

○エイズ対策研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(実例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許 出願及び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 研究の成果が 分かるホームページのURLなど
								原著 論文 (件)	その他 論文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
HIV及びその関連ウイルスの増殖機構及び増殖制御に関する研究	平成13-15年度	287,278	国立感染症研究所 遺伝子解析室	佐藤裕徳	ア) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)複製・変異の制御要因を新たに複数見出した。イ) 学術成果はいずれも水準が高く、国際的にインパクトの高い学術論文雑誌 Proc. Natl. Acad. Sci. USAに2報、Journal of Virologyに16報、他多数のウイルス学(Virology等)、ならびに生化学(Journal of Biological Chemistry等)の国際的な学術専門誌に掲載された。特にHIV buddingの研究は高い学術水準にあるとの国内外評価を得た。これらの研究成果は、国内HIV研究の底上げ、活性化、世界のHIVウイルス学の進展に貢献するとともに、我が国のHIV基礎研究の水準の高さを立証した。	新たな作用点をもつ抗HIV薬開発に必要かつ不可欠な基礎ウイルス学情報を蓄積した。ランダムスクリーニングが可能な抗生物質と異なり、抗ウイルス薬開発には、増殖様式を分子レベルで正確に理解する必要がある。HIV感染は世界人口の約1%にまで広がり社会的影響が著しく大きい。しかし、世界的に見ても完全な治療薬はまだ無く、また我が国で独自に開発された抗HIV薬も無い。このような状況下で新規薬剤の開発促進の進展が期待される本研究の成果は、将来、国内のエイズ対策行政に大きなインパクトを与えるのみならず、世界の保健医療環境・社会経済環境の向上に大きなインパクトを持つ。	抗HIV薬開発の過程で得られる種々の基礎知見、解析手段、あるいは研究戦略は、今後の抗ウイルス薬開発一般に還元し、これを促進するための重要な基礎情報となる。ウイルス感染による新興再興感染症は今後大きな社会問題となることが予想される。このような状況下において、HIVのみならず、他のウイルスに対する抗ウイルス薬の開発は、世界の保健医療行政に大きなインパクトを与える。抗ウイルス薬開発に関しては、HIVに対するものが最先端を行っており、世界規模で流行するウイルス感染症を制御するための先駆的モデルケースの役割を果たす。	169	44	189	5	0	0
エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究	平成15-15年度	28,825	国立感染症研究所 エイズ研究センター	山本直樹	研究計画発表会と研究成果発表会を開催し、公募研究課題案と組織の設定、研究成果の評価などの項目について検討し、提言を行った。これにより、国内外からも評価される研究が数多く生まれた。	成果の有効利用により、限られたリソースとしての研究費がエイズ対策研究事業に適正に使用、配分されるようになった。	HIVの検査や医療体制、さらにはリスクグループの感染予防に対し提言を行い、有効に活用されている。	7	0	0	0		
薬剤耐性のモニタリングに関する技術開発研究 ※ 1・2	平成13-15年度	100,000	国立感染症研究所 エイズ研究センター	杉浦 互	この研究では抗HIV-1薬物の血中および細胞内における濃度をモニタリングする測定技術開発、薬物動態に影響を及ぼす宿主因子の解析を行い、抗HIV-1薬物動態の詳細を明らかにした。研究成果はHIV-1感染症治療現場において応用され、薬剤耐性HIV-1症例の治療あるいは副作用の軽減に効果を示した。これは個々の感染者に対するテーラーメイド医療実現への一歩として好評を博した。	薬剤耐性HIV-1副作用はHIV-1感染者の化学療法を適切に進める上での重大な障害となっている。成果のうち実用レベルに達している部分に関してはホームページによる情報公開・検査の受付等を行っておりHIV-1感染者の治療支援に貢献している。	今まで薬物の細胞内濃度の測定は、解析用に合成されたRi標識薬剤が主に用いられており、実際のHIV-1感染者での解析は困難であった。我々は細胞内からの新たな薬剤抽出法を検討し、HPLCあるいはLC-MS/MSを用いた測定系の確立に成功した。このような技術的な打開はこれからこの分野の研究を発展させていく上で大きな意義を持っている。	42	15	121	2		2
HIVによる新しい宿主免疫回避機構に関する基礎研究	平成15年-15年度	10,500	聖マリアンナ医科大学	梶野秀一	cDNAを形質移入した実験により、HIV TatがPL-Scramblaseの細胞内分布を変化させ且つ分解を促進することが明らかになった。また、HIV感染細胞においては、TNF-αおよびTPAIによるPL-Scramblaseの発現誘導がまったく起こらないか、遅れて起こることが明らかになり、Tatタンパク質の新たな機能を示唆することができた。	本研究の成果から、TatとPL-Scramblaseの相互作用は抗HIV薬の新たなターゲットになりうる可能性を示すことができた。	PL-Scramblaseはウイルスの持続感染維持の標的となりうる可能性が示唆された。これは、全く新しい概念であり、他の持続感染をするウイルスであるヘルペスウイルスにおける標的タンパクとしての研究を開始している。	0	0	1	0	0	0

