

○難治性疾患克服研究

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) 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)
								原審 論文 (件)	その 他論 文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
小児難治性疾患登録 システムの構築に関する研究	平成14- 15年度	8,000	国立成育医療セン ター研究所 成育政 策科学研究部(平成 14年度 国立成育医 療センター)	掛江直子 (平成14 年度 泰 順一)	本研究では、その実数が明確でなかったわが国 の小児難治性疾患患者の登録を全国的かつ断 片的に行うためのシステム構築を目指し、その 枠組みを科学的側面に加え、倫理的側面からも 検討した。成果は、現行の点在する登録シス テムのみではデータの完全性が不十分であり、新 しいシステムの構築が必要であること、それに 伴い科学的倫理的妥当性を見当が必須である ことが明らかとなった。	小児難治性疾患に関する Evidence based policy-making のために不可欠 である基盤データを提供することを目 指したデータベースの枠組みを検討し ており、より正確な発症数や疾病構造 の把握により予算要求策定や政策評 価等への活用が予想される。	本研究で検討した小児難治性疾患登録シ ステムによるデータは、医学研究の基盤と して極めて重要である。また、稀少疾患を 多く含む小児難治性疾患の治療に関して、 医療者間のみならず、患者ならびにその家 族に対しても有用かつ貴重な情報提供源 となることが期待される。	0	8	9	0	1	0

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	国よりの補助金合計金額(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	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)			
ハイスループットスクリーニングを指向した細胞機能解析法の開発研究	平成13-15年度	36,710	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部	川西 徹	各種Kcaチャネル作用薬(急性虚血性脳梗塞、高血圧、喘息、てんかん等の疾患治療)、水チャネル抑制物質(利尿薬、脳昏睡時の脳浮腫抑制、肝硬変患者の浮腫抑制)、リン脂質症誘導作用物質(医薬品候補化合物の安全性評価)のハイスループットスクリーニング(HTS)系の開発に成功した。またHTS系に利用可能な各種カスパーゼ活性化検出プローブおよび各種ケージド化合物を開発するとともに、機器の最適化を行った。	開発した細胞機能解析法は医薬品候補化合物のHTS系にとどまらず、医薬品開発の様々な段階(候補化合物の作用メカニズムの解析、安全性評価、タンパク質系医薬品の品質評価、タンパク質系医薬品製造用細胞の評価等)に応用可能な方法であり、今後公定試験法としても利用可能な手法である。	開発した方法を用いて、既にKcaチャネル作用薬のリード化合物候補を見出した。	43	2	62	0	0	1 (http://www.ihf.or.jp/seminar/sample.html#20040304)
ゲノム創薬を支援する高感度分析・解析技術の開発・応用に関する研究	平成13-15年度	108,460	武蔵野大学薬学研究所	今井一洋	開発したベンゾフラザン蛍光試薬を用いて、D-乳酸、γ-CeHC等の超微量代謝物、タンパク質等の超微量生体分子、微量抗うつ薬等のHPLC-高感度分離定量法を開発した。微量空間を利用したり、質量分析法を利用した高感度かつ高精度なタンパク質同定法も確立した。ホタルルシフェラーゼを検出試薬に利用する酵素活性の同時性測定法を開発した。10μLの血清で15分で結果が得られるため、検査試料及びマンパワーの省力化によるコスト削減へ貢献した。これらの成果は、技術基盤であるため応用範囲は広く、特にプロテオミクスやメタボロミクス研究に必須であり、実用的意義にも大なるものがある。いずれも国際誌に掲載された。	開発した方法は何れも実用的であり、各種疾患の診断や原因解明等への応用が期待される。また超微量イノアッセイは乾燥血液ろ紙でも測定可能であるため、郵送法による集団検診などに有用である。本研究による理論的精度測定法(FUMI理論)は、日本薬局の方的分析法バリデーションにおける検出限界・定量下限を求める方法として解説書・専門書で紹介され、実施可能な方法として認められた。	研究成果の事業化を希望する企業があったことから、開発した方法が微量解析技術として我が国のゲノム創薬支援技術としてリードする形に発展している。ELISAの精度の研究成果は、免疫化学測定法研究会標準化委員会において標準法として審議され、JISの通則として提案された。ISOの標準法としての提案も予定されている。医薬品・食品の試験法の評価・標準化に貢献できる。本研究の一部は科学新聞にも掲載された(2003.5.9)。又、日経バイオテック2003.4.8には「2成分を同時検出出来る生物発光検出酵素免疫法を開発、検査コストの削減可能一昭和」として掲載された。	113	46	170	2	3	9
