

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
間葉系幹細胞に由来するヒト肝細胞の移植に関する基盤開発研究	17	19	再生医療等研究	落谷 孝広	ヒト脂肪組織中に肝細胞様に変化する間葉系幹細胞が存在することを十分な科学的根拠を持って示したことは、体性幹細胞の可塑性を研究する上で大きな基礎情報を与えることに貢献した。この業績は、肝臓の国際雑誌 HEPATOLOGY に発表し、また脂肪間葉系幹細胞の国際学会である IFAT2007 で講演し、学会賞を受賞した。さらに、動物個体への移植実験で、その有効性と安全性を確認出来た成果は、将来の再生医療の細胞ソースとして、脂肪組織中の間葉系幹細胞が有用な候補であることを示す貴重なデータである。	本研究は、将来の肝不全治療に於ける再生医療のソースとして、ヒト脂肪組織中の間葉系幹細胞が持つポテンシャルを、動物個体への移植と長期観察に基づく安全性を検証し得た点で、臨床応用に直結する成果である。さらに、世界に先がけて、肝細胞への分化能力、機能を証明し、また未分化の幹細胞の持つ肝障害の修復能力を見いだした点は (Stem Cells, in press)、ヒト間葉系幹細胞の臨床応用の実現化に向けて、大きな希望となる成果である。	—	末期の肝不全に陥った患者を救う唯一の方法は肝移植であるが、慢性ドナー不足や高いコストなどの問題から、肝移植に代わる新たな治療法の開発が急務である。本研究の目的は、移植医療に替わる、脂肪組織に由来するヒト間葉系幹細胞そのもの、あるいはそれから分化誘導したヒト肝細胞様細胞の再生医療への応用をめざすものである。そのため基盤研究として、本研究は、幹細胞の安全性の検証、肝細胞分化能力、動物の肝障害モデルへの移植と治療応用の基礎情報を十分提供する成果を挙げた。	本研究成果は、各マスメディアで取り上げられた。1) 皮下脂肪から肝臓細胞を作製、国立がんセンターが成功 (読売新聞 平成19年1月6日); 2) 脂肪の幹細胞 肝臓病治療に応用・がんセンターなど臨床応用目指す(平成20年1月18日 日経新聞)。また、本研究内容は、国際学会 IFAT2007(2007, USA) で学会賞を受賞した。平成19年度再生医療等研究事業成果発表会で講演した(平成20年3月11日)。	0	25	4	4	41	20	1	0	0
臓器移植の社会基盤整備に関する研究～脳死臓器提供を承諾した家族の心情と臓器移植コーディネーターによるドナー家族ケアに関する経年的調査研究	17	19	再生医療等研究	小中 節子	平成9年に「臓器の移植に関する法律」が施行されて以来、わが国における脳死臓器提供は66例を超えた。これらのドナー家族対応を移植コーディネーターが担っているが、その手法については大抵的な基準はあるものの、確立されておらず、個々のコーディネータースキルにまかされているところが大きい。本研究で行った脳死ドナー家族の懸念と関心・コーディネーターの行った脳死ドナー家族対応に関する実態調査は本邦初であり学術的、専門的に意義深いと考えられる。	本調査結果の分析から可能な限り真の家族のニーズを導き出し、このニーズに応じた家族対応を検討し「脳死ドナー家族対応のプロトコル」としてまとめた。このプロトコルは、臓器提供の意思決定から臓器提供、臓器提供後に分けまわす、個々のコーディネータースキルにまかされているところが大きい。この事により移植コーディネーターの行なうドナー家族対応の質向上、より良い家族支援体制の構築ができ、結果として移植医療の臨床上の効果が得られると考える。	—	厚生労働省は、脳死臓器移植医療の確立に向けて、脳死臓器提供事例の検証を行ないながら、より適切な臓器提供方針の策定、移植コーディネーターの質量の確保、臓器提供施設の体制整備などを行なっている。今回の研究結果は脳死臓器提供に係る検証会議の下部組織である脳死ドナー家族の心情把握作業班会議の参考資料や予算策定資料として活用された。又、実際の経験知を活かした「脳死ドナー家族対応のプロトコル」は移植コーディネーターの質量の確保に結びつくと考えられる。	本研究結果から可能な限り真の家族のニーズを導き出し、このニーズに応じた家族対応を検討し「脳死ドナー家族対応のプロトコル」としてまとめた。この事により移植コーディネーターの行なうドナー家族対応の質向上、より良い家族支援体制の構築ができる。又、本研究で得た成果を各種学会や紙上発表を通してドナー家族への社会の理解が得られ、この事は移植医療が発展する上での効果があると考えられる。	0	1	0	0	8	0	0	0	0
移植医療の社会的基盤整備に関する研究	17	19	再生医療等研究	島崎 修次	医療機関におけるポテンシャルナーの情報管理は、特に救急での患者搬入後から脳死の疑い、臨床的脳死判定、家族の承諾、法的脳死判定と進む多くの医療機関ではプロトコルが準備されてなく臓器提供の意思が確認されていない。DAPの手法を用いることで段階で意思が活かされなくなるかが判明しさらにスペインのTPM教育を受けたコーディネーターが介入することで確実に臓器提供が増加することが確認された。	慢性腎不全患者数も27万人を越え('08)、その医療費も膨大な額になり医療費の増加の一因となっている。特に腎移植では術後2年以降の医療費は削減され腎不全後早期に移植を受ける機会があれば生存率も向上し、渡航移植を受けるリスクも回避できると期待される。WHO、国際移植学会も渡航移植と臓器売買を非難する声明を出し世界的に自給自足を行うべきと明言している。移植医療の専門家として、移植コーディネーターの育成や医療機関に具体的な手法を導入するプロフェッショナルの存在が必要である。	日本組織移植学会倫理指針、ヒト組織取り扱い指針、WHO移植課チュエリッヒ会議にて参考資料として使用(平成18年7月17日)	日本の臓器提供の低迷は、厳しい法律による部分とそれ以外の要素によるシステムエラーに大別できる。効果的な臓器提供の推進は、提供の意思を持つ国民の権利行使のために必要であり移植医療を受ける患者の命、QOLに与える影響は大きい。普及啓発は必須であり、医療従事者の啓発が必要である。更に医療現場での確実なポテンシャルナー情報の把握、環境整備の後、医療側の負担の少ない意思確認システムの構築が必要であり、スペインモデル(TPM)はWHOも推奨する効果的な手法として、更に取り組むべきである。	—	15	0	9	2	19	15	0	0	0
細胞組織利用医薬品の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究	17	19	再生医療等研究	山口 照英	細胞組織利用医薬品の品質・安全性等を確保するために、1) 感染性因子の新規安全性評価技術、2) 細胞の遺伝的安定性評価手法、3) 糖鎖解析による細胞由来生理活性物質のプロファイリング技術や構造解析技術、4) 免疫原性の新規評価技術、5) 細胞特性指標の探索法、6) 細胞組織利用医薬品の品質評価手法の開発を行い、独自の技術としてPEIベースによるウイルス濃縮法、nano LC/MSを用いた新規の糖鎖プロファイリング法等の技術を開発した。	本研究は臨床研究ではなく、再生医療に用いられる細胞組織工学製品の品質・安全性評価技術開発を目的とした。しかし、ヒト血管内皮前駆細胞等を取り上げ、その有効性や品質に関わる指標を提示したことより、海外の研究者を含め様々な問い合わせがあった。また、また、細胞組織利用医薬品の安全性で特に注意を要するウイルスの高感度検出手法についても多くの問い合わせがあった。さらに製造工程由来不純物である高感度定量法の開発に成功し、臨床研究に用いられる検体の測定に用いられようとしている。	本研究の成果は、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(薬食発第0208003号、2008年2月8日)、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案」(案件番号495070319[医薬食品局長通知(予定)]、2008年3月11日パブリックコメント募集開始)、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」(薬食監発第0327025号、成20年3月27日)の改正の科学的根拠を提供した。	本研究の成果は医薬品医療機器総合機構での医薬品・医療機器の専門協議や薬事食品審議会の部会審議などにおける科学的に評価に反映されてきている。また、ヒト幹細胞を用いる臨床研究の審査においても、各申請の品質や安全性評価における基準や科学的根拠を提供している。さらに、ES細胞の基準策定における基礎的データとして活用されており、再生医療の実用化推進に貢献している。	平成18年9月10日の読売新聞において、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行に関する記事中の参考資料として、本研究の一環として行われた国内外の再生医療・細胞組織利用医薬品の開発調査の結果が紹介された。	0	64	39	10	168	15	2	3	6

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
感染リスクの排除、同一性の確保、免疫反応、がん化等の抑制及び培地等による有害作用の防止に関する研究	17	19	再生医療等研究	土屋 利江	—	—	—	—	—	—	—	—	—	67	—	—	—	—
