして報告されたNTCPIについても検討が進められており、NTCPプロモーター活性を抑制する化合物Ro41-5253を同定したものの、ヒト肝癌細胞FLC4にNTCPを強制発現しても感染が成立しなかったとのことで、今後の展開に不安がある。	抗線維化剤としてLAP-DをターゲットとしたCMR46を見出し、臨床応用を目指して、理研創薬・医療技術基盤プログラムへの移行を決定した。評価委員の指摘を受けた賢明な判断ではあるが、B型肝炎患者の創薬への期待には、ウイルス完全排除とともに肝発癌抑制が上位に上がっていることから、この成果も十分評価されるべきと考える。
			良好に連携をとりながら各施設で分担して課題に取り組んでいる。実用化へ進んでいる分担研究班もあり、着実に研究が進行している状況がうかがえる。研究内容は広範であるが、ウイルスの複製過程の各ステップの中で、各々のターゲットが徐々に具体的に定まりつつあるようだ。		

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(大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆臓病態内科学准教授)		タンパク質の3次元構造の創作を出発点としてin silicoスクリーニング手法で新たな阻害剤を探そうとする点に新奇性はある。	ヒト肝細胞キメラマウスから得た培養細胞(in vitro HBV複製系)を用いてRT阻害剤候補化合物の検討を進めているが、in silicoスクリーニングで得たM10の用量依存性は明確ではなく、また、やや高用量を要している。村上 班において臨床系分担研究者の果たすべき役割が必ずしも明らかとは言えない。	
			良好に連携をとりながら各施設で分担して課題に取り組んでいる。実用化へ進んでいる分担研究班もあり、着実に研究が進行している状況がうかがえる。研究内容は広範であるが、ウイルスの複製過程の各ステップの中で、各々のターゲットが徐々に具体的に定まりつつあるようだ。		
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)		研究代表者が他疾患領域で実績を上げているエクソソームを中核に据え、HBV感染における意義を解明しようとする点には新奇性がある。参加する分担研究者は各研究領域における第一人者であり、今後の展開が期待される。	HBV感染肝細胞に由来する諸因子がエクソソームに含まれるか含まれないかの存在様式によってその作用に差があるのかどうか、本日の班会議ではHBV感染に直結した具体的なデータが提示されなかったため、その評価は困難である。本研究班としてはなるべく早期にそのエビデンスを提示する必要がある。	
			良好に連携をとりながら各施設で分担して課題に取り組んでいる。実用化へ進んでいる分担研究班もあり、着実に研究が進行している状況がうかがえる。研究内容は広範であるが、ウイルスの複製過程の各ステップの中で、各々のターゲットが徐々に具体的に定まりつつあるようだ。		
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)	2014/8/5・6 (合同班会議)	B型肝炎ウイルスの感染、培養細胞としてNTCP発現HepG2細胞、キメラマウス由来肝細胞、iPS細胞由来肝細胞などを確立し、さらに3次元培養系も構築されている。これら肝細胞培養系を用いてLibraryの化合物や既存薬剤、生理活性物質などに関して抗ウイルス活性を評価することが可能となっている。既に、抗ウイルス活性の認められる化合物も抽出されている。	工程表に沿って進んでおり、現時点では特に問題はない。確立した肝細胞培養系を候補薬物のスクリーニングに有効活用すべく、他班との連携をさらに強め情報共有していくことが望まれる。	
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)		B型肝炎の制御のためには、HBV特異的な免疫賦活によるHBVの抑え込み、その維持は重要である。特に、HBV cccDNAおよびその転写の制御はHBV増殖の制圧において根本的に重要な点であり、cccDNAを標的とした免疫療法の開発は魅力的である。HBV特異的な免疫の活性化に関するいくつかの実験系による検討から重要な分子が提示されている。さらにその分子機構の解明とともに、肝細胞培養系、実験動物による有効性の評価が待たれる。	HBV特異的な免疫活性化はHBV増殖を低下させ、HBV cccDNAの制御につながると思われるが、HBV cccDNA制御の分子機構との関連などは不明である。HBV cccDNAの制御、排除に結び付く免疫療法・創薬という観点からすると、現時点では未だ展望が十分に開けていない。	

