



肝炎関連研究事業一覧

○国民のニーズの高いB型肝炎・C型肝炎・肝硬変・肝がん等に関する研究を総合的に推進

1. 肝炎等克服緊急対策研究事業(13億円)

【背景】

B型肝炎・C型肝炎の感染者は、現在、全国で合計約300～370万人と推定され、国内最大級の感染症といわれており、肝疾患の治療成績の向上が望まれている。

【研究の概要】

慢性肝炎における病態の進展予防法や新規治療法の開発等を行う研究等を総合的に推進。

【研究課題】

- ・ウイルス性肝炎に対する最新の治療法を含めた治療指針の作成に関する研究
- ・急性肝炎も含めた肝炎ウイルスの感染状況と治療導入対策に関する研究
- ・小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究 等

2. 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)(4.5億円)

【背景】

平成22年1月に肝炎対策基本法が施行され、平成23年5月に肝炎対策の推進に関する基本的な指針が策定された。同指針において国は、肝炎対策を総合的に推進するための基盤となる行政的な研究等を推進する必要があるとされている。

【研究の概要】

肝炎対策基本法・基本指針の趣旨にのっとり、肝炎対策を総合的に推進するための基盤となる行政的な研究を推進。

【研究課題】

- ・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作成のための研究
- ・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
- ・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く望ましい配慮の在り方に関する研究 等

3. B型肝炎創薬実用化等研究事業(28億円)

【背景】

B型肝炎はC型肝炎と比較して治療成績が低く、既存の薬剤では長期投与が必要で、また薬剤耐性化等の問題があるため、画期的な新規治療薬の開発が望まれている。

【研究の概要】

B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進。

【研究課題】

- ・B型肝炎の既存薬剤の周辺化合物探索による新規治療薬の開発に関する研究
- ・候補化合物の大規模スクリーニングによるB型肝炎の新規治療薬の開発に関する研究
- ・B型肝炎の新規治療薬を開発するためのウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
- ・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 等

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で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 | 都市形態別に連携パス導入前のアンケート調査を行い、医療資源が乏しい地域では、肝疾患に対する適切な最新情報が十分に周知されていない現状が明らかとなった。しかし、どの都市形態でも連携パスがあれば使用したいという回答が多く、導入を行っていく必要があると考えられた。今年度は肝疾患連携パスの導入によってどの程度改善されるかについて調査を行う予定である。 |
| 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 | 実態把握のために行ったアンケート調査の結果を基に、肝炎患者に対するヒアリング調査を全国的に実施し、要旨集を作成するほか、偏見や差別に関しての類型化とその原因・理由の究明を試みている。併せて、外国における肝炎患者に対する偏見や差別の実状、その防止策等についても調査するなど、差別や偏見を防止するためのガイドライン案の作成に向けて研究を進めている。 |
| 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 | 通院治療を行っている肝疾患患者を対象にアンケート調査を行い、これまでの解析では、若年層で疾患が進行した者で特に悩みやストレスの頻度が高いことが明らかとなった。また、医師向けのアンケート調査では肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に対する意識調査を行い、説明している者の割合を明らかとした。今年度は最終的な分析を行い、実態調査の結果がまとめられる予定である。 |
| 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、医療従事者に対してアンケート調査を行い、ウイルス性肝炎の名前の認知は高いが、その感染経路や予防法、イメージ等について正確な知識を有していないとみられる結果を得た。この他、本年度は保育施設や老人施設にアンケートを実施し、これらの調査をもとに一般生活者、保育施設勤務者、老人施設勤務者を対象としたガイドラインを策定する予定である。 |
| 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く望ましい配慮の在り方に関する研究 | ウイルス性肝炎に関する知識・認識や検査、就業上の配慮について、事業者、産業医、肝炎患者労働者を対象とした実態調査を行った。啓発活動や検査実施率の地域差の他、肝炎対策に関する通達の周知率、検査実施率、就業上の配慮に関して事業規模の違いによる差が認められた。今後、職域における個々の対応において参考になるべく、患者労働者に対する配慮をまとめたデータベースを作成する予定である。 |
| 相 崎 英 樹 | 国立感染症研究所 ウイルス第二部 | 慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究 | 人口や環境が異なる県ごとに肝炎ウイルス検診陽性症例の情報収集の取り組みについて調査を行い、現状と課題の把握が行われた。これをもとに、肝炎ウイルス検査陽性者の個人情報自治体が保管したまま、追跡システムを感染研が担うことで、「肝炎ウイルス検査陽性者追跡システム」を構築し、モデル地区を定めて、陽性者の現状把握、治療勧奨を開始した。 |

