

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JAG1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 of 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ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	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	網脇祥子 …… 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1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究



## 成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発

所属 国立成育医療センター研究所, 小児思春期発育研究部  
研究者 緒方勤

研究要旨 ヒト成長遺伝子 SHOX の発現調節領域を SHOX 3'領域の 800 bp に限局しえた。また、遺伝子導入に必要な SHOX cDNA を合成しえた。胎児期の成長に密接に拘わるインプリンティング異常症を同定した。さらに、低身長同胞例において成長ホルモン遺伝子および成長ホルモン受容体遺伝子変異解析を行い、ヘテロ変異は認められなかったが、成長ホルモン欠損症において、成長ホルモンインプリンティング異常症を 3 例同定した。特に、成長ホルモン測定用の用いられる免疫活性を有さない遺伝子変異を特定できた。

### 分担研究者

国立成育医療センター遺伝診療科 奥山虎之  
岡山大学医学部歯学部小児科 田中弘之  
日本ケミカルリサーチ株式会社研究センター鈴木徹  
株式会社エスアールエル遺伝子・染色体解析センター 引地一昌

### A. 研究目的

成長障害は、一般集団の 2.3% に認められる極めて頻度の高い病態で、その原因は、骨系統疾患、内分泌疾患、染色体異常症など多様である。しかし、大多数の成長障害は、原因不明の特発性低身長と診断され、有効な治療法は存在しない。本研究の目的は、ヒト成長遺伝子 SHOX 導入マウスの成長解析、胎児期後期・乳児期の成長機序の原因解明、低身長児における包括的遺伝子・染色体異常スクリーニングにより、成長制御機構を解明し、成長障害治療法を開発することである。

### B. 研究方法

ヒト成長遺伝子 SHOX 導入マウスの成長解析：対象は、典型的な Leri-Weill 軟骨骨異形成症を有する 3 家系である。全てにおいて、染色体異常や SHOX の欠失/変異は認められていない。3'領域を主に計 30 以上の座位にたいする FISH (fluorescence in situ hybridization) 解析、マイクロサテライト解析、SHOX 変異解析、PCR 欠失解析を行った。その後、in silico 解析で進化上保存されている領域を検出し、ルシフェラーゼ活性解析でエンハンサー領域を同定した。

胎児期後期・乳児期の成長機序の原因解明：子宮内発育不全患者 30 例において、胎児期および乳児期早期の成長障害に密接に関与するインプリン

ティング異常の解析を行った。そのうち 18 例は左右非対称、第 5 指屈曲短縮などで特徴づけられシルバーラッセル症候群と診断された。

低身長児における包括的遺伝子・染色体異常スクリーニング：対象は、低身長 [-2SD 以下] 同胞例が存在する 52 家系である。成長ホルモン遺伝子および成長ホルモン受容体遺伝子の全コード領域を直接塩基配列法で解析した。

(倫理面への配慮) 本研究は成育医療センター倫理委員会の承認のもとに行われ、個人情報の管理は三省指針を順守して行われた。また、動物実験は、“開発研究所・バイオサイエンス研究所動物実験の実施に関する規定”に従って施行された。

### C. 研究成果

ヒト成長遺伝子 SHOX 導入マウスの成長解析：3 家系において SHOX 3'領域の欠失が検出された。その共通欠失領域は約 39 kb で、この領域には、進化上保存された配列が複数存在し、その中の 800 bp から成る 1 つのみが、SHOX promoter との組み合わせで有意の活性亢進効果を有することが見いだされた。

胎児期後期・乳児期の成長機序の原因解明：シルバーラッセル症候群症状のない子宮内発育不全患者 2 例において、第 7 染色体のメチル化可変領域の過剰メチル化のみが認められた。マイクロサテラ

イト解析により、第7染色体全域の母親性ダイソミーが確認された。

低身長児における包括的遺伝子・染色体異常スクリーニング：特発性低身長同胞例においては、成長ホルモン遺伝子および成長ホルモン受容体遺伝子のヘテロ変異は同定されていない。しかし、成長ホルモン分泌障害患者では、孤発例の1例において成長ホルモンのホモの完全欠損が、常染色体優性遺伝の1家系においてイントロンのスプライスドナーサイトのヘテロの変異が、孤発例の1例においてミスセンス変異とフレームシフト変異の複合型ヘテロ接合体が検出された。このミスセンス変異は血清成長ホルモン測定に用いられる免疫活性を喪失していることが判明した。さらに、機能解析で、ミスセンス変異が残存活性を有すること、フレームシフト変異が完全機能喪失型であることが見いだされた。

#### D. 考察

ヒト成長遺伝子 SHOX 導入マウスの成長解析：以上の成績は、SHOX 遺伝子発現調節にかかわるエンハンサーが、800 bp 領域に存在することを示唆するものである。この成績は、エンハンサーが遺伝子から 10-1,000 kb 離れた部位に存在するという報告に一致する。このエンハンサーの同定は、SHOX 遺伝子導入マウス作製の基礎的データとなるのみならず、発現調節異常症という概念を提唱しうるものである。

胎児期後期・乳児期の成長機序の原因解明：子宮内発育不全症患者の一部において、第7染色体全域の母親性ダイソミーが存在することを示すものである。そして、PEG1 遺伝子の DMR において過剰なメチル化が存在し、Peg1 遺伝子ノックアウトマウスが変異を雄から受け継いだときのみ重度の成長障害を生じることから、PEG1 遺伝子の発現低下が SRS に特徴的な成長障害や先天奇形発症に関与する可能性が推測される。

低身長児における包括的遺伝子・染色体異常スクリーニング：今回、特発性低身長同胞例においては、成長ホルモン遺伝子および成長ホルモン受容体遺伝子のヘテロの変異は認められなかった。これは、これらの遺伝子のヘテロ頻度が低いことを示唆する。一方、成長ホルモン分泌障害患者では、様々な変異が認められ、特に、血中成長ホルモン濃度が生物学的活性を反映しない症例が存在することが明確となった。これは、見かけ上成長ホルモン低値であるにもかかわらず、生物学的には成長ホルモン分泌不全状態になく、そのために成長ホルモン反応性が不良である患者が存在することにも関与する成績であり、今後のより効果的な成長ホルモン治療のあり方を模索する契機となる。

#### E. 結論

本年度の腫瘍成果は、以下のように集約される。成長遺伝子 SHOX の発現調節領域を SHOX 3' 領域の 800 bp 領域に局限しえた。子宮内発育不全症患者の一部において、第7染色体全域の母親性ダイソミーが存在することが見いだされた。低身長同胞例において成長ホルモン遺伝子変異解析を終了し、ヘテロ変異は認められなかったが、成長ホルモン分泌障害患者において興味ある変異が同定された。

#### F. 研究発表

1. Fukami M, Okuyama T, Yamamori S, Nishimura G, Ogata T. Microdeletion in the SHOX 3' Region Associated With Skeletal Phenotypes of Langer Mesomelic Dysplasia in a 45,X/46,X,r(X) Infant and Leri-Weill Dyschondrosteosis in her 46,XX Mother. *Am J Med Genet A* 137 (1): 72-76, 2005
2. Fukami M, Kato F, Tajima T, Yokoya S, Ogata T. Transactivation function of a ~800 bp evolutionally conserved sequence at the SHOX 3' region: implication for the downstream enhancer. *American Journal of Human Genetics* 2006;78:167-170.

---

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