

食品添加物等の新機能に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	広瀬 雅雄	我々が新たに開発したラット大腸中期発がん性試験法、ヒトプロト型c-Ha-rasを導入したラット乳腺発がん高感受性モデル、あるいはDEN投与と部分肝切除を応用したラット肝中期発がん性試験法を用いて、フラボノイドを主成分とする4種の既存添加物のがん予防作用をスクリーニングした。その結果、酵素処理イソクルトリン及びヤマモモ抽出物は、弱いながら大腸発がん抑制作用を有することが示唆された。ムラサキトウモロコシ色素は、乳腺発がん抑制作用を示した。	—	—	—	—	0	2	0	0	5	1	0	0	0	
気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	松本 健治	各種のin vitro実験系を用いた気道上皮細胞、各種ヒトマスト細胞の網羅的な遺伝子発現解析を通じて、ステロイド剤で抑制されない遺伝子群が抽出された。また、マウスの慢性好中球性炎症モデルの確立とその遺伝子発現の網羅的な解析、およびプレオマイシン誘導肺繊維症における遺伝子発現の網羅的な解析からCOPDに通じる肺繊維症に関連する遺伝子群が抽出された。さらにマウス好酸球浸潤モデルと好酸球の純化方法が確立され、マウス好酸球に特異的な遺伝子群が見いだされた。	気管支喘息やCOPD、プレオマイシン誘導肺繊維症などの病態に関わる分子群の網羅的解析が行われ、リモデリングや繊維化形成の鍵となる分子群が同定された。今後はこれらの分子群のin vitroおよびin vivoでの機能解析と制御法の開発を継続して行う予定である。	現時点では—しかし、本研究は現行のガイドラインで治療した場合に抵抗性となる病態であるリモデリングや繊維化を対象としており、本研究の成果が将来的にガイドラインに生かされる可能性は十分あると思われる。	現時点では—しかし、本研究は現行のガイドラインで治療した場合に抵抗性となる病態であるリモデリングや繊維化を対象としており、本研究の成果が将来的に行政に生かされる可能性は十分あると思われる。	研究成果は国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部のHomePage (http://www.nch.go.jp/imal/default.htm)で公開されている。	0	14	0	2	12	7	0	0	0	0
新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	長谷川 秀樹	高病原性インフルエンザH5N1のマウス感染モデルを用いたアジュバント併用経鼻H5N1ワクチンによる交叉防御能を示した。また、ヒトでの安全性が確認されている二本鎖RNAであるpolyI:polyC12Uを用いて交叉防御能を持つ粘膜免疫誘導が可能であった。	マウスモデルでの研究成果を踏まえ、ヒトで安全性が確認されているpolyI:polyC12Uをアジュバントとして用いた不活化インフルエンザワクチンの開発につながる基礎的な成果が得られた。	なし。	新型インフルエンザ対策として平成19年度より臨床応用を目指し、厚生労働科学研究費医療技術実用化総合研究事業「経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの臨床応用に関する研究」の採択へ繋がった。	Medical Tribune紙、2006年1月19日「経鼻接種アジュバント併用不活化インフルエンザワクチン—抗原変異や新型ウイルスにも対応可能」公開シンポジウム「日本発ワクチンを目指して」発表演題「経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの開発」日時：平成19年2月7日、主催：(独)医薬基盤研究所、国立感染症研究所、東京大学医学部研究所、大阪大学微生物病研究所 日本ワクチン学会	0	4	3	0	14	8	0	0	1	
バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	16	18	政策創薬総合研究	松浦 善治	HCVの感染・複製に関する宿主因子の解析で、CD81以外の受容体候補分子としてFGFR5を、また、複製に必須な宿主因子として、VAP-B、FKBP8およびHsp90を同定できた意義は大きい。これらの因子を標的とした抗HCV薬の開発も可能と思われる。	本研究で得られた成果を基に、今後は感染細胞からHCVを排除できる、治療用ワクチンの開発を進めたい。	—	—	HCVの複製に必須な宿主因子として、FKBP8とHsp90を同定したが、この成果は朝日新聞で紹介された。	0	24	0	0	35	19	3	0	0	
可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	田口 文広	コロナウイルス、麻疹ウイルス及びヒトレトロウイルスの受容体結合阻止によるウイルス感染防御機構に関する基礎的な研究が行われた。本研究では、可溶性受容体、受容体結合性蛋白等を利用した抗ウイルス剤開発の新たな方向が示され、斬新な抗ウイルス戦略の一手段として今後の研究が期待される。	本研究では臨床試験、研究を行っていない。	—	—	—	0	36	0	3	56	18	0	0	0	
ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	16	18	政策創薬総合研究	小島 朝人	不活化・VLP両WNVワクチンとも感染防御に有効な中和抗体を誘導した。別途開発可能な基盤の整備を完了し、成果は原著発表準備中である。新JE VLPワクチンのバイオ医薬品国際基準で問題のBVDV検出法、JEV/WNV鑑別法を確立した。—層安全な新JEワクチン早期開発の強い社会的要請に応えられよう。独自の新規プロモーターを見出した。CMVプロモーター特許権に拘束されずに第3世代ワクチンへ活用できる。	本研究事業は臨床研究をカバーしないため、—	—	特許出願・審査継続中 特願2005-261366:リンパ球・血球系細胞へ遺伝子導入するためのプロモーターおよびその利用方法。特願2002-229597:日本脳炎抗原及びその製造方法	0	1	0	0	2	1	2	0	0	0	

脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	16	18	政策創薬総合研究	最上 知子	HDL欠損症の原因遺伝子として近年見いだされたABCA1や類似のABCA7について機能や遺伝子発現の制御機構、細胞内コレステロール輸送システムCLPP、また核内受容体FXRを制御する脂質メディエーターなどを発見し、胆汁酸代謝制御による肥満・糖尿病の改善作用を見いだすなど、学術的意義の高い新知見を数多く得た。これらの成果はJ. Biol.Chem.等の一流紙に掲載された。	HDL上昇薬は、スタチンでは完全に解決できない冠動脈疾患のリスク低減の手段として期待されている。当研究は、HDL上昇薬創製につながる多くの知見を得るとともに、臨床に緊用されている抗高脂血症薬や降圧剤のHDL上昇機序を明らかにした。また、コレステロール低下薬の胆汁酸吸着樹脂が抗肥満・抗糖尿病作用を示す新知見を得ており、メタボリックシンドローム治療の手段として期待される。	—	近年、食習慣の急激な変化や運動量の低下から生活習慣病が急増し、その対策は急務である。本研究では、メタボリックシンドロームのリスクである低HDL血症、肥満、糖尿病の改善に直接つながる知見を得ており、飽食の時代のなか高齢化を迎える日本において、本研究の社会的意義は大きい。	HDL上昇薬の候補発見についての成果は、平成16年10月に共同通信より記事として配信された。また平成16・17年の2度にわたり日本薬学会年会において一般報道機関向けハイライト集の演題トピックスとして選抜された。	0	28	0	3	25	1	0	0	0	
核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	武田 直和	ノロウイルスは遺伝学的に大きく二つのグループ、遺伝子群ⅠとⅡに分類され、さらにそれぞれが15と18の遺伝子型を持つ極めて多様な集団として伝播を繰り返していることが明らかになっている。本研究での成果を含め、これまでに23種、18遺伝子型のノロウイルス様組換え粒子(VLP)を作成し、それら的高力価血清との交差血清反応から各々のVLPの抗原性を明らかにした。また、VLPの大量培養と精製法、それを用いた高力価血清製法を確立した。	ノロウイルスはいまだに増殖のための細胞培養系も実験動物系もないウイルスであることから薬剤の不活化条件や効果を評価する方法が限られている。本研究では培養可能なネコカリシウイルスで得られた各種薬剤の不活化条件をノロウイルスに外挿するためのマラメーターを検討した結果、薬剤の効果とVLPの電子顕微鏡下における形態学的な変化がよく相関することを明らかにした。	平成18年9月11日に開催された食品安全委員会、微生物(第18回)・ウイルス(第11回)合同専門調査会において、カキを主とする二枚貝中のノロウイルス食品健康影響評価のためのリスクプロファイルが審議された。本研究で得られた情報をリスクプロファイルの作成に提供された。	本研究班での研究結果に基づき、「ノロウイルスに関するQ&A(最終改定:平成19年3月7日)」の改定において情報を提供した。	ノロウイルスGI/4がわが国における急性胃腸炎大流行の主要な遺伝子型であることを明らかにした。ターゲットをGI/4に絞った消毒薬、迅速診断試薬の開発、およびワクチン開発が必須である。	0	30	0	0	21	8	0	1	0	0
siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	16	18	政策創薬総合研究	森川 茂	プラスミドを用いた細胞遺伝子の網羅的siRNA libraryの研究では実験系に問題点が多く、ウイルスの増殖や細胞死に関与するsiRNAを特定することはできなかったが、レンチウイルスベクターに改良後ワクチニアウイルスによる細胞変性効果を遅延できることが明らかとなり、その効果のあるsiRNAの候補を得ることができた。SARSウイルス感染細胞内でのシグナル伝達経路を解明し、西ナイルウイルスのベクターである蚊のJNKのsiRNAの効率的導入法により幼虫の脱皮過程を阻害することができた。	本研究は、臨床的な応用までの研究を行っていないため該当しない。	—	—	—	0	4	0	0	5	4	0	0	0	
血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	16	18	政策創薬総合研究	新見 伸吾	TMがin vitroおよびin vivoにおいて血管新生を促進することが示されたことから、TMは虚血性疾患の治療薬として有望であることが明らかになった。TMによる炎症およびDICを抑制する作用機構の一端が明らかになったことは意義深い。本研究において肝細胞の増殖刺激により血管新生の促進因子の発現あるいは活性が増加することを明らかにした。この結果は、肝再生に伴う類洞内皮における血管新生は、肝細胞からパラクラインに作用することにより促進されることを示唆するもので意義深い。	TMがin vitroおよびin vivoにおいて血管新生を促進することが示されたことから、TMは虚血性疾患の治療薬として臨床に有望な候補であることが明らかになった。	—	—	—	0	16	0	0	13	2	0	0	0	0
