

○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)			
超機能核酸類縁体(BNA)を用いたアンチセンス医薬品の開発とその実践的应用	平成13-15年度	76,000	大阪大学大学院 薬学研究科	今西 武	架橋型人工核酸BNAの開発に成功し、アンチセンス法への展開を行った。様々な遺伝子の発現制御を達成し、新たな遺伝子治療法の基盤を築いた。また、膜融合リボソームやナノパーティクルを利用した細胞への遺伝子送達システムの開発にも成功した。	特になし。	本研究成果をもとに、新たな遺伝子発現解析法等の開発研究が行われ始めた。今後、実用化されることにより疾病の簡便な診断法等への展開が期待されている。	36	10	40	0	0	
コンディショナル・ノックイン法による受容体機能変換マウス作成と情報伝達機構の解析	平成13-15年度	47,600	国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第七部(平成13年4月～平成15年7月) 基礎生物学研究所 形質転換生物研究施設(平成15年8月～平成16年3月)	笹岡俊邦	ア 研究目的の成果: 詳細な遺伝子の機能解析が可能な遺伝子操作マウスを作成するため、独自の「コンディショナル変異導入法」を開発し、ヒト神経疾患の病態の理解および治療薬物の標的として重要なNMDA受容体のアミノ酸変異を導入した遺伝子操作マウスを作成した。当該マウスでは、NMDA受容体の異常活性化と神経症状が見られた。受容体阻害薬投与により当該所見が抑制され、治療の可能性が示された。また、アミノ酸置換部位に対する特異抗体を得るため、人工抗体作製法を検討した。 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義: 標的遺伝子に対してコンディショナルにアミノ酸置換などの変異を導入する方法の開発は、国内・国外において全くはじめての成果である。本方法は従来法による遺伝子操作マウス作製法の問題点を克服するものである。NMDA受容体の異常活性化により神経症状を示すマウスが完成し、NMDA受容体を標的とする薬物開発の研究に貢献できるものである。	疾患原因遺伝子の機能解析研究のため、モデル動物の開発の意義はきわめて高く、疾患の分子機構の理解を深めるため、適切なモデル動物を作成することが必要である。本方法の開発は、新たなモデル動物開発法としての重要性が高い。	第一に、「コンディショナル変異導入法」は新しい遺伝子操作マウスの作製法の開発という点で、神経科学の分野のみならず、がん・免疫など、様々な分野で遺伝子機能解析のために応用されている。第二に、NMDA受容体の異常活性化をマウス個体で研究可能なモデル動物が完成した意義は高い。	9	3	16	3	2	
ウイルスの侵入および発芽過程を標的とした次世代インフルエンザウイルス薬の開発に関する研究	平成13-15年度	15,000	静岡県立大学薬学部 鈴木康夫	鈴木康夫	インフルエンザウイルスの宿主域や動物間伝播を規定する分子機構を解明した。インフルエンザウイルスの感染を阻害する物質、特に新しいコンセプトに基づくウイルスの宿主細胞への侵入および宿主細胞からの出芽機能を阻害し、ウイルスの変異を克服できる阻害物質およびウイルスの微量検出剤をいくつか創製し、その機能を明らかにした。成果は、国際一流誌(J. Virol., Angew. Chem.等)に掲載され、国内外から大きな反響があった。	インフルエンザの世界流行の機構、宿主間伝播の機構解明に関する成果や抗インフルエンザ薬開発の技術は、高病原性トリインフルエンザのヒトへ侵入・伝播やインフルエンザの世界流行の危機管理に関する予算要求策定の基礎資料として活用され、実際、平成15年度から厚生科学研究プロジェクトが発足した(代表:国立感染症、田代眞人部長)。	成果の一部は国際会議、新聞、テレビなどで紹介され、変異を克服した抗インフルエンザ薬開発に関する意識の高揚、世界におけるこの分野の先進性を示した。	13	14	16	2	1	1(ホームページ: <a href="http://www.u-shizuoka-ken.ac.jp/">http://www.u-shizuoka-ken.ac.jp/</a> )
サイトカインシグナル制御分子による慢性関節リウマチの治療薬の開発	平成13-15年度	46,800	九州大学 生体防御医学研究	吉村昭彦	インターロイキン6のシグナルを抑える新規分子CIS3/SOCをクローニングした。この分子は、関節リウマチ患に強く発現されており、遺伝子治療によってマウス関節炎モデルを抑制できることが示された。成果はJournal of Clinical Investigation等の雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。	特になし	インターロイキン6の抑制が関節炎治療に有効である可能性が示され、次世代のシグナル制御分子の探索に弾みがついた。	20	0	10	1	1	1( <a href="http://homepage2.nifty.com/yoshi1212/bosyu.html">http://homepage2.nifty.com/yoshi1212/bosyu.html</a> )