疾患モデル動物の開発および保存のための高度発生工学技術の確立	平成13-15年度	27,000	独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンター	小倉淳郎	マウス、ラット、ウサギ、マストミス、カニクイザルにおいて、核移植クローンおよび顕微授精を始めとする発生工学技術の開発・改善を行うことができた。これらの技術は、疾患モデル動物の開発、利用、保存など多くの場面で必要あるいは効率を高めるものであり、ひいては創薬や疾患治療技術開発など医学分野へ貢献するものと期待される。	総合科学技術会議(生命倫理専門調査会)にて核移植クローン技術の問題点を発表し、また資料を提出した。	実験動物分野における核移植クローンと顕微授精技術は、世界的に見ても最も進んでいると思われる。Science, Nature Genetics, PNASなどの高く評価されている雑誌にも掲載された。	33	3	18	0	0	2
トランスジェニックラットの作成とその公共利用のための胚バンクの検討	平成13-15年度	53,600	自治医科大学分子病態治療研究センター臓器置換研究部	小林英司	創薬等ヒューマンサイエンス研究に有用なトランスジェニック(Tg)ラットを作成し、その公共利用のための胚バンクシステムのあり方を検討した。研究期間内に15種類のTgラットの作成を行い、その研究資源としての有用性を明らかにした。また、作成したTgラットをHSRRBに寄託して、その特性を情報公開した。その結果、世界中の研究者から数百件におよぶTgラットの分与依頼が寄せられ、本研究の意義を認識させた。	種々の動物資源バンクは他の省庁を中心を開始されているが、Tgラットの胚バンク事業は他の省庁に先駆けて開始され、国内唯一のものとなった。その後の文科省の研究資源バンク(NBRP)における遺伝子改変ラット胚バンクのモデルとなった。	本研究によりTgラットを利用する研究者が増加した。今後、海外の研究者が国産のTgラットを利用しやすくなるように、米国の公的胚バンク(RRRG)やヨーロッパとの連携し、さらにHSRRBが本事業において社会的責任を果たさうよう活動する予定である。	118	6	66	0	1	3件(国民向け研究成果発表会)
「静止細胞への非ウイルス性遺伝子導入ベクターの開発」に関する研究	平成13-15年度	141,700	国立国際医療センター研究所 難治性疾患研究部	石坂幸人	細胞外に添加すると標的細胞の核にまで蛋白質を運搬することが可能なベクトルを同定する一方、非ウイルス性遺伝子導入ベクターシステムを大きく発展させ、新しいシステムの可能性を広げた。今後、この2者を組み合わせることで、安全で効率的な遺伝子導入システムの構築が可能になると思われる。	安全で効率の良い遺伝子導入システムと幹細胞療法と組み合わせた新しい医療技術の発展が期待される。	ウイルス性ベクターを用いた遺伝子治療において、重篤な副作用が報告され、安全な遺伝子治療システムの構築が望まれている。本研究により、幹細胞に対する形質が可能となる一方、局所DDSによる新しい治療システムの構築が近い将来、可能になると期待される。	22	10	20	4	0	0

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	国よりの補助金合計金額(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)			
遺伝子改変動物をもちいたG蛋白質共役型受容体の機能解析	平成13-15年度	95,080	国立成育医療センター研究所 薬剤治療研究部	田上 昭人	生体内の循環調節機構などにおいて重要な働きをしているアドレナリン、バソプレッシンの生理機構および関与する受容体について明らかにし、疾患・病態における各受容体の関連性を明らかにした。この結果は、J. Clin Invest等の雑誌に掲載され受容体選択的薬物が種々の病態・疾患において有効な治療薬となることが明らかとなった。	成果をもとに受容体特異的薬物の薬理効果の解析が可能となり、その臨床適応が明らかになるとともに副作用の推定が可能となった。現在これらの薬物は臨床開発中であり、今後臨床応用される際の薬物の安全性・副作用情報において非常に有用となる。	現在用いられている薬物よりもさらに選択性が高くまた高い治療効果を有し、少ない副作用を有する治療薬の開発が可能となり、疾患特異的薬物治療が可能となることにより薬物使用量ひいては医療費の抑制につながるものと考えられる。	11	7	21	0	0	3 (http://pharmac.nch.go.jp)
