

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎等克服緊急対策研究事業の企画及び評価に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中山 鋼

平成27(2015)年 3月

## 肝炎等克服緊急対策研究事業

### 肝炎等克服緊急対策研究事業の企画及び評価に関する研究

平成26年度

#### ○研究組織

##### 研究代表者

中山 鋼 国立感染症研究所 企画調整主幹

##### 研究分担者

鈴木 亮介 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官

##### 研究協力者

嵯峨 涼平 国立感染症研究所 ウイルス第二部 研究生

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

## I. 総括研究報告

肝炎等克服緊急対策研究事業の企画及び評価に関する研究・・・・・・・・・・ 1

国立感染症研究所 企画調整主幹 中山 鋼

### 【資料】

1 平成26年度新規採択課題（1年目研究課題）

2 平成26年度継続課題（2年目研究課題）

3 平成26年度終了課題（3年目研究課題）

4 肝炎等克服緊急対策研究事業の企画及び評価に関する  
研究PO意見一覧

5 C型肝炎ウイルスに関する国際情報収集

（分担研究報告）国立感染症研究所 ウイルス第二部 鈴木 亮介

（研究協力者） 国立感染症研究所 ウイルス第二部 嵯峨 涼平

# 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)

## 総括研究報告書

平成26年度 肝炎等克服緊急対策研究事業の企画及び評価に関する研究

研究代表者 中山 鋼 国立感染症研究所 企画調整主幹

### 研究要旨

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究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る。本研究は、肝炎研究等の専門家による同事業で実施する研究課題についての研究の企画と評価を行うとともに、肝炎研究の企画・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・改善について研究し、肝炎等克服緊急対策研究の推進に資することを目的として研究を実施した。

### A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究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る。本研究は、肝炎研究等の専門家による同事業で実施する研究課題についての研究の企画と評価を行うとともに、肝炎研究の企画・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・改善について研究し、肝炎等克服緊急対策研究の推進に資することを目的とする。

平成26年度においては、研究の企画と評価については、同事業で実施する研究課題を対象に研究代表者及び研究協力者(プログラムオフィサー)による研究の進捗状況の把握とアドバイス調整を行う。研究成果に関する情報の収集・共有等をとおして肝炎研究等の専門家(評価委員)による研究課題の評価を支援する。また、情報収集、調査については、肝炎等に関する関連会議への出席等をとおして国内外の関連研究・関連施策等に関する情報を収集するとともに、研究代表者に対して、研究事業の進め方について質問紙調査を実施する。評価方法の検討については、研究成果の共有やより円滑かつ適切な評価の実施に資する業務分析を行う。

## B. 研究方法

### 1 肝炎等克服緊急対策研究事業の企画・評価等の支援

平成26年度に肝炎等克服緊急対策研究事業により実施された公募研究課題(一般公募型、若手育成型及び指定型)に関して、厚生労働本省が行う研究の企画・評価等の支援を行うため、1)~4)を行った。

- 1) 肝炎等研究の専門家による評価組織(以下「評価委員会」という。)との連絡、情報共有等の実施
- 2) 研究協力者(プログラムオフィサー)等による研究班会議への出席及び研究の進捗状況の把握、ピアレビューの実施と評価委員会への情報提供
- 3) 肝炎等克服緊急対策研究事業において実施されている研究課題を対象とした研究成果発表会の実施
- 4) 研究協力者(プログラムオフィサー)と厚生労働省担当者とともに班会議の情報を共有する目的で開発していた「班会議情報システム」を26年度より実施。情報共有、情報交換が一段と深まるようにし、活動を支援

### 2. 研究の企画・評価等の支援方法の検討

上記1)、2)の実施を通して、今後の研究の企画・評価、研究実施に対する効率的・効果的な支援方法につ

いての検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究課題においては、患者等の診療情報や試料、実験動物を用いることはなく、疫学研究に関する指針、臨床研究に関する指針等に関して特に配慮すべき内容は含まないが、研究者の個人情報や研究課題内容に関する情報等を収集することから、その取扱いについては研究者等に不利益を与えないように十分に配慮する。

## C. 研究結果

### 1. 肝炎等克服緊急対策研究事業の企画・評価等の支援

(1)平成26年度実施課題(1)の評価(中間・事後評価)

