

## 活動概要

CDRD は、公的資金等を活用し、科学研究に対する投資リスクを軽減し、民間セクターにとって有用な投資機会とすることを目的として、下記の活動を行っている。

### ■ 研究開発支援

CDRD は、1200 人以上の主要研究者のネットワーク、およびカナダ中の 20 強の提携研究機関との協力体制によるネットワークの中から、CDRD に所属している製薬のベンチャー企業を成功させた経験のある人材等、商業分野で活躍した経験のある多様な人材によって、将来、商業的に有望であると考えられるシーズ（プロジェクト）の識別を行った上で、CDRD の研究員が開発のサポートを行い、民間セクターが商業化を検討できる程度の低リスクな状態に発展させる。CDRD は、そのために必要な、最先端の創薬施設や専門性の高い科学・ビジネス分野の専門技能、プロフェッショナルなプロジェクト・マネジメントを提供している。CDRD は、また、CDRD は、次世代の優れた制約人材を育てるための研究プログラムを有している。

### ■ 製品化支援

CDRD の営利部門である CDRD Ventures Inc. (CVI) は、CDRD の非営利部門においてプロジェクトを実施している大学等の研究者と産業界をつなぐインターフェースとして活動している。具体的には、CVI は、CDRD の提携研究機関や発案者から提案を受けて実施したプロジェクトから生まれた知的所有権を、その性質によって選別し、技術の開発・商品化をさらに進めるための製薬・バイオ企業との戦略的パートナーシップの形成を促進するため、アドバイザー及びコーディネートをを行っている。CVI からの利益は現在進行中の創薬プロジェクトを支援するために CDRD に再び流れる。

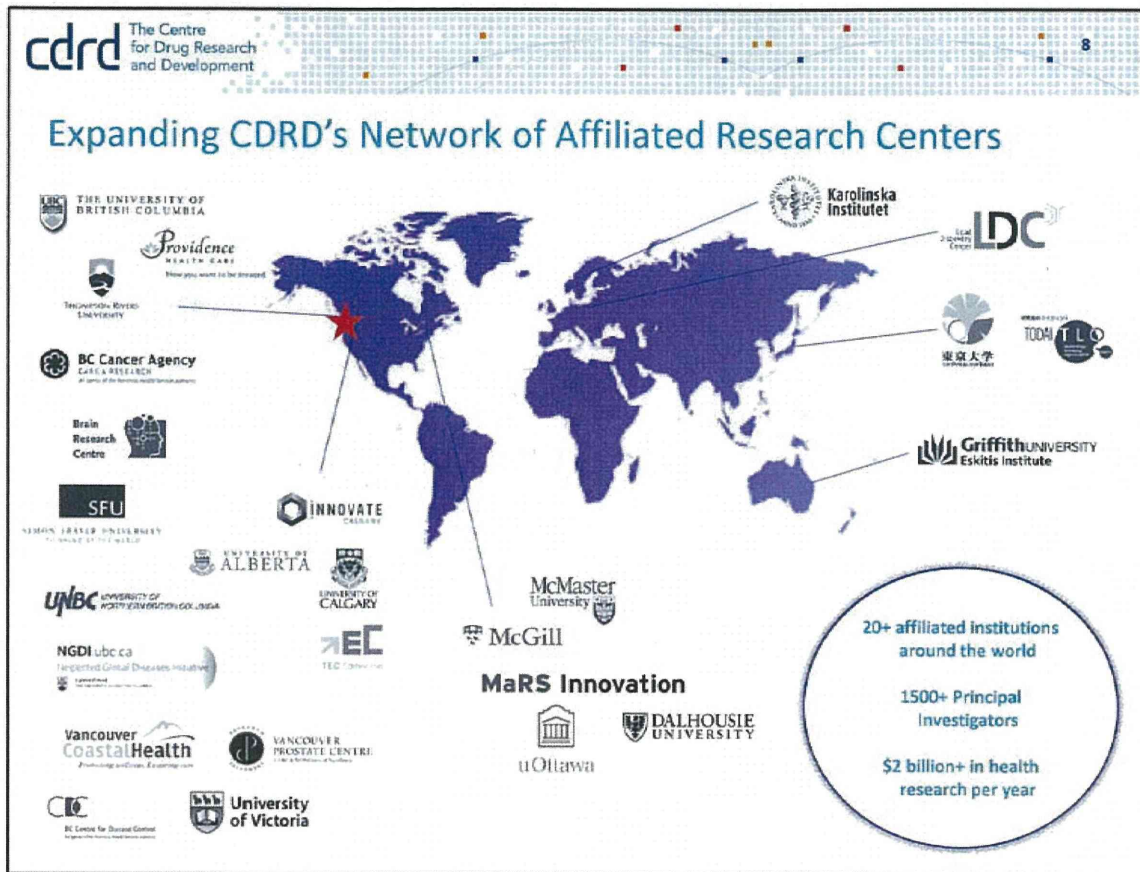
## 提供施設

CDRD の研究設備、機材として、CDRD の研究者は、ブリティッシュ・コロンビア大学、サイモン・フレイザー大学、BC Cancer Agency にある施設のリソースを利用できる。また、その他の提携施設の有する資源を相互に活用し合える体制をとっている。このことにより、研究者は、ブリティッシュ・コロンビア州全体の創薬推進に重要な、ターゲットバリデーションやドラッグ・スクリーニング用の創薬用機器を利用することができる。

特定の疾患に対して選択された標的に対する新薬を発見するプロセスには、化学物質の膨大なライブラリーのスクリーニングが必要となる。スクリーニングは、ターゲットの複雑な選択の評価についても役立っている。

## ネットワーク

CDRD は、下図のように、大学、研究機関、インキュベーションファンド等との世界的なネットワークを有する。具体的には、世界中に 20 以上の提携機関を有し、1500 名以上の主要研究者と連携している。

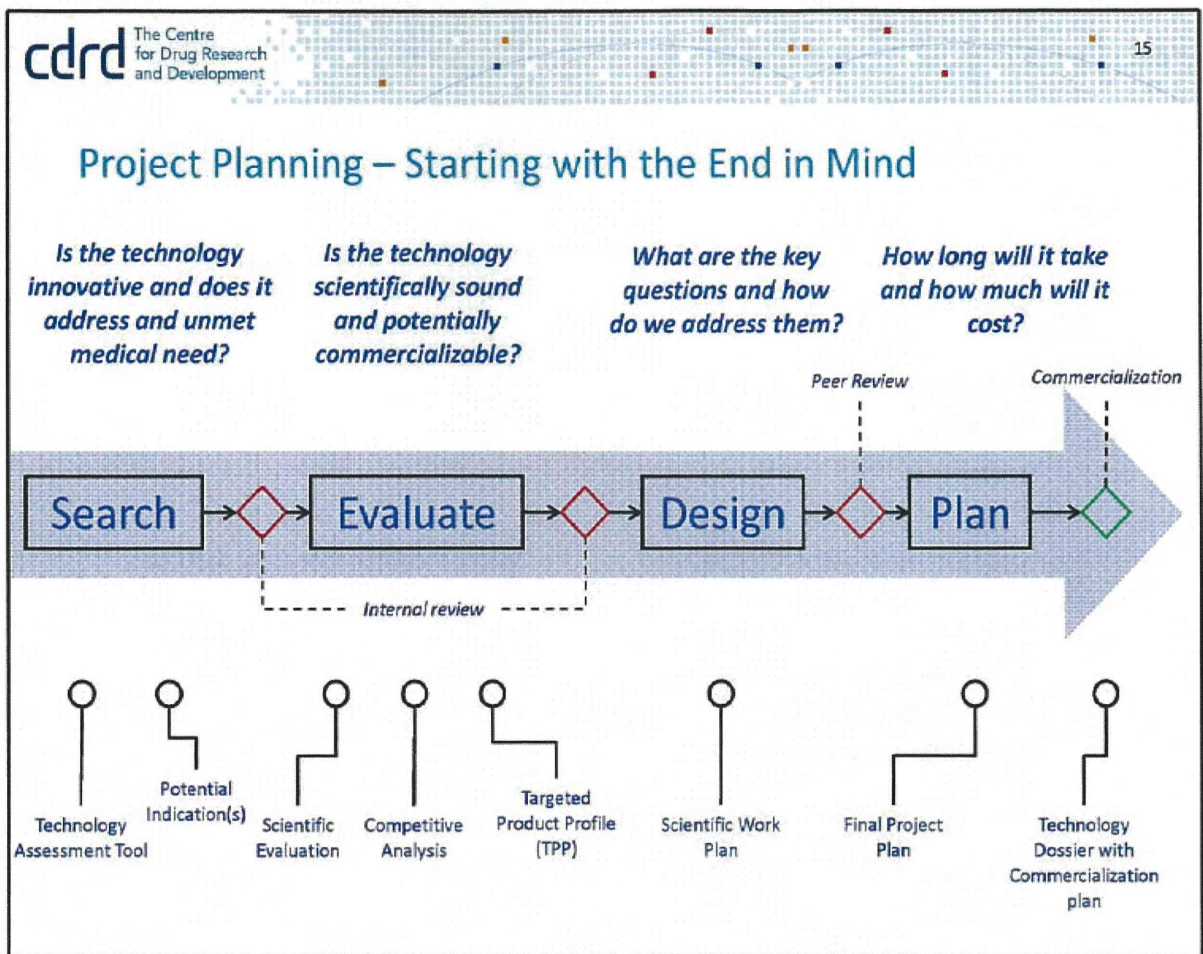


## プロジェクトの一連の流れ

CDRDの創薬支援プロジェクトは、下図の流れで行われている。その特徴としては、ゴールを念頭に置いたプロジェクト・プランニングがなされている点にある。

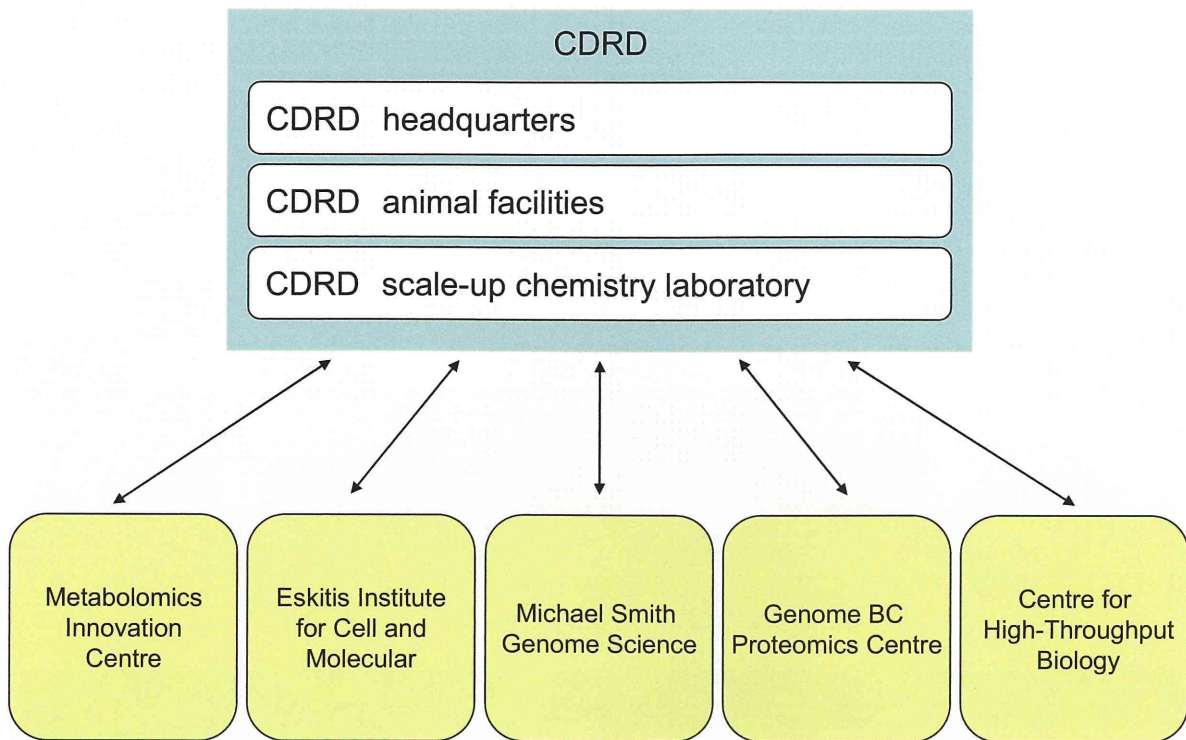
まず、シーズの探索の段階では、技術が革新的であり、かつ現在医療ニーズが満たされていない分野に解決策を提供するものかということが判断される、評価の段階では、商業化のポテンシャルを有しているかについて判断される。設計の段階では、重要な課題は何であるかについて検討がなされる。その後、ピアレビューが行われ、最終的には期間とコストを検討し、商品化への取り組みが行われる。

