

培養粘膜上皮幹細胞シート移植術の開発に関する研究	16	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【再生医療研究】	木下 茂	ポストゲノム時代の21世紀を向かえ、精力的な再生医学・幹細胞研究により、神経、表皮など様々な組織幹細胞研究が飛躍的に進歩しているが、口腔粘膜上皮幹細胞に関する研究はほとんど報告されていないのが現状であった。本研究により、選択的に幹細胞を採取して、培養系を持ちこむために必要な幹細胞マーカーの同定の試みに関しても、NGFレセプターの一つであるp75がその候補にあげられたことは、今後上皮幹細胞移植を開発する上で大きな成果であると考えられる。	難治性眼表面疾患に対して、これまでの培養口腔粘膜上皮シートによる眼表面再建術を総合的に評価したが、中長期成績ではいずれも眼表面再建が可能であり、一定の有効性が認められることが示された。また同時に移植した上皮細胞の寿命や細胞生物学的特性を明らかにし、安全性を含めた現存の培養上皮細胞移植の適応と限界、問題点を明確にすることができたことは、大きな成果であると考えられる。	—	本研究結果より、再生医療技術を用いた培養上皮移植による角膜再生治療の現状を把握し、幹細胞治療に向けての幹細胞マーカーの同定や安全性が担保された培養環境の整備に一連の成果を得ることができた。今後は、本年厚生労働省より交付された“ヒト幹細胞を用いる臨床応用に関する指針”で示されたように、GMPレベルでのCPC(セルプロセッシングセンター)の整備等を考慮した培養上皮幹細胞移植システムの開発をすすめていく予定である。	本研究課題より、あわせて5件の特許出願を申請し、将来的に技術転出に際しても対応可能である。普及啓発活動に関しては、厚生省ヒトゲノム再生医療等研究推進事業 研究成果発表会“先端医学研究の進歩と今後”等でも発表した。一連の研究内容は、京都新聞(平成18年5月18日)、メディカル朝日6月号、ロカ角膜炎上皮再生(ニュースそれから)、日経サイエンス11月号 窓を開けよう(ひらめきの瞬間)等でも取り上げられた。	0	29	0	0	27	35	5	0	1	
皮膚細胞を細胞源とする新規骨・軟骨産生法の開発と臨床応用	16	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【再生医療研究】	中村 耕三	皮膚細胞からの石灰化を伴う骨分化を誘導したのは本研究が最初である。また本研究で得られた、骨芽細胞分化・骨再生に必要な十分なシグナル経路に関する知見は骨再生医学のみならず、骨生物学・発生学においても重要なものである。骨分化に關与するシグナル経路に関する多くの報告が存在するものの、その詳細な分子メカニズムに関しては未だ不明な点が多い。本研究で得られた知見はこの分子メカニズムの解明に大きく貢献されることが期待される。	従来の骨再生医療は、患者より採取した幹細胞を利用していた。採取手術時の侵襲が高く、また幹細胞の増殖・骨分化に要する治療期間が長いことが問題点であった。一方、本研究が目指す皮膚細胞からの骨再生法は、幹細胞よりも採取が容易で増殖能の高い、皮膚線維芽細胞を用いることで、低侵襲かつ治療期間の短い骨再生法となりうる。さらに、細胞内シグナルレベルで分化をコントロールしているため、骨再生の効率の高い手法であると考えられる。	—	—	平成18年3月14日の日経産業新聞に、本研究に関する記事が掲載された。研究の経緯、実施状況・研究結果に併せて、本研究の社会への貢献度についても記載されており、本研究の意義を広く社会に発信できたと考えられる。	0	55	0	0	59	30	9	0	0	
月経血・末梢血および臍帯血由来の間葉系幹細胞の提供システムのすみやかな確立と成育疾患への適応	16	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【再生医療研究】	梅澤 明弘	成体幹細胞に関する網羅的な遺伝子発現に関し、米国NIH/NIAのグループと共同で研究を行い、国際誌に発表した。また、成体幹細胞に関する網羅的な遺伝子発現に関し独自にも検討を行った。これらの情報をWEB上に公開し、すべての医療関係者に共有可能となっている。	「造血幹細胞移植後に発症した難治性GVHDに対する血縁者由来間葉系幹細胞を用いた治療」について倫理委員会の承認を得た(臨05-63号)。	「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針(平成18年9月)」の要求事項であるGMP基準に則った細胞調整を行い、細胞品質管理の標準化を図った。	臨床応用の待たれる再生医療の実現化に関し、細胞調整技術を確立し、細胞品質管理の標準化を行ったことで、臨床応用に用いるレベルの細胞の規範となった。	我々の行った研究の成果が日本経済新聞(2007年1月24日)、読売新聞(2007年2月6日)に取り上げられた。また、主任研究者、分担研究者とも国内外の学会に積極的に参加し、国際誌に論文を多数発表し続けている。	0	82	29	0	74	40	5	0	0	
個人情報の医学・生物学研究利用を支える法的・倫理的・社会的基盤について	16	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】	宇都木 伸	もともと医学研究に関する制度の設計を目的としていたが、検討の過程でより広範な医療の過程における制度の提案となったから、本研究班の成果は、一部の専門家がこれを直接的に利用できるものではない。ただし、患者ケアに携わったことのない科学者が、しかし患者の診療過程でえられた情報を利用してゆくことになるこれからの生物学研究においては、旧来と全く異なった倫理が求められていることは深く認識されるべきである。	診療情報の処理が、医療行為の本質的な部分を構成すること、同時にそれは患者の人格の尊重を意味することを論じて、現在の臨床過程における診療情報の取り扱い方に再考を求めらるものである。電子化時代のなかで、診療情報を当該患者の向後の医療に効果的に用いるためには、医療機関の間での医療情報の取扱いに関する共通のルールを早急に作り上げる必要があるが、流通の便宜は裏面に濫用・漏泄の危険を内在するものであるから、第三者利用を管理するシステムを同時に構築しなければならない。	多くのインフラストラクチャーを含む医療情報一般法の提言として、医療情報の研究利用に関する法律案を要綱という形で提示した。	当方が確知するもの—	社会全体に対して発言して行くことが肝要であると考えて、書籍の出版という形で成果を世に問うことを計画中である。	49	5	19	0	28	4	0	0	0	30
異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針の実効性の向上に関する研究	16	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】	吉倉 廣	我が国で異種移植のドナー用に開発されている遺伝子改変ブタには、欧米で報告されたブタ内在性レトロウイルス(PERV)-A, B, Cにそれぞれ近縁のプロウイルスが存在し、PERV-Aに近縁なウイルスがヒトHeLa細胞に感染することがわかった。重要な知見であり、学術論文を準備している。	PERVがヒト細胞に感染することは、ブタ臓器を使う異種移植医療の安全性に関わる情報である	—	異種移植に伴う公衆衛生上の懸念は国際的な課題であり、我が国の異種移植ガイドラインをOECDやWHOで説明した。ガイドラインの適切な運用や見直しに必要な各国の規制状況やインフォームドコンセントに関する情報を収集し、厚生行政へ提供した。効果的な対応には、患者やその近親者の積極的な協力が必要であり、インフォームドコンセントの役割が極めて大きい。異種移植に関する指針を周知するとともに、我が国の指針に、インフォームドコンセントのフォーマットの追加を考慮する必要があることを示した。	—	0	12	1	0	5	1	0	0	0	

生合成解析と遺伝子組換え技術を基盤とする薬用植物の活用に関する研究	18	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】	木内 文之	カンゾウにおけるグルチルリチンの生合成中間体の解明は、今後の酵素並びに遺伝子の解析の基盤となる。また、ジンコウノキの樹脂化過程を明らかにできた点は、資源が枯渇しつつある沈香の人工的な生成に向けた研究としても重要である。薬用植物二次代謝酵素のエンジニアリングによる新規化合物の生成は、酵素のエンジニアリングによって望みの化合物を生成させるための基礎研究としての意義が大きい。薬用植物種子の保存・発芽条件等は、今後薬用植物資源を保存・活用していくために必須のものである。	グルチルリチン生合成過程の解明は、カンゾウの栽培において現在課題となっている。日本薬局方で規定するグルチルリチン含量(2.5%以上)の確保の糸口になることが期待される。また、植物二次代謝酵素の新しい利用法並びに酵素エンジニアリングによって、新規化合物を得ることができることを示したことは、新しい医薬品開発のための創薬シード化合物ライブラリの拡充に貢献するものである。	遺伝子組換え薬用植物の環境に与える影響の評価項目の一つとしてのアレロパシー試験法について、3種類の試験法を検討し、具体的評価手法として設定可能とした。	—	—	0	5	0	0	7	1	0	0	0
ヒトゲノム研究に必要な培養細胞研究資源の品質の高度化に関する研究	18	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】	水澤 博	細胞資源のウイルス検査体制の確立ならびに新たな品質評価法の開発を実施し、細胞資源の高度化を行った。これにより細胞資源の品質に関して確固たる地位を築き、生命科学の基盤を構築することができた。今後、日本の厚生労働省の細胞資源バンクとして国家の生命科学の推進に貢献する研究基盤の構築を目指すものである。	本研究事業によって確立された品質の高度化に関する研究成果は、臨床での再生医療・細胞治療へ応用可能な技術であり、細胞の品質評価に関する重要な知見が得られた。これらの技術の応用により、安全性の高い再生医療・細胞治療の実現が期待できる。	細胞のクロスコンタミネーションに関するデータベースをJCRB細胞バンクにて確立しており、その成果により唾液腺癌由来細胞株HSGがHeLa細胞と同一であるということが判明し、HSGを用いて薬理効果を解析した医薬品の添付文書情報の修正を指導した。	細胞の品質高度化によって、広く普及した培養細胞を使用した研究の信頼性向上に貢献できると考えられ、特に公的研究費を使用した研究での研究成果における信頼性向上は行政的観点からも重要であると考えられる。	細胞資源に関する技術講習会を開催し、研究者に適切な方法での細胞資源の取り扱いについて普及活動を行った。また、染色体の詳細解析法に関しても技術講習会を実施し、本研究の成果の普及に努めた。	2	23	3	0	30	3	0	0	0
ゲノム創薬およびゲノム医療技術の開発・臨床応用に資する画期的な霊長類研究リソースの開発研究	18	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】	寺尾 恵治	ヒトゲノム解析の成果を基にした、新規治療薬および医療技術の有効性と安全性を評価するモデルとして、ヒト疾患に類似したC型肝炎、循環器疾患、認知症、骨粗鬆症などの霊長類疾患モデルの開発を試み、有用な自然発症及び実験誘発モデルを開発した。	今回開発した霊長類疾患モデルを用いたトランスレショナル・リサーチを積極的に展開し、新規の医薬品および医療技術の臨床応用を促進する必要がある。	—	—	カニクイザルのES細胞および各種遺伝子リソースが整備されたことで、カニクイザルをモデルとした医薬品及び医療技術開発を細胞レベルおよび分子レベルで推進することが可能となった。	1	13	7	1	48	6	0	0	0