○肝炎等克服緊急対策研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(実例により説明してくだ さい。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 の特許の 出願及 び取得 状況	施策 の反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分か るホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
C型肝炎の自然経過 および介入による影響 等の評価を含む疫学 的研究	平成13- 15年度	165,911	広島大学大学院疫 学・疾病制御学	吉澤浩司	(1)HCVキャリアの自然経過の解析結果、ウイ ルス血清疫学的調査成績を元に、合理的なウイ ルス肝炎対策を推進するための「病因論に基 づいた肝炎、肝がん対策」のあり方を提示した。 (2)ウイルス・血清学的手法により、透析患者 集団におけるHCV感染の実態(prevalence rate, incidence rate)を把握し、透析医療施設におけ る感染予防対策策定のための基礎となるデータ を提示した。 (3)デンパンジーを用いた感染実験を行い、感 染成立に必要な最小のHCV量(絶対値として20 コピー相当)を決定した。HCV感染初期における HCVの増殖速度(doubling time 6.3~8.6時間、 log time 1.3日~1.8日)を決定した。 (4)日本国内におけるE型肝炎症例から得られ たHEV株を解析し、「日本固有株」と呼び得る HEV株がわが国に存在することを初めて明らか にした。 (5)HEV の組み替え中空粒子をHEV感染診断のための 特異度の高い測定系を確立した。	(1)本研究班が提示した各種のデー タ、および「病因論に基づいた肝炎、 肝がん対策」の概念を基礎として、平 成14年度より全国規模での「肝炎ウイ ルス検診」が実施に移された。 (2)透析医療施設におけるHCV感染 対策を策定するために役立てることが 可能である。 (3)デンパンジーの感染実験によっ て得られた成果は、血液の総合安全対 策策定のために役立てることが可能 である。 (4)E型肝炎につ いての社会対応が必要となったことか ら、平成15年度からは新たに「E型肝炎 に関する研究」班が本研究班より分 離独立して研究が開始されており、成 果を挙げつつある。	5年計画で開始された「肝炎ウイルス検診」 は、ほぼ軌道に乗り順調に実効を上げ始 めている。	68	50	69	0	0	本研究班が、蓄積 したデータを中心 に、小冊子「HCV とC型肝炎の知 識」「HBVとB型肝 炎の知識」(財)ウ イルス肝炎研究財 団刊を改訂、発行 し、広く利用され ている。また、厚生 労働省、日本医師 会、(財)ウイルス 肝炎研究財団の ホームページ、「C 型肝炎について」 -一般的なQ&A)、 「B型肝炎につい て」-一般的なQ&A) の編纂に貢献し た。
C型肝炎ウイルスの感 染者に対する治療の 標準化に関する臨床 的研究	平成13- 15年度	140,000	虎の門病院 消化器 科	熊田博光	ア)全国でC型肝炎の実態調査を施行しC型慢 性肝炎をgenotypeおよびvirus量から4群に分類 し治療の標準化に関するガイドラインを作成し、 日本におけるC型肝炎の治療の水準を確 立した。イ)C型肝炎がより早い段階での治 療が可能となり、近未来的に肝臓の死蔵率の減 少が期待される。	C型肝炎ウイルスの感染の実態を全 国の都道府県に調査を依頼し潜在的 感染者を掘り起こし、肝臓専門病院へ 速やかな移行と治療のネットワー ク構築した。このガイドラインはIFNを有 効に活用するため短期的治療群、標 準的治療群、難治群に分けてIFN投与 期間、併用療法を決めた。また、IFN 無効例、非適応例に対する治療法に ついて治療のガイドラインを作成し た。今後、本ガイドラインを中心に全 国の規模で治療が進められ、医療経 済への効率的還元、効果的な治療法 の開発・確立へつながるものと期待で きる。	C型慢性肝炎に対する治療の標準化のガ イドラインにより日本全国標準的治療を受 けられるようになった。	71	21	99	0	0	347

○肝炎等克服緊急対策研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(実例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許の出願及び取得状況	施策の反映件数	(4) 普及・啓発活動件数(一般国民へのパンフレット作成、講演・シンポジウム開催、研究成果が分かるホームページのURLなど、それぞれ1件と数える)
								原著論文(件)	その他論文(件)	口頭発表等(件)			
慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のための肝炎・肝硬変DNAチップの開発	平成13-15年度	163,800	九州大学生体防御医学研究所 細胞機能制御学部門(外科)	森 正樹	客観的かつ標準化可能な肝機能評価法として、肝炎・肝硬変DNAチップを開発することを研究目的とした。基礎的・臨床的検討を行った結果、(1)慢性肝障害に特徴的な遺伝子発現変化を明らかにした。(2) 遺伝子発現パターンに基づく肝障害度のスコア化に世界で初めて成功した(以上、J Hepatol誌)。(3) 上記スコアは、従来の病理学的評価や血液肝機能検査の何れより正確であった。(4) 極細の肝生検針で採取した微量の肝組織を用いて上記スコアを算出できる可能性を示した。	肝炎ウイルス感染に伴う慢性肝障害や肝がんに対する適正な治療ガイドラインの作成には肝障害度の評価基準を明確にし、病期ごとに治療適応や効果判定を客観的かつ詳細に行う必要がある。左記の如く、われわれのスコア化は肝障害度を客観的かつ正確に評価でき、ウイルス性慢性肝炎や肝がんに対する治療ガイドラインの作成のエビデンス確立のために大いに役立つ。適正なガイドラインにより無駄な治療を廃し患者QOLを改善し経済的負担を軽減できると考えられる。	