天然抗酸化剤を利用した創薬化学	16	18	政策創薬総合研究	福原 潔	天然抗酸化物質として代表的なカテキンとレスベラトロールについて、これらの構造を創薬テンプレートとした予防物質の開発を行い、平面型カテキン誘導体とレスベラトロールのメチル誘導体を新規に合成した。平面型カテキン誘導体は強力な抗酸化能を示し、癌細胞に対してアポトーシスを誘導した。レスベラトロールのメチル誘導体は強力な抗酸化能とともにレスベラトロールにみられる遺伝毒性が大きく軽減していることがわかった。	脂肪細胞に対する天然抗酸化剤の作用に着目し、肥満の進行ひいては生活習慣病への移行を抑制する食品素材開発および、天然抗酸化物質を創薬テンプレートとした優れた抗酸化物質の開発を試みた。肥満の質を評価できる新たなモニタリング方法やITを駆使した生活指導法を通じて、今後これら組み合わせることにより、新たな医療産業の構築と若年高年齢化に向けた国民のQOL向上ならびに医療費の削減をめざした予防医学の実現が期待される。	2006年6月に医療制度改革法案が成立し、2008年から40歳から74歳の国民に対する生活習慣病健診・保健指導の義務化が確実となった。これに伴い、メタボリックシンドロームの予防等を目的とした保健機能成分が積極的に開発されることが予測される。本研究では保健機能成分の安全性・評価に関する行政対応の観点から、天然抗酸化物質の選定、資源確保、製造方法並びに評価方法(機械的・安全性・ヒトでのモニター方法)について検討を行った。	緑茶成分のカテキンおよび葡萄の果皮に含まれているレスベラトロールについて安全性評価を行った結果、カテキンは既に動物実験で高容量摂取によるDNA障害が報告されているが、今回、ある条件下では活性酸素を発生することを明らかにした。また、レスベラトロールは染色体異常を誘発することを明らかにした。これらの結果は生活習慣病の予防効果報告されている機能性食品成分の安全性の評価に資する有効な情報となる。	国民の健康増進を図るには予防医学の推進が急務の課題であり、その為には食生活を中心とした生活習慣の改善とともに、近年話題となっている機能性食品成分の摂取についても有効性と安全性について十分な評価を行った上で推進することが必要である。本研究では、さらに医療の現場においても積極的な利用が可能な予防物質の創薬について検討を行い、カテキンおよびレスベラトロールを創薬テンプレートとした優れた新規抗酸化物質を開発した。	0	4	0	0	12	3	0	0	0	0

幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	16	18	政策創薬総合研究	土屋 利江	EGF放出コンタクトレンズ開発。FISH技術幹細胞染色体異常解析標準化。HMSC細胞老化に伴う増殖抑制とFGF-2老化抑制増殖回復機構明示。3次元培養物MTT試験限界。三次元非破壊的脂肪分化測定可。開発母体はミニプタ再生軟骨成績良好。MRI非侵襲的再生軟骨診断開発。変形性関節症マーカー開発。再生骨製品プロトタイプ評価系開発。HAP-coll骨分化能上昇前処理法開発。軟寒天コロニー法標準化。移植した骨格筋細胞4週間存在可。骨再生画像評価は、造影MRIとSPECTが有用。	変形性関節症マーカーを開発し、早期診断ができれば、早期に軟骨再生治療を行なうことが可能となり、治療効果が上がる。骨再生について、有効性の定量的臨床評価法を開発した。スキャホールドに細胞が存在、非存在の場合での有効性を定量的に比較することが可能となり、骨再生の正確な臨床評価が可能となった。心筋再生において、スター時は、小動物実験であったが、犬、ブタと大型動物実験を成功させ、3年目に、ヒトでの臨床研究の実施に進めることができた。	心筋再生細胞シートは、次世代医療機器事業の再生医療分野の対象医療機器に選ばれた。平成17年度報告書、平成18年度報告書にガイドラインのための評価指標(案)を作成した。この研究で、得られた成果等を基に、骨再生、軟骨再生、角膜再生、歯槽骨再生、歯周組織再生の審査に必要なガイドライン(案)を作成中である。	平成17年度からスタートした次世代医療機器事業の一つに、再生医療分野が選ばれた。厚生労働省医療機器審査管理室および医薬品医療機器総合機構と連携しつつ、審査WGの事務局を担っている。次世代型再生医療品審査の迅速化のための評価指標作成により、治療に必要な患者様に優れた再生治療の実現が可能となる。再生医療品の産業化もすむ。評価指標案は、経済産業省の医療機器開発ガイドライン検討会(開発WG)との合同検討会で報告後、医薬品医療機器総合機構での審議とパブコメ後、厚生労働省の部会へ報告し、室長承認した。	Medical Academy News(2件):2007.1.11、最先端研究を先回りして評価指標・GLを樹立。2006.1.21.次世代医療機器研究開発を製品へと引き上げる。バイオテクノロジージャーナル2007.3-4、スペシャル対談「日本の医療機器の研究開発と制度の動向」、日経バイオテク:2007.4.7ビジネスレビュー「評価技術の開発や規制見直し本格化―実用化に向けて動き出す再生医療」Nature(2007.3.27),Nature jobs & events「医薬品や医療機器の臨床試験や審査	4	72	43	2	100	22	12	-	-	
新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	16	18	政策創薬総合研究	岸田 晶夫	超高压処理を用いた脱細胞化法について最適化条件を見いだし、循環器系組織以外の組織への応用の可能性を開いた。また、コラーゲンを用いた新しい再生医療用組織体の調製法を開発し、評価を行った。さらに生体適合性高分子による生体組織の修飾法について検討し、新しい反応法を提案した。	超高压の滅菌の効果の応用として、組織バンクに保存されているホモグラフト組織の滅菌法としての応用を検討している。	国際的な連携の元に脱細胞組織の安全性評価のためのガイドライン作成について検討中。連携先候補として、英国Leeds大学Ingham教授を考えている。	本研究の成果を基に、分担研究者の藤里が科学技術振興調整費による再生医療についてのガイドライン作製プロジェクトに参加している。	2004年12月28日の日経産業新聞1面の特集「創造主義宣言超テク国への道」第5部・異才が開く」に、分担研究者の藤里俊哉が紹介された。	0	16	9	1	99	23	8	0	1	
霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	16	18	政策創薬総合研究	湯尾 明	カニクイザルES細胞を用いて、無血清・無フィーダー・無サイトカイン環境において長期間の安定した未分化維持増殖培養を達成したことは、世界的にも類がない画期的な成果である。また、そのような未分化サルES細胞を用いて、無フィーダーで血液細胞とさらに好中球を高効率で分化誘導できたことも、世界に先駆けての画期的な成果である。以上の重要な成果は、カニクイザルES細胞に止まらず、ヒトES細胞にも応用されて順調に成功している。	霊長類のES細胞での成果であり、ヒトでも確認がされつつあり、臨床応用に近づいている。また、研究課題そのものが牛胎児血清やマウスフィーダー細胞を排除するという臨床に向けての志向が強い研究課題であり、この点からも臨床的観点からの成果として重要であると考えられる。	動物成分を排除した霊長類ES細胞の培養法のマニュアルが作成された。	ヒトES細胞の応用研究も開始され、ES細胞を用いた再生医療の実現へ向けての具体的な進展がみられた。	ヒトES細胞使用の大臣確認に際しては日経BPの取り上げられた。	0	0	0	0	6	2	1	0	0	
臓器移植患者の小腸及び肝臓を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	乾 賢一	小腸上皮細胞に発現する薬物トランスポーターMDR1(P-糖タンパク質)が、タクロリムスの吸収障壁として機能していることがヒト組織を用いた検討により明らかにすることができた。また、薬物代謝酵素CYP3A5の塩基多型(*3)によって、術後のタクロリムス体内動態が変動すること、CYP3A5は移植肝のみならず患者自身の小腸においても重要な役割を示すことを初めて明らかにすることができた。さらに、母集団薬物動態学的解析から、これらの遺伝子情報は肝機能検査値等に加えて有意なパラメータであることも実証した。	得られた遺伝子情報に基づく生体肝移植直後のタクロリムス初期用量設定について、介入試験を行った結果、従来の画一的な投与設計法とは異なり、初期の急性拒絶反応の発現リスクが大きく低減されることを実証できた。従って、今後術直後の急性拒絶反応に端を発する合併症の連鎖(ステロイド剤大量投与による副作用、易感染、肝機能低下)を予防することができ、術後期の安全性確保に役立つと考える。	該当無し	本研究によって、確立されたタクロリムスの肝移植直後の投与設計法を進めることにより、25%超であった急性拒絶反応を8%にまで低減することができ、多くの患者について術後管理の安全性確保、QOLの向上、在院日数の短縮化による医療費の節約に加えて、最終的な生体肝移植治療の成績向上に役立つと考える。	主任研究者 乾 賢一が平成18年度薬学会賞受賞	0	11	2	1	28	5	0	0	0	0
ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	16	18	政策創薬総合研究	梅澤 明弘	組織細胞医療工学について、培養担体への細胞播種、細胞接着性評価、細胞のラベリングの多角的な手法を用いて、移植細胞の有効性・安全性の検証システムを構築できた。	細胞移植後にSPIOによるMRI造影剤を用いた追跡システムを構築したことで、細胞移植後早期における低侵襲な有効性・安全性検証システムを構築できた。	組織細胞医療工学について、「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。	組織細胞医療工学について、また細胞等を利用するための医療機器開発における基盤的情報のデータベース構築からバイオインフォマティクス技術を確立できた。	本研究成果の一部は、国際誌への論文投稿を続けており、多くの研究者へ引用されている。また、NHKの科学・環境番組より幹細胞を用いた基盤研究についての取材を受け、放映された。	20	36	0	0	21	5	2	1	1	
ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	16	18	政策創薬総合研究	本間 正充	本ヒト型試験法はDNA損傷(GOM)、染色体異常(MN)、遺伝子突然変異(TK)のマルチエンドポイントから遺伝毒性試験であり、単なる毒性試験として適応できるだけでなく、その毒性プロファイルから毒性メカニズムを知ることができるため学術的価値は高い。また、遺伝子発現解析、突然変異体の遺伝子解析似も応用することができ、遺伝毒性、DNA修復研究等の研究ツールとしての利用価値も高い。	TK6を用いた遺伝毒性試験結果は、エトモキシム試験、齧歯類がん性試験の結果とよく相関する。本試験は、weight of evidence(WOE)に基づく新たなヒト型遺伝毒性試験として、医薬品の開発に貢献できることが期待できる。また、ヒト型試験はリスクベースで安全性を評価することが可能であるため、ヒトに対する安全性評価法に利用できる。	医薬品開発のための国際的ハーモナイゼーション会議(ICH)では、これまでの哺乳動物試験を用いたin vitro遺伝毒性試験結果が偽陽性を引き起こしやすいという問題、その改訂が求められている。本試験方法は、エームス試験、発がん性試験との高い相関性を示すことからあらたなガイドラインに取り入れられる可能性がある。	これまでのin vitro遺伝毒性はバクテリア、齧歯類細胞等からなる試験法であったが、今後、生物学的、科学的妥当性に基づく試験法の開発が求められている。本ヒト型試験法を遺伝毒性試験法として、医薬品、食品添加物、農薬等の合成化学物質や、食品等の安全性試験に適用し、ヒトに対する安全性を担保することにより厚生行政に大きく貢献することができる。	本共同研究は、日本環境変異原学会・哺乳動物試験研究会(MMS)の協力を得、57の試験研究機関を協力研究者として実施された。共同研究を通じて、本試験法を国内外に普及することができた。	1	3	0	0	7	3	0	1	1	

