

第12回 肝炎対策推進協議会

平成26年7月9日

資料5

肝炎関係研究事業について

平成25年度 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）

研究代表者	所属施設	研究課題名	研究内容の概要
泉 並 木	武蔵野赤十字病院 消化器内科	慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と各病態および都市形態別に求められる医療を考慮したクリティカルパスモデルの開発のための研究	B型C型肝炎の治療では専門医とかがつりつけ医の連携が重要であるが、都市形態毎の連携についての調査を行いそれぞれ工夫した連携パスを作成した。各都市形態で連携パス導入前後の調査を行い、医療資源の乏しい地域で連携パスの導入によってB型C型とも専門医へ紹介する率が上昇し、肝庇護薬での治療が減少した。また、どの地域でも専門医へ紹介しやすくなったとの回答が多かった。産業界に対する調査では、担当する事業所での肝炎検査の実施が把握されていないことや専門医へ紹介する率が低いことが判明し、産業界との連携が課題である。
龍岡 資 晃	学習院大学法科大学院	肝炎ウイルス感染者に対する偏見や差別の実態を把握し、その被害の防止のためのガイドラインを作成するための研究	ほぼ全国的に実施したアンケートやヒアリング調査の結果から、肝炎患者に対する偏見や差別が様々な場面・態様で存在し、ウイルス性肝炎に関する知識の欠如ないし不足がその主たる要因となっていることが指摘できることから、その被害の防止のためには、治療方法の確立、肝炎に関する正しい知識の啓発・普及のための広報活動・教育が関係機関等の連携の下に的確に十分行われることが望まれることなど、ガイドライン作成のための考慮要素等を検討し、報告書を作成した。
八 橋 弘	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター	病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究	肝炎患者6331名を対象にアンケート調査をおこない、わが国のB型、C型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がん患者の病状、生活実態、所得水準等について明らかにした。肝炎患者は多様性を呈しており、年齢層、病気の進行度、収入、家庭状況によって悩みのストレスの頻度、程度が異なることを明らかにした。今後、個々の患者の状況、背景因子を十分考慮した上で医療従事者として肝炎患者者に向き合うべきである。
四 柳 宏	東京大学医学部 感染症内科	集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究	一般生活者、医療従事者、保育施設関係者、老人施設関係者に対して行った肝炎に関する知識・意識等のアンケート調査の結果をもとに「日常生活の中でウイルス肝炎の伝播を防止するためのガイドライン」、「保育の場において血液を介して感染する病気を防止するためのガイドライン」、「高齢者施設における肝炎対策のガイドライン」を作成、公開した。
渡 辺 哲	東海大学医学部	職域における慢性ウイルス性肝炎患者の実態調査とそれに基づき望ましい配慮の在り方に関する研究	事業者、一般および肝炎患者労働者を対象としたアンケート調査では、ウイルス性肝炎に対する知識や認識度が必ずしも十分でないことや、ウイルス検査の実施やフォローアップ体制、就業上の配慮などに改善の余地がある事が判明した。専属産業界から事例を集め、産業界の関与の段階ごとに分類し、データベースを作成した。産業界や衛生管理者が活用できるように、産業界保健分野における肝炎対策に関する文献とともに、事例集をWeb上に公開した。
相 崎 英 樹	国立感染症研究所 ウイルス第二部	慢性ウイルス性肝炎患者の情報収集の在り方等に関する研究	自治体の持つ肝炎ウイルス検査陽性者情報は個人情報として医療サイドからアクセスできない。そこで、モデル地区において、自治体と研究班で協力して、陽性者から同意を取る、又は自治体で匿名化することで、陽性者の現状把握および治療勧奨を行った。その後調査では多くの陽性者の専門医療機関の受診が見出された。個人情報保護と自治体の負担の問題を解決した本システムは幅広い地域で受け入れ可能と期待できる。