1	平成26年度肝炎等克服緊急対策研究事業の研究課題		
1年目研究課題	13課題	【資料1】	
2年目研究課題	16課題	【資料2】	
終了研究課題	13課題	【資料3】	

### 1) 研究の進捗状況の把握及びピアレビュー

平成26年度に肝炎等克服緊急対策研究事業において研究を行う研究代表者に対し、研究班会議開催についての情報提供を依頼し、本研究課題研究代表者(中山)及び4名のプログラムオフィサー並びに厚生労働省担当者が分担して出席可能な研究班会議に出席した(平成26年度研究課題42題のうち29題)。なお、班会議

の連絡のあった研究班に対しては、すべて対応している。

## 2 研究班会議出席状況等 【資料4】

研究班会議にプログラムオフィサーの出席を依頼、研究班の状況についてレポートを作成していただき、研究評価の参考資料として評価委員、厚生労働本省との情報共有を行った。このレポートは、中間・事後評価を実施する際に情報共有するとともに、その後、評価委員会までに開催された研究班会議については適宜情報共有を行った。

### 2) 研究成果の取りまとめ

全研究課題の研究代表者に対して成果概要の作成を依頼し、その取りまとめを行った。この成果概要は、評価委員による評価資料とした。

### 3) 成果発表会の実施

2年目研究課題及び3年目研究課題を対象に、平成27年1月29日に研究成果発表会を実施した。

研究成果発表会は、評価委員によるヒアリング等の場とするとともに、他研究課題の成果を共有する機会として肝炎等克服緊急対策研究事業の全研究課題の研究代表者及び研究分担者にも参加を案内した。その結果多くの参加者を集め、肝炎等克服

緊急対策研究事業の各研究班における研究成果をより多くの研究者が把握することができた。

### (2) 新規申請課題の評価

#### (事前評価)

平成26年度研究課題として申請のあった研究課題について、採択の妥当性、研究規模等に関する評価委員による評価を適切かつ円滑に実施することを支援するため、事前評価に関する資料の作成、ヒアリングを実施し、その結果を厚生労働省へ提供した。

なお、ヒアリングについては、平成27年2月24日に実施した。

### 2. 研究の企画・評価等の支援方法の検討

#### (1) 評価支援システムの開発

平成24年度に開発したWebを用いて評価を行う支援システムについて、本年は、これまで開発してきたシステムを積極的に活用し、評価業務の効率化を図った。また、評価入力、集計業務、データ保存等の機能追加を行い、システムの強化及び改善を行った。研究班への助言・支援がさらに適切に行うことができ、質の高いものと考えられる。

#### (2) プログラムオフィサーの活動を支援するためのシステム

インターネットを利用してプログラムオフィサーと厚生労働省担当者とともに班会議の情報を共有できる「班会議情報

共有システム」を今年度より実施した。班会議開催情報をこのシステムを活用して発信することにより、情報共有、情報交換が一段と深まり、各班会議に迅速に対応できるようになった。

### 3 C型肝炎国際シンポジウムへの出席

C型肝炎ウイルス及び関連ウイルスに関する国際研究集会（第21回会議開催日：2014年9月7日-11日 場所：カナダ、バンフ）は、世界各国の臨床および基礎のC型肝炎ウイルス（HCV）研究者が一堂に会し、最先端の研究成果の発表と討論を行うことを目的として開催されるものである。参加者は約400名で、約90題の口頭発表および約200題のポスター発表により構成されていた。今回は各演題が（1）Drug Discovery and Treatment（2）Virus Entry（3）Viral Replication（4）Innate immunity（5）Adaptive immunity（6）Vaccine（7）Pathogenesis（8）Animal Models and Cell Culture Systems（9）Transplantation and Epidemiologyの各セッションに分類されていた。

全体としては、効果的な治療薬の開発については一段落した感があったものの、安価な薬やワクチン開発の必要性は依然としてあり、ウイルスの基礎研究の推進の必要性も変わっていないという印象であった。

（分担：鈴木亮介 【資料5】）

### D. 考察

B型、C型肝炎ウイルスの感染者が極めて多い現状において、肝炎対策の緊急かつ適切な推進が求められている。このため、肝炎等克服緊急対策研究事業において、肝炎研究を総合的に推進する体制整備が図られたことは、非常に重要であり、その研究成果が、厚生労働省における肝炎対策を推進するための基盤となっている。本事業により我が国の肝炎関連研究がめざましく進み、その成果は国際的にも大きな評価を得ていると考えられる。