新しい白血球の機能制御手法を適用したガン細胞の浸潤・転移抑制方法の開発研究	平成13-15年度	43,100	国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部	鈴木和博	細胞骨格系の制御蛋白を人為的に制御する新しい手法により、細胞運動を調節できることが分かった。			19	15	51	0	0	
リン脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	平成13-15年度	18,000	国立感染症研究所・細胞生化学部	西島正弘	(1)ホスファチジルセリン(PS)の生合成調節機構に関する研究:組み換え型のPS合成酵素2をSDS-PAGE上でほぼ単一バンドになるまで精製することに成功した。精製酵素の活性が外因性PSにより阻害され、PS生合成のフィードバック制御に合成酵素とPSとの直接の相互作用が重要であることが示唆された。(2)PS合成酵素1の活性部位及び調節部位の探索:PSS1の酵素活性或いは酵素発現量、及び活性調節に関わるアミノ酸残基をそれぞれ13残基、6残基同定した。活性部位は一次構造上中央部の領域で膜内に及んで構成され、活性調節部位とは別に存在していることが示唆された。(3)シンドビスウイルスの感染における宿主細胞ホスファチジルセリンの役割:シンドビスウイルス(SIN)レプリカーゼによる遺伝子発現にホスファチジルセリン(PS)が関与することを明らかにした。(4)ホスファチジルグリセリン(PGP)合成酵素、ホスファチジルセリン(PS)合成酵素阻害物質スクリーニングをHTSロボットシステムを用いて実施した。現在までに両酵素ともいくつかの阻害物質を得ており、抗微生物薬としての可能性の見極めを行っている。	近年、エイズ、結核、マラリアなど新興・再興感染症が、薬剤耐性菌の問題と共に、世界的規模で大問題となっており、これらの感染症問題への対策が急務となっている。そのため、ワクチン開発に加え、新しい抗微生物薬の開発が強く望まれている。しかし、この30年間は画期的な抗菌並びに抗ウイルス抗生物質の発見はなされていない。このような状況の中、宿主と病原体に関する分子レベルの研究結果に立脚した戦略が、新規抗微生物薬開発においても極めて重要である。	リン脂質を標的とする抗微生物薬の開発は極めてユニークであり、本研究が成功すれば独創的新薬に結びつくことが大いに期待できる。	12	0	23	0	0	0
低酸素センサーを介する虚血性および変性性神経疾患の機序解明と新規治療薬開発	平成13-15年度	78,980	(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・細胞生理学研究部門	芝崎 太	低酸素反応性因子HIFは直接、乳癌の癌遺伝子、脊髄小脳変性症およびパーキンソン病原因遺伝子の制御に関与していることが判明した。現在論文作成中であり、本年度中にNatureを含めた論文に投稿する予定である。また、本研究の成果として、新規脳保護薬の臨床応用に向けた開発の準備ができ、今後さらに進展させる計画である。また付随的な結果として、血管新生を誘導するRNAiが発見され、臨床応用に向けて企業との開発を進めることになった。	今回の低酸素反応性因子の解析から、大きな成果が得られ、その内容は基礎研究成果のみならず、脳虚血や乳がんの超早期診断への期待が企業から起こり、今後トランスレーション研究や早期診断のためのシステム作りに大きな役割を果たすと思われる。	(1)本研究の成果により、抗虚血薬の開発をさらに進めることになった。 (2)また、血管新生を起すRNAiは今回参加企業により臨床開発を進めることとなった。 (3)パーキンソン病の発症機序解明につながる発見があり、今後論文掲載とともに大きなインパクトをあたえる。 (4)今回の研究から派生した成果として、乳癌がん遺伝子とHIFの関係が明らかになり、論文発表とともに大きな話題になると予想している。	68	24	140	3	0	3

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	国よりの補助金合計金額(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)			