加藤 真吾	慶應義塾大学医学部	肝炎ウイルス検査体制の整備と普及啓発に関する研究	保健所での肝炎ウイルス検査の実態把握のため、全国的なアンケート調査を行い、検査要件の緩和や利便性の向上が検査の拡大に重要であることが示唆された。また、病院での検査についても全国調査を行い、入院時や術前検査の検査結果が必ずしも陽性者の肝炎治療につながっていないことを明らかにした。さらに、肝炎ウイルス検査の普及啓発のため、「保健所等における肝炎ウイルス検査相談マニュアル」、「青少年のための肝炎ウイルスの感染予防教育プログラム」を作成した。
工藤 正俊	近畿大学医学部	慢性ウイルス性肝疾患の非侵襲的線維化評価法の開発と臨床的有用性の確立	非侵襲的線維化診断法として、組織のひずみ情報を画像化する超音波技術エラストグラフィを開発し、肝生検との比較を行った。その結果、肝線維化ステージの進行に伴いひずみが少なくなってきたが、その程度を数値で評価できるようにした。この数値は、炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けずに評価可能であった。また、データマイニングを用いて採血結果とエラストグラフィから肝線維化を診断するアルゴリズムも算出した。
田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター 小児科	小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究	小児期発症B型・C型慢性肝炎患者の実態調査を行った結果、B型肝炎ではインターフェロンの有効性が明らかとなった。一方、C型肝炎ではゲノタイプ2型およびタイプ1型のIL-28B多型TT群ではペグインターフェロン・リビリン併用の有効性が明らかとなった。しかし同治療はIL-28B非TT群では効果が低く、経口抗ウイルス薬の開発が待たれる。以上の成果を小児B型C型慢性肝炎の治療ガイドラインとして公表した。
田中英夫	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究	日本国内の2010年時点の肝がん患者を除く26～79歳の肝炎ウイルス感染者数を、B型1,279,000人、C型1,294,000人と推計した。ウイルス性肝炎母子感染による年間新規感染者数は、B型100～200人、C型80～250人と推計した。(診断から5年以内の)肝がん受療者数は、B型肝炎がんは2011～15年、C型肝炎がんは2008～12年がピークでその後だらかに減少し、2030年には、B型12,900人に、C型44,500人になると推計した。
成松 久	独立行政法人産業技術総合研究所 糖鎖医学工学研究センター	肝疾患病態指標血清マーカーの開発と迅速、簡便かつ安価な測定法の実用化	肝線維化マーカーの候補分子の糖タンパク質を探索した。WFA-M2BP とWFA-CSF1Rが最終的に選択され、その有効性検証を開始した。7000検体に及び慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌患者血清を用いて、WFA-M2BP は肝線維化マーカー臨床診断用として既存のマーカーより有用であると判断された。PMDA に認可され、すでに商品化された。WFA-CSF1R は当初、肝臓癌マーカーと考えられていたが、肝線維化の後期を見分ける物であることが分かった。その後、肝臓癌マーカーに関して、新たに可能性のある糖タンパク質分子3種類を発見した。その有効性の検証は今後の課題である。
平尾 智広	香川大学医学部公衆衛生学	ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究	B型肝炎ワクチン接種、C型肝炎のウイルス検査、C型肝炎の標準的治療について費用効果分析を行った。B型肝炎についてユニバーサル方式を導入した場合、費用対効果に優れているとは言えなかったが、これを改善するための施策として他のワクチンとの同時接種等による接種損失の削減、ワクチン接種費用の抑制が考えられた。C型肝炎のウイルス検査は費用対効果に優れていた。C型肝炎の治療について、テラプレビルは他の治療法に比べて、費用が安く、効用値の改善も大きかった。

平成25年度 B型肝炎創薬実用化等研究事業

研究代表者	所属施設	研究課題名	研究内容の概要
候補化合物のスクリーニングに関する研究 2課題			
満屋 裕明	熊本大学大学院生命科学研究部	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	我々が既に同定した抗HBV活性を有するリード化合物に加え、新規核酸アナログをデザイン・合成、高い抗HBV活性を発揮する複数の化合物を同定、特にYMS1144と1145はB型肝炎のファーストライン治療薬（エンテカビル）に耐性獲得した変異株にも試験管内で強力な活性を発揮、ヒト肝移植マウスでも同効果を確認した。これらの薬剤とHBVの逆転写酵素(HBVRT)の相互作用についても検討、又HBVRTの結晶化に向けたHBVRTの精製を進めた。
小嶋 聡一	独立行政法人理化学研究所	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	化合物を大量高速に探索することで、ウイルス粒子の形成を阻害し、かつ抗ウイルス活性を発揮する物質（非核酸アナログ）を4種類発見した。今後、類縁物質合成・構造活性相関研究・コンピュータ検索を経て新規抗ウイルス創薬リード化合物を得る。他班との連携研究により、ウイルス侵入を阻害することで抗ウイルス活性を示す化合物を見出すとともに、前年度発見した「B型肝炎ウイルス感染に伴う肝線維化抑制化合物」を展開し、約80倍強力な化合物を開発、ヒト肝細胞移植キメラマウスで有用性を確認した。
ウイルス因子の解析に関する研究 4課題			
脇田 隆字	国立感染症研究所ウイルス第二部	B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究	サイクロポリンがNTCPを介してHBV感染を阻害することを見いだした。cccDNAのアクセス系を樹立し、化合物や宿主因子のスクリーニングを実施した。また、試験管内のRNaseHアッセイ系などの開発が進み、一部小嶋班に提供を予定している。粒子形成機構ではカプシド蛋白を標的としたin silicoスクリーニングからリード化合物を同定した。他の研究班と連携して抗ウイルス薬候補の探索を進める。
上田 啓次	大阪大学医学系研究科	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	HBVにはウイルスの感染・増殖過程を逐一観察できる簡便な感染系がない。HBVの受容体を同定し、感染系を構築することで、ウイルスが引き起こす様々な病態を再現、その機構を解明して、それを克服する治療法を開発することが本班の目標である。HBV受容体としてNTCPが報告されたが、NTCPの発現だけではHBVの感染は成立しないこと、トリプシン-EDTA処理などで感染効率が上昇することを突止めた。これらのことはHBV受容体副因子の存在や細胞への侵入経路が重要であることを示唆している。またHBV受容体の新候補因子として2つの因子を分離しており、これらの機能を見極めながら感染系樹立を目標している。
下野 邦志	独立行政法人国立国際医療研究センター	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セプター探索	抗ウイルス剤開発には感染を簡便に評価する系の存在が重要である。しかしHBVの場合にはその様な系が存在しないために開発の障害になっていた。これまでに蛍光遺伝子を保持しつつ組み換え体HBV粒子を産生させることに成功し、この系がウイルス感染評価を容易に、かつ迅速に行える事を明らかにした。そこで、この系を用いて化合物ライブラリーのスクリーニングおよびHBV複製を制御するウイルス受容体などの宿主側要因の探索を行っており、これまでにHBV複製を制御する因子の同定に成功した。