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 准教授)	2014/8/29	5年計画の3年目という中間地点にある研究事業であるが、特許出願、企業導出など、より実用化に近づく成果があげられようとしていることがうかがえる。		
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創薬技術研究センター 招聘研究員)	2014/9/11	当研究班は当初から5つの課題にチームを分けて同時並行で進めて来ているが、3年目に入り創薬への出口戦略を見据えて、siRNAによる抗ウイルス療法、NTCP以外のco-receptor同定による新規創薬の可能性に絞って重点的に進めようとしている点は評価しうる。また、国府台の臨床検体を用いたレクチンアレイ解析は順調に進んでおり、病態との関連についてのさらなる知見の集積が期待される。	Hep G2.2.15細胞を用いてsiRNAによるHBsAg産生抑制を示しているものの、ターゲットが小胞体膜上のUDP-Gal transporterであることから肝細胞機能へ与える影響について至急詰める必要があろう。かつ、細胞内にHBsAgが蓄積していないか、肝発癌リスクを高めないか、等の検討も必要であろう。臨床応用が期待されるヒト型糖鎖付加HBs抗原の精製、あるいはpre-S1ペプチド作成による新規ワクチン創出に関して、見通しが若干不明確になった印象を受けた。	研究代表者からNTCPをテーマとしたシンポジウムを他班研究者と合同で開催したい旨、提案があった。
			糖鎖技術という独創的な研究であり、ウイルスの取り込みや薬剤のdeliveryなどでの活用が期待される検討課題が示された。他班でも検討されている事項(NTCP等)でも、違った観点から知見を得られるよう研究が進められている。	糖鎖解析と臨床応用との橋渡し(創薬ターゲットの検討)をより明確にしてほしい。また新規ワクチンについては、現行ワクチンと比較して優位な点(non responderにおける抗体獲得やコスト等)の見通しが示される必要があると考える。	
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)	2014/9/28 (合同班会議)	(核酸誘導体創薬研究)抗HIV創薬における実績を基礎として抗HBV核酸誘導体創薬を開発する戦略的な計画である。得られた候補化合物についてHumanizedマウスでの試験、高濃度におけるミトコンドリア毒性の評価など周到であり、化合物最適化にも一定の進捗が見られる。	(核酸誘導体創薬研究)既に得られている化合物を中心として、幅広い物質特許取得戦略を立てた合成研究も行うことが望まれる。(HBV pol蛋白質発現研究)現時点では十分な成果に至っていないように見受けられる。このプロジェクトでは構造を基礎としたインシリコスクリーニングを計画しているので、既に準備中にあるかと思われ無細胞系での蛋白質発現、巻き戻し実験、複数のタグ化実験など同時に精力的に進めるべきである。また、戦略的に遂行するためには、こうした技術に優れた我が国の研究者の協力を得る努力をしても良いかと思う。	小嶋班他との研究情報交換や技術協力を積極的に行うことが望まれる。
			臨床、ウイルス学、化合物合成、スクリーニング系、知財関係など各々の工程で専門家が成果を示し、進捗が図られている。ミトコンドリア障害の懸念や他の核酸アナログとの比較検討など、課題を一つ一つ着実に解決すべく工夫が進められ、着実に方向性が示されつつある。	構造解析については複数の班でも検討が続けられているが、いずれも苦慮している様子である。引き続き今回のような合同勉強会などで連携し、推進して欲しい。	

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)		(小嶋班長)多様な創薬標的に対してPPI、分子動力学、HBV定量法、二次アッセイ系、ヒト型モデルマウス確立など意欲的な計画を遂行している。(小川班員)耐性株由来の蛋白質に適用しても有効な蛋白質間相互作用解析系の確立ならびにスクリーニング成績において進捗があった。(松浦班員)HBV創薬の二次スクリーニングに有用な核酸誘導体耐性HBV発現系を作製した。(坪田班員)ヒト化肝臓キメラマウス作製とHBV感染実験は応用面において期待が持てる。	(小嶋班長)さらに推進するためには、各手法に関して国内のexpertとのより積極的な共同研究推進が求められる。(平野班員)分子ドッキングに用いた過誤物に議論があったので何らかのbiologyでの化合物正当性の検証を早い時期に遂行すべきである。(古谷班員)BNC取り込み実験にかんして特異性、作用機構との問題が議論されたので、優れたカウンターアッセイ系を検討することが望まれる。数十マイクロモル濃度でヒットと呼ばず、もう少し関連化合物を入手してサブマイクロモル濃度に近づけるまで絞り込みをしてその後の検討につなげるのが望ましい。あるいは、HBV産生抑制評価などの二次アッセイを試みるのも良いかも知れない。(相崎班員)HBV感染許容性において方法論的議論がなされたので、十分な情報交換により解決が望まれる。	