細胞内情報伝達分子を標的とした抗ウイルス剤および抗癌剤の開発	平成13-15年度	54,000	国立感染症研究所	松田道行	細胞内情報伝達を制御する低分子量G蛋白の活性を生きた細胞で観察するためのプローブを作成した。これを用いてRhoファミリーG蛋白の活性が細胞分裂時の活性変化の様子を画像化した。これらの成果はJCB等の専門誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。	この成果より蛍光プローブを有用性が立証された。この蛍光プローブの創薬への応用が始まっている。	情報伝達因子を生細胞において画像化するという研究分野は本邦が世界をリードしている。すでに多くの教科書にこれらの画像が掲載されている。	16	0	29	0	0	0
ゲノム修復と細胞分裂に関連する因子の構造機能解析と応用に関する研究	平成13-15年度	15,421	国立感染症研究所 免疫部	梶西正孝	主任研究者はTranslin蛋白(Nature Geneticsに掲載)の遺伝子欠損マウス(TSN-KO)の作製に成功した。幼若なTSN-KOマウスでは末梢血にリンパ球の分化異常が認められた。しかし、骨髓や脾臓には変化が見られなかった。この事実は、骨髓のみならず末梢血でも造血幹細胞の分化成熟が行われていることを示唆している。この研究成果(投稿中)の新規性と学術的評価は高く、造血系疾患の治療等、社会的意義も期待できる。	免疫不全症や白血病、再生不良性貧血等の造血幹細胞移植治療と再生医療の発展に大きく貢献することが期待される。	末梢血における造血機構が解明されれば、骨髓移植に比べてドナーに対する危険度の少ない末梢血幹細胞移植技術が大きく発展すると考えられる。	5	5	10	2	0	0
難治性疼痛に関するATP受容体の機能解析と医療への応用	平成13-15年度	75,000	国立医薬品食品衛生研究所・代謝生化学部	井上和秀	既存の鎮痛薬が効かない神経因性疼痛などの発症メカニズムを明らかにしようとして、「神経因性疼痛の発症と維持に脊髄内マイクログリアのATP受容体P2X4の活性化が重要である」ことを明らかにした。成果はNature等の国際誌に掲載され、国内外の大きな反響を得た。	米国では2001年より10年間「Decade of Pain Control and Research」という国家プロジェクトが推進されているが、国内ではそれに対応する大型研究はほとんどない。本研究を、それに対応した研究の一端として解釈することもできる。	難治性の痛み苦しむ患者を救える新しい機序の鎮痛薬を開発することができるかもしれない。	88	51	150	1	1	0
動脈硬化症進展阻止のための血管内皮細胞特異的発現EDG受容体作動薬・拮抗薬の開発	平成13-15年度	34,600	国立循環器病センター研究所	望月直樹	血管内皮細胞特異的に発現するEndothelial Differentiation Gene受容体ファミリー分子のEDG3受容体拮抗薬のリード化合物を合成できた。血栓治療に結びつく薬剤となる研究となった。	薬剤開発を目的とした研究事業であるため、薬剤ができることが重要である。この薬剤は、リード化合物であるが、発展すれば臨床応用可能な薬剤となり、血栓症や動脈硬化症の治療が可能となる。	これまでEDG受容体に関する薬剤は未開発であり、7回膜貫通型受容体拮抗薬が効果的であることから、本薬剤は有効な血栓症の治療薬となる可能性を示した。	3	3	5	2	0	0
天然由来シグナル伝達制御物質の探索と創薬への応用に関する研究	平成13-15年度	48,370	国立感染症研究所 生物活性物質部	上原至雅	微生物由来の天然物中にシグナル伝達の特異的阻害剤を探索した。抗真菌薬の探索からはanisomycinとenniatinが同定された。抗癌物質としてspicamycinの新規類縁体IT2149-Cを見出した。また、癌細胞の転移抑制候補物質として新規物質gerfalinを見出した。	高齢化社会・および高度医療の増加に伴う医療費増大の抑制は行政的に重要な課題であるが、本研究の着眼点から得られる副作用の少ない抗がん剤や耐性真菌に対する薬剤は、医療経済上大きな貢献が期待出来ると思われる。	微生物等の遺伝資源からの創薬研究は我が国が世界をリードする数少ない研究分野のひとつである。本研究においても、企業や大学との共同研究を通じて微生物資源を活用することにより、新規物質の発見につながることを示した。	56	30	110	3	0	0
肥満/糖尿病発症予防のためのターゲット遺伝子の同定と制御法の開発に関する研究	平成13-15年度	30,800	独立行政法人国立健康栄養研究所 生活習慣病研究部	江崎 治	肥満/糖尿病の発症を予防する転写因子としてPGC-1、及びSREBP-1が関与すること、運動はPGC-1量を増加させ、魚の摂取はSREBP-1の活性型の量を低下させることを見出した。成果はNature Medicine、JCI、JBCなどの一流雑誌に多く掲載され、国内外から大きな反響があった。	適当な運動、及び魚の摂取が生活習慣病を予防する機序が解明され、総務省の「国家公務員のための生涯生活設計モデルガイドブック」、厚生労働省の「日本人の栄養所要量(食事摂取基準)策定」の基本概念として用いられている。	テレビを通して結果が公開され、一般の人々に運動の効用、魚の効用が理解され始めた。	13	6	31	0	5	14