この過程では、CDRD 本体のほか、パートナー機関が有する施設及び設備も活用されている。



### ■ パートナーと施設

上記のプロジェクト実行にあたっての、実施体制は下図のとおりである。

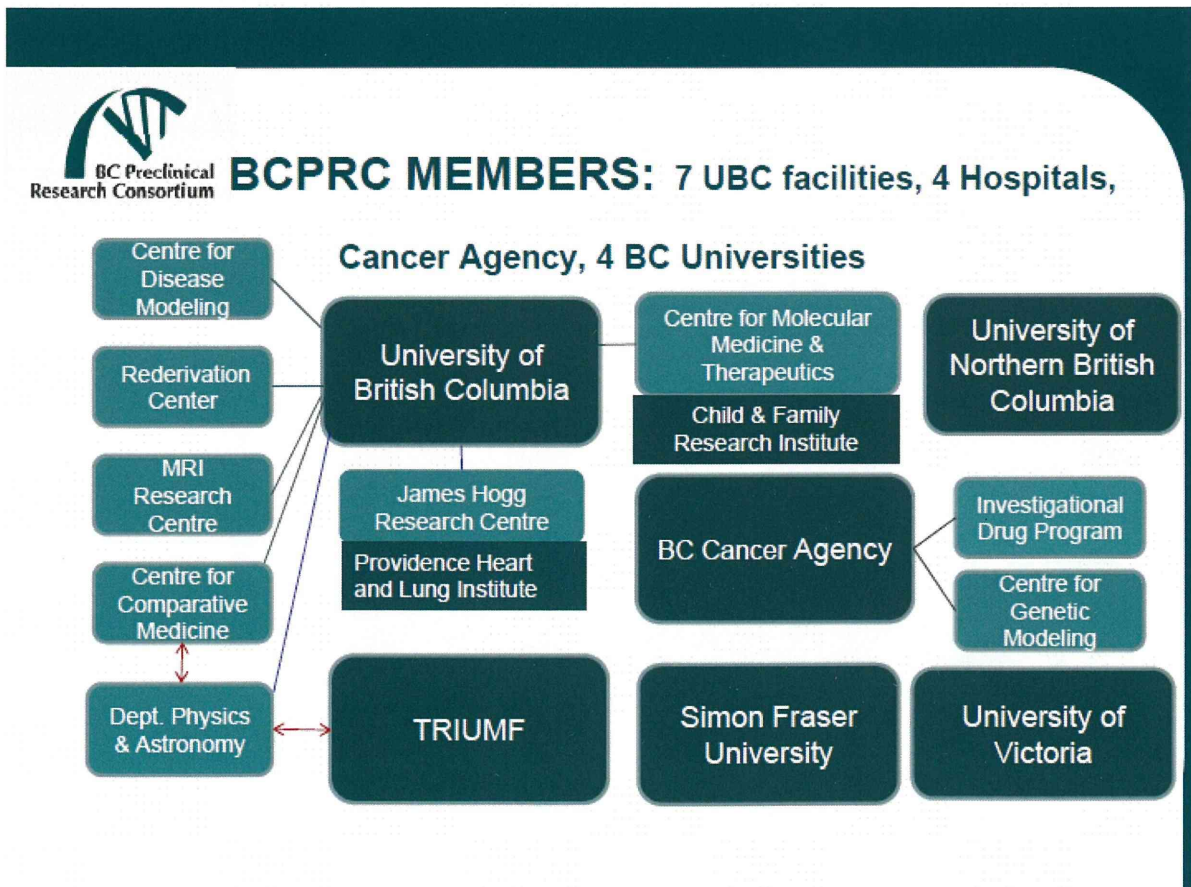


## 2) BC PRECLINICAL RESEARCH CONSORTIUM

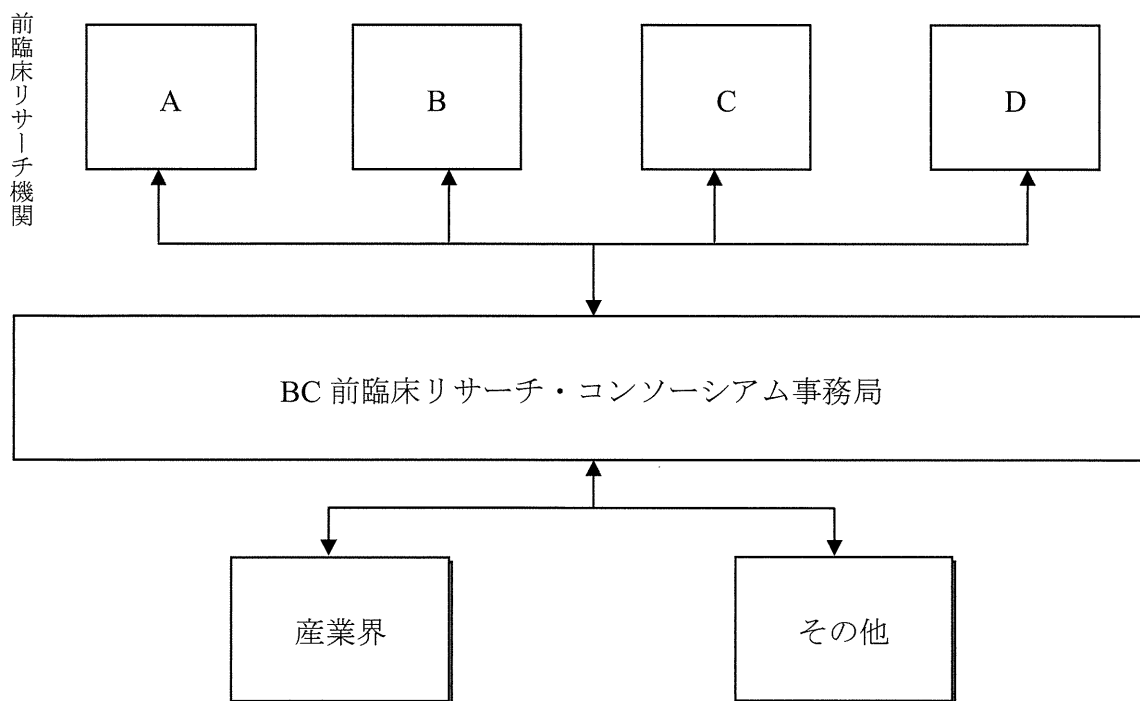
### 組織概要

BC PRECLINICAL RESEARCH CONSORTIUM (以下、BC PRC) は、2008年3月、ブリティッシュコロンビアに基盤を置く生命科学研究者が動物研究インフラや特殊機材、動物ケア施設および有能な人材を利用しやすくするために設立され、研究者に研究用リソースを提供する統括窓口として機能している。

メンバー組織・機関には、7件のブリティッシュコロンビア大学設備（疾病モデリングセンター、再導出センター、MRI 研究センター、比較医学センター、物理学・天文学部、分子医学・治療学センター、ジェームズ・ホッグ研究センター）、4病院（聖パウロ病院附属ジェームズ・ホッグ研究センター、プロビデンス心肺研究所、児童・家族研究所ほか）、ブリティッシュコロンビア州がん研究所（ブリティッシュコロンビア州がん研究所の新薬試験研究プログラム[IDP]、遺伝子モデリングセンター）、4大学（ブリティッシュコロンビア大学、サイモン・フレイザー大学、北ブリティッシュコロンビア大学、ビクトリア大学）、TRIUMFがある。



<ブリティッシュコロンビア州 前臨床リサーチ・コンソーシアムの仕組み>



## 運営

BC PRC は、ブリティッシュコロンビア州の生命科学研究組織が共同で運営しており、常任理事3人および創設メンバーの理事2人から成る運営委員会により統治されている。

- Dr. Chris Harvey-Clark: 常任理事、BC PRC; UBC 動物ケア部長
- Dr. Wilf Jefferies: 常任理事、BC PRC 遺伝子組み換えコア(TransARC)
- Dr. Dawn Waterhouse 常任理事、BC PRC 薬理学コア
- Dr. Marcel Bally: 創設メンバーの理事、BC PRC
- Dr. Geoffrey Payne: 創設メンバーの理事、BC PRC

監督委員会は、1) メンバー組織 2) 産業界のパートナー 3) NGO および非営利団体に構成されている。

## 活動概要

BC PRC は、組織のミッションを以下のように定義している。

- 国際的に競争力のある共同研究ネットワークの開発
- ヘルスケアに革命をもたらす、ヒトの疾患の生体内モデルで発生させることを目的とした、最先端技術の提供
- バイオテクノロジーで商業上のチャンスをつかむのに重要な、トランスレーショナル研究の実現

PRC メンバーは、以下をはじめとした設備・人材などの点で恩恵を受けられる。

- 設備、特別機材、非常に有能な人材の利用
- アウトソースする、または利用できないような研究を地域で実施する能力
- 質の高い研究水準
- ネットワーキング、特別行事、トレーニング&情報共有のためのフォーラム

一方、BC 側にとっても、以下のような成長促進・効率性の追求などの利点がある。

- BC PRC はブリティッシュコロンビア全土に広がる設立メンバーの国内外への進出を動機付ける
- 動物ベースの前臨床研究インフラおよびネットワークを深め、また広げる
- リソースの重複を減らし、最適な利用を保証することにより、効率性を高める

### 利用可能な施設(今回の訪問先)

BC PRC の利用可の施設のうち、今回訪問した施設の概要は以下のとおりである。

#### ■ ブリティッシュコロンビアがん研究所(BC Cancer Agency)

ブリティッシュコロンビア州のがんコントロールおよびヘルスケア提供に関する包括的プログラムを提供。分子・遺伝子研究からがん予防、初期診断、がんプロセスの分子的特徴、薬剤および放射線による新規治療法に関する疫学的・治験リサーチまで幅広い研究を行う。

#### ■ 比較医学センター(CCM)

UBC バンクーバー・キャンパスにある5万平方フィート(=4645km<sup>2</sup>)大規模動物治療・研究用の研究設備を含むセンター。魚類・爬虫類・水鳥・羊・豚・ヒト以外の霊長類が室内で飼育されている。X線、超音波検査法、蛍光透視法、小型PET、MRI(計画中)などを有し、麻酔や手術のトレーニングルームや、手術シアター、検査ルーム(注射、予防接種用)、先進的診断用アイデックス・ラボ、病理学サービス、カナダ西部初のシングルフォトンECT装置などがある。リサーチ・スペシャリスト、現場臨床獣医、マネージャー、動物の健康に関する技術者、技術員など有能な職員は、大小の動物モデルの先進的麻酔や手術、陽圧換気、優れた術後ケア・モニタリング、環境エンリッチメント、日常的な畜産、給餌、治療などの一連のリサーチ手順やサポート業務に精通している。

#### ■ TRIUMF(PETセンター)

1985年創立の世界的な素粒子物理学研究所であり、献身的な物理学者および学際的な人材と洗練された技術リソース、商業的パートナーをつなぐ施設。ユーザー・コミュニティは、国際的な科学者チーム、ポスドク・フェロー、大学学部生・大学院生からなる。TRIUMFの核医学プログラムのコアは、MRIやCTよりも感度が高く、がんの検出に優れたPETによるイメージングで、微少な放射性同位体のある種の生分子と組み合わせて体内に注射することで、陽電子の排出を通じて放射核の崩壊が起き、光子が生成される様子を画像化することで、その物質の追跡が可能。

#### ■ MRIセンター

マウスなどの実験小動物の研究用に設計された7テスラMRIスキャナーでは、広範な生物学的変化を非侵襲的にモニターし、生きた動物内での疾病や介入の進行を連続的に追跡できる。3テスラMRIスキャナーでは、人体に関する最先端の生体研究を行える。



### ■ 聖パウロ病院附属ジェームズ・ホッグ研究センター

(The James Hogg Research Centre at St. Paul' s hospital)

ブリティッシュコロンビア大学医学部およびプロビデンス・ヘルスケア（病院）が協力支援する UBC の研究センターで、心肺研究、臨床的革新、メンタリング、教育のワンストップサービス提供機関である「心肺の健康研究所（Institute for Heart + Lung Health）」と提携し、北米全体のアカデミアおよび産業界のパートナーに対して、独自レファレンスセンターおよびトレーニング設備として機能している。所長の Dr. Bruce McManus および副所長の Dr. Darryl Knight に率いられ、ジェームズ・ホッグ研究センターの研究者およびトレイニーは、心臓・肺・血管疾患において遺伝子と環境の間の関連性を理解するために、分子・細胞・組織・器官・全組織および患者における変化をイメージ・測定する最高の技術を利用している。

## 第3章 全国の大学のシーズの実態

### 1. 調査対象

以下の研究財源を対象に創薬関連プロジェクトを抽出し、調査を実施した。

◇厚生労働科学研究費補助金

◇科学研究費補助金

それぞれの研究財源に対して以下の条件でスクリーニングを実施することにより抽出を行った。

対象ファンド	検索式およびヒット件数
◇厚生労働科学研究費	<input type="checkbox"/> 研究年度（2006～2010） <input type="checkbox"/> 所属機関名（大学） <input type="checkbox"/> 概要（創薬/トランスレーショナル/治験/Phase/橋渡し） <input type="checkbox"/> 研究費（1,000万円以上） 上記の結果抽出された件数： 355件
◇科学研究費補助金	<input type="checkbox"/> 最終年（2006～2010） <input type="checkbox"/> 研究者所属機関（大学） <input type="checkbox"/> キーワード（創薬/トランスレーショナル/治験/Phase/橋渡し） <input type="checkbox"/> 総配分額（10000千円～） 上記の結果抽出された件数： 254件

