

201108026A

平成23年度厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

# 政策創薬総合研究

## 研究報告書

－政策創薬におけるヒューマンサイエンス総合研究（官民共同研究）の推進－

平成24(2012)年3月

財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

平成23年度

# 政策創薬総合研究

## 研究報告書

# 目 次

政策創薬におけるヒューマンサイエンス総合研究（官民共同研究）の推進  
—総括研究報告—

高柳 輝夫 …… 1

課題番号

A分野 稀少疾病治療薬の開発に関する研究

KAC1601	エイズの粘膜ワクチンの創製と評価系の基盤構築	三隅 将吾 ……	13
KHA1001	世界初の先天性中枢神経脱髄疾病の治療薬の開発に向けて	山内 淳司 ……	24
KHA1002	B細胞の分化・増殖の異常に関連する稀少疾患の創薬を目的とした細胞分化・増殖、細胞死制御機構解明研究	清河 信敬 ……	38
KHA1003	治療遺伝子発現用レトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入細胞による難治性疾患の治療実施のための支援体制の構築	小野寺雅史 ……	54
KHA1004	効果的な酵素補充療法を可能にするライソゾーム病の新たな診療体制の確立	奥山 虎之 ……	65
KHA1101	エイズ日和見原虫症に対する新規薬剤標的の探索と生理機能の解明	野崎 智義 ……	70
SAA4801	HIVのインテグラーゼとプロテアーゼの多量体化のダイナミクス解明とそれらの阻害剤の開発	満屋 裕明 ……	76
SAB4861	増殖型ベクターrBCGとワクチニアm8Δによる抗SIV免疫誘導と発症防止	志田 壽利 ……	83

B分野 医薬品開発のための評価科学に関する研究

KHB1005	医薬品製剤及び製造工程の科学的開発戦略を実現させるための製剤評価及び製造工程評価法の開発研究	川西 徹 ……	92
KHB1006	統合型毒性試験系による安全性評価手法構築に関する研究	山田 雅巳 ……	107
KHB1007	抗体医薬品の製造方法、品質特性解析法及び試験法の開発	川崎 ナナ ……	136
KHB1008	天然物医薬品の評価手法と標準化に関する研究	合田 幸広 ……	151
KHB1009	アデノウイルスベクターを駆使した薬物誘発性肝障害モデル動物の開発	水口 裕之 ……	166
KHB1010	神経免疫ネットワークの破綻・修復の基盤研究と評価法の確立	三宅 幸子 ……	186
KHB1011	医薬品開発のための副作用予測法・評価法の開発	黒瀬 光一 ……	196
KHB1201	免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発	手島 玲子 ……	213

C分野 政策的に対応を要する疾患等の予防診断・治療法等の開発に関する研究

KHC1012	C型肝炎ウイルス感染防止が可能なヒト型感染中和抗体の開発	脇田 隆宇 ……	226
KHC1013	ワクチン創生の新テクノロジーによる新規ワクチンの開発	高橋 秀宗 ……	243
KHC1014	臍帯血リンパ球を主成分とする細胞治療製剤の医薬品化に関する研究	藤原 成悦 ……	257
KHC1015	インフルエンザウイルス型特異的および共通抗原に対する抗体の作成と迅速診断法の確立	横田 恭子 ……	270

KHC1016	新興・再興感染症を標的としたプライムブーストワクチンの開発 と有効性・安全性評価システムの構築	前山 順一 ……	278
KHC1102	小豆郡における帯状疱疹発症の大規模疫学研究	山西 弘一 ……	293
KHC1103	血管内皮機能改善に基づく糖尿病性腎症治療薬の開発	望月 直樹 ……	307
KHC1104	多価ボツリヌストキソイドワクチンの有効性及び安全性の検討	山本 明彦 ……	311
KHC1202	高分化型三次元細胞培養系を用いたヒト血漿蛋白及びウイルス 粒子の大量産生法の開発	相崎 英樹 ……	318
KHC1203	自己免疫疾患、アレルギー疾患の治療を目標としたヘルパー T細胞の分化に関わる因子の探索	浅原 弘嗣 ……	336
KHC1204	細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性、有効性及び生産性に 関する研究	倉根 一郎 ……	347
SHC4401	感染動物モデル及び胎盤組織培養系を用いた先天性サイトメガロ ウイルス感染機構の解析と中和抗体及びワクチンの開発	井上 直樹 ……	364
SHC4461	新しい結核治療ワクチンの開発研究（ヒトの結核感染に最も類似 のカニクイザル・モデルを用いた）	岡田 全司 ……	372
D分野 医薬品等開発のためのヒト組織・細胞の利用に関する研究			
KHD1017	ヒト細胞（初代培養細胞、ES/iPS由来分化細胞）を用いた生活 習慣病（肥満、糖尿病、血管障害）に関する新規病態モデル系 の構築と創薬への展開	佐伯久美子 ……	387
KHD1018	創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現 性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究	石田 誠一 ……	401
KHD1019	心不全に対する再生医療と人工心臓の複合戦略－CD29 <sup>high</sup> CD34 <sup>low</sup> c-kit <sup>+</sup> CD140a <sup>+</sup> 骨髄細胞による臨床研究と基盤研究－	梅澤 明弘 ……	420
KHD1021	多能性幹細胞の新規的培養空間創出による幹細胞医薬研究の底上げ	阿久津英憲 ……	434
KHD1022	病原微生物の抗病原性タンパク質抗体を用いた新規検査薬の開発 とその医療・公衆衛生への応用研究	鎌田 洋一 ……	443
KHD1023	創薬研究における人由来初代細胞および幹細胞の利用円滑化に 向けた研究	絵野沢 伸 ……	458
KHD1024	国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立	小島 肇 ……	464
KHD1205	小児成長疾患に対するトランスレーショナルリサーチにおける 技術的基盤の創成	宮戸 健二 ……	479
E分野 医療上未充足の疾患領域における医療品創製を目指した研究			
KHE1025	新規ステロール制御の代謝改善による次世代の動脈硬化予防 治療薬の開発に関する基礎的研究	最上 知子 ……	494
KHE1105	システムアプローチの構築による創薬ターゲットの同定と医療へ の応用	高田 修治 ……	505
創薬技術・戦略に関する調査研究		井口 富夫 ……	511
政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究		山下 剛一 ……	524

## 政策創薬におけるヒューマンサイエンス総合研究 （官民共同研究）の推進 —総括研究報告—

所 属 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団  
研究代表者 高柳 輝夫

研究要旨 本研究事業は、厚生労働科研費と民間からの研究委託費を元に、官民共同研究課題を募集して創薬に関連する研究を推進する唯一の研究事業である。平成 23 年度から研究事業自体が公募される形態となり、各研究課題、研究組織の見直しを始め、官民共同研究としての特色をより明確にして実施した。

### A. 研究目的

本研究事業は、分子生物学、バイオテクノロジー等の先端科学技術を活用した画期的・独創的な創薬技術の開発、医療現場のニーズに密着した医薬品の開発、および保健医療福祉に関わる先端的基盤的な医療技術の開発を目的とした研究事業であり、これまでわが国で実施されてきた官民共同研究をベースとして実施するものである。特に民間企業の創薬におけるニーズと国立試験研究機関のシーズとのマッチングを研究の核として、創薬科学研究等の環境整備や基盤技術の向上のための研究事業を推進する。

### B. 研究方法

本研究事業は、厚生労働省の研究補助金と民間からの国立試験研究機関等への研究委託を受けて行う官民共同研究方式を原則として、研究課題を募集する。これらの研究においては、国立試験研究機関等の研究者と民間企業の研究者が共通の問題点の克服を企図して研究組織を構築し、それぞれの特色を生かして目的を達成する。

本研究事業では、稀少疾病治療薬の開発に関する研究（エイズ医薬品等開発研究を含む）、医薬品開発のための評価科学に関する研究、政策的に対応を要する疾患等の予防診断・治療法等の開発に関する研究、医薬品等開発のためのヒト組織・細胞の利用に関する研究、および医療上未充足の疾患領域における医薬品創製を目指した研究の

5つの分野を実施する。

また、財団が実施する調査研究や各種セミナーでは、「政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究」と「創薬技術・戦略に関する調査研究」を軸として調査活動を展開し、先端技術の医療・医薬等に焦点をあてたセミナーでは、共同研究分野を中心に取り上げ、研究の進展の支援とともに、情報提供を通じた官民のマッチング環境の提供を推進する。

### C. 研究結果

平成 23 年度は、官民共同研究が 39 課題であり、企業 90 社、国立試験研究機関 11 機関、大学 48 校、団体・試験研究法人等 10 機関が参加して共同研究を実施した。

この中で、平成 23 年度は平成 22 年度以前より 3 年計画で実施している研究課題も継続したが、官民共同研究の特色を明確にした研究推進体制の徹底のため、終了可能な 21 課題を研究期間 2 年で一旦終了した。これらを含め平成 24 年度は、新たに 2 年間を研究期間とする官民共同研究を募集することとし、事後評価等を実施して、官民共同研究の強化を図った。

平成 23 年度終了課題は研究期間が 2 年と 3 年をあわせて 29 課題であった。全ての終了課題、継続課題、および新規課題の全研究実績報告を取り纏めて成果を確認し、報告書を作成した。

また、財団が実施した「創薬技術・戦略に関す

る調査研究」と「政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究」については、セミナー活動および調査研究を実施し、情報提供を行うとともに報告書等を作成した。

なお、平成23年度の研究概要および成果は、本報告書の添付書類に纏めた。

#### D. 考察

国立試験研究機関等は、難病や稀少疾病など有効な治療法が無い疾患領域、新興再興感染症など社会的波及の大きな疾患に加え、再生医療など新たな医療技術への対応など政策的な使命も負って研究開発を遂行しているが、その推進に当たっては単独では困難であり民間企業との協業が必要とされる場面も多い。また、民間企業にとっても、上記疾患領域の研究開発では国立試験研究機関等との協業は必須となる。本研究事業は、官民の研究機関の共同研究を可能とする研究事業として、役割を果たしてきた。