○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)			
T細胞の活性化およびヘルパーT細胞サブセットの分化を特異的に制御する手法の樹立	平成13-15年度	84,370	東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・免疫研究部門	宮武昌一郎	高分子間の相互作用を阻害することにより機能する薬剤開発の技術的基礎を確立した。転写因子NFATと活性化分子カルシニューリンとの結合の測定システムを樹立し、structure based drug designの手法と組み合わせ、阻害活性を持つ分子を同定した。Th2分化に重要な転写因子GATA3と相互作用する分子群を、生化学的方法により同定した。	本研究課題は技術的、基礎科学的なものであり、行政に関与する観点は認められない。	これまでの創薬の方法論は、莫大な費用と時間がかかり、医療費の増大の重要な原因である。本研究課題により提起された創薬の手法は、高分子間相互作用を標的とする新しい作用機序の薬剤の開発というだけでなく、薬理活性を持つ物質の同定にかかる費用と時間の短縮につながる。	6	8	17	0	0	
変異型HB-EGFノックインマウスによる循環器疾患の解析	平成13-15年度	27,400	大阪大学微生物病研究所	目加田英輔	HB-EGF遺伝子に異常があるマウス、あるいはHB-EGFを欠損したマウスを作成した。これらのマウスは、心臓の拡張、心筋の肥大、心機能の大きな低下などの異常を示し、心臓の形成と病態にHB-EGFが深く関わっていることが明らかとなった。			16	0	5	1		1
DNA-カチオン性脂質複合体製剤の保存安定性の評価法に関する研究	平成13-15年度	6,400	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	阿曾幸男	ウイルスを用いずに遺伝子を標的細胞内に導入する手法として注目され、臨床試験等も行われているDNA-カチオン性脂質複合体製剤の保存安定性が、製剤の動的粘弾性率の測定から得られる分子運動性に基づいて評価できることを明らかにし、製剤の実用化に向けた基礎的な知見を得ることができた。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。	得られた成果は安定性試験ガイドライン改訂のための基礎資料として活用される予定である。	DNA-カチオン性脂質複合体製剤について得られた成果は、タンパク質など他の不安定な医薬品の凍結乾燥製剤の保存安定性評価に適用することが可能であり、有用な評価法が得られたものと考えられる。	11	1	27	0	1	1
熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究	平成13-15年度	60,000	平成13、14年度 慈恵医大 熱帯医学教室 平成15年度 宮崎大学 副学長	H13,14 大友弘士 H15 名和行文	輸入熱帯病や新興・再興寄生虫症の実態を把握し、それらの治療に必要とされる国内未承認の希少疾病治療用医薬品を輸入・保管し、治療にあたることで、救命や治療に役立った。さらに治療成績を取りまとめて分析し、これらの薬剤の有効性について検証して、医療の現場に適切な治療情報を提供した。	マラリア治療薬メフロキンおよび糞線虫症治療薬イベルメクチンは班員が承認審査にも協力し、それぞれ2001年および2002年に保険適用薬として認可された。また、成果をもとに班が作成した「寄生虫症治療の手引き」第5版は全国に普及している。	全国20カ所の薬剤保管機関のネットワークを構築することで、輸入熱帯病や新興・再興寄生虫症への対応に関して国内の中心的役割を担っている。また、多数の実地医家向けの総説を雑誌等に執筆することで、医療現場への啓蒙に役立っている。	13	81	38	0	3	5(講習会2、講演会1、手引書1、URL1)http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html