			HBV感染増殖の種々のステップに関する検討であり、多くの化合物が候補として示されつつも、徐々に実用化により近いものの絞り込みや解析が進んでいる。当班がオリジナルに有している研究手法も多く、他班との連携も積極的に進められている。	既存化合物(外部がpatentを有しているもの)をベースとした新規化合物を開発する際、特許等問題ないか。薬剤評価モデル(培養系やモデル系)についても検討が進められているが、まだ本研究班における実動の見通しが不透明な印象にある。	
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)	2014/10/11	miRNA、長鎖ノンコーディングRNA等、特に新規の肝臓がんリスク因子探索に取り組もうとしている点は評価される。また、本研究班が創薬シーズとして見出した海綿動物由来の物質Mは精製品大量入手の目途が立ったこと、かつ、新規に漢方成分から物質Bを同定したこと等、今後のさらなる展開が期待される。多くの研究班が研究対象としているHBVレセプター候補のNTCPIに関しても、田川らが開発したヒトiPS細胞を用いた3次元in vitro肝臓モデルでは高発現すること、その発現には細胞極性が重要であること等は当然ではあるものの注目すべき知見であろう。	研究代表者が注目しているスタチン製剤の一部に抗HBV活性はあるようだが、その作用機序に関して詰めきれていない印象がある。研究代表者は多施設共同の臨床研究での立証を企画しているが、果たして本研究事業の目標である創薬実用化に寄与しうるかは疑問である。	森屋班は基礎から臨床まで研究内容が多岐に渡っている。すでに3年目でもあり、成果獲得を目指して一気呵成に進める必要がある。
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)	2014/10/18	HBVの受容体と目されるNTCPをHepG2細胞などに発現させた培養細胞株を樹立してHBV感染系を確立し、HBV感染の病態機構を多面的に解明しようとの研究が進展している。前回のコメントに対応して、H1拮抗薬やprePS1ペプチドなどHBV感染を抑制できる抗HBV薬の研究に関しても進展が見られた。また肝細胞とHepG2など肝臓由来細胞株に発現する遺伝子の差異を解析している研究は興味深い。	単純にNTCPを肝臓由来のHepG2細胞株に発現させても、HBVの感染系を樹立できないことが判明した。肝細胞と肝臓由来細胞株に発現する遺伝子のトランスクリプトーム解析から、NTCP以外にも、HBV感染に必要な細胞因子を探索する必要がある。	POの萩原らが最近JCIに発表した新規抗ウイルス薬FIT039は、ヘルペスやサイトメガロウイルスなど広汎なDNAウイルスに対して、増殖抑制効果を有するので、HBVに対しても増殖抑制効果を示すか検討することとなった。

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
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)	2014/10/29 (NTCP関連研究者合同班会議)	NTCPの定量解析系をつくり、感染効率にはNTCP発現量とは必ずしも相関せず、NTCP以外の因子の可能性を示唆した。BNCの取り込みを阻害する化合物のスクリーニングにより可能性のある物質を複数抽出している。	今後は、培養細胞評価班、HBV感染動物モデル班ともさらに連携して、候補化合物の絞り込みが望ましい。	
			理研の有する独自・高度な技術を用いており、今後in vitroからin vivoへの変換がいかに行われていくか期待される。		(本日ご参集頂いた班全体について)HBVに関する1つのテーマに対して複数の研究班から各々の専門的観点から盛んな議論が交わされ、大変有意義であったと思われる。これをきっかけとして更にNTCPの解明が進むことが期待される。
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)		HepaRG cell, HepG2-hNTCP-C4 cellを用いて、感染阻害薬物の検討を行うとともに、AlphaScreen assayによる低分子化合物のスクリーニングが実施され、候補化合物が複数同定されている。サイクロスポリン類似体は有力な候補となりうる。	今後はHBV感染動物モデル班とも連携して、候補化合物を実験動物に投与できるよう準備が望ましい。	