平成23年度の研究事業では、「医薬品開発のための評価科学に関する研究」の研究分野において、医薬品の品質、有効性、安全性などの試験方法に関わる具体的な実験データを官民共同で計画的に進め、ガイドラインの基本となる科学的評価方法の確立に実用的な成果を蓄積した。政策的な展開が求められる研究課題として、ワクチン、感染予防、エイズ関連医薬品の開発等に関連する研究を官民共同の特色を生かしつつ推進した。また、ヒト組織・細胞を利用する研究は、医薬品創製の基盤となるものであり、毒性評価系の構築等や臨床研究・試験の成功確率を上げるトランスレーショナル研究が官民共同で実施され、創薬支援のための有用な情報が収集された。

創薬技術・戦略に関する調査研究では、欧米各国における創薬に関連する科学・技術の進展と先端医療技術開発の現状等を調査・分析するとともに、本邦におけるライフサイエンス分野発展の方向性につき提言を行った。また、政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究ではアンメッ

トメディカルニーズの高い疾患について、創薬の現状・課題等について調査し、情報提供した。

これらは、民間企業の創薬におけるニーズと国立試験研究機関のシーズとのマッチングの成果であり、次なる官民共同研究の核として結実するものである。

#### E. 結論

平成23年度終了課題は研究期間が2年と3年をあわせて29課題であった。全ての終了課題、継続課題、および新規課題の全研究実績報告を取り纏めて成果を確認し、報告書を作成した。また、財団が実施した「創薬技術・戦略に関する調査研究」と「政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究」については、セミナー活動および調査研究を実施し、情報提供を行うとともに報告書等を作成した。

本年度の研究事業で得られた成果は、民間企業の創薬におけるニーズと国立試験研究機関のシーズとのマッチングによるものであり、次なる官民共同研究の核として結実するものである。

#### F. 研究危険情報

なし。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

添付書類(研究概要)

課題番号	研究者名	研究課題名	研究概要
KAC1601	三隅 将吾 他	エイズの粘膜ワクチンの創製と評価系の基盤構築	霊長類を用いたワクチン評価系は、インド産アカゲザル(IRM)によってその基盤が構築されているといえる。一方、本邦でのアカゲザルの入手は中国産(CRM)が大半を占め、インドからの輸出全面規制によりIRMの入手は難しい。CRMはIRMと比べ、SIV感染抵抗性を示すため、本邦における粘膜ワクチン評価系の確立は急務であり、本研究では霊長類を用いた粘膜ワクチン評価系を構築し、粘膜ワクチンの開発を目指す。
KHA1001	山内 淳司 他	世界初の先天性中枢神経脱髄疾病の治療薬の開発に向けて	先天性の中枢神経の脱髄疾病として知られるPelizaeus-Merzbacher病(PMD)は20-30万人に1人の頻度で病因を有する典型的な稀少疾病であり、その発症機構に関して不明な点が多く、特異的治療薬は存在しない。本研究では、申請者の開発した病態を再現できる培養系および新規の遺伝子改変動物の作出技術を利用して、治療標的分子を同定する研究を行い、世界初の治療薬の開発に挑戦する。
KHA1002	清河 信敬 他	B細胞の分化・増殖の異常に関連する稀少疾患の創薬を目的とした細胞分化・増殖、細胞死制御機構解明研究	本研究では、B細胞の分化・増殖・細胞死制御機構とオステオポンチンによるB細胞の免疫応答制御機構について分子レベルでの解明を行い、得られた知見に基づき、B細胞の分化・増殖の異常に起因する自己免疫疾患やB細胞性腫瘍等の稀少疾患に対する診断・治療法開発、特に抗BAFF抗体、抗オステオポンチン抗体の治療応用について検討することによって、国民の健康増進に寄与し、厚生労働行政に貢献することを目的とする。
KHA1003	小野寺 雅史 他	治療遺伝子発現用レトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入細胞による難治性疾患の治療実施のための支援体制の構築	近年、欧米では造血幹細胞遺伝子治療が小児難治性疾患に対する有効な治療法として確立してきたが、我が国ではこれら治療に関する優れた基礎技術を有するものの、それらを臨床応用化する体制が欠如している。本研究では、小児難治性疾患に対する我が国独自の遺伝子・細胞治療の実施を目指し、国内で開発されたベクターのGMP化、臨床応用に則した遺伝子導入、長期にわたり患者の安全性を評価する体制を産官学共同にて構築する。
KHA1004	奥山 虎之 他	効果的な酵素補充療法を可能にするライゾチーム病の新たな診療体制の確立	ムコ多糖症Ⅱ型およびボンペ病の酵素補充療法の効果を最大限に引き出すため、ムコ多糖症Ⅱ型患者から樹立した人工的多能性幹細胞(iPS細胞)由来の神経細胞を用いて分子シャペロン等の中枢神経病変への治療方法の確立とタンデムマス法や4-MU法を用いた早期診断のためのスクリーニング法を確立する。また、高額医療を是正する目的で、無血清培地を用いた製造コストが安く、より安全な酵素剤の実用化を目指す。
KHA1101	野崎 智義 他	エイズ日和見原虫症に対する新規薬剤標的の探索と生理機能の解明	現在のHIV/AIDSに対する標準的な多剤併用療法には薬剤耐性変異株の出現、副作用など克服すべき課題が存在する。従って有効な治療法の存在しない日和見感染症に対する治療法を開発、準備することは極めて重要である。本研究ではエイズに伴う原虫性日和見感染症であるトキソプラズマ・クリプトスポリジウム・赤痢アメーバ症の新規治療薬創成を目指し、新しい創薬標的経路、酵素の生理機能の解明、阻害剤の探索を通じて、日本初の抗原虫症創薬を目指す。
SAA4801	満屋 裕明 他	HIVのインテグラーゼとプロテアーゼの多量体化のダイナミクス解明とそれらの阻害剤の開発	インテグラーゼ(IN)とプロテアーゼ(PR)はHIV増殖に必須の酵素である。IN阻害剤が臨床導入されたが、INとその阻害剤の結晶は得られておらず結合態様は不明である。INは多量体化して活性を発揮するが、ダイナミクスは不明である。PRの酵素活性獲得には二量体化が必須だが、ダイナミクスや二量体化阻害剤の結合部位は不明である。本研究ではINとPRの多量体化ダイナミクスを明らかにし新規阻害剤開発へ進める。
SAB4861	志田 壽利 他	増殖型ベクターrBCGとワクチニアm8Δによる抗SIV免疫誘導と発症防止	増殖能を有するが安全なベクターであるrBCGとワクチニアm8Δ株を基に抗SIVワクチンを作成し、SIV感染をコントロールし、発症防止に有効な免疫を同定する。また、種々の免疫増強法を開発する。そして、抗HIV発症防止ワクチン開発の一助とする。
KHB1005	川西 徹 他	医薬品製剤及び製造工程の科学的開発戦略を実現させるための製剤評価及び製造工程評価法の開発研究	医薬品製剤及びその製造工程の開発において、製剤学と製造科学の観点から科学的な知識を深め、合理的な品質管理システムの構築をめざす動きが加速している。本研究はこのような新しい品質管理システム構築をめざす上で必須となる、各種製剤の製剤評価技術および製造工程解析技術の手法を、産官学が共同して開発することを目的として実施する。

