

<p>毛細血管拡張性小脳失調症、早期診断法確立と、病態詳細に関する研究</p>	<p>水谷 修紀 (東京医科大学歯科大学歯学総合研究科)</p>	<p>この研究では毛細血管拡張性小脳失調症(AT)患者を対象とした早期診断・早期診療を目指した簡易診断法や、AT患者の呼吸・嚥下・神経機能評価法を開発し、AT責任遺伝子産物ATMの新たな機能を探索することから、ATの診断・治療に還元することを目的とする。得られた結果は、新たな患者診療の手引きとして提供する。またAT患者の小脳失調改善のための臨床試験を行い、その有効性を評価する。</p>	<p>東京医科大学を中心とした診療ネットワーク(診断、遺伝子解析、診療指針の提供、コンサルテーションシステム)の確立を構築した。ATに関する情報を集約したホームページによる情報提供、情報を広く発信し、ATの診療にかかわるであろう医療関係者および患者、患者家族にとって有意義なシステムを構築した。また基礎研究として、ATにおける免疫の評価を行い、T細胞リンパ球分化がDouble Negative期で停止することを明らかにした。ATMの産生調節機構における役割の検討としてHD19cキニンゼンによるDNA複製停止が起った後、問題が解決されない時Artemin依存的にDNA2連鎖切断が起り、ATM-p53を介した細胞死誘導機構が起ることを明らかにした。ATにおける種別発症機序の研究として脂肪細胞分化障害の原因が脂肪細胞分化に必要な遺伝子C/EBP αの発現調節異常にあることを明らかにした。ATにおける小脳失調の研究として glutamate decarboxylase とカルシウム結合蛋白に対する免疫組織化学染色により小脳変性でPurkinje 細胞障害の詳細を明らかにした。またAT簡易診断法の確立と検証としてフローサイトメーターを用いたATMタンパクの測定方法、HRM解析やPCR &#211;PFLP法を用いたATM SNPs検出方法を確立した。臨床研究としてはATにおける呼吸器機能、嚥下機能、神経機能などの評価法の確立を行い、これに基づきATにおける神経症状改善のための少量ステロイド療法の臨床試験を開始した。</p>	<p>基礎研究の毛細血管拡張性小脳失調症(AT)の病態解明に貢献した。また同時に診療基盤の確立を行い、簡易な診断法から診断方法の確立を行い、実際の診療現場へ導入した。また診療を行っていくうえで必要な情報をホームページを用いて引き出せるようにした。また将来的な治療法確立のために運動失調改善を目的として少量ステロイド療法の臨床試験を開始した。</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>15,000,000</p> <p>毛細血管拡張性小脳失調症、糖尿病</p>	
<p>先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究</p>	<p>井上 健(国立精神神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部)</p>	<p>研究計画としては、臨床研究面では、臨床の実態把握と診断および治療の推進のため、A. 全国疫学調査による患者数と診断・治療の実態の把握、B. 画像解析と遺伝子診断を含めた診断基準と診療指針の確立、C. 患者家族や看護スタッフを対象とした公開セミナーの開催、D. 遺伝子診断と遺伝子カウンセリングの整備推進、をおこなう。一方、トランスクリプトームリサーチ面では、基盤整備と基礎研究の推進のため、A. リンパ芽球および皮膚線維芽細胞など生体試料の登録・保存、B. 治療開発に向けた基礎研究のための基盤整備、C. 国際共同研究における海外の診療および研究実態の把握、を行う。</p>	<p>臨床研究面では、全国疫学調査により本邦における先天性大脳白質形成不全症の推定患者数、有病率、罹患率、臨床診断や遺伝子解析の現状が明らかになった。疾患の診断基準は、新たに1疾患を加えた11疾患に関する改訂版診断基準を作成した。市民公開セミナーを開催し、27家族を含む約90名の参加者を得た。また、家族会設立のための準備会が発足した。遺伝子診断は、初年度からの2年間国内内外からの25症例以上について行った。本疾患に関する情報を発信するウェブサイトを制作した。トランスクリプトームリサーチ面では、本年度は新たに3例のリンパ芽球、1例の皮膚線維芽細胞を登録・保存し、3例の剖検脳標本を収集した。2ラウンのPMOモデルのPOWのモデルを用いて、治療法開発研究、画像病態研究、組織学的病態解析を進めた。米国のPMO基金との情報交換を行った。</p>	<p>本研究により、これまで医療的にも社会的にも認知度の低かった先天性大脳白質形成不全症に関する医療と福祉を、患者サポートから臨床研究、さらに治療法開発研究まで、統合的に一体化した有機的な体制のもとで発展させることが出来た。</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>15,000,000</p> <p>先天性大脳白質形成不全症、Pelizaeus-Merzbacher 病</p>	
<p>那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究</p>	<p>佐藤 準一(明大薬科大学 薬学部)</p>	<p>那須ハコラ病(Nasu-Hakola disease; NHD)、多発性骨髄腫による病的骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とし、DAP12、TREM2遺伝子機能喪失変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。DAP12は破骨細胞の細胞膜上でTREM2と共発し、シグナルを伝達するアダプター分子である。白質脳症発症機構は明らかではなく、有効な治療法がない難病である。H21-難治一般-201では、臨床診断基準を作成、全国401施設にアンケート調査を実施、本邦患者数を約200人と推定、ホームページに患者家族の相談窓口を開設した。H22-難治一般-136(1年目)では、研究組織を8名(研究協力者6名を含む)に強化、遺伝子検査体制を整備、(1)本邦初のTREM2変異NHD1家系を遺伝学的に精査し、罹患者の遺伝子発現プロファイルを解明する。(2)本邦NHDの剖検脳組織におけるTREM2発現分布を解明する。(3)DAP12欠損ヒトマクロリア創薬モデル系を確立することを目的とした。</p>	<p>NHD1家系を遺伝学的に精査し、世界で2家系目のTREM2遺伝子変異c.482+2T>Cを見出した(Eur J Neuro 2011, in press)。罹患者における炎症と神経変性の同時進行からなる分子病態を解明し、新規ハイオクターを同定した(GEO GSE25496)に登録し、患者生体成分より線維芽細胞株を樹立した(C6細胞、心臓)に登録。マウスにおける過去の遺伝子型と対応したTREM2は少数の経路-マクロファージ-神経細胞、DAP12はマクロファージに発現していることを証明した(Neuropathology 2011, in press)。またDAP12発現陽性・陰性マクロリア細胞株の樹立に成功し、さらにハイオクターを用いて、酸化ストレス誘発性細胞死に対する防御分子を同定した(PLoS One 2011, in press)。NHDにおける炎症の抑制と神経変性と神経変性阻害上重要と考えられた。</p>	<p>現在まで国内外を通じ、NHDの治療薬開発を目指した研究はなく、本研究の成果は厚生労働省研究分野 難治性疾患克服研究</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>12,000,000</p> <p>白質脳症、那須ハコラ病(Nasu-Hakola disease; NHD)</p>	
<p>脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究</p>	<p>牛田 享宏(愛知医科大学 医学部 学際的痛みセンター)</p>	<p>今年度の研究ではこれまで行ってきた研究を推進するとともに、このような痛みから少しでも患者を解放していくために、分類に基づいた適切な治療指針の柱となるデータを集め、また、重症疼痛症候群により本症候群を発症したものの調査や類似疾患である腰部脊柱管狭窄症に関する調査および本症候群の病態モデルを用いた基礎的研究について調査する。</p>	<p>1)疫学調査:本症候群により患者の罹患数ごとの人口、症状の特徴、現在行われている治療の実態を把握する目的で、昨年度に引き継ぎ専門医の施設を対象とした全国アンケートおよび地域(琴平町)人口1万人程度を対象とした地域アンケート調査を行った。2)疾患別の特徴や患者生活活動性の調査:脊髄症、背筋損傷など本症候群の原因となる各々の疾病について治療前後あるいは長期フォロー中の状態における痛みや生活障害度について調査する研究を行った3)病態把握の為にトランスクリプトーム研究1)脊髄・背髄に由来する痛みの評価法の開発 2)病態モデル動物を用いた実験</p>	<p>地域研究の二次調査・今回の地域調査では琴平町で調査人口の0.15%、須崎市では、カルテベースの調査手法である約0.13%の患者が本症候群であると確認された。今後両地域における脊髄障害性疼痛症候群患者の原因疾患、発症症型、痛みの特徴、これまでで行ってきた治療の内容や有効性について更に詳細な調査を行う必要があるとも考えられた。全国二次調査:全国の整形外科・脳神経外科研施設のうち、本症候群の重症例を多く持っている施設に対して患者像の詳細な病状、症状と薬物治療の真解について調査をはじめているが主な事業については平成23年度の緊急課題とすることとしている。</p>	<p>現在までの調査では本症候群の罹患率は0.15%程度と考えられた。また異常感覚に苛まれているものが多いこと、QOLが比較的低いことなどが挙げられた。同時に行っているマウス動物研究では本症候群にOOL3やグリアの動きが関与していることが明らかになった。これらの研究を進めて本症候群の治療に向かうべきガイドラインの制定を進めていきたい。</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>15,000,000</p> <p>脊髄障害性疼痛症候群</p>
<p>アミロイドメーキングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の開発に関する多施設大規模臨床研究</p>	<p>石井 賢二(地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 東京医科大学 東京都健康長寿医療センター 研究所)</p>	<p>本邦では、認知症の最大の原因であるアルツハイマー病(AD)の克服に向けて、病態の進展を最も早期から客観的に示す指標(サロゲートマーカー)として期待されているアミロイドメーキングの検査方法を標準化し、ADの発症・進展予測法を確立、実用化する。これにより、AD根本治療薬の治験における評価スタンダードを提供するとともに、治療対象者を早期に抽出し、認知症による要介護者減少のための認知症検診の実用化への道を拓く。</p>	<p>本邦でアミロイドメーキングの臨床研究を実施している全てのPET施設を組織することを目標とし、J-ADNI参加施設を核とし、J-ADNI外の施設も研究協力者として取り込み、共通の標準化検査法を普及させる。厚労省・科学・ナノメド展開センターによる新規創薬開発プロジェクトと連携し、その症例集積と臨床評価を促進するとともに、厚労省長寿科学・経産省NEDOによるJ-ADNI臨床研究プロジェクトと強力に連携し、そのアミロイドメーキング評価を担い、技術的支援を行う。これまで本邦研究により薬物治療、最後の標準化とプロトコル作成が完了しており、現時点でアミロイドメーキングを実施している国内20施設がこれに準拠した検査を実施し、症例の蓄積を継続した。</p>	<p>3年の目標であるアミロイドメーキングの国内における標準化と検査施設基盤の構築を達成した。今後、更に技術的検討、解析法の開発を重ねると共に、長期追跡例、剖検例を含めた症例の蓄積を行い、アミロイドメーキングの臨床的意義を明らかにし、アルツハイマー病の発症予測法の確立を目指す。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 認知症対策総合研究</p>	<p>19,044,000</p> <p>アルツハイマー病、認知症</p>	
<p>リン酸タウの凝集阻害及び分解促進を標的とした新しいアルツハイマー病の根本治療法に関する研究</p>	<p>武田 雅俊(大阪大学大学院 医学系研究科 情報統合脳科学研究センター 精神医学)</p>	<p>タウ凝集阻害やその分解促進を行うことでシナプス消失、神経脱落を抑制し、ADの根本的治療法を確立する事を目的とする。</p>	<p>マイクロアレイにより選ばれた顆粒状タウ凝集阻害物質候補の中から、SPRIによって親和性の高い顆粒状タウ凝集体凝集阻害物質約100種が得られた。タウ重合核導入モデルでは、41ペプチド(41)がタウを発現する細胞に41タウ凝集体導入するより41顆粒状タウ凝集体形成する新規細胞モデルの構築は、顆粒タウをヘパリン存在下で精製し、リボファンジンでリゾト/アリゾトウ発現細胞に導入した。小胞体(ER)ストレスによる神経細胞内タウ凝集の検討では、タウの5' UTRの影響や、タウのエピキニン化およびタウのエ3リグンであるOHIPのERストレス下での変化についても検討した。シャペロンBPを誘導するコンパウンドBIXのERストレス負荷投与の効果を検討するため、中大脳動脈閉塞マウスに産血後脳室内投与し効果を検証した。ADに対するタウ凝集阻害物質の臨床試験をおこなったため、ADの臨床症状を広くに評価する項目を検討した。</p>	<p>タウの凝集阻害と分解促進に観点を絞って治療法を検討した結果、顆粒状タウ凝集阻害物質やシャペロン誘導剤が、候補としてあげられた。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 認知症対策総合研究</p>	<p>11,400,000</p> <p>ADの臨床症状</p>	

アルツハイマー病の根本的治療薬開発に関する研究	平成22(2010)年度	道川 誠(独立行政法人国立長寿医療研究センターハイマー病研究部)	アルツハイマー病発症機構における複数の標的を攻略し、有効な予防・治療薬を開発する。複数の標的とは、(1) Aβ産生機構解明と産生調節薬開発、(2) Aβ分解促進薬開発、(3) Aβ除去を目的とするAβ抗体療法開発、(4) Aβ分解・除去を目的としたHD療法開発である。	道川(1) ABCA1発現を増加させる化合物3種類を同定した。(2) アラクシン類含有食餌の摂取で、モデルマウス脳内Aβ沈着減少と認知障害発症予防が認められた。(3) 新規Aβ結合分子(リパーゼ)を発見した(特許出願1件)。松原(1) 抗体の作用発現部位は後シナプスのスライムである。(2) 抗体投与群は対照群に比して記憶を保持し、Aβ細胞内蓄積を予防した。またtriangle形成を抑制した。西道(1) ノンマウスγ受容体を介して、ネウロチン活性が上昇した。(2) 新規モデルマウスの作成に成功した。富田(1) Notch切断を遅らせたAβ42産生を低下させるγセクレターゼモジュレーターを同定した。(2) セミドリン神経細胞関連遺伝子がAβ40/42産生を低下させた。(3) スフィンゴ脂質SIPはBAE活性を制御した。4) SIP産生酵素SpkK阻害剤SKI IIは、脳内Aβ量を減少させた(新規AD治療薬になる可能性)。5) 孤活性AD脳でSpkK活性が有意に上昇した。	1) HDL産生増加薬、アラキドン酸摂取により、治療・予防法開発につながる可能性がある。2) ApoE-HDLは血液脳関門形成にも重要である。3) Aβ重合体抗体療法は、細胞内Aβ重合体を除去し、細胞死やAD病変出現を予防・改善させ、認知機能障害を予防・治療する。3) 次世代型モデルの作成に成功した。今後創薬は治療評価での有用なツールとなる。4) スフィンゴン経路に関する遺伝子や蛋白質は、副作用のないγセクレターゼ活性調節薬開発の新規標的となる。以上のように複数の予防・治療標的の攻略に進捗があった。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 認知症対策総合研究	30,000,000	アルツハイマー病発症	SIP産生阻害剤 SKI II
J-ADNIコアスタディ画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立	平成22(2010)年度	岩坪 威(東京大学大学院医学系研究科)	本研究は、アルツハイマー病(AD)根本治療薬の創出を目指し、効果の客観的評価指標確立を目的とする全国臨床研究「J-ADNI」を更に発展させ、成果の実用化を促進することを目的とする。	朝田はADNIにおいてBPSD評価に用いられるNPIのバリデーションを行った。荒井は東北大学をモデル臨床施設とし、臨床研究を実行した。高橋はMRI解析を大脳から脳幹背核核に拡張応用した。山田はADのMRIによる評価における後部帯状回の意義を検討した。杉下はMMSEの妥当性について検証した。松田はMRIによる脳像の補正法の効果について検証した。伊藤は多施設PET研究における標準化像像体制を推進、千田はFDG-PET画像の経時変化の解析を行った。桑野は脳液測定法の技術的問題点を解析した。佐藤元はAβ PET計測の国際比較を行った。佐藤典子はデータマネージメント検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法の検討を行った。岩坪は全国38施設におけるJ-ADNI研究を指揮した。	朝田らはBPSDを評価する手段として用いられるNPIの予測的妥当性を確認した。荒井らは東北大学サイトにおいてフルスペクトラムのADNI研究を先導的に行い初の剖検例を取得した。高橋らは3T MRIをAD、MCIに適用し、脳幹背核核の萎縮を裏証した。山田らは、頭部MRIを用いたAD診断において、関心領域として朝頭葉内側部以外に後部帯状回を加えることにより、診断精度が向上することを裏証した。杉下はMMSE-Jが認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示した。松田らはMRI画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立、その適用により再現性が向上することを示した。伊藤らはPET検査の標準化と品質管理を実施し、関連解析を推進した。千田はFDG-PETにより脳の糖代謝の経年変化を評価できるとを示した。桑野はJ-ADNI脳脊髄液検査後のアミロイドβ、タウ、リン酸化タウを測定し、国際比較を行った。佐藤元らは各国ADNIにおけるアミロイドPET測定結果の相違の要因を分析した。佐藤典子は各種解析に向けたデータマネージメントと被験者状態や検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法の検討を行った。これらの研究によりJ-ADNI臨床研究が円滑に推進され、解析促進、国際協力、将来の根本治療薬開発への道筋が示された。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 認知症対策総合研究	40,000,000	認知症、アルツハイマー病(AD)	—
筋疾患に対するマイオスタチン阻害薬の臨床応用の確立	平成22(2010)年度	砂田 秀秀(川崎医科大学 医学部)	筋ジストロフィーは進行性の筋萎縮と筋力低下をきたす予後不良の遺伝性疾患で、いまだに有効な治療法は確立されていない。本研究は骨格筋量に負に制御するマイオスタチンを創薬標的の分子とらえ、マイオスタチン阻害による筋ジストロフィー治療薬の開発と臨床応用に向けた基盤を確立することを目的とする。本年度の研究では筋ジストロフィーモデル動物(マウス)に昨年度まで開発した治療分子(阻害ペプチド薬、siRNA医薬、低分子受容体阻害薬)を投与して、その治療効果と安全性を評価し、臨床応用の可能性を検討する。	① N-末端に細胞膜透過配列を付加した29アミノ酸残基から構成されるプロドメイン由来阻害ペプチド、②タイプIセリン/スレオニンキナーゼ受容体(ALK5)に対する低分子阻害剤、③マイオスタチンsiRNAとアテロコラーゲン複合体とLGM1Cモデルマウスに投与し、経時的に体重、筋力測定を行った。また一週間後に骨格筋を摘出して単一筋線維断面面積の計測、病理組織、張力測定などを行い治療効果を検討した。	(1) マイオスタチン阻害ペプチドR929の全身投与では筋萎縮の改善効果は得られなかった。この原因として、ペプチドが容易に分解を受ける可能性が考えられ、更なる改良が必要である。(2) TβRI Kinase阻害剤は筋衛星細胞の増加作用、筋芽細胞の融合/分化促進作用が有り、筋萎縮改善の分子基盤となっていることを明らかにした。(3) アテロコラーゲンを担体としたマイオスタチンsiRNA導入により、筋ジストロフィーモデルマウスの筋力値の大幅な改善に成功した。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 障害者対策総合研究	21,000,000	筋疾患	低分子阻害剤
緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの病態と治療のための研究	平成22(2010)年度	西野 一三(独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部)	緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)を対象に発症したモデルマウスに対する前臨床研究により治療法を確立する。また、臨床試験にむけ、DMRVの自然歴把握の調査研究と、併せて三好型を初めとする他の遠位型ミオパチーの情報収集を行う。	シアル酸を長期投与したモデルマウスのシアル酸合成経路酵素遺伝子の発現を調べ、正常マウス由来骨髄細胞とモデルマウスに移植し、ミオパチー表現型を多角的に解析した。非侵襲的な筋生理学的測定にて、発症した高齢マウスでの各筋力パラメータの測定を行った。DMRV自然歴調査研究は、DMRV長期経過例の臨床経過の解析と患者18人での自然歴調査を行った。遠位型ミオパチー機能評価スケール(DMFS)を筋力等の評価項目と比較した。三好型遠位型ミオパチーの自然経過を明らかにするため、dysferlin遺伝子変異確立例で遺伝子型と経過を解析した。	長期シアル酸投与マウスでは、腎臓でのシアル酸分解酵素遺伝子の発現は上昇し、骨格筋での合成酵素の発現は低下した。骨髄移植によりモデルマウスの運動能力は正常レベルまで改善した。各組織でのGNE活性とシアル酸レベルの増加は相関した。高齢マウスでは非侵襲的な筋生理学的測定が有効であった。自然歴把握では、筋疾患の治癒で頻用される分間歩行はDMRV患者への適用は難しく、ピンチ力や大腿四頭筋力測定が有用であった。DMFSは粗大運動機能尺度や他の筋力と有意相関がみられた。また、長期経過例では、生命予後に関する球筋、呼吸筋等の障害も認められた。三好型遠位型ミオパチーは該帯型筋ジストロフィー2B型と経過を比較すると発症年齢が早かったが、変異による差異が減少された。三好型モデルマウスは、Poloxamer188投与により筋量の減少が抑えられ、運動量が増加した。リン酸化p38の増加が抑制され、核移行も低下した。	シアル酸の長期投与によりシアル酸合成経路遺伝子の発現が変化する。非侵襲的な筋生理学的測定は高齢マウスでの治療効果の評価に有効。骨髄移植は高い治療効果を示す。多数のDMRV患者の症状観察や治療効果判定ではDMFSは簡便な評価法として有用である。長期経過例においては嚥下機能や呼吸機能に注意すべきである。三好型遠位型ミオパチーの自然経過を明らかにした。Poloxamer 188長期投与によるdysferlinopathyの治療は検討の余地がある。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 障害者対策総合研究	50,000,000	—
難治性慢性疼痛の実態と病態の解明に関する研究	平成22(2010)年度	牛田 享宏(愛知医科大学 医学部)	それぞれの分野で診療を重ねてきた専門医、研究者を中心に研究班を構成し、まず最初に個々の分野における難治性の痛み疾患について疫学的調査を行う。更に各委員のこれまでの臨床研究を中心とした成果と今回トランスレーショナル研究として主に難治性疼痛の基礎的研究を行ってきた班員の成果をつきあわせ、精神・心理的要因を含めた様々な角度から分析することで、難治性の慢性疼痛の対策の策定に挑んでいきたい。	難治性の慢性痛には、身体的な問題(神経系の可塑性の変化、組織の不可逆的変化、機能的障害)と、心理的・社会的な問題(事故・労災など金銭への関与、医師・医療者への恨み、家族の問題、うつ状態など)など様々な病態があり、更に複雑な要因が絡んでいる。そのため、これらの実態を解明するためには、①個々の難治性の痛みはどのような特徴をもつのか、②治療のためにどのような方法があるのか(無ければどのような研究をする必要があるのか)③包括的にどのくらいの人口がどのような病態(状態)により痛みを呈しているのか、④難治性慢性痛ははじめから有るわけではなくて予防法はないのか?などを整理して研究していく必要があるものと考えられる。	糖尿病に伴う神経障害の慢性痛については、実態の調査だけでなく、メカニズムに立脚した痛みのコントロール方法の研究および痛みが出現することを予防するための研究なども並行して今後行っていく必要があるものと考えられる。精神・心理的要因が大きい多くの患者は、身体化を呈しているという実態があり、その実態を把握することが困難である。対応法について、専門家の間で問題と共有は行っていないこと、実態の把握にためていく必要があるものと考えられる。トランスレーショナル研究については、今後早急に臨床研究につなげるようなプロジェクトを立ち上げていくことで、少しでも難治性の痛みを苛まれている患者に貢献できるものと考えている。また、より臨床に近いトランスレーショナルリサーチに委ねていくことで、将来的に患者に還元できるものにしていく必要があるものと考えている。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 障害者対策総合研究	12,134,000	糖尿病	—