遺伝子発現パターンに基づく肝障害度のスコア化が従来の病理学的評価や血液肝機能検査を凌駕する事実は極めて大きなインパクトをもつ(国際特許出願中)。さらにこれらのスコア化が22G以下の細径生検針にて極めて低侵襲に評価可能となれば、肝生検を入院することなしに外来にて気軽に行えるようになり、世界中の肝生検に対する既成概念を一新することになると期待される。	38	8	36	4	0	ホームページ:2 生体防御医学研究所細胞機能制御学 <a href="http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/mib/org/dmcb_dmsc.html">http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/mib/org/dmcb_dmsc.html</a> 九州大学教員DB <a href="http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/">http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/</a>
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究	平成13-15年度	49,000,000	順天堂大学医学部	川崎誠治	日本での肝癌に対する生体肝移植実施症例数は2003年12月までに通算約300例であるが、本研究班の各施設で施行されたのはこのうちの約6割を占め、その成績は3年生存率75%であった。腫瘍の個数と径で規定されるミラノ基準の合致例と逸脱例で患者生存率に差をみとめなかった。しかし累積再発率は、合致例8%、逸脱例33%と逸脱例が有意に高い再発率であった。従来脳死肝移植で検討されてきた再発の危険因子を検討すると、腫瘍分化度、腫瘍個数、AFP高値等が肝がんに対する生体肝移植後の有意な危険因子としてあげられた。理論的には、流血中の肝がん細胞が移植後再発をもたらす主因子と考えられるが、肝がん症例に対する脳死肝移植の適応基準は経験的につくられたものである。この観点から流血中の肝がん細胞の有無で生体肝移植の適応基準を確立することを目的として移植前に末梢血中のAFPmRNAの存在の有無と再発の有無との関係を見た。短い観察期間ではあるが、初期の結果では両者の関係は否定的なものとなった。欧米でもドナー不足から生体肝移植が急速に普及しつつあるが、この肝癌に対する生体肝移植の施行は、世界に先駆けたものであり、その成績は諸外国での同医療実施にあたっての指標となると考えられる。	本研究でも示された肝がんに対する生体肝移植の再発率も含めた成績が参考となり、2004年1月から、15才以上の肝がん症例に対してもミラノ基準内の症例に限り生体肝移植は保険適応となった。	本研究でミラノ基準外においても生体肝移植後再発しない症例も多数存在することが示されたことは、今後の施策の参考になると思われる。	85	57	177	0	0	0

○肝炎等克服緊急対策研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ・ 研究目的の成果 ・ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・ 期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(事例により説明してくだ さい。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などを含 む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分か るホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
C型肝炎ウイルスの感 染による肝炎・肝硬変 及び肝がん発生等の 病態の解明に関する 研究	平成13- 15年度	159,400	大阪大学大学院医 学系研究科 分子制 御治療学	林 紀夫	HCVコア蛋白がアポトーシスやDNA修復機構に 与える影響を分子レベルで解明し、発癌や糖脂 質代謝異常を個体レベルで引き起こすことが証 明した。HCVの増殖・感染系として、多様なレプ リコンシステムを樹立し、その有用性について検 討した。HCV感染に伴う樹状細胞機能障害の 分子機序としてMICA-NKG2Dシステムの障害を見 出した。慢性肝炎患者における遺伝子発現データ ベースを整備した。	HCV感染モデルを用いた抗ウイルス 剤の迅速かつ客観的評価システムの 構築。インターフェロン治療難治例の 病態解明。インターフェロン治療難治 例に対する樹状細胞を用いた新規の 免疫治療法の開発。肝がんに対する レチノイド等を用いた癌標的治療法の 開発。	HCV感染系の開発とHCV感染における免 疫応答の解析がわが国の当該分野の研 究をリードするかたちで展開している。	85	0	58	2		1
肝がんの発生予防に 資するC型肝炎検診の 効率的な実施に関す る研究	平成13- 15年度	11,900	広島大学大学院医 歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学 岩手医科大学 第一 内科	吉澤浩司(H 13) 鈴木一 幸(H14,15)	(1)肝炎ウイルス検診の平成14年度からの開始 に合わせて、その実質的な実施指針を「中間報 告書」の形で作成した。(2)肝炎ウイルス検診受 診率の向上を目指した普及啓発のための小冊 子、パンフレット等を作成、全国の自治体へ配 布した。(3)検診により発見された肝炎ウイルス キャリア、および行政担当者、かかりつけ医向 けの解説用小冊子を作成した。(4)モデル県を設 定して、検診等により発見される肝炎ウイルス キャリアの健康管理、治療ネットワークの構築を 試みた(岩手県、広島県、石川県、島根県、佐 賀県等)。