再生医療の実用化の安全性・効率性に関する基盤技術の整備	17	19	再生医療等研究	上田 実	骨再生治療については、これまでの研究を通じて、その有効性や安全性を示すことができたと考えている。臨床研究におけるヒト細胞に関する基礎研究データは、学術的にも重要と考えられる。分化誘導に関する基礎研究では、マトリックス分子による分化制御の可能性を示した。また、細胞の形態から機能や品質を評価するための方法については、本研究を通じてその可能性を示すことができた。これは従来にはない先進的な試みであり、今後の安全性評価法に一定の方向性をもたらすことが出来たと考えている。	安全性については、特に血清の影響と無血清培地に関する検討を行なった。これは、今後の新たな臨床研究のために必須のデータと考えられる。さらに、これまでの臨床研究を通じて、安全性と有効性に関する情報を収集した。また、効率化については、閉鎖系ですべての工程を自動化可能な自動培養装置の開発と、培養過程を効率化するための培養工程制御ソフトウェアの開発を企業と共同で行い、それぞれ市場投入される段階に到達した。	本研究を通じて、自己細胞を用いた再生医療の効果のみでなく、問題点も明らかとなった。その一つは培養された細胞の不均一性であり、これは自己細胞を用いた再生医療には避けられない問題と考えられる。これらの知見からは、自己の培養細胞を用いた場合に、製薬に対すると同様の基準が達成困難な課題であることは明らかであり、将来自己細胞を用いた新たなガイドラインへ生かされることを期待したい。	—	申請者らのグループにおける骨再生の臨床研究が、朝日新聞などのメディアにて報道されている。本研究の成果は国内外のさまざまなシンポジウムで取り上げられ、発表されていることから、学術的なインパクトについても一定の成果があったものとする。そのほか社会への影響として、特許の取得や研究成果の実用化が進められている。	1	68	48	9	105	34	22	0	0
脱細胞化スキャフォールドを用いる新規再生筋組織作製の基礎研究	18	19	再生医療等研究	江橋 具	間葉系幹細胞の、細胞治療のためのソースとしての利用は近年盛んに検討されており、特に、骨や軟骨の治療への臨床応用も行なわれている。これらの組織への細胞の分化誘導法に関しては、さまざまな手法が検討されてきたが、筋細胞に関してはまだ数少ない。特に、三次元培養系で細胞の伸縮や伸長などの力学刺激による細胞の分化誘導の効果に関する研究はほとんどなく、本研究の成果は学術的に新しい知見を得られたといえる。	これまでに報告されてきた間葉系幹細胞の筋細胞への分化誘導法は、試薬を培地に加える方法で、のちに臨床応用する場合には、患者の生体に危険を及ぼす影響が危惧される。これに対し、本研究で力学的刺激が有効であったことは、このような問題がなく有用性が高い。また、スキャフォールドは、生体内で毛細血管を誘導して組織構成細胞を招く、組織再生を有すると考えられたことから、生体内で大きな組織の再建も可能となろう。	—	—	我々の研究室にて開発された脱細胞化方法により、皮膚を脱細胞化し、毛根を含む頭皮の再生に関する研究がマスコミに取り上げられた。	0	0	0	0	17	5	1	0	0
アトピー性疾患の疾患感受性遺伝子同定に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムデータベース研究)	有波 忠雄	アトピー性皮膚炎の全ゲノム連鎖解析は本研究がアジア人として初となる。さらに連鎖領域から疾患感受性遺伝子としてSMAD3遺伝子を同定した(論文投稿準備中)が、アトピー性皮膚炎ではこれまで全ゲノム連鎖解析から疾患感受性遺伝子を同定したとの報告はない。花粉症について全ゲノム連鎖解析から補体関連遺伝子を疾患感受性遺伝子として同定した。花粉症の全ゲノム連鎖解析は本研究が世界で初となる。また、本研究ではプロテオーム解析からも治療有効物質を同定したが、これもこれまで報告はない。	アトピー性皮膚炎において関連が確認されたフィラグリン遺伝子については、機能喪失型変異が重要で日本人においてもsubmajor geneとしてアトピー性皮膚炎の易罹病性に大きく関わっていることを確認した。フィラグリンの機能喪失変異を有する個人の疾患発症リスクは有さない個人と比較すると2から5倍程度である。花粉症患者の一部において花粉飛散時に共通して大きく変動する遺伝子群が同定されている。またプロテオーム解析からヒスタミン遊離抑制物質を同定しており、有力な花粉症治療薬候補と考えられる。	ガイドラインの開発には現時点では直接関与していない。今後、フィラグリンの機能喪失型変異を有する児に対して治療介入試験を計画しており、もし治療効果が認められればガイドライン等で反映されることが十分期待される。	—	舌下免疫療法関連タンパク質に関する研究がMedical Tribune誌に掲載された。特許出願を行った(アレルギー疾患の治療薬且つ治療効果のマーカー、特願2008-053768)	0	59	40	3	65	8	2	0	1

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
遺伝性脊髄小脳変性症(16q-ADCAIII)の分子病態解明	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	石川 欽也	本研究の成果は、人類遺伝学的観点から創始者効果が非常に強い疾患の原因を同定したという点で高く評価できる。創始者効果が強い場合、当該染色体領域内に存在する遺伝子変化は全て変異(すなわち、原因)の候補であるため、同定が困難である。本研究では、家系を多数集積候補領域を出来る限り限定化した上、候補領域の全ゲノム塩基配列を解読し同定に至った。この研究手法は今後、様々な疾患の原因探索に応用されると期待できる。	本邦に存在する原因不明の脊髄小脳変性症の半数以上を占め、全遺伝性脊髄小脳変性症の中でも第3位ほどの高頻度の疾患の原因を同定したという点で、成果を高く評価できる。この原因同定により、恩恵を受ける国民が、発症率から類推すると人口10万人中122人居ると推定できる。原因解明によって今後は根本的治療法開発に確実に繋がる基盤が出来たと評価できる。また、難聴や糖尿病など、本疾患に高率に合併すると言われる疾患の原因・病態解明にも重要であると考えられる。	原因同定が公表されれば、脊髄小脳変性症の遺伝子診断に用いられる。また、本研究を通じて、本疾患の臨床的概念や神経病理学的特徴を確立してきたため、今回の原因同定によって疾患概念の確立を完成したことになり、その内容は教科書やガイドラインの作成の基準としても用いられると言える。米国の国立衛生研究所(NIH)系オンライン疾患データベース、OMIM(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entre?db=OMIM)にも本成果が登録された(#117210)。	本疾患は厚生労働省が定める特定疾患「脊髄小脳変性症」に認定されている病型のひとつである。現在、該当する患者さんは、「7.その他(1.純粋小脳失調型)」に該当するが、将来本研究の成果によって、従来からの箇所から分離し「16番染色体型」として新しく表記されると思われる。原因同定によって、診断技術が飛躍的に向上し、医療経済的な効果が齎される。また将来の根本的治療法普及が実現される基礎になる成果と考えられる。	日本経済新聞社掲載(全国版2006年1月16日科学面21ページ)や、2007年2月開催シンポジウム(Tokyo Medical and Dental University 21st Century COE Program, The 3rd International Symposium: "The cerebellum & #8211; From Molecules to Pathogenesis")でも公開された。原因同定が公表されれば再度行う予定である。	0	14	34	2	29	11	0	0	0
ゲノム医学を用いた骨粗鬆症ならびに変形性関節症疾患遺伝子の同定・機能解析とその診断・治療への応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	井上 聡	本研究は、骨粗鬆症、変形性関節症の疾患遺伝子とその分子機能をゲノム医学を応用して解明することを目的とする。本研究により、これら疾患に関連するSNPを、LRP5、IGF1Rをはじめとする複数の遺伝子に同定し、疾患遺伝子としての役割を解析した。骨代謝に深く関わるエストロゲン、ビタミンKで新規作用経路を明らかにした。特にビタミンKの核内ステロイドX受容体(SXR)を介する分子作用機構の解明は国内外の注目を浴び、J Biol Chemの表紙を飾るとともに、朝日新聞等で取り上げられた。	骨粗鬆症、変形性関節症の診断・治療は未だ確立されておらず、本研究は、それら疾患遺伝子の同定と機能解明から、新しい診断・治療法へ役立てることを目的とする。研究成果として候補遺伝子ならびにゲノムワイドスクリーンでそれら疾患の診断に有望な複数のSNPを明らかにし、テラメード医療への応用が期待された。骨治療薬であるエストロゲン、ビタミンKにおいて新規作用機構を解明し、治療の分子標的として注目された。特にビタミンKがコラーゲンを増やし、納豆や治療薬が有効なことは、毎日、朝日、読売新聞等で取り上げられた。	—	高齢社会の進展とともに、1,000万人にも及ぶ罹患率をもつ骨粗鬆症、ならびに700万人以上といわれる変形性関節症に対する対策が急務となっている。これらの疾患は加齢ともなう骨量の減少、もしくは骨格系の変形・変性が病的に亢進し腰痛や骨折、運動障害、寝たきりをひきおこす症候群で、特に高齢者の生活の質を低下させ、厚生労働行政上の課題となっている。本研究は、これら疾患にテラメード医療を導入するための基礎的研究として行われ、知的財産権の確保にも力を注いでいる。	本研究における、5万SNPゲノムワイドスクリーンの成果により、複数のP値の低いSNPと骨粗鬆症、変形性関節症、関連疾患との有意な関連を遺伝学的に明らかにし、関連した特許を二件出願中であり、知的財産権の確保からテラメード医療への応用に向け道筋を開いた。第9回日本骨粗鬆症学会において「骨関節疾患の遺伝学」というシンポジウムや市民公開講座の企画に参画し、骨粗鬆症のゲノム医学に関連する内容を討議し、学会よりテラメード医療への応用を啓発した。また上記のように各紙新聞記事でも取り上げられた。	1	114	25	3	144	58	2	0	4