成松久	独立行政法人産業技術総合研究所	B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医応用技術の実用化へ	HBs抗原のグライコプロテオミクス解析からHBVの簡易検出系の開発へと進めた。肝細胞で発現する糖タンパク質でHBV上の糖鎖に結合する分子や、HBV分泌に重要な糖鎖遺伝子が同定されつつあり、創薬の新規ターゲットとして検討している。また、糖鎖付きHBs抗原を作製しており、HBVの感染を防ぐ新規ワクチンの開発やワクチン治療への応用などに繋げる。
宿主因子の解析に関する研究 2課題			
加藤直也	東京大学医科学研究所	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	B型肝炎の終末像である肝癌の抑制こそが本研究のゴールである。B型肝炎では抗がん自然免疫を担うナチュラルキラー細胞の標的であるMICAの発現量が発癌に影響している。今年度の研究により、1) MICA発現調節機構を明らかにした、2) MICAの発現誘導剤（肝癌を予防あるいは治療できる可能性のある薬剤）を複数見出した、3) microRNAによる肝細胞特異的なMICA発現調節を可能にした。これらはB型肝炎における発癌抑制に応用できると期待される。
藤田尚志	京都大学ウイルス研究所	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	B型肝炎ウイルス (HBV) は実験的に増殖させることが困難であったため、ウイルス学的な研究が進んでいなかった。最近の進歩によりHBVの増殖が可能になり、本研究ではHBVがインターフェロン産生などの自然免疫を誘導することを明らかにした。自然免疫は明らかにHBVの増殖を抑制する効果があり、抗HBV剤や遺伝子治療などとの併用の有効性について今後研究を進める計画である。
B型肝炎ウイルスの完全排除を目指した研究 3課題			
金子周一	金沢大学医薬保健研究域医学系	HBV cccDNAの制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	現在の治療法ではHBV cccDNA (肝細胞核内にとどまる環状構造のDNA)の活動を制限する、あるいは体内からcccDNAを排除することが難しい。そこで、免疫を用いた新しい治療法を開発するため、cccDNAを正確に測定する方法を開発し、細胞内におけるHBVのゲノムおよびエピゲノムの変化、免疫系の変動を解析した。これらの研究によって標的とする免疫を絞り込みつつある。
溝上雅史	独立行政法人国立国際医療研究センター	人口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不活化を目指す新規治療法の開発	HBV DNAを標的とする人口キメラ遺伝子を複数種類構築し、最適化することでHBV DNAを不活化する活性を向上させた。細胞培養レベルでは、HBV DNA以外のヒト遺伝子の切断は生じていないというデータが得られており、動物実験での応用を進めている。この人工キメラ遺伝子の輸送システムについても改善を図り、肝臓に集中した輸送ができることを確認した。人口キメラ遺伝子の発現量を安定化させる技術の開発も進み、輸送後の発現量についても制御が可能となりつつある。
森屋恭爾	東京大学医学部附属病院	B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指す新たな新規治療法の開発に関する包括的研究	肝がん細胞株に添加し抗炎症、抗酸化作用を発現を誘導する発癌抑制作用が期待できる物質を、日常安全に使用している薬剤のなかから見出した。この薬剤がB型肝炎ウイルス感染マウスモデルにおいてB型肝炎ウイルスを減少させる可能性も示され研究を進めている。またウイルス増殖に阻害する遺伝子、新海洋生物のなかから肝炎ウイルス増殖を抑制する成分を含んだ物質も見出し新規治療薬開発のための基礎データも得つつある。
実験系の確立に関する研究 5課題			
田中靖人	名古屋市立大学大学院医学系研究科	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	HBVに対して感染許容性を示すHepG2-HNTCP-04細胞及びキメラマウス由来の初代肝細胞を用いたHBV持続感染培養系を確立した。このハイストループット系を用いて、他班及び製薬企業と連携して、各種ライブラリーを用いた薬剤スクリーニングを開始し、すでに複数の候補化合物を得ている。得られた化合物については、薬剤耐性株に対する感受性も同時に検討している。