新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究	平成13-15年度	66,150	藤田保健衛生大学 医学部	山崎俊夫	わが国における新生児用医薬品の適応や緊要せいで、実用性、倫理性を科学的に検証するために、臨床試験組織(新生児臨床試験ネットワーク:NRN)を組織・運営し、臨床試験方法を開発した。これにより新生児に対する安全で有効な薬物療法を確立するためのインフラを整備できた。また、新生児適応外医薬品の中で臨床に必要度が高い薬剤とされるドキシプラムおよびフルテカンの基礎的・臨床薬理学的研究を行い、これらの薬剤の安全性・有効性を実証した。	成果をもとに「新生児ランダム化比較試験ガイドライン」を作成し、全国の新生児医療施設に配布した。現在、新生児臨床試験ネットワーク(NRN)では、3つの新生児臨床試験の研究計画を策定するとともに、平成16年度から順次実施予定である。これらの成果は、新生児適応外医薬品を科学的・倫理的に評価することにより、新生児に対する適切な薬物療法の提案ができるものと考えられる。	採算性などによって、製薬企業から臨床試験をされることなく放置されてきた新生児に対する医薬品の安全性・有用性を本研究により科学的に実証することは、とすれば社会問題や訴訟にまで発展することのある新生児適応外医薬品を医学会および行政の協力で認可の形にすることが可能となる。	16	19	27	0	1	1(http://nrn.shiga-med.ac.jp/)
ヒト肝特異的有機アニオン輸送体遺伝子LST-1およびLST-2導入肝細胞を用いたハイブリッド型人工肝臓組織の開発	平成13-15年度	14,250	東北大学大学院医学系研究科	松野正紀	肝臓に発現しているトランスporter-LST-1、LST-2をクローニングしGa. 組換えアデノウイルスを作製し強制発現系におけるトランスporterの機能を明らかにした。またLST-2の遺伝子の転写調節機構を明らかにし、現在論文投稿中である。	特になし。	肝臓のトランスporter研究に関して、日本をリードする研究と評価されている。また、平成11年および12年に河北新報に掲載され、社会的に注目された。	9	1	36	0	0	なし

○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)				
活性タンパク利用技術としてのドラッグデリバリーシステムの開発	平成13-15年度	76,000	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	五十嵐理恵	(1) 専門的・学術的観点 ア ①レシチン結合SODおよびレシチン結合BDNFについて神経再生医療における有用性を証明した。②細胞外修飾タンパク合成系の確立についてはいまだ検討段階である。イ 脊髄損傷後の運動機能障害治療薬としては現在ステロイドのみであるが、ステロイドよりもレシチン化SODのほうが抗炎症効果に加えて自己再生能を惹起する機能があることが示唆され患者にとっては大きな福音となると考えられる。またフリーラジカルが脊髄損傷時の運動障害に大きく関わっていることが逆に証明できたと考えられる。	今後の神経再生医療における貢献を努力したい。	この中の研究の一部が独立法人科学技術振興機構(JST)の大学発プレベンチャー事業に採択された。徐放性製剤チームと皮膚再生チーム(五十嵐理恵リーダー)の2件、インタビューを受け日経バイオに掲載された。	9	6	26	2	2	2	公開形式の講演・シンポジウムの開催3回および研究報告会6回開催
公共的な研究利用ヒト組織バンクシステム構築の検討	平成13年度-15年度	100,000	自治医科大学臓器置換研究部	小林英司	平成13年に開設されたヒューマンサイエンス研究資源バンクが社会的に認められる形で創薬等の研究の支援ができるようにシステムを整えた。特に専門家集団だけでなく一般市民の意見を入れるために主任研究者直属に一般協力を置いた。技術面では治療に一切の修飾を加えず手術を行うことを最重要とし、摘出肝組織における薬物代謝酵素活性の分子種別失活程度の解析と活性保存法の開発を行った。	研究の最大目標といえるヒューマンサイエンス研究資源バンクへのヒト組織資源提供システムを分担・協力研究者施設を中心に整備し、研究2年目からは3施設から年間複数例の手術摘出肝組織の提供が恒常的に行われるようになった。	本事業ではパブリックアクセプタンスを得ることを旨とした。研究班に参加した一般協力者の中から2004年にヒューマンサイエンス振興財団が実施する平成16年度厚生労働科学研究費補助金先端医学研究等普及啓発セミナーにおいて一般市民の立場からの発表者を輩出するに至った。これは本事業と社会とのつながりの強化に貢献した好例といえる。	19	34	15	0	2	7	