			候補化合物の検討が具体化しつつあり、また本研究班で示された系や化合物が他班に供出され活用されるなど、事業全体への寄与は大きい。		(本日ご参集頂いた班全体について)HBVに関する1つのテーマに対して複数の研究班から各々の専門的観点から盛んな議論が交わされ、大変有意義であったと思われる。これをきっかけとして更にNTCPの解明が進むことが期待される。
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)		NTCP以外のHBV感染受容体の分離・同定を進め、新規2因子を分離・同定した。HepG2-NTCP cellを用いて、抗HBV化合物の検索を行っている。	作製したNTCPトランスジェニックマウスの初代培養肝細胞ではHBV感染が確認できていない。NTCP以外の受容体の可能性を考え、早期の検討が望まれる。	
			NTCPの発現は単純にHBV感染を許容しないことを示しており、議論に一石を投じるとともに、NTCP非依存性の結合の可能性など更なる研究が期待される。		(本日ご参集頂いた班全体について)HBVに関する1つのテーマに対して複数の研究班から各々の専門的観点から盛んな議論が交わされ、大変有意義であったと思われる。これをきっかけとして更にNTCPの解明が進むことが期待される。

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
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)		HBVの感染初期過程を評価する系は予定通り開発されている。HBVの肝細胞への侵入、脱核、cccDNA産生、各種HBV RNAの生産までの過程で、感染、複製に関する因子の探索を行っており、感染を阻害する化合物のスクリーニングも実施している。	今後はHBV感染動物モデル班とも連携して、候補化合物を実験動物に投与できるよう準備が望ましい。	
			本研究班で示されたNanoLuc検出系の多方面での活用が期待される。		(本日まで参集頂いた班全体について)HBVに関する1つのテーマに対して複数の研究班から各々の専門的観点から盛んな議論が交わされ、大変有意義であったと思われる。これをきっかけとして更にNTCPの解明が進むことが期待される。
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創薬技術研究センター 招聘研究員)		HBV感染における糖鎖の重要性が示された。レクチンデータベースを用いて、HBs抗原蛋白の糖鎖と結合する肝細胞の内在性レクチン候補を選出した。	創薬に向けた具体的な展望が望まれる。	
			糖鎖・レクチン等専門的な提示・議論がなされており、本研究班の技術を活かした研究の進捗が期待される。		(本日まで参集頂いた班全体について)HBVに関する1つのテーマに対して複数の研究班から各々の専門的観点から盛んな議論が交わされ、大変有意義であったと思われる。これをきっかけとして更にNTCPの解明が進むことが期待される。
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)		実験動物での感染系は必須であり、NTCP発現の確認されているNTCP発現トランスジェニックマウスは作成できた。	NTCP発現トランスジェニックマウスは作成できたが、HBV感染が確認できていない。NTCP以外の受容体の可能性を考え、早期の検討が望まれる。	
			NTCP-myc TgやGFP Tg等独自の技術を活かして解析を進めている。不明な点も多いようだが、情報の共有により進捗が期待される。		(本日まで参集頂いた班全体について)HBVに関する1つのテーマに対して複数の研究班から各々の専門的観点から盛んな議論が交わされ、大変有意義であったと思われる。これをきっかけとして更にNTCPの解明が進むことが期待される。

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)		キメラマウス由来のprimary human hepatocyteやHepG2-NTCP-C4の培養細胞評価系を用いて、大量の低分子化合物のスクリーニング、リン脂質代謝系の化合物のスクリーニングにより、複数の候補化合物を抽出している。	他班との連携をさらに強め、動物実験も視野に入れた検討が望まれる。	
			リポドミクス、自然免疫系など詳細な解析が行われている。また共同研究も進んでおり、事業全体に大きく寄与している。		(本日ご参集頂いた班全体について)HBVに関する1つのテーマに対して複数の研究班から各々の専門的観点から盛んな議論が交わされ、大変有意義であったと思われる。これをきっかけとして更にNTCPの解明が進むことが期待される。