課題番号	研究者名	研究課題名	研究概要
KHB1006	山田 雅巳 他	統合型毒性試験系による安全性評価手法構築に関する研究	医薬品の安全性評価において、従来用いられてきた実験動物の使用をできる限り抑えること、動物実験をin vitroの毒性試験で代替すること、各動物からできる限り多くの有用情報を得ること(3R)が求められている。本研究では、一般毒性試験に従来の遺伝毒性試験を組み込む統合型毒性試験系の構築、新しい遺伝毒性試験Pig-Aアッセイの導入、in vitro代替試験法の開発及びバリデーションを検討する。
KHB1007	川崎 ナナ 他	抗体医薬品の製造方法、品質特性解析法及び試験法の開発	癌や自己免疫疾患等に対して優れた治療効果を上げている抗体医薬品への期待が高まっている。本研究は、抗体医薬品の有効性・安全性の確保、及び国内企業の開発促進と国際競争力強化の支援を目的として抗体医薬品の工程開発/管理、特性解析及び規格設定のための共通基盤技術を開発するものであり、厚生労働省の施策である先端医療(ヒト化抗体を用いる治療)実現に貢献するものである。
KHB1008	合田 幸広 他	天然物医薬品の評価手法と標準化に関する研究	天然物医薬品は、合成品と違い、医薬品としての規格化・標準化が困難で、現代科学の水準に照らして、再現性の良い医療を行い、医薬品として新効能等を取得する為の品質規格条件が明確ではない。本研究では、産官学の研究者が共同で、現代科学の水準に基づき、分子生物学、植物化学、分析化学的手法を組み合わせながら、生薬、西洋ハーブ、漢方薬等の天然物医薬品について、標準化を指向した品質評価手法の確立をはかる。
KHB1009	水口 裕之 他	アデノウイルスベクターを駆使した薬物誘発性肝障害モデル動物の開発	新薬開発において、動物試験では問題ないものの臨床試験(ヒト)で薬物誘発性肝障害が起り、後期でその開発が断念されてしまうことや、上市後の発売停止などが大きな問題となっている。本研究では、アデノウイルスベクターによる遺伝子発現制御技術を駆使することで、これまで動物実験での予測が不可能であった薬物誘導性肝毒性を評価するモデル動物を作成し、新薬開発のスピードならびにコスト削減につながる技術開発を行う。
KHB1010	三宅 幸子 他	神経免疫ネットワークの破綻・修復の基盤研究と評価法の確立	近年、神経疾患において免疫担当細胞は、感染防御の枠を超えて、変性疾患や虚血性病変における神経細胞死に関与する一方、神経保護作用を有するという2面性が注目されている。しかしその相反する機能の調節機序については不明である。免疫細胞が様々な神経疾患においてどのように病態増悪・改善に関与するかを明らかにし、免疫細胞を疾患治療の標的や、病態把握の指標として活用できる評価法を確立する。
KHB1011	黒瀬 光一 他	医薬品開発のための副作用予測法・評価法の開発	医薬品(候補化合物)の副作用を予測するためのインビトロ評価系を確立すると共に、遺伝的要因に基づく副作用予測法として副作用発症と関連する遺伝子多型のタイピング系を確立する。これらは、非臨床と臨床の両段階においての利用を目指すものであり、医薬品開発において、候補化合物の選定や臨床試験段階での被験者の選定による副作用回避に貢献し、また、創薬プロセスの効率化、さらには開発費や医療費の削減が期待できる。
KHB1201	手島 玲子 他	免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発	近年、社会構造の高度化に伴い、食物アレルギーや炎症性腸疾患等の粘膜免疫異常疾病、関節リュウマチや骨粗鬆症等の骨免疫異常疾病、パーキンソン関連疾患等の神経免疫疾患が急増している。本研究はこれら疾病を予防・治療するため、食品素材等から有効な成分の探索と評価技術開発を行うことを目的とし、骨芽細胞分化を促すもの、培養樹状細胞の機能に影響を及ぼすもの、培養神経細胞の保護作用を有するもの等を見いだしている。
KHC1012	脇田 隆宇 他	C型肝炎ウイルス感染防止が可能なヒト型感染中和抗体の開発	C型肝炎ウイルス(HCV)のスクリーニングが可能となり新規感染は激減したが、医療関係者や感染者の家族などのハイリスクグループに対する有効なワクチンはない。HCVの基盤的研究が進み、HCVに対する感染中和抗体が存在することが明らかとなった。免疫グロブリンは受動免疫による感染予防の有効な手段である。本研究では感染中和活性の高い抗体によりヒト型の感染中和抗体を作成し、免疫グロブリンによるHCV感染防御を目指す。
KHC1013	高橋 秀宗 他	ワクチン創生の新テクノロジーによる新規ワクチンの開発	WHO要請のフラビウイルスワクチン開発において、温暖化により猛威をふるうデングウイルス、本官民共同研究で顕著な成果を得た日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルスに関し、感染性ウイルスを用いない新技術によるワクチン開発を行う。即ち、①ウイルスゲノムを持たず、形態上ウイルスと同等のウイルス様粒子(VLP; Virus-Like Particle)を、②細胞培養系で持続産生させ、③精製VLP抗原を安価な第2世代ワクチンに開発する。④他のワクチン不在ウイルスでも本技術によるワクチン開発を応用する。
KHC1014	藤原 成悦 他	臍帯血リンパ球を主成分とする細胞治療製剤の医薬品化に関する研究	臍帯血を原材料として、ドナーリンパ球輸注療法(DLI)に用いる活性化T細胞、抗原特異的免疫療法に用いるウイルス特異的T細胞、また、移植片対宿主病治療に用いる制御性T細胞などを医薬品として実用化するために、規格に則った安全性試験を行うとともに、ヒト化マウスを用いた前臨床試験により効果の検証を行う。



課題番号	研究者名	研究課題名	研究概要
KHC1015	横田 恭子 他	インフルエンザウイルス型特異的および共通抗原に対する抗体の作成と迅速診断法の確立	有熱性呼吸器感染症の早期鑑別診断は迅速な治療開始のために不可欠である。本研究では抗インフルエンザ単クローン抗体を迅速性に優れた多孔性フィルター固相法と化学発光法を用いた高感度検出系に応用し、ウイルス検出の感度や特異性を評価する。更に、広くインフルエンザウイルスを認識する抗体を作製し、臨床的な実用性の高いインフルエンザウイルス診断法として、より感度と特異性に優れた簡易迅速検出キットの開発を行う。
KHC1016	前山 順一 他	新興・再興感染症を標的としたプライムブーストワクチンの開発と有効性・安全性評価システムの構築	BCGの多様性を遺伝学的、免疫学および生化学的に解析する。なかでも日本株BCGの遺伝子領域RD16及びコロニー形態の異なる2種類のサブポピュレーションを比較する。BCGをベクターとするプライムワクチンを、エイズウイルス、麻しんウイルスまたはマイコプラズマの抗原遺伝子を組み込み多価ワクチンとして開発する。また結核菌抗原を添加した溶解性マイクロニードル等によるブースターワクチンを開発する。
KHC1102	山西 弘一 他	小豆郡における带状疱疹発症の大規模疫学研究	高齢化社会において、新しい医療ニーズとして、带状疱疹ワクチンの開発が期待されている。しかし我が国には带状疱疹の詳細な疫学研究は無い。そこで香川県小豆島をモデルとして、高齢者を対象として前方視大規模疫学調査(症状と発生頻度、免疫の状態と带状疱疹発症の相関)を行ってきて、順調に進行している。前回の申請では開始後一年間の調査結果を得た。今後更に3年間疫学研究を行い大規模疫学の結論を得る。
KHC1103	望月 直樹 他	血管内皮機能改善に基づく糖尿病性腎症治療薬の開発	本研究では、糖尿病性腎症に対する新規医薬品開発を目指す。近年、糖尿病患者さんの増加に伴い、合併症の1つである糖尿病性腎症は著しく増加し、年間約1.3兆円の医療費を要する血液透析の原因疾患の第一位となっている。医療経済的にもその治療は急務と考え、本疾患の予後改善と患者さんの生活の質の向上を目指した糖尿病性腎症治療薬としてのasymmetric dimethylarginine(ADMA)低下薬を開発する。
KHC1104	山本 明彦 他	多価ボツリヌストキソイドワクチンの有効性及び安全性の検討	ボツリヌス中毒症はわが国では稀な疾患であるが、近年大量破壊兵器としてのボツリヌス毒素が注目されている。しかし実際にテロが発生した際に生物兵器の処理にあたる要員の防疫に必要な厚生の準備は皆無である。毒素性感染症の予防にはトキソイドワクチン接種が最も有効であることは疑いない。本研究は2007年に厚生労働研究班の製造したボツリヌストキソイドワクチンの有効性・安全性を実証し、当ワクチンの国内開発・生産の可能性を検証する。
KHC1202	相崎 英樹 他	高分化型三次元細胞培養系を用いたヒト血漿蛋白及びウイルス粒子の大量産生法の開発	アルブミン、フィブリノーゲンなどの血漿蛋白製剤をヒト細胞で大量に生産する技術の開発は、ウイルス感染の回避、医療費軽減のために急務である。また、C型肝炎やE型肝炎ウイルスなどのウイルス粒子高産生細胞系はワクチン開発にとって有用性が高い。本研究では、高分化型ヒト肝臓由来細胞株の三次元培養系を用いて、ヒト血漿蛋白および肝炎ウイルス粒子の大量産生技術を確認するとともに、目的蛋白、抗原の精製法を確認する。
KHC1203	浅原 弘嗣 他	自己免疫疾患、アレルギー疾患の治療を目標としたヘルパーT細胞の分化に関わる因子の探索	自己免疫疾患、アレルギー疾患において、IL-17を産生する制御性T細胞(Th17)が重要な役割を果たしている。本研究では、ハイスループット遺伝子導入スクリーニングやマイクロアレイ解析などを組み合わせたシステムティックな解析を行い、Th17の分化に関わる遺伝子とそれらのネットワークを探索する。更に、それらをターゲットとした化合物をスクリーニングすることで、新規疾患治療法を開発する。
KHC1204	倉根 一郎 他	細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性、有効性及び生産性に関する研究	細胞培養弱毒生痘そうワクチンは危機管理対策として国家備蓄されており、非特定の国民への緊急及び予防的使用を想定し安全性、有効性の検証のために動物を用いた評価系、及び臨床疫学研究における有効性の評価系などを構築しデータを蓄積する。ワクチンの備蓄保存は長期になることが予想され、保存安定性データを取得するとともに、長期保存における安全性、有効性を確認するための動物試験又は物理化学的試験の評価系を構築しデータを蓄積する。弱毒生痘そうワクチンの遺伝子解析などの特性解析、品質試験方法の精度向上のためのデータを蓄積する。ワクチン製造施設の他製剤との共用の可能性を検討し、製造施設の稼働効率を高めること等で安定生産体制の維持と生産性向上を達成する。
SHC4401	井上 直樹 他	感染動物モデル及び胎盤組織培養系を用いた先天性サイトメガロウイルス感染機構の解析と中和抗体及びワクチンの開発	我々は、先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染が新生児300人当り1人に起り、その2割以上に難聴・精神発達障害等の後遺症が生じることを明らかにしてきた。ワクチンは未開発であり、抗ウイルス薬も毒性が強く妊婦に使用できない。そこで、モルモット及びSCID-huマウス感染動物モデルと胎盤組織培養系を用いて、経胎盤感染機構を明らかにするとともに、CMVに対するサブユニットワクチンやヒト型モノクローナル抗体等の開発を行う。
SHC4461	岡田 全司 他	新しい結核治療ワクチンの開発研究(ヒトの結核感染に最も類似したカニクイザル・モデルを用いた)	結核(20億人の既感染者、毎年930万人発病、200万人死亡)に対して、BCGは無効であり、有効な新結核ワクチンを開発する。大問題の多剤耐性結核の治療ワクチンを開発する。強力な治療・予防ワクチンをマウスの系ですでに発見。ヒトの結核感染に最も類似したサルを用いた結核研究を世界で唯一行えるレオナルド研究所との国際共同研究を行い、臨床応用を目指す。結核の少ない生活保障・医療費節減の厚生労働行政に寄与。