眼組織からの幹細胞等の同定・単離・細胞株化およびこれらの保存方法に関する研究	平成13-15年度	21,000	東京歯科大学市川総合病院角膜センター	篠崎尚史	角膜組織における幹細胞と思われる細胞集団の存在を認めた。これらの同定方法に関しては、flowcytometerによるSP分画(Side Population)の解析と、本事業で新たに開発された、FABP抗体による核内染色細胞の方法が確立された。特にFABPを用いる系では、角膜以外の幹細胞においても、progenitor cellとの分画が可能である事が示唆されたことから、今後、幹細胞の同定に一石を投じるものと思われる。またこれらの回収も現行のpoly-clonal交代では困難であるため、抗原の単離精製を行い、monoclonal抗体に切り替えて実施する予定である。保存に関しては、従来の凍結保存では、特に角膜内皮細胞への侵襲が強く、解凍時のviabilityが低いため、糖を用いた凍結保存方法を確立した。内皮細胞の生存率は上昇したものの、現状でのOptisollによる冷蔵保存に比較して、有効な効果は認められなかった。しかし、冷蔵保存の場合での最長保存期間は10日間であり、慢性的ドナー不足の続くわが国では、保存期間による不使用角膜の減少には効果があるものと考えられた。	角膜移植に用いられる角膜は、筆者らが委員を務めた公衆衛生審議会で策定された、「アイバンク・ドナー取り扱い基準」に基づいた方法により角膜移植が実施されている。本基準でも角膜移植は提供後7日間とされているため、医療機関や患者の都合により使用されない角膜が発生している。当研究で凍結保存が確立されれば、限られた眼球提供者の角膜の有効利用につながる。幹細胞の同定に関しては、特に再生医療の研究が進むわが国で、医療材料の元となる提供細胞、提供組織での幹細胞の同定技術の確立は、安全性、有効性の観点からも非常に重要な項目であり、「細胞標準化」に対しても細胞評価記述として重要な技術となる。	幹細胞の同定が他の臓器、組織でも可能であることが明らかとなれば、臨床のみならず研究面でもその価値は非常に高く、特にシステムセルからの再生医療や移植医療などにおいても、本技術の持つ意義、価値は計り知れないものである。	1	3	0	0	1	39	

○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)			
ヒト組織の創薬研究資源化に関する研究	平成13-15年度	40,000	国立医薬品食品衛生研究所, 変異遺伝部	林真	人体由来資料(組織・細胞と情報)の創薬研究資源化を可能にするために、以下の研究事業を行った。課題1. 医学・生物学研究利用について、内外の研究倫理・研究政策・研究戦略に関する情報を収集、分析、論考し、調査研究成果として発表。さらに啓発活動として一般市民向け、ビデオとパンフレットを作成。課題2. 保存・輸送に適した新規の皮膚組織保存方法の開発と評価。及び、課題3. 肝臓組織の保存法の基礎検討を行う。研究課題1の成果は、国際的ゲノム研究検討活動における、日本での議論の発表等に、また国内の啓発活動等、さらに創薬基盤技術研究所の業務内容の検討において生かされる成果をあげた。さらに課題2,3は、ヒューマンサイエンス振興財団のヒト組織バンクの試料収集活動を支援した。	人体由来の研究資源を医学・生物学研究に利用できる研究基盤と社会環境を作ることは焦眉の急務である。しかし、バンク活動を現実的に支援しつつ、研究を振興する立場で、研究基盤整備の一環として、研究倫理・研究戦略・研究政策の課題に取り組んでいる研究事業は少ない。本研究課題の成果は、厚生労働省の啓発事業のみでなく、文部科学省、経済産業省の活動にも生かされている。	ヒト組織バンクの進展に対して、実質的寄与を行っている。また、バンクを支援するための説明ビデオ、ゲノム研究の一般説明用のパンフレットを通じて、本研究事業の成果は、広く利用される素地がつけられた。	12	35	30	0	10	(IC説明補助ビデオ、ゲノム研究説明パンフレットを含む)
HIV-1ディフェンスワクチンの創製・開発研究	平成13-15年度	38,100	日水製薬株式会社イノベーションリサーチセンター	梅田 衛	HIV-1の共受容体(CXCR4, CCR5)のウイルスの感染に必須な分子を基に創出されたキメラ環状抗原は種々様々なHIVのサブクラスに適應する抗体を誘導しHIV感染を防止した。この成果については、J.Biol.Chem, J. Virol.等の専門誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。今までの概念にはない日本発のHIV-1ディフェンスワクチンの創製として高く評価された。	エイズウイルスの感染防止・治療のためのワクチンの開発に全世界の研究者が寝食を忘れて、取り組んでいることに、敬意を表する。われわれの取り組みは従来のワクチンの概念を超越し、種々様々なHIV-1と共受容体との「立体構造的ゆらぎ」に適應できる特殊抗体を常時、誘導し、エイズウイルスの感染を防止することである。日本発のHIV-1ディフェンスワクチンの創製・開発の特異的な取り組みとして評価されている。	従来のエイズウイルスに基づくエイズワクチンの開発は全世界の研究者が取り組んでいるにもかかわらず、必ずしも成功に至っていない。われわれの取り組みは特異的、われわれのconceptを支持する数々の臨床的な証拠が報告されはじめています。たとえば、共受容体に対する自己抗体保有者はHIV-1に感染しない、あるいは習慣性流産の治療に配偶者のリンパ球で同種異型免疫を受けたご婦人には共受容体に対する自己抗体が誘導され、習慣性流産が治癒すると同時に、この血清はエイズウイルスの感染をほぼ完全に防止した。われわれの取り組みはワクチンの概念を逸脱しているが、エイズの蔓延を防ぐ最良の方法であると確信している。	19	10	28	1	1	2