<p>ヒト肝細胞キメラマウスを用いた治療抵抗性の肝炎に関する研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>茶山 一彰 (広島大学病院 広島大学病院 消化器内科)</p>	<p>我々は、ヒト肝細胞キメラマウスを使用し、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)の感染実験を行い、感染の成立、パッセージ、薬剤の有効性の評価が可能であることを確認してきた。さらにHBV、HCVのクローンを用いて、リバーシジェネティクスの系も構築した。</p>	<p>肝炎ウイルス感染ヒト肝細胞キメラマウス、肝炎ウイルス培養系および臨床サンプルを用いて、肝炎ウイルスのウイルス学的解析、各種耐性ウイルスに対する治療薬の効果判定、感染の成立、予防に関する研究を行った。</p>	<p>これまでに確立したHBVおよびHCV全長クローンをを用いたリバーシジェネティクスの系を構築させ、本年度、HBx欠損クローンをを用いることにより、HBx蛋白がHBVの感染・複製に必須であり、抗ウイルス療法ターゲットとなり得ることを見いだした。HCVに関しては、これまでに確立したgenotype 1a、1b、2a型に加え、2b型HCVのリバーシジェネティクスの確立にも成功した。また1b型クローンのCoreおよびNS5A耐性変異を導入することにより、変異ウイルスの薬剤耐性および複製能を検証する系の構築、さらにCore/NS5A耐性型にコア・複製能を導入することにより、変異ウイルスのIFN感受性や複製能を解析する系の構築にも成功した。またHCV感染マウスを用いてプロテアーゼ阻害剤投与によるウイルス動態および耐性株出現の検討を行い、さらにはプロテアーゼ阻害剤がリラーゼ阻害剤などの異なるHCV蛋白を標的とする薬剤を併用することにより、IFN製剤を使用せずともHCVの排除が可能であることを見いだした。また多数のHCV患者のサンプルを用いてHCVのCoreおよびISDR変異や宿主のIL28B遺伝子多型が、インターフェロンの治療効果と密接に関連していることが明らかとなった。本研究を通じて見いだされたこれら候補遺伝子や治療抵抗性に関するウイルスおよび宿主因子は、今後のさらなる創薬および新規治療法の開発に応用されるものになると思われる。</p>	<p>構築したHCVクローンをマウスに投与するシステムにより、生体内における変異株の増殖能および薬剤耐性能の検討が可能である。今後、ウイルス感染マウスあるいは多数のHCV患者のサンプルを用いてHCVのCoreおよびISDR変異や宿主のIL28B遺伝子多型が、どのようなメカニズムによりインターフェロンの治療効果と関連しているかを見いだし、治療抵抗性肝炎に対する、治療法の開発が必要である。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究</p>	<p>68,600,000</p>	<p>B型肝炎</p>	<p>—</p>	<p>プロテアーゼ阻害剤</p>
<p>O型肝炎ウイルスキャリア成立の分子基盤と新規治療薬開発のための基礎的研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>鈴木 哲朗 (浜松医科大学 医学部 医学科感染症学講座)</p>	<p>HCVの生活環、病態、持続感染の分子機構を解明することにより治療薬開発のための新たな標的を見出す。阻害剤スクリーニングを行い創薬候補化合物を同定する。得られる知見を基に発症予防などHCVキャリア対策に資する提案を行う。</p>	<p>培養細胞系でのHCV実験は主にJFH-1株とHuh7細胞により行った。本研究班で樹立したLi23細胞も併せて使用した。</p>	<p>1)HCVコアに対する細胞内抗体を作出しHCV産生阻害作用を示した。2) 感染性HCVとApoEの余剰の意義を明らかにした。3) miR-122導入による顕著なHCV産生亢進を示した。4) 高感染能を持つHCV適応変異株を分離した。5) HCV複製に起因する糖代謝異常、グルコース産生亢進を示した。6) コアによる脂質代謝誘発の機構を示した。7) NS3/4Aプロテアーゼによって細胞内で切断されたHCV複製上昇に働く宿主リン酸化酵素を見出した。8) 樹状細胞のTICAM-1経路が主要な細胞性免疫発動経路であることを示した。9) IL28B変異及びHuh7由来プロテアーゼ系による抗HCV抑制剤から、細胞内の感受性の差異を明らかにした。10) 治療遺伝子とshRNAを併せ持つアデノウイルスベクター作製が可能になった。11) HCV感染依存に脂肪酸合成経路が活性化すること、脂肪酸合成系阻害剤がウイルス複製を阻害することを見出した。12) 既存薬ライブラリー、試薬ライブラリーの約2000化合物を評価し、抗HCV治療薬候補を得た。13) ヒット化合物を基に合成展開し、構造活性相関に関し細胞障害性と抗HCV活性を分離可能であることを示唆する知見を得た。</p>	<p>HCV感染、翻訳、粒子形成過程の制御機構に関する新たな知見を得た。HCV関連の脂質代謝異常、糖代謝異常の分子機構、またウイルスプロテアーゼの宿主蛋白リン酸化酵素活性への介入の解析を通じてC型肝炎の病態を明らかにするための成果を得た。脂肪酸合成、チロシンキナーゼ、蛋白輸送系など宿主側を標的とした候補阻害剤を見つけた。HCVコアを標的とした抗HCV戦略を初めて示した。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究</p>	<p>135,240,000</p>	<p>O型肝炎</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p>肝がんの新規治療法に関する研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>本多 政夫 (金沢大学 医薬基礎研究 疫学保健学系)</p>	<p>分子標的薬ソラフェニブが欧米の進行肝がん症例の生存期間を有意に延長し、我が国において開発された非環式レチノイドをはじめ複数の有望な新規抗がん剤の臨床試験が進行している。これらの抗がん剤と従来の治療法との位置づけは不明であり、重篤な副作用も懸念される。班全体の研究として、新規抗がん剤を含めた化学療法成績をまとめ、新規化学療法の評価と適応患者対象の選択や用法、副作用の課題を研究する。個別の研究として、新規治療薬の作用機序に関する研究、がん幹細胞を標的とする治療法の開発研究、免疫療法の条件の最適化を行う。また、新規抗がん剤の治療効果を予測するバイオマーカーを探索し、有用性を解析する。</p>	<p>1. 全体研究(研究分担者全員) 新規抗がん剤治療効果ならびに安全性調査 2. 個別研究 新規抗がん剤、免疫療法、分子マーカーの同定を行う。</p>	<p>全体研究としてソラフェニブ264例とミリプラチン535例を対象として安全性ならびに治療効果の調査を行った。個別研究として1) 我が国で臨床試験がほぼ終了しつつある非環式レチノイドの発がん抑制機構の解明を血小板由来増殖因子(PDGF-α)トランスジェニックマウスを用いて行った。また、非環式レチノイドの薬物動態臨床試験の解析から治療効果に関するバイオマーカーの候補を絞ることができた。2) 非環式レチノイドと他の薬剤の併用療法により治療効果の向上を目指す研究を行った。3) 肝がん幹細胞の分化誘導剤であるOSMによる肝がん幹細胞を分化誘導し肝がんの感受性を上げる治療法の可能性が示され、肝がん幹細胞療法の有用性が示唆された。4) 肝がん幹細胞に特異的にTERF2遺伝子発現を抑制する遺伝子を同定し、新規抗がん剤治療法の開発が進行中である。5) 新規抗がん剤を用いた肝がん診断法の有用性が示唆された。6) 樹状細胞を中心とした肝がんの免疫療法に関する臨床試験が推進した。7) 各種新規抗がん剤を用いた安全性、治療効果比較のための臨床試験が開始された。今後の進展が期待できる。</p>	<p>全体研究としてソラフェニブとミリプラチンの治療効果ならびに安全性調査を「肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針2010年度版」にまとめた。また、新規抗がん剤の分子機序の解明、免疫療法の開発、癌幹細胞をターゲットとした治療法の開発に関する研究を行った。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究</p>	<p>52,800,000</p>	<p>進行肝がん</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p>ウイルス性肝炎に対する分子標的治療薬に関する研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>金子 周一 (金沢大学 医薬基礎研究 疫学保健学系)</p>	<p>B型肝炎(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)感染から肝硬変に進行、あるいは肝細胞がんを併発して死亡する患者数は我が国だけでも年間5万人に及ぶ。HBVに対して核酸アナログ製剤が使用されているが薬剤抵抗性の出現と長期間にわたる服薬が問題となっている。HCVに対してベグインターフェロン/ソラフェニブ併用療法が行われているがHCVの排除が得られる率は5割に過ぎない。本研究の目的は、肝炎および肝がんを対象に新たな診断法を開発するとともに、siRNA製剤および特殊ペプチド製剤を用いた創薬研究を行うことである。</p>	<p>トランスクリプトーム、プロテオーム、脂質解析を駆使して診断法の開発と標的分子を同定するとともに、独自の創薬技術として期待されるsiRNA製剤および特殊ペプチド製剤の創薬研究を行う。本研究は3年計画で実施し、本年は初年度である。</p>	<p>診断法の開発および治療の標的分子の研究では、肝炎では、RANTESがC型肝炎の治療抵抗性の独立した因子として抽出された。酸化ストレスマーカー候補MnSODの意義について解析し、CCクモカインの1種を同定した。肝がんでは、AFP、EpCAM陽性肝がんの特徴を明らかにするとともに、EpCAMを標的とする治療法開発の分子基盤を示した。また、micro RNAであるlet-7a/b/c-miRの発現を抑制していることを示した。ヒト肝細胞置換キメラマウス(PXBMマウス)のHBV感染における肝障害と線維化を模した。脂質ラットの研究では脂肪と関連する118種類のタンパク質を同定した。いくつもの分子については免疫化学的にも脂肪滴への存在を確認し、IMP1及びIMP3はウイルスラファウイルスに感染する可能性を示唆した。活性化していると推定される創薬ネットワークを抽出するシステムを構築した。また、創薬研究は、siRNAと特殊ペプチドを用いる研究を行った。HCVの5'非翻訳領域(5'UTR)にデザインしたsiRNAのうち高い活性を持つものを得た。HCVのE2タンパク、ならびに肝臓のマーカーであるEpCAMに結合する特殊環状ペプチドの探索を行って候補ペプチドを得た。</p>	<p>肝炎および肝がんに対する診断法および治療の標的分子に用いる分子が同定された。HCV複製を抑制するsiRNA、および、肝がんを抑制する特殊環状ペプチド創薬の基礎研究が行われた。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究</p>	<p>56,400,000</p>	<p>肝臓癌、C型肝炎</p>	<p>核酸</p>	<p>アナログ製剤</p>
<p>医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究</p>	<p>平成22(2010)年度</p>	<p>大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)</p>	<p>医薬品開発およびその承認申請に必要な各種試験および市販後の安全性確保のために必要な情報収集等に関する手段を標準化し、国際的調和を計ることによる医薬品開発を促進するとともに、社会的に受け入れられるよう改善を図る。</p>	<p>分担研究者を中心に産・学・官の専門家からなるワーキンググループを構築し、検討を進めるとともに、国際的協議を行う。</p>	<p>1. 医薬品の安全性に関する非臨床研究〇バイオ医薬品の非臨床評価に関する国際的指針(GL)の補遺について検討し、ほぼ国際的合意が達成された。〇光毒性試験GL策定のための国際的枠組みができ、国内準備と対応を行った。〇がん原性試験についての国際的GL改訂に向けての状況は流動化しつつある。〇行政的に推奨されるin vitro生毒性試験はなかった。〇わが国の法規制において、アジュバントの位置づけがなされていない問題を指摘し、考察した。2. 医薬品の品質および安全管理について〇遺伝毒性試験物について、DNA反応性不純物の詳細はヒュームス試験と構造活性相関によることとした。金属不純物に関するGL作成に向け、金属の安全性評価を進めた。〇医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針において、出発物質を選択する際には通常2反応工程以上を示すことが推奨され、ICHガイドライン(案)と内容的に大きな差はないと推定された。3. 医薬品の有効性・安全性に関する研究〇小児試験におけるアセント文書について、再検討を要する事項について抽出し、検討を開始した。〇医薬品情報について、ICH要件に合うISO規格化を達成するには、開発主体であるSDOとの連携、討議を得たテストとフィードバックが決定的に重要である。規格制定後に高い国際規格を維持するためには、ICHの活動を基にした議論・継続的に活用される仕組みが必要である。4. その他〇心毒性、筋肉毒性および神経毒性バイオマーカーとして有望なものがあった。重要なマーカーについては、産学官の協力で開発・評価を進めていくことが適切である。</p>	<p>遺伝毒性試験GLを除き、各分野について、大きな進展が認められた。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 医薬品・医療機器等シミュレーション・サジェンズ総合研究</p>	<p>21,000,000</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p>—</p>

小児等の特 殊患者に対 する医薬品 の適正使用 に関する研究	平成 22(2010)年 度	伊藤 進 (香川大学 医学部)	本研究の目的は、小児薬物療法における医薬品の適正使用のため の本邦における未承認薬・適応外薬の解決及び薬物療法関連 情報の伝達手段の確立である。	研究分担者と小児関連学会の研究分担者より、研究分担者は、未 承認薬・適応外薬の解決のために①各施設における小児薬用量 と薬物相互作用を調査する②小児薬の適正使用に関する情報 の伝達に関する情報収集とその紹介③小児薬物関連情報の伝達手段 の確立のために新生児医療連絡会のメーリングリストを使用した 情報伝達システムの構築を行った。小児関連学会の研究分担者 は、①小児医薬品に関する情報の各分科会での共有の方法② コトバンクデータベース構築③ガドドランでの適応外使用④ 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議への候補薬 ⑤日本医師会治療センターの医師指導療法への候補薬などにつ いての検討を行なった。	小児薬用量の実態調査において小児薬用量が定まった投与がなされてい ないことや 薬物相互作用で問題のある例が突出された小児薬用量のガイドライン 作成に関しては小児薬物相互作用に関する情報もあつた。また、小児薬 の実験的データ不足と見られる点も指摘されている。小児薬の調査 から小児薬物療法の臨床の現場まで小児薬物療法の適正使用に関 する点の問題が浮き彫りになった。小児関連学会の研究分担者によつて それぞれの関連学会でも最解決の望まれる未承認薬・適応外薬の実態調査やコトバンク研究がなされた。 研究はこれからの医薬品解決の原動力となる「医療上の必要性の高い未承認 薬・適応外薬検討会議」への候補薬として研究がなされた。この検討会議の対 象とならない医薬品も多く選定され使用の問題点が指摘されている。今後これらの 医薬品の解決法の検討も必要である。	本邦における未承認薬・適応外薬の実態調 査、「医療上の必要性の高い未承認薬・適 応外薬検討会議」への協力、諸外国の小児薬 品関係の情報収集を継続して行なうことが重 要であった。また「医療上の必要性の高い未 承認薬・適応外薬検討会議」に採択され ない医薬品に対する適正使用の方法論に関する 検討することも必要であった。	厚生労働科学 研究費補助金 健康安全確保 総合研究分野 医薬品・医療機 器等レギュラ トリー・サイエ ンス 総合研究	13,000,000	-	-	-
ウイルス検 出を目的と した体外診 断薬の再評 価技術基盤 に関する研究	平成 22(2010)年 度	小林 和夫 (国立感染症 研究所 免疫 疫学部)	ウイルス感染症体外診断薬の臨床医学領域における問題点を抽出 し、体外診断薬の再評価に基盤を提供し、臨床<→基礎医学 領域の双方向的連携した研究を推進することを目的としている。	捕捉法により検出されたHSV-IgM抗体は初感染の臨床診断に合致した。季節性イン フルエンザ迅速免疫診断12キットの最小検出感度は1000 copiesの格差を示した。季節性 インフルエンザ迅速診断キットの感度は新型インフルエンザ(2009 A/H1N1) に対し、季節性インフルエンザと同等の性能を示した。新型インフルエンザウイルス のみを特異的に検出する迅速診断キット(所要時間:約10分)を開発した(感度: 90.6%、特異度:99.7%)。水痘抗体(Cytomegalovirus(CMV))抗体測定方法間の互換性 を明らかにした。思春期女性のCMV抗体陽性率は約5%であり、先天性CMV感 染の危険性が安定的である。風疹①国内標準血清検体の国際標準血清に対する相 対力価を測定し、100 IU/mlと決定した。抗A型肝炎ウイルス(HAV)単一クローン抗 体を用い、抗原捕捉法による構築した。現行の抗HAV-IgM抗体検出キットの性能評 価で、測定値がキット間で乖離する例を認めた。2010年の世界保健機関-生物製剤 標準化に関する専門家委員会において、国立感染症研究所は国際共同研究に参 加し、国際標準品候補:HBV-遺伝子型、HEV-RNA、HIV-RNAやEBV-DNAの測定結果 を報告し、体外診断薬の精度管理に資する標準品の整備をした。	ウイルス感染症診断におけるキット間の性能 格差を是正すること、新興感染症(例:新型イ ンフルエンザ)の迅速診断キットの開発、加 えて、体外診断用医薬品の評価と精度管理に 関し、国際標準品候補の整備は感染症医療の 総合研究分野 医薬品・医療機器等レギュ ラトリー・サイエンス 総合研究	厚生労働科学 研究費補助金 健康安全確保 総合研究分野 医薬品・医療機 器等レギュラ トリー・サイエ ンス 総合研究	12,000,000	A型肝炎	-	-	
日中韓大 臣閣下基 づき医薬品 の民族差に 関する国際 共同臨床研究	平成 21(2009)年 度	川合 真一 (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、遺伝的な背景が類似していると思われる日本を含む東アジア 地域を一つの地域として症例を登録し、効率的に日本人を含む東 アジア諸民族を国際共同治験に組み込む治療システムが考えら れる。しかし、医薬品の有効性及び安全性は、遺伝子などの内的要因 以外にも環境などの外的要因にも影響を受けることから、東アジア 諸民族での医薬品の応答性に関する全般的な民族差についての 科学的な検証を行う必要がある。そこで、本研究では、日中韓 米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、 東アジア民族間の薬物動態特性を厳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。	2007および08年度に国立医薬品食品衛生研究所の頭金正博氏を 中心とした厚生労働省研究費が組織された。東アジア諸民族および 欧米民族を対象にした治験データが原著論文として公表された 臨床研究データなどを用い、薬物動態学的観点から民族差に関 する包括的な検討を行った。その結果、東アジア民族間で薬物動態 において民族差が示唆されたモキシロキサシン、シンバスタチ ン、メロキシカムを臨床試験の候補薬として選定し、モキシロキ サシンの4か国における臨床試験を実施した。	モキシロキサシンの臨床試験を終了したところであり、薬物動態解析を実施中であ る。また、同時シンバスタチンの2か国における試験計画立案中である。シンバ スタチンの残る2か国における臨床試験とメロキシカムの4か国における臨床試験は、 2010年度に計画している。	文献にて民族差が示唆されたいくつかの候補 薬について日中韓米における臨床試験を行 うことを計画した。一部は実施され、現在データ を解析中であり、順次公表を予定している。	厚生労働科学 研究費補助金 行政改革研究 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)	219,786,000	-	-	-
角膜全層の 再生医療技 術の開発およ び臨床応 用に関する研究	平成 21(2009)年 度	西田 幸二 (東北大学 大学院医学 系研究科 神経・感覚 器病態学講 義・眼科視 覚科学分野)	重篤な角膜炎に対して現在角膜移植が実施されているが、わが 国では就職数に絶対的に少なく、また他家組織による拒絶反応の ため角膜移植が成功しない。本研究では、自家細胞と人工材料を 用いて全層性再生角膜を製作する技術を開発し、免疫抑制剤を必 要としない安全性で有効な角膜再生治療法の開発を行い、臨床 応用の実現化を目指している。3年計画の3年目に当たる本年は、角 膜上皮、角膜実質、角膜内皮のすべてに昨年度までに得られた 知見および技術の課題をふまえて、角膜全層の再生医療技術を開 発させ、臨床研究の構築を行った。	角膜上皮については、医師、生物統計家、薬事法の専門家、ORC など多くの専門家と共同「角膜プロトコル」を作成した。さらに、抽 出細胞シートを共同「角膜プロトコル」の管理下で行うため、OPCの整備を 行った。角膜実質については、これまでに独自に開発したラージ ゲル製のゲル作製条件の最適化と、透明化皮膚移植術の開発を進 め、動物実験を中心として評価を行った。角膜内皮については、 角膜内皮移植細胞への分化誘導条件を検討し、さらに細胞シートを 作製して機能評価を行った。また、移植用キャリアシートの開発も 行った。	角膜上皮については、臨床プロトコルの作成をおこない、臨床試験の準備をさらに 進めることができた。OPCの準備も完了したことから、施設間においてもGMP準 備の細胞調整の準備が完了した。今後、多施設共同臨床研究を行うことで、さら に本法の有効性及び安全性が証明されること期待される。角膜実質については、 線維結合組織型ラージゲル製法による角膜実質を構築し、移植試験等にて一定 の有効性が確認された。しかし、臨床応用を考えた際にはさらに機能向上を図る必要 性がある。そのため要素技術として、新規移植技術、添加物導入技術、細胞培養技 術等を開発した。また透明化強膜および皮膚移植術といった独自の技術を開発す ることができた。角膜内皮については、眼組織由来の細胞から角膜内皮細胞を分化 誘導し、誘導性角膜内皮細胞シートを作製することに成功した。誘導性角膜内皮 細胞は角膜内皮と同様にポンプ機能およびバリア機能を有していた。また、移植に 用いるキャリアシートについて、細胞培養および物質特性、生体適合性の検討の結果、ゼラ チンハイドロゲルシートを開発することに成功した。	角膜上皮、実質、内皮それぞれの特徴を 角膜全層の再生医療技術を開発できた。今 後は、角膜全層の再生医療の実用を目指す。	厚生労働科学 研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 再生 医療実用化研 究	30,700,000	-	免疫	抑制剤
ヒト心臓 多能性幹 細胞増殖 因子bFGF 分泌シ ートのハ イドロゲ ル移植 による心 筋再生 医療の多 施設共同 臨床研究	平成 21(2009)年 度	松原 弘明 (京都府立 医科大学 医学研究 科)	我々は、少量のヒト心筋材料よりヒト心筋幹細胞の単離精製・増 殖法を世界に先駆けて確立した(国際特許:WO2006/093276)。臨床 応用化にむけて、動物を用いた前臨床試験を実施し、安全 性・有効性を検証する。その結果をもとに、臨床試験phaseI/IIの プロトコルを製作して、重症心不全への心筋再生医療の実現化 を目的とする	1)厚生労働省科学技術振興センター幹細胞臨床研究に関する審査 委員会にて前臨床試験が承認されるための、GMP準備CPC整備、 細胞培養技術・細胞品質・移植技術の検証のための基礎実験を 実施する2)臨床試験プロトコル作成と第1相臨床試験:大動物 臨床試験の成績をもとに第1相臨床試験プロトコルを作成する。低 心機能(EF<35%以下)で、冠動脈バイパス形成術を受けた末期 心不全(虚血性心臓病)を対象に、bFGF徐放ゲラチンシート+心筋 幹細胞移植(約1千万個)を組み合わせたハイブリッド療法で第1 相安全性確認臨床試験を厚生労働省に申請する。	「第1相安全性確認臨床試験」重症虚血性心不全に対して、厚生労働省の 「幹細胞臨床研究実施計画申請書」重症虚血性心不全に対するヒト心臓幹 細胞と幹細胞増殖因子bFGFのハイブリッドが自家移植療法の実験の プロトコルを作成し、申請した。平成21年9月に承認され、現在は第1相安全性確認臨床試験中であ る(症例)。上記臨床試験の有効性確認試験(40症例)を実施する。プロトコルの概 要は前項のとおり。年齢:症例登録時に年齢20歳以上80歳以下2)心 臓機能:前項5-2のLVEFにて15%以上、35%以下3)臨床病期(心不全分類) stage D4)臨床症状(心不全重症度): NYHA III&IV(5)冠動脈バイ パス術適応病変:前項5-2の冠動脈造影法において主要冠動脈に有意狭窄を 有し、冠動脈バイパス術の適応がある	我々が世界に先駆けて開発したbFGFシート併 用心臓幹細胞移植療法は、心機能改善効果 と心筋分生効果、移植後細胞生存率などから考 えられて世界でも優れた心筋再生医療であると結 論される。GMP準備CPC活用、細胞培養技 術・細胞品質・移植技術の検証、臨床試験プ ロトコルの妥当性は、厚生労働省科学技術 振興センター「幹細胞臨床研究に関する審査委員会」 にて承認された。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 厚生科学基盤 研究分野 再生 医療実用化研 究	41,410,000	末期的心不全(虚血性心臓病)	-	-
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 21(2009)年 度	高戸 敏雄 (東邦大学 医学部附属病 院)	本研究は、3次元再生軟骨、TEC再生関節軟骨、PRP複合3次元 骨の産業化を最終目標として、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21年度には、厚生労働省の指針に基づき、安全性・有効性の データを収集した。3次元再生軟骨(軟骨)は、ポリ乳酸(PLA)足 場素材の製造方法を確立し、安全性試験、DLLA抽出方法確認試 験、細胞毒性試験、細胞を用いる復帰突然変異試験を行った。細胞 の安全性に関しては、安全性検査(G band)を、有効性に関してビ ーリングを用いた自家軟骨細胞移植を行った。TEC再生関節軟骨で は、安定的にTECを供給できる自動培養技術を開発した。合わせ て軟骨培養・発熱性試験・急性全身毒性試験・刺激性/皮内反 応試験・血液適合試験・細胞毒性試験を委託して行った。PRP複 合3次元骨では、3次元骨芽細胞組織にPRP複合3次元骨を添加 し、細胞増殖活性を評価した。またラット大腸骨幹細胞を作製した 次いでPRP複合3次元骨を埋植し、マイグロCT(SMX-900CT、島津) および組織学的評価を行った。	3次元再生軟骨では、足場素材がGLP準拠で安全であることを確認した。また、細胞 の染色体検査も安全であった。また、細胞プロセスセンターの設備、体制を整 備した。自家軟骨細胞移植では、生体軟骨に適合しない3次元形状や力学強度を得 た。TEC再生関節軟骨では、自動培養装置による関節軟骨細胞の培養4週間 で1000μmの組織から最大2x10 ⁷ cellsの増殖が可能であった。また、TECの安全性を確 認し、良好な結果を得た。PRP複合3次元骨に関しては、細胞増殖活性への効果を確認 し、有効性を確認した。PRP複合3次元骨をラット大腸骨欠損モデルへ埋植し、骨 新生の増加を確認した。	3次元再生軟骨では、再生軟骨組織に用いる 足場素材及び細胞の安全性を確認し、ビー リングを用いた自家軟骨細胞移植で有効性を示 した。TEC再生関節軟骨に関しては、滑膜関 系軟骨細胞の増殖を促進させる無菌清浄地 の開発に成功した。また、安全性試験を行い良 好な結果を得た。PRP複合3次元骨の骨芽 細胞増殖活性向上効果及びラット骨欠損にお ける骨新生促進効果が示された。	厚生労働科学 研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 再生 医療実用化研 究	49,800,000	-	-	-