疾患関連遺伝子の機能解明のための疾患モデル動物資源の開発と高度化に関する総合的研究	18	18	ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】	松田 潤一郎	ヒトゲノム研究用資源としての疾患モデル動物の系統維持、胚・配偶子等の保存・供給、遺伝学的及び生物学的品質管理などに関する総合的研究を行い、疾患モデルマウスの効率良い繁殖維持法の改良、マウスの体外受精能に関与する蛋白質の同定、凍結マウス精子の簡便な輸送法開発、近交系マウス卵子のガラス化保存の実用化、人獣共通感染症であるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)汚染検査法開発などを行い、成果は多数の国際的学術誌に掲載された。	本研究は、疾患モデル動物がゲノム医学、ゲノム創薬などの研究にスムーズに有効に利用されるための実験動物研究資源の基盤整備を科学的に支えるためのものである。先進的な治療法や画期的な医薬品開発のためには、臨床応用の前に必ず動物実験を行い、その有効性や副作用などを検討する必要がある。臨床応用を目指した動物実験に、疾患モデル動物が高品質で迅速に研究者に供給される体制作りを整備することで、本研究は臨床研究を大いに推進するものである。	直接は一旦し、実験動物を生体や凍結胚・精子などで世界的に輸出入を行う場合に、人獣共通感染症の病原体の拡散が懸念されており、医学研究や創薬研究を支援する疾患モデル動物資源バンクの構築は、厚生労働行政上も重要な課題であり、今後、長期的、安定的な体制の整備を持続的に行うための基盤研究が着実に推進された。	関連研究として、疾患検査法の特許出願を1件行った。実験動物学会、遺伝学会などで厚生労働省傘下の実験動物バンクとしてパネル展示を行い、パンフレットを配布するなど広く広報宣伝活動を行った。さらに、実験動物バンクのホームページ(http://animal.nibio.go.jp/)を開発し、成果の普及、利用を行った。また、各専門学会で成果の発表を多数行った。	9	37	0	0	47	15	1	0	3	
ナノレベルイメージングによる分子の機能および構造解析	14	18	萌芽的先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	盛 英三	タンパクの構造と機能を可視化する技術を確認した。タンパク構造解析技術については本邦では医療機関における初めての構造生物学研究室の開設となった。5年間の研究で新規タンパク4種の構造解析に成功した。機能イメージングについては世界に先駆けてFRET法による細胞内タンパクの活性化を実現した。	分子標的治療薬開発の基盤となる技術を確認した。今後はこの5年間の成果をもとに具体的な創薬研究に移行できる。すなわち、標的タンパクの活性中心部の構造情報を基にして、その部位と相互作用する最適な分子を選択する。この方法により、効果が大きく副作用の少ない分子標的薬の開発に道を開く。本研究では、医療機関から疾患治療薬を発信する端緒となりうる。また、難治性疾患の克服に向けた治療薬の開発を期待できる。	特に関係はない。	総合科学技術会議が指定した国の重要研究課題のひとつであるナノテクノロジーの領域では、厚生労働省に医療出口を見据えた研究が期待されてきた。本ナノレベルイメージング研究は厚生労働省のナノメディシン研究の一翼を担って医療出口を見据えたナノテクノロジー研究という期待に答えることができたと考えている。	研究成果を一流の科学雑誌に発表することができた。(Nature, Nature Medicine, EMBO Journal, Proceedings of National Academy of Science,他)。Japan Nano2007, Nanobio EXPO, American Academy of Nanomedicineなど国際的ナノテクノロジーの学術集会で研究成果を発表した。	14	370	39	5	68	90	16	0	8

微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発	14	18	萌芽的先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	垣添 忠生	磁気誘導カテーテルの誘導補助に導入しようという取り組みは古くからあるが、効果が不明確であるため現在一般的に施行されていない。これに対して意義の明確な磁気誘導医療技術として、早期胃がんの内視鏡切除時に、手術の助手のように磁気誘導微細鉗子で切除を補助する。磁気アンカー機器装置を開発した。本邦において進んでいる内視鏡治療と胃がん診療を組み合わせ、新たな技術である磁気誘導の医療への導入を行うなど、国際的にも本邦の技術を示す意義の大きな開発成果であると考えられる。	診断機器の進歩と普及によって多数発見される、超早期で微小がんを含む病変に対して、これまでの診断・治療を行った場合には精度が低く、侵襲も過剰である可能性がある。そこで消化管や血管などの体腔を介した、本来適切な生体構造との適合性が高い、低侵襲で効果的、正確で安全な診断・治療機器の開発が必要である。この点で磁気アンカーは早期胃がんの内視鏡的な切除を標準化する技術であり、また微細内視鏡は生体から局所治療まで広く応用可能な技術であり、臨床的意義は大きいと考えられる。	これまでガイドライン等の開発は行っていない。しかし将来磁気誘導微細鉗子（磁気アンカー）による早期胃がんの内視鏡的切除が標準化される段階で、磁気アンカー機器装置を使用した適切な切除法としてガイドラインを作成する可能性はあると考えられる。また磁気誘導医療が標準化される場合には、強力な磁気装置を医療に使用するための安全指針の作成を行う可能性はある。	磁気アンカーを使用した早期胃がんの内視鏡的切除はこれまでに、BT戦略会議資料、ナショナルセンターの独立行政法人化を考える有識者会議の資料、オランダ健康福祉大臣視察時の提示資料、また次世代医療機器評価指標策定事業の医療機器審査WGのナビゲーション医療分野のモデル機器として使用されている。	21	82	16	4	12	6	49	4	2	
半導体などナノ粒子によるDDS	14	18	萌芽的先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	山本 健二	副作用の軽減、治療効果の向上、疾病治療にあたってQOLの向上を実現するため、半導体などナノ粒子を用いて薬剤や遺伝子の伝達システムを開発することを目的とする。	半導体ナノ粒子による生物医療応用において、腹腔マクロファージ染色による研究は、手術後癒着についての治療および予防法を開発する可能となり、硝子体染色による研究は、高齢者の失明の原因となる網膜はく離前の検査が可能となった。またブロックポリマーによる遺伝子治療は、動物実験で大きな結果を得、ヒトへの臨床が間近い。さらにiRNAを使ったアテロコラーゲンによる、安全で非常に効果的な、がん治療は、前立腺がんや乳がん治療に大きな期待が寄せられている。	—	—	5年間の研究において直接関わる研究論文において主要な英文論文は、375編であった。またこの研究に関連する特許数は33件。日経新聞報など新聞報道は4件であった。また主要国際会議開催は、Photonics West/ BIOSにおいて2007年、2006年、2005年の3年の間、Quantum Dotsの生物・医療応用について主催した。また神戸大学において量子ドットの公開シンポジウムを2007年、2006年の2年の間、2回行った。	13	345	14	0	79	39	29	0	5
ナノメディシンの実用化基盤データベース開発及び評価に関する研究	14	18	萌芽的先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	長谷川 慧重	ナノメディシンに関して、技術シーズ情報と医療ニーズ情報を有し、さらに実用化ビジョンなどをディスカッションするナノメディシンフォーラム機能をも有するため、わが国におけるナノメディシン研究の効果的・効率的推進及び国際競争力維持に貢献している。	ナノメディシンに関して、医療ニーズ情報が系統的かつ豊富に蓄積されたデータベースは、国内外に未だ存在しておらず、データベースのみが医療ニーズに基づく開発を実現させる。	事前評価のスクリーニング作業としてピアレビューの導入を提案し、実施手順を示した。	指定研究運営委員会による適切な評価及び進捗管理等により、指定研究グループ全体では原着論文1123件、出願特許166件の実績を達成した。	これまで11回のナノメディシンフォーラムを開催し、延べ53名の研究者・臨床家・実務家の講演、参加者640名の実績を有する。これによりナノメディシン研究の社会定着に貢献した。また、世界に先駆けてナノメディシン情報が系統的かつ豊富に蓄積されたデータベースを構築した。	0	0	0	0	0	0	0	0	0
標的ペプチド付加型感温性ナノミセル及び高周波焦点照射による局所DDSの開発	16	18	萌芽的先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	石坂 幸人	標的化に良好な磁性体ナノ粒子を作成し、これに標的ペプチドを付加したフロロブを用いて、癌病変のMRI画像の得る事が可能になった。一方、42度で急激に融解する温度反応性リポソームを開発し、このリポソームに抗癌剤を包埋し、外部から加熱誘導することで、局所における癌組織の増殖を抑制することが可能になった。	理想的な化学療法を実現するためには、標的病巣を的確に検出し、選択的に薬物を送達する技術の確立が必要である。最近、MRIにより病変を検出しながら、高周波照射を用いて患部温度を上昇させることで、温熱加療を可能にする医療機器が開発された。本研究課題で開発されたシステムは、このような機器を用いた非侵襲的治療の実現に貢献するものであり、この3年間で得られた研究成果は、今後の臨床展開において、重要な情報となる。	—	—	温度応答性リポソームに関する報道。日経サイエンス、2006年9月号 18ページ。「熱すると抗癌剤を放出」朝日新聞夕刊(2006. 5. 15)「抗がん剤放出に」温度スイッチも、実験でがん抑制効果」日経新聞朝刊(2006. 5. 15)「抗がん剤集中投与微小カプセル開発」日刊工業新聞(2006. 5. 15)「体外から温めると壊れるDDS高効率にがん狙い撃ち」毎日新聞夕刊(2006. 5. 22)「温めると壊れる微小カプセル、抗がん剤病巣狙い撃ち」	0	12	3	1	10	3	5	0	0
テラーメイド医療用全自動DNAチップ診断機器の開発	16	18	萌芽的先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	源間 信弘	血液1滴から簡単にDNAを解析できる小型の全自動DNAチップ診断機器は世界的にも例がなく、今後テラーメイド医療への貢献が期待される。また、検出が非常に難しいとされている薬物代謝酵素CYP2D6の遺伝子欠損/重複を、DNAチップを使って精度良く検出できたことは大きな成果と考えている。	フルワリン臨床試験(薬物代謝酵素CYP2C9の遺伝子多型判定による薬物動態予測)や、禁煙指導に関わる臨床研究(薬物代謝酵素CYP2A6の遺伝子多型判定による喫煙行動との関連性)から、安全な薬物療法の実践、さらには予防医学にも繋がる有用な成果が得られた。	次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会(2006/6/15)で、「テラーメイド医療用DNAチップ診断機器」が新たな分野として選択され、医療機器としての評価指標ガイドライン策定に向けた活動が開始された。	第1回医療テクノロジー推進会議(2006/9)で、医療機器重点開発促進テーマとして「ゲノム科学・タンパク質科学やIT分野技術等を活用した遺伝子チップ等の簡易診断機器」が選ばれたことを受け、DNAチップの実用化に向けた具体的な戦略の検討を行なった。	「薬剤感受性・副作用判定DNAチップ・システムの研究・開発について」と題して、本研究事業への取り組みを2004年7月27日に新聞発表。日経産業新聞、日刊工業新聞、化学工業新聞、時事通信などに取り上げられた。	4	6	3	1	21	6	15	1	7