課題番号	研究者名	研究課題名	研究概要
KHD1017	佐伯 久美子 他	ヒト細胞(初代培養細胞、ES/iPS由来分化細胞)を用いた生活習慣病(肥満、糖尿病、血管障害)に関する新規病態モデル系の構築と創薬への展開	本研究ではヒト細胞培養系を駆使し、厚生労働行政が力点をおく生活習慣病(肥満・糖尿病等の代謝疾患・血管障害)の新規モデルの構築と薬剤安全性試験のためのモデル細胞の作製を行う。材料は初代培養細胞に加えヒトES/iPS細胞由来分化細胞(褐色脂肪細胞、肝細胞、血管内皮細胞)を用いることが特長である。培養条件を詳細に検討して病態生理を正しく反映するモデルを構築し、低分子化合物のスクリーニングを通じて創薬研究を実行する。
KHD1018	石田 誠一 他	創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究	当該研究では、国立衛研を中心に、薬物輸送と代謝で世界をリードする大学研究者と創薬に携わる企業が密に連携し、肝細胞を代替し、いつでも目的に合わせて利用でき、再現性良くデータ取得が可能な細胞系の確立を図る。創薬で希求されるヒト肝臓の薬物の輸送・代謝・毒性を予測できるin vitro実験法が確立される。創薬プロセスの迅速化、効率化による製薬産業の競争力向上や国民の健康維持に役立つ等社会的貢献も大きい。
KHD1019	梅澤 明弘 他	心不全に対する再生医療と人工心臓の複合戦略—CD29 <sup>high</sup> CD34 <sup>low</sup> c-kit <sup>+</sup> CD140a <sup>+</sup> 骨髄細胞による臨床研究と基盤研究—	先天性心疾患を有する患児の予後は向上したが、術後および合併症による心不全に対する治療法の少なさは著しく、その治療法の開発には薬剤・人工臓器とともに再生医療を集学的に投入することが必要である。本研究では、特にCD29 <sup>high</sup> CD34 <sup>low</sup> c-kit <sup>+</sup> CD140a <sup>+</sup> 骨髄細胞に着目し細胞生物学的観点から基盤研究を推進することにより科学的な礎を築き、厚生労働省「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」に基づくモデルを提示する。
KHD1021	阿久津 英憲 他	多能性幹細胞の新規的培養空間創出による幹細胞医薬研究の底上げ	本研究は、次世代医療や医薬開発研究を担うヒトiPS細胞等の多能性幹細胞ゲノム安定性と細胞性質劣化阻止を目的に、より細胞生命活動の観点に立ち細胞コミュニケーションと足場の研究を展開し新たな培養空間を構築する。現法の体外培養系が付随する問題点を改善し、将来多能性幹細胞を指針(ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針(平成18年厚生労働省告示第425号))に組入れ運用を評価するための重要な知見を提供する。
KHD1022	鎌田 洋一 他	病原微生物の抗病原性タンパク質抗体を用いた新規検査薬の開発とその医療・公衆衛生への応用研究	病原微生物は人が生活する環境には常在し、食品や医薬品、大気や水を通じて人体に侵入し、感作し、感染症やアレルギー、食中毒を引き起こす。本研究は、病原微生物の構成成分やそれらが産生する毒性成分に対して、特異性の高い抗体を作製し、それを利用して迅速簡便高感度の検査薬および検査システムを開発する。本研究により、医薬品、食品、環境の微生物学的安全性がスクリーニングされ、広く医療・公衆衛生の向上に貢献でき、厚生労働行政の充実に資することができる。
KHD1023	絵野沢 伸 他	創薬研究における人由来初代細胞および幹細胞の利用円滑化に向けた研究	創薬研究に必須である人由来初代細胞について、特に必要性が高い人肝実質細胞を中心に、研究開発の現場で円滑に利用するための基盤技術の保存・培養法を、工学技術との連携をもって開発・改良する。同時に、創薬研究において、初代細胞に代わっての活用が期待されるわが国発のバイオ技術、iPS細胞について、肝細胞様分化の誘導方法を確立し、創薬研究における要件を満たすレベルを達成し実用化を目指す。
KHD1024	小島 肇 他	国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立	医薬品・化粧品・食品等の安全性及び薬効に拘わる動物実験は、長らく必要不可欠のものであったが、動物愛護、コスト低減、研究開発の迅速化のために種々のin vitro試験への置換えを迫られている。そのうち中核をなすヒト細胞の分譲システムの多くは海外に依存しており、コスト低減、研究開発の迅速化を妨げてきた。この問題を解決するため、人種差等の問題を含めて、国内の既存の供給システム拡充を目論む。
KHD1205	宮戸 健二 他	小児成長疾患に対するトランスレーショナルリサーチにおける技術的基盤の創成	細胞移植治療が臓器移植に比して有利な点の一つとして、反復して治療を行えることが挙げられる。反復治療を可能にするために不可欠な要素は「細胞が確実に分化する」という点である。本研究課題により、幹細胞の未分化性維持と細胞増殖維持のために用いるヒト成分の適材性を示すことができる。本研究では、ヒト以外の動物成分を完全に排除した細胞培養系を用いることによって、移植に用いる細胞の品質を保証することができる。
KHE1025	最上 知子 他	新規ステロール制御の代謝改善による次世代の動脈硬化予防治療薬の開発に関する基礎的研究	低HDL血症は日本人の10~20%に認められ、LDLが正常値でも冠動脈疾患の危険を大きく増大するが、HDLを直接上昇する薬は未だ無い。①HDL生産に最重要の肝ABCA1のヒトでの転写制御、②炎症性アミロイドSAA含有HDLやABCA7食作用と慢性疾患、③HDLを低下する高トリグリセリド血症・高血糖について、ステロール/胆汁酸による制御を明らかにし、「HDL上昇」を核とした予防・治療薬創製に貢献する。

課題番号	研究者名	研究課題名	研究概要
KHE1105	高田 修治 他	システムアプローチの構築による創薬ターゲットの同定と医療への応用	創薬事業においては産学官が共同して、疾患に関連する遺伝子をノンバイアス、機能的に同定、解析していく必要がある。欧米では、すでに多くの成功例が報告されているが、日本において実績を上げてきたのは我々のグループを除いて非常に少ない。本申請で提案するシステム医学研究戦略は、疾患の病態の解明とより効果的と考えられる創薬ターゲットの絞り込みが同時に並行して進めることができ、あらゆる疾患研究に応用可能である。
財団分担	井口 富夫	創薬技術・戦略に関する調査研究	本年度の創薬技術・戦略に関する調査研究は、「ヒトゲノム解読10年を経た個別化医療の進展と新たな創薬の方向性を探る」をテーマに、欧米各国を訪問し、製薬企業、研究・医療機関及び関連行政機関より、最新の情報を入手・分析するものである。また、その具体的内容は、①中堅製薬企業の経営・R&D戦略、②ゲノム科学と個別化医療の進展、③各国のバイオバンクの実態、に関する情報の収集である。
財団分担	山下 剛一	政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究	本年度政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究は、「医療ニーズ」、「将来動向」の調査、および「セミナー」での情報提供を通じてアンメットメディカルニーズの高い疾患の創薬等の可能性の情報を入手・分析・提供するものである。具体的内容は、①2010年度実施の医療ニーズに関するアンケート調査結果の深堀分析、②平成22年度将来動向調査「慢性疼痛の将来動向」結果の分析、③ニーズの高い疾患の創薬に焦点をしばった情報提供、を実施する。

添付書類(研究成果)