### 2. 調査実施項目

スクリーニングした結果に対して、以下の項目に対して情報を抽出し記載した。

◇研究概要

- ・研究者名
- ・所属機関
- ・予算
- ・研究年度
- ・テーマ名

◇創薬を取り巻くシーズの抽出

- ・適応症
- ・標的
- ・成分

研究課題名	研究年度	主任研究者名(所属機関)	研究目的	研究方法	結果と考察	結論	研究区分	研究費	適応症	機軸	成分
日中韓大匠 声明に基づ く医薬品の 民族差に關 する国際共 同臨床研究	平成 22(2010)年 度	川合 眞一 (東邦大学 医学部医学 科内科学 講座(大森 膠原病科))	わが国における新規医薬品の開発期間が長期化する要因の一つとしてあげられている国内治験の遅れを解消する有効な手段として海外の成績を有効に利用することが考えられるが、医薬品の応答性に関する民族差について科学的な検証を行う必要がある。そこで、2007および08年度に頭倉氏らによる厚生労働省研究班により文獻的検討がなされた。今回、09年度と本年度とで日中韓において同一試験計画で薬物動態試験を実施することにより、特に東アジア民族間の薬物動態特性を精密に比較すると同時に、差が認められた場合はその要因を検討することを目的とした。	今回の臨床試験の実施施設は、わが国は分担研究者の所属施設である北里研究所(責任医師:運道智子氏)で実施した。また、中国についてはPeking University First Hospital(研究協力者:Dr. Cui Yimin)、韓国についてはSeoul National University Hospital(研究協力者:Dr. In-Jin Jang)、米国はSNBL Clinical Pharmacology Center(研究協力者:Dr. Masaru Kaneko)に由来した。薬物動態試験の試験薬については、本年度はシムバスタチンの一剤の臨床試験とメロキシカムの日中韓米における薬物動態試験を実施した。	シムバスタチンの臨床試験(UMIN試験ID:UMIN00003644)は09年度に日韓で終了していたが、本年度は残る中米で実施した。薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素であるCYP2C8多型解析も終了しており、現在、薬物動態およびそれに関係するさまざまな要因について解析中である。メロキシカムについては、日中韓米全ての臨床試験(UMIN試験ID:UMIN000004173)を本年度中に実施した。薬物血中濃度測定および薬物代謝酵素遺伝子多型解析も終了しており、現在、薬物動態およびそれに関係するさまざまな要因について解析中である。	本年度に実施したシムバスタチンの中国・米国での薬物動態試験と、メロキシカムの日本・中国・韓国・米国での薬物動態試験により、いずれも報告された文獻的な成績に比べて民族間の差は減少または消失することが示唆された。現在、詳細な検討を行っている。	厚生労働科学研究費補助金 行政政策補助 分分野 地球規模 保健課題推進 研究(地球規模 保健課題推進 研究)	218,297,000	-	-	-
寄生虫疾患 の病態解明 及びその予 防・治療を めざした研 究	平成 22(2010)年 度	平山 謙二 (長崎大学 総合医学研 究所 宿主 病態解析部 門免疫遺伝 学分野)	アジアに広がる寄生虫疾患に関する基礎研究を推進し、その制圧・予防・治療に資する革新的な知見を収集することを目的とする。本研究の推進により、アジア地域の研究者との共同研究を活性化することが可能となり、日本とアジアの若手研究者が参加することで、新たな医学領域の後継者を育成することが可能となる。(146字)	マラリア、住血吸虫症、フィリア症、住血原虫症、新興再興感染症、媒介昆虫の6つの疾患において、感染伝播メカニズム、寄生虫の宿主適応、およびこれらの防衛免疫と病態生理の3つの観点から分子レベルでの研究を行った。(103字)	マラリア三日熱マラリア原虫のPvSTP2という細胞内タンパクの細胞内での局在がシュフナー一点点によく似ることが判明した。住血吸虫症フィリシンの若年性日本住血吸虫症マウスモデルにおいて肝臓の好中球と好酸球浸潤パターンとの顕著な違いがあることが分かった。フィリア症原虫を用いた簡便で乳幼児に適用可能なフィリア症の診断法の開発と野外応用研究を推進し、この方法が集団治療による対象後のサーベランスに非常に有用な方法であることを証明した。住血原虫症(トリパノソーム、リーシュマニア)トリパノソームのシリン耐性酸化酵素の立体構造を明らかにした。またアリカリウムマニの新奇ミトコンドリア呼吸鎖の複合体の精製方法を確立し創薬へと発展する道筋を作った。新興・再興感染症(腸管寄生虫原虫症、腸管寄生性虫症、エキソコックス症、人獣共通感染症など)新たな好塩性依存性の消化管寄生虫排虫メカニズムの存在を明らかにした。酸化ストレス負荷環境下での赤痢アムエバの特に代謝に関与する酵素遺伝子が影響されることを明らかにした。遺伝子組み換えEm18, Antigen Bを用いるエキソコックス症血清診断法の外部評価が行われ、米国CDCが採用を決めた。媒介昆虫唾液腺にマラリア抗原ペプチドを発現・分泌し、口吻から放出できる遺伝子導入感染体を作製した。(605字)	アジアに蔓延する広範囲な寄生虫疾患を対象にした活発な研究が行われ、本プログラムが各研究グループの間の情報交換や新しいプロジェクトの提案、若手研究者の育成に重要な役割を果たした。	厚生労働科学研究費補助金 行政政策補助 分分野 地球規模 保健課題推進 研究(国際研究 協力研究)	13,889,000	住血吸虫 症、フィリア 症、住血原 虫症、新興 再興感染症	-	-
ヒト心臓内 多能性幹細胞 増殖因子 bFGF分泌 シートのハイ ブリッド移植 療法による 心筋再生生 医療の多施設 共同型臨床 開発	平成 22(2010)年 度	松原 弘明 (京都大学 医科大学 医学研究科)	心臓移植または心筋形成術を必要とする重度の虚血性心不全・特異性心筋症は、骨髄細胞等による血管新生治療では救命できない難治性の疾患である。本研究は、我々がヒト心筋幹細胞サンプルより世界で初めて単離・増殖に成功したヒト心筋幹細胞を用いた自家移植療法に加え、心筋内移植後ドナー細胞のホスト心筋への長期生存と心筋細胞分化を増強させるために、我々が同定した心臓内幹細胞増殖促進因子bFGFの組織内投与を組み合わせた心筋再生医療の第1臨床試験を行う。	重度の心不全を伴う冠動脈バイパス手術症例を対象に、第1相安全性・有効性に関する臨床試験を開始する(6E例)。	第1相臨床試験phase1/IIa臨床試験プロトコルを作製し、厚生労働省科学技術振興局「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」に申請し、平成21年9月の承認を受け、平成22年4月より京都府立医科大学において第1相臨床試験(目標例数6例)を先行開始した。平成23年3月までに3例のプロトコル治療が終了している。3例のうち2例の症例においても有害事象が軽度・臨床症状、心機能に有意な改善を認め、現在中間評価を実施している段階である。	我々が世界に先駆けて開発したFGFシート併用心臓幹細胞移植療法は、心機能改善効果、心筋分化効率、移植後細胞生存率などから考えて世界で最も優れた心筋再生医療であると結論される。今後の第1相安全性確認臨床試験の結果、第2相有効性安全性臨床試験への展開が期待される。	厚生労働科学研究費補助金 行政政策補助 分分野 地球規模 保健課題推進 研究(再生医療 実用化研究)	46,536,000	特異性心筋 症、心不全	-	-
3次元再生 軟骨・骨組 織における 安全性と有 効性の確立	平成 22(2010)年 度	高戸 康一 (東邦大学 医学部附属 病院 ティッ シュエンジニア リング部・口 腔外科)	本研究は、3次元再生軟骨、TEG再生関節軟骨およびPRP複合3次元骨の医師主導治験を実施し、産業化することを最終目標として、治験開始に必要な品質および安全性の確認(厚生労働省への確認申請)を行い、確認申請承認を受けることを目的としている。	平成22年度には、確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築を行った。3次元再生軟骨では、足場素材のほ乳細胞を用いた染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚腐蝕性試験などを行った。再生軟骨製品の安全性を裏付けるデータとして、マウス・ビーグルを用いた移植実験を行った。TEG再生関節軟骨では、スキャフォールドフリー滑膜関節軟骨細胞由来人工組織(TEC)の軟骨再生能に関して、移植細胞や使用動物の骨成熟(年齢)の与える影響に関して検討を行った。PRP複合3次元骨に関しては、大動物における安全性・有効性を評価した。	3次元再生軟骨では、体色異常試験、皮膚腐蝕性試験などで足場素材の安全性が確認された。マウスおよびビーグルを用いた移植実験で、移植後6ヶ月で腫瘍発生、周囲組織の反応は見られず、安全性が支持された。さらに、臨床研究プロトコルを確立し、患者調査票ならびに症例報告書書式などを作成し、治験開始に必要な臨床研究実施体制を確立した。TEG再生関節軟骨では、関節軟骨細胞の増殖、軟骨分化能を顕著に影響されることが明らかとなった。再生軟骨の質的評価で年齢は影響を及ぼさなかったが明らかとなった。また再生軟骨シート幹細胞臨床研究開始に必要な研究プロトコルおよび概要書、手順書等の文書作成を完了させ、さらに細胞調製施設内のコンピュータ制御システムの変更を終了させた。PRP複合3次元骨に関しては、テラポッド型人工骨の生体移植後の強度解析を実施し、既存人工骨に対して有意に強度が上昇することが見出された。さらに、治験前全相談をPMDAと行った。	3次元再生軟骨は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にも基づき協議を経て実施許可を受けたことから、本年度の目標であった確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築は完了したと判断された。TEG再生関節軟骨ではMSOによる軟骨再生治療において年齢による影響は認められなかった。PRP複合3次元骨に関しては、大動物試験により、PRPとテラポッド型人工骨の併用に関する有効性と安全性が確認された。しかし、PRPの調製法の更なる検討も必要であることが示唆された。	厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省 再生医療実用化研究	47,205,000	腫瘍発生	-	-
再生医療実 用化加速に 資する評価 基準ニマム ・コンセン サス・パケ ージ策定 に関する研 究	平成 22(2010)年 度	早川 森夫 (近畿大学 薬学総合研 究所)	本研究は、細胞・組織加工医薬品等の開発において、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。そのために、製造施設・製造工程・製品評価・製品管理面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照できる評価基準・コンセンサス・パッケージ(MCP)の策定を目指す。また、製品の種類・特性・適用方法、適用部位、対象疾患、開発段階に応じた品質・安全性試験、評価基準に関するケース別のMCPや上乗せ方策の策定に関する基盤的な調査・研究を行う。	以下について検討を行う。(1) 医師法下でのヒト幹細胞臨床研究、および薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験に共通するGood Tissue Practice(GTP)。(2) 医療応用に資するヒトES細胞の樹立・シク化と各段階での検査MCP及び変異的システムMCP。(3) iPS細胞等の細胞特性・品質評価一般に資する先端的分離解析技術開発。(4) 欧米における細胞・組織加工製品の規制の考え方適用について調査。(5) 自己同種細胞及びヒト体性細胞、ES/iPS細胞由来製品の臨床応用に係るケース別のMCPや上乗せ方策。	(1) 平成22年11月1日改訂「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に、本研究のGTP案の趣旨が全面的に反映された。(2) 医療応用を目指すヒトES細胞の樹立・シク化・培養と検査法MCPの策定を示した。(3) 独自開発したアマリアウチ結合型細胞の比較解析プロファイル法などが各種細胞の特性・品質評価技術MCPとして汎用性があり、また、高い有用性があることが明らかになった。(4) 患者リスクと製品用途法のリスクを総合的に勘案した規制方針(リスクベースアプローチ)がMCP策定の基本原則となるべきことを提言した。(5) ケース別のMCPと上乗せ評価方策に関する考え方を提示した。	GTPの作成、医療用製品の原材料としてのヒトES細胞の調製、細胞特性・品質評価技術面、倫理を含む臨床応用規制面でのさまざまなMCP策定やケース別上乗せ方策策定に関して研究が計画通り進捗した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省 再生医療実用化研究	47,300,000	-	-	-
大規模発現 解析より得 られた新規 酵素・調節 因子の機軸 的役割の明 瞭化	平成 22(2010)年 度	北風 政史 (独立行政 法人国立研 究開発研究 センター心 臓血管内 科)	本研究は、研究代表者が大規模な疾患原因遺伝子探索により同定した心臓特異的ミオン軽鎖キナーゼ(cardiac myosin light chain kinase- cardiacMLCK)の心疾患における役割を明らかにし、cardiacMLCK自体に心疾患診断ツールへの応用およびcardiacMLCK活性抑制薬の心不全治療薬への展開を目的とする。	cardiacMLCKを介するリン酸化ミオン軽鎖(MLO)の生理機能および、リン酸化ミオン軽鎖のシグナル解析を行う目的で、MLOの磷酸化調節因子の同定を進めた。それと同時に本年度までに作成されたcardiacMLCKの遺伝子欠損マウスの解析、また新たに同定されたトウモロコシ心筋症のみならずcardiacMLCKの変異についてその機能と疾患との関連を解析した。また昨年度まで心不全患者血清のcardiacMLCKの高感度血中濃度測定系を用いた心不全患者血清の解析およびcardiacMLCK活性MLOのリン酸化を制御する薬剤のスクリーニング系の確立、薬剤効果検討を行った。	リン酸化MLCと相互作用する因子の解析からNUAK2と呼ばれる新たなリン酸化酵素が同定されMLOのリン酸化状態をcardiacMLCKとともに規定していることが明らかになり新たな創薬標的となる可能性が示された。またcardiacMLCKの遺伝子欠損マウス解析によりcardiacMLCKの発現量とその設置であるMLOのリン酸化活性と密接に相関することが示された。さらにトウモロコシ心筋症の複数の家系において突然変異したcardiacMLCKの活性が野生型のcardiacMLCKに比し顕著に低下していることが示された。これらの事実はcardiacMLCKの活性がMLOのリン酸化を介して心筋の収縮性を生体内で調整していることを明確にした。さらに生体外、生体内でのcardiacMLCKの高感度血中濃度測定法も確立し、心不全患者血清において上昇がみられ、心疾患診断マーカーとしての可能性が示された。	cardiacMLCKが心不全の新たな診断マーカーとして使用できることおよびその活性あるいは発現を上昇させる薬剤が心不全治療に使用できる可能性が示された。	厚生労働科学研究費補助金 厚生労働省 再生医療実用化研究(ヒトノムテ ラーメド研究)	47,500,000	心不全	-	-

<p>粘膜免疫機能を増強する漢方薬の探索とその有効成分の同定</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>小泉 桂一 (富山大学 和漢医薬学総合研究所)</p>	<p>人類は、再び感染症の脅威に直面している。粘膜組織を標的とした経口ワクチンは、自然免疫応答に基づく粘膜防御強化のみならず、ワクチン接種による粘膜系獲得免疫応答の増強も可能である。従って、今後の感染症予防対策の切り札として期待されているが、その治效が実用化に至っていない理由の一つとして、安全かつ有効なアジュバントの開発が進んでいないことが挙げられる。そこで、本研究では、(1)単独の腸胃で、粘膜免疫を活性化し、および、(2)経口ワクチンへの腸胃で、アジュバント効果を有する漢方薬を網羅的に探索し、その有効成分の同定と作用機序の解明を行うことを目的とする。</p>	<p>まず初めに、in vitro 抗原提示試験により、ワクチンアジュバント効果を有する可能性が高い漢方薬とその成分を網羅的に探索した。次に、抗原提示能力を充進することが明らかとなった漢方薬、十全大補湯、補中益気湯、および黄耆建中湯マウスに経口投与し、経目的に糞便、血清を回収し、その中に含まれる抗体を測定した。経口投与した抗原に対する特異的な免疫応答を検討する目的で、上記、漢方薬を前投与したマウスにモデル抗原であるOVA(卵白アラブミン)(OVA)を粘膜アジュバントであるトラチキシンと共に経口投与し、糞便、ならびに単核球を回収し、OVA特異的抗体反応を測定した。</p>	<p>in vitro 抗原提示試験により、抗原特異的な免疫応答を誘導できるアジュバント活性を有する漢方薬のスクリーニングを行った。その結果、十全大補湯、補中益気湯、および黄耆建中湯には、強い抗原提示能力が確認できた。特に、経口ワクチン投与期間中に補中益気湯を投与する抗原提示能力の増強作用があったことは興味深い。今後、経口ワクチンとの併用療法構築のためのドランレーショナルサーチを展開することが期待される。さらに、抗原特異的アジュバント活性を有する成分、pentagalloylgucose および糖脂も同定した。また、生薬成分では、黄耆エキスに樹状細胞に対する非常に強い抗原提示能力充進作用が確認できた。</p>	<p>17,000,000</p>	<p>感染症</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬推進研究 (創薬総合推進研究)</p>
<p>漢方薬の作用機序を解明するための研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>鈴木 洋史 (東京大学 医学部附属病院 薬剤部)</p>	<p>近年、漢方をはじめとする代替・補完医療が欧米でも注目されており、メタボリック症候群や高尿酸血症を含むさまざまな病態において効果があることが認知されている。その一方で、治療の際には漢方医学的な専門知識が必要であり、すべての医師が自由に使いこなせるものではないのが現状である。さらには、漢方薬の作用機序についての分子レベルでのエビデンスの解明が十分ではなかったことも、西洋医学を専門とする一般臨床医に活用される機会が限られている原因の一つと考えられる。しかしながら、漢方薬が有効性を持つことは事実であり、有効成分および作用機序が解明されれば、一般臨床医にも活用可能な効果的な治療薬となり得る。このような背景のもと、本研究は、研究代表者らが同定した尿酸輸送体を含む輸送体の分子機能を指標に、輸送体を標的とする漢方薬・生薬とその成分を同定すること、ひいてはその作用機序を解明することにより、将来的に創薬に繋がる成果を得ることを目的として企画された。</p>	<p>研究初年度である平成22年度は、漢方薬の有効成分同定に向けた尿酸輸送体に関する各種スクリーニング系および漢方薬・生薬ライブラリーの構築を中心として研究を進めた。</p>	<p>100種以上の生薬からエキスを抽出し、それらエキスをURAT1の尿酸輸送体活性に及ぼす影響について検討した。細胞毒性試験の結果により除外されたものを除き、数種の生薬エキスをURAT1阻害作用を有することを示したため、そのうちの1種について分泌操作を行いさらなる検討を行った結果、ヘキササン画分に由来する阻害作用が見出された。ABCQ2の尿酸輸送体活性-発現調節活性についても、in vitro 活性評価系の作出に成功した。</p>	<p>18,000,000</p>	<p>メタボリック症候群</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬推進研究 (創薬総合推進研究)</p>
<p>ヒトiPS細胞等応用による新規細胞評価系構築のための基盤研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>水口 裕之 (独立行政法人医薬政策研究所 基盤的研究所 幹細胞制御プロジェクト)</p>	<p>細胞を用いたin vitro アッセイは、様々な安全性・有効性評価のための創薬研究に用いられるが、細胞に測定可能な評価項目は限られていること等、その結果の解釈には限界があった。また、創薬研究にこれまでも用いられてきた様々な培養細胞の他、より生体組織に近い性質・機能を有した胚性幹細胞(ES細胞)や各種幹細胞の利用について研究が進んでいるが、分化制御因子が不十分であり、再現性・安定性が不十分である。本研究では、創薬研究の加速化および非臨床データへの外挿性向上のため、ヒト由来各種幹細胞を用いたin vitro 安全性・有効性評価系開発のための基盤研究を行う。</p>	<p>本研究は、主任研究者1名、分担研究者4名の計5名が遂行した。当該年度において、主にヒトiPS細胞から分化誘導への分化誘導、iPS細胞分化効率の予測、iPS細胞分化評価法の確立、iPS細胞作製法の改良、に分けて遂行された。</p>	<p>アデノウイルスベクターを用いて、ヒトiPS細胞から分化誘導した中内胚葉にSOX17遺伝子を導入し、そこから得られた内胚葉にHEX遺伝子を導入し、さらにそこから得られた前幹細胞にHNF4α遺伝子を導入することにより、高い薬物代謝酵素活性を有する成熟した肝細胞を効率的に分化誘導することに成功した。未分化状態でのヒトiPS細胞の特性解析を行った結果、ヒトES細胞とiPS細胞、ならびにヒトEC細胞において、未分化マーカー遺伝子、あるいは早期分化マーカー遺伝子の発現において大きな発現の差は見られなかった。バイオインフォマテックス的手法を用いた包括的な解析を行い、再現性のある品質評価手法を確立した。アデノウイルスベクターがiPS細胞の作製を阻害していること、その阻害効果は外来遺伝子導入効率とは相関しないことを明らかにした。</p>	<p>86,153,000</p>	<p></p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬推進研究 (創薬総合推進研究)</p>
<p>疾患研究のための細胞コレクションの資源化ならびに品質評価法・特性解析法開発に関する研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>小原 有弘 (独立行政法人医薬政策研究所 基盤的研究所 幹細胞制御プロジェクト)</p>	<p>創薬研究、疾患研究など様々な生命科学において培養細胞は欠かすことのできない研究ツールとなっている。研究者が安心して利用できる高品質な細胞資源の拡充・供給体制整備は重要な課題である。基盤的・培養資源研究室はその特徴(世界に誇る高品質細胞の供給、保有資源数3500種以上)を生かして、高品質な細胞資源の拡充・供給体制整備を実現するため研究を実施した。</p>	<p>本研究では、1. 疾患研究のための細胞コレクションの資源化 2. 汚染の無い高品質細胞資源供給基盤の構築 3. 品質評価法・特性解析法開発による細胞情報付加のため、高発がん性遺伝病患者由来細胞株の資源化、ウイルス検査法開発、ゲノム詳細解析、miRNAプロファイル法開発等を行った。</p>	<p>&lt;疾患研究のための細胞コレクションの資源化&gt;色素性乾皮症、ファンコニー貧血症を中心とした遺伝性疾患患者由来細胞の資源化を実施し、研究者にとって有用な細胞の供給体制整備を行った。&lt;汚染の無い高品質細胞資源供給基盤の構築&gt;細胞資源のウイルス検査を継続実施するとともに、ヒトの病態への関与が疑われるMMRVなどのウイルス検査法の実現を行った。また世界の細胞バンクとの連携により細胞のクロスコンタミネーションを低減するための国際STR解析データベース構築に着手した。本データベースは研究者の使用する細胞の検査のため必要不可欠なデータベースであり、今後このデータベースの活用により質の高い研究の推進が期待できる。&lt;品質評価法・特性解析法開発による細胞情報付加&gt;細胞のキャラクタライズ情報として細胞の染色体情報付加ならびに生物資源のプロファイル法としてmiRNAの集団構成分析による種・系統の識別法の開発を行った。これらの特性解析情報が研究者の研究に役立てられることが期待できる。</p>	<p>36,500,000</p>	<p>色素性乾皮症、高発がん性遺伝病</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬推進研究 (創薬総合推進研究)</p>
<p>人工甘味料の糖質代謝への安全性と臨床試験にむけた評価系の確立</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>鈴木 和男 (千葉大学 大学院 医学研究院)</p>	<p>加齢によって増加する重症感染症、自己免疫疾患、血管炎、リウマチなどの難治性疾患への初期治療に免疫グロブリン製剤大量療法(IVIg)の必要性が増している。また、2010年1月にChurg-Straus症候群(CSS)への適応拡大が認められるなど必要の増加している。安全性や医療経済の点からも、人工甘味料の役割となっている。本年度は、ヒト型人工甘味料のクローン作成、モノクローナルによる力価判定法と評価マーカーの検討、モデルマウスによる力価と治療マーカーを決定することを目的とした。臨床応用に向けて、in vitro の体外評価法の開発をめざし、臨床研究プロトコルの検討やヒト型に特化した治療効果判定や臨床治療に向けた動物モデルでの治療を評価・支援する。安全性の向上についても臨床サイドからの動物実験の評価と治療法のバックアップをする。</p>	<p>1. 基礎班、2)人工甘味料のクローニングの構築、クローンの解析、培養と精製、3)血管炎モデルマウス(SCG/kiマウス)での力価判定、4)in vitro評価系による力価判定、5)モノクローナルマウスおよび評価系を構築した。2. 臨床班、1)血管炎の病態とIVIg治療: MPO-ANCA陽性高年齢MPO患者のIVIg治療、臨床バリエーションによる解析、糸球体障害を認めないMPO-ANCA関連血管炎、本邦におけるMPO-ANCA陽性のMPAの病態、CSSへのIVIg治療、進行性腎臓病調査、川崎病のIVIg治療とIVIGマーカーを検討した。3. 安定性・毒性試験の検討、4. 国際評価関連-新基準に関する国際会議への参加。</p>	<p>基礎班では、人工ヒト甘味料の合成と精製がほぼ完了し、in vitroでの評価が有効性が確認された。3)モデルマウスでのin vitroの有効性が確認できた。また、新たに病因に関与する分子mosesinを同定した。臨床班では、1)人工ヒト甘味料のクローニングの臨床試験に向けた治療法についての有効性を確認するとともにプロトコルの検討がされた。また、血管炎の調査により人工ヒト甘味料の臨床試験にむけた治療法の検討も加えられ、川崎病での治療のバイオマーカーが明らかになった。血管炎の新基準に関する国際会議への参加の成果も得られている。</p>	<p>32,583,000</p>	<p>Churg-Straus症候群、血管炎</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬推進研究 (政策創薬総合研究)</p>
<p>ヒト組織長期維持SCIDマウスを用いた有効性・安全性評価システム構築</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>野村 大成 (独立行政法人医薬政策研究所 幹細胞制御プロジェクト)</p>	<p>本研究では、ヒト組織長期維持SCIDマウスを用いた医薬品等の有効性・安全性評価システムの構築のため、ヒト細胞がん、疾患組織等の継代維持と再生可能な形態での凍結保存基盤技術の確立を目的とし、20年間継代維持凍結保存してきたヒト頭頸部腫瘍、疾患組織等の再移植保存に加え、新たなヒト原発性腫瘍組織、培養がん細胞の再移植凍結保存、ヒト正常組織、胎児由来組織の継代維持を計り、総合的ヒト組織維持システムを完成させる。</p>	<p>本研究課題について、以下に示す当初研究計画・方法どおりに実施する。1. ヒト臓器・組織長期維持用SCIDマウスの維持・増産。2. 長期継代維持後凍結保存ヒト組織・細胞(1989?1995)の再移植・保存。3. 原発性腫瘍、転移組織の新規移植。4. 培養細胞移植(医薬基盤研究所細胞バンク)保存遺伝子、微生物汚染のない培養細胞。5. ヒト正常組織・細胞の長期維持。6. 移植組織・細胞の継代維持による形態・機能の変化の調査。</p>	<p>本研究では、(1)ヒト組織長期維持に最適のSCIDマウスの開発・使用、(2)20年間継代維持凍結保存してきたヒト腫瘍組織の再移植と再生可能な形態での凍結保存を22年度までに完成、(3)未成功の前立線がん、GIST等、新たなヒト臨床腫瘍組織の継代維持、再生可能な形態での凍結保存、(4)ヒト培養がん細胞と臨床がん移植組織の創薬に向けた優位性、(5)ヒト正常組織、胎児由来組織の継代維持と褐色脂肪組織など新たなヒト資源の開発を行い、またヒト組織の医薬品等の有効性・安全性の研究、環境有害物質の人体影響評価システムの構築を当初計画以上の成果を得た。いずれも我々が20年間実施してきた研究の発展を期するものである。</p>	<p>15,671,000</p>	<p>ヒト頭頸部腫瘍、ヒト線がん</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬推進研究 (政策創薬総合研究)</p>