再生医療実用化加速に関する詳細基準ミニマム・コンセンサス・パッケージの策定に関する研究	平成 21(2009)年 度	早川 義夫 (近畿大学 薬学総合研 究所)	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。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱うようにすることが極めて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品品質、製造管理面の留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産学・官が共通に参画でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージを策定することを旨とし、初年度はそのための基礎的な調査・研究を行った。	1)規制環境の差に関わらず適用可能な細胞、組織加工製品向けのGTPPガイドラインの在り方の検討、2)臨床研究および治験の各段階で必要となる要件の整理、3)海外の規制における製品の各種要件の重みづけに関する評価、4)加えて4)ヒES/iPS細胞を加工した製品の品質・安全性の確保における課題の分析、および5)細胞の特性解析における糖解析法の有用性の検討を実施した。	1)医薬品1314号通知別添1「細胞・組織利用医薬品等」の取扱い及び使用に関する基本指針考案)および再生労働者「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」等を検討し、他指針等を参照するとともに独自に独立型GTPPの案を作成した。2)各種関連ガイドラインから臨床研究および治験の各ステップで必須となる要素を抽出し、3)欧米の規制中の現状下(未承認・小規模生産等)での使用においても必要とされる製品の要件を抽出した。4)ヒES/iPS細胞加工製品に特有の留意点を抽出した。5)細胞の糖タンパク質分析手法が細胞・組織加工製品の製造の様々なステップにおいて有用であることを示した。	製品の製造・開発の各段階別にミニマム・コンセンサス・パッケージの案を整理することができたことから、今後は各種規制環境の中で製品の製造・開発の各段階における個々の要件・試験を行い、その必要性・技術的課題の科学的検証を行い、評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ(案)の策定、および製品種別の上乘評価方策に関する明確化を行う。	厚生労働科学研究費補助金 再生科学基盤 研究分野 創薬 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラームド研究)	50,000,000	—	—	
ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬・テラームド研究	平成 21(2009)年 度	戸田 達史 (神戸大学 大学院 医 学研究科)	パーキンソン病(PD)につき1)SNP chipによる全ゲノム関連解析を行い、疾患感受性遺伝子を10個以上同定する。2)同時に日本で発見された抗PD薬レソニナドを中心に抗PD薬の反応性、副作用とSNPの関連を明らかにしてテラームド治療法を確立する。3)同定された疾患感受性遺伝子の機能解析、蛋白構造解析などに基づく創薬の候補化合物探索と日本発のパーキンソン病創薬、をめざす。	1)500K SNPチップを用いた全ゲノム関連解析2)病原遺伝子が未知の常染色体劣性晩発性PD家系遺伝子3)COMT阻害薬の効果推測式の作成4)パーキンソン病と心臓交感神経機能	パーキンソン病(PD)の感受性遺伝子を同定するため、日本人のPD 2,011検体、対照18,381検体を用いて、ゲノムワイド関連解析と2つの再現研究を行った。我々は、1q32 (P = 1.52 × 10 ⁻¹² , PARK16) と、4p15 (P = 3.94 × 10 ⁻⁹) に、新しいPD感受性遺伝子座を同定した。さらに、8qamp;#1537-synuclein (4q22, P = 7.35 × 10 ⁻¹⁷) とLRRK2 (12q12, P = 2.72 × 10 ⁻⁸) の領域に疾患感受性座を抽出した。白人集団の関連解析の結果と比較することにより、我々は、人間間で共通したPDリスク遺伝子座として、PARK16、SNCA、LRRK2、A種差を示す遺伝子座として、BST1、EMAPIを見出した(Nat Genet 2009)。原因遺伝子が未知の常染色体劣性晩発性PD家系(ヒトゲノム)を同定し、その遺伝子座を決定し、さらに変異を有する候補遺伝子候補を同定した。パーキンソン病におけるWearing off現象改善薬のCOMT阻害薬の効果について、50例のL-dopa test施行例の検討から効果予測式を作成した。心エコーでは左室糸状バニャゴニドで用量依存性に心臓弁膜症の増加を確認した。MIBG検査では初期パーキンソン病患者での正常者が10-15%存在したがこれが全てパーキンソン病であるかは今後の検討を要する。	GWASではPD発症に関わる、2つの新しい遺伝子座を同定した。また、常染色体優性遺伝性PDの原因遺伝子の、典型的PDへの関与を証明した。当該年度の研究は、翌年9月まで延長することとする。	厚生労働科学研究費補助金 再生科学基盤 研究分野 創薬 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラームド研究)	38,268,000	心臓弁膜症、パーキンソン病 (PD)	COMT	阻害剤
関節リウマチにおけるテラームド医療実証研究	平成 21(2009)年 度	鎌谷 直之 (東京女子 医科大学 附属膠原病 リウマチ痛 風センター)	関節リウマチ(RA)における個別化医療を行うためには研究段階から臨床への橋渡しのロードマップ作りが重要である。関節リウマチに用いられる薬物、生物学的製剤、メトトレキサート、スルファサラジンなどの効果、生物学的製剤については遺伝的多型の関連を示唆する結果が得られたものの再確認が行われていない。メトトレキサート、スルファサラジンについては再確認が行われ、関連は関連しないものと確認された。しかし、実際には前向き研究で遺伝子解析などの程度の有用性と関連するかの確認はまだ得られていない状況である。今年度は引き続き前向き研究によりRAの治療薬と遺伝子の関連を確認すること、メトトレキサート使用に遺伝子検査を行った場合の医療経済分析を行う事、東京女子医科大学以外の施設において実施できるかを確認することを目的とした。	臨床現場で十分に倫理問題を考慮して研究の説明、遺伝子の解析、結果の解析などを行った。遺伝子型決定は既存の確実な方法で品質管理を行いつつ実施した。	今年度の東京女子医科大学の研究では前向き研究によりスルファサラジンの投与をNA12多型に基づいて行うことにより重症副作用が減少する事が示唆された。しかし、個人の遺伝的検査をランダム化して行う事は患者の納得が得られにくい事がわかった。引き続き、MTHFR遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済分析を行ったところ検査費用の削減は34000円であることが示された。また、東京女子医科大学の研究によりフォーマコグミクスにおける患者への事前評価や遺伝カウンセリングの対応のための説明書やDVDの有効性に関するデータが得られた。国立国際医療センターの研究は説明書やDVDの有効性に関するデータが得られた。重要皮膚副作用とNA12多型の関連等の有用なデータが得られた。順天堂大学の研究では高齢者における関節リウマチの特性が研究され、臨床検査値異常が多いという特徴が十分に抗リウマチ薬の投与が少なく、疼痛活動性コントロールも不良である事がわかった。また上田診療所の研究によると、一般診療所でもテラームド医療が可能である事がわかった。	関節リウマチに対する遺伝子検査によるオーダーメイド医療は應々の条件を注意深く考慮しつつ実施すれば有望である事がわかった。	厚生労働科学研究費補助金 再生科学基盤 研究分野 創薬 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラームド研究)	22,647,000	—	—	生物学的阻害剤
薬物誘発性肝障害患者のゲノム解析と発症機構研究	平成 21(2009)年 度	鈴木 洋史 (東京大学 医学部附属 病院)	本研究は、東京大学医学部附属病院における薬物誘発性肝障害(DILI)発症例を募集し、薬物血中濃度測定、遺伝子解析を網羅的に実施することで、原因薬剤やDILI発症に関わる遺伝的要因を解明すると共に、DILIの原因薬剤と疑われた薬剤を用いた、基礎研究を実施すると、DILIの発症メカニズムを解明し、適切な個別化薬物療法を提唱すること、そして創薬における肝毒性評価法を提案することを主たる目的として3年計画で実施されている。	研究最終年度目となる平成21年度には、累積されたDILI症例を対象に、GWASも含めた遺伝子解析を実施した。また、メタボローム解析において、DILI発症時のヒトプラズマ中γ-Glu-ペプチド濃度の変動から、DILIの発症メカニズムに関する重要な示唆が得られたため、それを糸口とした基礎研究を更に推進した。	遺伝子解析の結果、今後さらに症例数を増やした検討が必須であるものの、日本人においては極めて稀なHLA-B*47がDILI患者群に2症例見出され、また、GWASにおいてはDILIリスクに関連するいくつかの候補遺伝子を見出すなど、興味深い知見が得られている。また、イラノソールおよびテクロロジンを併用した検討により、in vitroに脂質輸送阻害薬が vivoを反映することを確認し、創薬における脂質代謝型DILIリスクの評価に応用し得ることを示した。また、γ-Glu-ペプチド濃度の分析からDILIにおいては、何らかのメカニズムにより肝臓でケルタン濃度の低下が起こることが重要である可能性を示した。さらにヒトプラズマが臨床で用いられる薬剤によるDILIに対しても治療効果を有することを明らかにした。	平成21年度には、臨床的に問題となっているDILIに対し、1)遺伝的背景の解明によるDILI発症リスクの低減、2)肝毒性スクリーニング系の構築、3)DILI発症時の治療法提案、という3つのアプローチから研究を進め、それぞれのアプローチで重要な進捗があった。今後は本研究で得られた知見を学術論文・学会発表・WEBページへの公開などにより国内外に発信することで、DILI研究がさらに発展・深化し、DILIを完全に克服することが可能となることを期待したい。	厚生労働科学研究費補助金 再生科学基盤 研究分野 創薬 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラームド研究)	32,894,000	薬物誘発性肝障害	—	—
大規模発現解析より得られた新規酵素系心臓特異的ミオシン経路キナーゼ(CardiacMLCK)を利用した心不全治療薬の開発	平成 21(2009)年 度	北風 政史 (国立循環 器病センター 臨床研究開発 部)	心不全は高齢化社会の進行と共に急速に増加しており社会的にも重要な疾患である。しかし、いまだその病態は不明点が多い。また治療法も限られており、新たな治療薬の開発が待たれている。近年の遺伝子解析技術の進歩により、疾患をもつ臓器の遺伝子発現を網羅的に解析することが可能となった。その膨大なデータの中から創薬対象となる遺伝子抽出し、詳細に解析を行うことで、これらの解析を臨床応用に結びつけるための重要な課題である。本研究は、重症心不全患者の遺伝子発現の詳細な解析から得られた情報をもとに新規の病態遺伝子を発見し、その物質を利用した心不全治療薬をめざす。研究期間内にそれらの遺伝子産物をともに新しい診断薬等の開発をめざすことを目的とする。	重症心不全の心筋における遺伝子発現解析により、患者の病態と相関した発現変動する新規遺伝子cardiacMLCKを同定した。そこでcardiacMLCKの生体内および生体外における生化学的、生理学的役割を細胞および動物でもって検討した。さらにCardiacMLCKは心不全診断マーカーとして使用するために血中測定法の確立をおこなった。	cardiacMLCKは極めて特異的に心臓に発現していた。また、培養細胞を用いた生体内および各種実験動物を使用した生体内での機能解析によって、cardiacMLCKは心臓での発現変動する新規遺伝子の制御に重要な働きを示すことが示された。これらの作用・効果の検証を明らかにするためにCardiacMLCKをリソソーム消化させた基質とのみ結合する蛋白スクリーニングを行いあらたな結合蛋白を同定した。この蛋白は新たな心不全の治療・診断的になると期待される。さらに血中のcardiacMLCKを測定する系を確立した。今後、心血管疾患の診断マーカーとしての応用を図る。	重症心不全患者の協力のもとで行われた大規模な遺伝子発現解析により、新規心不全治療薬の候補候補であるcardiacMLCKを同定し、その機能解析を行った。その診断マーカーとしての応用に向け血中濃度測定系を確立した。今後さらにcardiacMLCKの阻害剤、活性促進剤などの新たな心不全治療薬の開発に向けた研究を進める予定である。	厚生労働科学研究費補助金 再生科学基盤 研究分野 創薬 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラームド研究)	38,185,000	心不全	cardiacMLCK	阻害剤
画期的な重長類HIV-1モザイクによる抗エイズワクチン評価基盤技術の開発に関する研究	平成 21(2009)年 度	明里 宏文 (京都大学 重長類研究 所)	抗エイズ薬開発やワクチン開発研究において、その安全性・有効性を評価する上で実験用サル種を用いたトランスジェニックサル種は不可欠である。本研究では近年確立された、サル細胞で増殖可能なサル指向性HIV-1クローンを用いてこれまで不可能とされてきたモザイク動物である実験用サル種「HIV-1感染・発症システム」を確立することを目的とした。	今年度は昨年度用いた第1世代サル指向性HIV-1を基に、サル細胞株での増殖能力向上した第2世代HIV-1クローンを構築した。これらのサル細胞及び個体レベルでの感染実験を行い、その感染増殖能力及び免疫応答について解析した。また、より優れたサルHIV-1病態モザイクを目指し、既に解析用サル種が充実しているアカゲザルに指向性を有する新規HIV-1クローン構築を進めたことと、今後順次得られるサル適応型HIV-1複製増殖素過程を解析するため必要となるゲノム解析基盤整備を行った。	第2世代HIV-1mtのカニクザル感染実験を行った結果、X4、R5-tropic HIV-1mt.のどちらも0.05%と比較し10倍以上の増殖効率を示した。また第2世代HIV-1mtはサル個体において潜伏感染しうることも、また0.003%の細胞を宿主とする抗ウイルス免疫応答により制御されることが示された。さらに第3世代HIV-1mtであるMN4R-3を得たこと、このクローンに新たに導入された部位IG11E (Gag-CA)のみであるが、カニクザルPBMCにおいて第1、2世代HIV-1mtと比較し増殖能が格段に向上した。HIV-1mt感受性に関するカニクザル個体差を規定するTrim5α遺伝子多型要因の解明に成功した。	本研究成果より、急性重長類モデルによる新規抗HIV-1薬剤や予防ワクチンの評価研究が実施可能となった。特に、HIV-1感受性に関するサル個体差を規定する宿主要因を同定することに成功し、一部のHIV-1高抵抗性個体を実験群から除外することにより信頼性の高い評価システムを構築できたことは高く評価できる。今後の新規治療薬やワクチン開発・臨床応用において非常に有意義と考えられ、社会的・厚労行政上でも高く評価できると思われる。	厚生労働科学研究費補助金 再生科学基盤 研究分野 創薬 基盤推進研究 (政策創薬総合 研究)	22,289,000	サルHIV-1	—	—

ヒト免疫機構を構築した新規「ヒト化マウス」を用いたエイズ治療薬評価系の開発	平成21(2009)年度	田中 勇悦 (国立大学法人・筑波大学 大学院医学研究科(医学部))	本研究は個体レベルで新規エイズ薬やワクチンの評価に不可欠な小型動物モデル「新規ヒト化マウス」を開発し、その最適化と普及化を図ることにより我が国内外でのエイズ戦略に寄与することを最終目的とする。平成21年度はHIV感染動物モデルとしてのヒト化マウスのさらなる改良と応用性について検証、組み換えVSVを用いる新規治療法の検証、および最近のエイズの臨床像の特徴を明らかにすることを目的とした。	これまで日本で独自に開発された「超」免疫不全マウスを用いて成人末梢血単核球や脾臓血由来造血幹細胞(HSC)を移植し移植後の異なる最適な遺伝子型を回った。感染に使ったHIVは細胞指向性の異なるHIV-1クローン株を用いた。感染実験は、各施設でのP3実験室で行った。(倫理面への配慮)本研究は各研究機関のバイオエーザード委員会、動物実験委員会、遺伝子組換え生物等使用実験安全委員会、倫理委員会の承認を得て行った。ヒトサンプルの使用については利益ならびに人権保護の取り扱いに十分配慮した。	数々のヒト化マウスは用途に応じて使い分けることにより、R5指向性およびX4指向性HIV-1の感染感受性感受性を再現して、ヒト化マウス、薬剤の評価系をモデルとしてその応用性を示した。さらにHSC移植ヒト化マウスでは、ヒトHIV感染が再現できるとともにエイズ日和見感染の治療を目的とした薬剤等の評価にも応用できると期待された。一方、ワクチン評価系としてのヒト化マウスを普及化するため、樹状細胞(DC)の分化培養方法を樹立し、DCを免疫に用いることによりHIV-1感染を抑制するT細胞免疫応答を惹起できることを確認した。また、HIV-1がIFN- α 誘導を介してマクロファグの分化増殖を惹起することを明らかにした。一方、新規エイズ治療法としてHIV-1の受容体とX4L2を発見する組み換えVSVは、HIV-1感染細胞を破壊することを示した。今後は、HIVの複製にも対応する治療を確立するために、患者のHIVを対象とした治療薬選択やテラペイティ樹状細胞ワクチン等の新規エイズ治療開発に本成果が応用されることを望む。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学 創薬研究分野 創薬基礎推進研究 (政策創薬総合研究)	19,088,000	ヒトHIV感染 免疫
人工シグマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立	平成21(2009)年度	鈴木 和男 (千葉大学 大学院医学研究科)	重症感染症や川崎病の治療に使用されている大量免疫グロブリン治療法は、本年1月に血管炎Churg-Strauss症候群への適応拡大されるなど、需要が増加すると共に免疫グロブリン製剤の安全性や医療経済の観点から、人工化することが今目的急務である。本研究では、人工免疫グロブリンの産生とその力価判定法を目的とした。	1. 基礎成分会=1)人工シグマグロブリンの塩基配列解析から有効クローン選択と精製。2)in vitro評価系の開発、固相化免疫グロブリン製剤のヒト末梢血単核球への作用解析、IFN- α 産生能、pDC数および血中IFN- α 、 β の測定。3)モデルマウスでの評価：CAWS誘導冠状動脈炎=MPO-ANCA値、サイトカイン/ケモカインでの評価。4)新たな評価系と発症機構：フーヘムによる自然炎症、多発性炎症、DNAマイクロアレイ解析、食細胞機能異常。2. 臨床分科会=1)臨床試験に向けたIVig治療に関する研究：MPO-ANCA陽性血管炎へのIVIgによる急性期治療の可能性。急性期川崎病血管炎での心筋ストレスマーカー-BNP/TroBNP値、肺動脈出血をきたしたANCA関連血管炎の寛解導入療法中の急性心不全に対するIVIg療法の有用性、MPO-ANCA関連血管炎に対する低用量免疫グロブリン静注療法、MPO-ANCA陽性Churg-Strauss症候群の臨床的検討。2)臨床研究および疫学。3)安定性と毒性試験：安定性、毒性試験。4)国際評価関連-新基準に関する国際会議。	1)ヒト型の臨床試験に向けてプロタイプクローンの構成の絞り込みと大量生産を試みた。2)モデルマウスによる力価判定法を検討した。3)体外診断法開発の検討：免疫系と血管内皮細胞の機能を測定した。4)臨床試験をみずいた臨床研究：血管炎の治療成績の新知見と人工免疫グロブリンの治療効果。安全性向上の動物実験の評価と治療法のアドバイス。以上より、ヒト型人工免疫グロブリンのクローンの構成の絞り込みと大量生産の試み、in vivoでの評価法ができた。IVIg治療の力価判定に選択したパラメータは、運営委員として新基準策定に加わった国際評価会(AGR/EULAR)でとりあげられた。	人工化免疫グロブリンのプロタイプクローンの絞り込みと精製、モデルマウスおよび免疫系と血管内皮細胞を使ったin vitroでの体外評価法がほぼ出来上り、臨床試験をみずいた基礎と臨床とのチームワークによる評価法がほぼ整った。国際評価会議の運営委員として新基準策定に加わった。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学 創薬研究分野 創薬基礎推進研究 (政策創薬総合研究)	33,260,000 川崎病、Churg-Strauss症候群 免疫 グロブリン製剤
政策創薬総合研究	平成21(2009)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)	本研究事業では政策創薬総合研究とエイズ医薬品等開発研究を実施し、その目的は、画期的・独創的な医薬品の創製と先端技術の医療・医療への応用の実現に向け、創薬研究等の環境整備、基礎技術向上のための基礎研究の開発に資することである。特に、民間企業と国立研究機関の共同研究を主体とした研究の推進に力を入れている。	研究分野として、政策創薬総合研究は「種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、「政策の対応を要する疾患等の予防診断・治療法の開発に関する研究」、および「医薬品等開発のための画期的創薬方法の開発、およびヒト組織の利用に関する研究」そして、エイズ医薬品等開発分野では、抗エイズウイルス薬開発に関する研究を中心とした3分野の研究を展開した。また本研究の大きな特徴は、産官学が一体となって政策創薬分野における先端・基礎的技術の開発研究等を推進することである。	平成21年度は、重点研究(官民共同型)が7課題であり、企業79社、国立研究機関11機関、大学45校、団体・試験研究法人等9機関が参加して共同研究を実施した。また、若手研究者奨励研究は16課題を認定した。平成21年度は、研究分野、研究機関、研究推進方法等の変更後、最多の実施課題の最終年となり、事後評価と中間評価の課題数は、補助金型を含め60課題以上に登った。なお、事後評価の評価結果は、22年度申請課題の事前評価に反映する。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学 創薬研究分野 創薬基礎推進研究 (政策創薬総合研究)	575,054,000 種少疾病	
特異体質性薬物誘導性肝障害のバイオマーカーの検討および予測評価試験系の開発研究	平成21(2009)年度	横井 毅国 (国立大学法人金沢大学 医薬保健研究系薬学系)	ヒトに初めて投与される開発候補薬や、市販後に多くの患者に投与される薬が、ヒト特異的に重篤な薬物誘導性肝障害を発現する場合は現在でも少なくない。特異体質性肝障害の発症頻度は10万人に1人以下と非常に低い。医薬品の研究・開発段階で発症の発現研究について、本年度は特に免疫学的因子の関与を明らかにする研究を重点的に実施した。	In vitroの細胞評価系の構築においては、ヒトヘパトサイト由来の細胞を用いた。肝保護因子の検索、Th1およびTh2細胞の関与の検討においては、マウスを主に用いた。	(1)In vitro評価系の構築研究において、テルビガフインの処置によるTHP-1細胞のIL-8およびTNF α 産生増加には、ePR1/2遺伝子が重要な役割を果たすことが完了。薬物誘導性肝障害の予測に役立つと考えられた。(2)ジクロキサリニン誘導性肝障害における免疫学的因子の関与の研究では、ジクロキサリニン誘導性肝障害の発症にはTh2因子の関与が示され、薬物誘導性肝障害の新規の研究手法になると考えられる。(3)薬物誘導性肝障害に対するタキキニンによる肝保護作用機序の研究では、肝保護薬の創薬戦略に有用な情報を与える結果となった。(4)グルタチオン減少モデルラットにおける薬物誘導性肝障害の検討研究では、モデルラットが急性および慢性の薬物誘導性肝障害を高感度に投与できることを明らかにした。(5)ヒト肝細胞へマウスにおけるトロロクシタン投与実験を行った結果、肝障害マーカーの上昇が認められ、ヒトにおける副作用を未然に防ぐ有用な手段になると期待できる。(6)ヒトhepatocyte nuclear factor 4 α Omi/miR-24による制御は、miR-24およびmiR-34aによって負に制御され、細胞ストレスや代謝酵素の発現など広範な影響を及ぼしていることを明らかにした。	薬物誘導性肝障害のヒトにおけるin vitro予測系や免疫学的因子の関与について新規の知見を多く見いだす事が出来た。さらに、高感度モデル動物の作出、ヒト肝細胞モデルマウス利用、そしてmicroRNAによる核内転写因子の制御について、より詳細な検討に成功した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学 創薬研究分野 創薬基礎推進研究 (創薬バイオマーカー探索研究)	43,496,000 特異体質性肝障害
トキシコゲノミクスデータベースを活用した毒性メカニズムに基づく医薬品安全性評価に関する研究	平成21(2009)年度	漆谷 徹郎 (独立行政法人医薬品安全研究所 基盤研究部トキシコゲノミクス・インフォマティクス)	本研究は、トキシコゲノミクスプロジェクトによって構築された毒性学的統合データベース、解析システムであるTG-GATEsを活用し、(1)毒性試験に有用な安全性バイオマーカーの開発(2)安全性研究における種差の克服(3)トキシコゲノミクス手法のレギュラトリーメカニズムにおける基盤形成、の3点を達成することによって、創薬の加速化を図ることを目的とする官民共同プロジェクトである。	安全性バイオマーカーを、まずプロジェクト内データの範囲において合理性が立証されたもの(グレード4)、施設が異なっても再現性を示すもの(グレード3)、および、臨床での利用可能性が示唆されるもの(グレード2)、臨床で有用なマーカー(グレード1)と分類し、プロジェクトが終了するまでに、グレード3を30種以上、グレード2を1つ以上獲得することを目標に立てた。参加13社代表、基礎研究者、および分担研究者からなるバイオマーカーワーキンググループを組織し、テーマを分担した。また、種差の克服の手段として、臨床サンプルに適用可能な末梢血における遺伝子発現解析、末梢血中のmRNAやmiRNAの発現、更にメタボロミクス手法とゲノミクスデータの組み合わせなど、多くの手法を試みた。レギュラトリーメカニズム関係では、異なるプラットフォームにおけるiPSCジェネレーション試験結果の解析を進めた。分担研究者により、ヒト型の薬物代謝酵素をノックアウトしたマウスモデルの作成、グルタチオン枯渇マーカーの検証が行われた。次年度に予定されているデータベースの公開に向けた作業に入ったが、その一環として分担研究者による病理組織診断の検証が行われた。また、公募研究の3名の研究者との連携を深めるため、研究推進委員会を組織した。	グレード4の安全性バイオマーカーを累積で37種開発した。そのうち10種は、異なる施設や外部データにおいて再現性が見られ、グレード3と認定された。種は、メタボロミクスとゲノミクスを組み合わせたことにより、グレード2または1と評価できるマーカーが2種獲得し、特許の検討に入った。グレード以上のマーカーが複数得られたことは大きな成果である。	バイオマーカー創出の目標達成に目処が立った。以降、更に品質のバイオマーカー創出を目指し、また、データベース公開に向けた作業を進めたい。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学 創薬研究分野 創薬基礎推進研究 (創薬バイオマーカー探索研究)	347,077,000
疾患関連創薬バイオマーカー探索研究	平成21(2009)年度	山西 弘一 (独立行政法人 医薬品安全研究所)	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。	上記の目的のため、以下の手法を用いたバイオマーカー探索を実施した。1. 最新の質量分析計を用いたTRAQ法によるタンパク質の定量的解析法。2. リン酸化タンパク質、糖鎖タンパク質解析法。3. 血清・血漿・唾液・尿の前処理法。4. 2DIGAL法。5. 抗体プロテオミクス手法(フーヘム抗体ライブラリー技術)。6. 超高感度自己抗体検出法。7. フーヘム抗体ライブラリー技術。8. プロテオーム解析とトランスクリプトーム解析を統合させた統合プロテオミクス手法。9. 糖鎖構造の高精度、高感度検出法	1. TRAQ法を用いて、癌や自己免疫疾患などのバイオマーカー候補タンパク質を同定した。2. リン酸化タンパク質、糖鎖タンパク質の解析技術を開発し、ヒト大腸癌、乳癌組織中のバイオマーカー探索を開始した。3. 血液や唾液などの体液中の微量タンパク質・ペプチドを検出するための前処理法および測定法の開発を進めた。4. 2DIGAL法を用い、腎臓患者血清中のマーカー探索を行った。5. フーヘム抗体ライブラリーを用いた抗体プロテオーム技術により、ヒト肺癌組織のマーカー探索を行った。6. 患者血清中の疾患特異的自己抗体を超高感度に検出するためのデバイスを開発した。7. 上記のプロテオーム解析で見つかったバイオマーカー候補タンパク質の検証のためのMRM法の開発を行った。8. 統合プロテオミクスを用いて抗がん剤耐性に関わるタンパク質群および細胞内シグナルネットワークを同定した。9. 大腸癌と膵臓癌の糖脂質の構造を詳細に解析し、新規の癌特異的糖鎖抗原を同定した。	上記の複数の手法を用いることで、明瞭明細胞癌マーカーとしてannexin IV、大腸癌マーカーとしてeIF4 α isoform 1、膵臓癌マーカーとして血中prolyl hydroxylated α -fibrinogen、抗癌剤ゲムタビン毒性予測マーカーとして血中heptaglobin、炎症性自己免疫疾患マーカーとしてLeucine rich alpha 2 glycoprotein、大腸癌、膵臓癌マーカーとして新規の癌特異的糖鎖抗原(STIH)を同定し論文として報告した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学 創薬研究分野 創薬基礎推進研究 (創薬バイオマーカー探索研究)	281,981,000 炎症性自己免疫疾患 癌

