

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

### 第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

### 第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

### 第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

### 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

### 第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

### 第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

# 目 次

## 第1分野

### 課題番号

KH11001	バイオフィoton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	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

## 第2分野

KH21004	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	望月直樹 ……	31
KH21005	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	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体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	桃井 隆 ……	58
KH21008	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	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1 蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	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	若宮伸隆 ……	86
KH21012	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	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	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	藤本純一郎 ……	108
KH21015	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	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	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	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	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	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	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	葛西 正孝 …… 156
KH21101	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	佐藤 準一 …… 160
KH22073	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	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	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	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	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	工藤由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	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－	吉里 勝利 …… 210
KH31029	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	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	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	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	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	梶 龍児 …… 315
KH42075	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	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	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	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	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	脇田隆字 …… 349
KH51042	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	石見佳子 …… 359
KH51043	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	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	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	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	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	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	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	松浦善治 …… 406

KH51050	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	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	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	最上知子 …… 422
KH51054	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	武田直和 …… 428
KH51055	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	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	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	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	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	土屋利江 …… 479
KH61060	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	岸田晶夫 …… 500
KH61061	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	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織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確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	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	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合 研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成 17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	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	永森静志 …… 601
KH71070	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	西尾和人 …… 611
KH71071	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	大野泰雄 …… 617
KH72077	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	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

## 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究



## 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

所 属 国立感染症研究所ウイルス第二部  
研究者 武田直和

研究要旨； NoV、SaV の効果的な不活化薬の検索と創薬、感染予防方法の構築を行い、新規約剤のスクリーニングおよび実用化を目指すため、NoV、SaV のウイルス様粒子(VLP)を作出した。また、その内部にレポーター遺伝子を組み込んだ疑似ウイルス粒子（ナノカプセル）の作出を試みた。消毒薬の VLP に対する影響の測定には、電子顕微鏡（TEM）が効果的であった。Norovirus の代用として Feline calicivirus の代表株 F9 と臨床分離株 9 株を用いて NaClO、80%エタノール及び過酸化水素について感受性を検討した。

### 分担研究者

- (1) 国立感染症研究所 岡智一郎
- (2) 東海大学 小沼博隆
- (3) 花王（株） 徳田一
- (4) 花王プロフェッショナルサービス（株）  
日置祐一
- (5)（株）中部衛生検査センター 小澤一弘

### A. 研究目的

ノロウイルス（NoV）ならびにサポウイルス（SaV）は、非細菌性急性胃腸炎の原因ウイルスの一つとして知られている。近年、NoV による集団急性胃腸炎が老人介護施設や保育園等で多発し、死亡例が報告されている。NoV 感染は、11月頃から感染者の報告が増加し始め、年末から年初にピークを形成、4月ごろまで持続する。国立感染症研究所の調査では、例年数千例以上に上る感染者が存在することが明らかになっている。SaV については、NoV に比べ、感染の実態があまり明らかにされていないが、散発性のウイルス性嘔吐下痢症の主因であると考えられている。これらのウイルスに起因する感染症は、公衆衛生の立場から見て脅威であるばかりか、医療費とそれに伴う経済損失は膨大であり、早急な感染防御や予防衛生の対策が求められている。しかし、NoV、SaV ともに、動物に感染する一部のゲノグループを除いては、ヒト以外の動物に感染せず、培養細胞で増やすこともできない。したがって、ヒトに感染する

NoV と SaV の効果的な治療法、予防法は未だ見出されていない。このような状況にもかかわらず、食品や飲料水、調理場、調理従事者からの NoV や SaV の除去に関する研究は、全く行われておらず、感染予防、防御に用いる薬剤の検討も進んでいない。本研究では、既存の消毒薬および、新規消毒薬を用いた NoV、SaV の効果的な不活化薬の検索と創薬、感染予防方法の構築を行うとともに、新規約剤のスクリーニングおよび実用化を目指した。