政策創薬総合研究	平成22(2010)年度	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団(財団法人ヒューマンサイエンス振興財団)	本研究事業では、画期的・独創的な医薬品の創製、先端技術の医療・医薬への応用の実現化を目指し、創薬研究等の基盤技術の向上のため、基礎的研究の開発に資することを目的とする。特に民間企業の創薬におけるニーズと国立研究機関のシーズとのマッチングを研究の柱として、政策創薬総合研究とエイズ医薬品等開発研究における先端的・基盤的技術の研究開発を推進する。	政策創薬総合研究の分野は、「稀少疾病治療薬の開発に関する研究」、「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」および「医薬品等開発のための創薬方法の開発」および「創薬・細胞の関与に関する研究」の4分野に加え、「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分野で行い、エイズ医薬品等開発では、エイズワクチン等エイズ発症防止薬を中心に3分野で実施した。特に、民間からの国立研究機関への研究委託を核とした官民共同研究を強力に推進し、単独では着手・展開が困難な研究分野を産官学が一体となり実施している。	平成22年度は、重点研究(官民共同型)が35課題であり、企業88社、国立研究機関11機関、大学38校、団体・試験研究機関10機関が参加して共同研究を実施した。若手研究者奨励研究は継続課題の12課題を実施した。また、平成22年度は3年サイクルで実施してきた官民共同型研究課題の、最多の入れ替え時期でもあり、応募32課題中、25課題を新規課題とした。なお、事後評価と中間評価実施の課題数は23課題であり、事後評価結果は、23年度申請課題の事前評価に反映した。	613,065,000	エイズ	-	-
難治がんの創薬バイオマーカー探索研究	平成22(2010)年度	山田 哲司(国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野)	本研究では、難治がんの外科切除標本を用い、質量分析・蛍光二次元電気泳動・エクソソームなどのゲノム・プロテオームの手法で大規模な定量発現解析と機能解析を行い、がん細胞の生存・増殖に必要な膜タンパク質・酵素・シグナル伝達経路などを同定し、これらの分子(分子経路)の機能を阻害する化合物・抗体医薬を開発することを目的としている。	1. シークエンシング解析2. 逆相マイクロアレイ法(ReversePhaseProtein Array: RPPA)3. リン酸化タンパク質の絶対定量4. 蛍光二次元電気泳動5. エピゲノム解析	肝細胞がんの治療標的探索のため、エクソソームを用いた遺伝子発現とmiRNAをもとにした複合解析、エクソソームの発現解析によるスプライスバリエーション解析、蛍光二次元電気泳動を用いたプロテオーム解析、さらには逆相マイクロアレイ法で肝細胞がんの治療標的・バイオマーカー分子を探索した。肝細胞がんのソラフェニブ感受性との間の相関解析により、ソラフェニブの奏効性を予測するマーカー候補を見出した。さらにDNAメチルトランスフェラーゼ発現に基づく精巣胚細胞腫瘍の予後診断標、質量分析を用いてリン酸化タンパク質を定量するPhospho-mTRAQ技術の基盤を確立し、要素技術の開発を行った。	26,400,000	精巣胚細胞腫瘍、肝臓	-	-
疾患関連創薬バイオマーカー探索研究	平成22(2010)年度	山西 弘一(独立行政法人 医薬基盤研究所なし)	本研究は、疾患関連たんぱく質解析研究を総合的に推進していくため、疾患組織・細胞などの臨床検体から、疾患関連たんぱく質の探索・同定と、その中から医薬品シーズ・創薬ターゲットとなり得るたんぱく質の絞り込みを効果的かつ効率的に行い、疾患の予防・治療・診断方法の確立や画期的医薬品の開発に資することを目的とする。	1. ITRAQ法によるタンパク質の定量比較解析法2. リン酸化タンパク質3. 細胞膜タンパク質解析法4. 血管プロテオミクス法5. 血清・血漿・髄液等体液の前処理法6. DIGAL法7. 抗体プロテオミクス手法(フーズ)抗体ラベリング技術)8. 超高度自己抗体検出法9. PROTEOMEX技術によるバイオマーカー抽出法10. SRM/MRMを用いたタンパク質定量法11. プロテオーム解析とトランスクリプトーム解析融合による統合プロテオミクス12. 糖鎖構造の高精度・高感度検出法	上記のプロテオミクス技術を用いて、以下のバイオマーカー候補タンパク質を同定した。またそれらの候補タンパク質の検証のためのSRM/MRM法を確立した。1. アルツハイマー病の早期診断マーカー候補APP1β 25.7.28. 2. 卵巣明細胞腫瘍由来の分泌タンパク質10種類以上。3. 膵膵リパーゼ活性マーカー-leucine rich alpha-2 glycoprotein. 4. 難治性乳癌バイオマーカー候補Ephrin receptor A10a. 5. 大腸癌、膵臓癌新規特異的糖鎖標識ST1H. 6. 肝癌バイオマーカー-HSP70, Mn-SOD、抗Peroxiredoxin 6自己抗体7. 脳腫瘍と多発性骨髄腫の薬剤耐性シグナル分子群のネットワークの抽出	289,632,000	アルツハイマー病、脳腫瘍、卵巣明細胞腫瘍	-	-
蛋白質セラピューティクス中核治療による難治がん治療法の開発	平成22(2010)年度	松井 秀樹(国立大学法人 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科)	これまでに我々が開発した蛋白質セラピューティクス法を応用・高機能化し、がん細胞に特異的に標的化され、しかも高効率に細胞内導入できるがん細胞を有する中性子捕捉療法(BNCT)に用いるボロン(ホウ素)製剤を開発した。本研究全体では、開発したホウ素製剤の機能検証、また、その他の難治性がんモデル動物で実証するとともに、それらの生体内薬物動態の測定や小動物を使った安全性試験を行い、臨床試験への橋渡すを行うことを目的とする。	ホウ素剤開発では、ホウ素のイオン集合体BSH (Na2B12H11SH)に膜透過性ペプチドを結合させて細胞導入効率を飛躍的に高めたリポソームと、ナノカプセル内部にBSHを封入し、抗体で標的化した抗体付加型ナノカプセルBSHイオンリゾソーム)の2種類の製剤を、作用したホウ素製剤を培養細胞腫瘍細胞や脳腫瘍モデル動物に投与し、中性子照射を行い効果を実証している。	本年度、悪性脳腫瘍に特異的に送達するMulti-BSHペプチド、および、抗体付加型ナノカプセルの作製に成功し、ホウ素リゾソームをマウス脳腫瘍モデルで検証した。一方で、BNCTに用いる京都大学原子炉実験所が開発中のサイクロトロン中性子ビームの生物学的データの取得が完了し、平成22年度にはサイクロトロン中性子による臨床試験研究が開始出来る準備が整った。年度末は、BSHペプチド、BSH封入抗体付加型ナノカプセルともに、中性子照射による治療実験に入る予定である。	49,400,000	悪性脳腫瘍、がん細胞製剤	-	-
構造生物学的アプローチによるアルツハイマー病の病態解明と分子標的治療の開発	平成22(2010)年度	星 美奈子(京都大学大学院医学研究科)	本研究ではアミロイドβ(ASP)の立体構造を解明し、神経細胞上における標的分子へのASPの結合を阻害することで安全で効果的な新規分子標的治療法の開発に結びつこうとするのである。	そのため、倫理面に配慮し、ASPの(1)分子構造解析、(2)標的分子の同定と機能解析、(3)非侵襲的観測法の構築を目標として研究を遂行し以下の結果を得た。	目標(1)については、安定同位体標識Aβの調製法を確立し、標識ASPの溶液NMR測定に成功した(Hiroaki et al., JCMRBS2010)。昨年の固相NMRの結果と併せ、ASPは他のAβ聚集体とは異なる特異的な立体構造を持つことを示した。この特異的な立体構造に結合するペプチドを探索し、ペプチドを得た。このペプチドはASPの形成を阻止出来る可能性が示され、「構造情報に基づく分子標的薬剤の設計」に直接する成果を得ることが出来た。目標(2)については、ASP標的分子の候補として、成熟神経細胞に特異的に発現するタンパク質を同定した。この新規標的分子の機能の解明より、成熟神経細胞に起こる死の分子機構が解明出来ることと期待される。この病態より反映した創薬モデル開発を目指して、神経細胞特異的プロモーターによりSweden型変異を持つアミロイド前駆体蛋白質を発現するAAV随伴ウイルス(AAV)ベクターを製し、定位脳手術によりカニクイの海馬に投与し、18か月後に投与側の海馬に抗ASP抗体で陽性になる人頭鼠の形成を認め、ASPを生成するモデル動物の作製に成功した。目標(3)については、ブローブの血液脳関門(BBB)透過性が脳のイメージングでは大きな問題となるため、BBB透過能をもつ狂犬病ウイルス糖タンパク質由来ペプチドRVG化学修飾することにより、血管内投与により上記AAVをマウス脳内中脳神経へ導入することに成功した(堀・村松・地、未発表データ)。RVGペプチドに加え、種々のその他のペプチドを神経細胞導入効果があることを見出した。この取り組みにより、治療効果のある抗ASP抗体あるいはペプチドを神経細胞内で発現することが可能となり、治療の目的とする構造情報から新たな治療法及び診断方法を開発出来ることが期待出来る。	47,500,000	悪性脳腫瘍、がん細胞製剤	-	-
実学的医工学教育・研究拠点形成	平成22(2010)年度	里見 道(国立大学法人東北大学病院)	本研究では、医工学領域における工学研究者と医療従事者との共同研究を推進し、若手研究者に、医療技術及び機器開発に関連する問題解決のノウハウを教育するためのシステムを構築することを目的とする。初年度は、教育研究拠点を構築するとともに、15の有望新規シーズを立ち上げた。昨年度は、この試験的なシステムを活用し、これらの有望なシーズを大きく発展させつつ作り定めた。最終年度である本年度は、これらの研究成果を構築した新規のシーズとして完成させ、「モノ作り」のシステムを確立することを目的とする。	(1)構築した新規シーズの探索的臨床研究への引き上げこれまでに本事業で得られた基盤技術をもとに、各シーンにおける知財の確保、試作のブラッシュアップ、動物実験による有効性・安全性の検証を行う。(2)研究室からベッドサイドまでを可能とする目的志向の医工学教育システムの構築本年度は、工学出身者の体験重視型病院実習に加え、工学側からのニーズをくみ上げ双方向性を持たせる。具体的には、基礎・臨床論文の読解、臨床研究の仕組みの理解、工学研究者サイドからの医療側へのニーズの吸い上げに重点を置く。	(結果)本年度はTRセンターとの連携を図り、3つの新規シーズを探索臨床試験、医師主導治療へ引き上げることに成功した。また、本年度はカリキュラムの洗練・濃縮化を実施し、理工学研究者を対象とした4日間からなる効果病院実習プログラムを構築した。また、ホウ素剤への参加者の満足度は極めて高いことが判明した。(考)今年度は、3つの事業の集大成として、本事業の目的達成に向けて十分達成できたことに加え、教育システムに関しては、実学的工学教育を効果的に行うための斬新かつ実用的なプログラムが構築に成功した。今後はプログラムを継続するとともに、参加者から教育者へ送られる再生産の仕組みを整えることが肝要であると思われる。	90,500,000	実学的医工学研究拠点において、シーズの実用化を推進していくために、治療やトランスレーショナルリサーチへの展開を早くから視野に入れ、知財の確保や有効性・安全性試験の効率化を進めていくことが肝要であると思われる。	-	-
国際水準の臨床研究・治療を推進する先進的運営・教育支援体制の確立	平成22(2010)年度	末松 誠(慶應義塾大学医学部)	慶應義塾大学医学部では臨床研究実施基盤整備事業下でクリニカルリサーチセンター(GCR)を置き、臨床研究の支援・教育および治療依頼者との協力の場を設けた。GCR機能を拡充し(1)国際水準の臨床研究の支援体制を確立すること。(2)国際共同治療の迅速円滑な遂行に必要な運営・連携体制を確立することの二点を研究目的とする。	平成21年度に開始した(1)臨床研究支援体制の拡充(2)臨床研究の資格化(3)国際共同治療対応型価格設定標準化を継続しつつ、22年度は(1)倫理委員会・治療審査委員会の機能向上(2)症例組入れ進捗の更なる改善(3)海外先進的臨床研究拠点との連携強化に新たに注力した。	1)結果1)-平成21年度からの継続項目治療・臨床研究への一貫した支援体制を更に整え、CRC、データ管理、生物統計、運営管理の全面で支援を提供した。急増する倫理審査案件に対応すべく四段階の審査過程を確立した。年2回の臨床研究講習会、e-learning、医学英語研修を確立し、学内外から多数の受講者を得た。国際共同治療は新規依頼治療の半数を越し、支援経験を重ね、海外AROと協力し日本の全参加施設への支援も三試行を行った。1)-平成22年度からの新規項目倫理委員会の機能向上と、審査対象の普及拡充を進めた。治療契約達成率向上のため、CRC体制の改善、組入れ不良例への注意喚起、治療長時時の短縮を進めた。海外AROとの連携は、度々拡大し、人材交流も進みつつある。2)考察(1)臨床研究倫理審査に当たっては、指導的臨床医の経験も多岐と一般委員の受検も経験者で、とくに社会文化的背景を有するものが明らかとなった。(2)複雑化・国際化する臨床試験運営に際しては依頼者の足並みの乱れが目立ち、治療や委託臨床研究に関する産学連携の改善が急務と思われた。(3)臨床試験自体が国際的に理論・規制・運用各面で曲り角に至っており、国際的協働のもとでもよりよい方向を見出すことが求められる。	95,000,000	体制整備を進めてきた結果、国際水準の臨床研究への支援は充実しつつあり、海外AROとの連携でも更に遜色ない体制の継続が求められる。臨床研究に関する本邦の産学連携には依然改善すべき点があり、今後更なる注力が必要とする。	-	-