RMOE法による心血管傷害モデルの開発と核酸医薬標的分子の探索	平成21(2009)年度	栗原 裕基 (東京大学大学院医学系研究科)	近年、マイクロRNA(miRNA)が、さまざまな生理機能や病態形成の担い手として、さらには創薬の標的として注目されている。本研究は、エンドソリナム受容体遺伝子座(ETAR)を標的とするリコンビナーゼ特異性カニクシ交換を用いたマウス遺伝学的研究を基盤として、心筋および平滑筋細胞におけるmiRNAの発現生理的役割の検証と標的分子の探索が可能なマウスモデルの確立を目標とする。これにより、心筋梗塞や血管病の病態に関与するmiRNAとその標的分子を同定し、核酸医薬開発への道を探る。	ES細胞のETAR遺伝子座に組み込みである変異lox配列に対し、Cre-ERT2(タモキシフェン誘導型Cre)、miR199a+miR214を含む遺伝子断片をそれぞれ、Adeno-Creを用いてノックインし、各ES細胞株をマウスでそれぞれした。また、ETAR-lacZ/EGFPノックインマウスにより、ETAR発現心筋細胞・平滑筋細胞の分布と動態を、lacZ染色、免疫染色、蛍光ラベルなどにより解析した。	ETAR-CreERT2ノックインマウスを樹立し、その解析のためCAG-GAT-lacZマウス、Ore誘導型TP発現マウス(DTR)との交配を開始した。ETAR-lacZ/EGFPノックインマウスの解析では、本研究の標的細胞であるETAR発現心筋細胞が発生初期に心流入路の周辺より領域に発生し、その後心室と両心房に分布すること、刺激伝導系の形成とも関連する可能性があることが示された。miR199a+miR214ノックインES細胞由来のキメラマウスに生殖細胞系移行が得られず、再度ES細胞のスクリーニングを行っているが、一方でmiR199a+miR214ノックインがmiR199a+miR214欠損マウスの表現型を部分的にシミュレートすることを確認した。その発現量は内在性miRNAの発現よりも低い。pri-miRNAの安定性・miRNAの発現量の至適配列を検討しており、良好な結果が得られた場合は今後遺伝子ノックインのデザインに応用する予定である。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎 研究分野 創薬 基盤推進研究 (生物資源・創 薬モデル動物 研究)	10,000,000	—	—	—	
精子幹細胞を用いた創薬モデルラットの作成技術の開発	平成21(2009)年度	篠原 美都 (京都大学大学院医学研究科)	本研究ではES細胞でなく、精子幹細胞に基づく新しいノックアウト技術による創薬モデルラット作成技術の開発を目的としている。ラットの精子幹細胞に遺伝子ラックとジエンターゲッティングにより遺伝子改変し、ホモ変異個体を作成する技術の確立を目指す。	平成21年度の研究では精子幹細胞の培養の基本的なプロトコルの改善と、クローンの樹立を中心に行った。	ラットGS細胞培養条件の改善については、血清濃度や低酸素下での培養、ラット系統の検討、薬剤選択法改善などにより、安定的に樹立することができるようになった。またこれまで無血清・フィーダーフリー培養は成功していなかったが、マウスGS細胞にて成功した。またこれらの条件検討を行いつつラットのクローンの樹立とクローンゲノムベクターの作成・遺伝子導入を行った。これによりクローンラットについてはHprt遺伝子につき44個、Ooccludin遺伝子にて146個のクローンを樹立できた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎 研究分野 創薬 基盤推進研究 (生物資源・創 薬モデル動物 研究)	10,000,000	—	—		
創薬および臨床試験の効率化に資するメタボリックシンドロームと心血管病のモデルラットの開発研究	平成21(2009)年度	加藤 規弘 (国立国際医療センター研究所・遺伝子診断治療開発研究部)	本研究は(1)ヒトの動脈硬化を模する上でのげっ歯類の弱点多く、コレステロール ester transfer protein (CETP)の欠損を補うべく、トランスジェニック(Tg)ラットを作成して、脂質代謝障害から動脈硬化への進展、特に心筋梗塞の新規モデル動物を開発すること、(2)メタボリックシンドロームなどのリスクファクターの集積に関して、代表的な組み合わせパターンを疾患モデルラットを新築に用いること、そして(3)これらを創薬および臨床試験の効率化に役立てるべく心血管病評価用ラットパネルとして整備すること、を主たる目的とする。	実施計画は大きく三つの部分から成る。一つ目は、高血圧自然発症ラット(SHR)にヒトCETPを導入したTgラットを作成する部分であり、二つ目は、同Tgラットも含めて、心血管病関連形質(リスファクター)形質と個々の臓器障害)を特徴的に有する近交系統ラット群から心血管病評価用ラットパネル)を作成する部分であり、三つ目は心血管病の病態探究である。	課題ごとに研究成果を記載する。1.ヒトCETPを導入したTgラットの作成ヒトApoC3 promoter(1.43-kb断片)とヒトCETPの全長 cDNA(1.57-kb断片)をSHRに導入して434個の胚に注入、70胚の産仔を得た。2.心血管病評価用ラットパネルの作成ラット染色体1番44番に注目してサブジェノミクシステムを6系統作成し、またdouble congenic系統を計4系統作成した。なかでも顕著な病態を示す系統として「劇症型糖尿病中易発症SHR」の作成に成功した。劇症型糖尿病中易発症SHRは、SHRSPよりも更に脳卒中を発症し易く、薬物モニタリングにおいて有用性が高いと考えられる。3.ラットの心臓の病態探究C3a受容体拮抗薬およびC3アンチセンスDNAを培養細胞(in vitro)と動物(in vivo)に投与したところKLF-5を介して、血管平滑筋などの間葉系細胞の形質転換、さらにアンジオテンジンの産生調節を生じた。高血圧とは独立した心血管病の病態機序の存在が示された。	CETPのTgラットに関してトランスジェニックの導入に成功し、期待通り、産仔が得られた。SHRでは、血圧とは独立した内因性因子として、補体C3の遺伝的障害が心血管病を引き起こしていると考えられた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎 研究分野 創薬 基盤推進研究 (生物資源・創 薬モデル動物 研究)	10,000,000	心血管病、 高血圧	C3a受容体	拮抗薬
カイコをモデル動物とした生活習慣病予防・治療薬の開発	平成21(2009)年度	関水 和久 (東京大学大学院薬学系研究科・薬学部)	日本人の食生活は、近年欧米化しており、糖尿病などの生活習慣病の患者は増加している。生活習慣病の治療薬の開発は急務となっている。我々は、安価で倫理的な問題が少ないカイコをモデル動物とした生活習慣病モデルの開発と、その疾患モデルを用いた創薬法の開発を目指している。これまでに我々は、餌に添加したグルコースによって血糖値が上昇、成長障害が起り、ヒトインシュリンによって回復するという糖尿病モデルの確立に成功している。本課題で、カイコの糖尿病モデルを用いて、血糖値を低下させる生薬、化合物の同定を試みる。さらに、カイコをモデル動物とした糖尿病、高脂血症モデルの確立を試みる。	高血糖カイコ、高脂血症カイコ、肝障害カイコに生薬、食品を投与し、それぞれの症状を緩和(血糖値の低下、血中中性脂肪濃度の低下、血中ALT濃度の低下)させるか検討した。	糖尿病モデルを用いて、生薬のジオウの熱水抽出成分に血糖降下活性があり、血糖降下活性を指標にジオウから血糖降下物質を単離した。また、単離した血糖降下物質は糖尿病モデルマウスに対して血糖降下作用を示した。また、糖尿病合併症の発症に關する血中のマドール反応を阻害するアミグリアーシンの投与により高血糖カイコにおける成長阻害が回復した。以上より、カイコの糖尿病モデルを用いて、哺乳動物の血糖値を低下させる化合物が同定できると、及びカイコモデル動物として糖尿病合併症モデルを確立できたと判断した。四角化炭素等の肝薬物の投与に依り、カイコの血中ALTが上昇した(肝障害モデル)。昆虫が生成できない胆汁酸を餌に添加することで、カイコの血中中性脂肪濃度が上昇した(高脂血症モデル)。また、血液注射では効果が無くても、経口投与を行う事によって、糖の吸収を穏やかにする物質(ガハ茶)を探索できる事を示し、その様な生薬として白糖蜜を特定した。従って、カイコをモデル動物として肝障害モデル、高脂血症モデルを確立できたと判断した。	糖尿病モデル、高脂血症モデル、肝障害モデルを用いて、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、肝障害治療薬の候補となる生薬、食品を特定できることが示された。本研究は、無脊椎動物を用いた生活習慣病モデルを用いて、その治療薬の候補を同定できるという初めての研究となった。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎 研究分野 創薬 基盤推進研究 (生物資源・創 薬モデル動物 研究)	10,000,000	高脂血症、 糖尿病	—	—
ヒトIPS細胞等応用による新規創薬評価系構築のための基礎研究	平成21(2009)年度	水口 裕次 (独立行政法人医薬基盤研究所 幹細胞制御プロジェクト)	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、細胞における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なされているが、分化制御等が不十分であり、再現性・安定供給に問題が認められた。本研究では、創薬研究の加速化および非臨床データのヒトへの外挿性向上等のため、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礎研究を行う。	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。当該年度においては、主にヒトIPS細胞から肝細胞への分化誘導、培養プロトコルの確立、IPS細胞作製法の改良、にかけて遂行された。	ヒトES細胞やヒトIPS細胞由来の内胚系系細胞に対してHEXを遺伝子導入することにより従来法と比較し飛躍的に効率良く肝細胞分化誘導可能であり、市販の薬剤の約50%を代替することが知られているOYP3A4の発現量については、初代培養肝細胞と同等のレベルであった。今後は、より機能性の高い成熟した肝細胞への分化誘導が課題となる。これまでヒトIPS細胞の培養法、分岐法、未分化マーカー発現プロファイル評価法、in vitroにおける多分化の評価法をプロトコル化した。今後、これらを用いて、各種細胞を詳細に、データ蓄積し、分化能と関連性を示す評価系を構築する。今年度設定したin vitroにおける多分化能の評価法は、基盤研究所研究室・細胞バンクホトームベーンに搭載し、施設情報を生物資源研究室より発行しているメールマガジンにて発信することで、より多くの研究者に情報提供する。また、これらの情報は京都大学山中研究室を中心とするヒトIPS細胞標準化研究へ情報提供を行っている。今後さらに、改良した無血清培養法をせと、各種IPS細胞株の分化能評価系開発への応用を行う。	ヒトIPS細胞からの高効率肝細胞分化誘導法を開発した。また、ヒトIPS細胞の培養法、分岐法、未分化マーカー発現プロファイル評価法、in vitroにおける多分化能の評価法をプロトコル化した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎 研究分野 創薬 基盤推進研究 (生物資源・創 薬モデル動物 研究)	48,450,000	—	—	—
新規遺伝子変異ラット作成技術に基づく生活習慣病・難治性疾患モデルラットの開発	平成21(2009)年度	中尾 一大 (京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学)	本研究課題は、新規開発した標的遺伝子変異ラット開発システムを用いて、生活習慣病や難治性疾患に関連する複数の遺伝子変異ラットを開発し、新規生活習慣病・難治性疾患モデルラットを樹立し、従来ラットにおいて実施・解析が困難であった系統的な生理学的解析、移植実験、薬理薬効評価解析などによる容易に実施する事により、生活習慣病関連疾患、難治性疾患の病態解明、新規治療薬の開発の同定および創薬開発を加速させることを目的とする。	最近、本申請研究分担者である芹川、真下らが開発した、ミュータジェンを用いた、生活習慣病や難治性疾患を模する遺伝子変異ラットを開発し、新規生活習慣病・難治性疾患モデルラットを樹立し、従来ラットにおいて実施・解析が困難であった系統的な生理学的解析、移植実験、薬理薬効評価解析などによる容易に実施する事により、生活習慣病関連疾患、難治性疾患の病態解明、新規治療薬の開発の同定および創薬開発を加速させることを目的とする。	現在までにレプテン遺伝子をはじめとする、複数の遺伝子の変異を有する遺伝子変異ラットを得、現在それら遺伝子変異マウスの表現系を解析中である。また、引き続き複数の遺伝子の変異をスクリーニングにより、新たな変異ラットが見つかり次第、それら個体変異も、表現系を解析を行う予定である。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎 研究分野 創薬 基盤推進研究 (生物資源・創 薬モデル動物 研究)	10,000,000	—	—	心不全、糖尿病、 高血圧	
ナノファイブリングを活用した創薬アプローチ	平成21(2009)年度	盛 彦三 (東海大学 薬学部)	分子標的薬剤の開発に向けて、標的タンパクの分子構造解析に基づく薬剤設計・探索(創薬スクリーニング)、と分子機能を蛍光イメージングで評価する技術(薬効スクリーニング)の開発を推進する。前者についてはVWFの重合体の切断に関わるADAMTS13の構造の決定と、がん細胞に特異的なイオン交換樹脂体(NHE1)調節因子CHP2の分子構造をもとにした医薬品のin vitroでの探索を行う。後者に関しては先天性情形、胃がん、白血病にかかわるSHP2の重合体の同定に関する探索ならびに、阻害効果の判定のためのアッセイ系の確立を目指す。	ADAMTS13-DTCSを糖鎖修飾酵素変異株CHO Lec 3.2.8.1に分泌発現させ、精製した。単結晶を得てSprng-8の放射光を用いて構造を決定した。X線解析で得られたCHP2-NH2領域の構造を決定し、Sigma-Aldrichの分子群から種々のフィルタを過し1,000分子を選択し、ドッキングシミュレーションにより結合性を判別した。ゼブラフィッシュにヒトSHP2変異株を表現させるために、pGS2ベクターに変異SHP2をコードするcDNAを挿入した。心臓の形態、ならびに高眼圧の距離ならびに両眼の大きさを指標にD61G変異体の発現によって、Noonan症候群の症状を呈すモデルを作成することができると否かを検討した。SHP2の基質の同定を試みた。	ADAMTS13のMFドメインを除くDTGS部分について構造決定を行った。既知のMD部分の構造決定と合わせてMD103ドメイン 部全体のモデルを世界で初めて提案した。また、ADAMTS13の分子表面にWF認識部位をマッピングした。NHE1のcDNAをCHP2の concavity内で結合部位から大きくずれることとを示し、この部位(hot spot)に結合する分子をドッキング・シミュレーションにより探索した。まずSHP2の基質分子を同定し、同分子が結合するTyrがSHP2によって変異もつ脱リン酸化されると示された。SHP2のリン酸化酵素ドメインの既知の構造をもとにして化合物ライブラリーの6,500化合物のドッキング計算を行い、候補化合物を選別した。	ADAMTS13-DTCSの構造を決定した。NHE1調節因子CHP2の分子構造をもとにがん治療に関わる医薬品を探索した。先天性情形、胃がん、白血病にかかわるSHP2の重合体の同定と、SHP2の阻害薬の候補化合物の探索ならびに、阻害効果の判定のためのアッセイ系を確立した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎 研究分野 医療機器開発推進研究(ナノデバイス研究)	29,693,000	Noonan症候群	—	—

種々のγ線放出核種を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンパウンドカメラによる複数核種同時イメージング	平成21(2009)年度	榎本 秀一 (独立行政法人理化学研究所 神戸研究所 放射線科学センター メタロミクスイメージング研究)	本研究は、複数分子同時イメージング装置(GREI)用新規医学核種合成と新プローブ開発を行い、このプローブを用いた生体分子動態の非侵襲的可視化を行う。	・新規医学核種探索と新プローブ創製1)核種製造技術確立とGREI用新規医学核種探索2)新プローブ探索と合成3)新プローブによるGREI撮像4)GREIの臨床実用化のための基礎医学研究とPETなどのモダリティとの比較・装置開発と検証5)GREIによる複数分子同時イメージングの実現と改良6)Si/Cd/Zn-α素子によるGREI開発とイメージングの実現、改良	・新規医学核種探索と新プローブ創製1)DOTA-オクトレオチドとの反応で、Zn-65の標識化の条件を確立。Mn-54およびFe-59は、高比放射能、高純度化が必要であることが判明。2)プローブ候補因子探索のバイオインフォマティクス手法を提案。膵臓でのS ₈ 輸送に関する遺伝子発現と糖尿病状態との関連を探索。3)Zn-65、Mn-54およびFe-59の同時GREI撮像成、肥満・糖尿病モデルマウス膵臓周辺および心臓周辺においてのみ変化するS-代謝イメージングを撮像、新発見。4)分子発現様式の異なる4つの腫瘍細胞株を同時に移植したマウスに、プローブ化した各抗体を投与して撮像を行った結果、各分子の発現様式を捉えた画像取得に成功。複数分子腫瘍イメージングの実現に期待。・装置開発と検証1)Si(Li)検出器をGREI素子として検討。低エネルギーガンマ線イメージングの実現化へ、アレイ型GREI(複数検出器装置GREI)の有効性を実証。撮像視野の拡大と高精度3次元断面撮像を実現へ。2)検出器最適化ソフトウェア開発。サブミリの空間分解能の実現化へ。	GREI用ガンマ線放出核種の標識化条件の検討、分子発現様式の異なる腫瘍を標識したイメージング分子プローブの開発など、複数分子同時イメージング実現に向けた新規プローブ開発が加速的に進捗。新しい候補因子探索手法として、バイオインフォマティクスを利用した手法を提案。膵臓でのS ₈ 輸送に関する遺伝子発現と糖尿病状態との関連が示唆。また、GREIによる広視野・高精度3次元断面撮像の実現化が視野に。	45,098,000	糖尿病	—	—
蛋白質セラピー法と中性子捕捉療法による難治性がん治療法開発	平成21(2009)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ー法を応用・高機能化し、がん細胞に特異的に標識化され、しかも高効率に細胞内導入できる機能を有する中性子捕捉療法(BNCT)に用いるボロン(ホウ素)製剤を開発する。本研究全体では、開発したホウ素製剤の機能を腫瘍腫瘍または膵臓、悪性中皮腫モデル動物で実証するとともに、そ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、臨床試験への構築を行うこととを目的とする。	ホウ素剤開発では、ホウ素のイオン集合体BSH(Na ₂ B ₁₂ H ₁₁ SH)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BSHペプチドと、ナノカプセル内部にBSHを封入し、抗体で標識化した抗体付加型ナノカプセルBSH(イムノリボソーム)の2種類動物に投与し、中性子照射を行い効果を実証していく。	本年度、悪性脳腫瘍を特異的に標識化した抗体付加型ナノカプセルイムノリボソーム)の作製に成功した。また、開発する新規ホウ素製剤を評価する腫瘍モデル動物の作製を検討した。一方で、BNCTに用いる京都大学原子炉実験所で開発中のサイクロロン中性子源の物理および生物特性を検証し、中性子照射の試験研究が開始できる準備が整った。次年度は、このリボソームにホウ素化合物を封入し、BNCTへの応用を目指すとともに、引き続き、培養腫瘍細胞を導入して新規腫瘍動物モデルの検討を行う。	平成22年度は、開発した新規ホウ素製剤を培養腫瘍細胞で評価、さらに腫瘍モデル動物へ投与し、経時的な薬理学的体内ホウ素分布測定を行うこと、燃料交換・総点検のための長期間運転を停止して原子炉が平成22年度6月より再稼働されることになり、再稼働後、BNCTの試験研究を進めていく予定である。	42,459,000	膵臓	がん細胞	ボロン(ホウ素)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の分子標的治療の開発	平成21(2009)年度	里 美奈子 (京都大学大学院医学研究科)	アルツハイマー病には未だ有効な治療法は存在しない。問題点は、患者脳内にある多様なAβの凝集体の何が原因物質かを特定せず、Aβを除去しようとしてきたことであり、これは現象ながら安全面で大きな問題があることが治療でわかってきた。これを解決するには原因物質を特定した新たな治療法の開発が必要である。我々は、世界で初めて原因物質と考えられるアモスフィロイド(amylopheroïd; 以降ASP)を患者脳から単離することに成功した。ASPは特異的な立体構造を取ることで強い神経細胞毒性を持つ。本研究ではASPの立体構造を解明し、神経細胞上にある標的分子へのASPの結合を阻止することで安全で効果的な新規分子標的治療法の開発を目指す。	論理面に配慮し、ASPの(1)分子構造解析、(2)標的分子の同定と機能解析、(3)非侵襲的観測法を目標とし、達成に必要な臨床・化学・構造生物学などの専門知識と技量を持つ研究者とチームを組んで研究を遂行した。	目標(1)は、NMRによりASP立体構造の一部解明に成功し、新規な立体構造であることが構造情報から確認された。正しい構造情報により、原因分子のみを標的とした安全で、かつ抗体よりも効率的に製剤出来る低分子化合物による治療法開発が期待出来る。目標(2)は、ASP標的分子をほぼ同定したので、この機能を解析し制剤することで、より高い病気を反映した創薬モデルを開発可能と考えている。目標(3)は、困難とされる凝集体形成過程の観測に初めて成功した。これをともに、既に我々が確立したASP立体構造認識抗体をMRIに初めて用いることで脳内での観測方法を構築していき、これらにより、現在ではまだ不明である原因物質が脳内で形成される初期段階において、原因物質と神経細胞上にある標的分子の相互作用を阻止する(あるいは標的分子の機能を制御すること)による新たな、そして安全な分子標的医療を可能にする。	初年度の研究は予定通り順調に進めることが出来た。アルツハイマー病の初期段階モデルにあたる論症難疾患モデルを基に開発された複数の薬剤が、いずれも患者に対する臨床治療で成果を上げられていない現状では、ヒト脳における神経細胞死のカズスムの解明こそが、根本的治療法構築への道筋を立てるために必要である。従って、本研究でアモスフィロイドはいしほその標的分子の構造を解明することで神経細胞死機構と形成機序に迫ること、全く新しい切り口の診断と治療方法を開発する基盤を産業界に提供できるのではないかと考えている。	50,000,000	アルツハイマー病	—	—
循環器系DRYラボセンターの創設とENGINEERING BASED MEDICINE (EBM)の推進	平成21(2009)年度	梅津 光生 (早稲田大学理工学術院)	大動物や死体を用いたシステム化された外科訓練センター、すなわちWETラボが米国を中心に多く存在するが、動物実験や臓器の使用がだんだん難しくなる中で我が国においては、現在のWETラボ機能は十分とはいえない。そこに参加する以前に十分に訓練して手技を磨き、その後全国WETラボを有効に利用するという位置づけが現実的かつ有効であると考え、ここではWETに対してDRYラボを提案する。	本研究の特色は、2008年開設の早大・女子医大連携施設を駆使して、「非臨床・動物実験代替システム」をコンセプトに自行力学・生体適合性・耐久性シミュレーション装置とその解析機器が並ぶ体験型実験環境を整備したDRYラボ創設を提案する。そこでは臨床医の技能研修のみならず、企業人のリカレント教育、医療機器審査官にふさわしい人材育成に対して、多人数教育が可能となる。そして、全国WETラボと連携をすることで、生体・機器への総合知識を体得した人材のWETラボ参加への構築し機能をこのDRYラボが果たす。	平成21年度には、体験型教育を心臓外科医、脳外科医、循環器内科医、ならびに医療機器企業人とイノベテック若手研究者を対象とした。冠動脈バイパス手術トレーニング(技能研修室)、ステント耐久性評価(GLP対応実験室)、血流モデリング・シミュレーション(医療情報学)の認知度が上がり、2009年度は計30回の教育セッションに参加者および体験型教育の受講者が、850名を超えた。国内外の医療機器企業から委託研究依頼も年間1社以上に達し、DRYラボで得られた知識をもとに各社の医療機器や新製品の性能評価、また臨床での不具合時の問題解明に大いに活用されている。	平成21年度での教育プログラムの参加者は、べ850名規模となり、目標を十分に達成している。平成21年12月には「DRYラボの将来展開およびEBMの推進」と題して将来の医工連携教育を議論するキックオフシンポジウムを開催し、バイオメディカル領域の有識者、医療機器審査官をはじめとして80名の参加を得ている。本研究で開発された各種の教育プログラムは、本年度4月に新設された東京女子医科大学と早稲田大学との間での共同大学院でのカリキュラムの一部に使用する。これらを通じて、医理工の総合的知識・技術を学ぶことができる教育環境の整備と大規模な人材育成の環境を提供していく。	68,264,000	—	—	—
多施設共同臨床研究を推進するための戦略的国内ネットワーク整備とそれを担う人材育成	平成21(2009)年度	相澤 好治 (北里大学医学部)	本研究の目的は臨床試験・研究を推進するために必要な幅広い知識と実践的な能力を有する国際的な人材を育成し、それら人材を効果的に活用することにより、実効のある国内および国際臨床試験ネットワークを構築し、質の高い国際共同臨床試験・研究を実施可能とする基盤を整備することである。	本年度は、(1)臨床研究人材育成システムの完成とそれを用いた持続的な人材輩出、(2)治験・臨床研究の効率的実施のための医療情報データベースシステムの完成、(3)これらを実施する核となる組織としてのアカデミックリサーチオルガニゼーション(ARO)の設置を目指して活動を行った。	1)に関しては、医学部臨床研究センターを中心とした研究医師養成のためのセミナー、薬学部を中心としたCRC、生物統計家、データマネジャー養成セミナーを開催するとともに、OJTによる育成を幅広く実施した。(2)に関しては法人傘下の4病棟の臨床データを一元化し、性、年齢、疾患別等の患者統計を速やかに集計できるようにし、試験の実施可能性を速やかに検討できるとともに、試験データの抽出を速やかにできるようなシステムの基礎構築を行った。(3)に関しては前年度までの一元化のための検討課題を踏まえ、対外窓口および手続の統一、共同IRBの実施、国内外のネットワークのマネジメント等をできる強力な組織を法人内の独立した組織(北里ARO)として正式に発足するに至った。	研究では治験中核施設として求められている。人材育成、実効ある臨床研究・治験ネットワークのマネジメント、新たな臨床研究・治験推進の戦略開発、国民啓発活動も、随実に実行できるための組織作りを進めた。この組織である北里AROを中心に、国内外の医療機関および医薬品・医療機器メーカーと緊密な関係を築きながら医薬および医療機器の早期開発に関わることにより、アジアの治験、臨床研究のハブ機関としての地位を確立する。これにより、国内外の臨床研究・治験に関わる医師、研究者、CRC、生物統計家、データマネジャー等の人材の育成と持続的輩出を可能とし、その結果、日本の臨床試験の国際的評価を高め、グローバル研究・開発におけるアジアでのイニシアティブをとることが期待できる。	57,162,000	—	—	—
グローバル早期臨床試験推進のための大病院ネットワーク構築の基盤整備研究	平成21(2009)年度	大橋 京一 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター)	本研究では日本国内で臨床薬理専門施設を持ち、臨床薬理学と研究実績を豊富に持つ6大病院が共同してネットワークを形成し、アジア(韓国、中国等)と連携しながら、アジア臨床試験ネットワークを構築する。これによりグローバル早期臨床試験を推進するための基盤整備を行い、実際にグローバル早期臨床試験を遂行し、実証上の問題点を抽出する。同時に治験中核病院として、求められる機能の整備・充実をはかる。	国内外との共同試験実施に即応できる一元化された事務局を持ち、起こりうる有害事象に対して迅速かつ適切に対応できる機能をもち、早期臨床試験が実施可能な施設(Clinical Trial Unit)を有する総合臨床研究センターを大分大学医学部附属病院に設置し、企業治験のみならず、臨床研究も支援、実施できる体制を整える。臨床薬理学専門家も有し、臨床試験に積極的に取り組んでいる全国の大分大学附属病院が協力して、「グローバル早期臨床試験推進のための大病院ネットワーク(J-OLIPNET)」を設立し、早期臨床試験の推進活動を行う。	平成19年に大分大学を中心として、臨床薬理学専門施設を持つ6大病院による「グローバル早期臨床試験を推進するための大病院ネットワーク(J-OLIPNET)」を設立した。グローバル早期臨床試験を実施するために、人材育成、施設間の情報共有システムを実施し基盤整備を行った。平成20年度よりJ-OLIPNETとして日米共同の患者対象第1相試験を開始し、21年度は、大分大学医学部附属病院で早期臨床試験が実施可能な臨床試験専用病棟(クリニックトリアルユニット)を有する総合臨床研究センターを設置した。治験を含む臨床研究を医学部、附属病院を挙げて推進する体制を整えつつあり、治験中核病院として求められる目標をほとんど達成した。韓国・中国の大学とも連携を実現できたこと、6大病院で共有する研修システムが稼働できたこと、そして具体的に国際共同治験を実施できたことは、本研究事業による大きな成果である。	本研究事業によって、治験中核病院として求められている機能をほぼ満たすことができた。大分大病院では総合臨床研究センターの設置が実現し、グローバル早期臨床試験をはじめとして、POC試験等が具体的に稼働している。さらに、臨床薬理学の専門家も有した国内6大病院の連携によるJ-OLIPNETを設立し、実際にグローバル早期臨床試験を実施した。	70,065,000	—	—	—