潜伏HIV-1の再活性化に関わるアクセサリ遺伝子を標的としたエイズ発症阻止技術の開発	平成13-15年度	128,930	独立行政法人 理化学研究所 分子ウイルス学研究ユニット	間 陽子	申請者が見出したアポトーシスを有するHIV-1Vpr変異体を利用した遺伝子治療用リボソームベクターがサルエイズ発症動物モデルでウイルスを劇的に減少させることを立証した。日本初の抗HIV-1薬の期待が持たれている。さらに、アクセサリ蛋白であるVprとNefの機能発現に関わる細胞内因子を同定した。また、エイズ治療法開発のためのサルの評価系の確立と有効な遺伝子治療用リボソームベクターの開発も併せて行った。この成果は学会等で高い評価を受けた。	エイズ発症機序の解明と予防薬の開発に寄与することにより、行政的観点・厚生労働行政に対して大きく貢献することが期待される。	社会的問題であるエイズの新たな発症予防・治療法開発の基盤を提供することが期待され、社旗の貢献度は大きい。	46	2	119	1	1	なし

○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	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)
								原簿論文(件)	その他論文(件)	口頭発表等(件)			
新規HIV感染価測定細胞株に基づく迅速簡便な実用的薬剤耐性試験法の確立	平成13-15年度	33,750	国立感染症研究所 獣医科学部 (平成16年3月まで) エイズ研究センター (平成16年4月から)	巽 正志	新規HIV感染価測定細胞株MAGIC-5/SEAP細胞を樹立し薬剤耐性試験法に応用した。この新規細胞株は、HIV-1感染により誘導される培養上液中のSEAP酵素活性を、化学発光基質を添加するだけでHIV感染を検出可能であり、各種抗HIV薬に対する薬剤耐性を迅速簡便高感度にて測定できた。今後の薬剤耐性試験の臨床検査実用化が視野に入ってきた。	新規細胞株の親株は既に本研究事業の「エイズ医薬品候補物質のスクリーニング研究」(福元憲一主任研究者)をはじめ国内外で薬剤耐性Phenotype Assayおよび抗HIV薬剤スクリーニングに活用されてきている。新規細胞株はさらに迅速簡便にHIV感染価を測定できることから今後の薬剤耐性試験法の標準法となることが期待できる。	この新規細胞株は迅速簡便にHIV感染価測定を可能とすることから抗HIV薬剤スクリーニング等、抗HIV戦略の様々な測定系に活用可能であることから我が国独自の抗HIV薬剤開発に有力な測定系を提供できるものと期待される。	17	0	35	1	1	1
植物による医療用タンパク質生産系開発に関する研究	平成13-15年度	11,500	国立保健医療科学院 口腔保健部	矢野 明	タバコ培養細胞にB型肝炎ウイルス中和能が確認されているヒト抗HBs抗体(IgG/kappa)遺伝子を導入し、ヒト抗体を産生するタバコ培養細胞を得た。タバコが産生した抗体は、ヒト培養細胞が産生した抗体と同じ活性を示した。同様の手法によりマウスのFab抗体を産生するタバコ培養細胞を得た。また植物での生産に供する次のタンパク質候補として、ペプチドワクチンの基本設計法を確立した。	研究期間中、厚生労働省始め日本政府は遺伝子組換え植物による医薬品製造に対応できる状況になかったため、本研究が貢献できる状況もなかった。	遺伝子組換え植物はその安全性、有用性にもかかわらず、偏った世論によって日本から排除されようとしている。本研究成果の一部は朝日新聞等に組換え植物が有用であることの一例として取り上げられた。このことが今後の世論の是正に多少は貢献できることを祈る。	3	0	7	0	0	1
レトロウイルス性疾患を解析するためのモデル動物の開発	平成13-15年度	3,000	科学警察研究所 法科学第一部	安田二朗	レトロウイルスの出芽を制御する宿主因子の同定に成功した。この成果は国際的に高く評価されている。トランスジェニックマウスの解析から、HIV-1のアクセサリタンパク質の一つであるVprがT細胞のアポトーシスを誘導し、AIDS病態と関わっていることを動物個体レベルで示した。TatによるHIV遺伝子の転写制御に関わる宿主因子ヒトCyclin T1とHIV遺伝子を共導入したトランスジェニックマウスが、病態解析及び生体内におけるHIV遺伝子発現制御機構を解析するためのモデル動物になり得る個とを示した。		(1) AIDS病態の解明に有用な動物モデルを確立した。(2) 多種多様なウイルスに対応可能な抗ウイルス剤開発の基礎となるデータを示した。	8	2	6	0	0	