国立病院機構における臨床研究データ管理システムの構築を中心とした基盤整備研究	平成22(2010)年度	伊藤 澄信 (独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター)	144の病院ネットワークを持つ国立病院機構(NHO)は多施設共同臨床研究および治験を推進しているが、中心となるNHO本部で研究計画書作成支援、データマネジメントを行うデータセンターを構築することなどを通じて医師主導治験を含めた臨床研究の質と量の増加を図る	本研究で構築したWeb-based Data Capture(WBDC)システムについて、数多くの臨床研究を運用することで明らかとなった問題点を改善しながら、ソフトウェアの改良を重ねるとともに、研究計画書作成支援、研究事務局、モニタリング業務、研修などを実施し、医師主導治験を円滑に実施できる質の高い研究基盤を構築する	WBDCを用いたデータマネージメントとして18年度6課題、19年度3課題のEBM推進研究に加え、21年度は新型インフルエンザ(H1N1)成人対象医師主導治験4施設200名、安全度の研究7施設2112名、小児対象医師主導治験16施設、396名を実施し、22年度中に終了報告書を完成させた。22年度は21年度までのシステム構築過程で明らかとなった問題点を改善しシステムを洗練させ、21年度課題のEBM推進研究に加え、プリアンデットウィンフルエンザワクチンH5N1新規株に係る試験、DPP-4阻害薬による膵β細胞保護効果に係る臨床試験、医師主導治験「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験」のデータマネージメントなど医師主導治験を独自に実施できる体制整備(Interactive Web Response System(IWRS)、盲検性を維持したままの治験薬配送システム、医師主導治験安全性情報共有システムなど)を行っている。また、6月及び10月に治験・臨床研究コーディネーター、9月に臨床研究実施計画書を作成する研究者、11月から2月にかけて治験・臨床研究にかかわる医師、12月に倫理審査委員会を対象とした研修会を実施した。	本研究事業で整備したホームページは <a href="http://www.nhoarc.jp">http://www.nhoarc.jp</a> で公開し治験・臨床試験の推進に努めるとともに症例データベースのWBDC入力画面となっており、WEBサーバーを用いた臨床研究症例登録は臨床研究の円滑な推進に有効であることが示された。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究)	60,515,000	インフルエンザ、パーキンソン病	DPP-4
中核病院として小児治験・臨床研究体制の整備	平成22(2010)年度	松井 隼(独立行政法人国立成育医療研究センター 病院)	拠点医療機関等と連携し、中核病院として小児治験と臨床研究体制の整備を行う。	治験・臨床試験の体制整備を中核が補佐し、臨床研究支援体制整備を基本が補佐し、拠点医療機関と連携し、審査・管理体制、臨床試験支援体制、プロジェクトマネジメント体制、研究支援体制、教育体制、データマネジメント体制等の整備を行う。	今年度、正式組織として設置された臨床研究センターを核とし、病院、研究所と連携して整備を進めた。有害事象報告や監査等の手順の見直しを行った。小児がん拠点医療機関と参加した薬物試験試験については、製薬企業の承認申請、薬物動態解析、用量設定についてのアドバイスまでを行い、平成23年1月に小児適応が取得された。欧米、アジアとの連携も進めた。医師主導治験及び臨床研究の計画・立案、実施体制アドバイス、実施支援、また医師主導治験や一部治験について申請後の製薬企業へのアドバイスまで製薬企業に行うなどを行った。平成22年度に臨床研究計画検討会への検討要請があったのは10件(平成21年度は3件)のうち5件は介入研究であった。ORCが実施支援を行った臨床試験は3件であった。プロジェクトマネジメントをプロジェクト(4プロトコル)の医師主導治験や多施設臨床試験で継続した。育成中の生物統計家は、臨床試験データ研究実施調査術について研修を受けた。教育・研修プログラムを開発し、試行的に実施し、臨床研究セミナー基礎講座を開講し、データセンターは5件の多施設研究のデータ管理に加え、新たに3件の業務も開始した。また、小児肝移植症例の登録データベース作成、希少疾患調査の集計3件、センター内臨床試験のデータ管理2件も行った。医療機器開発については、現在の我が国における審査過程の問題をとりあげ、その解析を行い、具体的課題を3つに整理した。新たな治験活性化5か年計画の中間見直しによる平成22年度のマイルストーンはほぼ達成でき、一部スタッフの常勤化も進みつつあるが、さらに体制整備を進める必要がある。	拠点医療機関等と連携し小児治験・臨床研究体制の整備をすすめた。体制整備のマイルストーンは概ね一定レベルまで達成しており、一部整備が遅れている点についても達成に向けての作業を進める研究終了後の体制の恒常的な維持に向けて課題が残されているが、さらなる体制整備に取り組み予定である。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究)	84,078,000		
臨床研究ポータルサイト(ICRweb)を用いた研究者、倫理審査委員、臨床研究専門職、市民の教育と啓発	平成22(2010)年度	山本 精一郎(独立行政法人国立がん研究センターがん情報・統計部)	我が国では臨床研究に携わる人々に対する系統的な教育がほとんど行われていない。そこで2008年改正の臨床研究に関する倫理指針(臨床指針)では、研究者等に対する教育が義務づけられ、倫理審査委員に対する教育が努力目標とされた。本研究班では、臨床研究教育のためのe-learningサイト(ICRweb)を立ち上げ、臨床指針に関する医政局局長通知でも紹介され千人以上の利用者登録を得ているが、まだ十分に活用されているとはいえない。また、国民の臨床研究に対する理解も十分とはいえない。そこで本研究では、ICRwebのコンテンツの更なる充実と利用により、研究者、倫理審査委員、臨床研究専門職、市民の教育と啓発を目的とする。	ICRwebを用いた研究者等支援プログラムの開発生物統計学などの教材、医師主導治験実施マニュアルなど研究実施の促進・支援に寄与するツールの開発・公開を行う。すでにICRwebで発行している修了証のより有効な活用として、履修機会の増加に関する方法を開発し、さらなる履修者の増加を図る。ICRwebを用いた国民が臨床研究の理解を深めるための研修シナジウムやインターネットなどの媒体を用い、国民と接する機会を増やすことにより、国民が臨床研究に対する理解度や認識を高め、それをもとに国民が臨床研究を理解する助けになるようなコンテンツを作成する。	ICRwebを用いた研究者等支援プログラムの開発今年度は20以上の新規および既存コンテンツをPodcast化して配信した。また、ICRweb利用の普及に努め、この年で登録者数を約5,500人増加、臨床指針の教育義務に対応する初級研修の修了認定を約2,500人に対し発行することができ、多くの研究者・研究支援者の教育を行うことができた。ICRwebを用いた国民が臨床研究の理解を深めるための研究1年目に引き続き、「もっと知ってほしい」がんの臨床試験・治験」のことと題した一般の方向けのシンポジウムを行い、国民に対する臨床研究の啓発を行った。	本研究班は臨床指針における教育の義務づけに伴い、ICRwebサイトへのランナー登録と修了証の発行を多くの国民に着実に進めてきた。これまでに5年間関わったランナー構築・運営から、ある程度のコンテンツ数と登録者を得、サイト運営の経験を積むことができた。いくつかの問題点や修正点も把握することができた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究)	28,500,000	がん	
スーパー特区における臨床試験の基盤形成と発達を促進する教育プログラムの開発研究アカウンタビリティの充実をめざして	平成22(2010)年度	横出 正之(京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部)	革新的医療開発に必須の、法務、品質管理、有害事象、補償対応、開発戦略立案、プロジェクト管理、知財管理、事業など、いわゆるスポンサー機能まで包括的に教育をしている臨床研究機関は、わが国ではほとんどない。平成20年に採択された「難治性疾患を模した細胞間シグナル伝達制御による創薬」(難病創薬スーパー特区、研究代表者中尾一和教授)の研究課題を医師主導治験・臨床試験として完遂し、患者のもとに速やかに医療技術を提供するために、このスポンサー機能のノウハウを、教育プログラムを通じて伝授することが必須である。本研究では、京都大学医学部附属病院探索医療センターその他のプロフェッショナルが総力をあげて、スーパー特区の臨床試験を推進できる人材を育成するための、実践的教育プログラムの開発・構築と普及を目的とする。	運営関連事項の検討として、教育プログラムの開発とOJT・座学・自己啓発システムの導入による教育体制の確立のため、前年度に引き続き教材収集と収集準備、各施設の教育実施体制の照会と確認を行った。	平成23年2月に第2回研究会会議を開催し、難病創薬スーパー特区各施設の現状把握と、研究体制の発展を進めるとともに、教育コンテンツ立案のためのさらなる情報収集を行った。また、同日に公開シンポジウム「先端医療技術の実用化戦略を考える」を開催し、厚労省や特区外の研究支援組織から講師を招聘して、医療技術実用化のための活発な議論を行った。さらに教育プログラム総論コースおよび各論コースの充実を図るとともに、近大病院内のサーバーシステムを拡充して、難病創薬スーパー特区に参画する全ての臨床研究機関へコンテンツを配信するための基盤整備を行い、配信を開始した。本研究の教育プログラムを承けて、多方面およびスポンサー機能のノウハウを習得することが期待できる。さらに、施設間ネットワークの形成により、多施設共同試験の推進が期待できる。これらによりスーパー特区採択課題の研究完遂が加速されること期待される。	治験・臨床試験を実施する医療機関側の視点のみではなく、スポンサー機能の充実が求められているが、スーパー特区に参画する臨床研究機関を対象とした本研究の実施により、本計画はわが国における医療開発の推進に貢献しうると考えられた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究)	28,500,000		
精神・神経・防犯分野における治験・臨床研究の推進のための基盤整備に関する研究	平成22(2010)年度	中林 哲夫(独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター トラストレーション・トラストレーション・ナルメディアセンター)	平成22年度以降は以下の計画を策定し、TMCの機能を拡充し、更なる当該領域の治験を含む臨床研究の推進を図る。具体的内容は以下とする。①医療情報管理解析体制の整備 ②臨床研究を行うための教育支援と人材育成の推進 ③治験・臨床研究の支援体制の整備 ④構築し研究の体制整備のための予備的検討	①医療情報管理解析体制の整備 病態やバイオマーカーを解明し新規治療への応用のために、医療情報管理解析体制を整備する。②臨床研究を行うための教育支援と人材育成の推進 臨床研究の技術向上のための検討会を整備する。また、臨床研究の技術向上のための検討会を整備する。そして、研究計画に対するコンサルテーション機能を拡充を図る。③治験・臨床研究の支援体制の整備 医師主導治験としての研究課題の選択方法を決定し、開始準備の支援体制を確立する。倫理審査及び承認後の研究運用の効率化を図るために、管理システムを開発し稼働させる。④構築し研究の体制整備のための予備的検討 研究機関をネットワーク化し、有効な評価系について検討できる体制を整備する。	①医療情報管理解析体制の整備 当センター内の生体試料について、保有状況や保存状況を把握し、一括管理に向けた組織的、制度的な整備を行った。②臨床研究を行うための教育支援と人材育成の推進 臨床研究及び研究倫理に対する教育体制として「臨床研究研修制度(CRT)」及び「若手研究グループ」を整備し稼働させた。研究の技術向上のための検討会として「若手育成カンファレンス」を整備した。CRTのe-learningサイトであるCRT-webの公開にも至った。平成21年度に開始したコンサルテーション機能である「問答相談窓口」については、介入研究、観察研究として疫学研究だけでなく、生物統計の相談にも対応した。③治験・臨床研究の支援体制の整備 医師主導治験として行っていた研究課題を選択するためのアルリズムを作成し、開始準備の支援体制を整備した。平成22年度内に、医師主導治験の治験届書提出した。倫理審査申請システムを開発し稼働しに至り、審査や研究の運営状況を一元的に管理できるようになった。④構築し研究の体制整備のための予備的検討 研究機関をネットワーク化し、有効な評価系について検討できる体制を、統合失調症領域について整備した。	平成22年度の基盤整備により、人材育成、臨床研究の実施、臨床応用のための医師主導治験、研究のための基本的整備を行った。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究)	80,000,000	統合失調症	