### B. 研究方法

本年度は、主に NoV、SaV 粒子の代わりに、NoV、SaV の構造蛋白質（capsid）をコードする遺伝子領域をバキュロウイルスに組み込み、組換えバキュロウイルスを用いた昆虫細胞による蛋白質発現系によってウイルス様粒子（VLP: Virus like particle）を作出することを試みた。VLPs はウイルス粒子と同等の抗原性を有するなど、表面構造がほぼ等しく、ウイルス粒子のモデルとしてウイルス消毒薬の検討にも使用し得る。さらに、その内部にレポーター遺伝子を組み込んだ疑似ウイルス粒子（ナノカプセル）の作出を試みた。VLP を用いて既存の消毒薬および新規消毒薬の中から不活化剤の探索を行うに先立ち、不活化効果を評価するため透過電子顕微鏡（以下、TEM と略）を用いた観察を評価した。また、NoV の代用として Feline calicivirus（FCV）の代表株 F9 と臨床分離株

9株を用いて NaClO、80%エタノール及び過酸化水素について感受性を検討した。

### C. 研究結果および考察

NoVはゲノグループ I, ゲノグループ II の2つのゲノグループに分別されている。それぞれのゲノグループはそれぞれ14種類、17種類の互いに抗原性の異なるゲノタイプから構成されている。これらのゲノタイプは互いにウイルス粒子の不活化条件が異なる可能性がある。我々はすでに、これらゲノタイプのうちゲノグループ I に対しては43%、ゲノグループ II に関しては76%のVLPsの作出に成功している。本年度はゲノグループ I に関してはGI/1,ゲノグループ II に関してはGII/14のVLPを大量に発現することに成功した。また、共同研究者である中部検査センターでも、VLPの大量合成が出来るよう、技術指導及び移転を行った。GI/1およびGII/14のVLPは、それぞれ約1mgを作出した。花王株式会社では、これらのVLPを用いて粒子形状を測定する方法としてTEM観察を施行し、その有用性を確認する予定である。

SaVについては、ゲノグループが5種類報告されている。SaVもNoVと同様ゲノグループやゲノタイプによりウイルス粒子の不活か条件が異なる可能性がある。しかし、SaVのVLP作出の報告は唯一ゲノグループ I のVLPがあるのみで、続報は未だ無く作出に困難を極めることが予想された。SaVのVLPの収量はNoVのそれに比べ1/10程度であり、現状では本研究の用途に使用するには十分ではない。今後、収量の増加を試みる必要がある。

VLPに核酸を内包する技術については、昨年度に引き続き、GII/3に属するU201株を用いて検討を行った。U201ゲノム供給用組換えバキュロウイルス rBV-U201F-Ribo と U201VLPを作出するための組換えバキュロウイルス rBV-U201ORF23を共感染させ、VLPの性状を調べた。その結果、U201のVLPは多量に合成されたが、全て rBV-U201ORF23を単独感染させた場合に得られる中空粒子であった。

NaClO に対しては33%のFCVが低感受性を示した。またこれら低感受性株に対してエタノール感受性及び42℃加熱感受性を調べた結果、エタノールに対して有効な感受性はほとんど認められず、42℃加熱では120分加熱で最大2log<sub>10</sub>の感染価減少に留まった。また過酸化水素に対してはF9及び臨床株5株を用いて検討したところ、1.5%、40分以上の反応で4log<sub>10</sub>

の感染価減少が認められたが、NaClOとは異なる感受性パターンを示した。

### D. 結論

NoV-VLPの供給体制は整い、供給を開始したが、SaV-VLPの供給には収量の改善が必須であった。また、核酸を内包したナノカプセルの作出には、さらなる条件検討が必要である。カリシウイルス科のウイルスでNoV、SaVに近縁なネコカリシウイルス(FCV)を用いて過塩素酸ソーダ、エタノール、および過酸化水素水感受性試験を行い、感受性において株間に差異があることを明らかにした。