重度の起立性低血圧による暈たきりを防止するバイオニック血圧制御装置の要素技術の開発及びその臨床応用	16	18	萌芽的先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	谷 俊一	本研究では、従来、定性的な解明にとどまっていた動脈圧反射の機能を伝達回数というきわめて定量的な手法を用いて同定し、その動作原理を機能再建装置に移植するという「統合と合成」による機能再建の技術が用いられる。国の内外にこのような着想での血圧制御装置の開発に関する研究はみあたらない。	血圧を外部装置を用いて、フィードバック制御する手法は、術中の血圧自動管理に應用された。	—	—	日経産業新聞2004年6月1日号の創造主義宣言という特集の中で、新しい医療技術として紹介された。共同通信社2004年10月12日号の医療新世紀という特集の中で、最新医療情報として紹介された。	19	20	5	1	108	26	8	0	2

ミスマッチ塩基対結合リガンド固定化SNP検出デバイスに関する研究	16	18	萌芽の先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	中谷 和彦	世界に先駆けてミスマッチ塩基対結合リガンドを用いたSNPタイピングデバイスの開発に成功した。また、本デバイスを実用化する上で問題となったSNPタイピング手法そのものの改良を行い、実用的なタイピング法を考案、実証した。さらに、小分子によるミスマッチ認識機構をその構造とともに明らかにした。	実用的なSNPタイピング手法を考案、実証した。	—	—	小分子によるミスマッチ認識機構をその構造とともに明らかにした成果を、Nature Chemical Biologyの創刊第一号に発表し、注目を浴びた。	0	43	0	0	42	8	7	0	0
ドライ比色法による微量血液分析在宅診断チップ	16	18	萌芽の先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	堀池 靖浩	微小流体力学(microfluidic)やμTAS(micro total analysis system)等の近年、盛んに研究が行われている分野での個々の成果を有機的に構築し、痛み無く微量血液を採取する技術、この採取した血液から複数の項目を同時に分析するチップを開発した。これらの技術は当該専門分野での一実用化例として、今後産業化に結びつく可能性を示すことが出来た。	無痛で微量の血液を簡単に採取する技術は、もちろん薬事法の範疇のため実用のためには様々な課題があるが、人類永遠の夢であり、このような技術を世に示すことが出来たことにより、採血はもろろんのこと、薬液注入など様々な応用の可能性を示すことができた。またこのような微量の血液から複数項目を検査することが出来るチップは、無医村や緊急時などの遠隔診断を行う際の重要な診断ツールとして有効である。	—	—	平成18年7月21日、日本経済新聞紙上にて、「自宅で簡単に測定」と題し、本研究のチップを使い、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロールの血中脂質3項目を測定する例が紹介された。	2	8	15	0	18	9	6	0	0
細胞内動態制御機能を有する新規細胞選択型ナノ遺伝子キャリアの開発と遺伝子治療への応用	16	18	萌芽の先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	川上 茂	In vivo遺伝子治療の実現には効率的に標的細胞に遺伝子を送達する技術の開発が不可欠であり、世界中で独自のベクター開発研究の推進・振興が強く望まれている。本研究では、in vivoにおいて糖鎖認識機構による基質認識性を利用して、遺伝子・核酸医薬品を投与部位から標的細胞内まで送達させることができる高度な機能を発揮する多機能性標的指向型ナノ遺伝子キャリアの開発に成功した。また、遺伝子・核酸ターゲティングに必要な安定性、レセプター認識、エンドソーム脱出等を改善させる為の製剤設計の最適化に成功した。	難治性疾患に対する遺伝子治療技術の開発が強く望まれている。本研究では、遺伝子治療を実現する上で必須な技術基盤となる高度な機能を発揮する多機能性標的指向型ナノ遺伝子キャリアの開発を行い、新規遺伝子・核酸ターゲティングシステムにより癌や炎症疾患に対する画期的な遺伝子治療法が可能であることを動物レベルで証明することに成功した。これらの知見は、今後の難治性疾患に対する遺伝子治療法の開発において重要な基礎的情報となり得ると考える。	—	—	通常の簡便な投与法で遺伝子治療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の改善に繋がることから、本研究の社会的貢献度は大きい。また間接的に期待される社会的成果として、遺伝子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、遺伝子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。	0	37	3	3	20	7	2	0	0
1分子PCRデバイスの開発	16	18	萌芽の先端医療技術推進研究【ナノメディシン分野】	野地 博行	フェムトリットルチャンパー内に閉じこめたDNA1分子に対して、制限酵素反応や、DNA長の長さ計測による直接決定が可能となった。また、チャンパー内でのDNA増幅反応に必要な、マイクロヒータを開発し、数十回のPCRサイクルにも耐えうる様に改良を行った。	まだ、基礎的な研究段階を抜けていないため、直接的な成果は得られないと考えられるが、今後、臨床の場において、PCR反応を用いた特定遺伝子の検出や、有害細菌などの検出を実際の現場で迅速に検出できるようなシステムの構築を目指している。	—	—	—	1	3	0	0	0	2	0	0	0
トキシコゲノミクス手法を用いた医薬品安全性評価予測システムの構築とその基盤に関する研究	14	18	トキシコゲノミクス研究	漆谷 徹郎	150化合物についてのラットの毒性データと遺伝子発現データを統合データベースに格納し、解析システム、安全性予測システムからなるTG-GATEsを完成した。このシステムの活用により安全性試験の大幅な効率化が期待できる。また、基盤研究により得られた成果は多くの論文として結実し、毒理学の進歩に多大な貢献をした。	本プロジェクトはもともと、前臨床段階でのラットを用いた毒性試験の効率化・高精度化を目標としていた。薬物開発に必須の項目である毒性試験の改良は結果的には臨床における安全性にも通じる。しかし、ゲノミクスデータによる臨床での安全性予測精度の向上は大きな課題であり、これは本プロジェクトの成果の上に立つ後継プロジェクトの中心的なテーマとなっている。	本プロジェクトで完成したデータベースは、将来にゲノミクスデータを申請資料として使用する場合のリファレンスとなる。かつデータ評価の基礎となる。現在厚労省医薬品食品局・総合機構と打ち合わせを始めており、このデータベースを基にした後継プロジェクトにおいて、ガイダンス案作成のためのワーキンググループを組織する予定である。	第4回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会(2007年3月2日)において、本研究成果と将来展望を説明した。	2002年9月13日、化学工業日報にプロジェクト開始の紹介、2004年9月3日、日本経済新聞夕刊にプロジェクト進行状況の紹介、2007年3月7日、読売新聞夕刊にプロジェクトの成果の紹介、2007年2月13日、薬学会館において研究成果を発表する公開シンポジウムを開催した。	0	233	21	3	362	99	3	0	4
ゲノム情報を用いたエイズワクチン開発と発症阻止に関する基礎的研究	16	18	政策創薬総合研究	塩田 達雄	HIVの病態進行に関係する遺伝子多型を明らかにすることができた。また、ワクチン開発において重要な因子である抗原と免疫方法ならびに効率的な抗原提示方法に関する基礎的情報を得ることが出来た。成果は、AIDS、Journal of Virology、AIDS Research and Human Retroviruses等の雑誌に掲載された。遺伝子多型解析結果に関して国内外からの反響は大きく共同研究の申し込みも多かった。	母子感染したと考えられる逆転写酵素阻害剤(RTI)耐性関連変異を持ったウイルス株がRTI未使用下でも長期間存在すること、そして抗HIV療法の予後を知るためには、血中ウイルスの中のほんの一部を占める集団の薬剤耐性の検討も必要であることが示唆された。また、3剤複合療法によるCD4陽性細胞数の回復速度と強く相関する1箇所の遺伝子多型を見出した。この知見について海外でも同様の傾向が認められるか否かの検討を現在行っている。	現時点ではガイドライン等の開発までは進んでいないが、抗HIV薬の有効性や副作用を決定する宿主因子を同定するための研究が進んでおり、将来、これらの因子を体系立てて整理できれば、副作用を回避するためのHIV感染症の治療ガイドラインの改訂に寄与できると考えている。	本研究によりHIVの病態進行に関係する遺伝子多型を明らかにすることができた。これらの遺伝子多型がHIVの病態進行に影響する分子機構を明らかにできれば、新たな抗HIV薬の開発に寄与できると考えている。	0	37	0	0	33	7	0	0	0	

エイズ発症機序・宿主防御免疫機構解析のための動物モデルの確立およびその応用	16	18	政策創薬総合研究	俣野 哲朗	本研究のようにMHC遺伝子多型についてハプロタイプレベルで情報が整備されたエイズモデルは他に例をみない。特に、本研究により同定したMHCハプロタイプ90120-a共有群は、CTL誘導ワクチンによりSIV複製制御にいたる世界で唯一のモデルであり、HIV/SIV慢性持続感染成立機序やワクチン誘導CTLによるウイルス複製抑制機序の解明に結びつく系として、その専門的・学術的意義は極めて高い。	本研究で得られたシステムは、ヒトHIV感染に最も近い優れたエイズモデルの確立に直結すると期待され、エイズワクチンをはじめとするエイズ発症阻止法開発において、有効性・安全性評価用前臨床試験だけでなく発症阻止に結びつく機序解明にも極めて有用なエイズ動物モデルである。特に、MHC遺伝子多型とワクチン効果との相関についての解析が可能となり、CTL誘導予防エイズワクチン開発における抗原選択において重要な情報の提供が可能となった。	—	MHCハプロタイプ共有群の樹立は、抗エイズ薬開発に有用であるだけでなく、その他の感染症に対するワクチン開発や再生医療・遺伝子治療等先端医療開発の前臨床試験の向上に寄与することにより、これらの医療の臨床応用実現において高い貢献度を有すると期待される。	研究内容について、東京新聞科学欄(平成16年6月29日)、IAVI Report(国際エイズワクチン・イニシアチブ・レポート平成16年8月)、およびMedical Tribune誌特集(平成16年9月9日)に掲載。	0	40	1	5	54	29	4	0	0