高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	16	18	政策創薬総合研究	永森 静志	国際特許高機能保持ヒト肝細胞と新3次元バイオリアクターで肝産生蛋白・薬物代謝能を測定albuminや抗凝固因子の確認。P450 分子種のmRNA発現量、遺伝子発現に関する肝転写因子のmRNA発現量上昇を確認。アミノ酸輸送特性の検討し肝細胞型新規アミノ酸トランスポーターLAT3が、培養細胞FLC4の主要アミノ酸トランスポーターであると確認できた。高機能保持細胞株特性に高度な代謝機構を証明し創薬研究にも利用価値が高いシステムである。抗HCV薬の薬効評価に適したRFB/HCV実験系の確認をした。	米国人工臓器培養学会で論文賞を授与された3次元培養ラジアルフロー型バイオリアクターはすでに肝不全の臨床研究に利用され、これらに使用されるヒト由来の株化肝細胞はいずれも永森らが樹立したものでヒト由来の細胞から肝特有な蛋白・酵素の抽出は、臨床的に利用可能である。この系ですすでにHCVの培養を行ったが、現在はHCVの治療薬開発のために利用され始めた。このシステムで確認されたアミノ酸トランスポーターとP450の研究は創薬の研究に重要である。	特記なし	特記なし	特記なし	15	126	12	0	16	11	3	1	0	
ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	16	18	政策創薬総合研究	西尾 和人	1.タモキシフェン誘導体、5FU誘導体、Gefitinibにリンカー鎖を結合、これをリガンドとして固定化した。2.胃癌のフツ化ビリミジン感受性因子並びに有害事象規定因子を予測するモデルを構築した。治療標的分子に関しては、特許出願し治療応用への研究の段階に入った。3.血清のプロテオーム解析により、5FUの新たな標的、薬効関連分子として、ビルビン酸キナーゼM1/M2を同定した。4.FdUMP、dUMPの新規結合タンパク質としてPKM2を同定し、dUMPのPKM2阻害活性を明らかにした。	消化器領域の臨床試験での臨床検体を用い、ケミカルゲノミクスの手法でTS-1,5-FU等のフツ化ビリミジン等、主要抗癌剤の新規薬効貢献因子を探索し、実際に同定し得たことは特記すべき成果である。同法によりホルモン剤、分子標的薬でも試み一定の成果を上げることができた。今後各種薬物に対する同様のアプローチが可能であることを提示できた。また、内視鏡によるサンプリングにより、より精度の高い探索研究が実施できることも示し、わが国での胃癌の臨床試験におけるファーマコゲノミクス研究の方向性を示す成果である。	特記すべきこと無し	特記すべきこと無し	以下の特許出願した。【発明の名称】胃癌高発現遺伝子特定による胃癌診断および創薬への利用【出願番号】特願2006-306057【出願日】平成18年11月10日。また、下記の特許出願を予定している。【発明の名称】フツ化ビリミジン系抗悪性腫瘍薬の薬効関連分子としてのビルビン酸キナーゼM1/M2【出願日】未定	22	37	0	0	4	17	1	0	0	0
外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	大野 泰雄	大学等の病院との連携により多くの日本人ヒト組織を入手し、疾患と各種パラメータの発現との関係を明らかにできた。3種の薬物代謝酵素誘導能試験系の得失を明らかにした。新規の誘導能評価系や代謝評価のための新規試験法を開発した。良質な肝細胞を大量に得られると期待した中国からのヒト組織入手については、法的な問題から、実現出来なかった。	病態関連因子の同定は今後の治療に有用と思われる。薬物動態関連試験法のバリデーションによるそれらの特性の明確化や新規試験法の開発は企業での医薬品開発に有益である。	—	中国からのヒト組織入手の法的問題を明らかにし、国の研究機関が中国との違法な取引を行ったことは、国際問題発生を未然に防止したことになる。	研究成果をまとめ、「摘出ヒト組織、細胞を用いた非臨床研究」（大野泰雄等編）としてエル、アイ、シー社（東京）より出版した(2005)。また、主任研究者である大野泰雄は日本組織移植学会より依頼され、学術年会で「ヒト組織を用いた薬物動態研究」について招待講演を行った(2006.8.26)。	2	15	1	0	22	8	0	0	0	
機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	16	18	政策創薬総合研究	功刀 浩	5万SNPsによる統合失調症のゲノムワイドな関連解析のデータベースを構築した。これはリスク遺伝子を見出すための基盤的知見として学術的価値が非常に高い。候補遺伝子研究により、精神疾患と関連を示す遺伝子を新たに複数同定した。リスク遺伝子であるBDNF、DISC1、PACAPの機能を解明した。以上の成果はMol Psychiatry, Hum Mol Genetなどの一流専門誌に掲載され、日本生物学的精神医学会、日本神経学会、日本精神神経学会などの学会でシンポジウムに取り上げられている。	BDNF、DISC1、PACAP、ALK、VMAT1、GABRA1、5HTR7などの遺伝子多型と精神疾患との関連やその分子メカニズムが明らかになった。これらは、精神疾患の治療薬開発のための鍵分子であることが示唆され、臨床的に重要である。また、これらの分子の動態は、診断や経過、予後判定の指標となる可能性もある。	本研究はガイドライン等の開発と直接関連する研究ではなく、より基礎的な研究である。	—	1) 日本経済新聞2006年5月1日において、「心の健康 遺伝子で解明」という見出しで大きく取り上げられた。2) 「千里ライフサイエンスセミナー」やヒューマンサイエンス振興財団主催の「基礎研究講習会」などにおける講演・啓蒙活動を行った。3) ホームページの作成による研究成果の公開を行った。4) 特許取得1件、出願1件。	0	15	5	0	23	8	2	0	0	4
IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	16	18	政策創薬総合研究	永井 洋士	複数の多施設共同医師主導臨床試験をモデルとして、電子的データ収集・管理技術を利用した合理的なデータマネジメント体制を構築した。とりわけ、本研究で整備したデータ問い合わせメール配信システムは、データベース内に蓄積した不適切データに関するセントラルモニタリングを自動的に行うものである。このようなデータマネジメント体制をとることで、多施設共同臨床試験の効率化と自動化が加速する可能性がある。	—	—	—	—	4	0	0	0	16	2	1	0	0	

熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	16	18	政策創薬総合研究	名和 行文	本研究班は輸入熱帯病や寄生虫症など稀少疾病の治療に必要な国内未承認薬について、国内での患者発生動向や海外情報に基づいて輸入●保管●治療対応を行うための組織構築を目的としている。そのため、いわゆるIFの高い原著は少ないが、医療従事者向けの総説や特集記事などを多数執筆し、薬物療法の手引きを刊行するなど、臨床現場のレベルアップに貢献している。	本研究班が輸入●保管している抗マラリア薬で毎年約60名程度の輸入マラリア症例に対応しており、特に重症熱帯熱マラリア患者の救命に貢献している。また近年増加している赤痢アメーバ症について、特に重症例へのフlazidil点滴療法により、これまでに30例近く治療対応し、救命、完治の成果をあげている。これまでに20例の肝臓症について診断●治療対応している。クリプトスポリジウム症、リーシュマニア症、トリパノソーム症など、極めて希有な疾患への治療対応も	本研究班が刊行している「寄生虫症薬物療法の手引き」は国内の標準のマニュアルとして臨床現場で愛用されており、WEB版は日本寄生虫学会、日本熱帯医学会、日本旅行医学会、日本感染症学会、日本細菌学会などのホームページからのリンクにより、多数のアクセスがある。代表研究者名和行文は薬事●食品衛生審議会専門員として指名を受けている。	本研究は1980年の熱帯病治療薬研究班を母体として連続と継続している事業であり、これまでに導入した未承認稀少疾病治療薬のうち8品目の保険適応、薬価収載に貢献した。現研究班の事業期間に新たに承認された薬剤はないが、先に保険適応された糞線虫治療薬イベルメクチンに対し、2006年8月に疥癬に対する適応が追加承認された。また、旧来用いられた副作用の強い日本住血吸虫治療薬ステブナールについて、メーカーに協力して薬価削除に貢献した。	2005年2月に医療従事者向け研修会「輸入感染症・寄生虫症診療の最前線」を、2006年2月)に同じく医療従事者向け研修会「医療従事者に必要な寄生虫・輸入感染症の知識」を開催した。また、2007年1月には研究成果等普及啓発事業としてヒューマンサイエンス振興財団主催市民公開講座「海外渡航での感染症のリスクに備えるには？」を開催した。	2	7	45	11	48	8	1	1	4	
ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	16	18	政策創薬総合研究	澤田 康文	ヒト胎盤灌流実験法に薬物動態・動力学的解析の手法を導入することで、薬物の経胎盤透過機構を定量的に評価することを可能にするとともに、その結果をもとに薬物の胎児毒性を予測する方法論を構築した。また、薬物の経胎盤透過機構へのヒト胎盤組織の利用を確かなものにした。さらに、主にアニオン性薬物の胎盤透過にかかわる分子生物学的機構の一部を詳細に解析し、薬物の胎児移行メカニズムの解明に資することができた。	特に妊娠末期における薬物の胎児毒性については、良好な評価系がなかった。本研究では、胎児毒性を規定する要因の一つである薬物の胎盤透過性を定量的に評価するための方法論を確立した。また、胎児毒性を定量的に評価するための方法論を確立した。さらに、主にアニオン性薬物の胎盤透過にかかわる分子生物学的機構の一部を詳細に解析し、薬物の胎児移行メカニズムの解明に資することができた。	—	—	2006年度東京大学薬学部先端創薬科学講座セミナーコースにて製薬企業の研究者等に対して結果を講演し、研究成果を還元した。	0	3	0	0	7	0	0	0	0	1
再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発	16	18	政策創薬総合研究	川端 健二	再生医療への応用が期待されているES細胞は遺伝子導入が困難であるため、自由に分化制御できないことが問題となっている。そこで、本研究ではES細胞および胚葉体に対し、効率よく遺伝子導入可能なアデノウイルスベクターを開発した。また、このベクターを用いることにより、ES細胞の分化を実際に制御できることも明らかになった。	本研究ではマウスES細胞に最適なアデノウイルスベクターを開発した。ヒトへの臨床応用を考慮すると、ヒトES細胞に対する安全かつ効率のよい遺伝子導入法を開発する必要がある。今後、本研究で得られたマウスES細胞に関する知見を元に、ヒトES細胞の効率よい遺伝子導入法および分化誘導法の開発が期待される。	独立行政法人医薬基盤研究所ではヒトES細胞を取り扱うための所内研究倫理委員会を既に4回開催しており、その中で、本研究で得られた知見も議論されている。間もなくヒトES細胞の使用機関としての申請を文部科学省にする段階にきている。	本研究により得られた成果は今後のES細胞を用いた再生医療への応用に極めて有用であると考えられ、国民の健康・福祉の向上にもつながると考えられる。	2005年日本薬学会で発表した「ES細胞に対する高効率アデノウイルスベクターの開発」がバイオテクノロジー・ジャパンのホームページに掲載された(URL: http://biotech.nikkei.co.jp/bionews/detail.jsp?newsid=&id=20029416)	1	2	0	0	4	0	0	0	0	
腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	増田 智先	本研究では、ヒトにおける慢性腎不全モデルとして5/6腎摘出ラットを用い、さらにViableな近位尿管を単離した上で網羅的な遺伝子発現解析を進めるといった高い技術を要する検討を進めた。その結果、これまでwhole kidneyでは検出されなかった近位尿管特異的な遺伝子発現の変化を捉えることができ、その発現パターンに併せて7クラスターに整理分類することができた。また、新規の薬物トランスポート遺伝子を2種単離した。	これまで、Nアセチルペーテラグルコサミニダーゼ(NAG)など尿管機能のマーカーは存在するが、尿中の酵素活性を調べるものであり、測定誤差が大きくバイオマーカーとしての精度に欠ける。本研究で見出された近位尿管特異的なマーカー因子群は、尿管機能を反映する鋭敏なバイオマーカーとして発展することが期待される。また、新規に単離されたトランスポートについては、異物解毒装置としての腎を分子生物学的側面から明らかにするものであり、薬物相互作用の防御等への応用が期待される。	該当無し	新たに見出された薬物トランスポート遺伝子については、発現系を用いることによって、薬物相互作用スクリーニング等に應用が期待される。	特に無し	0	16	0	1	13	6	0	0	0	
Toll様受容体(TLR3)を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用	16	18	政策創薬総合研究	中道 一生	ミクログリアの過剰な活性化は脳疾患の重篤化に深く関与する。ミクログリアの培養や維持における課題(専門的な手技ならびに長期間の培養等)を解決するため、新たに樹立された不死化細胞株(MG6-1細胞)の性状解析を行った。また、MG6-1細胞がToll様受容体3(TLR3)リガンドに対して鋭敏に反応する性質を応用し、ミクログリアの活性化を多面的に調べるための試験系を確立した。さらに、抗炎症剤の有効性評価のための簡便な脳炎動物モデルを構築した。研究によって得られた成果を国際的な学術専門誌において発表した。	ミクログリアの炎症応答が関与する疾患としては、アルツハイマー病やパーキンソン病、多発性硬化症、ウイルス性脳炎等が挙げられる。また、血管障害や頭部外傷における炎症においてもミクログリアの活性化が深く関与することが知られている。これらの知見は、ミクログリアの活性化を一時的に抑制する薬剤が脳疾患治療薬として有効であることを意味する。本研究によって確立した試験系は、ミクログリアを指向する脳疾患治療薬の開発における有用な薬剤評価技術となり得る。	—	—	—	0	4	0	0	4	0	0	0	0	

吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性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	伊澤 晴彦	吸血昆虫・ダニ唾液腺より、血液凝固阻害物質や血小板凝集阻害物質など、いくつかの新規生理活性分子の同定に成功した。このことにより、吸血昆虫・ダニの特異な吸血機構を明らかにし、吸血という特異な食餌法の進化的生理的意味ならびに生物の多様な生き様と適応戦略の一端を示すことができた。同時に、これら新規活性分子はヒトを含む哺乳動物の血液や血管等の調節機構解明のための解析手段物質(ツール)としても利用できる点も、領域横断的な成果であり意義深いものといえる。	これら様々な新規生理活性分子は、動物の血液や血管の生理機能を直接制御する物質であることから、ヒトの血液や血管系に係わる様々な疾患の予防や治療のための医薬素材分子として利用できる。さらに今後、更なる構造活性相関の解明や創薬リード分子を開発することを通して、作用点や作用機構の特異性が今までにない新規な薬理活性を有し、より効果的で副作用の少ない医薬の創出も期待される。また本研究で得られた知見は、唾液腺を介した病原微生物の媒介機構の解明やワクチン開発に向けた研究に繋がる可能性もある。	—	—	—	0	4	2	0	5	0	0	0	0
アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発	16	18	政策創薬総合研究	大喜多 肇	胎児性癌関連分子EATの機能をノックアウトマウス作製により解析した。胎仔由来組織全てでEATを欠損するマウスは、妊娠中期に発生の遅延が認められ、神経、間葉にアポトーシスの増加が認められた。EATが妊娠中期胚の生存を支持していることが明らかとなった。一方で組織の分化には明らかな影響はないと考えられた。	本研究によりEATがin vivoにおいて細胞の生存を支持し、かつ、胎児発生に重要であることが明らかとなった。これらの成果は、胚性幹細胞を含む細胞の分化・培養技術確立のための基盤情報となる。	現在のところ、ガイドライン等の開発はない。	将来的に疾患モデル作製等の基盤情報となりうる。	将来的に研究成果が分かるホームページの作成を計画している。	0	0	0	0	0	0	0	0	
向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	橋本 亮太	統合失調症とティスバインジン遺伝子、PACAP遺伝子、ALK遺伝子、Chimerin2遺伝子の関連、双極性障害とBCR1遺伝子(特許出願)、BDNF遺伝子との関連、うつ病と75、GMP遺伝子、DISC1遺伝子との関連を報告した。これらの成果は、精神疾患の臨床遺伝学分野において学術的に大変意義深いものである。今後、他の日本人のサンプルまたは他の人種におけるサンプルで追試研究を行い、結果を確認することが重要であろう。	気分安定薬であるリチウムの維持療法子の効果について検討を行い、XBP1遺伝子の-116G/C多型やBCR1遺伝子のAsn796Ser多型と関連することを見出した。どちらの遺伝子も、日本人サンプルにおいて双極性障害との関連が報告されている。一方、BDNF遺伝子のVal66Met多型はリチウムの治療反応性と関連がなく、日本人双極性障害との関連も認められなかった。このことは、治療反応性にも人種差があることを示唆し、日本における臨床薬理学的検討が必要であることが示された。	全国的な共同研究組織(気分安定薬治療反応性共同研究プロジェクト)を構築し、そこでリチウムの治療反応性の基準についてのガイドラインを作成した。今後、この基準を用いた研究が全国で展開されることが期待される。	—	—	0	13	2	0	12	4	1	0	0
ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測	16	18	政策創薬総合研究	小林 カオル	今回の研究により、アミノ酸置換体を用いた検討とインシリコでのドッキングにより化合物のタンパク結合様式が予測可能であることが示唆された。多種の化合物についてX線結晶解析からタンパク結合様式を予測ことは現実的ではない。従って、構造の異なる多種の化合物をリガンドとするPXRIについて、X線結晶解析を行わずにタンパク結合様式を推定する手法を見いだした今回の成果は学術的に有益であると考えられる。	新規医薬品の開発において、PXRIリガンドとなるか否かを予測することは、薬物間相互作用の回避あるいは新規医薬品の選択に有益となる。今回検討した手法を用いて結合様式を推定することにより、目的に応じた化合物の構造決定に有益な情報を与え、医療経済の軽減に貢献できるものと考えられる。	—	—	—	0	1	0	0	0	0	0	0	
薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究	16	18	政策創薬総合研究	田辺 公一	病原真菌の抗真菌薬耐性の原因である薬剤排出ポンプ、ABCタンパク質の出芽酵母発現系を構築し、基質認識の分子メカニズムを明らかにした。分泌小胞を蓄積するような酵母株を作製し、出芽酵母上にABCタンパク質を大量発現させることに成功した。また、基質特異性の異なるふたつのABCタンパク質のドメイン交換解析を行い、基質認識に複数のドメインの組み合わせが関与していることを明らかにした。本研究成果はABCタンパク質のより詳細な分子メカニズムの解明に大きく貢献するものと期待できる。	—	—	—	1	5	0	0	11	1	0	0		

LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究	16	18	政策創薬総合研究	伊豫田 淳	HEp-2細胞へ特徴的な接着パターンで、かつ強固に接着する一群のLEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌が保有する新規接着因子を遺伝学的手法によって同定したところ、大腸菌の免疫グロブリン結合蛋白質 (E. coli immunoglobulin binding protein: Eib) と高い相同性を示した。EibGを発現するプラスミドで形質転換した大腸菌実験室株はHEp-2細胞へ特徴的かつ強固に接着可能となることから、EibGはIgG結合性の接着因子として機能していると結論された。	既知のeib (eibA,C,D,E,F) およびeibGに共通なPCR検出系を構築した。この検出系によって、LEE非保有型EHECの約2割の株にeib遺伝子が存在することが明らかとなり、これらの株はEibを接着因子として宿主細胞へ接着している可能性が示唆された。Eib蛋白質の特徴である免疫グロブリン結合活性はeib遺伝子が検出されないLEE非保有型EHEC株においても多数検出されることから、これらの蛋白質は新規ワクチンの標的蛋白質及び疫学マーカーとして今後の臨床応用が期待される。	なし	なし	なし	1	11	1	0	15	6	0	0	0	
遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発	16	18	政策創薬総合研究	岡田 直貴	現在、腫瘍関連抗原を導入した樹状細胞(DC)を『nature's adjuvant』として用いる癌免疫療法が活発に研究されており、細胞医薬として投与されるDCの腫瘍免疫誘導能を最大限に発揮させる方法論の確立が望まれている。本研究では、RGDファイバー-ミュータントアデノウイルスベクター(AdRGD)を活用した遺伝子修飾によるDCへの機能付与が、DC癌免疫療法の有効性改善に繋がるDC医薬の創製に非常に有用なアプローチであることを実証した。	本研究では、遺伝子修飾によってDC医薬の生体内分布・生体内寿命等を制御することが可能であり、これらのアプローチがDC癌免疫療法の最適化に有効であることを示した。このように細胞医薬の体内動態を制御することによって治療効果の向上を図る独自の方法論は、DC癌免疫療法のみならず再生療法などを含む細胞療法全般への展開が期待され、本研究成果は細胞療法の臨床応用実現に向けて貴重な基礎的情報を提供するものとする。	-	-	-	0	3	5	1	22	1	0	0	0	0
PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検査施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究	16	18	政策創薬総合研究	小島 伸介	PET検診の診断アルゴリズムの詳細な検討と比較のためには、受診者の長期にわたる詳細な転帰調査(癌の確定診断・治療歴・予後の調査)が不可欠であることが分かった。	PET検診により、がんの統計に示される癌罹患率を大きく上回る数の癌を発見することができることが示された。また、施設単位ではあるが、検診全体での感度・特異度、PET単独での感度・特異度を示すことができた。	特記すべき事項なし。	PET検査における米国大学放射線画像ネットワーク(American College of Radiology Imaging Network: ACRIN)のようなネットワークの構築と多施設共同の画像診断研究グループを形成するための基盤の形成を行うことができた。	特記すべき事項なし。	0	0	0	0	0	3	0	0	0	