アカデミック臨床研究機関(ARO)を用いた臨床研究拠点整備のための研究	平成21(2009)年度	齋藤 康(国立大学法人千葉大学医学部附属病院)	臨床研究の中心的役割を担うためAROを設置し以下を実施する。(1)固定型人材育成(2)流動型人材育成(3)AROの設置(4)データセンター及びモニタリングシステムの構築(5)トランスレーショナルリサーチ(TR)との融合(6)被験者に対する保護体制の確立(7)被験者登録割付センターの設置	(1)臨床研究に必須の人材を養成する(2)院内・院外の医師等を対象に人材を養成する(3)院内に臨床研究基盤整備推進委員会を設置・ARO推進室を設置し運営する(4)症例データ管理システムの導入、プロトコル検討会を実施(5)千葉大学等から提供されたシナジーをもとにTRを実施(6)IRB委員研修、院内倫理委員会の連携強化、中学生への教育活動を展開する(7)最小化機能も持つ登録割付システムを導入し運用する	本年度はアカデミック臨床研究機関(ARO)を用いた臨床研究拠点整備として7つの目標を掲げ、その活動としてそれぞれ具体的な方策を立案し達成した。	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)	48,619,000	-	-
精神・神経分野における臨床研究の推進を目指した基盤整備に関する研究	平成21(2009)年度	中林 哲夫(国立精神・神経センター病院 治験管理室)	本研究の目的は、平成20年10月に国立精神・神経センター内に設立したTMC(Translational Medical Center)の機能である。精選し研究、バイオインフォマティクス等の維持並びに管理、先端的な診断技術の開発、臨床研究ならびに治療の実施の支援、臨床研究に関する情報の管理並びに解析、臨床研究に関する環境整備の支援、及び人材の育成等の整備及び機能の拡充である。	TMCの機能整備として、①臨床研究コーディネーター体制及び実施体制の整備、②医療情報管理解析体制の整備、そして③人材育成体制の整備を重点的な課題とした。平成21年度においては、臨床研究コーディネーター体制の整備については、コンサルテーション機能及び臨床研究の進捗状況管理を課題とした。実施体制の整備は、医師主導治験を初めとする実施に必要な体制を課題とした。医療情報管理解析体制の整備としては、生体試料レポートの整備とした。人材育成は、教育プログラムの整備とした。	国立精神・神経センター内に、臨床研究支援センターとしてのTMC(Translational Medical Center)を設立しその機能整備を行った。今後は、本邦においても取次み共同してより早い開発の臨床研究に参画することを視野に入れた機能整備を行っている。	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)	54,678,000	-	-
日本臨床薬理学学会認定制度を基本とした臨床研究体験型教育プログラムの研究開発	平成21(2009)年度	小林 真一(聖マリアンナ医科大学 医学部)	我が国の現状では臨床研究をリードしている医師、臨床研究コーディネーター(COR)の教育カリキュラムが充実しているとはいえない。そこで、このような医師、CORを養成するための教育システムを構築し、臨床試験の適正な実施を促進するための体制づくりを行うため「治験を含む臨床研究基盤の整備推進のための体験型教育プログラムを開発すること」を目的とする。	本年度は臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会(以下、臨床試験医師養成協議会)を組織するために基盤整備研究を行った。そして協議会の規程や教育の必要事項を検討した。さらに日本専門医制評価・認定機構加盟学会に臨床試験に関する教育の現状及び考え方についてアンケート調査を実施した。COR向けの体験型教育プログラムとしてCORの様々なステップ(初級から上級)でのワークショップを開催した。さらにワークショップを評価してもらい医師とCORのためのワークショップ体験・評価カンファレンスを行った。	各学会の医師の教育と教育内容を認証している臨床試験医師養成協議会を組織する必要性が明らかとなった。日本専門医制評価・認定機構加盟学会は臨床試験に関する教育の必要性を認め、COR向けの参加体験型ワークショップは、ORCに必要な「知識」と「技能」だけでなく「態度」を磨くために有効なモデル学習法となった。	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)	23,114,000	-	-
国際水準の臨床研究を推進する先進的運営・教育・支援体制の確立	平成21(2009)年度	末松 誠(慶義塾大学 医学部)	慶義塾大学医学部では臨床研究実施基盤整備事業の一環としてクニカリサーチセンター(CCR)を整備し、臨床研究の支援・教育および治験依頼者との協力の基礎体制を終了。CCR機能拡充①国際水準の臨床研究の支援体制を確立すること、②国際共同治験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。	①臨床研究支援体制の拡充(data management・生物統計の充実と支援手厚の確立)、②臨床研究の資格化準備(臨床試験講習会の受講促進と受講者情報の管理)、③国際共同治験対応型価格算定の開始の二点を中心に進める。平成22年度には倫理委員会・IRB委員の継続研修や治験組入れ改善策の策定を、平成23年度には倫理委員会・IRBの国際認証の準備を予定している。研究の性質上、平成21年度の達成事項はその後も継続し、刻々と発展する臨床研究・治験に即応して改善していく。	国際水準の臨床研究の支援体制と、国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立を目指した。支援体制の拡充はほぼ継続したが、その実定した継続的運営が次の課題である。国際共同治験の受注は未だ十分でなく、価格や運営体制の改善を要する。他方、国際水準の自主臨床研究は活性化しており、一層の業務の補助・支援が求められる。	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)	81,282,000	-	-
中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備	平成21(2009)年度	松井 隲(国立成育医療センター 病院)	拠点医療機関や全国の小児病院と連携し、中核病院として小児治験・臨床研究体制の整備を行い、恒常的なネットワークを構築する。	治験の体制整備を中核が補佐。また臨床研究体制構築を藤本が補佐し、各研究分担者がそれぞれ分担課題に取り組み、ことごとく、小児治験・臨床研究体制の整備を行う。	拠点医療機関や全国の小児病院と連携し、中核病院として小児治験・臨床研究体制の整備を行い、恒常的なネットワークを構築する。平成22年度には正式組織として臨床研究センターが発足しさらなる体制整備が行われる。	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)	83,078,000	-	-
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21(2009)年度	山本 精一(国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部 がん統計解析研究室)	我が国では臨床研究に携わる人々に対する体系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。本研究では、厚労科研究員に対する臨床研究教育のためのe-learningサイト(ICRweb)を立ち上げ、上記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。	①ICRwebを用いた臨床研究機関支援プログラムの開発を行う(1年目)、②ICRwebを用いた研究者等支援プログラムの開発を行う(2年目)、③ICRwebを用いた国民が臨床研究の理解を深めるための研究を行う(3年目)。	研究は計画通り進捗している。教育を通じ、被験者保護に十分配慮した社会的意義のある臨床研究が国中で実施できる体制作りと、国民が臨床研究の重要性を理解し、社会的意義のある研究を国民が支援するような体制作りを目指す。	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)	24,820,000	-	-

<p>実現・持続可能性ある臨床研究フェロニッシュ構築研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>福原 俊一 (京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療薬学分野)</p>	<p>1) 治験・臨床研究に関わる多職種専門家に対して、臨床研究のコア・コンピテンシーの修得を可能にするプログラムの開発と提供 2) 従来の「e-learning」を超えた学習効果と持続可能性のある遠隔学習プログラムの開発、および実践的な研究プロジェクトを通じたOJTの提供、3) 2つのプログラムの学習達成度の測定・評価方法を確立、の3点である。</p>	<p>研究目的の1)では、基本コース(Aコース)と専修コース(Bコース)の2コースで開始した。Aコースでは、学習達成度の評価システムを開発し、一定レベルに達した受講者に修了認定をした。Bコースでは上記に加え、1年目で研究計画書作成、2年目でデータ収集、3年目で解析・論文作成を目標とした。2年目終了時に、学習達成度と研究計画の質を評価し、修了認定を行った。2)プロジェクトメンバーはAコースを受講し、さらに実際の研究に参加して一連のプロセスを学習する。また、多職種研究チームでリーダー候補に、Bコースなどのプログラムの受講機会を提供する。3)各プログラムおよびメンタリングの評価を実施する。評価研究の結果をさらにフィードバックして効果的なプログラムの提供に活用する。</p>	<p>1) 191名がAコースを受講した。脱落者は約10%と少なく、受講者から高い講義評価を得た。Bコースではグループを立ち上げ、各グループは1ヶ月毎に課題を提出した。スクリーニング時に進捗状況を確認し、グループ間の討論や専門家によるフィードバックをした。2) 臨床での問題解決を、臨床研究の分析手法を用いて実施した。単一施設での多職種からなるグループを立ち上げ、スクリーニング時にワークショップ形式でサーチ・クエストを繰返した。3) このコースにおいても高い受講者の満足度が得られた。しかし、Bコースのメンタリングに関しては、1月1回、E-mailを用いた方法が主体であったため、十分な指導体制が確保できていないという意見もあった。さらなる構築を進める。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 医療技術実用化総合研究(基礎研究)</p>	<p>28,625,000</p>	<p>—</p>
<p>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(アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして)</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>横出 正之 (京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部)</p>	<p>わが国では、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、規制対応などは、いわゆるスポンサー機能まで包括的に教育をしている例はほとんどない。「難治性疾患を標的と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)における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能力をあげ、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・構築を普及を目的とする。</p>	<p>平成22年2月に班会議を開催し、難病創薬スーパー特区各施設の現状把握と、研究体制の確立するとともに、教育コンテンツ立案のための情報収集を行った。また、教育プログラム総論コースとして以下のコンテンツを検討した。(1)基礎知識 (2)計画と準備 (3)知財管理 (4)契約および補償・賠償 (5)臨床試験のマネジメント (6)試験デザイン (7)データマネジメント (8)モニタリング (9)有害事象・安全性情報の取り扱い (10)監査 (11)文書管理 (12)試験薬管理 (13)薬事 (14)コンピュータシステムの管理 (15)利益相反と研究倫理。さらに、京大病院のサーバーシステムを拡充して、コンテンツ配信のための基盤整備を行った。本研究では、スポンサー機能、すなわち品質管理、品質保証システム、質の高いプロトコルの作成、開発戦略、知財管理、契約、プロジェクト管理など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探検課題の研究進捗が加速されると期待される。</p>	<p>スーパー特区研究機関を対象に、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ことから、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。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 医療技術実用化総合研究(基礎研究)</p>	<p>30,000,000</p>	<p>—</p>
<p>脂肪細胞由来ホルモン、レプチンのトランスレショナルリサーチの推進</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>中尾 一和 (京都大学臨床病態医学内分分泌代謝内科)</p>	<p>レプチンは脂肪細胞由来の抗肥満ホルモンで、強力な摂食抑制作用を、糖脂質代謝調節作用を有する。脂肪萎縮症は有効な治療法が確立していない難治性疾患であるが、本研究は脂肪萎縮症のレプチンを用いた画期的な治療法の開発を目指すものである。さらに本研究は脂肪萎縮症に由来する「生活習慣病を対象としたレプチンのトランスレショナルリサーチ」を実施する。レプチン系を標的とした新規治療法の開発が期待される。</p>	<p>医師主導治験の試験デザインについて2010年1月22日に医薬品医療機器総合機構と対面打ち合わせを実施し、これに基づき実施計画書等を作成。現在、学内倫理委員会およびIRBの審査中であり、本年度中に治験届けを提出する予定。高度医療評価については2009年12月22日厚生労働省医政局と事前相談を実施し、現在すでに学内倫理委員会の承認を得て厚生労働省に申請中である。動物モデルを用いた基礎研究では、今回初めてレプチンの詳細におけるAMPK活性化作用およびその作用経路を明らかにした。レプチンの詳細に対する機能的な作用を明らかにし、脂肪肝治療薬としての有用性を示した。また、レプチンの糖脂質代謝改善におけるアミンのレプチン抵抗性改善薬としての有用性も検討した。</p>	<p>医師主導治験および高度医療の実施によりレプチンの脂肪萎縮性糖尿病治療薬としての早期確立が期待される。またレプチンの脂肪肝治療薬としての新たな展開も期待される。さらにアミンとの併用により肥満やメタボリックシンドロームにおけるレプチンの治療的意義も期待される。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 医療技術実用化総合研究(基礎研究)</p>	<p>52,668,000</p>	<p>脂肪萎縮症、生活習慣病</p>
<p>慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>中里 雅光 (室崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分分泌代謝学)</p>	<p>本研究では、慢性呼吸不全の呼吸器疾患患者を対象に、グレリン投与の無作為化二重盲検比較試験を行い、慢性呼吸不全に対する臨床的有効性を検証することを目的とする。グレリンは成長ホルモン分泌刺激素、食欲亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、骨格筋増強など、多様な生理機能を有する。申請書には、ヒトへの投与による探索的データにより、慢性閉塞性肺疾患や慢性気管炎における臨床的有用性を確認した。これまでグレリンの臨床応用に関する研究基盤は十分構築されており、本研究により呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。</p>	<p>1)慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を実施した。グレリンを1 mg/kgと2 mg/kgの2群の投与量に割り付け、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、GOLScore(SAQ)と運動耐容能を主要評価項目として評価した。2)慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検比較試験を実施した。グレリンを2 mg/kgの実験群と生理食塩水のプラセボ群に割り付け、朝夕2回3週間経静脈的に投与した。主要評価項目は運動耐容能を評価した。3)慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。グレリンを2 mg/kgと生理食塩水の2群に割り付け、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、実験群には生理食塩水、生理食塩水群には実薬を、朝夕2回2週間経静脈的に投与した。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。</p>	<p>平成21年度には、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、試験実施態勢を確立し、症例の蓄積を加速させた。平成22年度まで3施設で合わせて50症例の臨床試験を実施し、そのうち21年度で合わせて50症例の臨床試験を終了した。二重盲検比較試験であるため、キーアームまで有効性の評価は不可能であるが、安全性に関する問題は無い。臨床試験は円滑に進行されており、計画は順調に達成している。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 医療技術実用化総合研究(基礎研究)</p>	<p>26,528,000</p>	<p>慢性呼吸不全、肺炎</p>
<p>アナフィラキシー阻害ペプチドの実用化推進研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>岡田 秀規 (医療法人さくらび会 道徳社病院院長兼医学研究)</p>	<p>・前臨床安全性試験を実施、肺炎などで38℃以上の発熱をした感染患者の血漿にC5a、HMGB1などの上昇を認めた。・前臨床安全性試験で安全性の確認がとれたため、正常人の臨床研究を実施するための実験計画を作成し倫理委員会の承認を得た。臨床試験登録はPhase試験JMA-11A00217で登録した(2009.4.6登録)。正常人被験者は50歳以上に限定し、投与量は、カニクザル及びブタ新生児で救命効果が確認されている2mg/kgとした。</p>	<p>健康人6名に20 mg/kg AcPepAを生理食塩水に溶解(120 mg/180 ml)し、2時間かけて点滴静注を行った。LDHの上昇を若干認めた場合もあったが、それ以外には有害事象を認めなかった。カニクザルの上昇を若干認めた場合もあったので、カニクザルにAcPepAを大量投与して、病理組織学解析で心筋細胞の一部に若干の細胞毒性を認めた。AcPepAの投与により、致死性の炎症病態にあるカニクザルやCLP鼠置ブタ新生児敗血症の病態を抑制できるカズミを解析した。HMGB1の上昇がAcPepAの投与で抑えられることが、LPS投与カニクザルでもCLP鼠置ブタ新生児でも認められた。C5aがC5a第二レセプターであるCSL2に反応して、HMGB1を放出させる作用を抑えることが重要であると考えた。白血球にLPSやC5aが作用すると白血球が活性化し、C5a第二レセプターのCSL2を発現させる。白血球のCSL2にC5aが反応するとHMGB1を放出するので、その放出されたHMGB1が別の白血球のTLR4に作用してLPSが作用したと同様に活性化され、更にCSL2の発現を促進する。この循環が炎症増悪をもたらすサイクル・システムであるので、AcPepAがC5aを阻害することにより、この増悪循環を断ち切り、セプシスのような過剰炎症反応病態を抑制して治療効果をおよぼすと考えた。</p>	<p>炎症細胞膜上に炎症時に発現誘導されるCSL2 (C5a第二レセプター)にC5aが反応するとHMGB1の放出を促さざる。炎症反応の増悪循環が起る。このC5aの作用をAcPepAが抑制することによりHMGB1の放出が抑制され、炎症増悪が防がれてセプシス病態の治療に役立つ。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 医療技術実用化総合研究(基礎研究)</p>	<p>50,428,000</p>	<p>肺炎</p>
<p>高齢者に向けた心不全治療薬の開発</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>石川 義弘 (横浜市立大学 大学院医学研究科)</p>	<p>心不全治療の世界標準薬剤は慢性的に先進した交感神経活動の抑制であり、レニンアンギオテンシン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際の最大の副作用は一過性の心機能抑制であり、とくに高齢者には大きな妨げとなる。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、細胞内cAMP濃度を高め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。ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプがあるが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型とよばれるサブタイプ(β型)は心臓に特異的に発現する。従って心臓型アデニル酸シクラーゼを選択的に阻害することが出来れば、呼吸器抑制を起こさずにベータ遮断薬と同等の心不全治療ができるはずである。本研究は学際的アプローチであり、心臓型サブタイプの選択的な抑制剤を、高齢者にも安心して使える心不全治療薬として開発することを目的とする。</p>	<p>我々の同定した心臓型サブタイプ阻害剤の動物レベルでの効果と、心臓型サブタイプ遺伝子操作動物および野生型において検討した。</p>	<p>心臓型サブタイプの阻害剤で心臓保護効果を示すと考えられた。そのような薬剤は既に抗ウイルス剤としても市販されており、安全性も確認されているため、臨床応用が可能であると考えられる。アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬理開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として臨床試験での患者開示が進んでいる。心臓型サブタイプ阻害剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に基づいたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 医療技術実用化総合研究(基礎研究)</p>	<p>34,763,000</p>	<p>心不全 レニンアンギオテンニン 阻害剤</p>