課題番号	研究者名	研究課題名	研究成果
KAC1601	三隅 将吾 他	エイズの粘膜ワクチンの創製と評価系の基盤構築	①本研究グループで作製した粘膜ワクチンは、腸管および腔内に抗CCR5 抗体および抗ENV 抗体を誘導し、免疫応答が長期間維持できることを確認した。②CCR5 に対する抗体を誘導できるため、CCR5 指向性のHIV の感染も阻害できることを確認した。現在、広域中和能を有するENV に対する抗体の開発が世界レベルで推進されているが、本研究により、CCR5 とENV を標的とした粘膜ワクチン戦略を提案できると思われる。③粘膜ワクチンの接種経路の最適化を検討した結果、M 細胞標的分子TGDK は、経口のみならず経鼻にも応用できる可能性が示唆された。
KHA1001	山内 淳司 他	世界初の先天性中枢神経脱髄疾病の治療薬の開発に向けて	特異的治療薬がないペリチェウスメルツバッハ病(PMD)は、典型的な先天性の稀少疾病であり、民間製薬企業のみでの創薬研究が難しい状況にある。本研究では、髄鞘変性を改善する標的分子を単離することに成功し、その中で3種類の探索研究から、神経栄養因子受容体とヘレグリン受容体が共通の標的分子として獲得された。また、機能未知の新規遺伝子もいくつか単離された。今後、これらの標的分子が動物レベルで、髄鞘変性に対して改善効果があるか検討する。
KHA1002	清河 信敬 他	B細胞の分化・増殖の異常に関連する稀少疾患の創薬を目的とした細胞分化・増殖、細胞死制御機構解明研究	B 細胞の異常に起因する疾患に関して、B 細胞性腫瘍におけるBAFF受容体の発現、BAFF・IGF-1 の作用を明らかにした。また、BAFF/DAP3/Death Receptor に関連する細胞死制御機構を解析してDELE、CLIPR-59 等の会合分子の同定と関連する細胞死制御機構を解析してDELE、CLIPR-59 等の会合分子の同定と機能解明を行うとともに、関節炎モデルの病態におけるオステオポンチンの機能や受容体 $\alpha$ 9 インテグリンに対する抗体の治療効果を明らかにした。
KHA1003	小野寺 雅史 他	治療遺伝子発現用レトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入細胞による難治性疾患の治療実施のための支援体制の構築	難治性疾患に対する造血幹細胞遺伝子治療の実施に向け、①臨床研究で使用される造血幹細胞のソースの評価、②モデルマウスを用いた慢性肉芽症に対する遺伝子治療の有効性の評価、③当センターにおける細胞調製室の整備、④遺伝子治療臨床研究の実施体制の化、⑤大量ヒト造血細胞を用いたDry Run の実施、⑥患者染色体への治療ベクター挿入部同定法の確立、⑦GMP 準拠ウイルスの製造に対するWorking CellBank の作製などを行った。なお、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療は厚生科学審議会科学技術部会にて了承され、平成24 年度内の開始を目指している。
KHA1004	奥山 虎之 他	効果的な酵素補充療法を可能にするライゾーム病の新たな診療体制の確立	ムコ多糖症II型の中枢神経病変に有効性を示す21化合物を同定した。361名を対象としたポンペ病新生児マス・スクリーニングパイロットスタディを実施し、一次スクリーニング陽性例は15例であり、14例はpseudodeficiencyであった。1例は擬陽性であったが、乳児型ポンペ病患者が疑われる症例はなかった。ムコ多糖症II型のモデル動物の骨異常に関する評価を実施した結果、骨の肥厚化および骨梁の増加が認められた。骨異常を指標とした酵素補充療法の有効性評価においても有用なモデルであると考えられた。
KHA1101	野崎 智義 他	エイズ日和見原虫症に対する新規薬剤標的の探索と生理機能の解明	エイズに伴う原虫感染症であるトキソプラズマ症・クリプトスポリジウム症・赤痢アメーバ症の創薬に不可欠である新規創薬標的の探索をその代謝経路の同定と機能解明を目的とし、ほぼ予定通りの成果を挙げた。特に、トキソプラズマ関連原虫における植物ホルモンの存在の証明、植物ホルモンのインビボでのトキソプラズマ増殖阻害効果の確認、赤痢アメーバ組換え酵素を用いた微生物培養液の阻害剤の探索、赤痢アメーバの標的代謝経路の選択的抑圧株の作成など、有益な成果を得た。また、次年度以降研究展開に必要な準備的な検討を完了した。
SAA4801	満屋 裕明 他	HIVのインテグラーゼとプロテアーゼの多量体化のダイナミクス解明とそれらの阻害剤の開発	本研究では広いスペクトラムで強力な抗HIV-1活性を發揮する新規PIs のデザイン・合成を進めた。またHIV の増殖、複製に必須とされるHIV PRの2 量体形成に注目し、2 量体形成過程での新規の分子機構を結晶解析等によるタンパクの分子レベルでの解析に加え、PR モノマー間の相互作用をHIV PR とレポータータンパクの融合タンパクの発現系と解析系により検討、HIV PR 2 量体形成阻害効果を有する一連の新規化合物PDIを同定した。1 剤で2 つの作用機序を有する新規抗HIV剤への耐性発現のgenetic barrier は極めて高く、薬剤耐性HIV への新たな対応策と考えられる。
SAB4861	志田 壽利 他	増殖型ベクターrBCGとワクチニアm8 $\Delta$ による抗SIV免疫誘導と発症防止	インド産赤毛猿をコドン最適化Gag, Env, Rev-Tat-Nef 発現rBCG でプライムし、Gag, Env, RT/IN, Rev-Tat-Nef 発現rm8 $\Delta$ でブーストすることより、インド産赤毛猿2頭のうち1頭でSIVmac 251 の感染防御に成功し、他の1頭も体内ウイルス量を低く抑えた。より免疫原性の高いBCG ベクターの開発に成功した。また、種々のプロモーターを比較することにより、一番免疫誘導能の高いワクチニアm8 $\Delta$ リコンビナントの作製法を同定した。

課題番号	研究者名	研究課題名	研究成果
KHB1005	川西 徹 他	医薬品製剤及び製造工程の科学的開発戦略を実現させるための製剤評価及び製造工程評価法の開発研究	非晶質製剤の安定性に影響する因子の評価法として、マイクロ熱量測定法や水分活性測定法の有用性を明らかにした。難水溶性製剤の製剤機能・特性評価におけるフロースルーセル法の有用性、外用剤の製剤機能評価法としてのMD法の有用性を明らかにした。高分子ミセルの形成プロセスや物性を制御する特性として、内核の高次構造が重要であることを明らかにした。医薬品の製剤開発時及び製造工程においてラマン、近赤外、テラヘルツ分光法及び内部蛍光検出法、UHPLC/MSによる工程のリアルタイム評価が有用であることを示した。
KHB1006	山田 雅巳 他	統合型毒性試験系による安全性評価手法構築に関する研究	マルチエンドポイントを組み込んだ統合型遺伝毒性試験系の確立は、医薬品を含む化学物質全般のヒト健康影響を評価している厚生労働行政にとっては喫緊の課題である。本研究課題では3つのグループ、①in vivo試験法G、②Pig-a アッセイG、③代替試験法Gに分けて実施した。①F344系gpt delta ラットと他の試験の統合を検討した。②遺伝毒性試験としての新規Pig-a アッセイプロトコルの確定および技術共有が完了した。③代替試験法として小核試験の可視化、Ames試験における新手法の改良、umu試験の改良等を検討した。
KHB1007	川崎 ナナ 他	抗体医薬品の製造方法、品質特性解析法及び試験法の開発	抗体医薬品の品質・安全性確保のための共通基盤技術として、①糖鎖試験法、②結合性試験法、及び③凝集体評価法の開発と標準化を行った。①抗体医薬品の糖鎖試験法として特に優れている2アミノベンザミ標識逆相及親水性相互作用HPLCとCEを用いた標準的抗体糖鎖試験法を策定した。②表面プラズモン共鳴法(SPR)を用いた標準的Fc受容体(FcRn)結合親和性試験法を策定した。③動的光散乱法を用いた凝集体評価法及び酸変性抗体除去用ペプチドカラムを開発した。
KHB1008	合田 幸広 他	天然物医薬品の評価手法と標準化に関する研究	生薬の基原の各種鑑別法の開発、基原種の差によるメタボローム分析、基原と生理活性の関係、遺伝子解析から多様性を解析した。31品目の生薬について、その有効性及び安全性のデータ収集を行い、およそ2300ページからなるデータ集を作成した。抗腫瘍活性を対象として生物学的評価手法について検討し、麻黄湯の活性は麻黄に由来すること、麻黄の抗腫瘍活性を担保するためには、細胞運動抑制活性、キナーゼ阻害アッセイ、及びmiRNA発現解析等が有用であるものと考えられた。
KHB1009	水口 裕之 他	アデノウイルスベクターを駆使した薬物誘発性肝障害モデル動物の開発	①ヒトCYP3A4またはヒトCYP2C9を過剰発現する細胞を作製し、細胞障害活性評価系の確立に成功した。また、Nrf2のノックダウンを併用することで、より高感度な細胞障害活性評価系の確立にも成功した。②shRNAカセットを4単位挿入したAdベクターを用い、細胞株ならびにマウス肝臓において、 $\gamma$ GCSHを抑制可能であることを明らかにした。③Ad $\Delta$ VAベクターはshRNA発現による標的遺伝子ノックダウンに向けた基盤ベクターとして有用であることが示された。④ヒトCYP3A4発現Adベクター用い、マウス・ラット肝臓でヒトCYP3A4を過剰発現させることに成功した。
KHB1010	三宅 幸子 他	神経免疫ネットワークの破壊・修復の基盤研究と評価法の確立	試験管内でのミクログリア様細胞の誘導法を開発し、ミクログリア様細胞の誘導にはIL-34が重要であることを見出した。脊髄損傷においては、急性期では炎症の増幅に係る古典的活性型のMG/MPが増加したが亜急性期には修復に係る代替経路型MG/MPが増加すること、IL-1は炎症作用とともに抗炎症作用を有することを明らかにした。また核蛋白質がパーキンソン病モデルを抑制することがわかった。今後は、これら炎症、変性といった過程をミクログリア様細胞を用いてモニターできるかどうかを検証していくことが重要である。
KHB1011	黒瀬 光一 他	医薬品開発のための副作用予測法・評価法の開発	副作用の予測法・評価法として次の4項目に関して研究を行い、医薬品開発過程を迅速・効率化するための技術基盤確立に向けた研究を推進し、情報を集積した。①ヒトでのアレルギー性を予測可能なインビトロ感作性試験法、②GST T1およびM1 KOマウスを用いたバイオマーカー探索、③iPS細胞の各種特性解析法、肝細胞への効率的分化・機能評価法、④遺伝的要因に基づく副作用予測法。
KHB1201	手島 玲子 他	免疫調整作用に基づく医薬品探索とその安全性評価技術の開発	食品素材等から骨免疫、粘膜免疫、神経免疫系に有効な成分の探索と評価技術開発を行った。プロポリスより、抗アレルギー物質として6物質を同定、また、骨芽細胞分化促進作用を有する物質(カリン、ドルパニン)を見出した。食品由来の多糖体を用いて、免疫細胞からのサイトカイン等の産生を指標とした影響評価手法を確立した。また、神経変性疾患予防のモデル系を構築した。本系は凝集蛋白が原因で起こる神経細胞死を抑制する成分を見出すことを可能にし、根本治療薬のない神経難病の治療や予防に役立つものである。
KHC1012	脇田 隆字 他	C型肝炎ウイルス感染防止が可能なヒト型感染中和抗体の開発	①293細胞由来E2蛋白質とS2細胞由来E2蛋白質でその性質に大きな違いが認められた。②E2タンパク質に対するIgGクラスモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマが約100倍高い効率で作製できた。③自然免疫系を抑制したヒト不死化肝細胞が樹立された。④HCVキャリアーにおいてHCVのNaïve B細胞への感染・結合がB細胞単一クローン増殖に関与する可能性が示唆された。⑤High content screening assayを樹立し、エントリー阻害剤としての可能性を有する低分子化合物を同定した。⑥HCV持続感染者から高い感染中和活性を持つヒトIgG抗体を作製することができた。