小型動物を用いたエイズワクチン・エイズ薬の予防治療効果評価系の開発	16	18	政策創薬総合研究	田中 勇悦	ヒト化マウスを使ってワクチンや新規薬剤を評価する以下の3つのシステムを開発した。(1)PBMCを移植したhu-PBL-SCIDマウスを用いてヒト樹状細胞(DC)の免疫誘導能を利用するHIVワクチンの評価系、(2)ヒトIL-4を産生するhu-PBL-SCIDマウスを用いてX4 HIV-1に対する薬剤やワクチンの評価系、(3)ヒト造血幹細胞(CD34+)を移植したNOGマウスを利用し、HIV-1の長期持続感染における抗HIV-1薬やヒト抗体応答の評価系である。	本研究で開発された評価系はワクチンや新規薬剤の前臨床試験として応用できる。つまりこの系では、野生HIV-1株と多剤耐性HIV-1株を用いた評価も可能である。一方、新規HIV-1薬剤として注目されているもの一つはケモカイン受容体アンタゴニストである。CXCR4アンタゴニストの簡便なヒト化マウス評価系の開発は遅れていたが、IL-4を産生するヒト化マウスを開発しin vivoでのX4 HIV-1に対する効果の評価を可能とした。	—	—	分担研究者の山本直樹博士らの研究で、平成18年11月20日、日経新聞(全国版)において、「HIV抗体作成に成功: ワクチン開発に未知: マウスで感染実験」という見出しの記事が紹介された。これはヒトの造血幹細胞を移植したNOGマウスにHIVを感染させて長期にわたり持続感染と抗体産生を報告した論文の内容を報道したものである。	0	63	0	0	87	29	0	0	0
多剤耐性HIV-1による治療困難症例を克服するための新規治療薬剤・治療法開発研究	16	18	政策創薬総合研究	杉浦 互	専門的・学術的観点からの成果(200文字程度。最大250文字)既知の治療薬剤とはその阻害機序が異なる新たな抗HIV候補化合物を見出した。その作用点の解明によりHIVの宿主との相互作用がよりよく理解されることが期待される。アクチノビンのHIV阻害機序が構造学的に明らかになり、実用化に近づいた。新薬探索を通じて薬剤感受性測定系など独自の薬剤探索系の開発に成功した。	同定された新たな抗HIV薬候補化合物は、既知の治療薬剤に対して耐性を獲得したHIV株に対しても有効であり、実用化すれば薬剤耐性のために難治に陥っている症例の救済が期待される。アクチノビンの開発研究では構造学的解析の結果、より阻害活性のつよい分子の開発に成功した。アジア・アフリカなどHIV感染が拡大している地域でのHIV感染予防薬としての使用が期待される。	—	—	—	0	21	1	17	40	23	2	0	0
HIV融合過程を標的とする耐性克服型新規治療薬の開発	16	18	政策創薬総合研究	松岡 雅雄	複数の抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)剤を組み合わせた併用療法劇的な効果によりHIV感染者の予後は大きく改善されているが現在の治療ではHIV排除は不可能であり長期に亘る服用が不可欠である。このため耐性ウイルスの出現は避けられず、新規治療薬が必要とされている。本研究では耐性ウイルスにも有効な融合阻害剤の創出に成功しており、今後の臨床開発が期待される。また経口投与可能な融合阻害剤の開発が待ち望まれているが、本研究でリード化合物を同定しており今後の開発が重要である。	現在、HIV感染症は抗HIV薬の開発によりコントロール可能な疾患へと変貌しているが、これまで逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤が主に開発されてきたが、融合阻害剤(Fuzeon)は非常に有効であるが耐性ウイルスの出現が報告されており、本研究で開発された耐性ウイルスにも有効で強力な抗HIV活性を有する融合阻害剤の開発は臨床的にも大きな意義を有する。	本研究はガイドライン等の開発とは直接関連しない。	これまで抗HIV薬に関しては欧米を中心に開発が進められてきた。抗HIV薬開発において日本発の新薬開発は大きく後れを取っており、新規標的に対する薬剤開発は医学のみならず産業面でも重要な側面を有する。	現時点で世界では約4000万人がHIVに感染していると推定され、さらにその数は増加の一途を辿っている。薬剤が開発され、感染者の予後は大きく改善されているが、途上国では一部にしか投薬ができていない大きな社会問題となっている。新規薬剤、特に安価な小分子化合物の開発は感染者にとって福音となるだけでなく、より多くの人々が服用可能となり感染拡大を止めることにも繋がる。本研究の成果の一部は日経産業新聞の記事として掲載された。	0	41	0	0	55	27	5	0	0
抗エイズ薬開発のための小動物評価系の開発と新規治療薬の開発研究	16	18	政策創薬総合研究	岩倉 洋一郎	小動物を用いた抗エイズ薬やワクチンの評価系を開発するために、宿主障壁となることが分かっている遺伝子を全て人型化したマウス、ラットを開発した。また、新たにウイルス遺伝子の核移行関与分子が障壁に関与していることを明らかにした。一方、NOGマウスにヒト造血幹細胞を移植することにより、効率的にヒト血球系が再構築できることを示した。今後、これらの系をさらに改良することにより抗HIV薬評価系ができる見込みである。この他、Dectin-1が真菌の日和見感染防御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。	本研究ではHIV感受性マウスの作製の他に、抗HIV薬やその標的の探索を行った。その結果、HIVの活性化にはNfkBが重要な役割を果たしておりIkb kinase阻害剤のACHPがHIV活性化を阻害すること、arginine deaminase (ADI)がHIVの複製を阻害することなどを見いだした。これらの分子は抗HIV薬として開発できる可能性があり、今後小動物モデルを用いてその効果を評価する予定である。また、Dectin-1を標的とする真菌感染防御薬の開発が示唆された。	—	—	Dectin-1遺伝子を欠損させたマウスを作製し、この分子がエイズ患者に見られる日和見感染として大きな問題となっているP. carinii感染防御において重要な役割を果たしていることをNature Immunology誌(2007年)に発表し、朝日新聞や日経新聞、東京新聞などに掲載され、大きな反響があった。また、組み換えウイルス及びその用途(特願2004-296734)、および、齧歯類での免疫不全ウイルス増殖に必要なヒト遺伝子(特願PCT/JP2004/005607)を特許出願した。	0	101	0	8	110	21	3	0	0

エイズ医薬品候補物質のスクリーニングを基盤とした、抗エイズ新薬開発に関する技術的研究	16	18	政策創薬総合研究	棚元 憲一	総計1332のサンプルについて、マイクロプレート法、MAGIC-5アッセイによる抗HIV活性スクリーニングを行い、マイクロプレート法では21、またMAGIC-5アッセイでは83と多くの活性物質を得た。活性自体も強いものが多く含まれていることや、多くは天然由来の粗抽出物であること、さらに新規作用機作をうかがわせる化合物も得られたことから、今後の創薬への発展が大いに期待される。	現在、耐性株、多剤併用療法の観点から、新しい作用点を持つエイズ医薬品が求められているが、本研究は、広範な新規化合物探索と作用機作解明という研究手法から新規候補物質が期待されるものである。実際得られた陽性サンプルの中には、マクロファージ好性ウイルスのみの増殖を選択的に抑制する化合物、セコンドレセプターに作用する化合物等、すぐれたエイズ薬のリードとなる可能性を示す多くの化合物を得ている。今後さらに詳細な作用機作を解明すると共に、化学的な検討を加えることにより、創薬への発展が大いに期待される。	-	新薬候補物質の探索のためのスクリーニングを行うには、それなりの施設、背景、合目的性が必要であることから、大企業はともかく、候補物質を持っている多くの企業、大学では容易にスクリーニングシステムを持っていないのが現状である。日本におけるエイズ医薬品候補物質探索有効に機能させるため、本研究班は積極的なサンプル収集と、応募者の利便性を考慮したスクリーニングシステムを構築し、多くのサンプル提供を受け、行政的な貢献を遂行している。加えて、耐性菌ライブラリー作成等、耐性ウイルス研究も推進した。	特許の取得[発明の名称] 抗ウイルス剤出願日 平成18年2月7日 出願番号 特願2006-030248	9	123	0	0	48	23	1	0	0
バイオフィトニクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	16	18	政策創薬総合研究	川西 徹	細胞機能解析用のバイオフィトニクスプローブを設計・作製・利用し、創薬における様々な局面に応用可能な、細胞組織障害の簡便かつ定量的解析法の開発研究を行い、各種カスパーゼカスケード解析用プローブ、細胞内伝達反応を局所的に制御可能なターゲット化合物、K+チャネルに関連する細胞障害解析用細胞モデル、多光子励起顕微鏡によるin situ組織障害解析系、および薬物の脂肪蓄積誘発性スクリーニング系の開発に成功し、また組換えタンパク質生産細胞のタンパク質生産能モニタリングも試みた。	本研究で開発したバイオフィトニクスプローブを用いた細胞障害解析法は、医薬品候補化合物のハイスループット・スクリーニング、医薬品候補化合物の作用メカニズムの解析、医薬品候補化合物の有害作用の解析等に利用され、画期的な創薬の基盤技術となる。さらにこれらの技術は、開発された医薬品の製造管理、品質管理にも応用が可能である。このように医薬品開発の促進、および医薬品の品質の確保・向上を通じて、疾病治療に貢献する。	創薬は国民の健康維持に貢献するとともに、医薬品産業は知識集約産業であることから、21世紀の我が国の産業基盤として注目を浴びている。しかし一方で、医薬品開発のコストの増大、承認医薬品数の減少が問題としてクローズアップされている。この問題点を克服するために、現在疾病マーカー、毒性マーカー等の評価指標の確立および簡便な評価法開発が世界的な課題となっている。本研究は、この課題の解決の原動力となる研究であり、今後開発された解析法の標準化を経て、医薬品承認申請ガイドライン等に取り入れられてゆくと考えられる。	バイオフィトニクスプローブを用いた細胞障害解析法は、創薬基盤技術として重要であるばかりでなく、疾病の診断への応用、疾病の治療への応用など、医療全般への応用の可能性を秘めた波及効果の大きい技術である。したがって、国民の健康維持、安心・安全をはかるという意味からも、行政的にも継続的に推進すべき課題である。	バイオフィトニクスプローブによる生体機能測定法を支える基盤技術は、ミクロ有機合成技術、ナノテクノロジー、バイオテクノロジー、分子細胞生物学、光学技術、エレクトロニクスであるが、これらはいずれも我が国が得意とする分野であり、かつ21世紀においても我が国において成長が期待される産業である。したがって本研究の成功は、これら技術分野に開発目標を与え、その活性化を促し、我が国の産業技術の国際競争力の強化に結びつくものである。	0	51	14	1	80	6	0	0	0
成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	16	18	政策創薬総合研究	緒方 勤	SHOXエンハンサー領域の同定は、発現調節機構の解明に有用である。遺伝子改変マウスに基づく成長障害治療法の開発ができたことは、国際的にも大きな意義を有する。そして、インプリンティング異常症に起因する成長障害では、現在Nature Geneticsに第14染色体ダイソミーについてNature Geneticsに論文を投稿中である。	SHOX遺伝子導入は、すべての成長障害患者の治療法となりうる。成長障害を、単一遺伝子疾患、インプリンティング異常症、多因子疾患の観点からアプローチする道筋を明確にした。	-	-	-	0	43	67	4	62	11	3	0	0