アルツハイマー病発症の危険因子であるコレステロール代謝関連遺伝子の機能解析	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	道川 誠	ApoE3,ApoE4で異なるHDL産生作用の分子機構の解明をほぼ完了した。ApoEによるHDL産生はApoE3>>ApoE4であり、その理由はApoE3が持つシステイン間のdisulfide結合による2量体形成にあること、ApoE4ではドメイン相互作用のため相対的に働かないためであるためであることによる。HDLはAβと結合して除去する能力も持つことから、脳内HDL産生を高めることが、アルツハイマー病を治療・予防法開発になると考え(HDL療法)、脳内HDL産生を高める薬剤探索を開始した。	ApoE4は脳内HDL産生能力が弱いAD発症の危険因子であると考えられた。従って脳内HDL産生を高めることが、ADの治療・予防になるとの仮説を立て(HDL療法)、脳内HDL産生を高める薬剤探索を開始した。脳内HDL産生増強のAD病変軽減作用は動物実験で確認されており、HDL産生を増強する薬剤は臨床応用が可能である。	—	—	—	1	42	6	1	32	9	2	0	2
血小板血栓形成を制御する遺伝子の同定とその成果を用いた予防と治療の個別化	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	宮田 敏行	発現クローニングの手法を用いて血小板インテグリンの活性化に関与する細胞内因子の同定に成功した。私達の手法を用いると、血小板インテグリンを制御する他の因子の同定も可能となり、血小板血栓の形成にかかわる細胞内シグナル因子の同定に大きな道を開いた。また、ここで同定した因子も含めて、本手法を用いて同定する因子の研究は、血小板凝集の人為的制御に繋がる可能性があり、創薬への足がかりとなると期待される。	本研究では、一般住民を対象に2種のアゴニストを用いて血小板凝集能を測定しデータベース化したことが、血小板凝集能は採血後一時間以内に測定する必要があり、これまで世界でも大規模なゲノム研究には用いられていなかった。脳梗塞などの多因子疾患のゲノム関連解析研究は多くの成果が挙がっているものの、その機能の裏づけとなる研究が立ち振れている。血小板凝集能を含む私達のデータベースは、ゲノム関連解析で血栓症と関連を示した遺伝子の機能の確認に、多方面で広く貢献すると確信する。	本研究は血栓症の基礎的な側面の研究であり、本研究の成果はガイドライン等に直接用いられるものではない。	血栓性血小板減少性紫斑病は、頻度は低いものの、適切な処置を誤ると致死に至る疾患である。血栓性血小板減少性紫斑病は、先天的もしくは後天的にADAMTS13活性が著減することにより発症する。本研究では、ADAMTS13遺伝子の多型を調査し変異を同定したが、いずれも活性に大きな影響を与えないものでなく、このことから先天性の血栓性血小板減少性紫斑病は極めて稀であるというこれまでの知見を裏付ける結果となった。	血栓性血小板減少性紫斑病の確定診断のため、ADAMTS13のプロテアーゼ活性の迅速・簡便な測定法として蛍光基質を開発した(2005年)。その後、本厚生労働科学研究を進めた期間内で、本基質は国内メーカーから市販され欧米を含む世界で使用されADAMTS13活性測定のスタンダードになった。	0	69	57	5	139	59	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
生活習慣病の鍵分子、アディポネクチン受容体の病態生理的意義と情報伝達経路の解明	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラード研究)	山内 敏正	肥満で低下するアディポネクチン(Ad)受容体(AdipoR)(Nature 423:762,2003)の内,R1増加でAMPKが活性化,R2増加でPPAR α が活性化しインスリン抵抗性 糖尿病が改善,AdipoR1 R2はAd結合 作用に必須受容体でインスリン感受性,糖 脂質 エネルギー代謝,炎症や酸化ストレス等制御に生理的重要役割を果たす(Nat Med13:332-339,2007).成果は受容体候補分子に関し欧米研究者との論争が終止,我々が同定したAdipoRがAdの主な受容体を証明	アディポネクチンのみならず同じく肥満で低下しているAdipoRを増加させることも個体レベルで糖代謝改善効果を有することが証明.これまでに個体レベルでAdipoRを増加させることを示してきたPPAR α 活性化剤の有用性がより明らかになると共にAdipoRを増加させる他の化合物の探索・開発も重要であることが示された.またインスリン抵抗性やメタボリックシンドローム,糖尿病,NASH等ヒトの病態においてAdipoRの低下が認められていないか検討し低下していれば増加させることが治療法になり得る可能性が示唆.	-	-	「血糖値:善玉ホルモンで!メタボリック治療薬に応用もー東大グループ発表」毎日新聞2007年2月11日 「メタボ予防に2たんばく質」治療法・新薬に期待」東大チーム、マウスで確認」朝日新聞2007年2月9日 「東大、アディポネクチン受容体がメタボリック治療に有望」化学工業日報 2007年2月9日 「脂肪燃焼ホルモン」を活性化 糖尿病治療の動物実験に成功 東大」NHKニュース2007年2月8日 「メタボ・糖尿治療に光」受容体」増で血糖値下がる 東大チーム」東京新聞夕刊2007年2月8日	46	1	10	28	37	6	1	0	1
関節リウマチ関連遺伝子の同定とその機能解析、相互関連の研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラード研究)	山本 一彦	関節リウマチ(RA)は原因不明の多発関節炎を主体とした全身性疾患であり、遺伝要因の解明は病態の理解や新しい治療法、テーラードの開発につながる。我々が既にRA関連遺伝子として報告したPADI4, SLC22A4, FORL3などについて、それぞれの遺伝子の機能を詳細に探索した。さらにRAの疾患としてのタイプ分け、治療薬との反応など、ゲノム情報を今後のRA診療に直結させるシステムを構築することを目標として研究を進めた。	現在、関節リウマチに最も特異性の高い自己抗体である抗シトルリ化蛋白抗体に関与するPADI4について研究を進め、RAでは複数のシトルリ化された自己抗原が免疫応答の標的になっていることを明らかにした。	-	-	もっともインパクトの高い臨床医学誌である米国のN Engl J Med誌に、RAのゲノムについてEditorialsとして執筆するよう依頼された(N Engl J Med 357:1250, 2007)。	24	50	0	0	10	3	0	0	0
肺がん感受性を規定する遺伝子に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラード研究)	横田 淳	本研究で肺がんリスクとの相関が明らかになった遺伝子群には、これまで、がん感受性遺伝子として同定されていない新規遺伝子群が多く含まれている。よって、同研究分野の知見を大きく拡大させるものである。また、ゲノム網羅的な相関解析で見出された新規肺がん感受性遺伝子座、遺伝要因が未知であった肺腺腫・小細胞がんへの感受性を規定する遺伝子を同定できたことは、世界に先駆けた成果であり、その国際的な評価も高い。	肺がんは死亡率の最も高い難治がんであり、効果的な予防法の開発が強く望まれている。本研究で得られた情報、研究資源を基盤とし、研究をさらに進めることで、個人の肺がんリスクprofilingやそれに基づいた個別化予防が実現できると考える。	-	-	-	0	13	0	0	5	0	0	0	0
ユビキチンシステムの高機能性を活用した脳神経系加齢性病態の克服	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラード研究)	和田 圭司	神経細胞特異的脱ユビキチン化酵素UCH-L1自体が神経系老化の危険因子と考えられる酸化ストレスにより修飾を受け、他の蛋白質との相互作用を含めその動態が変化することで細胞機能が低下する可能性が明らかになった。また脱ユビキチン化酵素を標的にしたin silico drug screeningで作用薬の同定にも成功した。本研究の結果は脳神経系の加齢性病態の分子機序解明に向けて先駆けとなる世界的成果であるだけでなく、治療法開発に新たな方向性を提唱したものである。	脳神経系加齢性病態についてはその予防・治療法の確立が医学的・社会的急務である。本研究では、創薬の点で脱ユビキチン化酵素を標的にしたヒット化合物の同定に成功するなどの成果を上げただけでなく、脱ユビキチン化酵素の病態形成に及ぼす新たな機序の可能性を明らかにするなど予防に必要な技術開発の基盤を形成する成果を上げた。	-	モデル動物を主体にした研究であるが、本研究での成果は認知症に代表される脳神経系加齢性病態の克服に関し根本的対応が将来可能になる展望性を大いに示した点で行政に貢献した。	0	11	7	0	25	23	2	0	8	

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