外来遺伝子の発現調節能を有した高効率遺伝子導入・発現系の開発	平成13-15年度	9,500	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部	水口裕之	目的遺伝子の発現制御、複数の外来遺伝子の搭載、細胞特異性制御などの機能を付与した世代アデノウイルスベクターの技術基盤を確立し、その有用性、汎用性を実証した。成果はHuman Gene Therapy等の雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。	遺伝子治療の実用化のために、本研究におけるベクター開発を中心とした基礎技術開発が活用されるものと期待する。	簡便に目的遺伝子の発現レベルを調節できるアデノウイルスベクターの開発がわが国当該分野をリードする形に発展している。また、将来の我が国の遺伝子治療の実用化への可能性につながる基礎が築かれたという点でインパクトがあったと思われる。	5	7	5	1	1	1
O型肝炎ウイルスの新たな感染系およびRNA複製系の開発	平成13-15年度	9,500	名古屋市立大学大学院 医学研究科	加藤孝宣	HCVIに対する薬剤感受性の評価のため新たなHCVレプリコンシステムを構築した。このシステムは既報のレプリコンシステムでは不可能であった多くの培養細胞中での強い増殖を認め、今後のHCVIに対する薬剤のスクリーニングに有用であると考えられた。成果はGastroenterologyやJBC等の雑誌に掲載され国内外から大きな反響があった。		薬剤のHCVIに対する抗ウイルス効果の指標として多くの薬品メーカーよりこのシステムを使用したいとの申し入れがある。	4		9	1		

○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)
								原審論文(件)	その他論文(件)	口頭発表等(件)			
アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた創薬探索技術の確立と新規糖尿病治療薬開発への応用	平成13-15年度	15,000	神戸大学大学院医学系研究科	柴崎忠雄	ア)創薬のスクリーニングにアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いる方法を確立した。また従来の抗糖尿病薬とは異なる新規薬候補を本スクリーニング方法から同定した。イ)本スクリーニング法は細胞レベルであれば、RNAiによる標的遺伝子ノックダウン、個体レベルであればノックアウトマウスを用いたスクリーニングにも適用できる。またスクリーニングの標的であるcAMP-GEFIIの詳細な機能解析によって、インスリン分泌機構の新たな分子基盤が解明されたことは、膵β細胞におけるインスリン分泌のみならず、神経伝達物質の放出機構の解明にもつながり、学術的意義は大きい。また海外学術誌の総説、原著論文に多数取り上げられている。	現在、抗糖尿病薬として広く使用されているスルホニル尿素剤と本研究課題で同定されたcAMPアナログの併用は可能であり、新たな糖尿病治療法の推進に貢献することが期待される。	主任研究者らが発見した「cAMP-GEFIIを介するインスリン分泌機構」は創薬のターゲットとして、いくつかの製薬企業からも注目されている。本研究課題の成果は新規抗糖尿病薬とした創薬に貢献するものと考えられる。	7	8	6	0	0	該当なし
新規心不全治療薬としての核内受容体作動性遺伝子制御薬の開発に関する研究	平成13-15年度	9,500	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部	佐藤陽治	心不全時の心収縮性を増強する甲状腺ホルモン核内受容体をターゲットとし、心拍数増加の副作用の少ない甲状腺ホルモン誘導体DITPAの作用選択性を検討したところ、内因性甲状腺ホルモンがDITPAよりも心拍数関連遺伝子に選択的に効果を示すという生理学的にも重要な知見が得られた。	本研究の成果は心不全の治療を目的とした創薬における薬物スクリーニング・副作用評価の指針の策定、および甲状腺異常による各種疾患のリスク評価に寄与する。	米国では心筋症における心収縮力改善を目的として心筋小胞体Caポンプ遺伝子をアデノベクターにより心筋に導入する治療が開始されようとしているが、本研究はウイルスベクターと同様な効果が期待される低分子薬剤の可能性を示している。	6	1	5	0	0	