(5)慢性肝炎患者の健康管理、治療 を全うするための病診連携を目的とした健康管 理手帳を作成した。(6)C型肝炎ウイルスキャリ アを見出すための検査手順を確立し、その妥当 性を検証した。(7)わが国において緊急に肝炎対 策を講じる必要性、および期待される効果を具 体的な疫学的、臨床病理的データに基づいて提 示した。	(1)肝炎ウイルス検診開始後2年目を 迎え、検診それ自体はほぼ所期の目 的通り順調に推移している。(2)対象者 の受診率の向上と、検診により見出さ れた肝炎ウイルスキャリアの医療機 関での受診率の向上が今後に残され た課題である。(3)肝炎ウイルス検診 から健康管理、治療(病診連携)まで の一連の体制の構築を試みています とされており、これが出来れば医学、 医療の介入による肝がん死亡の減少 に貢献できる。(4)この施策は、肝がん 多発国であるアジアの国々、遅れて肝 がん多発国となる国々に対して貢献 できる可能性がある。		138	12	32		3 (1) パンフレット:「C型 肝炎ウイルス検診 を受けられる方に 2002.2 改訂 2003.4」 「B型肝炎ウイル ス検診を受けられ る方に 2002.2」 (2)小冊子:「HCV とC型肝炎の知識 改訂3版 2003.4」 「HBVとB型肝炎 の知識 改訂4版 2004.2」(財)ウイル ス肝炎研究財団 刊 (3)健康管理手 帳:「C型肝炎患者 用(HC)」「B型肝炎 患者用(HB)」 (財)ウイルス肝炎 研究財団 刊 2004.2(予定)	
歯科診療におけるC型 肝炎の感染リスク低減 に関する研究	平成14- 15年度	12,000	日本歯科大学歯学 部	古屋英毅	歯科診療上でのC型肝炎の防御状態を実態調 査した。C型肝炎罹患症例からの唾液や歯肉溝 滲出液にみられるHCVを確認できた。また、歯 科用器具のうちで滅菌できないものに関して具 体的なウイルス除去法を確認した。これは、今 後のガイドラインの修正等に活用できる。	成果をもとに歯科診療におけるB型肝炎 及びC型肝炎防止体制の確立にか んする研究の基本となり、次期のガイ ドライン作成の研究に直接反映するも のとなった。	歯肉溝滲出液などの微量のサンプルから HCVの定量的計測法が確立し、今後、こ の方面での測定法への貢献する機会と なった。これに基づき、今まではウイルス による汚染除去実験は不可能なため、細 菌に置き換えていたものが現実的にウイル スで行えるようになった。したがって、器具の 汚染除去法が確実化した。	7	0	7	0		1(次期の厚生労 働科学研究;歯科 診療におけるB型 肝炎及びC型肝炎 防止体制の確立 に関する研究に発 展させ、ガイドラ イン作成の基盤と なる。)

○肝炎等克服緊急対策研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(事例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許の出願及び取得状況	反映件数	施策	(4) 普及・啓発活動件数(一般国民へのパンフレット作成、講演・シンポジウム開催、研究の成果が分かるホームページのURLなど、それぞれ1件と数える)
								原著論文(件)	その他論文(件)	口頭発表等(件)				
新しい肝がん発症予防法および治療法の開発に関する研究	平成13-15年度	50,300	京都大学大学院薬学研究科	橋田 充	ア. 癌細胞選択的に移行する高分子ナノミセルおよび肝細胞選択的に移行する標的指向型ナノ微粒子製剤を開発し、抗がん剤を封入することで、肝がんの治療効果の改善および副作用軽減の可能性が示唆された。また、本キャリアを用いて肝がんの遺伝子治療の基盤となるin vivoレベルでの肝細胞選択的遺伝子導入にも世界に先駆け成功した。イ. 肝細胞や癌細胞へ特異的に移行するキャリア開発を基盤とする新しい肝がん治療の開発は、国際的に評価の高いGene Therapy, Molecular Therapy, International Journal of Cancerなどの医薬工系雑誌において原著として45報にわたり掲載され、国内外から大きな反響があった。	行政に対する社会的成果として、薬物治療における治療効果の改善や副作用の回避を実現できるため、医薬品候補化合物の損失を防ぐと共に、医薬品の投与量を最小限に抑えることで国民の医療の質を大きく改善できるだけでなく医療経済への貢献も期待できる。さらに、通常の簡便な投与方法で効果を期待する本技術は、外科的手術を伴う侵襲的な医療を最小限に留め、患者にとって安全かつ安心な医療を提供し、quality of lifeの改善に繋がる。	近年、ナノテクノロジーを応用したドラッグデリバリーシステム(DDS)製剤の実現が期待されており、今後、世界中の医薬品市場におけるナノ製剤は飛躍的に増加していくと考えられている。本研究における精密に体内分布を制御できるように設計された高分子ナノミセルおよびナノ微粒子製剤の開発研究は、わが国における当該分野をリードする形に発展しており、画期的新薬の開発を考える上で非常に重要である。	45	10	55	0	1	1( <a href="http://dds.pharm.kyoto-u.ac.jp/Dds_Home/index.htm">http://dds.pharm.kyoto-u.ac.jp/Dds_Home/index.htm</a> )	
肝炎対策としての肝がんの研究	平成13-15年度	40,239	東京大学医学部付属病院 消化器内科	小俣政男	C型慢性肝炎からの肝がん発生リスクをコホート研究と分子生物学的研究の両面から追求した。研究成果はGastroenterologyその他の雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。	肝がん高危険度群に対する抗ウイルス療法の治療について行政当局と検討の上準備中である。	個々のC型肝炎ウイルス感染者について肝がん発生リスクを推定して治療の選択における参考となる。	116(106)	14	39	3?			