小原道法	(財)東京医科学総合研究所ゲノム医科学研究分野	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	HBVはヒト、チンパンジー以外に適正な感染動物が存在せず、治療や病態解析に用いる実験動物モデルの確立が急務となっている。ツパイはHBV及びHCVに感染し1〜3年で慢性肝炎、肝硬変、肝がんを発症する肝炎ウイルス感染動物実験モデルの候補として優れている。ツパイ高感受性HBV株の選択と、HBV高感受性ツパイ系統の選択を進め、治療効果を判定するのに必要な持続感染ツパイの樹立ができた。この持続感染ツパイを用い、著効が期待されているHBs抗原とHBe抗原併用治療ワクチンの効果を検証する。
竹原徹郎	大阪大学医学系研究科	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	薬剤誘発性肝障害マウスを基盤とした新規ヒト肝細胞キメラマウスを作成し、HBVの感染を確証した。このマウスにヒト免疫細胞を移植することで、ヒト免疫がマウス個体内で機能することを確認した。また別のマウスや移植技術を基盤とした新規ヒト肝細胞キメラマウスも現在作成しており、これらのマウスを用いて、HBV感染病態をマウス個体内で解析を行う。このような研究成果を統合することで、B型肝炎に対する創薬研究につなげる。
茶山一彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究科	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	B型肝炎ウイルス感染、肝炎のモデルを作製して抗ウイルス薬の効果や炎症を抑制する薬剤の効果を検証している。平成25年度は感染動物モデルの改良を行い、長期間安定にウイルス感染が持続するマウスモデルの作製に成功した。このモデル動物にインターフェロンや核酸アナログを投与するとウイルスが減少し、薬剤の効果判定に有用であることが明らかになった。また、ヒトのリンパ球をB型肝炎ウイルス感染マウスに入し急性肝炎のモデルを作製した。
山村研一	熊本大学生命資源研究・支援センター	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	HBVによる慢性肝炎等に対する治療法の開発が可能なHBV感染モデルマウスを作製することとを試みている。このため、マウス個体の中で、マウス肝臓は死滅させたのち、チンパンジーの肝臓またはヒトの肝臓を構築する研究をすすめている。移植に最適なレシピアント用マウスの作製に成功し、チンパンジーのiPS細胞の樹立にも成功した。今後、チンパンジー肝臓キメラマウスまたはヒト肝臓置換マウスの作製を行う予定である。
新領域の探索に関する研究 2課題			
村上善基	大阪市立大学大学院医学研究科	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	本研究ではB型肝炎ウイルスが産生するタンパクの機能を阻害する低分子化合物を見つける方法(インシリコ・スクリーニング法)を使って、新規DNAポリメラーゼ、S抗原、コア抗原の機能を阻害する物質を薬剤バンク、化合物バンクより検索する。現在この方法で得られた新規抗HBV活性を持つ候補化合物を10程度選別しヒトキメラマウス由来のPXB細胞を使って薬物と化合物の安全性を確認している。
落谷孝広	独立行政法人国立がん研究センター一研究所	エクソソームを介したHBV感染及びがんメカニズム解明と治療戦略	最近、細胞の分泌する小胞顆粒であるエクソソームに関心が集まり、複数のウイルス種の感染機構やウイルス依存的疾患発症メカニズムを仲介することが報告されている。本研究では、HBV感染細胞から放出されるエクソソームが、それらの免疫系細胞に作用して感染を制御している可能性に注目し、HBVの感染、伝播、薬剤耐性、ならびに肝がん発生メカニズムにどのように関係しているかを解明することで、新しいHBV創薬の起点とする事が狙いである。初年度は、HBV感染した肝細胞に由来するエクソソームが、肝線維化の一機序である星細胞の活性化をもたらず事を明らかにした。