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)	2014/11/15		(1)全体としてが研究が「丸投げ」状態にあり、(主任研究者に)当事者意識が不足していると強く感じる。研究計画3年目後半の時点において、一部を除いて、研究費と投入された膨大なresourceに見合う成果が得られる見通しは薄いと、非常に憂慮する。力量あるまた実績のある研究者によって構成されている班であるので、このことを強く惜しむ。(2)一部研究に関しては、率直に言って、3年目に当たる現時点においてさえ、データの厚みが極めて薄いとわざるを得ない。(3)さらに危惧するのは、全体に個々の研究データの吟味・討議が総論的・表面的に流れていることで、一部に関しては、データに関する誤った解釈が、研究の方向をmisleadする危険性さえ見ずにはいられない。以下に、その他、2-3の個別的な問題点を指摘する。(4)'cccDNA eliminator'[もともとHCV阻害活性をもつ物質として同定され、新規の分子標的(インターフェロン受容体単鎖)をもつ新規物質]に関する仕事は興味深い。しかし、あたかも'cccDNA eliminator'という新しいカテゴリーの阻害メカニズムが存在するような命名は明らかに正しくない(例えば、既知の阻害剤であるadefovirなど、おおそHBV複製を阻害する薬剤は、当然のことながらcccDNA生成を阻害するものである)。Seed compoundに物性上(solubilityなど)の問題点があり、精力的な合成展開の努力にもかかわらず、現時点ではseed compoundの活性を超えるものは得られていないようであるが、今後の合成展開による最適化の行方を大いに期待したい。(4)新しい動物モデルの導入を計画しているようであるが、すでに既に確立しているuPA-SCIDキメラマウスだけでなく、TK-NOGマウス(評価が十分に進んでいると見えない)が当班で用いられており、研究期間との関係から、研究費、人的な研究resourceのこれ以上の分散は、適切な判断とは思われない。	上に既に述べたことであるが、研究データの吟味・討議は班会議での最も重要な事柄であり、総論的な議論に多くの時間を費やすのは、なんらpositiveな結果を得ないと強く憂慮する。班員間の議論を促すためにも、(非常に些末のことではあるが)少なくとも質疑は個々の発表毎に行った方がよいと考える。POとしても、疑問点や確認したい事柄を質問するチャンスを失うことの方が多いことが、非常に残念である。

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
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)	2014/11/26 (合同班会議)	少数精鋭の研究者からなるコンパクトな研究班であり、目標達成度もきわめて高い。HBVの感染初期過程、すなわち、エントリー～核内cccDNA形成～mRNA転写までについての評価が可能なNanoluc挿入HBV(ポリメラーゼ領域を欠失させた)を作成し、そのNanoluc活性を測定することでHBV RNA量の評価系が確立した(HBV DNA量は上昇しないことから、HBVの複製以降の評価には利用できない)。研究代表者は論文文化に先行し、本測定系を無償で他の研究代表者に提供する方向で進めておられる点も高く評価しうる。HepG2/Huh7肝がん細胞株に近年報告されたNTCPを発現させる系においてNanoluc挿入HBV感染効率の著明な上昇を認めており、NTCPがウイルスレセプターであることを確認した点も評価しうる。	落谷班員がYPAC培地に4つの阻害剤を添加することで肝幹細胞を作成し、うち3つの阻害剤では肝細胞、胆管細胞への高度に分化に成功したと報告しているが、下遠野班が創薬研究として達成しようとしている目的における意義づけが必ずしも明確とは言えない。	
			本研究班で開発を進めているnanoLucの有用性が示され、他班で活用できるよう連携が進んでいることは、本事業全体の目的に沿うものであり、評価される。	引き続き、cccDNA増幅移行の過程を評価する手法について検討を進めてほしい。	
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(大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆臓病態内科学准教授)		創薬に関わる基礎研究者のメソッドロジーは卓越している。海外2社の提供する化合物リストの中から、HBVのカプシド合成阻害剤の探索を進めている。その中で、「活性部位の形状を変化させる(induced-fit)」の概念はきわめて興味深い。探索化合物の中で紹介のあったC1、C9の阻害効果はまだまだ満足すべきものではないが、研究代表者はさらに強力な候補物質を見出していることを匂わせており、今後の展開が期待される。	検体を提供している臨床系の研究分担者がさまざまな解析をしているが、村上班の目指す目標とあまり関連がないように思える。	本研究班は3年計画の2年目であり、平成27年度中に最終結果を出すことが求められている。