近年、新たな治療法の開発や宿主と病原体双方のアプローチからの研究手法の進歩、治療支援に係る制度の変更、海外からの流入と考えられるHBV感染の拡大の顕在化等々、今後とも適切に対応すべき課題も明らかとなっており、これらに対する適切な対応の基盤となる研究を一層推進することが求められている。

肝炎等克服緊急対策研究事業をさらに推進するためには、研究課題の適切な設定と研究者（組織）の選定及び研究経費の効率的・効果的な配分、研究課題の実施支援と適切な評価、さらにその評価を踏まえた課題の設定と研究者の選定、実施、というサイクルを適切に行っていくことが基本である。そのため、研究を取り巻く情報、研究の進捗状況や成果に関する情報及びこれらを踏まえた評価とその結果のフィードバックが研究の評価者及び実施者双方に対しても

十分に行われることが重要であり、今後とも肝炎関連研究に関する情報の収集、評価委員と研究者、行政担当者との円滑な共有をさらに推進し、研究事業の企画・評価及び研究の実施のための基礎資料を提供することが必要である。

また、近年の研究事業の規模の拡大に伴い、研究課題数も増加しており、その評価についての作業量が増大しつつある。今後、その適切かつ円滑な企画・評価の実施を支援するため、さらに効率的・効果的な支援方策を検討していくことが必要と考えられる。

#### E. 結論

今年度においては、肝炎等克服緊急対策研究事業において実施される研究課題の企画・評価及び研究の実施の支援を行うとともに、その実施を通して、さらに適切かつ円滑な支援方法等の改善について検討を行い、肝炎対策の推進に資する研究の効果的・効率的な実施に貢献したと考えている。

具体的には、研究発表会の開催や、研究協力者(program officer)が班会議に参加し、その報告を中間・事後評価委員会委員へ報告することを通じて、研究のより良い評価に貢献したと考えている。加えて、効率的な評価に資する評価支援システムのさらなる開発と、プログラムオフィサーと厚生労働省担当者とともに班会議情報を共有する目的で開発していた「班会議情報共有システム」を今年度より実施した。



分担研究報告書

C型肝炎ウイルスに関する国際情報収集

分担研究者 鈴木亮介 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官

研究協力者 嵯峨涼平 国立感染症研究所 ウイルス第二部 研究生

国際会議の概要

第21回C型肝炎ウイルス及び関連ウイルスに関する国際研究集会

開催日：2014年9月7日-11日

場所：カナダ、バンフ

本研究集会は、世界各国の臨床および基礎のC型肝炎ウイルス（HCV）研究者が一堂に会し、最先端の研究成果の発表と討論を行うことを目的として開催されるものである。参加者は約400名で、約90題の口頭発表および約200題のポスター発表により構成されていた。今回は各演題が（1）Drug Discovery and Treatment（2）Virus Entry（3）Viral Replication（4）Innate immunity（5）Adaptive immunity（6）Vaccine（7）Pathogenesis（8）Animal Models and Cell Culture Systems（9）Transplantation and Epidemiologyの各セッションに分類されていた。全体としては、効果的な治療薬の開発については一段落した感があったものの、安価な薬やワクチン開発の必要性は依然としてあり、ウイルスの基礎研究の推進の必要性も変わっていないという印象であった。以下に口頭発表の主な演題について簡潔に記す。

（1）Drug Discovery and Treatmentのセッションでは、D. McGivernがプロテアーゼ/ヘリカーゼのinterdomainに結合するアロステリック阻害剤の作用機序について報告した。この阻害剤はプロテアーゼ阻害剤とは異なり、RNAの複製は阻害せずに、感染性粒子の形成を抑制していた。N. van Buurenは薬剤感受性および薬剤耐性のウイルスの核酸を染め分ける技術を用い、それぞれのウイルスが共感染した細胞に