課題番号	研究者名	研究課題名	研究成果
KHC1013	高橋 秀宗 他	ワクチン創生の新テクノロジーによる新規ワクチンの開発	次世代VLPワクチンを目指し、フラビウイルスVLP 抗原の安定化・アジュバント効果・誘導抗体のアイソタイプ活性、フラビウイルスに対する蛋白ワクチン開発等の検討を行った。①DENV について、1~4 型のウイルスストックの調整、②DENV、JEV、WNV 其々に特異的に反応する単クローン抗体のパネルの準備、③DENV と全フラビウイルスを識別できる抗体 ELISA系の樹立、④フラビウイルスキメラprM/E VLP 発現ベクターを5種作成、それぞれを達成した。また昆虫細胞由来抗原のワクチン用抗原としての有用性を調べた。
KHC1014	藤原 成悦 他	臍帯血リンパ球を主成分とする細胞治療製剤の医薬品化に関する研究	臍帯血活性化DLI に関して、安全管理法の確立を含めた基盤整備を行った。EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患モデルマウスにおいて、臍帯血活性化DLI が奏功するメカニズムとして細胞傷害性T 細胞の誘導が考えられた。ヒト化マウスを用いたEBV 感染モデルにおいて、EBV 感染マウスにはEBV 特異的なT 細胞免疫応答が惹起されること、T 細胞応答がEBV 感染に対する防御機構として機能することを明らかにした。さらに「ハイスループット臍帯血移植患者に対する臍帯血活性化DLI に関する臨床第I 相試験実施計画書」を策定し、臨床試験実施の準備を完了した。
KHC1015	横田 恭子 他	インフルエンザウイルス型特異的および共通抗原に対する抗体の作成と迅速診断法の確立	抗H5HA抗体を用いて条件を最適化したH5/ABキットの性能について、ベトナムH5N1感染者の凍結臨床検体を用いた外部評価を実施した。感度においてはまだ改良の余地があるものの、感染者発生現場での利用価値はあると考えられた。また、本研究でキット作製に用いた抗体の性状に関する論文発表、特許申請を完了し、高感度キット開発に必要な新たな抗体作製のためのエピトープをin silico でデザインし、立体的エピトープ解析系を確立した。
KHC1016	前山 順一 他	新興・再興感染症を標的としたプライムブーストワクチンの開発と有効性・安全性評価システムの構築	新興・再興感染症、特に効果的な結核・エイズ対策を構築する一環として、プライムブーストワクチン開発のためのBCG、rBCG 及び経皮免疫に関する基礎的知見を集積した。プライムワクチン検討の一環としてBCG 亜株では前期および後期分与株の相違、Tokyo172 株I 及びII 型の表現型と遺伝子変異との相関を見出した。日本株BCG はWHOの国際参照株であり、各国亜株との比較とともにI 型、II 型の性質の一部を解明した意義は大きく、世界のBCG ワクチンの品質管理・標準化に貢献すると考えられる。
KHC1102	山西 弘一 他	小豆郡における带状疱疹発症の大規模疫学研究	带状疱疹の発症頻度、発症者の痛みの程度と持続時間、水痘带状疱疹ウイルス(VZV)に対する細胞性免疫と液性免疫の相関、生活習慣や社会的心理的要因と带状疱疹の相関についての疫学研究調査を行い、带状疱疹の推定年間発症率は1.04%であること、加齢に伴いVZV に対する細胞性免疫応答が低下することを明らかにした。また、带状疱疹発症時にVZV 特異的な細胞性免疫応答が増強していた。
KHC1103	望月 直樹 他	血管内皮機能改善に基づく糖尿病性腎症治療薬の開発	DDAH1活性を有する化合物の評価系を構築した。スクリーニングで得られたDDAH1, DDAH2活性化化合物の検証を培養細胞で検討できるシステムを構築した。スクリーニングを開始して間もないことにより、候補遺伝子の探索はできていないが、系が確立されたことにより範囲を広げることで候補にたどり着くと考えている。次年度に一次スクリーニングによって候補化合物が得られた段階で確立したアッセイ系で確認作業を実施する。
KHC1104	山本 明彦 他	多価ボツリヌス毒素イドワクチンの有効性及び安全性の検討	厚生労働研究班によって作製された多価ボツリヌス毒素イドをボランティア被験者に接種するにあたり、品質試験を行って経時変化がないことを確認した。被験者の血清中に含まれる各毒素型に対する抗毒素価をELISAで定量した。9 名中7 名がいずれかの毒素型に対する抗体価が上昇していた。一方、健康調査表による副作用解析では、接種部位の軽度の腫脹・発赤・搔痒感などの副作用を一部に認めたが、重大な有害事象は認められなかった。
KHC1202	相崎 英樹 他	高分化型三次元細胞培養系を用いたヒト血漿蛋白及びウイルス粒子の大量産生法の開発	FLC-4細胞をラジアル型バイオリクターで培養することで、ヒトアルブミン(HSA)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の大量産生法を確立した。ヒトフィブリノーゲンに関しては、FLC-7細胞を単層培養した際に産生量が最大に達した。さらに、LC/MS/MSによる微量分泌蛋白の成分モニタリング法を確立したので、この方法を用いて、HSAおよびFibの精製法の検討、精製HCVの評価が可能になるものと期待できた。さらに、キメラマウス由来のヒト初代肝細胞を使用することで効果的な肝炎ウイルス増殖系を確立した。
KHC1203	浅原 弘嗣 他	自己免疫疾患、アレルギー疾患の治療を目標としたヘルパーT細胞の分化に関わる因子の探索	Th17細胞で発現が変動するmiRNAを網羅的に解析して同定した。このデータとハイスループット遺伝子導入アッセイシステムにより同定したIL-17発現制御候補因子のデータを組み合わせることで、これまでは無い規模でIL-17の発現制御を中心としたTh17細胞の分化制御の分子ネットワークを解明する上で重要なデータが得られた。また、Sox9を強発現させた培養軟骨細胞で発現が変動するmiRNAを網羅的に解析し、軟骨分化に関わると思われるmiRNAを同定した。そのうち、一つのmiRNAに注目して解析を行い、この候補miRNAがOAの病態に関わることを強く示唆する結果を得た。
KHC1204	倉根 一郎 他	細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性、有効性及び生産性に関する研究	細胞培養弱毒生痘そうワクチンLC16m8の遺伝的安定性、動物実験における有効性と副作用(接種部位病変)がより詳細に明らかにされた。重症天然痘モデルとしての劇症型サル痘の病態を病理学的解析により明らかにされた。また、生産性の向上と国家検定のあり方への提言をした。さらに、LC16m8 を接種されたヒトにおけるワクチニアウイルスの各抗原に対する抗体応答が解析され、安全性と有効性についても調査した。