網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	梅山 隆	病原真菌の遺伝子解析を行うためのツールは、本研究以前では非常に少なかった。本研究による分子生物学的ツールや遺伝子破壊法の開発により、病原真菌のポストゲノム解析に大きく寄与できている。また、プロテインキナーゼを中心とした網羅的遺伝子破壊の結果は、カンジダの病原性を解明するための必要なデータとして、今後の研究に大いに役立つ。さらにその結果の一部は、多数の原著論文として発表され、病原真菌の研究の発展に大きく貢献している。	カンジダ症を含む深在性真菌症は、日和見感染症として大きな問題となっている。本研究で得られた結果から、これまでは違った新しい標的分子が同定されている。従来の抗真菌剤に対する耐性問題が大きくなっているため、新しい標的分子に対する阻害剤は、臨床に非常に有用な薬剤となる可能性が高い。新規抗真菌剤の探索、そして薬剤開発と繋がれば、本研究の結果を臨床へと貢献させることができると考えている。	現在のところ、行っていない。	高齢化社会において感染症の増加が見込まれる近年において、治療薬・治療方法の選択幅を広げ、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。また、医療の高度化に伴って今後臓器移植が増加すると見込まれるが、移植後の感染症コントロールにも新規抗真菌剤の開発研究が必要不可欠であり、国民の医療と健康の向上に貢献できる。	現在のところ、特にない。	0	7	0	0	3	0	0	0	0	
エイズに関連する日和見原虫感染症に対する新規創薬に関する研究	16	18	政策創薬総合研究	野崎 智義	本研究はクリプトスポリジウム・赤痢アメーバトキソプラズマの新規創薬を目指し、その標的酵素の構造解明から、リード化合物の構造活性相関の確立といった重要な学術的成果を達成した。更に、化学合成による薬剤誘導体化と動物試験等の応用・開発研究により、これら日和見原虫感染症、特に前2者に対する新規創薬の実現に直結する具体的な成果を得た。	エイズに伴う原虫感染症はいずれも難治で有効な治療法がないか、あってもその効果は極めて限定されているため、新規薬剤の開発が危急に必要とされている。本研究成果により創出された新規化合物を端緒に、今後の非臨床・臨床試験を経て新しい治療薬・予防薬が生まれることが期待される。本研究成果はAIDSの発症を抑える多剤併用療法とともに、AIDSによる致死率を減少させるのに重要な貢献をするものと思われる。	本研究は薬剤開発研究であり、直接ガイドライン等の策定を目的とするものではなく、本成果の実現により、多剤併用療法に専ら依存した現在のエイズ日和見感染症の治療のガイドラインが見直され、今後のHIVの多剤耐性の出現・拡大に伴う治療困難症例に対する代替治療法が提供されると予想される。	本研究は本邦初の日和見原虫感染症に対する具体的な創薬研究であり、本研究成果により創出された新規治療法の臨床応用への道が開かれれば、国内初の抗原虫薬の実用化と呼ぶことができる。原虫・寄生虫にとどまらず、国内外の他の感染症研究全般に対する波及効果は極めて大きいと言える。	4	47	2	0	0	33	1	0	0		
HIV-1 ディフェンスワクチンの創製・開発研究	16	18	政策創薬総合研究	梅田 衛	HIV-1 coreceptorであるケモカインレセプターの特異構造UPAをペプチドワクチンとして用いることにより、ウイルス感染防御効果のみとめられた知見を基礎にし、ウイルス性抗原ENV、および免疫活性化物質CpG DNAを結合させたHIV-1 ディフェンスワクチン抗原の創製・開発のための基礎研究を行うことができた。本研究で、M細胞標的分子を開発できた点は、ワクチンにより粘膜免疫および全身免疫応答を誘導するために極めて学術的に有益であった。	霊長類を用いた前臨床試験になるため、ヒトにおける応用を考慮して今後研究を展開していく予定である。	-	-	日本生化学会2006年度JBL論文賞を受賞。日本薬学会2007年度Vol. 43最前線にて研究内容が紹介された「HIV受容体をターゲットとするHIV感染防御ワクチン-飲むエイズワクチンを目指して-」。	1	3	0	0	6	1	2	0	0	

ヒト型リンパ濾胞を持つエイズモデルマウスの作成とその応用	16	18	政策創薬総合研究	清水 則夫	最新の免疫不全マウスNOGへの造血幹細胞移植の至適条件を見出し、移植マウスを安定して長期間生存させることが可能になった。移植マウスはHIV-1に感受性であり、感染後HIV-1に対する特異抗体の産生とCD4T細胞の経時的な減少が確認され、エイズモデルマウスとしてエイズの発症機序の解明やウイルスと免疫系との相互作用の研究などに使用できる。また、移植マウスはHIV-1以外にも動物実験系がない他のヒトウイルスの研究に応用可能であり、ウイルス学の進展に大きく寄与するものと期待される。	作成したエイズモデルマウスは、エイズ患者に見られるHIV-1の全身性慢性感染、CD4T細胞の経時的減少や免疫応答が再現されることから、抗エイズ薬やワクチン開発へ応用可能である。また、移植マウスにEBウイルス感染により誘発されるリンパ腫を標的とし免疫療法の実験系として、そしてウイルスに対する易感染性や感染抵抗性遺伝子を標的とした遺伝子治療の研究など、従来適当な動物実験系がないため実用化が後れていた様々な先進医療の早期実用化への寄与が期待できる。	なし	なし	日本経済新聞の平成18年11月20日号に「HIV抗体作成に成功 感染研と東京医歯大」「ワクチン開発に道 マウスで感染実験」とのタイトルで掲載された。平成19年2月3日にベルサール西新宿において「造血幹細胞移植と感染症対策：臍帯血移植・エイズ・活性化T細胞輸注療法をめぐって」との題で公開シンポジウムを開催した(主催：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団)。	0	1	0	0	1	1	0	0	1
HIV-1およびインフルエンザウイルスのゲノムRNA核外輸送機構の解明に基づく創薬	16	18	政策創薬総合研究	高橋 秀宗	HIV-1 Rev、宿主Crm1のプロープを作成し、多細胞数を同時に扱えるセルソーラーでFRETを解析する系を確立した。また恒常活性化型Ranの存在によりFRET値を高め、さらにRevの核外移行阻害因子であるTTP101によるFRETの減衰を観察した。以上のようにRevの機能阻害剤をスクリーニング可能な系を開発した。	HIV-1 Revの機能阻害剤をスクリーニングする系により治療薬の開発が期待される。	—	—	HIV-1 Revの機能阻害剤をスクリーニングする系について、恒常発現細胞開発、融合蛋白とのスペーサーを調節するなどを通じ改良を続けている。	0	4	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の解明	16	18	政策創薬総合研究	藤室 雅弘	カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)は、エイズ発症や臓器移植時の免疫機能抑制下においてカボジ肉腫を起す。現在の日本ではHIV感染者や臓器移植者は少数だが、将来の日本で、これらが深刻な問題になるのは明白である。この問題の解決策として、新規な抗KSHV薬の開発を実施し、siRNAとヌクレオチド誘導体類を開発に成功し、特許化した。また、KSHV感染診断法とウイルス定量システムの開発にも成功し、特許出願も実施した。さらに、KSHVの感染維持機構と発がん機構の一部を解明した。	抗KSHV薬開発において、潜伏感染に必須のウイルス蛋白質を標的としたsiRNAを開発した。このsiRNAは、KSHV感染がん細胞の増殖活性を有意に低下させた。一方、ヌクレオチドを基本骨格とした新規抗ウイルス薬も開発した。本化合物はウイルス感染特異的にがん細胞の増殖抑制効果を発揮した。一方で、エイズ発症時の日和見感染症で問題となるKSHV、EBV、CMV感染を網羅的に解析できるマルチプレックスPCR法を開発した。また、本診断法は大規模疫学的調査にも使用可能で、臨床応用可能であることを証明した。	本研究は該当しない。	現在、臨床で広く使用されているアシクロビルやガンシクロビルは、ヘルペスウイルスに対して高い選択性と抗ウイルス活性を示すが、造血障害や神経障害等の副作用も有する。また、これら汎用抗ヘルペスウイルス薬はKSHVに対して全く効果を持たない。本研究成果である新規抗KSHV薬は、将来の日本で解決すべき医療課題である免疫不全患者の日和見感染症に対する新規治療薬となる可能性を有している。	本研究成果の学会発表(日本薬学会)において、その発表内容がハイライト演題として取り上げられ、講演ハイライト集に掲載された。藤室雅弘、中村哲也、横沢英良、癌ウイルスの生き残り戦略：宿主の蛋白質修飾をウイルスが乗っ取る。日本薬学会第127年会 講演ハイライト集(報道機関用) p29, 2007	0	13	6	0	31	2	2	0	0
DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	17	18	政策創薬総合研究	佐藤 準一	多発性硬化症(MS)は髄鞘自己抗原反応性T細胞が中枢神経系に侵入し多発性炎症性脱髄を惹起し再発を繰り返す難病で、診断は専門医でも容易ではない。早期治療開始のためにはMSの高精度迅速診断法の樹立が必須である。2003年にヒトゲノムが完全解読され、遺伝子発現を網羅的に解析出来るDNAマイクロアレイはポストゲノム創薬で必須の研究手法となった。本研究では末梢血より精製した高純度T細胞のDNAマイクロアレイ解析によるMS迅速診断法の確立を目指しており、同様の研究は国内外に類を見ない。	MSの診断は臨床経過・神経学的所見・脳脊髄液検査・MRI画像に基づくと、専門医でも容易ではない。MS前駆病態(CIS)では早期にインターフェロン(IFNB)を投与するとMSへの移行を抑制出来る。早期治療開始のためにはMSの高精度迅速診断法の樹立が必須である。本研究では臨床応用の観点から末梢血を用いて臨床の現場で専門外の医師でも可能な診断法の開発を試みた。MS迅速診断法が樹立されれば、患者の後遺症を軽減し、社会復帰を促進出来る。	MSの診断は国際的にはMcDonald診断基準(Ann Neurol 50:121, 2001)に従うが、日本人に多い視神経脊髄型MS(OSMS)では必ずしも基準を満たさず、診断確定は専門医でも容易ではない。早期治療開始のためにはMSの高精度迅速診断法の樹立が必須である。今後、MSの診断・治療に関するガイドラインに取り入れられるように、本研究のDNAマイクロアレイ解析による病型分類法(MSCD)や診断法(SVM, HCA)の精度を向上させて行く予定である。	MSの診断は臨床経過・神経学的所見・脳脊髄液検査・MRI画像に基づくと、神経経ベータ細胞病やシェーグレン症候群など鑑別疾患が多く、専門医でも容易ではない。本研究では臨床応用の観点から末梢血を用いて臨床の現場で専門外の医師でも可能な診断法の開発を試みた。正確な診断と早期治療の開始は全患者の切なる希望であり、QOL向上に貢献する。	本研究の成果に関しては第17回日本神経免疫学会学術集会(2005年福岡)で報告し、その内容が高く評価され、日本神経免疫学会会長賞を受賞した。また患者および家族を対象とする第3回多発性硬化症フォーラム医療講演会・研究成果発表会(2006年東京)で講演し、患者の啓蒙活動を積極的にに行った。	5	11	0	2	35	16	3	0	1