慢性疾患としての糖尿病の病期に注目した病態の解析と、新たな診断・治療法の探索	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメイド研究)	安田 和基	糖尿病で最も重要かつ解析が遅れている、「環境因子の効果」「 β 細胞の分子動態」「血管を主体とした合併症解析」の3テーマを主眼とし、幅広い専門の研究者による共同研究を行った。ES細胞由来の分化系、組織由来の細胞系、発生工学的手法や自然発症によるモデル動物、さらに、糖尿病で生じる細胞障害のモデル系、など、世界でも独自の解析系を多数構築した。それらの系を用いた発現分子の網羅的解析を行い、全く新規の機能分子を含め、病態の診断マーカーや治療標的の有力な候補を多数得ている。	本研究の対象とした、環境因子の分子効果、 β 細胞の動態、合併症などは、臨床の現場で直接臓器を得て病態を診断することができず、画期的な診断法が求められている。したがって本基盤研究の成果は、モデル動物を含めたさらなる検証により、臨床に還元されることが期待される。同時に本研究において、ヒトで検証するために必要な、ゲノム・血清・詳細な臨床情報などを兼ね備えた、「重層的な」臨床パネルを構築した。	現時点では基盤研究に相当するため該当しない。しかし、本研究で得られた分子が、今後の研究にて、病型、病期、などの診断マーカーとして有用ということが示されれば、将来診療のガイドラインに取り入れられる可能性があると期待される。	本研究で得られた分子をもとにして、新たな診断マーカー・治療標的が確立されれば、遺伝因子、環境因子、ステージなどをすべて包含した病態を的確に診断し、真の個別化医療が可能になるであろう。そうすれば、糖尿病のコントロールが改善して合併症の頻度・進展ともに減少させることができ、国民の寿命やQOLの改善はもちろん、医療費抑制にも大きく貢献できると期待される。	平成18年2月、一般公開シンポジウム(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」)にて、本研究のデザインと特徴、成果を発表、紹介した。	0	83	0	0	84	24	4	0	1
遺伝子多型検査によるテラーメイド疼痛治療法の開発	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメイド研究)	池田 和隆	鎮痛薬感受性個人差には遺伝要因があると考えられてきたが、直接的な証拠はなかった。今回の研究成果によって、ミューオピオイド受容体、GIRKチャネル、POMCの遺伝子多型が鎮痛薬感受性と関連することが明らかとなり、直接的な証拠が得られた。特に、主任研究者らはGIRKチャネルが鎮痛において重要であることを世界に先駆けて報告してきたが、本研究成果によっても裏付けられた。本研究成果は、鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム、鎮痛薬感受性の分子メカニズム、ひいては鎮痛のメカニズムの解明にも繋がるものである。	鎮痛薬感受性に大きな個人差があることが、臨床で、効果的な疼痛治療を妨げている。本研究の成果により、遺伝子多型を検査することで鎮痛薬感受性がある程度予測できるので、早期から個々人に合った疼痛治療を行うテラーメイド疼痛治療に道が拓かれた。	—	がん対策基本法では、早期からの適切な疼痛治療の実現が求められている。本研究成果は、疼痛治療を必要とする患者が、早期から適量の鎮痛薬で治療を受けられるようにするものであり、行政的ニーズに対応したものである。また、本成果による疼痛治療の進歩は、在宅医療の促進にも繋がると期待される。	本研究成果はマスメディア記事として7回取り上げられており、また、研究成果に関する公開講座には会場定員を上回る500人以上の参加者があり、一般国民から注目されている。また、企業からの関心も多く寄せられ、出願した特許に対して、実施許諾契約が締結されるなど、実用化に向けて研究が展開している。本研究成果が活用され、臨床現場でのテラーメイド疼痛治療が実現することが期待されている。	56	91	100	7	266	82	3	0	8
ゲノム情報を活用した薬物トランスポート発現量予測システムの構築とテラーメイド薬物療法への応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメイド研究)	乾 賢一	これまで薬物トランスポート研究は、薬物の膜輸送現象の解明に重点がおかれ、発現制御機構に関する報告は乏しかった。本研究において、種々薬物トランスポートの発現プロファイル、転写機構、エピジェネティックな制御、rSNP解析など、発現制御に関する情報を系統的に整備できたことは、今後生理学、薬物動態学、毒性学など多くの研究分野に有用な情報を提供すると考えられる。また、H+/有機カチオンアテンポータの分子同定とゲノム情報の集積も、国際的に貴重な研究成果と評価されている。	薬物トランスポートは抗がん剤、免疫抑制剤、糖尿病治療薬など、多くのハイリスク医薬品の体内動態を制御している。これらの医薬品の一部は、薬物血中濃度モニタリングを通して薬物治療が実施されているが、多くの場合は臨床経過を見ながら薬物投与されている。本研究において、薬物トランスポートの発現に及ぼす遺伝子多型などを同定できたため、今後はこれらの情報が薬物投与設計の際の新たな指標になりうると考えられる。また抗がん剤シスプラチンの腎毒性発現メカニズムの解明は、新たな支持療法開発に繋がることが予想される。	本研究で薬物トランスポートの発現量に影響を及ぼす遺伝子多型を3種類同定した。また遺伝子多型以外にもウイルス感染の有無など発現量に影響を及ぼす因子を同定した。このように発現量に影響を及ぼす因子は複合的であり、それぞれの因子を考慮した薬物投与設計のアルゴリズムを作成することが、「個別化薬物療法」を実現する上で重要となると考えられる。今後ハイリスク薬の投与設計のためのアルゴリズム(ガイドライン)が作成されれば、本研究成果はその基盤情報として大きく寄与することが期待される。	糖尿病、高血圧、がんなど幅広い疾患の薬物治療に関わる薬物トランスポートのゲノム情報が整備できた。今後その情報を用いたテラーメイド薬物療法の実現によって、医薬品の副作用減少による医療費の削減や、疾病にかかる期間の短縮による労働生産性の向上など、国民の医療・社会生活の向上が期待される。また、本研究成果の創薬への応用として、至適な体内動態特性を有する医薬品の開発や、薬物トランスポートの発現誘導・抑制に基づく新規薬物送達法の確立など、新たな医療技術の提供が可能になると予想される。	主任研究者乾は、平成18年度日本薬学会賞(薬物動態制御機構の解明と臨床応用に関する研究)を、また研究協力者寺田は、平成19年度日本薬学会奨励賞(ペプチドトランスポートの機能と発現制御に関する研究)を受賞した。また、乾は、本研究課題に関する研究内容で、国内学会で3回、国際学会で9回の招聘講演を行った。さらに、2008年4月の国際Pharmacogenomics会議(韓国)で招聘講演を、5月の国際薬物動態学会(上海)でプレナリールクチャーを行うなど、本研究分野のリーダーとして高く評価されている。	0	45	8	3	52	34	0	0	0
遺伝子多型検査による高血圧個別化診療の確立に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメイド研究)	河野 雄平	我が国で3300万人以上の患者数が存在する高血圧におけるテラーメイド医療の確立は切望されるところである。本研究プロジェクトでは特に臨床的に重要な3種の降圧薬、利尿薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬・カルシウム拮抗薬の降圧効果と副作用関連遺伝子多型に関する検討を無作為交差法による臨床試験とゲノム網羅的遺伝子解析を行った世界的にも類をみない研究であり、本研究によって得られた成果ならびにデータベースは今後のPharmacogenomics研究の進歩に貢献するものと考えられる。	降圧薬の効果は個人差があることが知られている。これは体質に依存するところが大きく、降圧薬の効果に関連する遺伝子多型の解明は高血圧テラーメイド診療確立の礎となる基礎情報である。本研究プロジェクトにより3種の降圧薬、利尿薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬の関連遺伝子多型が明らかになることが期待される。これにより高血圧診療の飛躍的進歩に貢献する可能性がある。	高血圧のガイドラインに対して具体的に本研究成果を取り入れは行われていないが、遺伝的背景を考慮して薬物選択を行うようになってきている薬剤は数種存在するようになって来た。降圧薬の効果や副作用発現には個人差があり、遺伝情報に基づき薬物選択は今後ガイドラインに取り入れられる可能性があり、本研究の成果はその基礎情報として大いに貢献する可能性がある。	我が国で3300万人以上の患者数が存在する高血圧の診療とくは薬物治療をより効率的で有効なものにするために個人の体質にあったより効果的で副作用の少ないテラーメイド医療の確立が急務である。本研究プロジェクトの成果から最も効果的な降圧薬を遺伝子情報から選択して処方するテラーメイド医療の確立が可能となる可能性があり、医療経済的にも大きく貢献することが期待される。	本研究プロジェクトが始まる直前、日本経済新聞(平成17年1月25日)病を知る遺伝子診断・治療④-降圧剤の感受性とSNP-として我々の降圧薬関連遺伝子同定のための取り組みが紹介された。このように降圧薬を遺伝子情報から選択するテラーメイド医療は患者さんにも非常に強く求められているものと考えられる。	2	79	8	0	63	36	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