			逆転写酵素のデータベース、シミュレーションについて、うまく活用されれば他班の化合物スクリーニングにも寄与することが期待される。In silicoスクリーニングなど、大規模かつスピーディーに解析を進めていることが示された。	研究分担者の役割が、臨床情報の収集から次のステップに発展できるよう、また、耐性変異などの解析もより本研究事業の目的である新規治療に向かうように発展するよう、研究の発展が期待される。	本研究は他の巨大な研究班とはタイムスパンが異なり、平成27年度までの3カ年となっている。今後の成果を踏まえて以後のあり方を検討する必要がある。
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)		40～200nmの膜小胞体(エクソソーム)に着目してHBV感染、肝発がんのメカニズムを解明しようとする独創的な試みである。	エクソソーム内にHBVが本当に存在しうるのかに関するデータが未だ得られていない。エクソソーム由来宿主因子(miRNA)の検討もマウスとヒトで乖離があるとか、再現性にも問題がある。エクソソーム分泌阻害剤を用いた検討もされているが、果たしてB型肝炎治療として成り立つのかすら不明である。本研究班は3年計画で平成27年度が最終年度となるため、具体的な成果を至急提示する必要がある。	
			エクソソームという新しい・独自の視点であり、がん等他領域での実績・ノウハウをもとに検討が進められている。感染成立メカニズムなどで新たな知見が得られ、他にも感染過程に取り組む班と連携が深まることが期待される。	microRNAの作用については、別途他班との情報交換などで大きなテーマになるかもしれない。	本研究は他の巨大な研究班とはタイムスパンが異なり、平成27年度までの3カ年となっている。今後の成果を踏まえて以後のあり方を検討する必要がある。

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 (公益財団法人東京都医学総合研究所 感染制御プロジェクト・シニア研究員)	2014/12/2 (合同班会議)	B型肝炎ウイルス発見後50年にも亘り未解決の儘で来た『感染モデル系の構築』という困難な問題に、四班夫々が独自の角度から果敢に挑んでいる。このなかでは tupaia という「準自然宿主」を用いる小原班の試みが最も「無理の無い」系である。成体の5%、児体の50~70%に持続感染を成立せしめ得るようになったことは前進である。他の3班は多かれ少なかれ「無理を承知の」人造モデル系の構築に挑んでいる。就中最もアクロバティックな試みは山村班のチンパンジー・マウスハイブリッドあるいはヒト・マウスハイブリッドの作成である。チンパンジー肝細胞、ヒト肝細胞、recipient mouseの作成に漸く目処が立った。まだ五合目までも到達していないが、頂上まで登り切るチャレンジを是非見届けたい。茶山班と竹原班は直面する現実問題解決に役立つモデルを工夫した。四班夫々地道な努力を続けている。		四班夫々の班長(と枢要班員)のみが少人数で集まり成果を発表し合い今後の研究方針について議論するという今回の『動物モデル四班班長会議』は、年に一度だけではなくもっと頻回に(例えば四半期毎に)行なうのが良いと思う。
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)				
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)				
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)				
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)	2014/12/5 (合同班会議)	(1) 最終的なHBV感染増殖マウスモデル樹立には至っていないようであるが、NTCP-transgenic mouseの樹立(加藤・藤田)は非常に意義深い。他の研究の成果と考え合わせると、ポスト・エントリーの過程に種間バリアーがあるように推定されるように見えるが、そのバリアーを解明し、最終的な目標に到達されるよう期待したい。(2) またこの問題に関連して、HBV増殖を阻害するinnate immunityに関する cGAS (丸澤)・ISG20 (瀬谷)に関する研究成果は興味深い。これらの知見を生かし、本班において、HBV感染・増殖マウスモデルの実用化の展望が切り開かれることを期待したい。	一部の研究に関して、仕事の目的・意義が明確でないものがあり、是正を図られたい。	