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	国よりの補助金合計金額(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	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)			
ゲノム情報にもとづいた移植免疫抑制にかかわる遺伝子の探索と創薬への応用に関する研究	平成13-15年度	9,000	国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部	絵野沢 伸	移植免疫寛容状態を作り出す一連の遺伝子発現について、分子生物学的手法(DD法、DNAチップ法)を用いて解析した。この結果、免疫関連の遺伝子の発現が健康人より免疫寛容状態の人において相対的に上昇していたことから、能動的な作用を以て免疫寛容を誘導する遺伝子の確かな存在を示唆すると考えられた。ヒトのサンプルは大変貴重であり、このように網羅的に解析できる手技は大変有用である。	成果をもとに遺伝子治療臨床研究のデータ管理と保存システムの構築を終了し、ゲノム情報に基づいた広い意味での免疫療法実施の準備を終了した。	移植患者個々の遺伝子発現の状態を把握し、患者の免疫系反応性に合わせたオーダーメイドの移植後療法確立に役立っている。	7		1	0	0	0
神経・免疫・内分泌相関による生体防御機構の解明と創薬	平成13-15年度	45,500	国立長寿医療センター研究所	田平 武	自己免疫性脳炎惹起T細胞にアポトーシスを誘導する新規物質AdIFを発見した。リコンビナントAdIFは急性自己免疫性脳炎を抑制した。ノイロトロピンの作用メカニズムを解明した。両者は自己免疫性脳炎、特に多発性硬化症の治療薬として有用と思われる。慢性ストレスがうつ病様状態を引き起こすメカニズムを解析した。漢方薬TJ-12はうつを改善し、セロトニン再取り込み阻害剤等とは作用点が異なることが明らかとなった。	高齢者のうつは大きな社会問題となっている。抗うつ薬は新薬が出て広く使われるようになったが、高齢者では使用が難しい。高齢者にやさしい漢方薬の中に優れた抗うつ作用を示すものを見出した成果は行政的にも高く評価されると期待される。		11			AdIFについて出願予定		
レクチン機能を利用した血管における生体防御システムの解明と創薬への応用	平成13-15年度	85,775	旭川医科大学医学部	若宮伸隆	血管内皮特異的に発現する膜型レクチン分子CLR-PIをクローニングした。本分子はスカベンジャー受容体の機能ばかりか微生物に対する先天免疫に関与することが示唆された。成果はJBC誌に掲載されたばかりか、国際レクチン学会や国際糖質学会で招待講演をうけるなど世界的に大きな反響があった。	血管の病的変化を血液でモニタリングするため、ヒト血漿中の酸化LDLを測定できる酸化LDL測定キットの開発が行われ、現在製造承認審査中である。	ヒト血漿中の酸化LDLの動態を明らかにすることや血管内皮機能をさぐるためのレクチン測定系は、動脈硬化症の診断・予防・予後判定に大きな貢献が出来る。また国内初の酸化ストレスのバイオマーカーであり、新しい機能性食品の探索などにも応用でき、その社会的インパクトは高い。	61	16	71	8	0	1(ホームページ開設: http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/microbio/microbiology.html)
感染症に関連した免疫異常の解析と新規制御物質の開発	平成13-15年度	64,645	国立感染症研究所 生物活性物質部	鈴木和男	結核感染防御や腫瘍増殖抑制および病理性MPO-ANCA産生抑制に関与する抗原提示細胞の調節機構を解析し、疾患モデルマウスを用いて病理性MPO-ANCA産生の自己免疫疾患の治療および重篤化を抑制する物質の候補が確認された。また、新規の結核感染防御ワクチン、腫瘍増殖抑制剤、ならびに抗原提示細胞の機能調節物質およびこれら疾患の抑制治療法の検討が進めることが出来た。国際誌への発表が多数できた。	新しい治療法が検討でき、今後の慢性疾患、結核ワクチンの開発に新たな道を開いた。これの基礎研究の成果により、難病や感染症応用にむけた新たな治療方法や情報を提供できる。	新しい治療法が検討でき、今後の慢性疾患、結核ワクチンの治療に新たな道を開いた。	43	9	93	0		