インスリン分泌促進型経口糖尿病薬の薬物応答関連遺伝子の多型探索及びそのテーラーメイド投薬への応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	齋藤 嘉朗	インスリン分泌促進型経口糖尿病薬(スルホニルウレア剤)の一次無効に関しては、国際的にも、いまだCYP2C9多型の関与を示す報告しか存在せず、新たに受容体及び薬物トランスポーター多型の関与を明らかにした学術的意義は大きいと思われる。また二次無効に関しては、白人でIRS1及びKCNJ11多型との相関が報告されているのみであり、8遺伝子15多型の相関を明らかにした本研究の成果は、専門的・国際的に誇れるものと自負する。	インスリン分泌促進型経口糖尿病薬(スルホニルウレア剤)は2型糖尿病の経口治療において最も頻りに使用される薬剤である。しかし、投与初期から十分な薬効が得られない「一次無効」が起こり、また一旦は薬効が得られたものの長期適用に伴い薬効が消失する「二次無効」が約2割で発生し、臨床問題となっている。これら一次無効及び二次無効発現に関し、その予測法を確立した本研究の臨床的有用性は高いと考えられる。	今回開発した一次無効及び二次無効予測法は、医薬品申請にあたっての薬理遺伝学的情報の取得及びこれを利用した投薬法に関する今後のガイドライン作製に有用な一例となる。	—	—	0	18	0	1	13	2	1	0	0	
迅速・簡便・超高感度な新規SNPs検出法による薬剤応答性遺伝子診断システムの開発	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	藤原 一彦	本基板上におけるプライマー伸長法による遺伝子検出法は、Nucleic Acids ResearchのWEB版にて掲載され、内外からの問い合わせがあった。	—	—	—	—	0	1	0	0	2	0	12	0	0	
乳癌患者における抗体療法の効果・副作用規定因子の探索	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	藤原 康弘	HER2強発現乳がんに対するトラスツマブの臨床効果には差異がある。本薬は抗体医薬であり、ADCC活性がその抗腫瘍効果に影響を与える可能性が示唆されている。本研究の成果の内、ADCC活性に関連すると思われる、1)血清インテグラーゼ活性 2) 血漿中タンパクのN型糖鎖(2534糖鎖) 3) 抗体受容体の遺伝子多型などがトラスツマブの臨床効果と相関するというデータはこの仮説を支持し新規性がある。又、末梢血液を用いたマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル研究は希少であり、臨床応用が期待される。	トラスツマブは進行・再発乳がんのみならず、術後補助療法に対しても昨今適応拡大された。又、術前化学療法においても有望な成績を示している。近い将来承認されるHER2を標的とした薬剤には、チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブがある。現時点では、トラスツマブ不応のHER2陽性乳がんに対して用いるが、今後、トラスツマブとどちらを先行的に用いるかの指標が必要となる。本研究のトラスツマブの臨床効果を予測するバイオマーカーの同定は、他治療の中でトラスツマブを優先的に選択するための指標になりうる。	米国における乳がん治療のガイドライン(NCCNなど)には、術後補助療法の部分に、アレイベースによる遺伝子発現解析(Ncotype DXなど)が項目として組み込まれている。本邦のガイドラインには、未だそのようなバイオマーカー項目として用いられることはない。トラスツマブ治療に限定されたものに関しては、欧米、本邦ともない。分子標的薬剤が多く導入され、バイオマーカーのエビデンスが蓄積されていくと、将来的にはガイドラインに組み入れられていく可能性がある。	本研究の成果にみられるようなトラスツマブの臨床効果の予測因子の確立に、アレイベースによる遺伝子発現解析(Ncotype DXなど)が項目として組み込まれている。本邦のガイドラインには、未だそのようなバイオマーカー項目として用いられることはない。トラスツマブ治療に限定されたものに関しては、欧米、本邦ともない。分子標的薬剤が多く導入され、バイオマーカーのエビデンスが蓄積されていくと、将来的にはガイドラインに組み入れられていく可能性がある。	第15回日本乳癌学会(横浜)2007年6月29日において、清水らが「薬物療法における乳癌の個性診断」のシンポジウムで発表した。	0	83	0	0	22	57	5	0	0	0
オーダーメイド薬物治療のための革新的なベッドサイド遺伝子診断法の開発と応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	松原 洋一	ファーマコジェネティクスに基づく個別化薬物療法はその臨床的 중요性が唱えられて久しいが、実際に一般の医療機関で実施することは困難である。本研究では、この問題を解決すべく、国内外に例を見ない迅速・簡便・安価な遺伝子検査法を開発することに成功した。この手法では、血液を用いることなく、一般病院内の臨床検査室レベルで、60分以内に薬理遺伝学的遺伝子多型を検出することが可能で、これまでにない画期的な技術である。	本研究により、唾液を用いた遺伝子診断が可能となったことは、今後のオーダーメイド薬物療法の普及にとりて大きな意味を持っている。臨床の現場において、薬剤処方への適否だけを目的として痛みや不快感を伴う採血を実施することは難しく、また肝炎やHIVなどの感染の危険性も無視できない。唾液を用いた遺伝子診断の普及は、ファーマコジェネティクスに基づく個別化薬物療法の発展と普及に欠くべからざる手法となるであろう。	本研究では、新しい技術の開発に焦点をあわせてのであり、ガイドライン等の作成は行っていない。	ファーマコジェネティクスに基づく個別化薬物療法については、今すぐにも実践することによって薬害を未然に防止できるものが少なくない。もはや基礎的な研究にばかり力を注いでいる場合ではない。本研究で完成された遺伝子診断技術を一般病院で普及させ、オーダーメイド薬物療法を臨床の現場へ導入していくことによって、わが国における薬害防止、医療コストの削減、国民の健康増進に大きく寄与するものと予想される。	これまでに例をみない、唾液を用いた迅速・簡便・安価な遺伝子検査法の開発に成功したことにより、本研究の成果は日経産業新聞の1面トップ記事に取り上げられた(平成19年8月23日)。	0	31	1	0	12	5	1	0	0	0
アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子治療法の開発研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	小澤 敬也	1) 安全性の観点から期待されるアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターに関する基盤技術の開発を進めた。ベクター作製法では、バキュロウイルスを利用する方法を改良した。AAVベクターを用いた遺伝子治療法については、高血圧症・高脂血症・動脈硬化症・肺動脈性肺高血圧症などを対象とし、疾患モデル動物で有効性を確認した。2) AAVの特徴を利用した第19番染色体部位特異的遺伝子組み込み法の開発を進めた。3) AAVS1内部のインスレーター領域を搭載したAAVベクターを作製したところ、遺伝子発現レベルの増強を認めた。	遺伝子治療臨床開発の世界的状況をみると、AAVベクターを用いた場合でも免疫反応が大きな問題となっており、その実態の解明と対策に関する研究をサルや小動物を用いて推進した。遺伝子導入前のベクターキャプドに対する中和抗体については、検出感度の向上を図り、低力価の中和抗体でも遺伝子導入効率を著しく阻害することを見出した。また、導入遺伝子産物に対する免疫反応については、免疫抑制剤が有効であることを示した。尚、骨格筋を標的とする場合は、肝臓の場合に比べてより長期間の免疫抑制が必要と考えられる結果を得た。	AAVベクターを用いた遺伝子治療の臨床応用を今後推進していく上で、至適血清型に関するガイドラインが必要になると考えられるが、その基礎データを蓄積することができた。	遺伝子治療に関しては、ウイルスベクターの副作用(代表例:シトウイルスベクターを用いた場合の、挿入変異を契機とした白血病の発生)に対する懸念から臨床応用を目指した研究が停滞している。本研究は、安全性の高いAAVベクターを用いる遺伝子治療法の開発に取り組むことにより、打開を図ろうとしたものである。部位特異的遺伝子組込み法の開発も、幹細胞レベルをターゲットとした遺伝子治療の安全性を高めることを目的としており、行政的観点からも重要である。	疾患モデル動物でのIL-10発現AAVベクターを用いた遺伝子治療実験から、高脂血症や高血圧に対するIL-10の作用機序の解析を進めることができた。得られた知見は、治療の分子標的の探索など、創薬を進める上で役に立つものと考えられる。また、AAVS1内部のインスレーター配列のところに、導入遺伝子の発現レベルを高める作用があることは予想されなかった新知見であり、今後の解析が注目される。	0	39	5	2	21	8	1	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