既存の肝がん治療法の有効性に関する研究	平成13-15年度	63,000	国立がんセンター中央病院内科	奥板拓志、岡田周市*1 *1:平成13年4月1日～平成14年10月2日	小肝細胞がんに対する肝切除術と経皮的局所壊死療法の治療成績や患者負担を比較検討する目的で無作為比較試験をすた。また同時に、患者アンケート調査と後向き研究を行い、その結果を解析した。無作為比較試験は患者の治療法選択の希望が強く遂行不能であること、後向き研究では両治療の特徴に応じた適応の選別が行われる傾向があることが明らかとなった。	肝がん治療における長年の懸案事項である両治療法の選択は、無作為比較試験では結論を出すことが困難であることが明らかとなった。治療ガイドライン作成のための新たな試みが必要である。	治療法選択に対する強い希望を患者自身が持つことを踏まえ、小肝細胞がん治療に対して十分なインフォームドコンセントが必要であることを、アンケート結果の公表を通じ、啓発する予定である。	2	69	2	0	0		

○免疫アレルギー疾患予防・治療研究

研究課題	実施期間	会計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(事例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許 の出願及び 取得状況	施策 反 映 件数	(4) 普及・啓発活動 件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分かる ホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原稿 論文 (件)	その他 論文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
重症喘息の決定因子の同定とそれに基づく新規治療法の開発	平成13-15年度	40,300	千葉大学大学院医学研究院細胞治療学	岩本逸夫	本研究により、重症喘息のアレルギー性気道炎症及び気道リモデリングの新たな成立機序及び制御機構の解明、抗原特異的免疫療法を含む新たな治療法の開発、さらにChurg-Strauss症候群の早期診断と治療法の開発に重要な多くの研究成果が得られ、それらを国際的に評価の高い学術誌に非常に多く発表し、アレルギー学の分野で卓越した貢献をした。	本研究の成果は、喘息治療ガイドラインの重症喘息の病因・病態、気道リモデリングの評価法、Churg-Strauss症候群の早期診断と治療法に反映される予定である。	本研究により、重症喘息の気道炎症及び気道リモデリングの発症維持・重症化の成立機序及びその制御機構が明らかにされたことにより、これら重症喘息の病態に関与する分子群をターゲットとする新規の喘息治療薬の開発を大きく推進させると考える。また新たな抗原特異的免疫療法の開発の推進が期待される。	51	75	122	0	2	4
アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究	平成13-15年度	46,000	東邦大学医学部大橋病院第二小児科	鈴木五男	①天然薬物のデータベース、薬効評価システムでは、現時点ではかなり有効なものを作成することができた。これらのデータベースをもとに新規薬物の開発に有用となり、一方これまでの不十分であった情報が整理できたものといえる。 ②シジュウム抽出物はin vivo及びin vitroの研究でマスト細胞、T細胞、マクrophageに対してアレルギーを改善する働きがあることが分かった。シジュウム中の化学成分の分離の困難性から、また未知の有効成分(タンニン、テルペノイド、フラボノイドが推定される)があると思われる。しかしいくつかの指標成分が明らかになり、抗アレルギー剤として使用が可能であると考えられる。またホップ、ソバキシンソウ、草麻阿魏、猫眼草、紅薔薇などの分離成分において一部の抗炎症、抗アレルギー作用が確認された。 ③FcεRIの発現制御や、鎖ITAM領域の解析を行なったことで、これまでに明らかにされていなかった新たなマスト細胞の活性化経路を見いだすことに成功し、さらにTLRsを介したIgE非依存のマスト細胞活性化機構の存在とそのシグナル伝達経路を明らかにできたことからこの目的に関しては、ほぼ達成されたといえる。さらに生薬抽出物の検定においても、シジュウムによるFcεRIの発現抑制効果などを見出し、加えて甘迷から精製した化合物のひとつが有意にマスト細胞活性化に必須なシグナル伝達分子を抑制することを明らかにしたことでより強力な抑制物質の新たな創出、探索するという目的についても達成された。 ④シジュウムを用いた塗布剤や点鼻液が皮膚掻痒症や鼻アレルギーに有効なことが確認され、抗アレルギー作用として充分期待できることが確認された。新規薬物の開発に期待が持てると思われる。	1)天然薬物のデータベース化により、多くの植物成分で有用性が確認でき、簡易的な方法であり、開発研究や薬局などに有用な手段となると考えられ、さらに阻害模式図により構造上の類似性の構造情報により、阻害の有無や強さをある程度予測でき、医療などにも有効利用が可能である。また作成したデータベースは情報の公開は多数の患者が民間薬情報を求めており、患者への対応が重要であり、その情報源としてのデータベースは有効に働くものと期待される。2)シジュウムの抗アレルギー作用の一部は、Tr1細胞活性によるTh1/Th2バランス調節や活性化Th2細胞の選択的アポトーシスを介する可能性がある。また、Th2細胞が病因となるアレルギー疾患ばかりでなく、Tr1細胞が抑制の中心となるがんの治療にも有用だと考えられる。またホップ、紅薔薇、アカメガシワ果実、ソバキシンソウ、草麻阿魏、猫眼草も有望な抗アレルギー活性を持つ機能性食品と考えられ、今後の開発に期待できる。3)甘迷より得られた化合物の1つが、マスト細胞活性化に重要である各種のシグナル伝達分子の活性化を抑制し、マスト細胞のメディエーターの放出を効果的に抑制する物質であることが明確になった。また、シジュウムエキスがFcεRIの発現を低下させる効果を持つことを明らかにした。今後、有望な抗アレルギー薬としての展開が期待される。4)シジュウム点鼻液は鼻アレルギーの治療に有効と思われる。今後の新規薬物の開発に繋がるものと思われる。	1)天然植物のデータベース化で、より良い情報が医療関係者、特に患者の相談窓口になる薬局、医師などに得ることが出来るようになると思われる。	31	0	32	4	1	1