グローバル早期臨床試験を推進するための大学臨床ネットワークの中核としての基盤整備研究	平成22(2010)年度	大橋 京一 (国立大学法人大分大学 医学部附属病院臨床薬理センター)	大分大学の中核病院としての機能充実、医薬品開発の方針決定を行う早期臨床試験への積極的関与、第2の治験の空洞化の打破	中核病院としてのさらなる基盤整備、グローバル早期臨床試験の実施体制構築と我が国に早期臨床試験を誘致する仕組み作り、先行研究で開発したフォローアップ制度による次世代の臨床試験従事者への教育拡充、中核・拠点病院連携、海外連携を基盤としたグローバル共同臨床試験の実施、欧米およびアジアの情報収集	本研究では、大分大学の中核病院としての機能の充実とともに、我が国が医薬品開発の方針決定を行う探索的早期臨床試験を含む早期臨床試験に積極的に関与し、治験の国際化に対応した競争力を増すために、本研究の遂行を行った。中核病院としてのさらなる基盤整備としては、早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟(クリニック・トライアルユニット・CTU)を有する総合臨床研究センターを新設し、医学部・附属病院あけて中核病院事業に取り組み、医学部と附属病院における臨床研究倫理審査体制の整備を行った。CTUでは、患者対象・病態下における薬物動態試験を含めた早期臨床試験の実施経験をもとに、地域治験ネットワークからの患者集積をCTUへ行うグローバル早期臨床試験を完遂した。さらにマイロドーム試験など、早期臨床試験を積極的に実施すると共に、抗がん剤の一相試験も実施し、早期臨床試験実施拠点としての整備を行っている。グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク(J-GLIPNET)において、実際にグローバル早期臨床試験を完遂した。また、中国の天津国際循環器病院との連携(MOU)を結び、韓国・中国・オランダの大学との共同研究の見えるネットワークを構築し、具体的に日韓の共同臨床試験が始まりつつある。また、フォローアップ制度(医師、CRG、Project Manager、Data Manager、生物統計学等)において育成されたほとんどのフォローアップが実際の臨床研究の現場に関与している。早期臨床試験国際会議in Bepuの主催、米国JETROでの会議を通して、我が国の早期臨床試験活性化について話し合った。	大分大学では中核病院としての体制整備・活性化を進めており、我が国における早期臨床試験の拠点として整備を進めている。	95,000,000		
臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究	平成22(2010)年度	花岡 英紀 (国立大学法人千葉大学 医学部附属病院)	本研究では、国内外の臨床研究コーディネーティングセンターとの連携、国際基準の試験の実施体制のための人材育成と組織構築を行い臨床試験を展開する。	(1)基盤整備に関する研究：PMとPIの育成、国内外医療機関との共同研究のための基盤整備と人材交流を行う臨床研究のハブ機能(米国Duke大学ARO及びブラジルサンパウロ大学等の各国ARO)と連携し人的交流を行う(3)協定・流動型人材育成・現在実施中の研修制度を発展させる。レギュラトリーサイエンスについても人材育成のため規制当局との連携大学院を構築する(4)モニタリング・監査として構築したデータセンターに合わせICH-GCPに基づきSOPを導入し臨床研究の質の向上を行う(5)TR、TRを拡充LCRC支援を充実する(6)被験者保護(IRB)委員教育の継続、中央IRB実施とともに次世代への臨床研究啓発活動を進めさせる(7)治験の国際化：治験活性化5カ年計画の年度目標を今後も計画に沿って実施していく	(1)PIとPMを育成し多施設共同医師主導治験及び自主臨床試験に体制モデルを適用した(2)Duke大学を訪問し継続的な人的交流を通じ効率的な組織再編を行った(3)固定型人材育成、医療従事者や大学院学生や流動型人材の育成として臨床研究に関する教育を充実させた(4)モニターを雇い入れモニタリング及び監査のSOPを改定した。EDCを導入し業務内容の改善と教育、被験者登録付アルゴリズムの拡張を行った(5)NK細胞を用いた臨床研究(G-OEG)等今年度は研究を支援した(被験者登録付)6)被験者保護部門を病院院長のもとに配置し院内の倫理委員会の連携、アクションプランの発表、倫理チェックリストの作成と委員教育を行った。また県立中等で実験教室を実施した(7)医師の業務負担軽減の取組ORC/OPRの常駐化、契約費削減による出来高払いを実施し、費用の見直しを検討した。POEMS症候群に対するサリドマイドの医師主導治験(治験推進研究事業)を開始した。固定型及び流動型人材育成として医療関係者、大学院生、薬学部5年生に対し研修を実施するとともにプロジェクトマネジメント機能も有することが可能となった。また中学生に対する授業も2回実施した。海外AROであるduke大学等との人的交流を図り今後共同研究を実施できるような体制整備を進めていく必要があると考える。	本年度は臨床研究のハブ機能と人材育成を目的として具体的な項目を掲げ活動を行った。来年度も引き続き遂行することとする。	95,000,000	POEMS症候群	サリドマイド
研究開発を先導する治験・臨床研究の中核拠点整備	平成22(2010)年度	相澤 好治 (北里大学 医学部)	本研究の目的は、研究者・医療機関が医薬品・医療機器の開発力を強化し、自らが企画し、企業に提供するという一連のプロセスを先導する組織の確立と、それを支える人材の育成と持続的供給を行う中核拠点の整備である。	この目的を遂行するために、北里大学の関連施設の治験管理部門と治験、臨床研究に関連施設の治験管理部門と治験、臨床研究に関する教育を担当する部門、そして臨床の現場の共同による組織が不可欠であり、このような組織体制をこれまでに構築してきた。これらの組織により下記の事業を実施した。	1) 研究開発の枠組みづくりにおいては、研究開発戦略の視点から、アジアおよび欧米との研究機関と、より具体的な連携、企業および当局との協力体制の構築するために、韓国国家臨床試験事業団(KoNET)との提携、北京大学AROとの提携、さらに米国カリフォルニア臨床試験施設との提携を行った。(2)組織・業務処理能力の効率化については、共同IRBの運営に向け、ITを利用した効率的な運営システムの開発と、治験施設データベースの構築と運用に関する研究を実施し、それぞれの業務負担軽減の効果を期待することができた。(3)人材育成・確保については、社人大学大学院コースの開設と海外との人材交流に向けて、実際に治験および臨床研究を推進あるいは支援する人材を育成するために必要なカリキュラムを完成させるためにさまざまなレベル、内容のセミナーを開催するとともに、臨床研究相談を実施することにより、臨床研究者の支援ニーズと必要学習内容を探ることが可能となった。(4)患者の参加促進事業としては、治験に関する意識調査をレビューし、患者参加促進のために今後どのようなプログラムを開発すればよいかを検討し、意識変化のための説明資料のみならず、他の阻害要因を探る調査の必要性を認識した。また、治験参加を促進させるために治験を説明するわかりやすいリーフレットやDVD/CDで使用するコンテンツを開発した。今後は阻害要因を追及することによりコンテンツ開発を進めていく予定である。(5)倫理環境整備としては、倫理講習会のeラーニング化システムと臨床研究を支援するための倫理委員会関連システムの構築と運用を行った。このシステムにより臨床研究倫理指針への適合性を強化するとともに、研究者が研究申請を容易にできることを可能とした。	治験中核施設として求められる要件を満たすための基盤整備とともに我が国における新たな治験開発の土壌を開発するために、国外の協力機関との連携と、それを有効に行うための人材育成の道筋をつけることができた。	94,525,000	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究推進研究)	
脂肪細胞由来ホルモン、レプティンのトランスレクションレギュレーター機能の推進	平成22(2010)年度	中尾 一和 (京都大学 臨床病態医学 内分泌代謝内科)	脂肪萎縮症は難治性疾患であるが、これまでに有効な治療法は確立されておらず、早急な原因究明と治療法の確立が切望される。我々はこれまで、脂肪萎縮症の脂質代謝異常は低レプティン血症が主因であり、レプティン治療が有効であることを報告してきた。そこで本研究では脂肪萎縮症を対象としたレプティン補充療法の実施承認を目指す。また本研究では脂肪萎縮症にとどまらず広く生活習慣病領域におけるレプティンの臨床応用の拡大を目指す。	新規症例を対象とした医師主導治験および長期有効性と安全性を評価する高度医療(第3項先進医療)を実施する。また本年度は2種類の新しいホルモン性脂肪肝モデルマウスを用いてレプティンの脂肪肝治療としての有用性を検討する。さらに、レプティンの臨床応用拡大にはレプティン抵抗性の解決が不可欠であるが、本年度はさらにGLP-1製剤とレプティンの併用療法の有用性を検討する。	医師主導治験については平成22年4月に医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施し、実施計画を策定。同年7月治験開始が完了した。1月に第1例目の症例登録およびレプティン治療を開始し、その後順調に症例数を増やしている。平成22年5月高度医療を申請し、同月高度医療評議会承認。7月先進医療専門家会議および中央社会保険医療協議会承認をそれぞれ得た。11月より第1例目の症例登録およびレプティン治療を開始し、その後順調に症例数を増やしている。今後、治験終了後は治験および高度医療の臨床データを取りまとめ、承認申請を行う予定である。また生活習慣病領域におけるレプティンの臨床応用拡大に関する研究として、本年度はレプティンの脂肪肝治療薬としての有用性を示すとともに、レプティンの肝臓特異的な脂肪減少作用を明らかにした。また糖尿病治療におけるGLP-1製剤とレプティンの併用療法の有用性を示した。脂肪萎縮症は慢性疾患であるためレプティン治療においてはその長期有効性と安全性が求められる。しかし今回明らかにした症例に対し長期試験を医師主導治験で実施することは経済的にコストパフォーマンス的にも困難であるため、今回、長期有効性および安全性試験を高度医療の制度を利用して実施することとした。	今後、脂肪萎縮症治療におけるレプティンの薬事承認を急ぎ、糖尿病や脂肪肝など脂肪萎縮症関連疾患へのレプティンの臨床応用拡大が期待される。	60,300,000	脂肪萎縮症、生活習慣病	GLP-1
高齢者に向けた心不全治療薬の開発	平成22(2010)年度	石川 義弘 (横浜市立大学 大学院医学研究科 循環器学 内科学)	心不全治療の世界標準指針は慢性的に亢進した交感神経活動の抑制であり、RA系阻害剤とベータアドレナリン受容体遮断薬(ベータ遮断薬)はその代表薬として使用されている。然るにベータ遮断薬導入に当たった副作用は心機能抑制であり、とくに高齢者には大きな妨げとなる。さらに呼吸機能抑制もあり、肺気腫などの合併症の多い高齢者では大きな問題である。ベータアドレナリン受容体の働きは細胞内アデニル酸シクラーゼ酵素を活性化して心機能を調節することであり、ベータ遮断薬の薬理効果はアデニル酸シクラーゼ活性の抑制に他ならない。そこで高齢者にも安心して使用できるアデニル酸シクラーゼを標的とした交感神経抑制剤を開発することが目的である。	心不全治療の世界標準指針は慢性的に亢進した交感神経活動の抑制であり、RA系阻害剤とベータアドレナリン受容体遮断薬(ベータ遮断薬)はその代表薬として使用されている。然るにベータ遮断薬導入に当たった副作用は心機能抑制であり、とくに高齢者には大きな妨げとなる。さらに呼吸機能抑制もあり、肺気腫などの合併症の多い高齢者では大きな問題である。ベータアドレナリン受容体の働きは細胞内アデニル酸シクラーゼ酵素を活性化して心機能を調節することであり、ベータ遮断薬の薬理効果はアデニル酸シクラーゼ活性の抑制に他ならない。そこで高齢者にも安心して使用できるアデニル酸シクラーゼを標的とした交感神経抑制剤を開発することが目的である。	慢性心不全モデルにおいて、心臓型サブタイプ阻害剤による心臓保護効果が確認された。さらに心不全モデルにおける心機能低下に對して、同阻害剤による心臓保護効果が確認された。またマウス不整脈モデルにおいて、心室性不整脈の抑制効果が確認された。	我々の実験結果から、抗ウイルス剤をはじめとする心臓型サブタイプ阻害剤が心不全治療薬として有用であることが強く示唆された。本申請は学際的プロジェクトであり、アデニル酸シクラーゼの研究者が化学合成の専門家と協力し、獣医療機器専門家の協力を得て動物実験を行い、心臓型サブタイプの選択的な阻害剤を、高齢者にも安心して使える心不全治療薬として開発検討した。この結果は我が国独自の創薬方法にも応用可能と思われる。	31,920,000	心不全、肺気腫	RA、交感神経





モルフォリンを用いたDuchenne型筋ジストロフィーに対するエクソン51スキップ治療の臨床応用	平成22(2010)年度	武田 伸一 (独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部)	重症の単一遺伝子病であるDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)について、これまで様々なモデル動物を用いてエクソンスキップ治療の安全性と有効性を示し、臨床的治療を進めてきた。エクソンスキップは遺伝子変異に依存したテラペイト治療に留まることが課題である。そこで本研究ではスキップの対象が、欠失をもつDMD患者の約19%に最も多いエクソン51スキップについて国際共同治療の実施を目標とする。	1.mdx52マウスを用いて、エクソン51スキップに最適な投与方法および投与量を決定する。2.臨床試験のため、患者レジストリーの構築を始める。3.国際的な臨床試験の計画方法の導入を開始する。4.臨床試験の先行する臨床試験において申請された安全性評価を参考にして、エクソン51スキップ治療薬の臨床試験の安全性の評価を行う。5.GMPレベルのエクソン51スキップ治療薬の導入・臨床試験開始に向け協議を進める。	1.マウスではモルフォリンの場合、有効な用量が920mg/kgであることと、経静脈投与が最も効果的であることを明らかにした。2.DMD患者レジストリーを整備し、既に800例以上のODM患者登録を得ている。その上で、対象となるエクソン51スキップの患者数を把握した。3.国際対応の計画方法の導入と評価を進めた。4.製薬企業と協定を結び、欧米を含むエクソン51スキップ治療薬の前臨床試験の安全性の評価を受けた。5.臨床製薬企業とO-MePSを用いたエクソン51スキップ治療薬の導入に向け、薬事相談を行い、オーファンドラッグ申請を行った。国際共同治療の一環として該当するODM患者のリクルートを開始し、既に同意の得られた患者を対象として23年1月に治療開始した。	エクソン51スキップの臨床治療について準備を進めた結果として、2'O-MePSを用いた国際共同治療については開始した。精神・神経・筋の区分分野では、新薬に関する世界同時進行の国際共同治療が行われることは我が国で最初との評価を受けている。一方、モルフォリンを用いた治療についても準備を進めているが、英国での第2回の臨床治療の結果から更に高用量の投与の必要性が考えられた。現在、高用量での治療が計画され、我が国でも、それに準じた治療の実施を検討している。	56,486,000	Duchenne型筋ジストロフィー (DMD)	
創薬化を目指したglypican-3由来がんペプチドワクチン療法のエビデンス創出のための臨床試験	平成22(2010)年度	中面 哲也 (独立行政法人国立がん研究センター 東病棟 臨床開発センターがんとがん治療開発部)	肝細胞がんを中心としてGPC3を発現するがんを対象にGPC3ペプチドワクチンの有効性を検証する様々な臨床試験を実施し、科学的エビデンスを創出して、GPC3ペプチドワクチンの製薬企業への導入、企業治療の実施、医薬品としての承認申請までの道のりを一気に短縮することを目指している。	1.肝細胞がんに対するGlypican-3ペプチドワクチンの臨床試験2.悪性黒色腫を対象としたペプチドワクチン療法の開発3.小児がんを対象としたペプチドワクチン療法の開発4.卵巣癌細胞がんを対象としたペプチドワクチン療法の開発5.肺がんを対象としたペプチドワクチン療法の開発6.ペプチドワクチン療法の効果をさらに高めるための基礎研究	我々は肝細胞がんのがん胎児性抗原GPC3を同定しその有用性を報告してきた。基礎研究の成果を基に、国立がん研究センター東病棟において進行肝細胞がん患者を対象としたGPC3ペプチドワクチン臨床第1相試験を実施して、その安全性と免疫学的有効性ならびに臨床効果について報告してきたが、ついに製薬企業への導入が実現した。肝細胞がんの根治的治療後の再発予防を目指した第2相試験は、順調に症例集積がなされており、早期の登録完了を目指す。進行肝細胞がんを対象とした腫瘍病所での免疫学的効果を評価する臨床試験もスタートした。今後症例を集積する。一方で、進行肝細胞がんを対象としたラファニブとペプチドワクチン療法併用の有効性を評価するラファニブ比較第2相試験は、倫理審査委員会において高度医療評価制度承認が完了し、製薬企業へ導入されたことにおいて、実施できることが困難となっていました。結果が今後の第2相試験は有効性の加速化を目指す。小児がんの第1相試験も高度医療評価制度に申請して実施された。肺がん上皮がんと悪性黒色腫の臨床試験も計画する。いずれの臨床試験も倫理面に十分配慮した上で実施する。その一方で、ペプチドワクチン療法単独では進行がんへの効果は限定的であり、GPC3ペプチド特異的CTLクローンを用いたCTL療法や、ペプチドワクチン療法の効果を増強させるような併用療法などを、主にマウスモデルを用いて開発しており、それらの臨床応用も目指す。	本研究班の強力な研究体制での質の高い臨床試験の遂行による科学的エビデンスの創出こそが、GPC3ペプチドワクチンの迅速な創薬化への近道であり、がん難民の減少、がん患者の生活の質(QOL)、予後の改善、医療費の削減など保健医療への多様な貢献につながるものと期待される。	56,508,000	肝細胞がん	
漢方薬によるワクチン効果の検討と臨床応用	平成22(2010)年度	赤木 育夫 (富山大学事務局/和漢医薬学総合研究所)	基礎研究と臨床研究を連関させながら遂行することで、漢方薬の中から、ワクチン抗原に対する(1)特異的抗体の産生、(2)特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導、さらには(3)交差反応性抗体の産生の増強が可能な漢方薬を網羅的に探索し、治療適根拠に基づき、免疫力が低下した高齢者、およびリウマチ患者のインフルエンザならび子宮頸がんワクチンアジュバントとして迅速に利用可能とする点にある。	まず初めに、基礎研究において、抗原特異的アジュバント活性を有する漢方薬を、細胞実験から網羅的に探索し、次に、ワクチンアジュバント効果を動物実験により評価し、その結果、ワクチン皮下摂取、経口ワクチン、および口腔免疫改善型子宮頸がん治療ワクチンの併用で、十全大補湯、補中益気湯、黃耆建中湯がワクチンアジュバントの候補となると明らかとなった。そこで、免疫能低下が推測される高齢者患者(46名)ならびに閉経期ラウマチ患者(45名)を対象に、インフルエンザワクチン接種前から交差反応性抗体、副作用の軽減(感染症ならびに炎症等の軽減)に関する臨床効果)を評価する臨床試験を開始した。	数十種類の漢方薬に対して検討を行った結果、強いワクチンアジュバント効果を有する十全大補湯以外に中期期の漢方薬の選択に基礎研究で成功し、これらの作用機序も、全身免疫および粘膜免疫系の高関与が明らかになった。さらに、選択された漢方薬は、子宮頸がん治療ワクチン(乳癌遺伝子ワクチン:GLB1101)の効果も増強することから、次年度以降に遂行される臨床応用へもつなげるための機軸に研究は、十分に成果をあげたと考えられる。さらに、次年度以降に遂行するインフルエンザワクチンに対する漢方薬のアジュバント効果に関する無作為化比較臨床試験を実施する際に使用する漢方薬の選択のための予備試験も、現在開始できており、基礎研究から構築された臨床研究も予定通り遂行している。	平成22年度の本事業において数十種類の漢方薬に対して検討を行った結果、強いワクチンアジュバント効果を有する十全大補湯以外にも数種類の漢方薬の探索に基礎研究で成功している。さらに、我々は、高齢者およびリウマチ患者のインフルエンザワクチン、接種時に上記漢方薬を併用し、ワクチンアジュバントとしての有用性を評価する臨床試験も開始できるなど、平成22年度の本事業は順調に遂行された。	48,000,000	子宮頸がん	
アナフィラキシン阻害ペプチドの実用化推進研究	平成22(2010)年度	岡田 秀親 (医療法人社団富山大学福祉科病院長寿医学研究所)	我々は蛋白質ペプチド領域内に、相互にアンチセンスペプチドとして対応する配列が隣に存在することを発見し、アンチセンスホモロジーペプチクス(AHb)と命名した(Nature Med. 1: 994, 1995)、AHb部分のペプチド断片で蛋白質の機能を阻害できることも立証した(Peptides, 19:211, 1998; J. Immunol., 157: 4591, 1996)。その知見を基に任意のペプチド鎖に対する相補性ペプチドを自動設計するプログラムを考案し、C5aアナフィラキシン(特許第4106691号)を特異的に阻害するペプチドを創生できた。C5aを阻害する相補性ペプチドであるPePaA (J. Immunol. 172:6382, 2004)のN末をアセチル化したAcPePaAはエンドキシンショック病態のカニクイザルを救命できた。重篤な敗血症患者の救命にAcPePaAが有用であることをIRBの承認を得たプロトコルで医師主導型臨床治療研究を実施し救命薬開発を目指す。	(1)前臨床安全性試験をスギ生物科学研究所及び嶺南日本科に委託して実施した。(2)前臨床安全性試験で安全性を確認し、正常人での安全性試験を実施するための実験計画を作成し福祉科病院及び名古屋市立大学病院のIRB(臨床試験審査委員会)に臨床研究実施の申請を行う。臨床試験登録(社団法人日本医師会治療促進センター)はPhase試験(JMA-11A0027)に登録した(平成21年4月6日登録)。(3)臨床治療研究を名古屋市立大学病院のIRBに提出し計画の承認を求める。	致死量LPSを投与したカニクイザルにAcPePaAを静脈内持続投与して救命したカニクイザルの血漿を解析し、AcPePaAの投与とHMGB1の上昇が抑えられていた。若新児の回盲部を結紮穿孔した致死性腹膜炎モデルでも救命効果を認めたが、この場合にもHMGB1の上昇が抑えられていた。C5aを阻害することにより、HMGB1の放出を抑えサイトカインシームの悪循環を遮断できることが分かった。C5aは従来のC5aRの他に新たに発見されたC5L2にも反応し、この刺激が免疫細胞にHMGB1を放出させて炎症増強を誘発すると思われた。サル及びラットでの前臨床安全性試験で有害事象は検出されなかった。	炎症細胞膜上に炎症時に発現誘導されるC5L2にC5aが反応するとHMGB1の放出を起し、炎症の増悪反応が起こる。このC5aの作用をAcPePaAが抑制することによりHMGB1の放出が抑制され、炎症増悪反応が遮断されてセプシス病態の治療に役立つ。	67,000,000	敗血症、致死性腹膜炎	
臨床研究実施複合体のハブ機能としての相談サービス業務の提供と関連人材養成	平成22(2010)年度	永井 洋士 (先端医療振興財団臨床研究情報センター)	大学等で行なわれる臨床研究の品質を確保するため、全国に開かれた研究相談・支援体制を整備することが本研究の目的であった。	1. 臨床研究に関する相談体制の整備: 大学等の研究者を対象に臨床研究に関する相談サービスを提供するとともに、それを補完するツールとして、臨床研究に関する情報を広く研究者に提供する。2. プロトコル作成支援体制の整備: 臨床研究情報センターで利用しているプロトコルテンプレートを改訂し、大学等の研究者に提供する。3. 臨床研究の発展に対応し得る人材の育成: 研究者のオンゼンブリング・ユエニング(OJT)やウェブサイトからの情報提供を通じて、臨床研究を適切に評価し、その相談に対応し得る人材の育成を図る。	1. 臨床研究に関する相談体制の整備: 平成22年度は、前年度に運用を開始した研究相談サービスを継続し、その体制を強化した。また、対面の相談を補完するため、ウェブサイトを運用して臨床研究にかかわる情報を広く研究者に提供した。このほか、大学等の研究者を対象とした相談体制を整備することで、わが国における臨床研究の品質向上に役立つことが期待される。2. プロトコル作成支援体制の整備: 平成22年度は、大学等の研究者の協力を得て、医師主導型臨床用のプロトコルテンプレートを作成した。また、本テンプレートの簡易版をウェブサイトに公開し、その利用を促した。これらのテンプレートを利用することで、研究者は必要事項を網羅したプロトコルを比較的短時間で作成できるようになり、プロトコル開発の省力化とその品質確保・標準化に役立つことが期待される。3. 臨床研究の相談に対応し得る人材の育成: 平成22年度は、OJTとして、大学等に在籍する40名の研究者に医師主導型臨床用プロトコルテンプレートの作成研修に参加した。また、人材育成ツールとして、医学研究指針集や医学研究指針サイト、臨床研究指針想定Q&A集等をウェブサイトに広く提供した。こうした活動を通じて、臨床研究を適切に評価し、その相談に対応し得る人材の育成が進むことが期待される。	今後は、これまでに整備された研究相談体制と各種ツールを本センターの自主事業として維持していく。それによって、引き続きわが国全体の研究水準の向上に貢献する。	42,500,000		
小児心不全に対する心臓治療と単心室症由来人工多能性幹細胞の樹立による先天性心筋再生医療法の開発	平成22(2010)年度	王 英正 (岡山大学病院 新医療研究開発センター 再生医療部門)	複雑心形である機能的単心室症に対する修復術後遠隔期における循環不全は、従来の治療法では救命が期待できない重篤な疾患であり、新たな治療法の開発が注目されている。本研究は、1. 末期小児心不全に対する心臓内幹細胞を用いた自家細胞移植療法第1相臨床試験の実施、2. 機能的単心室症由来の心臓内幹細胞より人工多能性幹細胞(iPS)細胞を作成し、心臓自己再生プログラムの解明、3. 同定した心筋細胞分化誘導因子群による成熟心筋細胞への再プログラム化を目的とする。	1. 岡山大学病院の治験センター及び遺伝子・細胞治療センターと連携し、臨床研究プロトコルを作成し、倫理委員会での承認後、厚生労働省へ審査資料報告を行う。2. 学内承認されている「ヒト心臓組織を用いた幹細胞研究」に則り、単心室症及び二心室の心疾患症例からiPS細胞をそれぞれ樹立する。	1. 平成22年3月に「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植の第1相臨床試験」のプロトコルが岡山大学倫理委員会承認され、同年5月に厚生科学審議会に申請し、平成22年1月4日に承認された。平成22年4月26日に第1症例に対して、世界初の冠動脈内注入法による細胞移植を実施した。細胞移植後の経過として、不整脈及び微小心筋梗塞などの有害事象の発生もな経過良好で、5月3日に岡山大学病院を退院された。5月24日に細胞移植後1か月目の心機能評価を行い、心臓出力は19%、心筋重量は18%とそれぞれお着目の上進した。2. 平成21年12月より岡山大学倫理委員会の承認のもと、小児心臓手術の際に切除する余剰心臓組織を用いて、ヒト心臓幹細胞クローンを精製しOct3/4/Klf4/Sox2/g-mycの4因子を細胞内導入することでヒトiPS細胞を樹立することに成功した。	平成23年4月26日ならびに5月17日に行われた世界初の機能的単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の実施に際して、今後プロトコル通りに目標症例数である7症例まで安全性確認を主要エンドポイントとする第1相臨床試験を継続的に実施する。全症例に細胞移植後1年を遡り調査し、安全性の評価を行う。2. ヒト単心室由来のiPS細胞からヒト心室のヒトiPS細胞にのみおける包括的遺伝子プログラムの解析を進めることで、ヒト心臓における自己再生機構を明らかにし、次世代の再生医療法の開発につなげていく予定である。	20,000,000	単心室症、心不全	