動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	16	18	政策創薬総合研究	望月 直樹	これまでスフィンゴシン1リン酸(S1P)受容体は、S1P1-S1P5まで同定されているが、個々の機能について検討できないのは拮抗薬がないためであった。今回S1P3の拮抗薬の開発により血管平滑筋収縮にS1P3が重要であることがわかった。	S1Pが顕著な冠動脈収縮を誘発することが確認できた。S1Pは凝集血小板から分泌されるために冠縮を起こす重要な因子であり、これが今回開発したS1P3拮抗薬で完全に阻害できたことから、血管収縮の薬理候補になりうる発見となった。	ガイドラインの作製に貢献するような成果となる研究ではないと考える。	日本人の冠動脈疾患では収縮型の狭心症も多く、重症な場合にはこれまでの冠縮薬やカルシウム拮抗薬の効果がない場合もある。S1P3拮抗薬はこのような難治性の狭心症の新規治療薬にもなりうる。当該研究じきょうによって、新規薬剤が合成できたことは非常に重要である。	特許の問題もあり公にしていなかったが、今後血管収縮に効果があるという情報を広く伝えていきたいと考える。	0	23	0	0	0	7	1	0	0
遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	田上 昭人	α1アドレナリン受容体、バソプレッシン受容体の各サブタイプの生理機能を明らかにすることに成功し、これらの受容体特異的薬物の新たな薬物効果を見いだした。これは、受容体の機能を解明し、新たな薬物効果を見いだすという当初の目標を達成し、今後の創薬に重要な知見をもたらしたものを考えている。	α1受容体拮抗薬は、降圧剤、前立腺肥大症の排尿困難の改善薬として広く用いられているが、その作用機序・副作用について解明を行ったことは、今後の薬物療法において非常に有用と考えられる。バソプレッシン受容体の機能解明により今後受容体特異的薬物の薬物効果副作用を推定する上で非常に有用となる。	-	-	-	0	7	0	0	26	0	0	0	0
病態時の慢害情報伝達に関するプリン受容体の機能解明	16	18	政策創薬総合研究	井上 和秀	炎症性疼痛では炎症組織での一次求心性神経(DRG)におけるP2X受容体の興奮性が増強され、慢害受容を亢進させていることが明らかとなった。上位中枢では扁桃体中心核のプリン受容体が神経因性疼痛成立に関与している。原子間力顕微鏡により、各種受容体構造に関する高解像度解析手法の検討を行った。さらにミクログリアにはP2Y6受容体が発現し貪食作用を活性化させることを世界に先駆けて証明できた(Nature 印刷中)。	痛み伝達の様々な段階においてプリン受容体は非常に重要な役割を演じていることが明確になった。難治性疼痛に有効な鎮痛薬創製のシーズを本研究の成果から見いだすことは十分に可能であると考えられる。	なし	なし	2005年12月18日、読売新聞朝刊および各種地方新聞にて、ATP受容体P2X4がミクログリアに発現し刺激を受けてBDNFを放出しそれが原因で神経因性疼痛が引き起こされることが紹介された。	57	106	0	0	160	10	3	0	0

蛋白立体系構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	16	18	政策創薬総合研究	桃井 隆	コンフォメーション病の原因である立体系構造異常蛋白が示す蛋白分解酵素に対する抵抗性の仕組みを解析し、こうした異常蛋白の蓄積凝集が誘導するコンフォメーション病の病態について研究した。恒常的オートファジーはユビキチンプロテアソーム分解系が機能しない場合、小胞体関連分解系(ERAD)の別経路として、小胞体ストレスによるPERK-eIF2αのリン酸化を介して活性化され、ポリグルタミン凝集などの変異蛋白を分解する。	酵母、細胞、マウスの病態モデルを複製し、創薬探索システムを確立し、異常蛋白分解を促進する化合物の探索した結果ケミカルシャペロンや小胞体シャペロンBipの発現を制御する化合物が複数発見された。新規化合物BIXは小胞体ストレス非依存的に小胞体シャペロンBipの発現を誘導し、脳虚血による神経細胞死から保護する作用を有していた。	—	本研究はコンフォメーション病の治療や予防システムの確立において必要であると考えられる。	1.所属する国立精神神経センターにおいて「蛋白立体系構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立」関連意見交換を行った後、ビタサルトサンラフェール大学・医学学校、分子、細胞生物学教授シティア博士による講演会を開催した。講演の内容は「抗体産生系における小胞体品質管理機構について—ERp44の機能」	0	15	0	0	17	2	0	0	0	
高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	16	18	政策創薬総合研究	小川 誠司	ゲノムワイドなコピー数の解析によるがんの遺伝学的異常の研究は、近年注目され、国際的に競争の著しい分野であるが、我々は超高密度のSNPアレイを用いてアレルの組成を含めた癌のゲノムコピー数の高性能なツールCNAGの開発を通じて、本分野の基盤技術の構築を行った。また、実際にSNPアレイとCNAGを用いて膨大な造血器腫瘍ゲノムの網羅的な解析を通して、その分子メカニズムの解明のための重要な手がかりとなる多数の標的分子ないしその有力候補となる遺伝子の同定を行った。	1200を超える造血器腫瘍のゲノムワイドなコピー数異常およびアレル不均衡の解析を通じて、造血器腫瘍で病型特異的に認められる遺伝子異常・染色体異常、およびアレル組成の異常が多数明らかとなったが、これらの知見は、造血器腫瘍の次世代の分子診断技術、分子標的薬開発のための重要な知的基盤を構築するものであり、今後これらのゲノム情報に基づいた造血器腫瘍の新規分子診断法、分子標的治療技術の開発が促進されることが期待される。	造血器腫瘍に認められる染色体異常は、現在、造血器腫瘍に対する治療法に、がんの克服に対する国民の期待は極めて高く、ゲノム解析技術の急速な進歩を背景として、今後、造血器主要の診断・治療は、さらに詳細な分子レベルでのゲノム異常に基づいて行われるようになることは間違いない。本研究で得られた1200以上の造血器腫瘍のゲノムデータは、このような診断・治療のガイドラインを作成する上で重要な基礎データとなる。	—	がんは我が国の死亡率の第一位であり、なお急速な増加傾向にある。平成18年のがん対策基本法の制定をうけて、がんの克服に対する国民の期待は極めて大きい。しかし、既存の治療技術の枠内ではがんの治癒率の著しい改善を求めることは困難であり、ゲノムレベルでのがんの解明に基づいた新たな治療法の開発への地道な取り組みが不可欠である。このような視点から、本研究事業は国の重要ながん克服に向けた取り組みにより、新たな診断技術・治療技術の開発につながる成果が得られた事例として一定の評価にあたいするものと信ずる。	0	36	24	1	78	4	0	0	0	0
脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	16	18	政策創薬総合研究	花田 賢太郎	真菌IPGS活性アッセイに関して384穴プレートを使用した半自動化の開発に成功し、この系を用いて3万以上のサンプルを探索した。この中でいくつかの酵素阻害物質を得たが、その特異性などを決定するに至っていない。なお、本研究で構築したユニークなスクリーニング系は、他の脂質代謝阻害剤のスクリーニング系に応用可能かもしれない。また、哺乳動物細胞におけるセラミド輸送タンパク質CERTの解析に関しては、計画通りに順調に進み、欧文原著論文を研究期間内に2報上梓することができた。	基礎研究であり、臨床面まではまだ進んでいない。しかし、新たな抗真菌剤は免疫力の低下した患者などで特に求められており、IPC合成酵素阻害剤を探索するという研究方向性は社会的ニーズに沿ったものである。また、本研究で構築したユニークなスクリーニング系は、他の脂質代謝阻害剤のスクリーニング系に応用可能かもしれない。	—	—	国際学会会議での招待講演を行った。	0	5	0	3	17	2	0	0	0	
繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	16	18	政策創薬総合研究	香坂 隆夫	JAG1 遺伝子の肝での個体誕生以降の働きに注目し、HGFの発現調節、肝での炎症抑制、macrophage 活性化因子の抑制の三つの働きを見出した。肝繊維症への進展機序として、繊維細胞が炎症を促し増悪させる機序を想定し、その妥当性とJAG1とSAPの関係を検討し、機序を明かにした。肝炎との関連では、JAG1 遺伝子の抗炎症作用を、肝繊維化の機序は、SAPに注目し、その臨床的意義を明かにした。	JAG1 遺伝子異常をAlagille syndrome(AGS)ばかりでなく、胆道閉鎖症、劇症肝炎などにも見出し、肝臓重篤化におけるJAGの意義を臨床的に示した。JAG1は肝での炎症抑制、macrophage 活性化因子の抑制などの働きを通して、肝炎の進展、肝繊維化に関与している。繊維細胞の産生するmacrophage活性化因子としてSAPに注目しその測定方法の開発と肝繊維症における意義について検討した。	繊維細胞におけるmacrophage活性化因子の臨床的意義について検討し、臓器繊維症とくに肝硬変症や腎硬化症の進展機序解明および治療判定に役立てる臨床測定系の開発して検討中である。また、serum amyloid A のELISA測定については、他の繊維化マーカーとの関連を調べ、特異性、感度などを比較検討し、製品化を視野に開発を進めたい。	臓器の繊維化は肝、腎における臓器不全にいたる最終形態である。移植や透析を必要とする臓器不全状態に至ると、医療経済的にも、患者の就業能力の点からも経済的損失は大きい。繊維化から不全にいたる同定を適切な治療により進展を阻止できれば、これらの臓器の予備能力から考え、生活の継続が可能となる。今回、治療の面までは踏み込むことが出来なかったが、機序を明かにし、検査法を開発したことにより、今後の発展が期待できる。	JAG1遺伝子と胆道閉鎖症の関連を示す論文の内容は小児の消化器の専門書であるPediatric Gastrointestinal Diseaseに1/4ページにわたって紹介されている。	0	3	3	5	3	0	1	0	0	0
血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	16	18	政策創薬総合研究	若宮 伸隆	血清レクチン分子MBLが、SCIDマウス系感染実験において、ウイルス中和をおこなうことを明らかにした。これは、マウスモノクローナル抗体以外での内因性因子としてのエイズ中和作用を示すもので、ヒトへの応用への新たな可能性を示した。血管内皮に主に存在するCL-P1研究では、ヒト細胞株や組織での生化学的解析やゼブラフィッシュでの基盤研究により、血管におけるエンドサイトーシスばかりか、初期発生時には形態形成に関与することが明らかになり、生体で非常に重要な役割を担っていることが見出された。	エイズの感染制御は、日本では先進国の中で遅れており、現在の緊要な課題である。WHOからの推奨する、マイクロブライドを中心とする手法が現時点では世界中で模索されており、その中では抗体を主成分とするものが多いが、それ以外に新しい抗ウイルス薬剤や感染阻止薬剤が重要となっている。本研究で証明された抗エイズ作用を有する、血清レクチンMBLは薬剤耐性エイズやエイズのクレイドを超えたものにも感染阻止効果を有する利点があり、新しい候補薬剤になると考えられる。	—	—	—	0	12	0	1	5	9	0	0	0	0

コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析: 癌予防および治療への応用	16	18	政策創薬総合研究	矢野 友啓	各コネキシン(Cx)遺伝子の癌抑制機能解析により、Cx遺伝子の持つ抑制機能の新しい側面が明らかにされ、その機能を利用した癌予防・治療法の試みが行なわれ、本研究事業の最終目的であるCx遺伝子の癌抑制機能に立脚した新しい癌予防・治療法がいくつかの癌で可能になった。また、Cx遺伝子の発現・機能を指標にした癌予防物質および非変異原性発癌物質を正確にかつ迅速にスクリーニングできる方法が確立され、この方法により迅速に有望な癌予防成分のスクリーニングが可能になった。	Cx遺伝子が発癌プロモーション段階からプロゲッション段階(転移も含む)の各癌化段階に抑制的に働き、かつ癌化過程で不活性化されるCx遺伝子の機能を回復させる薬物的な方法論がin vivoで樹立されたこと、さらには現在の抗癌剤治療に対して抵抗性を示す難治性癌にたいして、Cx遺伝子がその抵抗性を軽減する作用が認められたことから、Cx遺伝子の機能に立脚した癌治療の臨床応用の可能性が広がった。	ヒューマンサイエンス振興財団平成16年度ゲノムワーキング会議、2004年9月2日	ヒューマンサイエンス振興財団調査報告書「ゲノム科学と医療—そのフロンティアを探る—」(平成17年4月発行)作成のための資料を提供した。	Cx癌抑制機能とその臨床応用の可能性を、第11回ヒューマンサイエンスバイオインタラクション創薬のための知的相互交流一で紹介し、国際公開シンポジウムInternational conference on physiological and pathological importance of gap junctionsを主催した。	3	27	7	1	45	18	1	1	2	
受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	藤本 純一郎	受精メカニズムや初期胚発生での糖鎖の発現様式について理解が深まったといえる。	基礎研究の成果に留まった。	—	—	今回の研究の範囲では、行政面への波及効果は得られていない。	—	0	30	3	0	15	4	0	0	0
細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	16	18	政策創薬総合研究	江崎 治	細胞内エネルギー代謝制御分子PGC-1 α 、FOXO1を筋肉に過剰発現させたマウスを作成し、生体での役割を推定した。PGC-1 α は、筋肉中のミトコンドリア量を増加させ、個体のエネルギー代謝を亢進させる分子であり、FOXO1は筋萎縮に関与する重要な分子であることを見いだした。魚油はSREBP-1c蛋白の分解を抑制し、肝での脂肪合成を抑制することを明らかにした。低用量の共役リノール酸(CLA)摂取(0.1%、w/w)でも長期間摂取すると、肝肥大、インスリン値の増加を生じ、副作用が認められた。	PGC-1 α 発現量を適度増加させることは肥満の予防、FOXO1機能を抑制することは筋萎縮の予防に有効かもしれない。高齢者の糖尿病は筋肉量の減少、運動量の減少が原因と推定されている。FOXO1の機能を抑制すること、PGC-1 α の発現量を適度増加させることがサルコペニアの新しい予防法として浮かび上がってきた。魚油は肝臓でSREBP-1c蛋白を減少させ、肝での脂肪合成を抑制することを明らかにした。このことはSREBP-1cの活性化により生じる脂肪肝、肥満に対して魚油摂取が有効であることを示唆している。	日本人食事摂取基準で扱われる、n-3系脂肪酸の摂取量測定に参考になる。脂肪肝の予防のガイドラインは策定されていないが、脂肪肝、例えば、C型肝炎、アルコール、高脂肪食、高フルクトース食の成因为推定できれば、どのタイプの脂肪肝に対して魚油が有効か推定できる。	—	癌、2型糖尿病、エイズ、敗血症、クッシング症候群などの病変、絶食、除神経、筋肉を長い間使用しない場合に認められているが、マウスに於いては低用量でも廃用性萎縮の治療法は知られていない。今回の研究で、転写因子FOXO1の活性化が筋蛋白の分解の原因である可能性が示された。FOXO1蛋白の機能を抑制する薬は強力な廃用性萎縮の治療法となる可能性がある。	共役リノール酸(CLA)は欧米を中心に肥満予防の健康食品として広く用いられているが、マウスに於いては低用量でも廃用性萎縮の治療法は知られていない。今回の研究で、転写因子FOXO1の活性化が筋蛋白の分解の原因である可能性が示された。FOXO1蛋白の機能を抑制する薬は強力な廃用性萎縮の治療法となる可能性がある。	0	17	0	0	13	3	7	0	0
アルツハイマー病における新規創薬ターゲット探索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	16	18	政策創薬総合研究	中山 耕造	我々は、 γ -セクレターゼによって、I型膜蛋白質の細胞内ドメインが切り出され、切り出された細胞内ドメインが核に移行して特定の転写因子に結合し、遺伝子の転写を調節するという新しいシグナル伝達様式を提唱している。 γ -セクレターゼはもともとAPPを切断する酵素として発見された物であるが、本研究によってAPPも同様のシグナル伝達様式によってAPPも同様のシグナル伝達様式をとる可能性が高い事が示された。これらの結果は基礎科学に貢献し、国際的にも学術的にも重要であると考えられる。	APPの細胞内ドメインが神経細胞選択的に細胞死を引き起こすと言う本研究で得られた結果は、アルツハイマー病(AD)の発症において、A β の沈着意外にも別の機序が存在する可能性を示唆している。もし、この可能性が正しければ、ADに対する創薬において作用機序と異なる新規な薬剤の開発につながる可能性が考えられ、社会的にも重要である。従って早急に、実際のADにおいてもAPPの細胞内ドメインによる細胞死が起こっているかを検討する必要がある。	本研究は、新規な創薬のターゲットとなる分子を検索するために、現在考えられているADの発症機構以外にもその発症に関係する別の機構が存在する可能性を検討した基礎研究である。具体的には分子細胞生物学的な手法で、APPの細胞内ドメインが神経細胞死を起こす事を示している。また、それが実際のADで起こっているのかを検討しようとしている。従って、ガイドライン等の開発はおこなっていない。	多くの神経疾患、特にアルツハイマー病(AD)は加齢に伴って発症し、現在のところ有効な治療法もない。従って高齢化社会において、有効な治療法の開発は急務であり、新規の創薬ターゲット分子を見出すためにも、新しい観点からの病因の解明に社会的な期待が寄せられている。本研究は、A β の沈着以外にもADの発症に関係する機序が存在する可能性を示している。従って今後ますます高齢化社会を迎える事を考えると、行政的観点からも重要な成果である。	アルツハイマー病(AD)は加齢に伴って発症するために、現在の高齢化社会において極めて社会的な関心の高い疾患である。現在のところ有効な治療法がなく、新規な治療法の開発は社会的な要請である。我々はA β 沈着以外にもADの発症に関係する機序が存在する可能性を示している。さらにこれらの結果に基づいて、現在開発中の治療薬とは異なる作用機序を持つ薬剤の開発を目標としている。また将来の事ではあるが、新規な治療薬を開発できれば、その社会的な貢献は極めて大きく、インパクトは強いと考えられる。	1	36	0	0	3	1	0	0	0	
創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	上出 利光	1. B細胞の分化と生存に重要なBAFFの受容体であるBAFF-Rに結合する分子としてCDMWDを同定した。DMWDに脱ユビキチン化酵素USP12とPyk2が会合しこれらの分子がBAFFのシグナル伝達に重要である事を明らかにした。2. 特定のB細胞株とのみ反応する抗B前駆細胞ラフト単クローン抗体を作した。3. DAP3会合分子としてLIP1、LKB1及び新規分子DAP3BP1(DAP3 binding protein1)を同定しこれらの分子がアポトーシスの制御に重要な機能を有する事を解明した。	1. B細胞におけるBAFFのシグナル伝達に重要な分子を同定したことにより、今後これら分子の発現・機能の異常と疾患との関連について臨床的解析が進むことが期待される。2. 抗酸化作用や抗がん作用を有する様々なバイオフィラボノイドがB前駆細胞株にアポトーシスを誘導することを明らかにし、B細胞性の白血病や自己免疫疾患の治療に応用できる可能性が示された。3. 作出した抗B前駆細胞ラフト単クローン抗体について、今後反応性を示すB細胞群と疾患との関連が明らかになれば、臨床診断への応用が期待できる。	—	—	—	—	0	51	0	0	97	10	0	0	0

エンドキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	西島 正弘	リムルス反応は反応溶液中のリピドAの存在様式、すなわちミセル構造に大きな影響を受ける事が判明した。また、リガンドの分散状態がToll like receptor-4によるリガンド認識に大きな影響を与える事が示された。未熟樹状細胞がアポトーシス細胞を貪食する際に好中球が共存すると未熟樹状細胞上のMHG class IIの発現が低下し、好中球に対するケモカインのうちKC産生が低下することが示された。	—	—	—	—	—	3	35	11	0	78	11	14	0	3	
ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	16	18	政策創薬総合研究	鈴木 哲朗	本研究グループが独自に開発したRNA結合ペプチド探索法を使ってC型肝炎ウイルス(HCV)結合ペプチドを8種類同定した(特許出願)。このうち、5'末端RNA結合ペプチド1種類がウイルス翻訳を、3'末端結合ペプチド1種類がゲノム複製をそれぞれ抑制することを見出した。抗HCV作用を有するRNA結合ペプチドが初めて明らかとなった。治療薬開発への応用のみならずHCVの複製機構を解析するためのツールとしても極めて有用性が高い。	インターフェロンを基軸とした現行のC型肝炎治療法の有効率は40-50%程度であり、多くの肝炎患者は肝臓発症のリスクを避けられない。現在臨床試験段階にあるウイルス酵素阻害剤は、薬剤耐性ウイルスの出現が問題となっている。本研究で見出されたRNA結合ペプチドは、これらと異なる作用機序を持つ抗HCV物質である。ペプチド創薬は1)化学合成技術が確立し医薬品としての実績がある、2)細胞内への透過性に問題がない、3)RNA創薬に比べて分子量が大きくない、などの利点があり研究成果の臨床応用が大きいと期待される。	ガイドライン等の開発は行っていない。	C型肝炎は我が国の国民病とも言われ、現在HCV感染者数は、我が国に約200万人、世界中には1.7億人にのぼる。既存の治療薬とは異なる作用機序を有し、より有効かつ副作用の少ない抗HCV薬が開発されることにより、慢性C型肝炎を制圧し、肝硬変、肝細胞癌の発生を防ぐことが可能となる。高齢化社会をむかえ、より質の高い生活が求められる現在、その社会的要請は極めて高い。抗HCVペプチドが新たな治療薬として実用化されれば慢性肝疾患の発症率を引き下げ、医療費の低減に貢献できるものと思われる。	関連学会(ウイルス学会、分子生物学会)、原著論文、及び著書にて成果発表を行った。	0	15	4	2	5	0	1	0	0		