関節リウマチの難治性病態に関する新規治療法の開発研究	平成13-15年度	99,000	東京医科歯科大学大学院歯学部総合研究科膠原病・リウマチ内科学	宮坂信之	ア 関節リウマチの難治性病態に対する新規治療法の開発を行い、白血球除去療法、末梢血幹細胞移植療法、多剤耐性遺伝子標的療法、T細胞レセプター標的療法、細胞周期調節療法、抗サイトカイン療法などを臨床応用するための基礎的データを創出した。イ このうち、特に多剤耐性遺伝子標的療法、T細胞レセプター標的療法、細胞周期調節療法などはオリジナリティが高く、世界から注目を集めている。	当班、竹内班、江口班との共同で我が国における生物学的製剤使用ガイドラインが策定された。これをもとに我が国全体でキメラ型抗TNFα抗体Infliximab約2,000例の使用が行われたが、その高い安全性と有効性が確認された。	当班、竹内班、江口班との共同で我が国で生物学的製剤Infliximabを安全に使用するためのQ&Aを作成し、臨床現場での安全性を高めることに貢献した。	41	50	50	0	0	1
腸管免疫機構の特殊性を応用したアレルギーに対する新しい抑制戦略に関する研究	平成13-15年度	79,000	東京医科歯科大学大学院消化・代謝内科学分野	渡辺 守	多面的に展開される疾患制御戦略の中で、腸管粘膜免疫の人為的制御によるアレルギー疾患の新規治療法開発という極めて独創的なアプローチを創出した。特に腸管内抗原に対する生体側受容体の単離の技術開発の基盤が確立した事は創薬にも連なる。成果はNature Med, Nature Immunol等に掲載され、新聞・メディアに取り上げられ、社会的にも大きな関心を呼んだ。	今回の成果の一部(腸管における上皮再生・分化制御による新規治療法)は、難病である炎症性腸疾患の治療ガイドラインに盛り込まれる予定である。	腸管粘膜免疫の人為的制御による疾患に対する新規治療法開発の試みは、難病である炎症性腸疾患にも応用され、平成16年度より厚生労働省難治疾患対策事業に新しい研究班ができた。こちらも主任研究者となり、我が国当該分野をリードする形に発展するのみならず、国際特許を申請するなど、社会的にも対外的にも大きな関心を呼んだ。	127	120	394	12	1	2

○免疫アレルギー疾患予防・治療研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(実例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許 の出願及び 取得状況	施策 反映 件数	(4) 普及・啓発活動 件数(一般国民へのパンフレット作成、講演・シンポジウム開催、研究の成果が分かるホームページのURLなど、それぞれ1件と数える)
								原委 論文 (件)	その他 論文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
遺伝子情報に基づいた抗腫瘍剤治療の検討	平成13-15年度	52,000	慶應義塾大学 医学部	浅野浩一郎	ア ロイコリエン受容体拮抗薬反応性を規定する因子について薬物動態規定因子、生体内ロイコリエン量規定因子、および薬剤感受性規定因子(受容体機能)などから多面的な検討が行われた。また、PAF、プロスタグランジン2の受容体について興味深い遺伝子多型の発見とその機能解析が行われた。 イ 研究成果の一部はPharmacogenetics誌、J Biol Chem誌などに発表され、国際的に注目された。	今後さらに研究が進んだ時点で、その成果が治療ガイドラインに反映されることが期待される。	本研究班で行われた多面的アプローチでの薬剤反応性に関する検討は今後のテーラーメイド医療化へ向けた研究のひとつのモデルになると考えられた。	8	22	72	3	0	0
気管支喘息の発症や喘息症状の増悪に及ぼすウイルス感染の影響と治療の効果に関する研究	平成13-15年度	61,000	昭和大学医学部 小児科	小田島安平	ウイルス感染がどのようにしてアレルギー疾患に関与するのかを基礎面と臨床面の両面から研究することは、アレルギー疾患のコントロールの上で重要な課題である。今回の成果としてウイルス感染が気管支喘息の発症や増悪に重要な役割を果たしていることが判明し、中でもライノウイルス、RSウイルスが重要であることが認識された。また、ウイルス感染後に気管支喘息発症後に起こる免疫学的異常を証明できた。	気管支喘息の治療管理ガイドラインがいくつも発表されているが、ウイルス感染対策を述べているガイドラインはない。今後、ウイルス対策を実施することにより発症予防が実現し、発症後の治療効果も上がることができる。しかし、現在のところRSVやライノウイルスは喘息発症、増悪に重要な位置を占めていることに間違いないが、RSVワクチンが導入されても、実際にどの程度発症を予防できるかデータがなく、今後の課題である。今後ハビリナブ等によるウイルス対策による抗喘息効果が証明された後、抗喘息の対策として施策化されるように考えていきたい。	喘息の発症に現在のところ、ダニ対策等の環境整備が重要な課題とされているがもうひとつの柱としてウイルス対策が今後重要な課題となる。また増悪時の治療にも現在発表されている喘息治療管理ガイドラインにはウイルス対策が記載されていない。今後効果的なウイルス対策が盛り込まれる必要があると考える。	4	10	6	0	0	2