多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床工学的エビデンス創出と新移植技術の開発研究	平成21(2009)年度	谷口 修一 (国立公務員共済組合連合会 虎の門病院)	骨髄移植などの同種造血幹細胞移植の課題として重要なものは移植片拒絶と移植片宿主病(GVHD)であり、特に再生不良性貧血に対する移植では顕著となる。アレルツマブは、抗CD52トヒモノクロナール抗体であり、「移植片拒絶」及び「GVHD」を同時に克服する有用な薬剤として、1990年代後半より幅広く臨床研究が行われている。わが国においては、移植領域という限られた分野の稀少医薬品であるために企業開発が望めず、使用できない現状である。本研究では、本剤の有用性を最も効率的に検証できる再生不良性貧血患者を対象にGOPHに則った医師主導治験を実施し、アレルツマブの移植前処置としての適応を取得すること計画した。さらに、本治験を通して移植領域における質の高い多施設共同臨床研究の運営体制を整備し、今後の本領域における研究発展にも貢献する。	対象は、免疫抑制治療が無効であった輸血依存性の20-65歳の再生不良性貧血患者であり、HLA一致又は一座不一致血縁ドナー、あるいはHLA一致又はDRB1一致非一致血縁ドナーを有する患者である。移植前処置は、シクロホスファミド、リン酸ドラゴリンに加え、アレルツマブを患者体重あたり0.16、0.2あるいは0.25 mg/kgを5日併用する。移植後の免疫抑制はシロシゴリシトシキニホーとの併用で行う。本治験の主要評価項目は移植後60日以内の生存率全およびグレード II 以上の急性GVHDの発症率と、これらを満たす例を成功例と定義する。また、アレルツマブの血清中薬物濃度の検討を行う。目標症例数は、推奨用量群として14例(最小)とする(本治験全体の最小目標症例数:17例)	平成22年3月現在、治験全体の目標症例17例のうち、15例が登録されており、現時点で1例を除く全てで主要評価項目である「移植後60日以内の移植片拒絶とグレード2以上の移植片対宿主病の発現の抑制」に成功している。	平成22年3月末現在、第II相の目標症例数11例のうち9例が登録されている(第I/II相として、15/17例登録完了)。登録期間は、平成22年6月までとし、症例登録の完遂を目指す。登録完了後は、全登録症例の移植後1年までの経過観察を行うと共に、迅速な症例報告書固定に努める。	46,633,000	移植片宿主病(GVHD)	
新規治療法の小児稀少難病の疫学調査と長期フォローアップ体制の確立	平成21(2009)年度	奥山 虎之 (国立成育医療センター 臨床検査部)	酵素補充療法が実用化された希少疾患の我が国における実情と高額医療を適正に実施するために以下の項目を検討した。(1)血液ろ紙検体を利用したファブリー病の新生児マススクリーニング実施し、診断率の向上をはかる。(2)ボンベ病への治療効果をFIM(Functional Independence Measure)スコアを用いて評価する。(3)ムコ多糖II型について造血幹細胞移植に関する長期観察データ収集し、酵素補充療法と比較する。(4)日本人ムコ多糖II型の自然歴調査を行い、酵素補充療法国際共同治験に日本が参加できるための基礎資料とする。	(1)α-gラクトシダーゼAに対する特異抗体を用いた方法(固相化プレート法)で、新生児マススクリーニング(4000例)を行った。(2)12人のボンベ病患者を対象にFIMスコアによる酵素補充療法の治療効果を検討した。(3)造血幹細胞移植登録されたムコ多糖II型患者に対して2次アンケートを行い、臨床データの集積・解析する多施設共同調査研究を行った。(4)日本人ムコ多糖II型患者の実態把握のために3131施設を対象に全国調査を行った。	(1)ろ紙血を用いた新生児マススクリーニングによる、新生児約182,000名中33名の酵素活性の異常低値者が明らかになった。(2)FIMスコアを用いたボンベ病酵素補充療法の効果判定12名のボンベ病患者より回答があった。FIMスコア合計を検討した結果、スコア上昇が8例、不変3例、低下1例であった(3)全国のムコ多糖II型造血幹細胞移植例から、IQ/DQ、日常生活動作(ADL)、身長、肝脾腫、心機能、呼吸機能、関節可動域、頭部MRIの項目を検討した。すべての項目である程度の効果が認められ、ADL、心機能、頭部MRIでは症状が現れる以前に移植することで治療効果が認められた。(4)ムコ多糖II型患者の身体発育に関して、昨年度の調査と過去の診断例を合わせて検討した。その結果、身体発育のムコ多糖II型患者の身体発育は低年齢から顕著であり、成人時には全例が健康な成長曲線の-3SDをはるかに下回っていた。	ファブリー病の新生児マススクリーニング法を確立した。FIMスコアを用いたボンベ病の治療効果の検討が可能であった。ムコ多糖II型の骨髄移植の実情の把握し、酵素補充療法との比較検討を開始した。ムコ多糖II型患者の身体発育の自然歴を得た。	33,105,000	ファブリー病、肝脾腫	
急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法。エビデンスの確立をめざした臨床試験	平成21(2009)年度	山崎 正志 (千葉大学大学院医学研究院)	急性期脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)を用いた神経保護療法の安全性を確立し、治療効果を明らかにすることを目的とした。我々はG-CSFが脊髄損傷に対して治療効果をもつことを、基礎研究にて検証してきた。本研究では、脊髄損傷の臨床例におけるG-CSF神経保護療法の有用性を明らかにすることを目的とした。	安全性確認を主目的とするPhase IIa臨床試験を計画し、2008年3月に千葉大学医学部附属病院臨床審査委員会の承認を得た。対象は急性期脊髄損傷患者(受傷後48時間以内の例)および圧迫性脊髄症急性増悪患者直近1ヶ月以内日本整形外科学会神経症治療判定基準にて点以上の悪化を認めない例とした。研究デザインはオープンランダム用薬増強試験で、第1段階はG-CSF 5 μg/kg/日を5日間、第2段階は10 μg/kg/日を5日間点滴静注に投与した。有害事象の有無を確認し、運動・感覚麻痺の推移、血液所見の評価を行った。	平成20年および21年度は、34例に対して臨床試験を行った。内訳は、急性期脊髄損傷例に対して、G-CSF 5 μg/kg/日×5日間投与を5例、10 μg/kg/日×5日間投与を12例で行った。同様に、圧迫性脊髄症急性増悪例に対して、G-CSF 5 μg/kg/日×5日間投与を5例、10 μg/kg/日×5日間投与を12例で行った。結果として、全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。また、G-CSF投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。以上より、Phase IIaはG-CSF投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。さらに、選択基準および除外基準を一部変更し、院内治験審査委員会の承認を得た。	G-CSF 10 μg/kg/日×5日間投与を行った全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。また、G-CSF投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。次の段階として、G-CSFの治療効果の評価を主目的とする臨床試験Phase IIbを平成22年度に行う計画である。	28,050,000	圧迫性脊髄症急性増悪	
NDDPX08の前萎縮性側索硬化症に対する医師主導臨床研究	平成21(2009)年度	池田 穠穂 (東海大学医学部・基礎医学系)	筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位と下位の運動神経の慢性脱失を特徴とする原因不明の難治性運動神経変性疾患であり、その治療法は未だ確立していない。ALS治療薬の開発はALS患者とその家族の肉体的、精神的、経済的負担を取り除き、生活の質の向上と医療経済の軽減に大きく貢献するものである。本臨床研究では、既存の神経疾患治療薬NDDPX08(安全性ならびに知覚保護等の観点からコナールーム使用の孤発性および家族性ALS患者における安全性と臨床効果を検証し、ALS治療薬の早期開発を目的としている。	本臨床研究では、臨床試験に準拠した臨床研究プロトコルと臨床研究コーディネーターによるモニタリングの導入、外部諮問・評価委員会「ALS治療計画評価委員会」および臨床研究事務局(東海大学)の設置のもと、臨床研究期間として66-98期間を計画し、多施設(東海大学付属病院、北里大学東病院、東京大学大森医療センター)において協業対象を含むALS患者50名を対象とするリアルワールド併用二重盲検試験を行う。	本臨床研究2年次は、臨床研究の進捗に伴って顕在化した改善点について、1)実施手順の改良、2)臨床研究計画の一部修正、3)データ解析法の新たな付加を行い、改訂版を各医療機関審査委員会に提出した。さらに、臨床研究の実施体制の強化を図った。研究初年度から2年次終了時点での本臨床研究参加被験者は21名(7名:観察期、4名:本登録(投薬期間)に至らず、10名:試験薬の段階的増量期間)である。これまでのところ重篤な有害事象は観察されていない。先行研究において、我々は酸化ストレス選択的に働く神経細胞防御因子NAIPを標的としてNDDPX08を選抜した。さらに、NDDPX08の新規薬理作用として、選択的酸化ストレス性神経細胞死抑制剤長寿命長効果を示した。本臨床研究により、NDDPX08が孤発性および家族性のALS治療における有用なALS治療法となる可能性がある。	本臨床研究参加被験者は現時点で21名であるが、臨床研究実施機関ごとに倫理委員会の承認基準が異なることや、平成21年4月に改訂・施行された臨床研究倫理指針への対応の遅れから臨床研究開始時期が大幅に遅れた。医療機関もあり、本年度は被験者の登録が伸びなかった。	24,000,000	筋萎縮性側索硬化症	
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を用いた悪性胸腺中皮腫に対する効果的治療法の開発研究	平成21(2009)年度	小野 公二 (京都大学)	悪性胸腺中皮腫(MPM)は三次元的に非常に複雑な病巣形状を示し、高精度放射線治療の技術的応用が困難で斬新な放射線治療開発が切望されている。B-10原子核は中性子と反応し細胞を超えない飛程のα粒子を放出する。従って、B-10が癌細胞に選択的に集積すれば選択的に癌細胞を破壊できる。京大府では高速度MPMICB-10化合物BPAを投与したBNCTで腫瘍の縮退と速やかな前臨床神経痛の消失を得た症例を経験した。この経験と諸報告に基づき臨床研究を計画・推進し、MPMを対象とする加速器BNCTの治療の基礎を固めることを目的とする。	BNCT研究は学際的研究故に、放射線腫瘍学者、呼吸器学・腫瘍内科学者、有機合成化学者、医学物理学者による研究の共同分担の体制を構築する。臨床研究者を中心に、京大府で行った胸部悪性腫瘍に対するBNCTの経験や基礎研究に基づいて、治療プロトコルの骨格を定め、臨床研究情報センターの支援を受けて、多施設共同臨床試験研究計画に纏め上げる。MPMへのBPA集積に関する知見は僅少であるので、18F-BPA PETによる検索と胸部で中性子分画のシミュレーションの結果を総合して臨床研究へのエンタープライズ基準を定める。正確な腫瘍評価はB-10-BPAの濃度評価も不可欠で、我々が考案した測定法の検証を実験犬で行う。更に、原子炉に絞る開発中の加速器中性子源のビーム特性を物理測定および細胞・実験動物を用いた生物学的評価で明らかにする。	少数の胸部悪性腫瘍BNCTの自験例、基礎薬学、文献調査に基づいて、完成体に近い臨床研究計画書(プロトコル)を作成した。BPAの取り込みを18F-BPA PETで検索した結果と中性子分画シミュレーションから、患者のエンタープライズ基準は18F-BPA PETでの腫瘍と中性子の放射線比2.25が妥当であると判明した。血中BPA濃度の簡便測定法を開発し、その利便性と特にBPAと異なる硝素化合物を併用した際の測定法の有用性イースとJRR4で実施の腫瘍腫瘍BNCT例の血液試料で確認した。開発中の加速器中性子源の中性子RBEは2.2-2.7と判明した。原子炉中性子のそれ(RBE=3.0)よりもやや小さい値だが、中性子エネルギーを勘案すると妥当な値である。	平成21年度研究と京大府の6月再稼働およびMPMのBNCT臨床研究に向けての条件が基本的に整った。平成22年度の前半には多施設共同の臨床研究を開始できる。加速器中性子源に関しては、物理学的・放射線生物学的なビーム特性を略把握できた。	40,000,000	悪性胸腺中皮腫(MPM)、腫瘍	
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21(2009)年度	武田 伸一 (国立精神神経センター 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、これまでモルフォリンを用いたエクソン51スキップの有効性を示し、前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ラメド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%と最も多いエクソン51スキップについて国際共同治験の実施を目的とする。	1. mo52マウスおよび患者由来細胞を用いて、エクソン51スキップに最適なアンチセンス・オリゴ(AO)配列を探索する。2.臨床治療のため、患者レジスターの構築を進める。3.国際的な臨床試験の評価方法の導入を開始する。4.欧米での先行する臨床試験において申請された安全性情報等を参考に、エクソン51スキップ治療薬の開発実情のある国内製薬企業を介しておよび直接、欧米製薬企業とGMPレベルのエクソン51スキップ治療薬の導入に向け協議を進める。	1. マウスでスキップ効率が高いAO配列の組み合わせを決定し、患者由来細胞でも、同配列で高いスキップ効率を得られた。2.当院データベース内で、エクソン51スキップ対象患者を把握した。3.国際対応の評価方法の導入を進めた。4.欧米で先行するエクソン51スキップ治療薬の前臨床的安全性の評価を行った。5.オーストラリアの製薬企業とGMPレベルのエクソン51スキップ治療薬の導入に向け協議を進めた。	本研究により、DMDを対象にしたエクソン51スキップ治療の妥当性が示された。エクソン51スキップの国際共同臨床試験を推進するための基礎整備として、対象患者の把握、評価の準備を行い、国際的な評価方法の確立を進めている。今後、基礎研究の確立と同時に欧米で先行するエクソン51スキップのGMPレベルの治療薬を導入し、治療を推進する。	60,000,000	Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)	

がん領域における薬剤のエビデンスの確立とした臨床研究	平成21(2009)年度	勝俣 範之 (国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 薬物療法室)	本研究の目的は、進行上皮性肺癌、膵臓癌に対して、標準的治療法(カルボプラチン/パクリタキセル)単独と比べて、化学療法+同時併用Bevacizumab、化学療法+同時併用Bevacizumab+引き続くBevacizumab単独維持療法の有用性を評価するものである。	対照群にはプラセボを使用し、二重盲検比較試験としてデザインされている。肺癌癌に対するBevacizumab投与のランダム化第三相試験としては、世界初の研究である。試験実施体制は、米国NCI(国立がん研究所)傘下の公的臨床試験グループであるGOG(Gynecologic Oncology Group婦人科がん研究グループ)のブローコール(GOG218)へ、日本から本邦初の国際共同・医師主導治験として参加するものである。	平成21年度の進捗状況としては、平成20年度までの登録(平成21年3月1日までに24例)に加えて、20例の登録を行った(治験全体として日本から44名を登録)。施設訪問モニタリングが1度、事前モニタリングが行われ、治験調整後のモニタリング報告会が1度行われており、各施設の直接閲覧の状況、必須文書の保存状況、などが報告・確認された。本邦登録の内、重篤な有害事象報告は5症例のみであった。消化管穿孔1例、発熱性好中球減少3例、嘔吐・脱水1例、腸閉塞1例、大腸炎1例、急性胆嚢炎1例、アルドステロン症1例であったが、死亡例はなかった。GOG218試験は、平成21年8月10日予定登録数を満たし登録終了となった。	計1873症例が登録された。まだ治験薬投与中の患者もあり、今後も引き続き経過をモニタリングしていく。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん臨床研究	70,000,000	大腸炎	—	—
HER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるCarboplatinの有用性の検討	平成21(2009)年度	安藤 正志 (国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部)	HER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法において、Carboplatin(CBDCA)3週1回/Paclitaxel(PTX)週1回併用投与に引き続くCEF療法とPTX週1回併用投与に引き続くCEF療法の病理学的完全寛解率(OCR)を比較し、乳癌の術前化学療法におけるCBDCAの有用性を検討する。	HER2過剰発現のない臨床病期III期の乳癌に対して、PTX 80 mg/m ² /週1回 x 12コース + CBDCA AUC6/3週1回 x 4コース + CEF(OPA/EPI/5-FU)100/500/500 mg/m ² /週1回) x 4コース、とPTX 80 mg/m ² /週1回 x 12コース+CEF療法 4コースを受ける治療群にランダム化割付を行う。主要評価項目はpOR。予定症例数は220例で、症例集積期間2年、観察期間は1年、総試験期間は3年である。10施設が参加し、CBDCAを治験薬提供者より提供を受け、医師主導治験の形式で実施。	H21年度は以下の業務を実施。臨床試験の実施に必要な文書の作成、医師主導治験として実施に必要な文書の作成、治験薬搬送書の受領、治験に関する業務の契約の締結、H21年7月5日 第1回総会議、10月16日 国立がんセンター受託研究審査委員会による本研究に対する承認、10月25日 第2回総会議、H22年1月30日治験薬のkick off meeting開催。医薬品医療機器総合機構への治験届提出(H22年2月19日)、治験薬の受領(H22年3月5日)。2010年3月5日より試験への登録業務を開始、5月27日の時点で7例を登録。	今回、10施設が参加する多施設共同試験において、乳癌術前化学療法に関して医師主導治験を開始することが可能であった。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん臨床研究	105,000,000	乳癌	—	—
虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリテーションの有効性のエビデンスの確立と普及方策の検討に関する多施設研究	平成21(2009)年度	後藤 英一 (国立循環器病センター 心臓血管内科)	本研究の目的は、わが国における虚血性心疾患に対する心臓リハビリの普及を促進し、特に外来通院型心臓リハビリに關して有効性のエビデンスの確立および普及方策の検討を多施設研究として実施することである。	本年度は、1)虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリの有効性に関する多施設前向き登録研究、2)冠動脈介入治療(PCI)後の再発予防効果に関する前向き無作為割付試験、3)冠動脈バイパス術(CABG)後の心臓リハビリの効果に関する多施設後向き調査、4)急性心筋梗塞(AMI)後の心臓リハビリによる全米調査追加研究(心臓リハビリの採算性、セッションあたり参加患者数)、5)海外有力施設調査、6)心臓リハビリの社会的認知度に関する調査、を実施した。	1)多施設前向き登録研究: web症例登録システムにより今年度新たに366例、合計610例が登録された。2) PCI後前向き無作為割付試験: 研究計画が倫理委員会承認され今後症例登録を進める。3)CABG後多施設後向き調査: CABG後外来心臓リハビリ群242例と非施行群107例の前後を調査した結果、心臓リハビリ群は運動耐容能増進効果が有意に大きく、3年後までの心疾患による再入院率が有意に低いことが明らかになった。4)全米調査追加研究: 心臓リハビリの再収支バランスは施設とのばらつきが大きいこと、平均的効果としては1日のAMI心臓リハビリ参加患者数は1人と少ないことが示され、参加率・継続率の上昇などの経営努力が必要であることが初めて明らかになった。5)海外心臓リハビリ実施有力施設調査: わが国と比較して欧米の心臓リハビリプログラムでは、栄養士・臨床心理士の配置率や運動負荷試験に基づく運動処方決定率が高く、時期別・重症度別のセッションが選択可能で、プログラム完了率が高く、PhaseIIIへの連携が整備されており、患者窓口負担額が低いなどの新見解が明らかになった。6)心臓リハビリの社会的認知度に関する調査: web調査の結果、一般健常者5716名のうち80%が心臓リハビリについて聞いたことが無いなど、心臓リハビリの社会的認知度が著しく低いことが明らかになった。	CABG後の外来通院型心臓リハビリより運動耐容能や冠危険因子のみならず長期事後改善が得られることが初めて示された。また全米実態調査、海外有力施設調査から心臓リハビリの採算性と患者数、およびわが国の心臓リハビリが必ずべき方向性に関する知見を得た。さらに心臓リハビリの社会的認知度がきわめて低いことを明らかにした。今後、引き続き前向き登録および無作為割付試験を継続する予定である。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究	19,500,000	—	—	—
顧みられない病畜に関する研究	平成21(2009)年度	野崎 智哉 (国立感染症研究所 寄生動物部)	顧みられない寄生原虫・蠕虫症のコントロールには、診断法・サーベイランスの確立、薬剤・ワクチン等予防・治療法の開発、感染症対策マニュアルの策定が重要である。更に、病原生物の生物学・病因学的理解が不可欠である。本研究ではサーベイランス・分子生物学、病因学・感染防御の基礎解明と創薬研究、診断法確立・標準化の3つのクラスターで、顧みられない寄生原虫症対策に資する多面的な研究を展開した。	第1クラスターでは国内の赤痢アメーバ症を始めとする腸管原虫症並びにアカントアメーバ角膜炎のサーベイランス・分子疫学を展開した。第2クラスターでは赤痢アメーバ、トキソプラズマ、マラリア原虫、糞線虫等線虫、エキノコックス等の病因学・感染防御の基礎解明と創薬を目指す研究を行った。第3クラスターでは、アカントアメーバ症、ジアルジア症、住血・肺・腸虫吸虫、トキソプラズマ、アニサキス症、糸虫症等の診断法を確立し、診断法の標準化を図った。	各分科研究分野において、掲げられた研究目標に関して、ほぼ予定通りの成果を挙げた。特に、初年度に整備されたゲノム・トランスクリプトームなど網羅的研究手法を基盤とした研究において具体的な成果を挙げた。また、特に、蠕虫症における感染防御についても優れた成果を挙げ、論文等による報告を行った。また、3つのクラスターは、サンプルの供与などに関して密接な連携ネットワークを構築している。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 新型ウイルス感染症等新興・再興感染症研究	45,720,000	寄生原虫・蠕虫症	—	—	
C型肝炎ウイルスキャリア成立の分子基盤と新規治療薬開発のための基礎的研究	平成21(2009)年度	鈴木 哲朗 (国立感染症研究所 ウイルス第二部)	HCVの生活環境の分子機構を解明することによりC型肝炎治療薬開発のための新たな構想を見出す。阻害剤スクリーニングを行い創薬候補化合物を同定する。HCV感染に伴う病態、持続感染の成立に關する分子機構を明らかにする。得られた知見を基にHCVキャリア対策に資する提議を行う。	主に培養細胞でのHCV感染増殖系を利用した。	A. HCV複製増強機構の解析: 1) HCVゲノム複製におけるNS5A結合因子CKBの重要性を見出した。NS5A antagonistはHCV複製へのCKBの介入を阻害しHCV増殖を抑制した。2) HCV NS2/3N末端領域膜貫通領域、C末端領域が粒子形成に重要であることを示した。3) NS5A結合因子hB-ind1はコンパレソン活性を有しHCV複製調節に働く。4) 感染性HCV粒子生産にはリポ蛋白質産生、アポリポタン蛋白の存在が重要である。5) タイトジャンクション構造が感染過程に重要であることを示した。2) HCV複製・感染からの増殖生元産生に働くシグナル伝達経路を同定した。3) HCV NS3/4Aプロテアーゼによって切断される宿主リポ酸化酵素を6種類同定した。C. 持続感染機構の解析: TLR, RLRの特異的アダプター-TICAM-1, IPS-1のKOマウス等を用いてウイルス感染、発がん抑制に關する自然免疫の鍵因子を同定した。D. 新規HCV薬系系の開発: リバビリンの抗HCV活性がインシリン酸デヒドロゲナーゼの阻害によるものであることを明らかにした。2) 多目的型肝臓移植遺伝子導入アデノウイルスベクターのためのコスミドカセットを作製した。E. 抗HCV薬の探索: 1) Tamoxifen, clomifene, raloxifene, SERMsに抗HCV活性を見出した。2) リボソーム製剤NS5が低用量でPEG-IFN以上の抗ウイルス活性を示すことを示した。	HCVゲノム複製、粒子形成の新たな分子機構を明らかにし、NS5Aなど新規創薬構想を提示した。HCV病原性発現に關する宿主因子を同定した。開発した実験モデルを使って薬候補化合物を見出すとともに、既知治療薬の作用機序解明に貢献した。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究	135,240,000	O型肝炎	—	リボソーム製剤 NS5
肝がんの新規治療法に関する研究	平成21(2009)年度	本多 政夫 (金沢大学 医薬保健研究域保健学系)	分子標的薬ソラフェニブが欧米の進行肝がん症例の生存期間を有意に延長し、我が国において開発された非環式チロシドの国内第III相臨床試験がほぼ終了し、さらに複数の有望な新規抗がん剤の臨床試験が進行している。これらの抗がん剤と従来の治療法のとの位置づけは不明であり、重篤な副作用も懸念される。両全体の研究として、新規抗がん剤を含めた化学療法の成績をまた、新規化学療法の評価と適正な患者対象の選択や使用方法、副作用の課題を研究する。個別の研究として、新規治療薬の作用機序に関する研究、がん幹細胞を標的とする治療法の開発研究、免疫療法の条件の最適化を行う。また、新規抗がん剤の治療効果を予測するバイオマーカーを探索し、有用性を解析する。	1. 全体研究(研究分担者全員) 新規抗がん剤治療効果ならびに安全性調査。2. 個別研究 新規抗がん剤、免疫療法、分子マーカーの同定を行う。	1. 全体研究としてソラフェニブを中心とした新規抗がん剤の治療効果ならびに安全性調査を開始した。ソラフェニブ投与により高血圧(27%)、Hand-Foot-Syndrome(HFS)(9%)、及び肝機能障害(30%)が認められたが、より詳細な解析と治療効果ならびに症例の蓄積と十分な観察期間を要した。2. 個別研究1) PDGFR-αを阻害する非環式チロシドの肝臓腫瘍抑制作用、肝臓がん抑制作用が示された。2) がんによる血管新生阻害剤による抗腫瘍効果発現の基礎的検討がなされた。3) がん幹細胞の抗がん剤抵抗性の機序として、IL-6/STAT3が重要な働きを有している可能性が示唆された。4) 循環がん細胞(Circulating tumor cell: CTC)の同定は肝がんの転移診断例でも特異性が高く有用であることが示唆された。5) 肝がん局所療法での腫瘍抗原原性CD8陽性T細胞の存在は治療後と関連することが示された。6) 樹状細胞を用いたがん免疫療法の臨床試験が開始され、免疫学的効果及び安全性の評価がなされた。	全体研究としてソラフェニブを中心とした新規抗がん剤の治療効果ならびに安全性調査を開始した。また、新規抗がん剤の分子機序の解明、免疫療法の開発、癌幹細胞ターゲットとした治療法の開発に関する研究を行った。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん臨床研究	52,800,000	進行肝がん、高血圧	—	—
アレルギーのテラールメド治療管理ガイドラインの確立と実用化	平成21(2009)年度	近藤 直実 (岐阜大学 大学院医学系研究科 小児病棟)	近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。従ってこれらに対する適切な対策の確立が急務である。そこで、本研究の目的は、アレルギー専門医はもちろんのこと一般医、実地医家において十分実用化可能で社会貢献できる「アレルギーのテラールメド治療管理ガイドライン(主に気管支喘息、食物アレルギー)」を確立し発行することである。	アレルギーのテラールメド治療管理ガイドラインの作成に向けて最終年度として検討を進めた。	○今年度の本研究から、画期的成果が幾つと得られた。(1)既存の薬剤の適切な使用方法(中止時期決定因子の解明を含む)がさらに明らかにされたこと、その病態・病態に合わせたテラールメド治療管理の基礎が確立できた。(2)テラールメド治療管理の目標であるQOLの向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使い易い簡易版を十分な統計的検討を行った上で完成した。(3)近いう得、標準的診断・治療法により医療効果が上昇し、患者の治療費負担の軽減が期待される。QOL改善の前進に基づく社会問題の解消が期待される。(4)テラールメド治療のための創薬がシフト解析により可能であることが示唆された。(5)アレルギー専門医はもちろんのこと一般医、実地医家において十分実用可能で社会貢献できる「アレルギーのテラールメド治療管理ガイドライン(主に気管支喘息、食物アレルギー)」を確立し発行した。	アレルギー専門医はもちろんのこと一般医、実地医家において十分実用可能で社会貢献できる「アレルギー(特に、気管支喘息)のテラールメド治療管理ガイドライン」が確立できた。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 免疫疾患等予防・治療研究	27,000,000	アトピー性皮膚炎	—	—