末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	葛西 正孝	本研究では、TSN-KOマウスがリンパ系細胞のみならず骨髄系細胞の分化成熟機構にも異常を示すことを明らかにした。特に造血幹細胞の分化と自己複製のバランスが崩壊して自己複製の方へ傾倒したと解釈することができる。このように、TSN-KOマウスを用いた本研究から、Translin遺伝子が幹細胞の自己複製やリンパ系及び骨髄系前駆細胞への振り分け機構に係わる制御因子として重要な役割を果たしていることと結論することができる。	本研究成果は造血機構の解明と様々な因子の発見につながり、最終的には移植治療の発展と医薬品の開発に発展する可能性を示している。	なし	リンパ球減少症(lymphocytopenia)や骨髄不全症(bone marrow failure)を呈する造血疾患モデルマウス(TSN-KO)を用いた本研究は、造血幹細胞の自己増殖と分化の振り分けに係わる因子の解明と医薬品開発に不可欠である。	2007年Keystone 会議で招待講演を行った。	0	5	0	0	4	2	0	0	0	1	
超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	16	18	政策創薬総合研究	吉岡 澄江	製剤のα緩和およびα緩和よりスケールの小さいローカルな分子運動性を抑制する添加剤を用いることによって、難溶性医薬品の非晶質製剤を安定化できることを明らかにした。また、非晶質状態の保持に必要な薬物-薬物相互作用を阻害しない添加剤が保存による結晶化を抑制し、非晶質製剤の物理的安定性を改善できることを明らかにした。	難溶性医薬品の消化管内での溶出を改善するためには水溶性高分子の含有率を高める必要がある、その結果製剤の大きさが大きくなるという問題点がある。難溶性医薬品とPVPの非晶質固体分散体にニコチン酸アミドやUreaなどの低分子添加剤を少量の添加することにより、低い高分子含有率においても溶出特性を改善できることを明らかにした。これは、患者が飲みやすい小さな錠剤の製造を可能にするものであり、本製剤は臨床においても十分活用できると期待される。	保存実験によって製剤の保存安定性を実際に確認する現行の安定性試験ガイドラインにかかわる省資源型の試験法として、α緩和時間やβ緩和時間などの分子運動性パラメータに基づく安定性試験法の可能性が明らかになった。スケールが異なる運動性が安定性に及ぼす相対的な寄与を解析することなど、今後試験法の信頼性をさらに高める研究を継続する必要があると考えられる。	なし	平成18年12月8日に共立薬科大学マルチメディア講堂において、本研究の成果発表会を開催した。製薬企業、大学などから133名が参加し、発表に対して活発な質問がなされ、非晶質医薬品に対する参加者の関心の高さが感じられた。また、「非晶質に特化した講演会あまりなかったため本発表会は有意義であった。」「非晶質についての理解が深まった。」「引き続きこのような発表会が行われることを希望する」等の感想が寄せられた。	0	17	0	0	12	9	1	0	1		
生薬及び漢方処方方の科学的品質保証に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	合田 幸広	朮類生薬、刺五加、菝葜、車前子、人參類生薬、延命草等に関し遺伝子情報に基づく基原鑑定法を検討し、朮類生薬、刺五加について試験法を確立した。菝葜では、基原と精油成分組成から規格化が可能である事を示した。人參類は6群に分類された。中国産の延命草は、局外生規の規定とは異なる基原であることを示した。また、漢方処方エキス各種定量試験、構成生薬確認試験等を検討し、第15改正日本薬局方、同第一追補の試験法等を確立した。また、フラバン配糖体が処方中では2位のジラステレオマーで存在していることを示した。	漢方処方エキスの規格化によって、処方エキスの品質確保に貢献する。	朮類生薬に関する検討結果は、第15改正日本薬局方第一追補に参考情報として記載される「遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」に反映される。また、日本薬局方に収載予定の漢方処方エキスの定量分析法、確認試験法、純度試験法等について検討を行い、これまでに、補中益気湯、フシ配合処方、ニンジン配合処方、桂枝茯苓丸の定量試験法、小青竜湯、牛車腎気丸等の確認試験法、フシ配合処方の純度試験法等をほぼ確立した。	15局新規収載である刺五加の基原植物の決定と確認試験法の確立には、本研究の成果が利用された。また、菝葜の基原の再考には、本研究の成果が利用される予定である。また、中国産の延命草は、局外生規が定める基原植物とは異なる同属植物であることを示し、局外生規不適合であることを示した。	本研究の結果等をもとに、日本薬学会第127年会シンポジウム「日本薬局方で使用される生薬基原植物の学名を示す原の再考」には、本研究の成果が利用される予定である。また、中国産の延命草は、局外生規が定める基原植物とは異なる同属植物であることを示し、局外生規不適合であることを示した。FFJジャーナルで「天然物の基原と品質」の特集号(212巻5号, 2007)が組まれた。	1	7	3	0	16	1	0	4	7		

食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	工藤 由起子	食中毒細菌の食品からの検出において迅速性に優れるLAMP法やリアルタイムPCR法などの遺伝子検査について、感度の確保に重要なDNA抽出法を食品の性質に適応した効果的方法を確立した。また、食品の衛生をはかるための迅速な方法として、指標菌である一般生菌数を遺伝子検査によって測定する新たな方法を開発し評価した。これら成果を基に検査試薬の開発食品からの食中毒細菌などの検出について現実により適応した新規の迅速検査法の検討が行われ、今後の応用が期待できると考えられた。	—	—	—	—	—	0	6	0	0	4	1	0	0	0
ハイスルーブット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	16	18	政策創薬総合研究	能美 健彦	医薬品開発の初期に遺伝毒性を検索するヒト型ハイスルーブット微生物試験系を確立し、そのキット化を進めた。トランスジェニックラットおよびトランスジェニックマウス細胞遺伝毒性試験系を樹立し、その最適化を行った。ヒトCYP遺伝子を発現するトランスジェニックマウス細胞を用いる確奇形性試験法を開発した。	本研究は基礎的な遺伝毒性試験に関する研究で、臨床的な観点からは評価できない。	遺伝毒性試験に関するICHの改訂作業が進行しており、従来から用いられていたin vitro哺乳類細胞試験(染色体異常、遺伝子突然変異)に代わって、二種類のin vivo試験(小核試験ともう一つの試験)が求められる可能性が高まっている。本研究で開発したトランスジェニックラットを用いることにより、小核と遺伝子突然変異を同一個体を用いて試験することが可能となる。	動物愛護の観点から、できる限り動物を用いる毒性試験を省き、動物を用いる場合には最少限の動物数を用いて試験をすることが求められている。トランスジェニックラットを用いる遺伝毒性試験は、他の毒性試験(発がん試験、28日間試験)と遺伝毒性を結び架け橋であり、トランスジェニックラットを用いて、少数の動物個体からより多くの毒性情報を得ることが可能となる。	本研究で開発したトランスジェニックラット、トランスジェニックマウス遺伝毒性試験は、国際的な評価が高く、WHO IPCS (International Protection for Chemical Safety)の出版する Environmental Health Criteria 233, Transgenic Animal Mutagenicity Assays に取り上げられている。	—	26	—	—	19	8	—	—	—	
ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用—非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立—	16	18	政策創薬総合研究	吉里 勝利	マウスの肝臓肝細胞をヒト肝細胞で置換する技術を開発し、このマウス(キメラマウス)から胆汁を採取するための技術開発を行った。その結果拘束することなくマウスから胆汁を2週間以上にわたって安定的に採取することが可能になった。モデル化合物を投与したマウスの胆汁の化学分析によってヒト特異的代謝物の存在を確認し、また長半減期の胆汁代謝物の回収も可能であることを示した。本研究はキメラマウスは胆汁においてもヒトの薬物動態を反映していることを示しておりこの動物の医薬品開発における有用性をより強固にするものである。	医薬品開発は、通常、10年以上の期間と巨額の研究開発費を要しており、この軽減のための技術開発が求められている。医薬品開発の初期段階から正常なヒト肝細胞をインビボで利用できればその軽減に大きな貢献ができる。私達は、ヒト肝細胞で構築された肝臓をもつマウス(キメラマウス)を安定的に作製する技術を開発した。このマウスの肝臓は各種化合物に対してヒト型代謝を行う。本研究は、胆汁代謝もヒト型であることを示しており、キメラマウスの医薬品開発における有用性をさらに強固にした。	なし	なし	なし	＜受賞＞ 2004年日経優秀製品・サービス賞(2005年1月5日) 日本経済新聞社第4回日本バイオベンチャー大賞・近畿バイオインダストリー振興会議賞(2005年10月19日)フジサンケイビジネスアイ<テレビ放送> バイオベンチャー育成(2007年3月9日)お好みワイド広島<公開シンポジウム> 第二回フェニックスバイオ学術講演会 2005年10月7日 広島テクノプラザ	0	11	10	3	22	5	1	0	0
高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	16	18	政策創薬総合研究	榎山 行雄	迅速で非破壊測定が可能な近赤外やラマン分光技術は、原薬製造やコーティング、打錠工程などの製造管理に実用化できることが証明された。また分光法等を応用した顕微技術は、これまで原因不明であった設計や工程の不具合など従来の分析技術では解析困難であった事例が解明できる新しい技術として有効性が証明された。また原薬の結晶形態や製剤中の含有水分の検討等の研究より、現在の品質管理に関わる有用な基礎データが提供された。	本研究の成果を用いることで、より信頼性の高い医薬品製剤設計、よりメカニズムを理解した、明確な製造工程管理が可能であることが証明され、コモンテクニカルドキュメントに基づく新薬申請への貢献として、化学・製造・品質管理の提案データとなり、審査の効率化が図れるものと考えられる。これらのことより優れた品質の医薬品をより早く供給することが可能になると考えられる。	本研究で検討された手法は、ICHで採択された製剤開発ガイドライン(Q8)へのアプローチにも役立ち、また今後のQ8の事例研究にも有効に使用される評価法である。また眼軟膏製剤の含有水分の研究は日局保存効力試験法に有効な出資料が、より品質、機能へ直接関連したデータとなり、審査の効率化が図れるものと考えられる。これらのことより優れた品質の医薬品をより早く供給することが可能になると考えられる。	アメリカではFDA、ヨーロッパではEMAを中心にICHQ8やPAT(Process Analytical Technology)の官民共同の実務的事例研究が行われているが、日本では本研究が唯一実務的事例研究を産官学共同で実施している。本研究の基礎データを提供するものであり、またラマンや近赤外分光法はいずれ日局試験法に採用される手法と考えられ、その際に本研究の内容は有用なデータとして貢献すると考えられる。	毎年、研究成果等普及啓発事業として一般への成果発表会を行っており、参加者100人以上が集まり大盛況となっております。業界関係誌にもその内容が取り上げられた。また近赤外イメージングシステムの製剤への応用研究は、日本では本研究班のみで行われており、シンポジウムでの講演が業界新聞に取り上げられた。	2	2	0	0	36	10	1	0	0	3