タンパク質酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	18	18	政策創薬総合研究	竹森 洋	糖尿病は現在患者数が急増している深刻な病態であり、その治療として、国内の製薬メーカーを中心として効果の高い薬が複数開発されている。しかし、全ての患者に有効ではないことも事実である。本研究では脂肪細胞で高発現するキナーゼSIK2のノックアウトマウスの作成に成功した。また、SIK2活性を阻害する化合物の絞り込みにも成功した。これらの成果はSIK2が糖代謝における新たな創薬ターゲットに成りうるかを検討する	糖尿病や肥満を克服するために複数の方法があるが、本研究は化合物(薬)で治療する方法の一つとしてSIK2を標的とすることが有用か否かを検証する手段を開発できた点で有益である。未だ基礎段階で臨床への応用は不可能であるが、ヒトの遺伝子多型の解析などの絞り込みにも有用である。	該当無し	該当無し	該当無し	0	2	0	0	1	0	0	0	0

動脈硬化病変(再狭窄、不安定プラーク)に対する画期的血管内治療システムの創製―畫長類モデル作製から臨床応用まで―	16	18	基礎研究成果の臨床応用推進研究	江頭 健輔	我々は独自に抗炎症が活性化動脈硬化病変の革新的治療策になることを明らかにしてきた。本研究の目的は、我々独自の研究成果を踏まえて、再狭窄抑制プラーク不安定化抑制をもたらす次世代の国産遺伝子・薬剤溶出ステントを創製することであった。本研究により、抗炎症をもたらす生体吸収性ナノDDSステントが再狭窄だけでなく動脈硬化性疾患(急性心筋梗塞、脳梗塞)に対する次世代治療に成りうることを示唆された。我が国発「世界標準」の生体完全吸収性ナノDDSステント創製の基盤が出来たこと意義は大きい。	本研究により独自の特許を有する革新的国産遺伝子・薬剤溶出ステントの開発可能性が検証できた。畫長類を用いて得られた成果でありその臨床的意義は大きい。ナノDDSを駆使して分子標的薬を動脈硬化性病変部位(再狭窄、心筋梗塞、脳梗塞責任病変である不安定プラーク)に効果的に局所送達を可能にする高効果・低副作用の医療機器(生体完全吸収性ナノテクDDSステント)の開発によって低侵襲で血管保護・再生を促進し病変の安定化を実現する血管内治療分野が新たに創出される点も特色である。	該当無し	冠インターベンションに用いられているステントの殆どは外国製である。すなわち、動脈硬化治療に関する先端医療機器は完全に外国製品に依存している。本研究により国際競争力を持つ低侵襲血管内治療用デバイス(生体吸収性ナノDDSステント)創製の基盤が出来た。この成果が実用化できれば、この分野で我が国が国際的競争力を発揮できるようになるだけでなく、医療費の適正化、新産業創出、雇用拡大などがもたらされ、厚生労働科行政に対する貢献は極めて大きい。	新聞報道:7件 九州大学-研究者情報と教室ホームページに研究内容を公開 http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K001970/index.html http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/ 特許出願:公開:7件(うち国内5件、国外3件) 平成17年度大学勤務医福岡県医師会長賞 平成18年度 文部科学大臣表彰科学技術賞 受賞	1	45	35	3	86	26	7	0	0
WT1 癌抗原ペプチドを用いた癌の免疫療法の開発	16	18	基礎研究成果の臨床応用推進研究	杉山 治夫	HLA-A*2402拘束性の9-mer変型WT1ペプチドの投与によりWT1特異的細胞傷害性T細胞(CTL)が誘導され、それによって臨床効果が出た。これは、HLAクラスI拘束性のペプチドの皮内投与によりペプチド特異的CTLが誘導され、臨床効果が出るというストーリーが正しいことがヒトで明確に示された。また、腫瘍細胞には出現していない変型WT1ペプチドを投与することにより、天然型WT1ペプチドを産生する腫瘍細胞を継続的に傷害しうる事が明確になった学問的意義も高い。	本臨床研究からWT1ペプチドを用いた癌の免疫療法の安全性と臨床的有効性が明らかになった。従来からの癌に対する外科療法、抗がん剤療法、放射線療法と本免疫療法を比較すると、前3者の全ての治療が無効になった末期がん患者に対して臨床効果が出ると、将来的には免疫能が十分に残っている早い時期に本免疫療法を使うことにより集学的な治療効果を上げることができよう。	なし	なし	1.「琉球フォーラム―自分の免疫力でがんを克つ」琉球新報(朝刊)11月9日、2004 2.「免疫力を高めてガンを撃退!最新治療ガイド」健康6月号、2005 3.「がんワクチン臨床研究拡大へ」朝日新聞(夕刊)トップニュース、5月2日、2006 4. BSフォーラム「がんを切らずに治す」BS放送、10月16日、2004 5.「がんはどこまで治せるか」、健康フォーラム、大阪、2007年3月3日	0	7	0	0	1	1	0	0	0
再生医療技術に応用したテラーメード型代用血管・心臓弁の臨床応用に関する研究	16	18	基礎研究成果の臨床応用推進研究	中谷 武嗣	これまでに我々がオリジナルとして開発した超高静水圧印加を基盤とした処理方法によって、ミニマブ肺動脈弁組織および下行大動脈組織からミニマブ由来細胞を除去した。処理した組織は、力学特性を有効に維持しつつ、細胞成分や細菌、ウイルス、内在性レトロウイルスが除去されていた。また、回転型細胞培養装置および循環培養装置を組み合わせたことで、脱細胞化した組織内腔面に、血管内皮細胞を播種することができた。	脱細胞化した各組織をミニマブに同所性に置換移植した。肺動脈弁では、6ヶ月後に摘出したところ、弁機能は正常で、弁尖先端部にまで至る良好な再細胞化を認め、石灰化等の異常所見は全く認めなかった。下行大動脈では、研究当初、石灰化を認めたが、処理方法を改良することで石灰化を抑制することが可能となり、12ヶ月後では移植組織の約1.5倍程度への成長も認め、周囲組織と完全に同化することを認めた。	脱細胞化処理方法およびその安全性評価の国際的標準化に向けて、国内外の研究グループと情報交換を続けている。	我が国発の医療技術を開発することで、将来的な国民医療費の削減に貢献したいと考えている。	下記の報道等で紹介された。ブタ大動脈弁の脱細胞化に成功 ヒトへの異種移植に前進、日経バイオビジネス 2004年8月号 p21. 心臓弁・血管再生 動物の組織活用、日本経済新聞 2004年11月22日 p19. 創造主義宣言 超テクノへの道、日経産業新聞 2004年12月28日 p1. 超テクノ誕生 日本の現場、日本経済新聞社 2005年刊 p155.人工心臓弁 移植先の心臓と一体化、日刊工業新聞 2005年9月9日号、日経ナノテクノロジー、2005年9月11日号。	0	4	10	2	117	19	8	0	2
アドレノメデュリンを用いた循環器疾患の画期的治療法の開発	16	18	基礎研究成果の臨床応用推進研究	宮武 邦夫	アドレノメデュリンの虚血心筋保護作用とメカニズムを動物実験で明らかにし、急性心筋梗塞患者に対する臨床研究を行い、安全性と有効性を確認した。またアドレノメデュリンの脳梗塞治療に関する探索的臨床研究を行い、安全性を証明した。原発性肺高血圧症患者に対するアドレノメデュリンの吸入投与により、強力な肺血管拡張作用を確認した。	動物実験は当初の計画すべてが完了した。一方、臨床試験は急性心筋梗塞症に対してパイロット臨床試験を完了するにとどまり、二重盲検試験までは到達できなかった。しかし、我々の研究データより安全性が示され、治療への橋渡しができた。	動物実験は計画に従って完了した。臨床はパイロット試験の段階であり、ガイドライン作成までは行かなかった。	医療技術が進歩した現在においても虚血性心疾患、脳虚血疾患は常に死因の上位を占め、また高額な医療費の原因にもなっている。アドレノメデュリンはこれらの疾患の治療に有効である可能性が示された。本ペプチドは日本で発見されたこともあり、日本発の新たな治療法の開発に寄与できた。	今後の臨床成果が出るとマスコミに取り上げられると思われる。	0	51	3	4	45	5	6	0	0
基礎研究成果の臨床応用推進研究事業の企画と評価に関する研究	18	18	基礎研究成果の臨床応用推進研究	長谷川 慧重	世界最高水準の研究創出には、意欲ある研究者の優れた提案に基づいて実施される研究を採択する必要がある。特に、競争的資金制度においては、限られた研究資源を有効活用するため、優秀な研究の絞り込み作業(事前評価)に重点をおく必要があり、その結果、事後の研究成果を著しく向上させることが期待できる。その意味から本研究の専門的・学術的成果は高いと考える。	画期的かつ優れた治療法の確立を目指し、我が国で生み出された基礎研究の成果を臨床現場で適切に応用する探索的臨床研究(トランスレーションリサーチ)は、国民に有益な医薬品・医療技術等を提供する意味からも国家的支援政策として必要であり、本分野において、新たな事前評価の在り方を示した点は評価できる。	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。	厚生労働科学研究費補助金の採択プロセスにおいて本研究で作成した評価支援資料が参考資料として用いられ、事前評価委員会の作業負担の軽減に貢献した。	本研究では、基礎研究成果の臨床応用推進研究をモデルケースとして、ピアレビューを行ったが、必要な修正の後に厚生労働科学研究全体で採用すれば、我が国の厚生労働科学の全体的底上げと発展に大きく寄与するものとする。	0	0	0	0	0	0	0	0	0

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究(若手医師・協力者活用に関する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	加藤 知行	本研究により、大腸がんの化学療法であるFOLFOXとFOLFIRIの第II相臨床試験の実施が可能になり、その成績が得られたことにより、この成果に基づき、肝臓転移大腸癌に対する化学療法の第3相臨床試験のプロトコルを作成し、臨床試験を開始することができた。さらに、治療指針作成にあたってのevidenceを提供することができた。	臨床試験に精通したCRCと若手医師3名を養成することができ、大腸がんの化学療法に関する第II相試験を3試験完遂することが可能になり、臨床的にevidenceに基づいた治療確立のための方向性を示すことができた。さらに、医師主導の臨床試験を本院の組織である「臨床試験支援室」によるCRCなどの支援により実施できる体制を確立できた。	—	—	—	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
成人T細胞性白血病(ATL)をモデルとしたウイルス感染関連がんに対する革新的治療法の開発(若手医師・協力者活用に関する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	松岡 雅雄	本研究で明らかにしたドナー由来ATLの発症では、HTLV-1キャリアドナーからの移植でドナー感染細胞が短期間に腫瘍となっている。ドナーではATLの発症は認められず、ドナー体内では免疫系により増殖がコントロールされているHTLV-1感染細胞クローンが移植という免疫抑制状態によってレシビエント体内で短期間に悪性化したことを明らかにした。また移植症例のHTLV-1プロウイルス解析によってtax遺伝子を発現できない場合に再発が起こり、宿主免疫のTaxに対する効果を示唆する所見が得られた。	ATLはウイルス学的・免疫学的解析が進み、その病態が明らかとなったが、治療に関しては、大きな進展が認められていなかった。造血細胞移植は、この予後不良な疾患の根治を目指すことが可能な治療法と期待されるが、その有効性の分子基盤が依然として不明である。本研究によりウイルス遺伝子との関連が明らかになりつつある。この成果は難治性のATLの治療方針決定の際に重要な意義を有するものと考えられる。	ATL患者に対する造血細胞移植は、大きな成果を挙げているものの、その適応基準は明らかではない。本研究からHTLV-1プロウイルスの解析が、その判断基準の一つとなりうる可能性が示された。今後、症例の蓄積により適応基準となることが期待される。	HTLV-1感染者は日本に約100万人存在し、年間1000名がATLを発症していると予想されているが、有効な治療法がない現状であり、造血細胞移植と分子生物学的解析を融合させた本研究は難治性疾患の治療法開発という観点からも政策的に必要なものである。	0	18	0	1	13	11	0	0	0	0	0