### E. 研究発表

#### 学会発表

- 1) 岡智一郎、片山和彦、Hansman S. Grant、武田直和：ノロウイルス、サポウイルスに関する新知見。第17回ウイルス性下痢症研究会、東京、平成17年11月19日
- 2) 宮下佳奈、Hansman Grant、片山和彦、岡智一郎、濱野國勝、宮村達男、武田直和：ノロウイルス粒子形成に必須なアミノ酸残基の同定。第53回日本ウイルス学会、横浜、2005年11月20日。
- 3) 高井聡、Hansman Grant、岡智一郎、濱野國勝、宮村達男、武田直和、片山和彦：ノロウイルス様中空粒子の形成に影響を与えるアミノ酸残基の解析。第53回日本ウイルス学会、横浜、2005年11月20日。
- 4) Hansman Grant、岡智一郎、片山和彦、武田直和：Formation of sapovirus small virus-like particles. 第53回日本ウイルス学会、横浜、2005年11月20日。
- 5) 岡智一郎、山本真民、片山和彦、Hansman Grant、小川智子、宮村達男、武田直和：サポウイルス ORF1 の切断点の解析。第53回日本ウイルス学会、横浜、2005年11月20日。
- 6) 山本真民、岡智一郎、小川智子、片山和彦、Hansman Grant、濱野國勝、宮村達男、武田直和：サポウイルスプロテアーゼの性状解析。第53回日本ウイルス学会、横浜、2005年11月20日。
- 7) 岡智一郎、Hansman Grant、片山和彦、小川智子、永田典代、宮村達男、武田直和：哺乳動物細胞を用いたサポウイルス様中空粒子の発現。第53回日本ウイルス学会、

横浜、2005年11月20日。

#### 論文発表

【1】 Oka T., Katayama K., Ogawa S., Hansman GS., Kageyama T., Ushijima H., Miyamura T., and Takeda N..

Proteolytic Processing of Sapovirus ORF1 Polyprotein.  
Journal of Virology. 79 (12):7283-90, 2005.

【2】 Hansman GS., Matsubara N., Oka T., Ogawa S., Natori K., Takeda N., and Katayama K.

Deletion analysis of the Sapovirus VP1 gene for the assembly of virus-like particles.

Archives of Virology. 150 (12): 2529-2538, 2005.

【3】 Oka T., Katayama K., Ogawa S., Hansman GS., Kageyama T., Miyamura T., and Naokazu Takeda.

Cleavage activity of the Sapovirus 3C-like protease in *Escherichia coli*. Archives of Virology. 150 (12): 2539-2548, 2005.

【4】 Hansman GS., Takeda N., Oka T., Oseto M., Hedlund KO., and Katayama K. Intergenogroup recombination in sapoviruses.

Emerging Infectious Diseases. 11 (12):1916-1920, 2005.

【5】 Oka T., Hansman GS., Katayama K.,

Ogawa S., Nagata N., Miyamura T., Takeda N.

Expression of sapovirus virus-like particles in mammalian cells

Archives of Virology. 151(2): 399-404, 2006.

【6】 Hansman GS., Natori K., Shirato-Horikoshi H., Ogawa S., Oka T., Katayama K., Tanaka T., Miyoshi T., Sakae K., Kobayashi S., Shinohara M., Uchida K., Sakurai N., Shinozaki K., Okada M., Seto Y., Kamata K., Miyamura T. and Takeda N. Genetic and antigenic diversity among noroviruses.

Journal of General Virology. 87 (4): 909-919, 2006.

【7】 Wu FT., Oka T., Katayama K., Wu HS., Donald Jiang DS., Miyamura T., Takeda N., and Hansman GS.

Genetic diversity of noroviruses in Taiwan between November 2004 and March 2005.

Archives of Virology. In press

【8】 Katayama K., Hansman GS., Oka T., Ogawa S., Takeda N.

Investigation of Norovirus replication in a human cell line.

Archives of Virology. In press

F. 知的財産権の出願・登録状況

特許および実用新案登録共になし。

---

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル（小伝馬町駅前）4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社