患者個別化薬物治療のための遺伝子タイプング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	斎藤 嘉朗	多くの遺伝子多型が同定されているものの、その蛋白質機能への影響まで明らかにされているものは少なく、重要な薬物代謝酵素等において詳細に解析した本研究の成果は貴重である。特に日本人で比較的高頻度の高いCYP3A4*16多型の、代謝活性への影響の程度が、基質により異なることを明らかにしたことは、今後の臨床への応用の点からも意義深い。また、ラット肝のCYP3A1レベルと相関する生体内代謝物、メタボロミクス解析で見いだしたことは初めてであり、当該化合物のヒトでの相関が期待される。	機能解析により、多型に基づく活性低下を明らかにした薬物代謝酵素CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2は、総計で、臨床に用いられている医薬品の約6割の代謝に関与しており、これらの多型を有するヒトに当該医薬品を投与する際には、過度の薬物血中濃度上昇等の可能性が考えられるため慎重に投与すべきと判断され、本研究の臨床的意義は大きいと考えられる。また開発した有用多型のタイプング系は、臨床現場での利用も期待される。	—	—	—	CYP1A2の3多型に関するインビトロ機能解析論文は、掲載雑誌(Drug Metabolism and Disposition誌)の表紙を飾るなど、高い評価を受けた。	0	5	0	0	5	2	1	0	0

ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	16	18	政策創薬総合研究	梶 龍児	本研究により低分子ボツリヌス神経毒素の痙縮・ジストニアに対する安全性・有効性が確認された。また、ボツリヌス毒素B、C、D型のレセプターが明らかになり、最近A型毒素のレセプターも他の施設から明らかにされてきた。E型毒素は中枢神経系において選択的にグルタミン酸の放出を抑制することが知られており、難治性てんかんの治療にも動物実験レベルで応用されてきている。	今回明らかになった臨床面での安全性からも将来的にボツリヌス毒素重鎖由来の薬剤が中枢の特定のニューロンに極めて高い親和性と結合することからdrug delivery systemとして「中枢神経系での分子標的薬剤」として発展する可能性が示された。	—	わが国において100万人以上存在すると考えられる脳血管障害の後遺症に悩む患者を自立させる治療となることが考えられる。	低分子量ボツリヌス毒素の開発に成功したことに関して新聞などに発表された。	5	48	2	5	10	13	1	0	0	
臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法(DLI)の実用化	16	18	政策創薬総合研究	藤原 成悦	①DLIに必要とされる10億程度程度の活性化CD4陽性T細胞を、少量の臍帯血から2~3週間の培養により調製するためのプロトコルを確立した。②活性化臍帯血リンパ球の性状を、細胞表面マーカー、サイトカイン産生、TCRレパトフ発現、遺伝子発現の全体像の観点から詳細に解析し、その特性を明らかにした。③ヒト化マウスを用いてEBV感染モデルを作成した。これに対する臍帯血DLIの治療実験により、その安全性と有効性が示唆された。また、作用メカニズムとしてウイルス特異的細胞傷害性T細胞の関与が示唆された。	①臍帯血移植後に生着不全や感染症となった3症例において臍帯血DLIの臨床パイロット研究を行った。3例のうち2例において、生着促進とリンパ球機能改善の作用が認められた。パイロット研究のレベルではあるが、臍帯血移植後の生着不全と感染症に対するあらたな治療オプションが追加されたことに意義がある。②臍帯血DLIの臨床試験プロトコルの原案を作成した。これにより臨床試験を実施するためのプロセスが開始された。	当研究の性格上、ガイドライン等の制定は目標として含まれなかった。	臍帯血移植には骨髓移植と比べて多くの利点があるため、厚生労働行政のレベルでその普及を図ることは、国民の医療・福祉の向上につながると思われる。その一方で、臍帯血移植には、移植後の再発、生着不全、感染症などに対しDLI治療が不可能であるという短所があるが、その短所を解消するという目標の達成に近づきつつある本研究の成果は、行政レベルにおける臍帯血移植の普及促進に根拠を与えるものと考えられる。	平成18年度政策創薬総合研究推進事業による研究成果発表会、「造血幹細胞移植と感染症対策」8212、臍帯血移植・福祉の向上につながると思われる。エイズ・活性化T細胞輸注療法をめぐって8212を、平成19年2月3日、ベルサール西新宿において開催した。6名の発表者からは、本研究の成果が分かりやすく提示され、75名の参加者が活発な議論に加わった。これにより、本研究の成果の普及・啓発が促進された。	3	45	15	0	77	2	0	0	0	1
C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	16	18	政策創薬総合研究	脇田 隆宇	本研究によりJFH-1株によるHCVのウイルス培養系が確立した。この実験系によりこれまで困難であったウイルス粒子の形成および分泌過程の研究、ウイルス感染に必要なレセプターのクローニングなどの研究が可能となり、すでにウイルスの感染複製増殖に関与する宿主及びウイルス因子を同定した。また、新たな抗ウイルス薬候補を同定した。この研究成果を生かしてさらにC型肝炎の治療法開発を進めていく事が重要である。	HCV感染症に対する治療法はインターフェロンとリハビリンが使用されているが不十分である。HCVの培養細胞におけるウイルス培養ができなかったために新たな治療法の開発が進まなかった。本研究によりHCVのウイルス培養実験系を確立することができ、新たな治療標的の候補を見いだした。今後の研究をさらに進捗させることによりHCVに対する新規治療法を確立することにより、臨床に大きく貢献することが可能である。	臨床的研究ではないためガイドラインの開発はない。	現在まで審議会や行政施策に反映されていない。	HCVのウイルス培養系の開発は大きく報道された。2005年に新聞各紙、NHKニュースにおいて報道された。さらに、Science誌の取材を受けて特集記事にて報じられた。	0	26	3	4	45	53	0	0	0	
個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	石見 佳子	大豆イソフラボンは骨粗鬆症予防効果が期待されているが、日本人を対象とした疫学研究ではその有効性については必ずしも一致した見解は得られていない。これは対象者の個体差によるものであると考えられる。そこで本試験で、閉経後女性を対象に1年間の大豆イソフラボンの介入試験を行ったところ、その効果はダイゼインの代謝産物であるエクオール腸内における産生能に依存することが明らかになった。この結果は、これまで不明であったヒトにおける大豆イソフラボンの骨代謝調節作用のメカニズムの解明に繋がるものと考えられる。	高齢化社会を迎え、骨粗鬆症患者は2010年には1200万人を超えると予想されている。骨量は一旦低下すると回復は望めないことから、骨粗鬆症は予防が最も重要である。本試験は大豆イソフラボン(ダイゼイン)からエクオールへの代謝能をもつエクオール産生者は閉経後女性では約60%であり、産生者においては大豆イソフラボン摂取の骨代謝に対する有効性が確認された。従って、今後はエクオール産生菌の同定及び産生を高める食品素材の開発を行なうことにより、個体特性に基づくテーラーメイドの骨粗鬆症予防法の確立が期待できる。	本研究では大豆イソフラボンの閉経後女性の骨代謝に対する有効性を評価すると同時に、安全性に関する評価も行った。その結果、1年間の大豆イソフラボン配糖体(アグリコン換算47mg/日)の上乗せ摂取は、閉経後女性の血中女性ホルモン濃度及び甲状腺ホルモン濃度には影響しないことが明らかになった。大豆イソフラボンの安全性に関しては、内閣府食品安全委員会が評価が行なわれ、平成18年5月に報告書が提出されたが、本研究のこれらの結果は報告書に引用されたことから、本課題は厚生行政に直接貢献することができたと考える。	骨折によりQOLは著しく低下することから、骨粗鬆症の予防は高齢化社会において重要な課題である。本研究では1年間の大豆イソフラボン配糖体(アグリコン換算47mg/日)摂取が、閉経後女性の骨量減少に対して有効である可能性を示したことから、食生活の改善による骨粗鬆症に対する予防効果が期待され、高齢化社会におけるQOLの向上に寄与できると考えられる。さらに骨粗鬆症および高脂血症などの生活習慣病に関わる膨大な財政負担の削減にも繋がると思われる。	本試験において日本人閉経後女性の約60%がエクオール(Eq)産生者であり、その産生能は比較的安定であることが、24時間尿中のEq濃度を測定することにより判明した。また閉経後骨粗鬆症モデル動物においては、Eq産生を高めるフラクトオリゴ糖をイソフラボンと併用摂取することにより、骨量減少抑制作用が増強されること、また、その産生を抑制することにより骨作用が消失することが明らかになった。これらの結果と臨床試験を併せて、平成19年5月に第61回日本栄養・食糧学会のトピックスとしてプレス発表される。	0	11	5	1	4	2	0	1	0	
食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	16	18	政策創薬総合研究	山本 茂貴	サルモネラとカンピロバクター等の病原性、環境抵抗性などの因子の解析により、新奇の病原因子と重要な環境抵抗因子を発見し、それぞれの菌における病原性や環境抵抗性に関する基礎的知見を得た。これらの因子は食品衛生上リスクの高いと思われる菌群を特定するマーカーとなることから、これらを標的とし、菌の検出に有効な特異的抗体作成を行い、検出用の遺伝子配列を決定した。遺伝子を用いた高感度検出システムとしては、Zn fingerタンパク質を用いてPCR産物を特異的に迅速検出する方法を開発した。	サルモネラとカンピロバクター等の病原性、環境抵抗性などの因子の解析により、新奇の病原因子と重要な環境抵抗因子を発見し、それぞれの菌における病原性や環境抵抗性に関する基礎的知見を得た。サルモネラの新たな病原因子であるSEp22については、活性酸素分子種のうち、過酸化水素により特異的に誘導されることが示され、サルモネラの衛生対策として、次亜塩素酸による鶏卵の洗浄が有効であることを確認した。	—	食品および環境中の食中毒起因菌の検出に有効な抗原あるいはマーカーとなる遺伝子群を特定し、これを利用した高感度迅速検出法を開発した。迅速な細菌検査法と従来の培養による検査法を併用し、産卵鶏のサルモネラ制御に適用し、本園のリスクマネージメントへの迅速検査法を導入した場合の検査結果の妥当性に関する検証を行っており、迅速検査法導入の有用性を検討している。	2005年にオーストラリアで開催されたカンピロバクター、ヘリコバクター等に関する国際学会で、本研究の成果に関する報告を行った。	0	5	4	0	17	3	0	0	0	3