関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究	平成 21(2009)年 度	三浪 明男 (北海道大 学 大学院 医学研究科 医学専攻 機能再生生 体工学 整 形外科学分 野)	関節リウマチ(RA)により高度に犯された上肢関節(肩、肘、手、指関節)に対する人工関節置換術は、中期成績であっても安定しておらず、上肢関節の人工関節開発は急務といえる。日本人にフィットした新しい上肢人工関節が開発されることにより患者のQOL、ADLが向上し、介護の割合の低下が期待される。	1.肩関節:広範囲急性断裂を伴ったRA肩に対する人工肩関節の開発を三次元有限要素法を用いた。2.肘関節:非拘束型人工肘関節置換術後の生体内三次元動解析を行い、新しい人工肘関節の運動パターンを抽出した。3.手関節:新に作成した人工手関節を用いた医師主導型臨床試験を行った。4.指関節:母指CM関節およびMP関節の正常可動域測定を行うことにより新しいタイプの人工指関節開発を行った。	人工肩関節および人工肘関節については新しい考えに基づいたプロトタイプを製作する予定である。また、新しく作成した人工手関節については医師主導型臨床試験を行っている。人工関節システム表面に糖工学的手法により生物活性物質をコーティングしてセメントあるいは骨との生物学的結合を図る目的での基礎的研究を行っている。	13,000,000	-	-	-
アテムツマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植臨床試験の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究	平成 21(2009)年 度	神田 善伸 (自治医大 学 医学部)	OD52に対するモノクローナル抗体であるアテムツマブを用いることによりHLA II型以上不一致血縁者間造血幹細胞移植が可能になると示す。本試験は医師主導治験として行い、アテムツマブの適応承認申請を行う。造血幹細胞移植領域における医師主導治験のあり方についても考察する。	0.20 mg/kgを用いた第1コホートの3症例、0.16 mg/kg/dayを用いた第2コホートの5症例が全て成功基準を満たしたため、平成19年度よりCRMIによってアテムツマブの至適投与量を検討している。現在、0.16 mg/kg(減量後の症例)が9症例となり、7例が成功基準を満たしており、逐次検定に移行することによって治験を早期に終了できる予定である。造血幹細胞移植の臨床試験であるが、移植後180日以内に1症例あたり50件を超える有害事象が認められた。大半の有害事象は非重篤であり、かつ治療薬との関連性が「関連あるかもしれない」に分類されており、その理由は関連性がないと断定する明確な証拠を提示できないからである。今後はより合理的な有害事象の管理法を探索することによって、造血幹細胞移植領域における医師主導治験の確立に貢献する。	この医師主導治験でアテムツマブの適応承認申請を行うことにより、適切なドナーがないために移植を受けることが出来な多くの患者に同種造血幹細胞移植法を適応することが可能となる。さらに造血幹細胞移植領域における医師主導治験の発展にも貢献する公益的の高い研究であると考えられる。	22,800,000	-	-	-
精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究	平成 21(2009)年 度	山田 光彦 (国立精神・ 神経センター 第一精神保健 研究所 老人 精神保健部)	うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想以上に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行うことを目的に臨床研究を進めた。	(1)わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、うつ病のグルタミン酸仮説を例に検討を行った。(2)妊産婦のマニピュレーションうつ病の発症頻度推定を目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究をモデルとして実施し、実施上の課題を明らかにした。(3)「部分寛解うつ病」患者の睡眠に対する短期睡眠行動療法、評価者盲検を用いた新しい対照試験法をモデルとして実施し、無作為化比較研究上の課題を明らかにした。(4)さらに、平成21年度は国際共同治験にわが国が参加するための実施基盤について、福岡を中心とする国際共同治験ネットワークの可能性を中心に韓国との専門家とともに検討した。	精神科領域における臨床研究推進するための課題を整理し、研究者ネットワークを形成するとともに、臨床研究推進のための具体的提案を行うことができた。さらに、精神科領域における国際共同試験をアジア地域に広げることに関する必要研究基盤についての課題が明らかとなった。	17,600,000	-	-	うつ病
Duchenne型筋ジストロフィーのエクソスキッピング誘導治療	平成 21(2009)年 度	松尾 雅文 (神戸大学 医学研究科)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)はジストロフィン欠損を呈する最も頻度の高いかつ重篤な遺伝性筋疾患である。しかし、来た有効な治療法は確立されていない。本研究はアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたエクソスキッピング誘導治療をさらに多くの患者に適用できるようにするため、ジストロフィン遺伝子の欠失のホップスポット領域内にあるエクソンを対象として、そのスキッピングを誘導するアンチセンスオリゴヌクレオチドの確立をはかった。	ジストロフィン遺伝子の欠失のホップスポットにあるエクソンの欠失を有するDMD患者から培養筋細胞株を単出し、これに先回り特定したRNA/ENAキメラを導入した。導入筋細胞におけるエクソスキッピングの確認およびエクストロフィン発現を解析した。さらに、RNA/ENAキメラのGMP/PERLで合成の可能性あるはスプライシング促進配列を標的とする新規治療法の開発について検討した。	エクソン45のスキッピングを誘導するアンチセンスオリゴヌクレオチドのRNA/ENAキメラを導入した患者細胞においてエクソスキッピングが誘導が可能となり、ジストロフィンの発現も確認された。RNA/ENAキメラのGMP/PERLで合成することが可能となり、エクソスキッピング誘導治療の治験はRNA/ENAキメラ供給前から可能となった。また、ある特定の化学物質がスプライシングを制御していることが明らかにし、DMDの新しい治療法となることが大々期待されている。	20,000,000	-	-	-
筋疾患に対するマイオスタチン阻害療法の臨床応用基盤の確立	平成 21(2009)年 度	砂田 芳秀 (山崎医科大学 医学部)	筋ジストロフィーは進行性の筋萎縮と筋力低下をきたす予後不良の遺伝性疾患で、いまだに有効な治療法は確立されていない。本研究は骨格筋量を自ら抑制するマイオスタチンを創薬標的の分子ととらえ、マイオスタチン阻害による筋ジストロフィー治療薬の開発と臨床応用に向けた基盤を確立することを目的とする。	N-末端に細胞膜透過配列を付加した29アミノ酸から構成されるプロドメイン由来阻害ペプチド(Rp-29)を合成してペプチド3欠損型阻害型筋ジストロフィーマウス骨格筋に局所投与し治療効果を解析した。また、マイオスタチン阻害作用を持つ生体分子ホリスチンの組織発現量を分子レベルで解析し、ヒト骨格筋由来のA204細胞を用いたリポソーム透過性による治療効果を検討した。アテロコラーゲンと抗体としてマイオスタチンsiRNAを骨格筋へ導入し、筋力向上を促進して治療効果を機能的に解析した。マイオスタチンの作用修飾分子であるfurinを骨格筋特異的にノックアウトしたマウスを作出し表現型を骨格筋特異的に解析した。	独自に開発したマイオスタチン阻害ペプチドの局所投与により、筋ジストロフィーマウスマウスの筋量増大に成功した。またホリスチン由来阻害型阻害作用が確認され、あたらな治療分子として期待される。コラーゲンを担体とするマイオスタチンsiRNA療法の治療効果として筋量増大に加えて筋力改善も確認され、臨床応用に向けた更なる研究が期待される。骨格筋におけるfurinのノックアウトマウスの解析により、新たな治療標的の分子が見いだされることが期待される。	24,000,000	-	-	ヒト横紋筋肉腫
プリオン病に対する診断技術開発に関する研究	平成 21(2009)年 度	堂浦 克美 (東北大学 大学院医学 系研究科)	多数の後天性プリオン病の発症や発病リスク因子の存在を背景に、実効性のある予防治療法が求められており、患者やリスク因子者に成果を直に還元できる治療診断技術の開発を行った。	①現行の治療手段の改善と新たな治療手段の検討。②新規治療薬の実用化準備と新規治療薬の開発。③新規診断技術の評価と次世代診断技術の開発を行った。具体的には、①ではPPS脳室内持続投与方法の有効性及び安全性に影響する宿主要因の分析、治療効果判定のための蛋白質化学的解析とその妥当性評価を行った。②では、優れた治療予防薬候補である糖タンパク質の安全性試験、動物試験、抗プリオン活性を發揮する各種アロイド親和性化合物の特性解析、抗プリオン活性を發揮する生薬の薬効成分解析、治療薬開発の新たな標的因子の探索、プリオン蛋白質異常化シミュレーションの解析解析、プリオン蛋白質siRNAの最適化、幹細胞移植法の作機解析等を実施した。③では11CIBF-2271によるPETの探索的臨床研究、近後期経管造影の最適化研究、髄液を用いた診断技術の開発を行った。	最終年度として3年間を締めくくるとともに、共同研究事業として、SLEのゲムの解析の目的のサンプル収集を共同で行い、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た検討を、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、病態解析、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。	29,000,000	-	-	硬膜下水腫
自己免疫疾患に関する調査研究	平成 21(2009)年 度	山本 一彦 (東京大学 大学院医学 系研究科 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)、成人ステイル病(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、ゲムの解析、特にSLEのゲムワイド関連解析の目的のサンプル収集、SLEの各種病態に対する適正治療方針の検討、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析、近後期経管造影の最適化研究、髄液を用いた診断技術の開発などの研究を推進することを目的とした。	難治性疾患の代表であるSLEなどの自己免疫疾患について、基礎的、臨床的研究を推進した。ゲムワイド関連解析の目的のSLEのDNAサンプル収集は、臨床床の分担研究委員会が、それぞれ学内の倫理委員会に申請後、インフォームドコンセントを取得しつづけて収集を開始し、前年度に引き続き現在までに約900サンプルの収集をこなした。ただし、世界的には本人規模のサンプルを用いたゲムワイド関連解析が次々に発表されており、これらを目標にさらに努力が必要である。個別研究としては、病態、治療に関して多くの成果が出ていると考えられる。臨床試験については、企業などのシステム上のバックアップが無いと推進することが難しいのが現実であるが、種々の困難を乗り越えて進展させている。今後、これらの研究を継続することで、より学術的、国際的、社会的に意義のある成果が達成できると考える。	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のゲムの解析の目的のサンプル収集を集中的に行い、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た検討を、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などの病態解析、先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルやヒトの検体を用いた研究を推進した。	60,000,000	-	-	多発性筋炎・皮膚筋炎

<p>那須ハコロ病の臨床病理遺伝学的研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>那須ハコロ病(Nasu-Hakola disease: NHD)は、多発性骨髄腫による病的骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とする稀少疾患である。1970年代初期に那須敬輔博士とHakola博士により最初に報告され、患者は日本と北欧に集積している。NHDはDAP12遺伝子またはTREM2遺伝子の機能喪失変異による常染色体劣性遺伝性疾患であり、有効な治療法のない難病である。本邦では現在まで疫学の実態調査はなく、正確な患者数は把握されていない。DAP12は脳ではミクログリアの細胞膜に発現しており、TREM2と発現しIAMモチーフを介してシグナルを伝達するアダプター分子である。DAP12機能喪失による白質脳症発症機構は明らかでない。本研究は本邦における患者数把握のため、診断基準を作成し全国調査を行い、脳分子病態を解明して創薬標的分子を見出すことを主たる目的としている。</p>	<p>過去の症例報告を精査して臨床的特徴を把握し、専門的知識のない一般臨床医でも利用可能な平易な診断基準を作成して、全国の神経内科・精神科・整形外科教育研修施設4071カ所を対象に、文書で臨床病理遺伝学的項目に関するアンケート調査を行った。また剖検脳組織を免疫組織化学的に解析した。さらに患者樹状細胞の遺伝子発現データ(GEO: GSE3624)をバイオインフォマクス手法で解析して、疾患特異的バイオマーカーを同定した。</p>	<p>NHD診断基準を作成し公開した(www.my-pharmac.jp/~sato/)。アンケート調査に対して、1656施設から回答を得た(回答率41%、患者29名、剖検8例)。従って本邦における患者数は約200人と推定された(患者数29名/回答率修正2.5x病院数修正3.5、20~40歳代に集積)。遺伝子発現データからNHD特異的バイオマーカー-SIGLEC10、AIF1を同定した。樹状細胞組織(DAP12、1416kb)を解析し、HLA-DQB1遺伝子10遺伝子クローリアの集積を見出した。すなわち患者脳ではミクログリアの恒常的活性化を認め、正常脳ではDAP12はミクログリアに対して活性化抑制シグナルを伝えている可能性が示唆された。</p>	<p>アンケート調査において、30施設では専門医であるにも関わらず、NHDを初めて聞いたと回答した。施設数からは遺伝子解析の依頼と遺伝子発現クワンセリングの問い合わせがあった。すなわち本研究はNHDの疫学的認知度の向上に貢献した。患者脳におけるミクログリアの異常活性化を阻止する薬を開発出来れば、創薬につながる可能性があることがわかった。</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>12,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>那須ハコロ病(Nasu-Hakola disease: NHD)、認知症</p>
<p>疾患特異的iPS細胞を用いた難治性疾患の臨床的診断・治療法の開発に関する研究</p>	<p>平成21(2009)年度</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いことから、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、山中伸弥によって、ヒト細胞から多能性幹細胞(iPS細胞)を誘導できることが示され、世界中に大きな衝撃を与えた(Takahashi K. Cell, 2007, 131, 861)。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、遺伝子改変iPS細胞を用いて難治性疾患の病態、病因の解明、新たな治療の開発を目指すと共にこれら細胞のバンクを整備し、我が国における研究基盤を確立することである。</p>	<p>難治性疾患克服研究事業の対象疾患患者から書面での同意を得た後皮膚などの組織を採取し、疾患特異的iPS細胞を樹立する。樹立手法はレトロウイルスベクター法を用いるが、適時樹立方法を改善する。分担研究者らにより、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。疾患特異的iPS細胞の供与や薬剤プログラムの共有などについて、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>本年度は、分担研究者がそれぞれ課題に取り組み、10種程度の疾患の患者から数十以上のiPSクローンを作成した。これらの細胞についてはそれぞれ適切な性能を備えたiPS細胞であるかの検討が必要であり、未分化マーカーの出現、形態、導入遺伝子のサイレンシング、分化能が様々な検討が各分担研究者によって行われている。一方で、疾患関連iPS細胞においてはiPS細胞株以外の様々な要因が研究の成否を左右する。樹立に適した状態では繊維芽細胞を維持すること、性質のよいiPS細胞を維持する方法、解析に適した再現性のよい分化系の構築などは、疾患iPS細胞株を得ること同様、極めて重要である。これらについても分担研究者によって、洗練化されており、今後の解析への応用が期待できる。</p>	<p>本年度は約半年という短い期間であったが、疾患関連iPS細胞を用いた病態解析・病因研究という大きな目標に向けて、順調に研究を開始することができた。作成したiPS細胞を用いた病態解析も進捗しており、引き続き来年度も研究に邁進し、病状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>462,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p>
<p>免疫調節薬による多発性硬化症の治療成績向上を実現する探索的研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>NONPで同定された免疫制御物質である脂質免疫OCH(Nature 413:531, 2001)を、難治性神経疾患である多発性硬化症(MS)の治療薬として実用化することを目指す。OCHはNKT細胞の抗原受容体に結合するリガンドで、種々の自己免疫動物モデルに対して抑制効果を示す。経口薬剤であること、安全性に優れること、多様な自己免疫疾患に対して有効である、などの既存薬にない特色を有する。</p>	<p>OCHの医師主導型臨床試験を国立精神・神経医療研究センター(NONP)で実行するために、病院、研究所、治験管理部門が一体となって運営する医療技術開発プラットフォーム(スパー・特区)の整備を開始し、並行して(1)GMP原薬の合成、(2)GLP安全性試験(理化学試験、安全性薬理試験、毒性試験など)、(3)MSの臨床試験に有用なバイオマーカーの探索、(4)重長類のNKT細胞解析技術確立の研究、(5)POCを早期に得るための患者遺伝子解析技術の開発、(6)OCHの有効性が期待されるMSの免疫学的特徴の解明などの研究を進める。</p>	<p>(1)GMP原薬の合成 OCHのGMP原薬合成が、委託先企業において開始された。(2)GLP安全性試験 既存のGLP基準OCH、および放射性標識OCHを用いて、安全性試験を開始した。(3)MSの臨床試験に有用なバイオマーカーの探索 MSの髄液において特異的に上昇するモノーT細胞は、ケモカイン受容体CCR2およびCCR6の両者を発現する細胞であることを発見した(論文投稿中)。同細胞はMSの病態で重要な役割を果たすMMP-9やオステオポニンを発現しており、細胞の動態を解析することで、MSの活動性を評価できる可能性を示した。またMSの髄液疾患に数多く存在するB細胞集団が増加することを見出した(論文投稿中)。(4)重長類NKT細胞解析技術確立の研究 カウチサルスのNKT細胞を染色する方法論を確立した。OCHをカウチサルに投与してバイオマーカーを探索する研究の準備が整った。</p>	<p>多発性硬化症の治療薬OCHを実用化するために、平成23年度内に医師主導型臨床試験を実施するための準備が進んでいる。ヒトに近く免疫学的解析も比較的容易なカウチサルを用いたOCH投与試験など、治験プロトコルの概要を決定するための基礎研究も開始し、次年度に大きく発展させられる見込みが立つ。</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>360,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>多発性硬化症</p>
<p>肝細胞増殖因子による筋萎縮性側索硬化症に関する新規治療法の開発</p>	<p>平成21(2009)年度</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、ラットの呼吸・運動ニューロン保護、生存延長効果をもつことが既に報告している。多くの神経栄養因子のうちHGFは、神経に豊富に存在するHGF受容体を用いて神経細胞に結合し、その効果を示す。この効果を示すには、適切な規格に適合したヒトリコンビナントHGF蛋白の原薬を製造する必要がある。本研究では上記の安全性および薬物動態試験の結果を基にALS患者に対する臨床試験としてリコンビナントHGF蛋白の髄腔内持続投与を行う。</p>	<p>臨床試験のために重長類であるマウスモットを用いてHGFの髄腔内投与による効果を確認すると共に臨床用量の検討を行った。同時に非臨床試験に使用するHGF原薬をGMP基準で製造し、すべての規格に適合したヒトリコンビナントHGF蛋白の原薬を製造を行う。このGMP基準の原薬を用いGLP基準でカウチサルに髄腔内持続投与を行い、安全性(毒性)および薬物動態を確認した。</p>	<p>HGF原薬の製造をGMP基準で行い、この原薬を用いGLP基準による安全性試験を行っている。この試験においては①髄腔内持続投与の安全性試験と同時に②髄腔内投与時の薬物動態の確認(HGFの脳脊髄液・排泄経路の確認、全身への移行性など)の確認をそれぞれ、本試験に向けての予備試験まで終了した。ヒトリコンビナントHGF蛋白によるALS治療は医薬品機構との安全性相談が終了し、現在の安全性試験計画がクリアできればフェーズ3の治療に進展することを確認している。そのためのプロトコル開発に着手し、さらには治験に対して安全性や倫理的妥当性を薬事法およびGMPに照らして確保するために、モニタリング・監査・データマネジメントの整備も進めている。質量のspace imaging(GSI)画像による評価法の検討も開始した。さらには効果的投与方法の開発に向けてのALSモデルラット・マウスを用いた基礎研究も継続している。</p>	<p>本年度の研究によりGLP基準を満たしたヒトリコンビナントHGF蛋白のカウチサルに対する髄腔内投与による安全性試験は順調に進行しており、これが終了次第、平成22年度中の治験届けの提出を目指している。</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>500,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>筋萎縮性側索硬化症</p>
<p>重症肺炎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の実用化臨床試験</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>本研究の目的は、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤を開発し、重症肺炎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>ナノ医薬工学融合の先進的技術によるイノベーションによって国際競争力を有する吸入ナノ医療技術を開創する。ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の実用化のために以下の4課題を推進する：①ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の最適化の研究開発、薬物薬理試験②ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の安全性試験③ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤を用いた探索的臨床試験</p>	<p>1.ピタバスタチン封入ナノ粒子の最適化の研究開発、薬理薬効試験1)ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子(NK-104-NP)を製作出来た。2)ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子気管内投与による薬効薬理試験を実施し、モクロラン誘発肺高血圧症ラットモデルならびにLPS誘発急性肺傷害マウスモデルにおいてピタバスタチン原体と比較して有効性が得られた。慢性閉塞性肺疾患を呈するラットモデルならびにブレオマイシン誘発肺線維症モデル(慢性閉塞性肺高血圧症を呈する)を製作することに成功した。2.ピタバスタチン封入ナノ粒子の安全性試験ラット及びヒトにおける静脈内投与毒性試験ならびにラット及びヒトにおける気管内投与毒性試験を実施し無毒性量を得られる見込みがある。薬理薬効試験の成果と組み合わせ、信頼性の高い安全効果量を求めた。3.吸入製剤の処方条件とデバスの試作スプレードライ製法によるピタバスタチン封入ナノ粒子吸入製剤を製作した。さらに、スプレードライ製法以外の製法によるピタバスタチン封入ナノ粒子吸入製剤製造技術の調査を行い、最適化製剤の探索を行った。これらの試験を来年度も継続し適切な製剤の開発を行う。また、その製剤に適合するデバスの探索を行う。</p>	<p>21年度当初の研究計画に沿って、研究事業を遂行できた。ピタバスタチン封入ナノ粒子の最適化の薬理薬効試験、安全性試験、吸入製剤の開発、などを実施することが出来た。これらの成果を臨床精査し、研究支援促進拠点における臨床試験の基盤とする。</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>274,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>重症肺炎高血圧症</p> <p>ピタバスタチンナノ粒子製剤</p>
<p>抑肝散の示す精神疾患周辺行動改善に対する科学的検証</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>特定の漢方薬が臨床的に有効で副作用が少ないことは経験的に知られているが、その科学的立証が乏しいため広範囲には使用されていない。漢方薬の効果を科学的根拠を与えられれば上記の問題は解決でき、有効成分の同定から新規創薬の開発に道を開く。本研究は臨床的に効果が認められている漢方薬、抑肝散のアルツハイマー病や統合失調症の改善効果を科学的に立証することである。</p>	<p>1)抑肝散のアルツハイマー病への効果の科学的検証-小脳体ストレスを負荷した培養神経細胞への抑肝散効果を期待した。アルツハイマー病危険遺伝子産物であるプレセニリン1(PS1)変異産物(C9)を強制発現させた神経細胞においても同様の検討を行ったところ効果があった生薬から有効成分を抽出した。2)抑肝散の統合失調症への効果の科学的検証-阪大島田教授のグループとの協力を得てD1/D2,5HT1A,5HT2A,5HT2C,5HT受容体への抑肝散効果はいはその構成成分の効果を検討した。</p>	<p>1)抑肝散のアルツハイマー病への効果の科学的検証培養神経細胞に小脳体ストレスを負荷すると一定数の神経細胞が細胞死を起こす。(C9)を強制発現させた神経細胞に小脳体ストレスが負荷されると細胞死を起こす細胞数は急増する。抑肝散の7種の構成成分のうちセンキュウのみが容認性小脳体ストレス負荷による神経細胞死を救済した。細胞死を回避するとセンキュウの構成成分がその効果を担うかを検討したところ成分xxがその効果を担当すると明らかとなった。2)抑肝散の統合失調症への効果の科学的検証抑肝散の構成生薬チョウトウコウに含まれる各種アルカロイドの5HT_{2A}受容体への効果を検証した。その結果、成分xxは5-HT_{1A}受容体のagonist、5-HT_{2A}、2C受容体のantagonist、5-HT₇受容体のantagonist、D₂受容体のpartial agonistであることが明らかとなった。他のアルカロイドはこのような効果を示しなかった。1)抑肝散のアルツハイマー病への効果の科学的検証センキュウに含まれる成分xxの作用発現を担当していることが明らかとなった。2)抑肝散の統合失調症への効果の科学的検証成分xxは5HT_{2A}、DA受容体を制御することが示された。</p>	<p>本研究は抑肝散の構成生薬センキュウに含まれる成分xxが小脳体ストレス負荷による神経細胞死を防ぐことが明らかとなった。また抑肝散の統合失調症への効果は抑肝散の構成生薬チョウトウコウに含まれるアルカロイド、成分xx、が5HT_{2A}、DA受容体の機能を制御することにより発揮されることも明らかとなった。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 総合安全薬学総合安全薬学地域医療基盤研究推進事業</p> <p>10,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>アルツハイマー病</p>