新たな移植細胞療法に向けた造血幹細胞のex vivo増幅技術の開発と応用	平成22(2010)年度	中畑 龍俊 (京都大学IPS細胞研究所)	造血幹細胞の問題点として、必要な数の造血幹細胞が得られない、移植後の造血回復が遅延するなどが指摘されている。したがって造血幹細胞のex vivo増幅法の確立が急務である。すでに海外では臨床研究も進められているが、既存の方法によるex vivo増幅造血幹細胞では期待されたような造血回復の促進効果は得られていない。一方ex vivoで加工した細胞を用いた臨床研究を実施する場合、GMP (good manufacturing practice)に則った治療用細胞製剤の製造法、品質管理法の確立は重要な課題である。	ex vivo増幅造血幹細胞を用いた臨床研究「急性白血病患者に対する同種造血幹細胞移植によるex vivo増幅CD34陽性細胞移植に関する臨床第1相/前期第2相試験」の1例で実際にex vivo増幅造血幹細胞を用い、早期に生着しながら残念ながら拒絶された例についてその病態を詳細に検討した。細胞治療を実現するために、アカデミアによるGMPに則った細胞治療製剤の製造、品質管理法の基盤づくりから、臨床応用へのトランスレーションリサーチとして、7つのテーマを設定し、研究を続けた。	保存血清や細胞を用いた様々な検討の結果、移植後の感染を契機に上昇した炎症性サイトカインのうち、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ が造血幹/前駆細胞のApoptosisに関与している可能性が示唆された。本症例では拒絶後行われた同種造血幹細胞移植でも全く同様の経過で感染を契機に急速に拒絶に陥った反応がみられたことから、特殊な症例であった可能性も示唆された。今後症例の集積が必要と考えられた。Clinical levelでの製造法の開発においては、完全無血清培養の開発、閉鎖系培養法の確立、デバイス開発を進めた。細胞治療製剤の品質管理においては、無菌試験やウイルス、マイコプラズマ否定試験を迅速かつ自動化を行い、品質管理の手厚さを作成した。新たな免疫不全マウスを用いた細胞治療製剤の長期安全性や有効性を予測する方法を開発した。従来のサイトカインに加え、可溶性NotchリガンドDelta1-Fcキメラ蛋白を固相化条件で造血幹細胞を増幅する有効な系が確立された。	今回の拒絶においてはTNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ が造血幹/前駆細胞のApoptosisに関与している可能性が示唆された。品質管理法の自動化、製造施設の基準づくり、閉鎖系、無血清培養法の確立など成果をあげた。真菌および細菌を網羅的に迅速に検出する系を確立した。これらの成果はこれから行われるさまざまな再生医療に応用されていくことが期待される。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究	21,120,000	炎症性サイトカイン、急性白血病	造血幹/前駆細胞
灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法:基礎から臨床へ	平成22(2010)年度	池原 達朗 (西医科大学医学部)	新しいBMTの技術(灌流法+骨髄内骨髄移植法)では、アロのBMTの諸問題が解決されるだけでなく、ドナーや患者さんの負担が軽減される。本研究では、難病のモデル動物の結果に基づいて、いかなる難病が新技術により治療可能かを明らかにし、ヒトへ応用する。	動物を用いた基礎実験と臨床応用に関する研究は同時進行で実施した。新移植方法の安全性と有効性はすでにサルで実証済みである。この新手法を用いた移植方法の適用疾患の拡大に向けて動物実験を行う。本年度からは臨床応用へ重点を置き、国内の骨髄移植実施施設と共同でPhase1→Phase Studyと発展させる。	1)BM-BMTとドナーリンパ球輸注(DLI)の併用療法は、悪性腫瘍の増殖を抑制するだけでなく、GVHDの発症も抑えることができることを我々は発見した。今回、静脈内へDLI細胞を注入する(DV-DLI)よりも、皮下注(SG-DLI)の方が、より優れていることを見出した。今後のBM-BMTに胸腺移植(TT)を併用することによって、強力な抗腫瘍効果を得られると予測した。移植後の胸腺は生体時のものが、移植効果があることを明らかにした。3)進行した担癌動物に胸腺移植をする、延命効果が期待できることを明らかにした。4)型別難病モデルマウスを用いて、新しい骨髄移植(BM-BMT)と胸腺移植を併用し、難病が治療できることを発見した。	新しい骨髄移植の方法が、ヒトへ応用されるようになれば、骨髄ドナーの負担が軽減される。すなわち、従来の吸引法では100か所以上から1リットル近くの量を採取するため、自己血による輸血の準備が必要であるが、灌流法では、骨髄穿刺部位が8か所済むため、輸血の必要もなく、麻酔から覚醒後は痛みも少なく、歩行可能である。それ故、骨髄バンクへの登録者が増加する。したがって、HLAが不一致でも、新しい移植方法では、GVHDも起らずとも、移植細胞の数が少なくても拒絶されず、前置も軽減されるため、患者さんへの負担も少なくなる。新技術を用いることにより、これまで不治の病であった、種々の難病が根治できれば、患者さんにとって、これ以上の福音はない。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究	10,000,000	悪性腫瘍、糖尿病	-
自己免疫疾患に関する調査研究	平成22(2010)年度	山本 一彦 (東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学)	全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、シェーグレン症候群(Sjogren's syndrome, SS)、成人ステル病(adult onset Still disease, AOSD)などの自己免疫疾患に対して、共同研究事業として、ゲノムの解析、特にSLEのDNAサンプル収集とゲノムワイド関連解析の実施、SLEの各種病態に対する適正治療方針の検討および引きの作成、新規治療法の導入のための臨床試験の推進を行い、個別研究として、病態解明、先端的治療法の開発などの研究を推進することを目的とした。	共同研究事業として、SLEのゲノムの解析の為にサンプル収集を集中的に行い、理化学研究所との共同でゲノムワイド関連解析を実施した。また臨床的研究としてSLEの各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、さらに新規治療法の導入のための臨床試験の推進を行った。個別研究としては、病態解明、先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルヒトの検体をを用いた研究を推進した。	ゲノムワイド関連解析では、既報のSTAT4, TNFAIP3, HIP1, BLKなどの遺伝子が日本人SLEでも強く関連することが判明し、システムの確実性が確認された。さらに現在、新しい関連遺伝子の解析を進めている。個別研究では、病態、治療に関して多くの成果が出ていると考える。臨床試験については、急性機関や企業などのバックアップがないと推進することは難しいことは現実であるが、種々の困難を乗り越えて進展させてつづらね、臨床的研究としてSLEの各種病態に対する治療の標準化に向けて検討し、SLEの治療の引ききを作成した。	SLE、PM/DM、SS、AOSDなどの自己免疫疾患に対して、調査研究を行った。共同研究事業として、SLEのゲノムの解析の為にサンプル収集とゲノムワイド関連解析を行った。また臨床的研究としてSLEの各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、さらに新規治療法の導入のための臨床試験の推進を行った。個別研究としては、SLE/PM/DM/SSなどの病態解明、先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルヒトの検体を用いた研究を推進した。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究	60,000,000	全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)、成人ステル病、シェーグレン症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎	-
神経変性疾患に関する調査研究	平成22(2010)年度	中野 今治 (自治医科大学 医学部 内科学講座 神経内科学部門)	ALS、SMA、SBMA、原発性側索硬化症、PD、PSP、CBD、ハンチントン病HD、有棘赤血球舞蹈病および骨髄空洞症において、病態解明と治療法の開発、診断・認定基準および薬品の改訂と策定、疫学調査、対症療法・介護法の改善開発を目指す。	1.プロジェクト研究・認定基準・診断基準の見直し、新規特定疾患での認定基準と薬品の作成を目指す。・ALS多施設共同前向きコホート(JuALS)を継続し臨床・遺伝子情報の集積を継続した。・UHDRS邦訳版の信頼性検定を多施設共同で行った。・一部疾患の疫学調査を疫学班と共同で実施した。2.個別研究:班員は、専門領域の個別課題を遂行するとともにプロジェクト研究に参画した。	1.プロジェクト研究・JuALSにはALS463例、対照181例が登録されて多数例の試料が集積されており、他の複数プロジェクトにも試料を提供した。ALSの進行関連因子や病態の解明につながることを期待される。・抗PD薬によるPD患者の姿勢異常について疫学調査の結果、この姿勢異常は患者の約2%に見られることが判明した。被験者の大多数はドパミン agonist であり、注意喚起が望まれる。・患者・家族向けに「CBDマニュアル」を作成し配布した。介護者からの配布ニーズが高く、介護に活用されていることが伺える。・UHDRS日本語版の信頼性検定を複数施設協力の共同で実施し、十分な信頼性を得た。これにより、HD治療薬に対する治療準備が整った。・有棘赤血球舞蹈病の総合的診断システムを初めて構築した。・骨髄空洞症の疫学2次調査の結果、症候性7%、無症候性23%であり、空洞は延髄が7%、骨髄が93%であった。本アリア型を併せて48%、11型が8%、特異性が6%であった。2.個別研究:多くの成果が得られた。常染色体性遺伝性ALSの複製原因遺伝子としてOPTNを同定した。病態解明が期待される。ALSの前駆細胞ではAMPAR受容体GluR2の編集異常が認められ、ADAR2活性が発症前から低下していることが示された。ALSの基本的病態に迫る見と見られる。PDの感受性遺伝子SNCAの特定のSNPに結合する転写因子を同定し、発症機序が推測された。	プロジェクト研究と個別研究を推進し、目標達成を目指した。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究	61,500,000	ALS、ハンチントン病HD	-
呼吸不全に関する調査研究	平成22(2010)年度	三嶋 理晃 (京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学)	呼吸不全を来した難治性呼吸器疾患である2つの疾患群(若年発症肺気腫(若年発症OOPD)、リンパ脈管腫瘍(LAM)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、肥満低換気症候群(OHS)、肺低換気症候群(PAHS)、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH))を横軸とし、疫学・病態解明・診断・原疾患治療を縦軸とする2次元発想で、呼吸不全の予防と治療の標準化を目指す。	疫学、生理学、病理学、分子生物学、遺伝子学的な多面的アプローチから臨床および基礎研究を実施した。	対象7疾患に対する包括的疫学調査として、インターネット経由の症例登録を継続した。また日本呼吸器学会と共同して、在宅呼吸ケアの現状調査結果を在宅呼吸ケア白書2010)として刊行した。若年発症重症OOPDに関しては、症例検討会を開催し、43例の症例が集積され、症状、経過など本疾患の多彩な病態が明らかとなった。さらに、病態研究として、肺細胞のDNA障害、HIF-1 $\alpha$ や、mTOR 阻害因子など発症機序に関する検討をはじめ、増悪に関する研究、全身性疾患の観点から骨代謝との関係や、病態と遺伝子多型との関係、カルボステインやスタチンなどの治療に関する研究などを行った。LAMIに関しては、合併症である下肢リンパ浮腫の研究や血清VEGF-Dの経時的測定の意義に関する検討を行った。特に、治療に関しては、免疫抑制剤シロリムスの第III相臨床試験(MILES trial)により、シロリム1年間内服の有効性が示され、本薬剤の適応や投与方法などを今後見立てていくことが期待された。本年度も別科へ患者を共同で転送会を開催し、LAMIに関する情報提供と共に、相互交流を得た。LCHIに関しては、症例により予後は異なり、多臓器型は単臓器型に比べ年令が若く、予後も不良が多いことが明らかとなった。OHSでは、CPAP治療でも改善しない症例があり、単なる閉塞型睡眠時無呼吸の重症型とは異なる病態が示唆された。肺高血圧症に対しては、CTを用いた非侵襲的な評価法の開発、病理学的・遺伝子的検討に加え、末梢型CTEPHに対する新たなカテーテル治療の試行を行った。	呼吸不全関連疾患の発症機序、病態、予防との関連など一端が明らかとなり、新たな治療法の可能性が示唆された。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究	49,000,000	若年発症肺気腫(若年発症OOPD)、リンパ脈管腫瘍(LAM)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、肥満低換気症候群(OHS)、肺低換気症候群(PAHS)、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、慢性血栓塞栓性、肥満低換気症候群、肺高血圧症(CTEPH)	肺細胞、HIF-1 $\alpha$ 、mTOR、免疫抑制剤シロリムス