真核細胞の新規蛋白質リン酸化酵素の機能解明と、それを分子標的とする創薬探索への応用	平成13-15年度	9,000	国立感染症研究所 生物活性物質部	野口耕司	カンジダ・アルビカンスのNIMA類似酵素遺伝子を含む細胞周期関連遺伝子を単離、同定した。並びにヒト由来の新規蛋白質リン酸化酵素Nek11の同定、機能解析とそれら遺伝子産物の組み替え蛋白質の阻害剤感受性等の生化学的解析を行った。これらの成果はキナーゼを分子標的とする創薬開発に貢献するものと考えられた。	従来の薬理作用とは異なる作用機軸を持つ薬剤の開発は、カンジダ感染症の増加が見込まれる近年において、治療薬、治療方法の選択肢を広め、多剤耐性真菌の増加を抑制するとともに、高齢者の健康を維持していくことに貢献することが期待される。	国内のカンジダ・アルビカンス等の研究における真菌類のキナーゼの研究分野に新たな展開を導入した。	1	2	7	0	0	
エネルギー消費の亢進を目指した肥満予防法の開発	平成13-15年度	8,500	国立健康・栄養研究所 生活習慣病研究部	空岡(坪山) 宣代	トランスジェニックマウスを用いた研究から、脂肪組織の熱産生を増加させると肥満やインスリン抵抗性が改善する事を明らかにした。さらに、新しい肥満予防法として、脂肪組織で熱産生を高める食事成分:共役リノール酸(CLA)を見出し、その効果的な摂取条件等を検討した。CLAは過剰に摂取すると脂肪肝やインスリン抵抗性が発症するため、副作用を軽減する摂取条件も明らかにした。	共役リノール酸はサプリメントとして一般に流通しているが、過剰に摂取すると著明な脂肪肝やインスリン抵抗性などの副作用を生じる事を明らかにし、国内外から大きな反響があった。	熱産生を脂肪組織特異的に増加させる新たな成分をスクリーニングして、新規の肥満予防法を開発する方向で発展している。	7	3	22	0	0	9
慢性関節リウマチ(RA)患者の病変滑膜におけるケモカイン、ケモカインレセプター(特にSDF-1/CXCR4)の役割の解析と新規治療薬開発の試み	平成13-15年度	9,000	東京医科歯科大学	南木敏宏	関節リウマチの病態形成におけるケモカインの関与について研究してきたが、ケモカインによる滑膜細胞刺激、および炎症細胞浸潤においてfractalkine/CX3CR1相互作用の重要性を見出した。これらの研究成果は、ケモカインをターゲットとした新規治療薬の開発に役立つものであり、Arthritis Rheum, J Immunolなどに報告した。	本研究結果により、ケモカインをターゲットとした新規治療薬の開発が期待される。	ケモカインをターゲットとした関節リウマチの治療薬の開発が進んでおり、海外では臨床試験が始まっている。本研究において、fractalkineが新たに治療ターゲットとなりうるケモカインであることを見出した。新規治療薬開発につながるものが期待される。	3	10	9	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	(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)				
インターロイキン-5による好酸球分化誘導機構の解明と好酸球分化抑制剤の開発のための方法論の構築	平成13-15年度	8500	東北大学大学院薬学研究所	石原研治	好酸球の分化には特異的な HAT 活性が重要であること、また分化過程で新規 IL-5Ra 鎖の variant が発現することを見出した。	白血病細胞株 HL-60 clone 15 細胞を HDAC 阻害薬で培養することによって HAT 活性を高めると好酸球に分化することが本研究で明らかになり、本成果は好酸球性の白血病治療の方法論に役立つと考えられる。	本研究で見出された IL-5Ra 鎖は好酸球の分化を誘導するようなシグナル伝達に与えている可能性があり、これまで不明であった IL-5 による好酸球の分化誘導機構を解明出来る可能性がある。	1	1	4	0	0	0	
Toll-like receptor 4 結合分子 MD-2 の機能解析と創薬への応用	平成13年-平成16年	8,500	国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部	大西貴弘	MD-2 の作用発現にはそのグリコシル化が重要であり、また MD-2 の存在が TLR4 の膜発現を促進することを明らかにした。さらに MD-2 と結合しエンドキシンの活性に大きな影響を与える分子として新たに HSPATA を見出した。	本研究で見出した知見はいずれもエンドトキシンによる細胞活性化に必須のものであり、エンドトキシンショック治療開発にこれらの知見が大いに役立つだろうと考えられる。		2	0	5	0	0		