課題番号	研究者名	研究課題名	研究成果
SHC4401	井上 直樹 他	感染動物モデル及び胎盤組織培養系を用いた先天性サイトメガロウイルス感染機構の解析と中和抗体及びワクチンの開発	ヒト胎盤片組織をマウス腎に移植し強毒CMV株を感染させたとき、ヒト胎盤の栄養膜細胞への侵入と血管新生の阻害はウイルス感染で産生される細胞性蛋白の関与を明らかにした。妊娠マウスの胎盤にCMVを接種して、胎盤内のウイルス増殖を解析できる系を確立した。妊娠モルモットを用いて、感染に伴い変動する遺伝子群を同定したところ、代謝・分化・細胞周期に関するものであった。蛍光蛋白発現モルモットCMVを感染させることにより、感染を可視化できる系を確立した。糖蛋白B発現組換えアデノウイルスで免疫すると、母体・胎仔の体重減少を抑制し、先天性感染も阻害した。
SHC4461	岡田 全司 他	新しい結核治療ワクチンの開発研究(ヒトの結核感染に最も類似のカニコイザル・モデルを用いた)	結核治療ワクチン(HVJ-E/HSP65+HL-12DNAにAg85A+Ag85B+MPB51 DNAを加えた)はサルで強力な結核治療効果を示し、また、安全・最適な投与方法を見出した。サルでこのワクチンにGra DNAを組み合わせた群は、1年間の長期治療効果を発揮した。化学療法剤INH と治療ワクチンを併用投与して相乗的結核治療効果を発揮したことは、臨床応用を考えると有用な情報である。世界の多剤耐性結核患者約 50 万人に対して、これらのワクチンが強力な治療法となるものと期待される。
KHD1017	佐伯 久美子 他	ヒト細胞(初代培養細胞、ES/iPS由来分化細胞)を用いた生活習慣病(肥満、糖尿病、血管障害)に関する新規病態モデル系の構築と創薬への展開	ヒト血管内皮細胞の培養系を駆使し、活性酸素の関与、内皮細胞の種類による活性酸素産生機構の違い、治療標的となる候補分子の存在を明らかにした。また、ヒト血管内皮細胞の平滑筋細胞の増殖に対する効果を解明し、幹細胞から誘導した新鮮な血管内皮細胞の膜分子によると思われる増殖抑制作用の解析、さらに、網羅的発現解析により分子を1つに絞りこむことができた。ヒトES・iPS細胞から十分な成熟機能を有する肝細胞を作成して、毒性試験や創薬などに応用できる可能性を示した。さらに、世界に先駆けて、ヒトES・iPS細胞から褐色脂肪細胞を作成することに成功した。
KHD1018	石田 誠一 他	創薬支援のためのヒト肝薬物輸送と代謝を評価する安定かつ再現性に優れた細胞レベルでの試験系の提示と毒性評価への応用研究	創薬で希求されるヒト肝臓の薬物の輸送・代謝・毒性を予測できるin vitro 実験法の確立を目指し、肝細胞を代替し再現性良くデータ取得が可能な細胞系の構築を試みた。CYP/トランスポーターの共発現細胞の作製に成功し、相互作用評価系として有用であることを示した。肝細胞を用いた輸送評価では、蛋白結合の影響の有無に大きな乖離があることを明らかにした。サンドイッチ培養肝細胞を用いたクリアランス予測では、細胞のロット間で大きな差があること、薬物消失の律速段階がin vivoと異なることを明らかにした。
KHD1019	梅澤 明弘 他	心不全に対する再生医療と人工心臓の複合戦略—CD29 <sup>high</sup> CD34 <sup>low</sup> c-kit <sup>+</sup> CD140a <sup>+</sup> 骨髄細胞による臨床研究と基盤研究—	先天性心疾患を有する患児の予後は向上したが、術後および合併症による心不全に対する治療法の少なさは著しく、その治療法の開発には薬剤・人工臓器とともに再生医療を集学的に投入することが必要である。本研究では、特にCD29 <sup>high</sup> CD34 <sup>low</sup> c-kit <sup>+</sup> CD140a <sup>+</sup> 骨髄細胞に着目し細胞生物学的観点から基盤研究を推進することにより科学的な礎を築き、厚生労働省「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」に基づくモデルを提示する。昨年度に引き続き、研究代表者および研究分担者が相互に協力し、それぞれ基盤技術の検証を行った。
KHD1021	阿久津 英憲 他	多能性幹細胞の新規的培養空間創出による幹細胞医薬研究の底上げ	マイクロファブリケーション技術により細胞の足場を造形でき、細胞外マトリックスを選択することで異種成分を使用しない培地でも幹細胞の未分化性が維持できることが示された。安定したscaffolds は多能性幹細胞研究を行う上で必要不可欠であり、未分化維持が安定的に行える技術が整備できた。パターンニングがあらゆる形状が可能であり、足場を制御することで空間への増殖性も間接的に制御できることが示唆された。今回、ヒトES 細胞とiPS 細胞の網羅的遺伝子発現解析による比較検討から、細胞性質を裏付ける分子メカニズム解析の基盤となる重要なデータを得ることができた。
KHD1022	鎌田 洋一 他	病原微生物の抗原性タンパク質抗体を用いた新規検査薬の開発とその医療・公衆衛生への応用研究	セレウス菌の嘔吐毒素の強い疎水性は、抗原抗体反応を障害する大きな要因となっており、遺伝子工学的手法でモノクローナル抗体を改変しても抗体の反応性の向上は見られず、ウサギIgG抗体、およびニワトリIgYポリクローナル抗体を用いて検査薬を開発するほうが、有効性が高いことが示された。一方、真菌アレルゲンを検査薬開発の対象とした場合、産業的にも学術的にも、大きな貢献の可能性が認められた。とくに、組換え真菌アレルゲン作製は、短期間で作業が完成でき、試験薬開発を短期間かつ効率よく展開できるものと予想された。
KHD1023	絵野沢 伸 他	創薬研究における人由来初代細胞および幹細胞の利用円滑化に向けた研究	ヒト初代肝細胞に関する研究では、手術摘出ヒト肝組織を凍結保存後に生細胞を分離する技術の開発、細胞アレイを利用したヒト肝細胞長期培養の確立、接着性の低い凍結ヒト肝細胞の細胞アレイ上培養の検討、手術摘出肝組織の大型薄切標本によりマクロからミクロまでの連続的な観察が可能となる系の確立を行った。ヒトiPS 細胞の肝細胞様細胞への分化誘導研究では、肝細胞分化における培養条件の最適化、分化誘導を規定する可能性のある肝臓発生初期過程のnon-codingRNA候補のスクリーニング系の立ち上げを行った。

課題番号	研究者名	研究課題名	研究成果
KHD1024	小島 肇 他	国内におけるヒト正常細胞分譲システム網の確立	日本人の臍帯由来HUVEC細胞や角化細胞の分譲システム網を複数の倫理審査委員会での承認を経て確立し、HSバンクに提供することができた。日本でのヒト試料等の所有権・支配権については、試料等を提供する由来者、研究者および医療関係者が連携・連帯する中で、研究者の免責だけではなく、由来者の保護につながるオープンエンドの状態を得るためには研究者の責務について考える必要があり、また、民間企業が日本人ヒト組織を利用する際の倫理的な書類の整備が必要であることを提案する。
KHD1205	宮戸 健二 他	小児成長疾患に対するトランスレーショナルリサーチにおける技術的基盤の創成	TERT 遺伝子の発現の有無はヒト間葉系細胞の腫瘍形成に向けた形質変化に関する有力な指標となることが示された。更に、免疫不全マウスの検討から、ヒト間葉系細胞は腫瘍化する可能性が極めて低い細胞であることが明らかになった。また、染色異常を起こしたヒト間葉系細胞であっても腫瘍化しないことも示すことができた。また、TERT 遺伝子だけでなく、ヒト間葉系細胞を細胞医療に用いる際に問題となっている細胞の腫瘍化については、その前段階である細胞の不死化の指標が、本研究の成果として同定されたことになる。
KHE1025	最上 知子 他	新規ステロール制御の代謝改善による次世代の動脈硬化予防治療薬の開発に関する基礎的研究	①ヒト肝特異的なABCA1 mRNA バリエントL3 のコレステロール応答性転写制御を担うプロモーター・エンハンサー領域を同定し、in vivo での肝型ABCA1 発現制御をラットで解析するとともに、ABCA1 発現を促進する食品成分の探索を行った。またインスリンによるABCA1 機能低下の機構を明らかにした。②細胞食作用のコレステロール-ABCA7 を介する制御をin vivo で明らかにした。③GPCR/TGR-5 を選択的に活性化するトリテルペノイドを探索するとともに、胆汁酸コール酸による2型糖尿病マウスでのトリグリセリド低下機序を消化管ホルモンと肝脂肪酸合成に着目して解析した。
KHE1105	高田 修治 他	システムアプローチの構築による創薬ターゲットの同定と医療への応用	変形性関節症の病態に関わるIL-6のmRNAの安定化に関わる因子を網羅的に探索し、新規の標的遺伝子候補を見出した。これらの候補因子の更なる解析を行い、炎症性疾患の創薬ターゲットを同定し、新規治療法・診断法の開発を試みる。また、OAの病態に関わるmiRNAであるmiR-140の発現制御に関わる領域を同定した。この領域はヒトでも良く保存されており、今後miR-140の発現制御する化合物を探索し、OAの新規創薬ターゲットあるいは化合物を同定する。
財団分担	井口 富夫	創薬技術・戦略に関する調査研究	「ヒトゲノム解読10年を経た個別化医療の進展と新たな創薬の方向性を探る」をテーマに、欧米各国の製薬企業、研究機関、及びライフサイエンス関連行政機関等を訪問し、欧米各国における最新の医薬品産業の動向を把握するとともに、創薬に関連する科学・技術の進展と先端的医療技術開発の現状等を調査・分析した。また、我が国における製薬企業、バイオテック企業の継続的発展及び産学官連携の効率化と進展を願い、国外調査WGとしての提言をした。
財団分担	山下 剛一	政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究	政策的に創薬に取り組むべき疾患等に関して、医療ニーズ調査で治療満足度、薬剤貢献度の低い疾患について創薬に取り組むべきことが重要であることの信頼性を明らかにした。また、アンメットメディカルニーズの高い慢性疼痛、アルツハイマー病、難病について、創薬の現状、課題等について調査し、情報を提供した。このような調査研究や情報提供を通じて、政策的に創薬に取り組むべき疾患を明らかにし、ひいては創薬が飛躍的に進むことが期待される。



## エイズの粘膜ワクチンの創製と評価系の基盤構築

所 属 国立大学法人 熊本大学大学院生命科学研究部

研究代表者 三隅 将吾

研究期間 平成 21 年 4 月～平成 24 年 3 月

研究要旨 HIV の初発感染部位である粘膜を標的としたワクチンを開発できる環境を本邦でも整えていただき、研究班による積極的な研究がなされなければ、国内の研究者から予防につながるワクチンが開発されることは、極めて難しくなると予想される。

### 研究分担者

- (1) 国立感染症研究所 仲宗根 正
- (2) 国立大学法人 熊本大学大学院生命科学研究部 庄司省三
- (3) 国立大学法人 熊本大学大学院生命科学研究部 高宗暢暁
- (4) 株式会社 新日本科学 高橋義博

### A. 研究目的

本研究では、本邦における霊長類を用いた粘膜ワクチン評価系を構築し、粘膜ワクチンの開発を目指すことを目的としている。その背景として、霊長類を用いた粘膜ワクチン評価系は、米国を中心にインド産アカゲザルをもちいてその基盤が構築されているといえるが、本邦でのアカゲザルの安定的な入手は中国産アカゲザルが大半を占め、インドからの輸出全面規制によりインド産アカゲザルの安定的な入手は難しいからである。さらに、一般的に中国産アカゲザルはインド産アカゲザルと比べ、SIV 感染抵抗性を示すことが示されているため、本邦における粘膜ワクチンの評価系の基盤構築は急務といえる。さらに、HIV 感染伝播の大半が異性間性交渉による感染であり、さらに血液中を循環する CD4 陽性 T 細胞のみならず、粘膜に局在する CD4 陽性マクロファージ・樹状細

胞や CD4 陽性 NKT 細胞等もまた重要な HIV の標的で、これらの細胞における HIV 感染を制御することはエイズ予防ワクチン開発のためには重要であると考えられているからである。しかし、本邦における HIV 粘膜ワクチンの開発研究は、諸外国と比べ遅れており、粘膜（膣）を標的とした抗エイズ薬（ワクチン）開発のための基盤技術の開発が望まれている。