各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討(若手医師・協力者活用に関する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	横手 幸太郎	千葉大学医学部附属病院に臨床研究実施チームを編成し、同院臨床試験部を中心に組織された千葉臨床試験ネットワーク(Chiba University Clinical Research Network)と連携、内分泌・代謝・老年病の専門性を活かして、効果的に臨床研究を遂行する体制を確立した。	糖尿病患者の高脂血症治療により心血管病の抑制を試みる全国研究に参加、症例登録と追跡調査を成功裡に進めたほか、糖尿病・メタボリックシンドローム患者における第3世代スタチンの種別による有効性の差異や、高齢糖尿病患者の合併症と認知機能との関連に新見見を得た。	本事業の成果と経験を活かし、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2007年版」および厚生労働省の指導による「新医師臨床研修制度における指導ガイドライン」(http://www.niph.go.jp/soshiki/jinzai/kenshu-gl/index.html/)の作成に携わった。	千葉県下の医療機関を中心とした多施設共同臨床研究の推進に実績を上げた。	第3世代スタチンの種別による脂質改善作用の成績が、2006年8月発行の医療経済情報誌 Japan Medicine (じほう社)に掲載された。また糖尿病患者に対する高脂血症治療薬の使用法が、わが国の実地医療手引書として定評のある「今日の治療指針2007(医学書院)」に反映された。	1	5	39	3	8	3	0	0	2	
急性心不全とその関連疾患に対するより効果的かつ構造的な治療法の確立に関する臨床研究—院外心停止者の救命率向上に対する自動体外式除細動器を用いた心臓蘇生法の普及とエビデンス確立のためウツタイン様式を用いた大規模臨床研究—	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	野々木 宏	本研究で構築したシステムによるデータベースは、過去8年間で約4万件と国際標準のウツタイン様式を用いた疫学研究として世界最大規模のものであり、世界の救急医療の発展に資するエビデンスを提供し得た。若手研究者に国際的に通用する養成をなした。	今後、院外心停止の救命率向上のための蘇生教育・救命意識向上のためのキャンペーンを継続して実施し、市民の救命意識向上、地域の救急システム改善による心臓突然死の救命率向上を客観的に評価することが可能となった。	胸骨圧迫のみの単純化した蘇生法の効果を明らかにし、国際的に注目され、更に市民向けトレーニングシステムを開発し、その普及を開始した。	院外心停止前向き登録における入力システムとデータマネジメントを一貫して解析可能な管理システムとの構築を行い、標準化し汎用性のあるものとした。	モバイルテレメディスンにより、12誘導心電図、動画等を救急車-病院間伝送可能なシステムの実験試験を経て地域における実用化を検討し、公開講座により報道発表を行った。簡易型心臓蘇生法による講習会に関する市民公開講座を開催した。	2	12	28	0	40	11	0	0	10	
超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験(若手医師・協力者活用に関する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	小川 彰	本研究において研究期間中に114例が登録され、UK群、対照群にそれぞれ57例が割り付けられた。死亡率・有害出血変化に関して治療群・対照群に有意差を認めなかった。有効性の検討では、90日後mRS 1以下の症例、社会復帰する症例は治療群24例、対照群13例と有意に治療群に転帰良好な例が多かった(p=0.045)。チームを組織したことにより臨床研究の手法、ルールの周知が行われ質の高い研究が維持され症例数の増加にもつながった。臨床研究実施チームの有用性が確認された。	本研究においては経静脈的線溶療法は発症3時間以内の症例に限られ、小梗塞への有効性は高いものの、本研究が対象としている中大脳動脈閉塞症例に対する有効性は限られている。本研究の結果では、局所線溶療法を行うことにより、社会復帰率が有意に改善することが示された(p=0.045)。また、本治療を6例行えば、1例の症例が恩恵を受けることが統計的に証明された。これは極めて臨床的有効性が高い。3年間で確立されたチームにより担当医師の負担が軽減されたため、さらなる臨床研究及び治療への参加が期待できる。	本研究においては線溶療法適応決定においては、現在CTが広く用いられている。しかし、その具体的な運用方法に関しては国際的にも未だコンセンサスは得られていない。本研究を通じて、線溶療法適応決定におけるMELT基準を提案した。MELT基準は簡易でありなおかつ、非常に明確にその基準が定義されている。今回重篤な合併症が少数であったことは、この適応基準を明確にしたこともその理由の一つと考えられる。適応に関しては、評価と実施チームを分離したため、より正確な決定に寄与した。	本研究において、初期虚血変化をCTで正しく読影することが重要であることが示された。そのため、マルチメディアコンテンツを利用したCT初期虚血変化読影訓練システムを開発した。これにより、初め研修医等において脳卒中診断能力が向上し、全国均質化がはかられた。今後は、治療管理センターを早期に立ち上げ、臨床研究、治療に関するコンサルティング機能、プロトコルの立案等を提供し他機関との共同研究を主導できるスタッフの育成を継続して行っていく。	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	北風 政史	血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692, 1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、αグルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながる可能性が示唆された。	心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。	当研究と平行して、ヨーロッパ心臓学会のガイドラインに心筋梗塞後の耐糖能異常発見に関して75gOGTTの施行が推奨された。	包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。	2006年度米国心臓病学会、late breaking clinical trial sessionにて成果を報告、注目を集め、学会トピックスとしてマスコミにも取り上げられた。加えて学会より、研究の詳細を報告すべく寄稿要請がなされた。	2	62	23	1	30	8	10	1	0	

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討(若手医師・協力者活用)に要する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	井口 昭久	本研究では心血管病発症率(IHD,CVD)の発症率に性差なく、IHDは登録時血中LDL濃度に比例した。心不全、突然死、末梢血管病、その他の死亡は低LDL濃度群に多かった。HDL濃度には反比例し、差は4倍に及んだ。心不全、突然死、末梢血管病、心血管病以外の死亡を加えても同様であった。CVDはHDL濃度では有意だがLDL濃度の差は小さかった。糖尿病ではHbA1C5.8未満の群に発症がなくそれ以上では差はなかった。	本研究ではIHD発症率が登録時LDL濃度に比例し、心不全、突然死、末梢血管病、その他の死亡は低LDL群に多い傾向で前期高齢者に顕著だった。LDL濃度低値者と高値者はスタチン薬群に発症率が低かった。HDL濃度には反比例し、高脂血症薬使用例も、低HDL血症者の発症率は高かった。高脂血症薬間で使用後の血清脂質プロフィール及び心臓血管病等の発症率に差はなく、予め薬剤作用による使い分けがなされていると推測された。HbA1C5.8未満群のみ発症がなく治療中の耐糖能異常もリスクと示唆された。	本検討からは糖尿病患者のLDL及びHDLを合わせて厳しくコントロールする事によりIHD(及び一部CVD)を制御できる可能性があり、薬剤にもpleiotropic effectが示唆された。今年度、循環器学会、糖尿病学会、動脈硬化学会シンポジウムで報告予定である。発症率の高いコホートであり、もう1、2年の観察により、従来のガイドラインに対し重要な指標を提供するとともに、本邦で初めて前期(一部後期)高齢者糖尿病合併高脂血症の指標も作成できる可能性がある。	今年度、循環器学会、糖尿病学会、動脈硬化学会の各シンポジウムで報告及び報告予定である。学会製作DVD、学会新聞を始め広く成績が紹介されつつある。論文投稿も進めている。	1	2	2	0	3	1	0	0	0	
各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討(若手医師・協力者活用)に要する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	服部 良之	高脂血症を有する糖尿病患者の虚血性心血管病(心、脳血管障害、ASO)の発症を評価し、スタチン群、フィブラート群およびコントロール群に分類し、それを与える抗高脂血症薬の効果を検討した。285名の登録を行い観察したが、観察期間中、心血管病の発症は認められなかった。	pioglitazone (Actos)はadiponectinの血中濃度を増加させるといわれているが、我々はActos非投与群70名、Actos投与群65名でtotal adiponectinおよび高分子(HMW)adiponectinを測定した。Actosはadiponectinを増加させたが、抗高脂血症薬はadiponectinおよびHMW adiponectinに有意な変化を与えなかった。また、Actos投与群では、IMTの減少傾向が観察され、1名では著明な減少が認められた。	—	—	1	16	3	2	12	4	0	0	0	
各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討(若手医師・協力者活用)に要する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	川嶋 成乃亮	薬剤溶出性ステントの心内膜肥厚に及ぼす糖尿病の影響をOCTカテーテルを用い、はじめて明らかにした。また血清BH4/BH2比が内皮特異的酸化ストレスのマーカーであり、内皮機能を反映することを世界に先駆けて明らかにした。	日常臨床において動脈硬化性疾患の治療をする際に、病変の早期診断が予防医学の観点からは重要であるが、これまで適切な血清マーカーがなかった。今回我々は、血清BH4/BH2比が、血管病変発症の予知、および治療効果の指標の新たな血清マーカーとなりうることを見出した。	—	—	0	8	12	0	6	6	0	0	0	