関節リウマチの治療反応性規定因子の同定と、それを用いた新治療方針確立に関する総合的研究	平成13-15年度	94,000	埼玉医科大学総合医療センター	竹内 勤	関節リウマチ治療薬で中核をなす2剤の抗リウマチ薬、メトトレキサートとスルファピリジンとの副作用と関連する遺伝子多型を明らかにした。抗リウマチ抵抗性の重症症例では、これまで有効な薬剤がなかったが、平成16年わが国にも初めての生物学的製剤であるキメラ型抗TNFα抗体インフリキシマブが承認された。メトトレキサート不応症例が適応となるが、活動性、安全性を助成したインフリキシマブ使用ガイドラインを策定し、臨床現場でのインフリキシマブ導入の円滑化に貢献した。インフリキシマブを初めとする抗TNFα製剤の有効性は50-60%とされているが、その効果予測因子はこれまで明らかにされてこなかった。そこで、mRNA発現プロファイル解析によりこれを同定するため、インフリキシマブ投与を受けた4例の末梢血液サンプルでの発現変動を参考に、有望な遺伝子群15からなるカスタムマイクロアレイを作成し、それが実用段階にあることを確認した。班員を中心に、インフリキシマブ投与前後2週間の末梢血サンプルを収集し、臨床的效果を予測する因子を同定すべく、カスタムマイクロアレイで発現解析する研究が開始された。	これまで治療指針などが示されてこなかった全く新しいタイプの治療薬である生物学的低製剤インフリキシマブに対し、具体的な適応基準、除外基準を明示したガイドラインが策定された。全国のリウマチ専門医に周知され、広く臨床現場での薬剤選択に用いられている。今後、副作用予測、有効性予測因子の同定が進めば、それらエビデンスを基に、広く関節リウマチに用いられる生物学的製剤を包括したガイドラインの策定に有力な情報となる。	放置すれば50%が極たきりに進展するとされる関節リウマチに対して、症状を抑えるばかりか、関節破壊を止め、その修復までも期待される抗TNFα製剤は社会に大きなインパクトをもたらしている。特に、早期症例では、40%に臨床的寛解が誘導されるため、治癒も夢ではない。本製剤の有効性が予測できれば、早期から積極的に治療を開始し、寛解・治癒を目指す戦略が可能となる。本研究のように、網羅的発現解析により関節リウマチに対する生物学的製剤に有効性を予測しようとする研究は世界に類を見ないものであり、全世界で80万人に使用されている抗TNFα製剤の現状を考えると、その社会的貢献は極めて大きいものと考えられる。	85	100	107	2	53	10

○免疫アレルギー疾患予防・治療研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ア 期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(実例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む。)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許 の出願及び 取得状況	施策 反映 件数	(4) 普及・啓発活 動件数(一般国民 へのパンフレット 作成、講演・シン ポジウム開催、研 究の成果が分かる ホームページの URLなど、それぞ れ1件と数える)
								原著 論文 (件)	その他 論文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
関節リウマチの発症及び重篤な合併症の早期診断に関する研究	平成13-15年度	89,000	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	江口勝美	<p>1. RAの早期診断と臨床経過の予測</p> <p>1) 抗 CCP 抗体は 確定診断以前に RA と非 RA と鉴别化することが有用であることを提示。2) RA の早期診断法を作成。①抗 CCP 抗体と IgM-RF。②MRI 所見の対称性指・手滑膜炎。③MRI 所見の骨浸蝕像。の診断法で、感度・特異度が優れていた。3) 関節破壊の予測因子を同定。4) 末梢血 NKT 細胞が減少していることを発見。</p> <p>2. RA 滑膜組織の性質・特性からみた早期診断と臨床経過の予測</p> <p>1) 滑膜線維芽細胞が滑膜組織局在関節系幹細胞であり、炎症性サイトカインがこの分化誘導を調節していることを提示。2) RA 滑膜細胞では、SDF1A と PDGFR<math>\alpha</math> の遺伝子発現亢進が、TNF<math>\alpha</math> による刺激では Notch/Jagged の発現亢進がみられた。3) RA 滑膜の包括的遺伝子発現解析により、転写制御因子 Id の過剰発現と血管内皮細胞への局在を見出した。次に、血管内皮細胞への Id の過剰発現により血管新生が誘導され、RNAi による Id の発現抑制により VEGF 応答性血管新生がほぼ完全に抑制されることを見出した。ほかにも、滑膜における過剰発現を見出した遺伝子の検討を行った。Biochem Biophys Res Commun 誌に掲載。</p> <p>3. RA 疾患感受性遺伝子解析</p> <p>1) 多数の免疫系遺伝子の多型スクリーニングと関連研究により、LILRB4 (ILT3, LIR5), TNFRSF1B (TNFR2) に単独で、LILRB1 (ILT2, LIR1), FCGR3A は HLA-DRB1 との組み合わせにより、また、TNFSF13B (BlyS) と TNFRSF13B (TACI) は相互の組み合わせにより、RA 発症と関連することを見出した。