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)		HBV感染・増殖過程へのinnate immunityの役割・宿主因子の解明に関して、着実な成果が蓄積しつつある。今後の展開をさらに期待する。	(1) 実用化という視点からは、これら良質の基礎研究の成果が、とりわけ具体的に動物モデルの樹立や創薬研究に結びつくような研究展開を要望したい。2) 既に研究計画の3年目後半に当たる現在、hit compoundsのIC50やselective indexなどのごく基本的パラメーターは示すべきである。定量的なdataなしの議論は、研究方向またさらに評価プロセスをmisleadする可能性がある。(3) なお、全くの私見ですが、樹立されたNTCP-transgenic mouseにおいて、HBV増殖に対してnon-permissiveに作用する可能性のあるinnate immunity関連宿主因子群の中で、そのknockoutを試すに値する因子はあるでしょうか。	

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
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)		(1) 非常に高い達成状況にあると考える(2) とりわけ、阪大を中心とする各研究グループと実中研のグループ等の間で、目標達成のため、多面的で且つ班員間のharmoniousな研究が展開されており、とりわけ「実用化」という面からみて、具体的な成果が、すぐ目の先にあることを印象づける。(3) 新たなHBV感染・増殖マウスモデル開発、iPS細胞利用など、様々な側面で、ブレークスルーを予感させる。	他研究班と、研究成果の共有され、研究事業全体の底上げと、個々の研究班での効率的且つ機動的な研究展開への寄与を要望したい。	
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・シニア研究員)	2014/12/16	ツパイは成獣ではHBV急性肝炎で終息するが、5%で持続感染をきたすことを明らかにした。一方、newbornへのHBV接種では～15%程度の効率で持続感染させうことを示した。しかし、接種ウイルス量、接種回数によって差異があり得ること、また、持続感染ツパイの血中HBV量がやや低値であるためか、必ずしも持続的な感染モデルと言いつらい現状とも言える。これは、今後、持続感染ツパイへのHBsAg/HBcAgキメラワクチン治療実験を実施する際の評価に関わる点であろう。ナノデバイスMENDを用いたsiRNA投与実験において、HBsAg、HBeAg、HBV DNAを低下させうるデータは今後の展開が期待される。また、バングラデッシュにおけるHBsAg/HBcAgキメラワクチン前向き臨床研究は満足すべき成果を上げつつあると評価しうる。	本研究班では、HBsAg超高感度測定系、HBV感染時の自然免疫系の動態、MEND主体のデリバリーシステム等のかなり基礎的な研究分野に研究費が配分されているが、まずは、安定した持続感染モデルの確立、および、創薬候補を有する他研究班への感染モデルの提供を念頭におくべきである。5年計画の3年目が終了しつつある現在、焦点を絞り込み、これらの各研究テーマがいつどのように交わり収束していくのかについて明らかにする必要がある。	
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 ウイルス第二部部长)	2014/12/19 (合同班会議)	共同研究を広く進めており、新たなテーマや課題を取り入れるなど研究の裾野を柔軟に広げ、それらがうまくまとまって動いている。新たな技術については実用化の可能性が高く感じられ、それについて積極的な意見交換が行われた。また、多くの若手研究者の育成に取り組んでいる。		
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)		宿主免疫監視機能など、創薬のみならずB型肝炎の基礎・一般臨床においても大いに示唆に富む検討が詳細に行われている。	糖鎖など、他班と共通したテーマとなる部分についてsingle topicのような形でディスカッションの機会があると面白いのではないかと。	
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)		当研究班で創出された実験系を積極的に他班に供出するなど、事業全体の推進に取り組んでいる。	NTCPとHBV感染の量的関係の有無については引き続きトピックになりそうであり、今後も連携を進めてほしい。	