したがって、本研究では本邦において入手しやすい中国産霊長類を用いて HIV 初発感染部位である粘膜を標的とした粘膜ワクチンの評価系の基盤構築と粘膜を標的とした新規ワクチン開発を試みた。以下に本研究において得られた知見について報告したい。

### B. 研究方法

平成 21 年度：

- ・ 霊長類 *in situ* 器官組織培養システムの構築と個体レベルにおける粘膜感染の実態解明のための *in vitro* 解析
- ・ 粘膜ワクチン開発のための基盤解析

平成 22 年度：

- ・ 個体レベルにおける粘膜感染の実態解明のための *in vitro* 解析
- ・ 粘膜ワクチン開発のための基盤研究と感染実験

平成 23 年度：

- 霊長類粘膜感染モデルおよび候補粘膜ワクチンの評価と改良のための基礎実験
- M 細胞標的粘膜免疫ワクチン基材と粘膜ワクチンの改良のための基礎実験
- 交叉免疫抗原の粘膜免疫最適化のための *in vivo* 解析
- 中国産霊長類を用いた AIDS 粘膜感染霊長類モデル開発に関する解析。

(倫理面への配慮)

1. 国立感染研において、同研究所内に設置されてある実験動物倫理委員会の規則に従ってサルに対する実験を実施した。
2. 新日本科学において、同研究所にある動物実験倫理指針の規則に従い、実験動物倫理委員会の指導のもと、実験を実施した。
3. 熊本大学実験動物倫理委員会の指針に則って動物愛護の精神で動物に与える苦痛の軽減と排除に最大限努力し行った。

### C. 実験結果

霊長類粘膜感染モデルについて：

本研究では、民間の新日本科学から霊長類を入手した。現時点で本邦に安定的に入手可能な霊長類として中国産のアカゲザル、カニクイザルが該当する。モデルを作製するにあたり、インド産と比べ中国産のアカゲザルが SIV に対して感染抵抗性を示すことを考慮して、以下結論に至った。

- 1) SIV 感染に対する感受性からするとアカゲザルを使用したいが、性周期の観点から経膣感染モデル用霊長類としては、カニクイザルが適していると思われる。理由としてはヒトの性周期と類似することやアカゲザルのように限定的に発情期（11-2 月頃）があるわけではないため。
- 2) 攻撃接種の条件としては、SIV に対する細胞性免疫を考慮して攻撃接種用の SIV 株として完全長の nef タンパク質が発現す

るように変異を導入した SIVmac239 open nef 株(10000TCID<sub>50</sub>/ml)およびその持続感染細胞を 10<sup>7</sup> 個混合し精液とともに接種することで経膣感染を模倣できると思われる。

- 3) Medroxyprogesterone acetate (15 mg) 筋注を行うことにより、個体の性周期を同調させ、さらに生理的内子宮口びらんが誘導した状態で攻撃接種を行う。しかしながら、開発するワクチンが主に細胞性免疫を誘導するワクチンの場合には、Medroxyprogesterone acetate の使用を制限する必要がある。
- 4) 内因性免疫(Intrinsic Immunity)として現在注目されている TRIMCyp ホモ接合体の中国産霊長類の頻度が 7%ほどで極めて低いため、インドネシアもしくはフィリピン産のカニクイザルの安定入手体制が整えば、今後本邦におけるモデル動物の準備態勢が整備されると思われる。

粘膜ワクチンについて：

HIV 感染抵抗性の女性には、CCR5 に対する抗体と HIV の ENV に対する抗体が膣内に誘導されているという報告(Blood (2004) 104: 2205-6)や、CCR5 に対する抗体がヒトの粘膜上皮細胞からの HIV の侵入を阻止しているという報告(AIDS (2007) 21:13-22)がなされていることから、粘膜ワクチンにより HIV 感染抵抗性の女性が有する免疫応答を粘膜面（膣及び腸管）に誘導することを試み、以下結論に至った。

- 1) 本研究グループで作製した粘膜ワクチンにより、腸管および膣内に抗 CCR5 抗体および抗 ENV 抗体を誘導できることを確認できた。
- 2) 基礎免疫により誘導された抗 CCR5 抗体および抗 ENV 抗体を、長期的に維持するための交叉抗原を特定できたために、この交叉抗原を日常生活の中で曝露されることにより、粘膜ワクチンによってワクチンによって誘導された免疫応答が長期間維持できることを確認できた。
- 3) 本研究で開発した粘膜ワクチンによって、CCR5 に対する抗体を誘導できるため、

SIVmac239 株、SIVsmH4 株、SIVsmE660 株だけでなく、CCR5 指向性の HIV の感染も阻害できることを確認できた。現在、広域中和能を有する ENV に対する抗体の開発が世界レベルで推進されているが、本研究により、CCR5 と ENV を標的とした粘膜ワクチン戦略を提案できると思われる。

- 4) 粘膜ワクチンの接種経路の最適化を検討する結果、本研究で検討している M 細胞標的分子 TGDK は、経口だけでなく経鼻にも応用できる可能性を示す preliminary test の結果が最近得られた。

#### D. 考察

本研究によりウイルス 10000 TCID<sub>50</sub>/ml (1ml) を持続感染細胞および精液とともに繰り返し接種することが望ましいと判断できた。少なくとも 10-13 回の接種によって感染が成立すると思われる、ヒトにおける粘膜感染をミミックしたモデルに近づいていると判断できる。なお、現在最終的に、中国産霊長類において馴化させた病原性ウイルスをクローニング中で、クローニングが完成すれば、より適したモデルの作製に使用したいと考えている。本研究を支援いただいて、本邦で霊長類を用いた経膈感染が行えたことは、極めて貴重なデータを得ることができた。残念なことに、本邦では、経膈感染は我々のグループ以外ではなかなか実施されておらず、厚生労働省レベルで継続的にエイズ粘膜ワクチン開発研究グループを支援していただければ、海外の研究者によって予防ワクチンが開発されるまで、本邦では HIV 粘膜ワクチンを開発することなど不可能に近い。

#### E. 結論

本邦において ART に関連する研究は、継続的になされ、HIV 感染症に対して管理可能なレベルまで対策を講じられるようになったのは、厚生労働省が推進してきた方針の成果である。一方で、基礎研究のウエイトは、年々縮小され限られた数の研究のみしかできないような環境であるのは、極めて残念なことである。そうした中ヒューマンサイエンス新興財団の本研究に対する支援がなされ

たことに対して、心より感謝の意を表したい。今後、本邦において HIV 粘膜ワクチンの開発研究拠点が設置されることを願いたい。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Nishi K., Komori H., Kikuchi M., Uehara N., Fukunaga N., Matsumoto K., Watanabe H., Nakajou K., Misumi S., Suenaga A., Maruyama T., Otagiri M.

Effect of recipient-derived cells on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation: a retrospective study.

*J. Pharm. Sci.* 101, 1599-606 (2011)

- 2) Misumi S.

Biochemical analyses of HIV-1 uncoating process based on proteome analysis.

*Seikagaku* 83, 846-850 (2011)

- 3) Ohtsuka K., Sato S., Sato Y., Sota K., Ohzawa S., Matsuda T., Takemoto K., Takamune N., Juskowiak B., Nagai T., Takenaka S.

Fluorescence imaging of potassium ion in living cells using a fluorescent probe based on a thrombin binding aptamer-peptide conjugate.

*Chem. Comm. in press* (2012)

- 4) Takamune N, Irisaka Y, Yamamoto M, Harada K, Shoji S, and Misumi S.

Induction of extremely low protein expression level by fusion of C-terminal region of Nef.

学会発表

1. HIV に対する粘膜免疫応答を誘導するワクチンの開発  
八城勢造、三隅将吾、高橋義博、大坪靖治、増山光明、杉本幸彦、高宗暢暁、庄司省三  
第 10 回 次世代を狙う若手ファーマバイオフォーラム PBF2011 講演要旨集 p. 34  
(2011)
  2. 交叉免疫抗原を介した抗 CCR5 抗体と抗 Env 抗体の誘導  
八城勢造、三隅将吾、高橋義博、大坪靖治、増山光明、杉本幸彦、高宗暢暁、庄司省三  
日本エイズ学会誌 Vol 13, No. 4, p352, (2011)
  3. HIV 感染抵抗者から学ぶ HIV ワクチン創製  
八城勢造、三隅将吾、高橋義博、大坪靖治、増山光明、杉本幸彦、高宗暢暁、庄司省三  
平成 23 年度日本薬学会九州支部大会講演要旨集 p. 46 (2011)
  4. HIV 感染を制御する細胞性因子の探索と経膈感染防止を目的とした HIV 粘膜ワクチン開発  
三隅将吾  
日本薬学会第 132 年会 プログラム集 p. 52  
(2011)
  5. HIV 粘膜ワクチン評価系構築のための中国産霊長類における宿主性防御因子 TRIM5 $\alpha$  の多型解析  
城戸 啓嗣、工藤 康史、大坪 靖治、高橋 義博、増山 光、宗岡 篤信、杉本 幸彦、高宗
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
- 1) 産業財産権の名称：分子擬態粘膜エイズワクチン  
発明者：三隅将吾、庄司省三、高宗暢暁  
権利者：熊本大学  
産業財産権の種類、番号：特許、特願 2011-177385  
出願年月日：2011 年 8 月 15 日  
国内・外国の別：国内
  - 2) 産業財産権の名称：腸管免疫制御剤  
発明者：三隅将吾、庄司省三  
権利者：熊本大学  
産業財産権の種類、番号：特許、特願 2011-175781  
出願年月日：2011 年 8 月 11 日  
国内・外国の別：国内