遺伝子治療を目指した新規バキュロウイルスベクターの開発	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	松浦 善治	1)gp64を完全に欠損させたターゲティング可能なバキュロウイルスベクター系を開発した。2) HCV感染細胞でのみ効率よく活性化されるように設計した組換えバキュロウイルスを構築した。3) バキュロウイルスによる自然免疫を誘導にはMyD88-TLR9非依存的なシグナル経路の存在が示唆された。4) HEV-LPの結晶構造の解析に成功した。5) HEV-LP形成に必須なアミノ酸領域を同定した。	臨床応用できるまでのベクター開発は達成できなかった。	-	バキュロウイルスベクターは、先天性・後天性疾患の遺伝子治療用ベクターとしてばかりでなく、新規DNAワクチンとしての可能性も秘めており、医療・福祉への貢献度も極めて高いものと思われる。また、我が国での感染の拡大が問題となっている遺伝子型Ⅲ型のHEVのウイルス様粒子の三次元構造が解けたことは、この粒子を用いた遺伝子デリバーステムやワクチンベクターの開発における波及効果は計り知れない物がある。	-	0	8	0	1	6	3	1	0	0
タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	小林 英司	医療における研究的側面については、ニュルンベルグ綱領に始まり、ヘルシンキ宣言、ベルモントレポートなど種々の学術的研究、行政的検討がなされてきた。学術的に研究と診療行為の境界は議論が多く、専門家の手によってすら未だ明解な解答はなされていない。わが国においてはこのテーマに関し前述の3つのコード、レポートに匹敵する体系的検討はない。本研究で得られた事実の蓄積が基盤になり、研究と診療の境界についてわが国としての考えを確立する第一歩になると考える。	大きな問題を内包しつつ一般化の途にある生体ドナーや遺伝子診断、今後の発展が期待される再生医療について、医療行為の中にある研究的側面を明示し、その功罪を考え、マイナス面の最小化への提言を行った。特に若手への教育が重要であるとの結論を得、実効的方策を提言した。	生体肝ドナー保護に関する継続的配慮の必要性とその準備。準備完了後、実行に移す予定。生体ドナーの親等制限の再検討を論文として発行。医療行為の中にある研究、研究的行為の認識を高める必要性と、そのための試験教材の作成。教材は使用環境が整い次第、実際に用いる。遺伝病(家族性アミロイドポリニューロパチー)の遺伝子診断に関する実地に根ざしたガイドラインの策定。まずは自主ルールとして使用を開始。	本研究は先行2研究(創薬等ヒューマンサイエンス研究事業「公共的な研究利用ヒト組織バンクシステムの構築の検討」、科学技術振興調整費「先端医学の認知に向けた社会的基盤調査」)の成果をもとに行った。また厚労科研特別研究「生体肝移植ドナーの安全性とケアの向上のための研究」のフォローアップの準備を行った。このように、個々の研究を、そこで終結させることなく、有機的に統合し、わが国の先端医療研究が医療環境の中で無理なく健全に発展するという大目的に向かって研究を進めた。	医学研究の健全な発展に向け、主任研究者小林が提唱してきた「患者本位のインフォームド・コンセント」「専門家と市民の双方向対話」に加え、第三の要素として「専門家集団の自律性」というキーワードが内容を持った形で世に送り出されることになった。今後、この自律性と法・指針の両輪モデルがわが国の医療機関における臨床研究の理論的支柱になるものと思う。	8	9	11	9	13	2	1	0	0
ゲノムリテラシー向上のための人材育成と教育ツール開発に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	福嶋 義光	現状評価に関する調査結果の詳細は報告書に記載し公表することにより、今後のゲノムリテラシー向上のための種々の取組みの立案のために役立てられる。本研究により作成した遺伝教育パッケージは全国遺伝子医療部門連絡会議の参加施設、および全ての大学病院に配布しており、各施設において行なわれるゲノムリテラシー向上のための取組みに利用されることが期待される。	本研究の成果は遺伝ネットワーク「GENETOPIA」 http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp に掲載しており、一般市民および医療従事者に幅広く利用されている。その中でも「GeneReviews Japan」には多くの専門家の協力を得て、現在、56疾患について、症状、診断、遺伝学的検査の方法、遺伝カウンセリングを行なう際の留意点などを掲載している。このサイトは遺伝子診療関連としては最もヒット数が多く、わが国の遺伝医療のレベルアップに貢献している。	日本産科婦人科学会「習慣流産に対する着床前診断についての考え方」(2006)、「出生前に行なわれる検査および診断に関する見解」(2007)日本循環器学会「心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」(2006)	本研究では、遺伝子医療をめぐる問題についての情報の共有および各施設間の情報交換、意見交換を行うため、全国の大学病院を中心とする遺伝子医療部門に参加を呼びかけ、全国遺伝子医療部門連絡会議を開催してきた。次年度以降、維持機関会員制度に移行することにより継続して開催できる体制を構築したことは大きな成果である。	全国遺伝子医療部門連絡会議の開催(2005.11.5, 2006.11.18, 2007.11.17)遺伝医学教育(教育医事新聞2005.6.25)、遺伝相談の授業実施(信濃毎日新聞2005.9.14)、遺伝性の病気のテーマに劇上演(信濃毎日新聞2005.9.21、山陽新聞2005.9.23)、患者の心、演劇通し学ぶ(信濃毎日新聞2005.12.23)、遺伝子医療の現状(教育医事新聞2006.1.1)、出生前親子鑑定(朝日新聞2006.11.21)、遺伝情報の利用(中日新聞2007.10.19)	2	6	46	1	48	2	0	0	10
再生医療等の先端医療分野におけるインフォームド・コンセント取得と生命倫理に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	横出 正之	先端医療におけるインフォームド・コンセント(IC)の取得に関する倫理的観点からの集学的研究は萌芽的であり、学術的にも類をみない共同研究を実施できた。特に、臨床心理学の手法応用は被験者保護の観点からも重要である。また、本研究は国際学会・国際誌を通じて公表を行うと同時に医療倫理に関する国際基準についても常に対応すべく実施し得たと考える。さらに、市民参加型公開講座を主宰し、多くの参加者から意見を収集し得たことで、探索型医療に関する合意形成の基盤を構築できたとともに、社会的還元にも繋がり得る。	京都大学で実施された医師主導臨床試験(2件の医師主導治療ならびに2件のヒト肝細胞を用いる臨床研究を含む)において、被験者の心理状態も考慮したICの手順作成を行うことにより、被験者の権利擁護を重視した臨床研究を遂行することができた。このうち、1件の医師主導治療は多施設共同治療に発展したが、この際の他の施設への治験業務遂行のための手順ならびに倫理的配慮についても、本研究を通じて支援できた。	先端医療の対象となる患者・被験者は重症もしくは急性期の状態にあり、精神・心理的に不安定である場合が多く、有効なICを得ることができるとかどうかが疑問であることから、「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」の改訂を通じて各施設の倫理審査の質的向上ならびに均一化に取り組みとともに、臨床心理士を交えた具体的なICの手順や被験者候補の精神・心理状態の評価方法を確立した。	臨床研究に関する倫理指針の改訂にあたり、平成19年7月に、厚生労働省医政局研究開発振興課に「臨床研究に関する倫理指針の見直し」に向けての政務提言(自主臨床研究における無過失補償の充実や、被験者保護法の制定など)を行い、その内容の一部が、現在厚生科学審議会科学技術部会臨床研究倫理指針に関する専門委員会で議論されている。臨床研究に関する倫理指針の改正素案に反映されたものと考えられる。	本研究において、医療倫理とICをテーマとして市民啓発と社会的合意形成をめざす市民参加型公開シンポジウムを各年度に毎回3回京都市内で開講したところ、いずれも50-80名の参加者を得て、パネルディスカッションにて活発な意見交換と討議を行うことができた。シンポジウム後のアンケートでは今後も開講を望む声が多く、医師・研究者と患者・市民による医療倫理の相互理解に向け、着実に前進している。	20	40	20	2	21	13	1	0	3

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
非侵襲試料を用いた新規高感度安全性予測系の開発	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	奥田 晴宏	新規メタボロミクス・プロテオミクス高感度安全性予測技術を確立し、尿サンプルのような非侵襲試料を活用することにより、本予測系のヒトへの外挿性を高め、医薬品開発におけるヒトを対象とした早期安全性予測ならびに詳細なメカニズム予測を実現することを目的として研究を実施した。ヒトへの応用が簡便な非侵襲試料である尿を用いた新規メタボロミクス・プロテオミクス高感度安全性予測系の手法確立が達成された。	APAP誘発肝障害時のバイオマーカー候補となる代謝物ピークを実験動物尿メタボロームから抽出することに成功している。今後臨床サンプルの研究につなげ、ヒトでも同様なマーカーの存在が確認できればその意義は極めて大きい。	—	—	—	0	54	6	2	105	32	0	0	0	