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創薬技術研究センター 招聘研究員)	2014/12/22	本研究班で開発した新規肝線維化マーカーのM2BPが早々と保険収載されたとのことで、実用化研究としてのめざましい成果を上げている。糖鎖付きHBsAgを作成しウイルスを免疫したところ、M-HBsAg、S-HBsAgと比較してL-HBsAgがきわめて良好な反応を呈することを示した。ワクチン実用化を目指して本格的なペプチド調整が計画されている。	HepG2.2.25細胞を用いたsiRNAによるスクリーニング結果、#79-1がHBsAg量/HBV DNA量を低下させることを示した。しかし、小胞体ストレスマーカーが上昇したことから、細胞毒性の可能性につきさらなる検討が必要である。	
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)	2014/12/25	肝細胞核内のHBVゲノムの不活化を目指して、それぞれの班員が専門性を活かして取り組んでいる。人の手術材料からの肝細胞やヒト肝臓をもつマウスなどの研究材料から始まり、HBVゲノムの簡易定量法やHBs抗原の超高感度測定、ZNF、TALEN、そしてCRISPR/Cas9システムの適用と最適化、in vivo mRNAデリバリー系の改良、細胞内mRNAの安定化、そして人工DNA投与後の細胞応答など、様々な視点から深く迫っており、昨年度から格段の進歩が見られる。地道な努力によって、臨床への応用までもう一息のところまで来ていると感じた。	昨年度も感じたが、班員どうしが更に緊密な連携を取って、色々な角度からの共同研究を行うと、お互いに相補し合っって更により成果が得られるのではないかと期待される。	本研究班は班員が班全体の目標に向けて順調に研究を進展させており、出来る限り、今のままの体制でもうしばらく継続することが望ましい。
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)	2015/1/8 (合同班会議)	13名から発表あり。ウイルス完全排除を目指した研究班は他に3班があり、各々独自のアプローチで取り組んでいるが、金子班においてもcccDNAをターゲットとして、直接破壊、あるいは免疫応答を介してどのように制圧するか、きわめて多岐に渡っての検討が進んでいる。	メカニズムの解明はそれなりに進んでいる点は評価しうるが、本研究事業も3年目が終了しつつあり、創薬候補となりうるサイトの絞り込みが求められる。	
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(名古屋大学大学院医学研究科 教授)		ほぼ培養系については確立しているものと評価しうる。高岡班員は、Rig I依存性にHBV pgRNAが認識され、type III IFN産生が導かれる自然免疫応答機構を明らかにし、HBV ε RNA(-MEND)とPeg-IFN α を併用した治療実験を進めている。	抗ウイルス活性の評価系はiPS-Hepa、PXB等で確立していることから、田中班として製薬会社とのコラボを進めているようであるが、すでに創薬候補を有する他班との協同、連携も同時に進めるべきである。	終了後にB創森屋班から森屋恭爾研究代表者、鈴木哲朗分担研究者による追加発表があったが、金子班、田中班との合同で今後の研究を進める意図が両者にあるようにも思われなかった。
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)	2015/1/9	膜型MICA発現増強効果を持つ薬剤としてポリノスタット(HDAC阻害薬、皮膚T細胞性リンパ腫治療薬)とトラニラスト(アレルギー性疾患治療薬、ケロイド・肥厚性癬痕治療薬)を、FDA approved drug library のスクリーニングにより同定した(所謂 Drug Repositioning)ことは、創薬へ向けての現実的な一歩前進として評価すべきである。		自然免疫への拘泥りを最後まで貫徹して欲しい。
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創薬技術研究センター 招聘研究員)	2015/3/6	単なる事象をとらえるだけでなく、そのベースとなる基礎的な背景をおさえながら着実に研究が進んでいる。また、研究班の中に創薬実現性を目的として方向修正されている研究員がいる。B型肝炎に対する創薬だけでなく、HBVの感染の仕組みなどへの発展も期待できる。		

注)PO意見空欄の研究班は、POが欠席したものである。