| | | | |
|-------|--------------------------------|------------------------------------|---|
| 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 | 保健所等における肝炎ウイルス検査体制・相談体制に関するアンケート調査を実施し、陽性時の専門医への紹介体制や受診把握システム、検査相談マニュアルの必要性が明らかとなった。また、急性B型肝炎の発生状況についても調査が行われた。現在、全国の肝炎ウイルス検査体制の情報提供や普及啓発を目的としてインターネット上のウェブページ「肝炎ウイルス検査マップ」を開設し、拡充を行っている。 |
| 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、組織の歪み情報を画像化する超音波技術を開発し、多施設共同横断研究として肝生検との比較を行った。結果、炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けずに肝線維化ステージを診断できた。今後、他のモダリティとの比較や合併症予測が可能か等についても研究を進める。 |
| 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 | 小児期発症のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の自然経過と治療効果を検討するため、研究分担施設で現時点までに診療を行った患者について実態調査を行った。その結果、B型慢性肝炎に対する小児期のインターフェロン治療の有効性、およびC慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリンとの併用療法の有効性とその効果予測因子が明らかになった。 |
| 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 | 初回献血者における肝炎ウイルスマーカー陽性割合からの推計と、肝細胞がん罹患率から逆算するという異なった方法により、我が国のB型およびC型肝炎ウイルスキャリア数の推計を行った。また、年齢、罹患年、出生年およびHCV陽性割合を用いたモデルによる推計により、今後肝細胞がん罹患率は一貫して減少することが確認された。 |
| 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 | 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 | 肝がん患者血清を用いて、疾患に伴う糖鎖変化が検証された複数の糖タンパク質について、培地や患者血清を用いて正当性検証を行った。現在、真に臨床に役立つ検査系を開発中である。また、肝線維化の進展度を血清で測定可能な糖タンパク質血清マーカーについて多施設多検体検証を行い、その臨床的有用性が見出された。 |
| 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、B型・C型肝炎のウイルス検診、B型・C型肝炎の標準的治療について費用効果分析を行うため、ウイルス肝炎自然史モデル、介入モデルを作成した。また、モデルに使用するパラメータについて、文献レビュー、患者調査、病院調査等を行い推定が行われた。今後、これらをもとに経済モデルを完成させ、各種介入の効果を明らかにする予定である。 |

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 | 既に同定している抗HBV活性を有するリード化合物から新規の核酸・非核酸アナログをデザイン・合成して、野生・既存治療薬耐性HBV株の双方に対する抗ウイルス活性と細胞毒性等を評価する。更にHBV動物モデルなどで治療薬としての可能性を評価しながら、最適化を進め、既存の薬剤と同等あるいはより優れた化合物を同定し、前臨床・臨床試験へと進める。他方、新規化合物のデザイン・合成を継続しつつ、野生株と薬剤耐性変異株の逆転写酵素活性部位の微細構造の解明を進めて抗HBV薬剤開発の加速化を図る |
| 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 | 蛍光核酸プローブや発光プローブを利用した抗ウイルス活性やウイルス粒子形成阻害の大量高速化合物検索系を確立した。また、B型肝炎ウイルス感染ヒト肝細胞移植キメラマウスを用いた検討で、抗ウイルス活性を示さないもののB型肝炎ウイルス感染による肝線維化を抑える化合物を取得した他、インターフェロン様作用を示す化合物について、類縁体合成、構造活性相関研究、コンピュータを用いた化合物探索を開始した。 |
| 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 | HBVの転写後調節に関連する遺伝子領域に結合する宿主タンパク質や、HBVタンパク質と相互作用する宿主タンパク質等が数種類同定された。今後これらの宿主因子の機能解析を通じて新規創薬標的を見出す。 |
| 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 | ヒト肝癌由来培養細胞株にHBVの付着・侵入に関わる因子が存在することを示し、その部分に結合するHBVの表面抗原と相互作用する蛋白因子の分離、細胞の濃縮に成功した。今後、これらの因子を同定し、受容体としての活性を見極める。受容体としての活性が認められたら、培養細胞レベル・個体レベルにおけるHBV感染系を構築し、抗HBV剤の探索・開発に役立てる。 |
| 下遠野 邦忠 | 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レセプター探索 | 遺伝子組み換えにより外来蛍光蛋白を有するHBVゲノムを構築し、その粒子形成を確認した。また微生物由来天然化合物の網羅的収集やスクリーニング基盤の構築により、抗HBV薬のスクリーニングに資する化合物ライブラリーを整備した。 |
| 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用応用技術の実用化へ | 精製したHBs抗原やHBV非感染ヒト由来細胞株について糖鎖解析を行い、微量検出系の開発に繋がる結果を得た。また、HBV感染機構における宿主肝細胞側の役割を明らかにするために感染可能細胞の糖鎖合成系の解析も行った。 |
| 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止法開発 | HCV陽性肝癌でのゲノムワイド関連解析により見出された自然免疫分子の遺伝子多型が、慢性B型肝炎及びHBV陽性肝癌患者の予後因子としても有用であることが明らかとなった。この発現調整や抗体が新たな治療標的となることが示唆された。 |