自己免疫性肺炎発症に関連するIgG4型抗体の認識する自己抗原の探索、ならびに特異的診断システムの開発	平成13-15年度	27,200	福州大学医学部	川 茂幸	国際的にも不明な点が多かった、本疾患の臨床所見の詳細を明らかにし、診断基準作成に貢献した。 自己免疫性肺炎感受性遺伝子としてHLA DRB1*0405-DQB1*0401を明らかにし、本疾患の診断ならびに病態の解明に貢献した。 後腹膜線維症、肺門リンパ節腫大、胃潰瘍性病変など本疾患の肺外病変の詳細を明らかにした。また、このことより本疾患が全身疾患である可能性を呈示した。本疾患の起因抗原がSOD2の可能性を呈示した。	自己免疫性肺炎診断基準(日本降臨学会2002年)策定時に成果が反映され、全国に普及している。	IgG4が肺炎のみならず、後腹膜線維症、硬化性胆管炎、肺門リンパ節腫大などの肺外病変の発症にも関連していることを明らかにしたことより、IgG4が関連する新しい全身疾患の概念を提唱しようと考えられる。 簡便で特異的な本疾患の診断システムを開発することにより、臨床的に問題となる診断と鑑別がより容易になると考えられる。	14	9	14	0	2	講演 9回 シンポジウム等主題での学会発表 7回

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	国よりの補助金合計金額(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)
								原著論文(件)	その他論文(件)	口頭発表等(件)			
動物細胞におけるラフト等の脂質膜ドメインを介した生体機能調節機構の解析と疾病関連因子探索への応用	平成13-15年度	28,870	国立感染症研究所細胞化学部	北川隆之	動物細胞のラフトなどの脂質膜ドメインはシグナル伝達やウイルス、細菌感染に関与する特徴的なタンパク質成分を含む。本研究では、新たに脂質膜ドメインの構成分子として糖輸送タンパク質の存在を明らかにしその調節機構を解析した。またマクロファージ細胞表面のTLR4-MD-2複合体が細菌由来の多様な分子を認識する受容体であることを明らかにした。以上の成果は主要な国際学術雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。	本研究成果を活用した新たな感染症治療薬の開発が期待される。	動物細胞の脂質膜ドメインを指向する新たな創薬研究が新興感染症治療薬の開発へ我が国の厚生科学研究をリードする形に発展すると期待される。	8	1	10	0	0	0
新規サイトカインの炎症性疾患における役割の解析と創薬への応用	平成13-15年度	55,180	国立感染症研究所生物活性物質部	山越 智	主任研究者が独自に同定した肝臓で特異的に産生されるサイトカイン様タンパク質LECT2の生理的役割を各種遺伝子改変マウスを作製することにより解析し、各種サイトカインの産生制御により肝炎、関節炎、エンドキシンショックの発症、進行に関与することが判明した。さらにLECT2の関与する炎症反応における各種サイトカイン、免疫細胞について解析した。この新規の蛋白質が関わる様々な疾患に対する新しい創薬につながる可能性を開いた。	治療法が確立していないウイルス性肝炎、関節炎リウマチの MausモデルにおいてLECT2が、病態の発症、進行に関与することから、同タンパク質をターゲットにしたこれまでにない新しい治療薬、治療法に発展する可能性が判明した。また、臨床応用のための血中濃度検出系を確立した。	LECT2が、炎症反応だけではなく、骨形成、造血作用にも関与することが明らかになりつつあり、骨粗しょう症の治療、再生医療に結びつく可能性もある。	52	7	44	1	0	0
マイクロアレイDNAチップを用いた各種病態関連発現遺伝子の解析に関する研究	平成13-15年度	73,360	京都大学大学院 薬学研究科	辻本豪三	cDNAアレイを用いた遺伝子発現プロファイル解析によりure-B細胞性白血病細胞株において蛋白質分解酵素granzymeがコレステロイド投与によるアポトーシス誘導に重要な役割を果たしている事を実験的に証明した。この成果はFASEB Journalに掲載され国内および海外から大きな反響があった。	疾患に関与する遺伝子が明らかになれば、それをターゲットとした医薬品の開発する事が出来、また副作用のない優れた治療薬開発をスタートさせる事が出来る。それによって効果的に予防、治療を行われれば医療費の課題を解決することが出来る。	腎疾患の病態形成、症状の悪化や治療のターゲットに関連する可能性の極めて高い遺伝子群を見いだす事ができた。今後さらに得られる結果と薬理データの相関から、腎疾患の根治療法につながる創薬ターゲットを絞り込む事が出来る。	24	0	14	0	0	1