<p>疾患特異的IPS細胞を用いた難治性疾患の創薬・治療法の開発に関する研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>中畑 龍哉(京都大学IPS細胞研究所)</p>	<p>難治性疾患克服研究事業の対象となっている疾患はいずれも患者数が少なく研究が進みにくことから、新たな画期的な診断、治療法の開発が求められている。2007年に研究分担者の高橋和利、山中伸弥により報告されたヒト多能性幹細胞(IPS細胞)は患者を含む特定の個人由来の多能性幹細胞として樹立できる点で画期的であり、患者から樹立されたIPS細胞(疾患特異的IPS細胞)を用いた難治性疾患の病態解析、創薬、治療法開発が期待される。本研究の目的は、疾患特異的IPS細胞を用いた難治性疾患の病因、病態の解明、新たな治療の開発を目指すと共にIPS細胞から各疾患で傷害されている各臓器の細胞に分化させる方法を共有化して他研究者や企業に提供し、我が国における研究基盤を確立することである。</p>	<p>おおよそ30-50疾患の200以上の疾患特異的IPS細胞株を用いた解析を目標とする。京都大学や他施設と連携して、疾患関連IPS細胞樹立に必要な患者由来細胞を集積する。IPS細胞は標準化を行い、適切なクローニングを遂行する。種々の細胞への分化系は確立されているが、さらに効率及び安全性を向上させる。これら疾患特異的IPS細胞を用いて、病態解析・創薬スクリーニングなどを進める。製薬会社と連携して創薬へのIPS細胞の応用を進める。</p>	<p>&lt;疾患IPS細胞作成&gt;種々の難治性疾患患者80例以上から皮膚線維芽細胞を樹立し、IPS細胞のソースとした。&lt;分化系の構築&gt;網膜色素上皮細胞、D/ΔβN神経細胞、運動ニューロン、骨格筋細胞、好中球、気道上皮細胞などの分化系、培養系の構築や最適化を行った。&lt;疾患解析&gt;CINCA症候群、網膜色素上皮症、ALS、多発性変形性関節症などの患者由来のIPS細胞を用いて、分化した細胞の機能解析を行い、新たな生物学的・病理学的特徴を明らかにした。IPS細胞の標準化&gt;自己の線維芽細胞をフィーダー細胞として利用する技術を確立した。</p>	<p>本年度は、分担研究者がそれぞれ課題に取り組み、疾患患者80例以上から皮膚線維芽細胞を樹立し、IPS細胞のソースとした。来年度は、疾患解析・創薬に向けた研究を加速し、引き続き病気に苦しむ患者さんの診断・治療に貢献できる成果を求めてゆきたい。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>385,000,000</p> <p>CINCA症候群</p>
<p>免疫修飾薬による多発性硬化症の治療成績向上を探索する研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>山村 隆(独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部)</p>	<p>本研究の目的は、免疫スーパーバクターを活用することによって国産の多発性硬化症(MS)治療薬OCHの開発を促進し、医療環境の格差の改善を図ることにある。OCHは免疫制御細胞であるNKT細胞の活性化を介して自己免疫応答を調整する経口薬で、MSの動物モデルに有効性を発揮する。</p>	<p>免疫スーパーバクターにおけるOCH開発委員会が中心となり、委託先企業、各研究室、病院関連部署における研究の進捗を把握しながら、医師主導臨床研究の23年度内の開始に向けて準備を進めた。</p>	<p>本年度は、OCHのGMP原薬の大量合成、OCHの溶解性を向上させる製剤化の検討、OCHの安全性試験(理化試験、安全性薬理試験、毒性試験など)を進め、ほぼ予定通りに終了した。また治療効果判定に有効なバイオマーカーの探索(カンクイザルDTH試験やマウス実験)、治療薬製造業者の作成、治療プロトコル作成に必要なデータを得るための実験系の検討(NKT細胞欠損マウスを用いた安全性試験の計画)を行い、平成23年度末にはNCPM病院に連携したMS患者に対する医師主導型早期探索臨床研究の枠組みにおいて、OCHの経口投与を開始する準備が完了した。OCH投与後の末梢リンパ球、患者髄液細胞動態を世界最高水準の精度で解析できる体制を構築した。またMS臨床に有用な血液DNAマイクロアレイ診断の改良にも努め、MSとNMOの鑑別診断に活用できるような具体的成果が挙げた。センターが協力して医師主導早期探索臨床研究を行う体制整備が進んだ。</p>	<p>OCHの早期探索型研究および関連する臨床試験を実施する準備が進み、多発性硬化症の病態や治療に関する新たな情報を発信してOCHの実用化につながるという当初の目標に到達する見込みである。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>339,413,000</p> <p>多発性硬化症</p> <p>OCHの溶解性を向上させる製剤化</p>
<p>肝細胞増殖因子による筋萎縮性側索硬化症に対する新規治療法の開発</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>青木 正志(東北大学大学院医学系研究科)</p>	<p>肝細胞増殖因子(HGF)が筋萎縮性側索硬化症(ALS)のモデルマウス・ラットの両方で運動ニューロン保護、生存延長効果をもつことは既に報告されている。多くの神経栄養因子のなかでもこの様に突異SOD1トランスジェニック動物によるALSモデルに対して明確な治療効果を示したものは少なく、この有効性をALS患者に臨床応用する意義と必要性がある。</p>	<p>臨床試験のために重長類であるマウスを用いてHGFの髄腔内投与による副作用を検証すると共に臨床用量の設定を行った。さらにはHGFの臨床試験実施に向けて準備を行った。</p>	<p>ALSを対象とするHGFの臨床試験実施に向けて、本年度は次の3項目を達成した。1)カンクイザルによるGLP毒性試験(本試験)を行い、背髄腔内投与によるHGFの安全性を確保した。2)背髄腔内投与用の製剤化検討を行い、第1相臨床試験で用いる治療薬を製造した。3)東北大学TRセンターと協議を重ね、第1相臨床試験のコントロールを作成した。さらには治験として安全性と倫理的妥当性を薬事法およびGPOIに従って確保するために、モタリリング・監査・データマネジメントの整備を進めた。背髄腔のα-space imaging(QSI)撮像による評価法の検討し、随時可視化技術であるMyelin mapを用いて損傷背髄内の残余髄鞘面積を評価することに成功した。さらには効率的な投与法の開発に向けてのALSモデル動物を用いた基礎研究も継続している。</p>	<p>HGFのALSに対する第1相臨床試験を開始するための要件である3項目、1)カンクイザルによるGLP毒性試験、2)治療薬製造、3)プロトコル作成を達成した。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>470,000,000</p> <p>筋萎縮性側索硬化症</p> <p>背髄腔内投与用の製剤化検討</p>
<p>重症拡張型心筋症へのbridge-to-recoveryを目指した新規治療法の開発と実践</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>澤 芳樹(大阪大学医学系研究科)</p>	<p>難治性の拡張型心筋症の治療において、これまでの補助人工心臓(LVAD)より心臓移植への橋渡し治療のみでは、限界があるのが現状である。この限界を克服するために、本研究では、筋芽細胞シートの臨床応用の継続を行い、最終的には、その効果の検証と、保険医療化を目的とする。</p>	<p>橋渡し型定常流LVADを装着した拡張型心筋症患者、および装着していない患者に対して、筋芽細胞シート移植を行い、細胞シートによるLVADより「Bridge to Recovery&amp;quot;を目指す。筋芽細胞シートの次世代移植法の開発を行った。ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞を採取し、DMSOにて心筋細胞への分化誘導を行い、これらの細胞をシート状にして、フタ慢性期心筋梗塞モデルに移植し、その臨床的効果を検討した。本心筋細胞移植の臨床研究に向け、大量・安全・安定的なGMP対応細胞培養技術を開発し、その品質の解析を行った。安全性及び有効性評価の観点からの心筋細胞移植研究における目標症例数の根拠づけ、及び安全性の観点からの最適移植時期又は最適移植細胞数のBayes流逐次推定法の開発を行う。</p>	<p>筋芽細胞シートを4名のLVAD装着患者に安全に移植した。全例において、安全に、有害事象を認めず、筋芽細胞シート移植が可能であった。移植した4例のうち、3例において、心機能の向上効果を確認。うち2例は完全に人工心臓より離脱し、現在、自宅療養中である。LVADを装着していない心不全患者6例に対して、筋芽細胞シートを移植し、様々な臨床効果を確認した。前臨床試験にて、脂肪由来間葉系幹細胞より分化誘導された心筋細胞を用いて、心筋細胞シートを作成し、フタ慢性期梗塞モデルに移植した。本細胞シートは梗塞部に生着し、超音波にて機能解析したところ、コントロール群と比較し、心機能向上を認めた。臨床現場で筋芽細胞シートもしくは心筋細胞移植を行った際のデータ管理の基礎を整備するとともに、実施可能性、安全性、有効性に関する適切な生物統計学的評価のための方法論を開発した。</p>	<p>本プロジェクトにより、細胞シート治療の安全性、可能性が示されるとともに、新しい橋渡し型定常流LVADと細胞シートを用いた新しい心不全治療の可能性が示された。今後、心筋細胞シートの臨床応用を目指し、さらに治療効果を高める方法を模索する予定であり、品質を担保された心筋細胞の臨床応用も今後検討する予定である。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>430,000,000</p> <p>重症拡張型心筋症</p>
<p>重症肺高血圧症の予防と生活の質を改善するための低侵襲かつ安全な吸入ナノ医療の実用化臨床試験</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>江頭 健輔(九州大学大学院医学部内科学)</p>	<p>重症肺高血圧症はOOLの悪化をもたらす予後不良の特定疾患であり、予後と生活の質を改善する安全安心な低侵襲治療法の実用化が期待されている。本研究の目的は、ビタバスタテン封入PLGANナノ粒子(NK-104-NP)製剤を開発し、重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ安全安心な吸入ナノ医療を創出し、実用化のための臨床試験を行うことである。</p>	<p>重症肺高血圧症に対するNK-104-NP製剤の臨床応用に向け、①最適化の研究開発、②安全性試験、③吸入製剤の設計・開発、④探索的臨床試験、を推進する。3年計画であり3年目に九州大学構内施設(高度先端医療センター)ならびに先端医療開発特区(スーパー特区)の枠組みを活用してFirst in man臨床試験を実施する。</p>	<p>1. ビタバスタテン封入PLGANナノ粒子(NK-104-NP)の最適化の研究開発・薬効薬理試験1)薬効発現に最適なNK-104-NPの作製2)NK-104-NP気管内投与による薬効薬理試験2. ビタバスタテン封入PLGANナノ粒子(NK-104-NP)の安全性試験①ラット及びびいにおける静脈内投与毒性試験②ラット及びびいにおける気管投与毒性試験③ラット及びびいにおけるNK-104-NP吸入製剤の吸入投与毒性試験3. 吸入製剤の処方検討及びデバイスの試作①NK-104-NP吸入製剤の作製(平成21?22年度)②ビタバスタテン封入PLGANナノ粒子(NK-104-NP)吸入製剤製造技術の調査③NK-104-NPのGMP製造の検討</p>	<p>1. NK-104-NPの最適化の研究開発・薬効薬理試験1)NK-104-NPの最適化2)NK-104-NPの薬効薬理試験①ラット・マウス・豚・重症肺高血圧症モデルならびにマウスIPS誘発急性肺傷害モデルにおいてビタバスタテン原体と比較して有効性が確認された。また、臨床試験における適切な用法用量を推定するために重長類であるカンクイザルを用いて、持続性肺高血圧症を呈するプレオマシシ誘発性肺傷害モデルを構築することに成功した。2. NK-104-NPの安全性試験ラット及びびいにおける静脈内投与毒性試験ならびにラットにおける気管投与毒性試験で無毒性量が見られた。今後は、NK-104-NPを吸入投与できる方法で安全性を検討する。3. 吸入製剤の処方検討及びデバイスの試作スプレードライ法によるNK-104-NP吸入製剤を作製した。更に、最適な製剤の探索を行った。また、その製剤に適合するデバイスの探索を行う。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>240,000,000</p> <p>重症肺高血圧症</p> <p>ビタバスタテン封入PLGANナノ粒子(NK-104-NP)製剤</p>
<p>重症多形性紅斑に関する調査研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>塩原 哲夫(杏林大学医学部)</p>	<p>重症多形性紅斑は初期診断が難しいことから、早期に適切な治療がなされないために、経過中に臓器障害や回復後に後遺症をもたらす症例が多い。このような実態から病態の把握、診断基準の整備、治療法確立が必須である。本研究では1)疫学実態調査の評価、2) Stevens-Johnson症候群(SJS)や中毒性表皮剥離症(TEN)、薬剤性過敏症候群(DHS)の診断基準再評価・臨床調査(個人)の検討・治療方針の作成、3) 事後遺症・多臓器障害の検索、4) 病態解明として遺伝的素因の解析・T細胞・形質細胞樹状細胞の検討・ウイルス再活性化の検索、5) 本研究成果の諸外国への発信を目的とした。</p>	<p>患者数の推定、原因薬の種類と頻度、眼病変と薬剤の関係、施行されている治療の問題点、死亡の誘因などの検索、SJS・TENの臨床調査個人票の再評価を2005-2007年間の疫学調査結果を用いて行った。多臓器障害については難病学会と連携し重症1型膠原病の調査を進めた。病態の研究では遺伝子多型解析によるHLAの検索、SJS・TEN、DHSにおける浸潤T細胞の解析、real-time PCRを用いたウイルス再活性化の検索を実施した。諸外国へ成果の発信を目的に、海外の研究者と行った会議を主催した。</p>	<p>疫学調査によりSJSとTENの発症頻度が算出され、患者背景、原因薬剤の傾向、後遺症の実態などについて情報を得た。今後は、重篤化の因子の特定や治療の評価を行う。遺伝的背景に関するHLAの検索では、日本人のHLAと薬物の関連を解明した。この結果は薬害回避へ直接役立つと考えられる。病態の研究では、病型の相違はウイルス感染やサイトカイン産生に起因すること、制御性T細胞・樹状細胞のウイルス再活性化への役割などが明らかになった。</p>	<p>本研究の疫学調査で明確になった患者推計数・原因薬剤・後遺症などの実態は、早期に的確な治療の開始や眼科受診を推進する必要性があることを示唆している。遺伝学的研究で特定薬と薬疹発症の関係が解明され、この結果を薬害回避への実際の応用へ発展させる必要がある。ウイルス潜伏感染やサイトカイン産生、制御性T細胞・樹状細胞の研究結果は、重症薬疹への抗TNF-α製剤治療の可能性や創薬に直接に貢献すると考えられる。加えて、海外研究者との交流は、本研究成果の国際化への一歩を築いたといえる。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>55,000,000</p> <p>重症多形性紅斑</p>