ヒト肝3次元培養系、マウス・ヒト肝細胞融合系による新規医薬品毒性評価系に関する基盤研究	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	小澤 正吾	HepG2細胞の三次元培養系でリファンピシ、デキサメサゾン、フェノバルビタールにより対数増殖期細胞のCYP3A4/5 が誘導された。薬物代謝関連遺伝子の構成的発現が上昇した。血管内皮細胞増殖因子等発癌関連遺伝子、細胞周期、コレステロール合成、細胞骨格関連遺伝子がCYP3Aの誘導ならびに構成的発現に重要であった。チューブリン安定化剤処理でCYP3A4発現上昇、リファンピシによるCYP3A4誘導亢進がみられた。CYP3A4の発現制御に関して異なる作用を示すmiRNAの存在が示唆された。	本系は、臨床試料を用いたものではないが、ヒト肝の遺伝子発現プロファイルを部分的に模倣した。ヒト初代培養肝細胞の遺伝子発現プロファイルと比較し、類似した点に着目して医薬品等の有害事象の予測に応用できる可能性が大きい。	本系により、医薬品開発候補品としては一般的に好ましくない薬物代謝酵素誘導能を評価することができる。ガイドライン等の開発に生かすためには、汎用性、ならびにヒト肝細胞の代替性をさらに検証する必要があると考えられる。	新規細胞培養基材や培養方法を採用しヒト肝癌細胞を種々の新規培養環境に置くことにより、健康ヒト肝mRNAの遺伝子発現を模倣する安定培養系を確立した。薬物代謝動態関連遺伝子の誘導を安定かつ再現性高く評価できた。薬物代謝酵素遺伝子の構成的発現の上昇も認められ、新規医薬品開発候補品の安全性評価系として有用な系を確立した。	分担研究者の石田らは、第一回アジア太平洋国際薬物動態学会において、「シノボジウムH4.「第I相薬物代謝酵素の発現調節」において、招聘講演を行った。S. Ishida, T. Hongo, S. Ozawa, et al., "Regulation of genes associated with liver function in 3-dimensional culture systems of human liver cells". 2006年5月26日	0	1	0	0	2	6	0	0	0	0
薬物代謝に関与する発現タンパク質の超感度検出と解析	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	甲斐 雅亮	本研究に用いた発光プローブは、結合している低分子量化学発光物質数に応じ、数分以内に強く発光するので、チップ膜上のCYPを迅速かつ簡便に検出できる世界最高感度の手法を開発できた。しかし、多種抗体が必要な網羅的検査法実用化のためには、CYPを特異的に認識し、強い結合性を示す安価なアプタマー核酸を創製する必要がある。そこで、4の25乗種類のDNAプール中からCYP3A4と結合する59 mer DNAアプタマーとRNAアプタマーを探索し、それらを分離検出することができた。	本研究事業で開発したCYP類のプロテインチップサンドイッチ検出法により、薬を投与した動物やヒトの肝細胞内のCYP発現量を測定できる可能性が高いことが分かった。しかし、検出されるCYPの種類は、入手できる抗体が2-3種類しかないため、極めて限られたものになるので、早急に、抗体代替用アプタマーを創製する必要があることが分かった。さらに、日常検査として肝細胞を用いるのは不適切であるので、採取が容易な口内粘膜細胞などの代替細胞の検体調製技術の開発研究が必須であることが分かった。	現在、各種CYPタンパク質は極めて高価であり、それらのモノクローナル抗体の作成技術が企業にあっても、免疫には大量のCYPが必要なため、需要の少ない各種CYP抗体類の作成には、莫大な経費が必要である。したがって、抗体の代替としてアプタマー核酸が開発できれば、いつでも誰でも、それを試験管内で大量合成できるので、検査費用が極めて安価になる。このような特殊な検査法の開発には、経費の掛からない手法技術並びに日常的検査に相応した検体調製技術の開発研究が必要と考える。	安価かつ簡易なプロテインチップ膜を用いるCYP類の新しい検査技術を開発することができた。さらに、この検査原理は、各種腫瘍(がん)マーカーやプリオンタンパク質などの特殊な生体タンパク質の迅速な検査法としても応用できる。	肝細胞の代替として日常的に入手できる検体の調製技術は、薬によって発現されるCYPの定量的検査において重要な要素であるが、今後の医薬品開発においても、有効性及び安全性評価に対する新たな評価法を提供するものであるため、極めて社会的に意義あるものと考えられる。	0	6	1	0	27	14	1	0	0	0
ES細胞由来神経細胞を用いた薬剤の神経毒性評価システムの開発と神経毒性関連遺伝子・タンパク質データベース構築	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	金村 米博	ヒトES細胞由来神経系細胞を応用した薬剤応答性評価試験系の構築に成功した本研究結果は、今後、発展が予測される内在性ヒト神経幹細胞に対する薬剤開発プロセスの先駆的研究の一つに成り得る先進性に富んだ成果と考える。また、構築に成功した2つの主要なデータベースはヒト正常細胞を用いて取得した情報で、学術的に極めて貴重な情報を含むデータベースであり、その応用範囲は高いものと考えられる。	一般臨床の現場で神経疾患治療に標準的に使用される薬剤の、正常ヒト正常神経幹細胞/前駆細胞に及ぼす影響・細胞毒性を明らかにすることができた本研究結果は、薬剤の内在性ヒト神経幹細胞に対する毒性・副作用を考える上で、有益な情報をもたらす成果であり、臨床的観点から貴重な成果であると考えられる。	ヒト正常細胞・組織に関連した2つの主要なトランスクリプトームデータベースの構築を行い、一般公開できる体制を整えた本研究結果は、研究プロジェクト成果の社会還元という点で社会的意義が大きく、国民福祉、健康増進に大きく貢献できる成果であったと考えられる。	本研究成果で得られた薬剤応答性評価試験系は、近年開発され、現在、国を挙げてその応用技術開発が進められている人工多能性幹細胞(iPS細胞)を使用した創薬研究への応用も十分可能なものであり、今後、ヒトiPS細胞を応用した創薬研究の加速と発展にも大きく貢献できると同時に難治性神経疾患に対する有効かつ安全な薬剤開発を効率化する支援技術としての応用性が見込まれ、行政的観点からも有用な成果であると考えられる。	ヒトES細胞を創薬研究に応用した成功例の一つとして、社会的にインパクトのある成果を発信できたものと考えられる。また、構築に成功した2つの主要なデータベースは従来から多くみられる動物細胞が主体のデータベースや癌細胞に由来する株化細胞のみを使用したデータベースとは一線を介するもので、インパクトのある成果であると考えられる。	2	26	0	5	58	7	3	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
薬物の毒性発現を決める薬物動態・効果制御分子の推定と毒性回避を指向したスクリーニング系の開発	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	杉山 雄一	薬物の毒性発現を決定付ける一要因となる薬物の体内動態や臓器分布を規定する薬物トランスポーターの複数の臓器における役割を多数の事例解析を通じて明らかにした。さらにその過程で、トランスポーターの重要性を示すための新しい評価実験系を多数構築した。これらの実験系は創薬スクリーニングにも応用可能であり、創薬初期段階においてトランスポーターのスクリーニングを行なう重要性をあわせて示すことが出来た。	In vitroやin vivoノックアウト動物を用いた実験から、薬物動態・薬効・副作用に対するトランスポーターの重要性を示した事例を元に、遺伝子多型を利用してヒトにおけるトランスポーターの重要性を示すための臨床研究を行うことで、複数の事例において薬物トランスポーターが薬物の体内動態や薬効に関係することを示した。さらにヒト腎臓の取り込みトランスポーターOAT1, OAT3の臨床で用いる機能評価プローブ薬の開発を行うため、相互作用試験を健常人でとり行い、プローブ薬の妥当性を一部示すことが出来た。	本研究がガイドラインの開発に直接つながった例は現時点でないが、非臨床薬物動態の評価法としてモデルとなりうるような実験系を構築しており、将来方法論などが取り入れられる可能性は考えうる。	現時点でとくにないが、研究代表者の杉山は、現在マイクロドーズ臨床試験関係のガイドライン作成に関与しており、本研究の中のプローブ薬のコンセプトは共通するものであるといえる。	研究代表者である杉山は、本研究の成果に関して、世界各国の代表的な薬学関係の学会より招聘講演を受けていることから、本研究が世界の創薬研究者に注目を集めていることの現れであると考えている。また、2006年に“John G. Wagner Pfizer Lectureship Award in Pharmaceutical Sciences”を受賞したことも本研究の内容が含まれている。	0	28	8	4	46	45	0	0	0	
ヒト末梢血中リンパ球を用いたトキシコゲノミクス基盤研究	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	藤村 昭夫	末梢血中細胞を用いたトキシコゲノミクス研究の基盤を整備し、患者を対象としたトキシコゲノミクス研究を実施することが可能になった。また、薬物の腎障害性の有無を鑑別するための新しい評価法を確立した。さらに遺伝子発現情報により、三酸化ヒ素による有害反応がスーパー・オキシドによるものであることを見出し、その軽減法を見出した。	本研究によって確立した腎障害性の有無を鑑別する新しい評価法を、創薬の段階で用いることによって、臨床の場でより腎障害の少ない、安全性の高い医薬品が開発されるものと考えられる。さらに、三酸化ヒ素は白血病の治療に用いられているが、その有害反応を軽減するためには抗酸化作用のある α -リポ酸を併用することが有用であることを見出した。	—	より安全性の高い医薬品の創薬、および患者における有害反応の早期予測が可能となる。その結果、医薬品に対するリスクマネジメントの質が向上し、それによって国民の安全な生活が確保される。	—	1	4	0	0	2	0	2	0	0	