細胞死をもたらすストレスシグナル伝達機構の解析および生体防御機構の解明に関する研究	平成13-15年度	39,360	国立精神神経センター神経研究所	桃井 隆	遺伝性、非遺伝性神経変性疾患における小胞体ストレスの重要性を明らかにした。ストレスシグナルの発生、伝達系を抑制する新たな創薬の探索を目的とした。有望な化合物を見出し成果をNature, Science, J.Cell Biol. J.Exp. Medなどの国際誌に発表した。	神経変性疾患における小胞体ストレスの重要性を認知させることができ、こうした疾患における今後の厚生行政の方向性を示すことができた。	急激な高齢化社会を迎え、パーキンソン病など老化にともなう蛋白質修復異常への対応が急務である。本研究成果はこうした疾患に対する有効な治療アプローチを示すことができた。	17	15	23	2	0	1
非晶質の特異性を活かしたバイテク薬物および超難溶性薬物の製剤化とその評価	平成13-15年度	16,500	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	吉岡澄江	溶解性が極端に低い薬物について、保存安定性および消化管吸収性の高い非晶質製剤に製剤化する技術の開発およびその評価法を検討した。ガラス転移温度を上昇させるとともに、薬物と相互作用する高分子添加剤を用いて非晶質化することにより有用な非晶質製剤が得られる可能性を示唆する成果が得られた。成果はJ.Pharm. Sci.等の雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。	成果はカプセルや錠剤等の安定性評価法を確立するための科学的根拠として活用され、安定性試験ガイドラインの設定に反映された。	難溶性が高いために優れた生体活性を有しながら製剤化が断念されてきた薬物について広く適用できる有用な方法として、汎用的な活用が期待される。	15	1	24	0	1	1
ハイ・スループット遺伝毒性試験系の開発	平成13-15年度	35,000	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部	能美健彦	ハイ・スループット微生物遺伝毒性試験法の基礎を確立すると共に、多環芳香族炭化水素に高感受性を示す新規なテスター株を開発した。研究班の成果は国際学術雑誌に多数発表され、国際的にも大きな反響を呼んでいる。これらの業績により、主任研究者は以下に示す5つの国際学術雑誌(Mutation Research, DNA Repair, Mutagenesis, Environmental and Molecular Mutagenesis, Chemical Research in Toxicology)の編集委員を務めることとなった。	本研究班で開発されたトランスジェニックラットおよびマウスは、標準的な遺伝毒性試験のガイドラインを定めるための国際会議(WGT)において承認され、その使用が推奨されている。我が国が誇るmade in Japanの遺伝毒性試験用トランスジェニック動物と言える。	これまでに開発した微生物テスター株は、約20ヶ国、250以上の研究機関で使用され、医薬品を含む環境化学物質の遺伝毒性検出に威力を発揮している。	51	7	150	1	4	第8回国際環境変異原学会開催(2001年10月) 第32回日本環境変異原学会シンポジウム開催(2003年11月)

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	国よりの補助金合計金額(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	(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)				
バイオテクノロジー応用医薬品等の評価技術の開発	平成13-15年度	89,770	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部	川崎ナナ	質量分析法、各種電気泳動法、BIACORE等やプロテオミクスの手法を用いた新しいバイオ医薬品の評価技術を開発し、Anal. Chem.をはじめとする多数の国際的分析化学雑誌、及びバイオ医薬品関連国際誌Biologicals、その他に掲載され大きな反響があった。	バイオ医薬品の承認申請に必要な物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する迅速・簡便法を開発し、今後の医薬品開発、承認申請、審査、及び品質管理の迅速化・効率化・高度化に貢献した。また、日本薬局方のバイオ医薬品に関する試験法の整備に反映されることが期待される。	LC/MSや各種電気泳動法を用いた糖タンパク質解析技術が糖タンパク質性医薬品の品質評価法としてだけでなくプロテオーム・グライコーム解析技術として国内外から高い評価を受けている。	91	22	72	6	1	1	