各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討(若手医師・協力者活用)に要する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	渡邊 裕司	HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の脂質低下作用には個体間差が大きく、投与されても血清脂質値が不変あるいは上昇するような治療抵抗性を示す症例が少なからず存在した。脂質値変化率と薬物トランスポーターOATP-C/B遺伝子多型間で有意な相関は認められなかったが、外的要因としてステロイドの併用が薬物代謝酵素CYP3A4を介してアトルバスタチンの脂質低下作用を減弱させることが示唆された。	スタチン投与患者の多くが、一次予防目的の投与であり、危険因子を全く持たない低リスク患者に対してもスタチンが多く処方されていることが明らかとなった。リスクベネフィットの観点、さらに医療経済学的にも低リスク患者群に対する安易なスタチン投与は避けるべきと考えられた。一方、CYP3A4基質薬物とスタチンを併用しても臨床的にスタチンが原因薬物となり薬物間相互作用を生じる危険性は少ないことが明らかとなった。	—	—	2	3	7	0	31	12	0	0	0	
糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療(若手医師・協力者活用)に要する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	榎野 博史	糖尿病性腎症に対する治療には、血糖、血圧や生活習慣をはじめとする多くの因子に介入する必要があるが、その方法やコントロールの目標値は確立されていない。本研究は、進行した糖尿病性腎症(顕性蛋白尿期)に対する集約的治療の開発を目指した世界初の大規模臨床試験である。中間解析の結果、集約的治療群で蛋白尿の有意な減少が認められたことより、集約的治療によって腎症の進展を阻止できる可能性が示された。	本研究により、糖尿病性腎症の進行を阻止する集約的治療法が開発されれば、糖尿病患者の生命予後の改善に大きく貢献出来ると考えられる。中間解析の結果より、本研究により糖尿病性腎症の寛解を可能にする集約的治療法の確立が期待できる。	本研究の結果により、糖尿病性腎症の治療に関する新しいガイドライン作成に必要なエビデンスが得られることが期待できる。	糖尿病性腎症は現在透析療法導入の原因疾患の第一位を占めており、現在も増加している。本研究を継続することにより、糖尿病性腎症の進行を阻止する集約的治療法が開発されれば、糖尿病患者の生命予後の改善のみならず国民医療費の削減に大きく貢献出来ると考えられる。	2005年7月18日日本経済新聞に「DNETT-Japanの研究内容が掲載された。2006年9月29日第41回糖尿病学の進歩(札幌)のシンポジウム「組織的な糖尿病対策の現状」において、DNETT-Japanについて発表した。	0	1	5	0	1	0	0	0	0
心筋微小血管造影装置の開発による糖尿病性心筋微小循環障害の可視化(若手医師・協力者活用)に要する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	竹下 聡	従来の血管造影装置の数倍の解像度を有する高性能の血管造影装置を開発し、その第1号機を病院内に設置し、臨床応用を行った。	これまで血管造影では描出できなかった、直径50マイクロメートル前後の微小血管を描出することに成功した。微小血管障害を伴う疾患の病態解明等に期待される。	—	2005年6月、主任研究者らは本研究の成果を通じ、第4回産学官連携推進会より日本学術会議会長賞を受賞し、わが国における産学官連携の研究事業として社会的に高い評価を受けた。	“虚血下肢に対する血管新生療法”厚生労働科学研究推進事業：一般向け講演会 ここまで来た心臓と血管を蘇らせる再生医療、2005年9月12日、大阪。	0	30	11	2	26	3	0	0	1

未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関する研究(若手医師・協力者活用に関する研究)	16	18	臨床研究基盤整備推進研究	橋本 信夫	家族性脳動脈瘤30家系190名をリクルートし連鎖解析を行い、脳動脈瘤関連遺伝子候補領域としてCh17cen (NPL=3.00)、Ch19q13 (NPL=2.15)、ChXp22 (NPL=2.16) の3領域を同定し、最もMNS (maximum non-parametric logarithm of odds score)が高いCh17cenにつき網羅的に脳動脈瘤関連遺伝子の探索を行い、TNFRSF13Bでmutationが同定された。	6642症例を登録し未破裂脳動脈瘤の自然歴、治療のリスクを解析した。年間破裂率は約1%で動脈瘤の大きさ、部位、年齢に強く影響されることがわかった。さらに1000症例を登録し患者QOLの評価を行っている。280名の医師を登録しweb上で治療選択のばらつきを検討し、動脈瘤の大きさ、位置などの動脈瘤因子、治療者側の専門性、患者の希望などが強く影響されていることが立証され、医師が必ずしもガイドラインに従わないことが示された。	支援ツールの開発を行い医師、患者を対象に有効性の検討を行った。UCAS Japanのデータに基づいて医療側からの意志決定支援ビデオツールを作成し、全国の約1500の脳神経外科学会指定訓練施設(A項施設、C項施設)に発送完了し、実際に医師、患者に視聴していただき、その結果につき現在アンケート調査を行っている。また、個々の患者が簡便に決断分析を行うWeb上で患者が参加できる意思決定支援システムを開発し、さらにその評価を行った。	UCASより得られた日本のデータを基に、予防的手術を実施した場合と、経過観察を行った場合の、生涯の費用(医療費・介護費用)と健康結果(QALYs)の推計を、マルコフモデルにより行った。経過観察を行った場合に比べ予防的手術を実施した場合には追加費用が生じることが、3?4QALYsの増加が期待できることから、予防的手術の費用対効果は良好な水準であることが判明した。	15	14	3	0	32	6	0	0	0	3	
早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究(若手医師・協力者活用に関する研究)	17	18	臨床研究基盤整備推進研究	田村 孝雄	消化管早期癌に対する治療法として従来のESD法に比べ短時間で安全に一括完全切除可能な内視鏡手術方法(Double scope-ESD)を提案中である。併せてダブルスコープの操作性の改善を目的に細径ダブルルーメンタイプオーバーチューブを開発し、これにより体型を問わずより安全にダブルルーメンタイプチューブの挿入・操作が可能になったと考えられる。内視鏡の技術は世界でも本邦の技術が最先端のものが多く、新しい技術を提案し続けることで世界をリードできると期待される。	臨床研究に必要な人材の育成を目的に今回雇用了若手医師や臨床研究協力者を内視鏡技術開発にとどまらず消化器がん化学療法の主要な大規模臨床試験にも参加させ、がん化学療法のevidence作りに人的に貢献するとともに、臨床試験実施経験を積ませることができた。今回のような臨床研究に専念できる機会を若手に与えることで臨床研究を効率化し、さらには臨床研究の意義を若手に認識させる上で大きな動機付けとなり、臨床研究の手法を効率的に次世代に伝えることでより良い治療法の迅速な開発を行い社会へ還元できると思われる。	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
進行卵巣がんの集学的治療に関する研究(若手医師・協力者活用に関する研究)	17	18	臨床研究基盤整備推進研究	八重樫 伸生	がん化学療法を受ける患者の白血球減少症の軽減対策の一つとして漢方薬が注目される。このような西洋医学に東洋医学を組み込む医療に対するEBMの確立は日本からこそ発信されるべきであるが、国内ではまだ臨床試験実施体制が整っていない。外来化学療法を受けるがん患者のQOL改善のために、西洋医学のみでは対策に難渋する副作用を漢方薬で軽減するかどうかを科学的に立証するランダム化比較試験を施行した本研究は意義が大きい。	人材育成の一環として、がん臨床試験のCRCセミナー(財団法人パブリックヘルスリサーチセンター主催、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構共催)に看護師や若手医師が参加し研修した。また本セミナーの講師の一人として共同研究者の高野が担当した。東北大学病院内でも、東北大学病院治験センターと協力しCRC育成セミナーを年2回行い、臨床研究に従事する若手医師・協力者の育成を行った。またがん専門薬剤師研修の講義コース、実地コースを治験センターと協力して企画運営し、がん専門薬剤師の育成を行った。	主任研究者は婦人科関連のがん治療ガイドライン作成の中心として働いた。「卵巣がん治療ガイドライン改訂版・2007年発刊予定」、「子宮体癌治療ガイドライン2006年版」、「子宮頸癌治療ガイドライン2007年版」(金原出版)。「卵巣がん治療ガイドライン」については、日本がん治療学会のホームページにも掲載されているが、掲載までの業務を中心的にこなした。また研究協力者の伊藤潔も「卵巣がん治療ガイドライン」子宮体癌治療ガイドラインの作成者の一人として、ガイドライン開発に大きく貢献した。	特記すべきことなし	市民公開講座「がん講演会:子宮がん検診について」2006/10/05、仙台市婦人科がん患者会「カトリアの森」婦人科腫瘍について2006/03/18仙台市	0	3	1	0	1	1	0	0	0	2
糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究(若手医師・協力者活用に関する研究)	17	18	臨床研究基盤整備推進研究	山田 信博	Japan Diabetes Complications Study (JDCS)は、若手医師・協力者の臨床研究チームを活用しつつ、日本の糖尿病患者の現況や診療の状況、治療の有効性、病態的特徴、生活習慣介入の効果などを検討することにより、糖尿病およびその血管合併症を抑制するための、特にこれまでの欧米のデータとは異なる多くの日本人糖尿病患者のエビデンスを生み出して、患者の生命予後とQOLの改善に貢献してきた。	これまで糖尿病ならびにその合併症に関する大規模臨床試験は、欧米を中心に実施されてきた。遺伝的背景やライフスタイルが欧米人とは大きく異なる日本人糖尿病患者の診療方針や保健施策決定に、このような欧米のエビデンスをそのまま適用できるか疑問である。本研究は、これまで日本人患者の診療に安心して使える臨床エビデンスを確立するために貢献してきた。臨床研究チームの活躍はこの成果を支えてきた。	韓国糖尿病学会からも同様の研究をすすめるための参考として、その内容と成果の発表を求められている。	メタボリックシンドロームの意義に関して、国会の委員会質問で本研究の論文が取り上げられた。	合計50回以上の学会発表、シンポジウム発表、招待講演を行った。その成果の一部はNHKの番組や週刊誌など一般向けのメディアにも紹介された。	0	12	50	0	12	5	0	0	0	10
厚生労働省多目的コホート班との共同による糖尿病実態及び発症要因の研究(若手医師・協力者活用に関する研究)	17	18	臨床研究基盤整備推進研究	門脇 孝	これまで全く指摘されていなかった生活習慣・嗜好が糖尿病の発症リスクに関与することが大規模な疫学的研究で明らかになった点で学術的な意義があり、今後の疫学的研究の参考になると思われる。	今回の成果を役立てることが出来れば、わが国における糖尿病罹患患者数の増加を抑制することにつながり社会的意義は極めて大きいと考えられる。また、生活習慣病分野における臨床研究はわが国においてはそれほど行われておらず人材も少ない状況にあるが本研究で生活習慣病分野における臨床研究を遂行できる人材を養成でき、今後同様な臨床研究を行っていく際にもこれを役立てることが可能であると期待される。	-	-	0	4	5	1	3	1	0	0	0		