ストレス遺伝子チップを用いた医薬品の副作用機構の解明と、副作用のない新規医薬品開発戦略の確立	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	水島 徹	本研究で開発した改良型ストレス遺伝子チップは、トキシコゲノミクスの研究に有用であると考えられる。実際我々はこのDNAチップを用いてNSAIDsで誘導されるストレス遺伝子の解析を行い、NSAIDs潰瘍感受性の個人差を規定している遺伝子多型の候補遺伝子の同定に成功した。	これまでの我々の研究から、COX-2に対する選択性がなく、かつ膜傷害性のないNSAIDsは、胃潰瘍誘発副作用、及び心筋梗塞誘発副作用のない真に安全なNSAIDsになることが示唆されていた。本研究で我々はこのアイデアに従い、実際にCOX-2に対する選択性がなく、かつ膜傷害性のないNSAIDsのスクリーニングを行い、そのようなNSAIDsが胃潰瘍誘発副作用、及び心筋梗塞誘発副作用のない真に安全なNSAIDsであることを示した。	—	—	本研究から生まれたNSAIDsの抗アルツハイマー病作用に関しては、2007年9月11付けの新聞各紙、及びテレビで広く報道された。	0	21	12	1	15	9	0	0	0	
肝ステム細胞を用いた毒性発現の評価解析方法の確立	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	三高 俊広	動物個体を使わずに化学物質の代謝経路や排泄過程を推測できる実験系が確立されたことにより動物実験を相当数減らせることが期待できる。また肝細胞機能を長期間維持する実験系ができたことで、肝細胞への長期暴露や薬剤の相互作用の実験を行うことができるようになった。培養条件の改善や肝ステム細胞から小型肝細胞を誘導する方法の確立したことにより、病的肝臓や心臓死後の肝臓からもヒト小型肝細胞を誘導することが可能になったと考えられる。	ヒト小型肝細胞は比較的新鮮な正常ヒト肝組織が入手できれば、肝細胞分離操作を行ない、無血清培地を用いることで選択的に増殖させることができるようになった。成熟化誘導した小型肝細胞が肝細胞と同様な機能を有していることがわかったので、これまで破壊されてきた手術肝組織や不適トナー肝臓、心臓死後の摘出肝臓から小型肝細胞を分離培養することでヒト肝細胞を得ることができるよう目途が立った。新たな正常ヒト肝細胞の供給により、再生医療への応用が期待できる。	—	—	2005年12月6日毎日新聞朝刊にてヒト小型肝細胞の研究について紹介された。	0	17	3	0	68	9	2	0	0	0

終了課題の成果一覧(行政効果報告より抜粋)

研究課題名	年度		研究事業名	主任研究者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発
遺伝子発現の網羅的解析によるワクチンの新しい安全評価に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(トキシゲノミクス研究)	山口 一成	ワクチンが生体に与える反応をDNAマイクロアレイの手法を用いて分子レベルで解明し、毒性に関与する遺伝子群の同定を行った。ワクチン接種動物での遺伝子発現変動はこれまでに検討を行ってきた接種動物における生体変化(体重、体温、病理)とほぼ一致しており、遺伝子発現量の変化が、ワクチン投与に伴う生物反応を迅速かつ鋭敏感知できることが明らかとなった。成果はワクチン誌に掲載され、また国際ワクチン学会でも新しい品質管理の試験法として反響を呼んだ。	ワクチンの品質管理は副反応の発生とも密接に関連している。これまでワクチンの安全性試験に動物での生体反応を指標に判定を行ってきたが、新たにワクチンの毒性に関連するバイオマーカーを用いた試験法開発を行うことにより、新規ワクチンを含め、さらに高度な品質管理の実現が可能と考えられる。本研究により、ワクチンの毒性に関連するバイオマーカーの同定および測定法の確立が終了した。	—	これまでワクチンの安全性評価法として、接種後にみられる生体変化(体重、体温、病理)を指標に国家検定を行ってきたが、本研究で行ったワクチンの毒性に関連した遺伝子をバイオマーカーとした新しいワクチンの安全性検出システムの構築に関する成果は、新しい品質管理のための試験法確立への応用が可能である。今後ワクチンメーカーおよび受託検査機関と共同で実用化に関する基礎研究を進め、ワクチンの安全性管理のための新しい検査法の確立を推進する。	百日せきワクチンの安全性に関するバイオマーカーの同定を行い、特許の出願を行った。特願2006-020432「百日咳毒素の検出方法」(2006.1.30)(加藤博史、浜口功、山口一成)	0	3	1	0	9	1	1	0	0
特異体質性薬物肝障害発症の機構解明と予測実験系の開発	17	19	創薬基盤推進研究(トキシゲノミクス研究)	横井 毅	培養細胞におけるヒトCYP3A4等の活性をヒト肝と同程度にすることに成功したために、ヒトにおける代謝と毒性(代謝的活性化反応)の予測性が高い試験系を確立できた。さらに、解毒系もsh-RNAの発現を用いたノックダウン手法によりヒト化できたことで、さらに予測性が高い試験系を作製できた。今後は製薬会社で評価試験を予定している。また、ヒトCYP3A4活性の個体差の原因としてマイクロRNAを発見できたことは今後の個人差の説明の糸口になると考えられる。	前臨床試験における薬物誘導性肝障害の予測試験の確立手法を提供できたことは、前臨床試験によってより良い選択ができ、第1相臨床試験の成功の確率を高めることに貢献することが期待できる。また、これまで全く説明ができなかったヒトCYP3A4活性の大きな個人差の原因を発見したことは、今後の薬の体内動態予測および副作用発現の予測性を高めるために役立つことが期待される。	直接は関係ないが、2008年2月にFDAから出された代謝物の安全性試験のガイドラインの主旨に添った研究内容であると考えている。	日本製薬業協会の主催講演会で、代謝物の安全性の取り組みについての講演で招待講演を行った。ヒトにおける毒性発現を完全に予測できる系が望まれており、産官学で今後も取り組みが行われていくものと思われる。	多くの招聘講演を依頼されたことも特筆に値する。日本薬物動態学会、日本トキシコロジー学会学術年会、日本TDM学術大会、日本薬学会シンポジウムおよび英国トキシコロジー学会学術年会などで本研究内容でのシンポジウムや特別講演を14件行った(総合研究報告書に記載済)。	0	21	0	2	21	14	1	0	14
トキシゲノミクスのための遺伝子ネットワーク解析法の開発	17	19	創薬基盤推進研究(トキシゲノミクス研究)	奥野 恭史	本研究では、糖尿病治療薬トログリタゾン、ピオグリタゾンの肝毒性評価系を用いて、トキシゲノミクスのための遺伝子発現ネットワーク解析法を開発することに成功した。薬物の毒性評価に遺伝子発現ネットワーク解析法を適用した例は、世界で初めてであり、学術的に高い成果を得た。	本研究では、肝臓における薬物毒性発現の分子メカニズムを明らかにするために、肝毒性を有する薬物として劇症肝炎などの肝障害を引き起こしたため臨床での使用が中止されたトログリタゾンを用い、また、肝毒性のネガティブコントロールとして、トログリタゾンと同じくPPAR-gammaのリガンドであり、チアゾリジン骨格を有するインスリン抵抗性改善薬であるが、肝毒性が少ないとされているピオグリタゾンを用いた。このように実際の医薬品での肝毒性予測を問題にしたテーマであり、臨床への有用な知見を提供するものと思われる。	ガイドラインの開発では無いが、本研究において開発したトキシゲノミクスのための遺伝子発現ネットワーク解析法が一般の研究者に広く用いられるように、GEM-TRENDシステムとして次のURLよりWeb公開もしている。 http://cgs.pharm.kyoto-u.ac.jp/services/network/	研究代表者は、H19年度より独立行政法人 医薬基盤研究所トキシゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(TGP2)の特別研究員として当該プロジェクトに参画している。従って、本研究において開発された方法論、ノウハウは、TGP2に随時反映していく。	—	0	16	1	0	23	1	2	0	0
遺伝子治療薬の生体内投与後の毒性発現機構解析に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(トキシゲノミクス研究)	水口 裕之	本研究では遺伝子治療臨床研究で汎用されているアデノウイルス(Ad)ベクターをマウスに全身投与後の遺伝子発現情報を網羅的に解析(トランスクリプトーム解析)し、毒性発現(自然免疫誘導)に至る遺伝子やタンパク質の同定を目指したメカニズム解明や、毒性を軽減できる新規ベクターや遺伝子治療法の開発に成功し、遺伝子治療における安全性の向上や実用化に向けて極めて大きな成果を得た。	Adベクターは遺伝子治療臨床研究で最も広く使用されているベクターであるが、1999年に米国において遺伝子治療臨床研究での死亡事故等が起こり、有効性や安全性を高めたベクターの開発や、安全性(毒性あるいは副作用)を評価する研究の進展が望まれている。本研究により、Adベクターによる毒性発現メカニズムの解明が大きく進展し、毒性発現を抑制する技術開発にも成功したことは今後のAdベクターを用いた安全な遺伝子治療の実現に向けて大きな意義を持つ。	—	本研究により得られた成果は将来の遺伝子治療の実用化や治療対象の拡大の促進だけでなく、抗ウイルス療法のための新たなストラテジーを提供でき、ひいては保健医療の向上への貢献が期待される。従って、その社会的意義は極めて大きいと考えられる。	—	0	5	4	2	25	4	0	0	0