阻害剤を添加し、それぞれのウイルスの量比の変化について解析した結果を報告した。S. LeeはGrapevine root extract中にHCV感染阻害因子が存在する事を見だし、その中でもVitisin Bがhelicaseに作用する事を示した。J. Shawはin silicoでのスクリーニングにより、NS2-3プロテアーゼ阻害剤を同定した。K. BarakatはPlenary Lectureにおいて、これまでターゲットにどのように作用しているのかが明らかでなかったNS5A阻害剤DeclatasvirとNS5A蛋白質との結合様式をin silicoにより明らかにした。P. M. S. PerinはT-type calcium channel inhibitorであるFlunarizineが遺伝子型2aのみのウイルスでentryを阻害する事を報告した。

（2）Virus Entryのセッションでは、Plenary LectureにおいてC. Riceがヒト肝臓由来培養細胞において、適応変異なしに効率的にHCVが複製する為に必要な宿主因子としてSEC14L2を報告した。SEC14L2は3つのアイソフォームが存在するが、そのうちの1つのみが機能した。メカニズムについては未だ明らかでない部分があるが、コレステロール代謝やビタミンEの取り込み等に関与している可能性が示唆された。F. Zhangは転写因子SMAD6が細胞表面のheparan sulfate proteoglycanの発現を調節することにより、HCVのentryに関与している事を示した。S. Liuは主にミトコンドリアに局在する事が知られているProhibitin 1および2がplasma membraneにも存在し、HCVだけでなく、デングウイルスやチクングニヤウイルスのentryにも関与する事を報告した。

（3）Viral Replicationのセッションで

は、D. Yamane が培養細胞で複製する HCV が、一部の株を除いて lipid peroxidation に感受性を持つ事を報告した。A. Khromykh はウエストナイルウイルスのウイルス RNA が XRN1 に分解されて生じる 3' -UTR 由来の小さな RNA 断片の存在とその機能について報告した。J. P. Pezacki は IFN によって活性化されたマクロファージが産生する 25-hydroxycholesterol (25HC) が HCV 感染肝細胞の miR-130b および miR-185 を介して SREBP2 や LDLR の発現を制御する事を報告し、マクロファージによる新たな抗ウイルス作用のメカニズムを提唱した。

(4) Innate immunity のセッションの Plenary Lecture では、M. Gale が肝細胞のみならず DC や Macrophage における HCV 感染後の自然免疫反応について、これまで得られている知見を概説した。L.A. Mckeating は IFN で刺激した HuH-7 細胞の培養上清中の HCV 粒子を解析し、IFN 刺激は粒子の分泌には影響を及ぼさないが、感染性を低下させることを明らかにした。さらに IFN は糖蛋白質の構造を変え、受容体への結合頻度を変化させていることを示し、IFN による迅速な感染性抑制の新たな阻害機構を示した。Y. Zhou はマクロファージが分泌するエクソソームが細胞内コミュニケーションを利用して HCV 感染肝細胞の TLR3 シグナルを活性化する事により、抗ウイルス作用を示す事を報告した。

(5) Adaptive immunity のセッションでは、P. Zhang が E2 epitope II(430-446aa) と、このエピトープを認識する中和活性を持たない抗体との共結晶から構造解析を行った結果を報告し

た。

(6) Vaccine のセッションでは、J. Law が組換え E1/E2 蛋白質ワクチンの臨床試験を行い、遺伝子型による効果の違いや、誘導された抗 E1/E2 抗体のエピトープ解析について報告した。G. Ahlen は従来の 2 針型ではなく、4 針型注射-エレクトロポレーション器を用いて、DNA 取込みの効率化を行った。この結果、従来型と比較して NS3/4A 蛋白質の発現が上昇し、DNA 投与部位では炎症応答や T 細胞応答の上昇が強く認められた。今後、この DNA の投与方法がヒトに応用され、DNA ワクチンに用いられる事が期待される。

(8) Animal Models and Cell Culture Systems のセッションでは、M. A. Scull および M. J. Evans がそれぞれ independent に HCV 感染のモデル動物としてマカクを利用した研究を報告した。特に後者の vivo での長期にわたる感染の報告は画期的であった。このモデル動物では免疫系が働いている事から、ワクチン研究等への応用が期待される。

第 22 回の本学会は来年 10 月にフランスのストラスブールで T. Baumert らにより開催される。

謝辞

本報告書の作製にあたり、国立感染症研究所ウイルス第二部 藤本陽博士、渡邊則幸博士の 2 氏にご協力を頂きました。ここに、心より感謝の意を表します。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

なし