エイズおよび関連する新興・再興ウイルス感染症の医薬品候補物質のスクリーニングと新薬開発に向けた研究	平成13-15年度	75,175	国立医薬品食品衛生研究所	棚元憲一	総計1051のサンプルについて、抗HIV活性スクリーニング研究を行い、マイクロプレート法では28、またMAGIC-5アッセイでは29の活性物質を得た。陽性サンプル中の一連の化合物群は、活性が強いこと低毒性であること、さらには巨細胞形成抑制活性も強いことから、有力なエイズ薬の候補物質となると期待される。	エイズのスクリーニングには、それなりの施設、背景、合目的性が必要であることから、日本国内での候補物質探索が有効に機能しているとは思えない。本研究班はそのような体制の不備のために、見過ごされるかも知れない有望な物質を幅広く拾い上げるという機能を持っている。	HIVで行われる吸着・逆転写酵素・プロテアーゼ阻害薬の開発は、SARSなどの新興感染症治療にも大きな示唆を与える。当研究班はその機動性、処理能力、基礎的な解析など、迅速に対応できる体制を常備しているため、その意味でも社会貢献が期待される。	45	12	134	1	1	1	
動物を用いたヒト型薬物代謝酵素誘導能検査法と薬物動態における変動巾を規定する因子に関する研究	平成13-15年度	43,800	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部	大野 泰雄	抗がん薬の代謝活性化の個体差とその原因となる非翻訳領域遺伝子の多型を明らかにした。また、他の薬物の代謝における個体差を明らかにした。サル及びヒス肝細胞を用いた効率的酵素誘導能評価系を確立した。不死化細胞を用いたヒトCYP3A4誘導能検査系を開発した。トランスポーターの共発現系を確立した。	抗がん薬等への感受性予測がレベルアップした。ラットでできなかったヒト薬物代謝酵素誘導の予測がサルやイヌである程度可能となった。また、トランスポーター共発現系は薬物の膜輸送や相互作用研究に有用である。これらは企業における医薬品開発と承認申請時の評価に有用である。	安全かつ有効な医薬品開発の促進、また、医薬品の適正使用につながる。特に、薬物感受性の個体差の幅とその機序を明らかにしたことは高リスク者の予測につながる。	42	7	25	0	0	0	協力研究者である橋爪孝典博士および小澤正吾博士はそれぞれの研究が認められ、2002年および2003年に薬物動態学会奨励賞を受賞した。
医薬品開発と再生医学への応用を目指した細胞成熟制御法の開発	平成13-15年度	24,650	国立成育医療センター 研究所 副所長	藤本純一郎	ヒト造血組織およびヒト血管新生を効率よく再現できるマウスモデルを開発した。この結果、ホト造血や血管伸展の機序解明を推進することが可能となり、アンギオポイエチンの機能解析が進んだ。巨核球と血小板特異的に遺伝子を発現させることに成功し、血小板造血分子のスクリーニングによる新薬開発に役立っている。	血管新生機序解明は癌細胞の増殖抑制法の開発に応用可能とである。血小板造血促進作用を持つ非蛋白質物質の探索は、副作用の少ない新薬開発に有用である。	癌細胞増殖抑制薬、血小板造血薬の開発を目指して企業との共同作業が進行している。	20	3	15	0	2	2	
創薬における毒性回避のための戦略	平成13-15年度	15,950	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター	井上 達	創薬での前臨床過程で予知が困難な毒性を、cDNAマイクロアレイを用いて予知する、造血系や、肝・腎等に対する標識分子を探索し、造血に関する創薬トキシコジミクスの一環として、p53遺伝子の下流で働く解毒遺伝子のモデルプロファイルをつくった。遺伝子改変動物を参照動物として用いるモデル系を発表し、国内外の学術団体から講演依頼があったことを始め、これを契機としてトキシコジミクスに関する国際誌の創刊に携わるなど、国際的にも注目を集めた。	WHO/IPCS(世界保健機構/化学物質安全計画)や、OECD(経済開発協力機構)などは、全ゲノム配列読取プログラム終了後の、網羅的マイクロアレイ技術や、ヒトへの外挿プログラムを内包した化学物質の安全性予知のための機軸となる新技術として、数回のワークショップを行ってきた。成果は、これらの国際会議の準備過程などで原著と共に紹介され、そこでの検討の知的基盤を支える資料として貢献している。	成果の一部はその後発展し、造血幹細胞特異的遺伝子発現プロファイリングとその化学物質バイオマーカーにプロファイリングを明らかにする課題へと進展しており、その方向性は、ドイツ・フ라운hofer研究所のボーラック博士の刊行する書籍「トキシコジミクス」の造血部門の編者として記述することになり、この分野の各国研究者の指針となって行くものと考えられる。	16	7	23	0	5	16	(http://www.nihs.go.jp/tox/tgif/)