| | | | |
|----------------------------------|-------------------------|--|--|
| 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 | 肝培養細胞にHBVゲノムを導入してウイルス蛋白質の発現を確認するなど、HBVの培養細胞での増殖系と自然免疫の関連に関して解析を行う系の立ち上げを行った。また、感染による宿主の遺伝子発現パターンの変化を解析する系を立ち上げた。 |
| 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 | HBV cccDNA(肝細胞核内にとどまる環状構造のDNA)に対する新たな治療法の開発研究のため、培養細胞、B型慢性肝炎や肝がん組織に於けるHBVの解析系を作成し、HBVのゲノムの変化や免疫との関係を明らかにした。 |
| 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不活化を目指した新規治療法の開発 | HBV遺伝子型に依存しない高度保存領域を抽出することに成功し、それらの領域に対する人工キメラ遺伝子を合成し、この人工キメラ遺伝子が活性を有し、HBVの遺伝子を切断することを酵母の実験系で確認した。今後効果の向上と安全性を検証していく。 |
| 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、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究 | HBV複製に伴って発現が変化する宿主タンパク質の他、阻害剤スクリーニングからHBV転写活性を選択的に阻害する抽出物を同定した。今後、肝臓組織モデルを基盤としたHBVの感染増殖系を確立し、研究班での阻害剤評価に活用する。またHBV発癌マウスモデル肝臓の脂質代謝変化を見出し、この代謝改善による発癌抑制薬検討を開始した。 |
| 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 | ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞を移植したキメラマウスの作製に成功した。現在までに、キメラマウスより分離したヒト肝細胞へのHBV持続感染を確認しているが、新規3次元培養システムの構築やヒト肝細胞の機能を保持する環境因子の解明等により、さらに効率的なHBV培養細胞評価系を完成させ、本研究事業の推進を目指す。 |
| 小原 道法 | (財)東京都医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 | ツパイを新たなHBV感染動物モデルとして検討するため、次世代シーケンサーを用いて95%とほぼ全ての遺伝子を解析することに成功した。この配列情報を基にした抗体作成等により、短期間にツパイ免疫系の解析ツールを樹立し、モデル動物として確立する予定である。 |
| 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 | 薬剤誘発性肝障害モデルを基盤に新規ヒト肝細胞キメラマウスを作成し、HBVの感染を確認した。また、免疫不全マウスにを用いてヒト液性免疫応答の惹起を確認した。その他の結果も統合し、新規のHBV感染モデルを作成し創薬研究に応用する計画である。 |
| 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 | HBV感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、HBV感染に対する免疫応答が誘導されるモデルを構築した。これを用いて、HBVの持続感染のメカニズムと免疫応答・感染細胞排除の機序等に関する広範な研究が可能となった。 |
| 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感染可能で免疫応答が正常なマウスモデルとしてのチンパンジー肝臓キメラマウスの作製を行うため、チンパンジー由来のiPS細胞の樹立に成功した。また、マウス肝細胞をヒト肝細胞で置き換えるための実験系の開発を進めている。レシピエント用の遺伝子組み換えマウスの交配を計画通りに達成した。 |