<p>鍼灸を含めた内因性鎮痛法の機序の解明およびがん緩和における臨床的適応に関する研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>山下 直人(国立がんセンター中央病院 手術療法医療部)</p>	<p>1. 医療者向け、鍼灸師向け、患者向けの緩和ケアにおける鍼灸のガイドライン作成、2. 鍼灸を始めとした刺戟鎮痛法の緩和ケアにおける役割の臨床試験で検討すること、3. 基礎研究による鍼灸をはじめとした刺戟鎮痛法の機序の解明、を目的としている。統合医療のがん緩和ケアに関する臨床研究、基礎研究のトランスレーショナルリサーチの推進も目的とした。</p>	<p>1. ガイドライン作成:平成18年度版を、新たなエビデンスの集積に伴い改訂した。また、地域医療と鍼灸師の連携の推進、東洋医学用語の整理として、現状での教育ツールの国際化に關しての基礎作りを行った。2. 緩和ケアにおける鍼灸の有効性に関する臨床試験:乳がん患者に対するパワリタキセル鍼灸性の末梢神経障害、頭頸部がん患者の頭部筋弛緩後のむきつけ、肩痛に対する鍼灸の有効性をprospectiveに検討した。3. 内因性鎮痛機序に関する研究:鍼灸を含めた刺戟鎮痛法の機序としての内因性鎮痛物質の中でNAAGに注目し、健康成人において脳内NAAGの濃度をコントロールし、がん性疼痛患者での脳内NAAG濃度の比較をおこない、がん性疼痛患者において痛みを定量化する上で、痛みの指標として役立つかどうかの可能性を検討した。</p>	<p>医療者向け、鍼灸師向け、患者向けの緩和ケアにおける鍼灸のガイドライン作成を継続的に行った。その元となるエビデンスのために、臨床試験を計画し、実行した。また、がん緩和ケアにおける統合医療の役割に関する臨床研究、基礎研究のトランスレーショナルリサーチの推進を行った。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全保障総合研究分野地域医療連携開発推進研究</p>	<p>20,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p>	
<p>国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>井上 達(国立医薬品食品衛生研究所 安全衛生試験研究センター)</p>	<p>近年新たな創薬の気運により医薬品の開発のグローバルな取り組みが進んでいる。日、米、EUの3種の医薬品規制当局と製薬業界は、その同時開発、同時申請・承認の気運に対して医薬品の有効性及び安全性評価の考え方の国際的協調の推進が求められている。かかる時代の要求に即し3カ年計画の最終年度にあたり、引き続き必要の研究を実施し、ひとごりの成果を上げた。</p>	<p>本研究班の研究組織は昨年度バイオ医薬品の一課題を加えた他は昨年と同様であった。研究分担者は各研究会に所属して、それぞれの研究課題を分担し、各研究会幹事の指導のもと、自主的に研究を展開した。ひきつづき研究担当者以外の多くの研究者の協力を得ている。研究は研究分担者ごとに国内研究を実施するとともに、国際研究として平成21年6月に横浜、10月にセントルイスにおけるOH専門家会議に参加し、ガイドラインの検討、研究成果の国際的発信を目指した。S9においてステップ4、S6においてステップ6、M3においてステップ4などの成果を上げる基盤となる研究成果を上げた。また平成22年1月19日(東京)にて研究班総会を開催し、研究成果の発表と討議を行った。研究成果は別途編集発行される。</p>	<p>本研究班においては、非臨床安全性部門、非臨床有効性部門、臨床有効性部門において合計12件の各研究を実施し、それぞれにおいて有意な研究成果を上げると共に国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究において国際的ガイドラインの作成、改訂などを想定した必要検討が進んだ。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全保障総合研究分野医薬品・医療機器等シミュレーション・バイオエッセ総合研究</p>	<p>21,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p>	
<p>小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他の有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>伊藤 達彦(京大医学部)</p>	<p>本研究の目的は、有効で安全な小児薬物療法を日本の小児に提供することである。そのため、①日本での承認薬・適応外使用医薬品の解決法、②現状の小児薬物療法の適正使用およびその有害事象を含めた伝達方法、③これらを含めた小児薬物療法を有効で安全なものとする方法、である。</p>	<p>個別にテーマに関する研究分担者7名と小児関連学会の研究分担者23名により行った。①に関しては、海外における薬事制度調査と日本に適用可能かどうかの検討を行う。疾患と薬剤との関係においてのエビデンス研究を行う。臨床試験の必要性の有無を検討する。また、適応外使用医薬品の多くは、小児薬用量が高付文書に記載されていないことによる。そのために、小児の各年齢層における対象医薬品の薬用量決定法の文献的検討を行う。</p>	<p>「医療上の必要性の高い承認薬・適応外薬検討会議」へは、小児関連学会の研究分担者がエビデンス研究を行い対応した。個別テーマについては、1. 電子カルシウム小児処方箋のオーダリングシステムが如何に不完全であるか、2. 小児薬品と小児の年齢との関係を検討したが十分な効果は得られていない。3. 適応外使用医薬品で「児童がん領域の薬剤が多く、抗がん剤使用による補助療法においても多くの適応外使用医薬品がある。4. 小児薬品の情報提供については新規多剤医療連絡会のHPでの連絡網により構築した。5. 英国の承認薬使用に関するガイドラインを紹介した。6. 企業治験から見た小児薬用量の検討を行った。などである。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全保障総合研究分野医薬品・医療機器等シミュレーション・バイオエッセ総合研究</p>	<p>16,280,000</p> <p>小児がん</p> <p>—</p>	
<p>ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方法に関する研究</p>	<p>平成21(2009)年度</p>	<p>神谷 齊(国立感染症研究所 三浦院臨床研究部)</p>	<p>ワクチンによる予防効果を正しく判断するため、予防接種導入前から該当する疾患(Hib,肺炎球菌、ロタウイルス)の実態調査を行い、ワクチン導入による効果を正確に把握、成人肺炎球菌感染症への有効なワクチンの使い方、成人百日咳流行対策としてのワクチンの使い方の研究を実施した。</p>	<p>全国19県で継続した調査研究を実施し全数把握に協力された。また、疾病の予後報告の収集にも努力した。麻疹の教育には求むる啓発用DVDを作成した。成人肺炎球菌ワクチンの再接種可否について研究した。百日咳流行対策としてCDPT第二期のワクチン接種のあり方について研究した。ロタウイルス感染による小児下痢症のサーベイランスを行い、ワクチン導入の意義を検討した。</p>	<p>「優襲型Hib感染症、肺炎球菌感染症、GBS感染症については、3年間で流行の実態の把握は完了した。この成果でワクチンの有用性の検討の基礎が完成した。接種率と流行状況も分析して今後のワクチン行政に役立たせたい。ワクチンの使用による副反応の発生率も把握でき、副反応が可能な、重症ワクチンの自己接種率の向上は国家的取り組みであり、この成果も「選考」された接種率の向上は期待できる。成人肺炎球菌ワクチンに再接種が認められ、当量も増えた。感染予防効果も上げるため、PCV13PPVの有用性を調べていくべき。百日咳対策については追加外国で使用するTdapに切り、現行のDPTワクチン接種量0.2mLに変更して、追加免疫がなれることを証明した。DTPの2期として活用すれば、現在の百日咳のアウトブレイクが終了する望みがある。この成果は厚労省に伝え検討中である。早期の接種方法の変更を期待する。ロタウイルス感染で入院する下痢症の児は約50%前後であることが判明した。疾病負担評価でワクチンの導入の可否が決まる。治験成績を比較検討しゆく。</p>	<p>Hib髄膜炎の罹患率は、5歳未満人口10万人あたり7.1、肺炎球菌性髄膜炎は2.6で、口比で推計するとHibは年間国内で386名、肺炎球菌142名と思われる。成人肺炎球菌ワクチンに、研究結果を参考にして再接種が可能になった。百日咳対策としては第2期のDPTワクチン(DT0.1mLから、DT0.2mLに変更すれば、百日咳対策は可能と判断できた。ロタウイルスワクチン導入には、必要性の検討を十分してほしい。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全保障総合研究分野医薬品・医療機器等シミュレーション・バイオエッセ総合研究</p>	<p>25,700,000</p> <p>成人肺炎球菌</p> <p>—</p>
<p>角膜全層の再生医療技術の開発および臨床応用に関する研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>西田 幸二(東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座・眼科視覚科学分野)</p>	<p>重篤な角膜疾患に対して現在角膜移植が実施されているが、わが国では角膜数は絶対的に少なく、また他家組織による拒絶反応のため角膜移植が奏功しない。本研究では、自家細胞と人工材料を用いて全層性再生角膜を創出し、免疫抑制剤を必要としない安全性で有効な角膜再生治療法の開発を行い、臨床応用の実現化を目指している。3年計画の2年目に当たる本年は、角膜上皮、角膜実質、角膜内皮のパーツ毎に昨年得られた知見および技術の課題をふまえて、角膜全層の再生医療技術を開発させ、臨床研究の構築しにすることを目的とした。</p>	<p>角膜上皮については、培養上皮細胞シートに対してGLP準拠の造腫瘍性試験を実施した。さらに、角膜上皮再生に関する臨床研究を先進医療として実施するとともに、臨床プロトコルの作成およびデータ評価等を行った。角膜実質については、基礎技術として初年度に独自に開発したコロゲルゲルの移植試験を行った。また要素技術として添加物入りの網膜移植、新規培養法を考案した。さらに、細胞導入のための培養法を考案した。角膜内皮については、角膜上皮再生の細胞源の絞り込みを行い、未分化性および多分化能を検討した。さらに内皮細胞移植キヤリについて検討した。</p>	<p>本研究は、角膜三層毎に研究テーマが異なるが、それぞれのフェーズで角膜全層の再生医療の基盤となる技術を開発した。今後は、これらの基礎技術の有効性及び安全性を動物実験により検討し、角膜全層の再生医療の実用を目指す。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金再生医療実用化研究</p>	<p>32,026,000</p> <p>—</p> <p>免疫抑制剤</p>	
<p>ヒト心臓内多能性幹細胞増殖因子bFGF除去シートのハイブリッド移植療法による心筋再生医療の多施設共同型臨床開発</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>松原 弘明(京都府立医科大学 医学研究科)</p>	<p>我々は、少量のヒト心筋材料よりヒト心筋幹細胞の単離精製・増殖法を世界に先駆けて確立した(国際特許:WO2006/093276)。臨床実用化にむけて、大動物を使用した前臨床試験を実施し、安全性・有効性を検証する。その結果をもとに、臨床試験phaseI/IIaのプロトコルを作成し、世界で初めての重症心不全への心筋再生医療の実現化を目的とする。</p>	<p>臨床試験プロトコル作成と第1相臨床試験:大動物前臨床試験の成績をもとに第1相安全性確認のための第1相臨床試験プロトコルを、先進医療振興財団臨床研究情報センター(CTR)で作成する。低心機能(EF<35%)で心筋梗塞領域の多い、冠動脈バイパス形成術を受けた末期的心不全(虚血性心臓病)を対象に、bFGF除去ゲラチンシート心筋幹細胞移植(約1万個)を組み合わせハイブリッド療法にて心筋再生医療の第1相安全性確認の臨床試験を開始する。</p>	<p>「第1相安全性確認pilot臨床試験」(適格標準)1年 年齢:症例登録時において年齢50歳以上(上限72) 左心機能:前臨床試験のEFにて、35%以下(3) 臨床試験(心不全分類):stage D(4) 臨床症状(心不全重症度):NYHA III&amp;IV(度5) 運動耐バイパス治療適応病変:前項5-2の冠動脈造影法において主要冠動脈に有意狭窄を有し、運動耐バイパス術の適応がある(6) viabilityのある領域:上記冠動脈病変に起因する障害心筋領域で、造影MIRIによる評価において規準が高たれていること</p>	<p>我々が世界に先駆けて開発したFGFシート併用心筋幹細胞移植療法は、心機能改善効果、心筋分化効率、移植細胞生存率などから考慮して世界でも優れた心筋再生医療であると結論される。国際特許も申請しており、今後の第1相安全性確認臨床試験、第2相有効性安全性臨床試験への展開が期待される。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金再生医療実用化研究</p>	<p>50,000,000</p> <p>心不全</p> <p>—</p>
<p>ゲノム解析によるパーキンソン遺伝子同定と創薬・ターゲット研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>戸田 達史(大阪大学大学院医学系研究科)</p>	<p>パーキンソン病(PD)につき1) SNP chipによる全ゲノム関連解析を行い、疾患感受性遺伝子を10個以上同定する。2) 同時に日本で発見された抗PD薬ソニサミドを中心に抗PD薬の反応性、副作用とSNPの関連を明らかにしてターゲット治療法を確立する。3) 同定された疾患感受性遺伝子の機能解析、蛋白構造解析などに基き創薬の薬剤候補化合物探索と日本発のパーキンソン病創薬、をめざす。</p>	<p>1)候補遺伝子関連解析2)500K SNP chipを用いた全ゲノム関連解析3)ソニサミドの効果に関するSNP4) rare variantとターゲット5)病原因子遺伝子6)未知の常染色体劣性発症性PD家系遺伝子7)ソニサミドの抗パーキンソン病の個体差についてパーキンソン病と心臓交感神経機能</p>	<p>ILミルナHap550アレイを用いて、患者約1000人、対照2500人(最終計8296検体)のGenome wide association study (GWAS)を行った。候補遺伝子解析で同定されたα-synuclein領域(P=3.5x10⁻¹⁶)の他に、全く新規の遺伝子が3個明らかになった。ソニサミド(ZNS)有効例・無効例間で同様のSNP chipによる関連解析を行い、効果判定マーカーとなる多型を同定することを試み、内22個以上のSNPがP=10⁻⁵以下を示し、rare variantとしてコーンジェ遺伝子変異が確実なPDリスクであることが明らかになった。また rare variantとしてコーンジェ遺伝子変異が確実なPDリスクであることが明らかになった。致死性劣性遺伝性PD家系における連鎖解析により、新たな候補遺伝子領域を同定し、2個の原因遺伝子候補を見出した。ZNSの効果の個人差を検討し、ZNSは比較的高いL-dopa効果の明らかなる症例で有意な効果を示し、MIBG心筋シンチにて正常値群ではパー2の患者の可能性が高く、遺伝子検査が必要と考えられた。</p>	<p>GWASでは今後多くの疾患感受性遺伝子をおぼろかにしているとともに、rare variantの解析も重要である。非劣性劣性劣性発症性PD家系の原因遺伝子をも同定し、そこからPDの原因の究明、治療法の開発につながる可能性がある。それぞれ患者の、発症年齢、主な症状、臨床症状、薬物反応性について、データベース化を行う。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金再生医療実用化研究(ヒトゲノムターゲット研究)</p>	<p>47,074,000</p> <p>パーキンソン病(PD)</p> <p>—</p>

<p>関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究</p>	<p>平成 20(2008)年 度</p>	<p>鎌谷 直之 (東京女子 医科大学 附属膠原病 リウマチ痛 風センター)</p>	<p>関節リウマチに関する4つの有力な候補遺伝子において、前向きデータを揃いながら他に先駆けてテーラーメイド医療を実験に適用し、テーラーメイド医療のモデルケースとし、さらに標準化を行うことでリウマチ以外の分野においてもテーラーメイド医療の普及を図ることを念頭に置いた実証的研究である。</p>	<p>①臨床的妥当性向上: 探索的研究による研究成果の妥当性向上のために前向きコホートにて追試を行う。②臨床的妥当性確保のための基盤構築: 遺伝子検査の妥当性の評価手法を検討し、評価基準、研究デザインの設計手法の構築を行う。③臨床的有用性確保の検証: 研究項目①で行った遺伝子検査を受けた集団と選けない集団の予後を前向き研究により比較することで、検査の臨床的有用性を検証する。④効果的な薬理: 遺伝子カウニングの臨床的有用性を検証する。⑤効果的な薬理: 遺伝子カウニングの臨床的有用性を検証する。⑥効果的な薬理: 遺伝子カウニングの臨床的有用性を検証する。⑦効果的な薬理: 遺伝子カウニングの臨床的有用性を検証する。⑧効果的な薬理: 遺伝子カウニングの臨床的有用性を検証する。⑨効果的な薬理: 遺伝子カウニングの臨床的有用性を検証する。⑩効果的な薬理: 遺伝子カウニングの臨床的有用性を検証する。</p>	<p>関節リウマチのテーラーメイド医療の実現のため、ロードマップの正しさが示唆された。</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 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラーメイド研究)</p>	<p>40,946,000</p>	<p>—</p>
<p>薬物誘発性肝障害患者のゲノム解析と発症機構研究</p>	<p>平成 20(2008)年 度</p>	<p>鈴木 洋史 (東京大学 医学部附属 病院)</p>	<p>本研究は、東京大学医学部附属病院における薬物誘発性肝障害(DILI)発症症例を薬物血中濃度測定、遺伝子解析を網羅的に実施することで、原因薬剤やDILI発症に関わる遺伝的変因を解明すると共に、DILIの原因薬剤と疑われた薬剤を用いた、基礎研究を実施することで、DILIの発症メカニズムを解明し、適切な個別化薬物治療法を提唱すること、そして創薬における肝毒性評価法を提案することを主たる目的として3年計画で実施されている。</p>	<p>研究2年度目となる平成20年度には、初年度に引き続きDILI症例を集積するとともに、HLA遺伝子を中心とした遺伝子解析、並びに血清中薬物濃度分析、メタボローム解析を実施した。また、血清検体の分析結果からDILIの発症メカニズムや治療法・予防法に関する重要な示唆が得られたため、基礎研究による検討を行った。</p>	<p>平成20年度までの研究により、本研究の主要な目的であるDILI患者のゲノム解析、DILIの発症メカニズム解明の観点から、興味深い結果が得られ始めている。さらに、メタボローム解析を導入することで、DILIの治療法・予防法の開発につながる研究を展開することができた。今後、臨床的に問題となっているDILIに対し、1)遺伝的背景の解明によるDILI発症リスクの低減、2)肝毒性スクリーニングシスの提案、3)DILI発症時の治療法提案、という3つのアプローチから研究を進めることが可能となると期待している。平成21年度には、これらの結果を踏まえ、臨床・基礎の両面から研究を継続する予定である。</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 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラーメイド研究)</p>	<p>41,000,000</p>	<p>薬物誘発性 肝障害</p>
<p>小胞体ストレスによるインスリン分泌障害と糖尿病治療法開発</p>	<p>平成 20(2008)年 度</p>	<p>岡 芳樹(東 北大学 大 学院医学系 研究科)</p>	<p>糖尿病は増え続けている。糖尿病は年々の末に血管合併症をきたす。網膜症による失明は年間3000人以上、腎症のための新規2型血液透析導入は年間13,500人以上となり、血液透析だけでも年間600万円×13,500人=810億円の医療費の増加となる。糖尿病の予防と優れた治療法開発は国民の健康・医療における緊急の課題である。本研究では、β細胞の生存・増殖機構とストレス応答と小胞体ストレスに焦点をあて、新規治療法の開発を目的とする。</p>	<p>小胞体ストレス下で翻訳抑制因子4E-BP1の発現を抑制している転写因子の同定と抑制の分子機構を解明する。さらに、4E-BP1についての第1人者であるカナダ、Sonenberg教授との共同研究を進め、4E-BP1KOマウスも用いて4E-BP1がβ細胞へどのような効果を及ぼすかを明らかにする。4E-BP1の創薬ターゲットとしての可能性に着目する。また、我々が発見した自律神経系を介した臓器間ネットワークに基づき、アテノワロリスを用いたマウスの肝臓のERK経路を活性化し、β細胞を増殖させ糖尿病の治療を試みる。</p>	<p>2008年の研究で、翻訳抑制因子4E-BP1が転写因子ATF4の制御によって慢性小胞体ストレスで誘導され、β細胞を死に至らしめられる。4E-BP1は全く新しい糖尿病治療薬のターゲットであり、さらに研究を進めている。また、我々は神経系による臓器間ネットワークにより、各臓器の代謝が調節されていることを2006年に発見したが、本年度はこの機構を利用して肝臓刺激によりβ細胞を増加させることができると、いわゆる新たな糖尿病治療法を見出し世界の注目を浴びている(Science 2008)。</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 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラーメイド研究)</p>	<p>35,303,000</p>	<p>糖尿病</p>
<p>大規模発現解析より得られた新興酵素タンパク質の機能解析</p>	<p>平成 20(2008)年 度</p>	<p>北風 政史 (国立循環 器病センター 臨床 研究開発部)</p>	<p>心不全は高齢化社会の進行と共に急速に増加しており社会的にも重要な疾患である。しかし、いまだその病態は不明点が多い。また治療法も限られており、新たな治療的の同定が待たれている。近年の遺伝子解析技術の進歩により、疾患をもつ臓器の遺伝子発現を網羅的に解析することが可能となり積極的にこなされている。その膨大なデータの中から創薬対象となる遺伝子を抽出し、詳細に解析を行うことが現在これらの解析を臨床応用に結びつけるための重要な課題である。本研究は、重症心不全患者の心臓の遺伝子発現の詳細な解析から得られた情報をもとに新規の病態遺伝子を発見し、その物質を利用した心不全治療薬をめざす。さらにはこれらの遺伝子産物をもとにした新しい診断薬等の開発をめざすことを目的とする。</p>	<p>重症心不全患者の病態を反映して鋭敏にその遺伝子発現レベルが変化させる新たな遺伝子cardiacMLOK(心臓特異的ミオン経路調節酵素)を同定した。cardiacMLOKは極めて特異的に心臓に発現していた。また、培養細胞を用いた生体外および各種実験動物を使用した生体内での機能解析によって、cardiacMLOKは心臓における収縮構造タンパク質の構築、心臓の収縮性の制御に重要な働きを示すことが示された。これらの作用の分子基盤を明らかにするためにcardiacMLOKにより磷酸化された基質のみ結合する蛋白のスクリーニングを行い新たな結合蛋白の同定に成功した。この新たに同定された結合蛋白およびcardiacMLOKに結合する能力を変化させる、あるいは降着を受けた心筋の回復を促進する機能が存在することが予想され、新たな心不全治療の創薬基盤となると期待される。</p>	<p>重症心不全患者の協力のもとで行われた大規模な遺伝子発現解析により、新規心不全治療薬の標的候補であるcardiacMLOKを同定し、その機能解析を行った。今後さらにcardiacMLOKの分子動態を解析し、その関連分子を含めた蛋白群を標的とした心不全治療薬の開発を行う。</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 基盤推進研究 (ヒトゲノムテ ラーメイド研究)</p>	<p>45,198,000</p>	<p>糖尿病</p>
<p>ランダムアプローチによるエイズ関連疾患に対する新規治療薬の網羅的探索および新規治療薬開発</p>	<p>平成 20(2008)年 度</p>	<p>武部 豊(国 立感染症研 究所 エイズ 研究センター)</p>	<p>HAARTの導入によってエイズは「コントロール可能な慢性疾患」の一つとなりつつあるが、依然様々な問題が山積している。われわれは、耐性ウイルス克服、およびエイズ関連疾患(HIVおよびEBV感染症)に対する治療薬と新規治療薬の開発・同定を目的として研究を行った。</p>	<p>HIV-1EBVタンパク質の生物学的性質を利用して開発したアッセイ系を用いて、 Gag-Gag相互作用やVpr、Nef、EBNA機能阻害するヒット化合物を同定した。高マニース型グリカン特異結合タンパク質の中に、HIV-1 およびHCV双方に対してnMレベルの極めて高い抗ウイルス活性を示す分子を見出した。また、HCVゲノムの保存領域に対する至適siRNAの設計を行い、強力なHCV阻害効果をもつことを確認した。プロテオミクス的手法を用い、REVTANパク質と相互作用するタンパク質ネットワークを明らかにした。 cell-basedのHIV感染増殖アッセイに加え、ウイルスおよび関連宿主タンパク質の構造情報・生物学的性質を利用してアッセイ系を樹立し、それをベースとする新しいクラスの阻害剤候補が同定された。しかし、多くのヒット化合物は高濃度でしか有効でなく、今後の最適化作業が必要と考えられる。同定された糖鎖結合タンパク質は、広範囲エンベロープウイルスに対して極めて高い抗ウイルス活性を示すことから、microbicideなどとしての応用が期待される。</p>	<p>ウイルスタンパク質の性質を利用した新規阻害剤スクリーニング系の開発と、それによるスクリーニングによって、エイズおよびエイズ関連疾患に対するいくつかのシス化合物が同定された。特にHIV-1、HCV双方に対して極めて強力な抗ウイルス活性をもつ分子(糖鎖結合タンパク質)が同定された。また、抗ウイルス核酸医薬創製のための至適siRNA設計のアルゴリズムが開発され、その有効性が示された。</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 基盤推進研究 (改訂創薬総合 研究)</p>	<p>27,000,000</p>	<p>エイズ</p>
<p>人工酵素運搬体の臨床応用に関する研究</p>	<p>平成 20(2008)年 度</p>	<p>堀之内 宏 彦(慶應義 塾大学医学 部 外科)</p>	<p>人工酵素運搬体であるヘモグロビン小胞体(HbV)のGLP試料を用いて物の評価動物を用いて生体反応性及び治療有効性を検討し、GMP製剤製造法を検討した。</p>	<p>小角散乱X線・特殊分光法、電極法などを用い小胞体内部の物を評価。HbV反復投与による代謝をモニターして評価。HbV投与後誘導される免疫抑制細胞の形質を明らかにする。動物を用い、長期生存後の組織学的変化、制御不能出血に対する効果、周術期の回復効果、体外循環での評価、臓器移植での検討、脂肪の減重工程管理向上法の検討、幹細胞物質に対する新しい減重技術の開発、臨床試験に適用可能な治療モデルを策定した。</p>	<p>HbVは他の生理活性ガスとの関与し、病的状態でも生体に有利に働く可能性のある代謝、免疫系への変化は許容範囲内であり、長期生存出血に対する治療、移植治療への展開が可能と考えられた。GMP製剤の開発に当たり、減重技術の確立が最大の課題で高圧による減重技術を開発させるべきである。</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 基盤推進研究 (改訂創薬総合 研究)</p>	<p>32,000,000</p>	<p>GMP製剤</p>