蚊における生体防御機構の解明と創薬への応用に関する研究	平成13-15年度	8,500	国立感染症研究所 昆虫医学部	佐々木年則	マラリア原虫認識分子の存在は、世界的に見て明らかとなっていない。今回、マラリア原虫認識分子と考えられる分子の構造がベプチドレベルで明らかとなった。	日本では、希少感染症として扱われるマラリアであるが、世界的に見て問題となっている。マラリアに対して、対策上役に立つ基礎研究が進み、創薬の期待が高まった。また、国際貢献につながる。	徐々にではあるが、マラリア原虫認識分子の構造が明らかとなりつつあり、将来的に薬剤の開発につながる可能性がある。	0	0	4	0	0	1	( <a href="http://www.nih.gov/nid/reports/index.html">http://www.nih.gov/nid/reports/index.html</a> )
白血球機能制御を目的とするアンチセンス医薬品の開発と有効性評価に関する研究	平成13-15年度	9,500	国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部	安達玲子	細胞骨格調節因子コフィリンや情報伝達系因子 Hck, Lyn, Fgr に対するアンチセンスオリゴDNA及び siRNA が、活性酸素産生や食反応等の白血球機能を亢進または減弱させることを明らかにし、標的分子の適切な選択により白血球機能を制御する有用なツールが得られる可能性を示した。特に一見考えにくい細胞骨格系と白血球機能との関連を明らかにしたことは注目され、生化学会誌にショートレビューが掲載された。	アンチセンスオリゴDNA法及びRNA干渉法(siRNA)は、オリゴ核酸を利用するタンパク質の発現阻害方法である。現在世界中の様々な企業が医薬品としての開発に力を入れており、実際認可・発売されたものもある。ヒトゲノムの解読を受けてこのようなオリゴ核酸医薬品が今後増加することは必定であり、本研究の成果は将来これらの医薬品を評価する際に有用であると十分期待できるが、現時点では厚生労働行政に対する直接的な貢献はまだ無い。	白血球が産生する活性酸素は、異物殺菌のためには必須であるが、反面生体に傷害作用を及ぼす場合もあり、両刃の剣と言える。この活性酸素の産生制御につながる本研究の成果は、将来的に医療への応用が期待できるものである。	2	1	7	0	0	0	
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のアルベカシン耐性化に関する研究	平成13-15年度	9,000	国立感染症研究所 生物活性物質部	石野敬子	抗MRSA剤、アルベカシンは、アミノグリコシド耐性修飾酵素である二機能酵素のリン酸化基質として不適当であること、アセチル化されても抗菌活性を維持することにより高度耐性化を免れている。臨床分離アルベカシン高度耐性MRSAはアルベカシン <sup>2</sup> リン酸化酵素触媒部位変異により、リン酸化活性が促進する特異な二機能酵素の発現亢進の結果によるものであった。また、アルベカシン高度耐性菌は共通して増殖能の低下が認められた。	抗MRSA剤としての10年以上の間、有効性を保ち続けているアルベカシンの耐性化の分子機構を検討することにより、今後の耐性菌出現の予想と薬剤の適正使用の基盤とする。	二機能酵素を有しているMRSAについては、アルベカシン耐性化のリスクファクターが高く、これを簡便に見分ける方法として、常にゲンタミシンの耐性レベルと比較することにより、遺伝子同定を行わずとも、この遺伝子の存在を推測が可能であることを、提唱している。	0	2	12	0	0	0	
ファイバーミュータントアデノウイルスベクターにより遺伝子導入した樹状細胞の免疫学的機能評価と免疫療法への応用	平成13-15年度	9,500	京都薬科大学	岡田直貴	樹状細胞への遺伝子導入における新規RGDファイバーミュータントアデノウイルスベクターの有用性を実証した。本ベクターにより腫瘍関連抗原遺伝子を導入した樹状細胞は、免疫療法における強力なワクチン担体として機能することが示唆された。成果は、Cancer Res等の雑誌に掲載され、国内外から大きな反響があった。	今後、細胞性医薬品の品質・安全性を確保し、臨床応用に向けての適正なトランスレシヨナルリサーチを遂行するためには、本研究における遺伝子導入樹状細胞ワクチンに関する基礎的情報が活用されるものと期待する。	これまで困難とされてきた樹状細胞への効率の良い遺伝子導入に成功したことにより、樹状細胞ワクチンの設計・創製のみならず、樹状細胞の機能解析手法にも新たな可能性を切り拓いた。	8	0	23	0	0	1	( <a href="http://www.kyoto-phu.ac.jp/labo/yakuuzai/yakuzei-j.html">http://www.kyoto-phu.ac.jp/labo/yakuuzai/yakuzei-j.html</a> )