Arthritis and Rheumatism 誌などに掲載。2) マイクロサテライトマーカーの家系解析で、疾患感受性遺伝子として第1染色体 DIS214/253, 第8染色体 D8S556, X染色体DXS1232/984の3個所に同定。当該部位に位置する疾患感受性遺伝子として DR3遺伝子の変異、アングリオエニン1 (Ang-1) 遺伝子の変異、Dbl プロトオンコジーンの変異をそれぞれ同定。DR3及び Dbl 遺伝子の変異は RA の増悪に寄与する疾患遺伝子であると考えられた。</p> <p>4. RA の重篤な合併症の早期診断と臨床経過の予測</p> <p>関節リウマチ (RA) の腎機能障害の早期発見に血清スタチン C の感度きわめて高いことを明らかにした。また、RA に特発するアミロイドーシスの遺伝的要因としてアポリポ蛋白 E4の重要性を明らかにした。</p>	<p>1. 臨床検査、MRI 画像、遺伝子解析、調節性 T 細胞からみた早期診断と臨床経過の予測</p> <p>1) RA における抗 CCP 抗体の診断応用ならびに健康保険収載への基礎資料となり、RA 早期診断の指針を作成するに当たって有用な資料となる。</p> <p>2) RA の早期診断と関節破壊の予測は RA の治療に必須のものとなる。現在、生物学的製剤 (インフリキシマブ) と MTX の併用療法を起早期から行う DINORA (definitive intervention at new onset rheumatoid arthritis) trial が世界的に行われている。将来、RA を起早期に診断し、関節破壊を予防し、起早期から生物学的製剤を投与する適応があるのか決定する必要がある。私たちの RA の早期診断と関節破壊の予測は適応を決めるのに必須となるであろう。</p> <p>3) 滑膜線維芽細胞が滑膜組織局在関節系幹細胞であることを明らかにした。今後、再生医療の面からも注目されるであろう。</p> <p>2. RA 滑膜組織の性質・特性からみた早期診断と臨床経過の予測</p> <p>RA 滑膜組織の性質・特性についての研究成果は、RA の病因・病態の解明に役に立つと同時に、RA の早期診断、臨床経過の予測に応用する基礎データを提供する。さらに、再生医療や創薬とも結びつくものである。</p> <p>3. RA 疾患感受性遺伝子解析</p> <p>RA の遺伝要因は、細胞増殖あるいは細胞死に関わるごく日常的に重要な分子の遺伝子多型によって形作られ、その多型は一方で人類の生存を容易にすると同時に、遺伝子要因として病態形成に関与していることを見出した。</p> <p>4. RA の重篤な合併症の早期診断と臨床経過の予測</p> <p>血清スタチン C は現在新たな臨床検査項目としての申請が厚生労働省に提出されており、今回の成果はその際の基礎資料となりえるものである。</p>	<p>1. RA を早期に診断することは、これまでとは不可能とされてきた。私たちは RA に特異度が高い抗 CCP 抗体と MRI 所見を組み合わせて、早期に診断することを可能にした。RA は早期に抗リウマチ薬や生物学的製剤を使用することにより、寛解に導くことが可能になってきた。しかし、これらの薬剤は高額である、副作用が時に重篤であるなどの課題を持ち合わせている。費用対効果、副作用対効果を助成して投薬を決定するの、RA の早期診断と関節破壊の予測は必須となる。故って、私たちの研究の社会に与えるインパクトは非常に大である。</p> <p>2. RA のゲノムワイド解析は、国内外で同一手法または SNP 法による遺伝子検索が進行している。今回、世界に先駆けて分子レベルで疾患遺伝子を決出し、社会に与えるインパクトは非常に高い。</p> <p>3. アミロイドーシスは RA における最も重篤な合併症であり、合併の遺伝要因の解明によりオーダーメイド医療として合併予防や早期発見が可能となれば、RA の生命予後の改善に大きく寄与し、社会的インパクトはきわめて大きい。</p>	75	131	273	97	5	20
リウマチアレルギー疾患の早期診断に関する研究	平成13-15年度	50,000	京都大学 医学研究科	白川太郎	<p>(1) 専門的・学術的観点</p> <p>ア 研究目的の成果: アレルギー疾患の早期診断法として16SrDNA法による便中細菌の迅速診断法が開発され、マウスの基礎実験およびヒトでの遺伝子解析結果からその意義が示された。</p> <p>イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義: 我々の開発した分子遺伝学的な手法による迅速かつ大量判別法は、世界でも先進的かつユニークな初めての試みであり国際的に高く評価されると考えられる。</p>	<p>(2) 行政的観点: 熊本県小国町に全市民を対象としたアレルギー予防のためのフィールドが作成されたことにより、今後この地区をモデルにしたアレルギーの早期診断と予防に関する戦略実地の具体的な政策が立案可能となる道が開かれた。乳幼児の便より迅速に腸内細菌のパターンを判定する方法論が確立されたことで、今後の便診断の大量処理化への道が開かれた。</p>	<p>(3) 熊本県小国町で新生児を対象としたプロバイオティクスによる予防試験が実現したことで大変な反響を呼んでおり、多くの会社が自社製品をここで試すべくアプローチをしている。今後世界に例のない適定した住民を対象としたアレルギー疾患などの生活習慣予防の新しい方法論として発展する可能性が高く、注目されている。アレルギーの予防戦略として遺伝子体質と環境ライフスタイル要因を調べてその発症予測を行うと云う方法論のフィールドとして高く評価されている。上記の成果は共同通信の配信で14紙に掲載されている。</p>	194 (内英文 102)	9 (内英文 6)	72 (内国際 学会 9)	2	6	22